

N° d'Ordre :

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITÉ DJILLALI LIABES DE SIDI BEL ABBES

FACULTÉ DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE

Mémoire

De fin d'études pour l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la nature et de la vie (S.N.V.)

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Biochimie – Immunologie

Intitulé du thème :

**Etude des aspects épidémiologiques, cliniques
et thérapeutiques du cancer mammaire dans la
Wilaya de Sidi Bel Abbés**

Présenté par : Melle BENT MEKKI Mimouna

Melle BENZINA Aicha Ikram

Mémoire soutenu devant l'honorable jury composé de :

Président de jury : **Mme** HARIR Noria (Professeur/UDL/SBA)

Examineur : **Mr** DIAF Mustapha (M.C.A/UDL/SBA)

Examineur : **Mme** ZEMRI Khalida (M.C.A/UDL/SBA)

Promoteur : **Mme** ZEGGAI Souad (M.A.A/UDL/SBA)

Co-Promoteur : **Melle** Elmhedji Douniazed (Doctorant/UDL/SBA)

Année universitaire 2020 - 2021

Session : « Juin »

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

*Nous tenons à remercier sincèrement Mme : **ZEGGAI Souad** qui, en tant qu'encadreur de mémoire, s'est toujours montrée à l'écoute et très disponible tout au long de la réalisation de ce travail. Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude tout en vous témoignant notre respect. Merci.*

*Nous tenons à remercier sincèrement notre responsable de formation Pr : **HARIR Noria** pour l'aide et le temps qu'elle a bien voulu nous consacrer.*

*Ainsi, nous remercions notre co-encadreur, la doctorante **ELMEHADJI Dounia zed** qui nous a vraiment aidés dans notre recherche par son orientation et son soutien.*

Nos vifs et sincères remerciements vont à tous ceux qui nous ont aidés et soutenus afin de concrétiser ce travail. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de nos sentiments les plus sincères et les plus affectueux.

Nous tenons à remercier tous nos enseignants de notre cursus universitaire, ils ont consenti beaucoup de sacrifice pour nous assurer un encadrement de qualité.

Merci à tous





Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

A l'être qui m'est plus cher au monde, à ma mère, à qui aucune dédicace ne saurait exprimer l'affection et l'amour que j'éprouve pour elle .Puisse ce travail être la récompense de tes soutiens moraux et de tes sacrifices .Que dieu te garde et t'accorde. Une parfaite santé et bonheur en permanence. Pour que tu restes la splendeur de ma vie.

A mon père ; qu'il trouve dans ce travail le fruit de ses sacrifices consenties pour mon éducation et l'expression de mon amour et de ma gratitude pour sa bienveillance dont m'a toujours entouré. Puisse Dieu te prêter longue vie, santé et bonheur.

*Une spéciale dédicace à mes frères et mes sœurs : [Khadidja](#), [Leila](#),[Mustapha](#), [Redouane](#).
Je dédie particulièrement ce travail à toute ma famille « [BENZINA](#) » et la famille de ma mère
«[MAAROUF](#)»*

A ma Meilleure amie proche de tous les temps « Hanane », je te dis merci pour ta confiance et ton amitié et pour tous les bons moments que j'ai passée avec toi et les bons souvenirs qui seront gardés dans ma mémoire toute la vie

*Je te souhaite un avenir brillant, rempli de bonheur, de réussite et de sérénité
A tous mes collègues et mes enseignants durant tout mon cursus, merci d'être là pour les moments difficiles.*

A toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Benzina Aïcha Ikram





Dédicaces

À mes parents, (*Mekki**Fatiha*)

Je souhaite à tout individu d'avoir la chance de s'éveiller, de grandir et de murir auprès des parents comme vous. Un havre de paix, un nid d'amour, un berceau d'équilibre, une école de vie, voilà ce que vous êtes. Merci pour votre soutien sans relâche et votre amour à outrance. Pendant ces 05 années, je ne vous ai pas toujours rendue la vie facile mais cela ne vous a pas empêché de toujours répondre présents quand j'en avais besoin. Des remerciements qui ne sont pas seulement pour ces 05 dernières années universitaires mais pour mes 23 ans de vie. Je sais que, par cet écrit, vous êtes fiers de moi, mais sachez qu'en réalité, c'est de vous que vous devez être fiers. Car la personne que je suis aujourd'hui n'est que le résultat de votre éducation, de vos valeurs et de votre amour, et ne l'oubliez jamais, « Je vous aime ».

*À mes frères et sœurs, les prunelles de mes yeux : *Reda*, *Ibrahim*, *Othmen*, *Kheira* et *Soumia*
Pour votre présence et votre participation active durant mes longues années d'études, pour votre soutien inébranlable et votre compréhension. Merci. Pour tous les bons moments passés tous ensembles et ceux à venir. Pour tout votre amour. Je suis tellement chanceuse de vous avoir dans ma vie. Simplement parce que vous êtes les uniques et les irremplaçables. Je vous aime.*

*À mon binôme et chère ami *Ikram*, ça m'a fait énormément plaisir de travailler avec toi*

*Une spéciale dédicace à mon petit porte bonheur "*Iyed*"*

À tous mes camarades de la promotion (Master 2 Biochimie immunologie 2020/2021) nous avons partagé durant ces 05 ans tant de choses ensemble, je vous en remercie.

À tous les patientes et patients atteints du cancer du sein.

À tous ceux qui se battent pour faire avancer la recherche en cancérologie.

Bent mekkiMimouna



Résumé

Le cancer du sein occupe chez la femme la première place en termes d'incidence et de mortalité dans le monde et aussi, en Algérie.

Dans ce contexte épidémiologique et dans la quête de cerner tous les facteurs intervenants dans la survenue de ce type de cancer, nous avons mené une étude rétrospective sur 187 patientes atteintes de cancers mammaires dans la période allant de Janvier 2019 jusqu'à Décembre 2020 dans le service d'Oncologie Médicale du Centre de la Lutte Contre le Cancer (CAC) de Sidi Bel Abbés.

Le but de cette étude était de déterminer le profil épidémiologique, clinique, histo-pathologique ainsi que la prise en charge thérapeutique du cancer mammaire dans la Wilaya de Sidi Bel Abbés.

Notre travail nous a permis de soulever les résultats suivants ; d'abord, la moyenne d'âge de notre population est estimée à $52,02 \pm 15,24$ ans, et la tranche d'âge la plus touchée est celle des cancéreuses âgées de plus de 60 dont le taux est de l'ordre de (25,13%). Ensuite, pour la majorité des cas recensés, la tumeur mammaire a affecté plus le sein droit que le sein gauche avec un taux de (54,55%).

En outre, Selon la classification TNM, les tumeurs classées T2 étaient les plus fréquentes, elles représentaient (38,5%), ainsi, le carcinome canalaire infiltrant (CCI) était le type histologique le plus répondu avec une estimation de (49,73%), et encore la majorité des tumeurs étaient de grade II dans (57,22%) des cas ; ces dernières sont qualifiées de mauvais pronostic.

La caractérisation hormonale des tumeurs rencontrées chez notre série d'étude indique que le statut hormonal RE+RP+ était surexprimé chez (70,5 %) et l'oncogène HER2 était surexprimé chez (34,2%) cas. De plus, parmi les 187 patientes recensées dans notre étude, (22,5%) des cas ont présenté un état métastatique et l'organe le plus envahi par les métastases était l'os.

Sur le plan thérapeutique, qui est de type multidisciplinaire et qui repose, souvent, sur une stratégie associant plusieurs traitements à la fois: la chirurgie, la chimiothérapie, la radiothérapie, l'hormonothérapie et la thérapie ciblée, nous avons pu déterminer que l'approche thérapeutique associant la chimiothérapie à une thérapie ciblée ou à une hormonothérapie ou même à une radiothérapie reste la modalité la plus utilisée (77,01%).

En conclusion, il semblerait que le diagnostic précoce et la prise en charge adéquate dans le plus bref délai sont des garants incontestables d'une espérance de vie meilleure et d'une évolution favorable sans complications à court et à long terme.

Mots clés : Cancer du sein, profil épidémiologique, clinique, approches thérapeutiques.

Abstract

Breast cancer is the most common cancer in women in terms of incidence and mortality in the world and also in Algeria.

In this epidemiological context and in the quest to identify all the factors involved in the occurrence of this type of cancer, we conducted a retrospective study on 187 patients with breast cancer in the period from January 2019 to December 2020 in the Department of Medical Oncology of the Center for the Fight against Cancer (CAC) of Sidi Bel Abbés.

The aim of this study was to determine the epidemiological, clinical, histo-pathological profile as well as the therapeutic management of breast cancer in the Wilaya of Sidi Bel Abbés.

Our work allowed us to raise the following results; first, the average age of our population is estimated at 52.02 ± 15.24 years, and the most affected age group is that of cancer patients aged over 60 whose rate is about (25.13%).

Then, for the majority of cases, the breast tumor affected more the right breast than the left breast with a rate of (54.55%).

In addition, according to the TNM classification, tumors classified as T2 were the most frequent, they represented (38.5%), thus, the infiltrating ductal carcinoma (IDC) was the most responded histological type with an estimate of (49.73%), and still the majority of tumors were grade II in (57.22%) of cases; the latter are qualified as poor prognosis.

The hormonal characterization of the tumors encountered in our study series indicates that RE+RP+ hormonal status was overexpressed in (70.5%) and HER2 oncogene was overexpressed in (34.2%) cases. Moreover, among the 187 patients in our study, (22.5%) of the cases presented a metastatic state and the organ most invaded by metastasis was the bone.

On the therapeutic plan, which is of multidisciplinary type and is based, often, on a strategy combining several treatments at the same time: surgery, chemotherapy, radiotherapy, hormonal therapy and targeted therapy, we were able to determine that the therapeutic approach combining chemotherapy with targeted therapy or hormonal therapy or even radiotherapy remains the most used modality (77.01%).

In conclusion, it would seem that early diagnosis and adequate management in the shortest possible time are undeniable guarantees of a better life expectancy and a favorable evolution without short and long term complications.

Key words: Breast cancer, epidemiological profile, clinical, therapeutic approaches.

الملخص

سرطان الثدي هو أكثر السرطانات شيوعا بين النساء من حيث معدل الإصابة و الوفيات في العالم و أيضا في الجزائر . في هذا السياق الوبائي و في السعي لتحديد جميع العوامل التي تدخل في حدوث هذا النوع من السرطان ، أجرينا دراسة بأثر رجعي على 187 مريض بسرطان الثدي في الفترة من يناير 2019 إلى ديسمبر 2020 في قسم طب الأورام بمركز مكافحة السرطان بسيدي بلعباس .

الهدف من هذه الدراسة هو تحديد الخصائص الوبائية و السريرية و النسيجية المرضية و كذلك التدبير العلاجي لسرطان الثدي في ولاية سيدي بلعباس .

سمح لنا عملنا برفع النتائج التالية ؛ أولا ، يقدر متوسط عمر السكان لدينا ب $52,02 \pm 15,24$ سنة و الفئة العمرية الأكثر تضررا هي فئة مرضى السرطان الذي تزيد اعمارهم عن 60 سنة و الذين تبلغ نسبتهم حوالي (25,13%). ثم بالنسبة لغالبية الحالات ، كان ورم الثدي يصيب الثدي الأيمن أكثر من الثدي الأيسر بنسبة (54,55%). بالإضافة الى ذلك ، ووفقا لتصنيف TNM كانت الاورام المصنفة على أنها T2 هي الأكثر شيوعا ، حيث مثلت (38,5%) ، وبالتالي كان السرطان الأفتية الإرتشاح IDC هو النوع النسيجي الأكثر استجابة بنسبة (49,73%) ، ولا تزال غالبية الأورام من الدرجة الثانية في (57,22%) ، من الحالات يتم تصنيف الأخير على أنه تشخيص سيئ.

يشير التوصيف الهرموني للأورام التي تمت مواجهتها في سلسلة دراستنا إلا ان الحالة الهرمونية ل+RP+RE تم التعبير عنها بشكل مفرط في (70,5%) و ان الجين الورم HER2 كان مفرطا في التعبير (34,2%) من الحالات . علاوة على ذلك، من بين 187 مريضا في دراستنا (22,5%) من الحالات ظهرت عليهم حالة نقائل و كان العضو الأكثر غزوا للورم الخبيث هو العظام .

على الخطة العلاجية و التي تكون من نوع متعدد التخصصات و تقوم في كثير من الأحيان على :

بناءا على استراتيجية تجمع بين عدة علاجات في نفس الوقت ، الجراحة و العلاج الكيميائي و العلاج الإشعاعي و العلاج الهرموني و العلاج الموجه ، تمكنا من تحديد ان النهج العلاجي الذي يجمع بين العلاج الكيميائي و العلاج الموجه أو العلاج الهرموني أو حتى العلاج الاشعاعي يظل الطريقة الأكثر استخداما (77,01%).

في الختام ، يبدو ان التشخيص المبكر و الإدارة المناسبة في أقصر وقت ممكن هي ضمانات لا يمكن انكارها لتحسين متوسط العمر المتوقع و تطور ملائم بدون مضاعفات قصيرة و طويلة الأجل .

الكلمات المفتاحية : سرطان الثدي ، الملامح الوبائية ، الأساليب السريرية و العلاجية

Table des matières

Remerciements

Dédicace

Résumé

Abstract

المخلص

Table des matières

Liste des abbreviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction **01**

Partie 1 : Revue bibliographique

Chapitre I : Caractérisation clinique du cancer mammaire

I. 1. Définition 06

I .2. Aperçu historique 06

I .3 Processus de la carcinogenèse 08

I .3.1 l'Angiogenèse 09

I .3.2. Invasion et dissémination tumorale 10

I .4. Localisation 12

I .4.1.Les cancers in situ 12

I .4.2. Les carcinomes infiltrants 12

I .5. Classifications 13

I .5.1. Types histologiques 13

a. Cancer du sein in situ 13

• Carcinome canalaire in situ 13

• Carcinome lobulaire in situ 13

b- Cancer du sein infiltrant 13

• Carcinome canalaire infiltrant 13

• Carcinome lobulaires infiltrant 14

• Carcinomes tubulaires 14

• Carcinome eribiforme	14
• Carcinome mucineux	14
• Carcinome médullaire	14
• Carcinome papillaire	14
I .5.2.Classification anatomique	15
I .5.2.1. Classification clinique TNM	15
I .5.2.2.Grade SBR (SCARFF BLOOM ET RICHARDSON)	18
I .5.3.Classification moléculaire	20
I .5.3.1.Sous-type luminal A	20
I .5.3.2.Sous-type luminal B	21
I .5.3.3.Sous-type HER2	21
I .5.3.4.Sous-type basal-like	21
I .5.3.5.Sous-type normal-like	21
I .5.3.6.Claudin-low	21
I .6.Les symptômes	22
I .7. Biomarqueurs tumoraux du cancer du sein	23
I .7.1.Biomarqueurs d'intérêt thérapeutique	23
I .7.1.1.Récepteurs hormonaux	23
• Récepteurs aux oestrogènes	23
• Récepteur à la progestérone	23
I .7.1.2.Anti-HER2	23
I .7.1.3.Antigène Ki67	24
Chapitre II : Caractérisation épidémiologique du cancer mammaire	
II.1 Epidémiologie descriptive	26
II .1.1 Incidence et mortalité	26
II .1.2 Dans le monde	27
II .1.3 En Europe	28
• En France	28
II .1.4 En Afrique	29
• En Algérie	30

II.2 . Epidémiologie analytique	34
II.2.1. Facteurs de risque	34
II.2.1.1 .Facteurs de risque personnels	34
II.2.1.1.1.Age	34
II.2.1.1.2.Sexe	35
II.2.1.1.3.Les Antécédents personnels	35
II.2.1.2 .Facteurs de risque physiologiques	35
II.2.1.2.1.Multiparité et âge précoce à la première maternité	35
II.2.1.2.2.Allaitement maternel	35
II.2.1.2.3. La ménopause	36
II.2.1.3. Facteurs hormonaux	36
II.2.1.3.1. Exposition aux œstrogènes	36
II.2.1.3.2 .Traitement hormonal substitutif	36
II.2.1.3.3. Contraceptifs oraux	36
II.2.1.4 .Facteurs liés aux habitudes de vie et nutrition	37
II.2.1.4 .1.Aliments et nutriments	37
II.2.1.4 .1.1.Consommation des fruits et légumes	37
II.2.1.4 .1.2.Lait et produits laitiers	38
II.2.1.4 .1.3.Viandes, volailles et poissons	39
II.2.1.4.1.4. Fibres alimentaires	39
II.2.1.4.2. Obésité	40
II.2.1.4.3 .Activité physique	40
II.2.1.4.4 .Statut socio-économique et habitudes de vie	40
II.2.1.4.4.1.Statut socio-économique	40
II.2.1.4.4.2.Tabac	40
II.2.1.4.4.3.Consommation d'alcool	41
II.2.1.4.5.Facteurs environnementaux et radiations ionisantes	41
II.2.1.4.5.1.Exposition à des produits chimiques et polluants	41
II.2.1.4.5.2.Facteurs sanitaires Exposition aux radiations ionisantes	41
II.2.1.4.5.3.Densité mammographique	41
II.2.1.5.Maladies bénignes du sein	42
II.2.1.6 .Facteurs génétiques	42
• Mutation des gènes BRCA1 et BRCA2	42

• Autres mutations	43
• Chek point kinase 2 (CHEK2)	43
• Tumor Protein 53 (TP53)	44
• Ataxia Telangiectasia Mutated (ATM)	44
• BRCA1 Interacting Protein 1 (BRIP1)	44
• Partner And Localizer of BRCA2 (PALB2)	44

Chapitre III : les approches thérapeutiques du cancer mammaire

III .1.Diagnostic	47
III .1.1.Diagnostic clinique	47
III .1.2.Diagnostic paraclinique	47
III .1.2.1.Mammographie diagnostique	47
III .1.2.2.Échographie	47
III .1.2.3.Imagerie par résonance magnétique (IRM)	48
III .1.2.4.Prélèvement et examen anatomopathologique	48
III .1.3.Diagnostic differential	48
III .2.Dépistage	49
III .3. Traitement de cancer du sein	50
III .3.1.But de traitement	51
III.4. Traitement locorégionaux	51
III.4. 1.Chirurgie	51
III.4.1.1.Mastectomie	51
III.4.1.2.Tumorectomie	53
III.4. 1.3 Effets indésirables de la chirurgie	53
III.4.2 Le curage axillaire	54
III.4.2. 1 Limites de la technique	54
III.4. 3 Le ganglion sentinelle	55
III.4. 4 Radiothérapie	56
III.4. 4.1 Effets indésirables de la radiothérapie	59
III.5. Traitement généraux	59
III.5.1 Chimiothérapie	59
III.5.1.1 Chimiothérapie néoadjuvante	59

III.5.1.2 Chimiothérapie adjuvante	60
III.5.1.3. protocole de la chimiothérapie adjuvante et néoadjuvante	61
III.5.1 .4 Effets indésirables de la chimiothérapie	63
III .5.2 Les thérapies ciblées	63
III .5.2.1 Traitement du récepteur HER2	63
III .5.2.2 Traitement anti-angiogénique	65
III.5.3 Hormonothérapie	65
III.5.3.1 Les anti-œstrogènes	67
III.5.3.2 Les inhibiteurs de l'aromatase	67
III.5.3.3 La suppression ovarienne	67
III.5.3.4 Effets secondaires de l'hormonothérapie	68
III.5.4 Immunothérapie	69
III.5.4.1 Administration des anticorps monoclonaux ciblant la tumeur	69
III.5.4.2 Transfert des lymphocytes T et cellules dendritiques	70
III.5.4.3 Inhibition des voies immunosuppressives	71
III.5.4.3 Les vaccins	71
III.5.4.3.1 Modulateurs du système immunitaire	72
III.5.4.3.2 Thérapies combinées	72
III.5.4.3.3 Effets indésirables	73

Partie 2 : Partie expérimentale

Population et methods

1. Objectif de l'étude	76
2. Type de l'étude	76
3. Population et recrutement	76
• Critères d'inclusion	76
• Critères d'exclusion	76
4. Déroulement de l'étude	77
• Paramètres anatomopathologiques	77
• Paramètres immunohistochimiques (IHC)	77
• Paramètres anthropométriques	77

• Paramètres épidémiologiques	77
• Paramètres de classification	77
• Paramètres thérapeutiques	77
5. Gestion des données et analyse statistique	78
6. Considération éthiques	78
Résultats et discussion	
I. Résultats	
1. Volet épidémiologique	80
1.1. Répartition du CS selon l'âge des patients	80
1.2. Répartition du CS selon les antécédents familiaux de la maladie	81
1.3. Répartition du CS selon le statut hormonal de la patiente	82
1.4. Répartition du CS selon la pratique de l'allaitement	83
1.5. Répartition du CS selon la prise des contraceptifs oraux	84
1.6. Répartition du CS selon la parité des patientes	85
1.7. Répartition du CS selon l'IMC des patients	86
2. Volet Clinique	87
2.1. Répartition du CS selon la localisation de la tumeur	87
2.2. Répartition des patientes selon la taille clinique de la tumeur	88
2.3. Répartition du CS selon le grade SBR	89
2.4. Répartition du CS en fonction des types histologiques	90
2.5. Répartition du CS selon l'envahissement ganglionnaire	91
2.6. Répartition des cas de cancer mammaire en fonction de la présence ou de l'absence de métastases	92
2.7. Répartition des patients selon la localisation des métastases	93
2.8. Répartition du CS en fonction de l'expression des Récepteurs Hormonaux	94
2.9. Répartition des patientes en fonction de la surexpression de l'oncogène HER2	95
3. Volet thérapeutique	96
3.1. Répartition du CS selon la prise en charge chirurgicale	96
3.1. Répartition du CS selon les différentes approches thérapeutiques seules ou combinées	97
3.2. Répartition du CS selon la prise en charge chimiothérapeutique	98

II. Discussion générale	99
Conclusion	103
Références bibliographiques	
Annexes	

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique.

AGPI n-3 : Acides gras polyinsaturés n-3

AGPI n-6 : Acides gras polyinsaturés n-6

AICR : American Institute for Cancer Research

AICR : American Institute for Cancer Research

ATM : Ataxia Telangiectasia Mutated

BPC : Biphényle polychloré

BRCA 1: Breast cancer gene 1

BRCA 2: Breast cancer gene 1

BRIP1 :BRCA1 Interacting Protein 1

CCI : Carcinome Canalaire Infiltrant

CCIS: Cancer Canalaire In Situ.

CGHFBC: Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer

CHEK2 :Chek point kinase 2

CINS : Carcinome Infiltrant Non Spécifique

CLI : Carcinome lobulaire infiltrant

CLIS : Cancer lobulaire in situ.

Cm : Centimètre.

CO : Contraceptifs oraux

CS : Cancer du sein

DDT : Dichlorodiphényltrichloroéthane

EGFR : Récepteur du facteur épidermique.

ERBB2 : Receptor tyrosine kinase 2

FISH : Hybridation in situ en fluorescence

Gy : Gray

HER2: Human Epidermal Growth Factor receptor 2

HTS : Hormonothérapie de substitution

I3C : Indole-3-carbinol

IA : Inhibiteurs de l'aromatase.

IHC : Immunohistochimie

IMC : Indice de masse corporelle

INCa : Institut National du Cancer.

IRM : Imagerie par résonance magnétique.

Ki67 : Kinase 67

mm : Millimètre

OMS : Organisation mondiale de la santé

PALB2 : Partner And Localizer of BRCA2

RE : Récepteur à oestrogène.

RH : Récepteurs hormonaux.

RP : Récepteur à progestérone.

SBR : Scarff Bloom et Richardson.

THM : Traitement hormonal de la ménopause

TNM: Tumor, Nodes, Metastasis.

TP53 : Tumor Protein 53

UICC : Union Internationale Contre le Cancer.

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

WCRF : World Cancer Research Fund

Liste des figures

Figure 1: Etapes de la carcinogenèse	08
Figure 2: L'angiogenèse tumorale	09
Figure 3: Déterminants moléculaires des différentes étapes de la cascade métastatique	11
Figure 4: Localisation du cancer mammaire	12
Figure 5: Coupes histologiques des carcinomes mammaires de type, carcinome canalaire in situ (CCIS) (A), Carcinome canalaire infiltrant (CCI) (B), Carcinome lobulaire in situ (CLIS) associé au carcinome lobulaire infiltrant (CLI) (C)	14
Figure 6: Coupes histologiques des carcinomes invasives de type, carcinome mucineux (A), carcinome tubulaire (B), carcinome papillaire (C), carcinome cribriforme (D), carcinome médullaire (E)	15
Figure 07: Carte mondiale représentant l'épidémiologie du cancer mammaire	26
Figure 08: Taux de mortalité par le cancer du sein dans le monde	28
Figure 09: Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 -Volume 1-tumeurs solides.	29
Figure 10: Les 03 Réseaux Régionaux des Registres de Cancer en Algérie (service d'épidémiologie et de médecine prévention de Sétif.	31
Figure 11: Comparaison des incidences standardisées du cancer du sein de quelques registres du réseau Est et Sud Est de l'Algérie.	31
Figure 12: Répartition de l'incidence standardisée du cancer du sein par tranche d'âge chez les deux sexes, réseau Est et Sud Est.	32
Figure 13: Risque de cancer du sein / ovaire.	43
Figure 14: Autopalpation des seins.	50
Figure 15: Mastectomie radicale modifiée.	52
Figure 16: Mastectomie totale.	52
Figure 17: Chirurgie mammaire conservatrice.	53
Figure 18: Signes cliniques d'un lymphœdème.	54
Figure 19: Identification puis exérèse du ganglion sentinelle.	55
Figure 20: Méthode combinée de détection du ganglion sentinelle.	56
Figure 21: Radiothérapie externe	56

Figure 22: Curiethérapie interstitielle contre le cancer du sein et exemple de plan de traitement 3D indiquant la cible, les applicateurs et les organes critiques.	57
Figure 23: Lésions de l'ADN par les effets directs et indirects des rayonnements ionisants	57
Figure 24: Cibles des anticorps monoclonaux et des inhibiteurs de tyrosine kinase dans les nouveaux traitements du cancer du sein.	64
Figure 25: Mécanisme d'action du tamoxifène et des inhibiteurs de l'aromatase.	68
Figure 26: Différents Anticorps monoclonaux.	70
Figure 27: Les mécanismes de l'immunothérapie à base d'anticorps monoclonaux.	70
Figure 28: Mécanisme d'action des anti-PD1.	71
Figure 29: Les quatre nœuds à cibler pour activer l'immunothérapie.	73
Figure 30: Répartition du CS selon l'âge des patientes.	80
Figure 31: Répartition selon les antécédents familiaux de la maladie.	81
Figure 32 : Répartition du CS selon le statut hormonal.	82
Figure 33: Répartition du CS selon la pratique de l'allaitement.	83
Figure 34: Répartition du CS selon la prise des contraceptifs oraux.	84
Figure 35: Répartition du CS selon l'IMC des patientes.	86
Figure 36: Répartition du CS selon la localisation de la tumeur.	87
Figure 37: Répartition du CS selon le grade SBR.	89
Figure 38: Répartition du CS en fonction des types histologiques.	90
Figure 39: Répartition du CS selon l'envahissement ganglionnaire.	91
Figure 40: Répartition des cas de cancer en fonction de la présence ou de l'absence de métastases.	92
Figure 41: Distribution des patientes selon la localisation métastatique.	93
Figure 42: Répartition du CS en fonction de l'expression des RH.	94
Figure 43: Répartition des taux de cancer en fonction la surexpression de l'oncogène HER2.	95
Figure 44: Répartition des patientes selon l'acte chirurgical.	96
Figure 45: Distribution des patientes selon le type de traitement.	97
Figure 46: Répartition des patientes bénéficiant de différents types de chimiothérapie.	98

Liste des tableaux

Tableau N°01: Historique du cancer du sein.	07
Tableau N°02: Classification TNM.	16
Tableau N°03: Regroupements de la classification TNM selon les stades de l'AJCC.	18
Tableau N°04: Tableau représentant la description de chaque grade du cancer du sein.	20
Tableau N°05: Caractéristiques des sous-types moléculaires de cancer du sein.	22
Tableau N°06: Incidences ajustées apparaissant sur les registres d'Afrique du Nord.	30
Tableau N°07: Données d'incidence des principales localisations (Réseau Est et Sud est) chez la femme.	33
Tableau N°08: Incidence du cancer de sein dans les deux sexes, Réseau Est et Sud-est.	34
Tableau N°09: Liste des gènes connus de susceptibilité au cancer du sein à haut et à moyen et à faible risque.	45
Tableau N°10: Les diagnostics différentiels et les symptômes selon l'âge.	49
Tableau N°11: Protocoles de chimiothérapie en adjuvant.	61
Tableau N°12: Protocole de chimiothérapie adjuvant et néo-adjuvant.	62
Tableau N°13: Indication des différentes hormonothérapies.	66
Tableau N°14: Effets secondaires des médicaments utilisés en hormonothérapie adjuvante du cancer du sein.	69
Tableau N°15: Répartition du CS selon la parité des patientes.	85
Tableau N°16: Répartition des patientes selon la taille clinique de la tumeur.	88

INTRODUCTION

Le cancer du sein exige notre attention permanente, puisqu'il s'agit d'un domaine en perpétuelle évolution et représente un axe fort de recherche. Selon les données mondiales, le cancer du sein, représente le premier cancer de la femme en termes d'incidence et de mortalité **(Nait Behloul, 2018)**

Il bénéficie de la prise en charge la plus optimale grâce à une détection précoce et des traitements de plus en plus adaptés et d'ailleurs la mortalité par cancer du sein tend à diminuer ces dernières années. Malgré cela, il demeure la première cause de mortalité par cancer chez les femmes dans tous les pays et reste donc un réel problème de santé publique **(Jéhannin-Ligier et al., 2018)**.

Les taux d'incidence varient de près de 4 fois dans diverses régions du monde, avec des taux allant de 27 pour 100 000 en Afrique Centrale et en Asie de l'Est à 96 pour 100 000 en Europe Occidentale. Des taux d'incidence plus élevés ont été notés dans les pays ayant des programmes de dépistage établis. C'est le cancer le plus souvent diagnostiqué en Afrique chaque année, avec environ 63.100 décès par cancer en 2012. La raison possible de l'incidence croissante a été suggérée comme l'adoption d'habitudes occidentales, en particulier dans la population urbaine **(Kantelhardt et al., 2015 ; Akarolo-Anthony et al., 2010)**.

En Algérie, le cancer du sein vient en tête des cas de cancer avec 6625 nouveaux cas diagnostiqués en 2012. **(Terki et al., 2015)**.

Il est difficile de définir la cause exacte du cancer du sein mais les études cliniques, expérimentales et épidémiologiques, ont clairement démontré le caractère hormono-dépendant du cancer du sein et plusieurs facteurs relatifs au statut hormonal ont été trouvés associés au risque de cette pathologie. Parmi ces facteurs nous citons : les facteurs génétiques et hormonaux (exogène, endogène), les facteurs liés à la reproduction et les facteurs liés au mode de vie (obésité et surpoids, consommation d'alcool et manque d'exercice physique...)
(Lacey, 2009).

Inversement, le risque de cancer du sein est diminué par un allaitement prolongé et une activité physique régulière.

Selon la Société américaine du cancer environ 75% des cancers sont le produit de l'environnement et des styles de vie. De plus, il est soutenu par certains chercheurs qu'entre 30% à 40% des cancers pourraient être prévenus par une meilleure alimentation. En effet, il semble que la consommation élevée de certains aliments et la faible consommation des autres aliments peuvent diminuer les risques de développer un cancer **(Kerry, 2012)**

Dans ce sens, ce modeste travail de recherche a donc pour objectifs de :

- Diffuser les connaissances actuelles concernant le cancer du sein afin de mettre la lumière sur cette maladie.
- Estimer la fréquence et l'évolution du cancer du sein dans la Wilaya de Sidi Bel Abbés.
- Identifier et de caractériser ses différents paramètres cliniques, histopathologiques et thérapeutiques.
- Identifier et de rechercher les différents facteurs de risque communs entre les patientes de notre population d'étude.

Pour ce faire, nous avons réalisé une étude rétrospective à visée épidémiologique sur 187 participantes fréquentant le service d'oncologie du Centre de la Lutte Contre le Cancer de Sidi Bel Abbés. Au cours de notre approche, nous avons focalisé l'attention sur plusieurs paramètres pouvant être liés directement ou indirectement au cancer mammaire à savoir : Les facteurs hormonaux (l'âge ménarche , la parité, la ménopause...) les antécédentes médicaux/chirurgicaux, certaines mutations génétiques , ainsi que Les facteurs cliniques et pathologiques comme le type histologique, le grade histologique, les métastases ganglionnaires qui peuvent servir comme facteurs pronostiques et prédictifs de la réponse à une thérapie adjuvante (**Tavassoeli et al., 2003**).

Nos données ont été colligées à partir des dossiers médicaux des patientes archivés au niveau du service d'Oncologie Médical du Centre de la Lutte Contre le Cancer de Sidi Bel Abbes.

Afin de structurer notre mémoire de façon à répondre à la problématique tracée au début, nous avons subdivisé notre mémoire en trois parties : introduction, population et méthodes, résultats et discussions.

La première partie est consacrée à la revue de la littérature. Elle comporte, une synthèse des connaissances sur l'histologie et la physiologie du CS ainsi que sa description épidémiologique (sa fréquence dans le monde, en Afrique et en Algérie). Nous nous sommes aussi intéressées à la composante « facteurs de risque » d'une manière détaillée afin d'éclaircir son incrimination dans la survenue de CS. En plus, nous avons consacré tout un chapitre sur le diagnostic et les différentes approches thérapeutiques proposées.

La seconde partie c'est la démarche expérimentale, qui consiste en la collecte des données suite à un dépouillement des dossiers médicaux au niveau du Centre de la Lutte Contre le Cancer de la Wilaya de Sidi Bel Abbés.

La troisième et la dernière partie renferme la présentation, l'analyse et la comparaison de nos résultats avec ceux de la littérature.

PARTIE 1:

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I : CARACTERISATION CLINIQUE DUCANCER MAMMAIRE

I. 1. Définition

La notion de « cancer du sein » relève d'une nomenclature générique qui fait référence à tout un ensemble de prolifération néoplasique de la glande mammaire qui diffère tant du point de vue histologique qu'en ce qui concerne leur comportement évolutif.

Le terme de cancer du sein ne désigne que les tumeurs malignes potentiellement agressives du sein tandis que le terme de « tumeur du sein » désigne à la fois les tumeurs malignes et les tumeurs bénignes.

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

Comme pour l'ensemble des cancers, en l'absence de traitement, les cellules cancéreuses prolifèrent et vont se disséminer tout d'abord dans les vaisseaux lymphatiques de la région sous le bras et au-dessous de la clavicule, puis dans d'autres organes (foie, poumons) les répercussions sont alors plus dramatiques. **(Espié, 2010).**

I.2. Aperçu historique

Le Cancer du sein est connu chez l'humanité depuis les époques antiques (**Voir tableau 1**). On l'a mentionné dans presque chaque période de l'histoire.

Tableau 1 : Historique du cancer du sein (Ananya, 2013).

La Grèce antique et l'Égypte	(Hippocrate, 460 BC)	La description du cancer du sein comme une maladie humorale.
	(Galen , 200 A.D.)	le cancer ait été provoqué par l'excès de bile noire.
	(Francois, 1680)	la proposition des médicaments comme l'opium, l'huile de ricin, la réglisse, le soufre, les onguents Etc. pour le traitement médicinal des cancers du sein.
Cancer du sein au 17ème et 18ème siècle	(le médecin Claude-Deshais Gendron, 1730)	Il a proposé qu'elle soit venue d'un procédé chimique des liquides lymphatiques transformés d'acide à âcre.
	(Claude-Nicolas, 1730)	Le rejet de la théorie systémique de Galen
	(William Halstead ,1895)	Indication que le cancer s'est développé quand le nerf et le tissu glandulaire se sont mélangés aux récipients de lymph.
Le 19ème et le 20ème siècle	(Écossais George Beaton, 1895)	Il a argué du fait que le traitement chirurgical était la seule méthode pour traiter ce cancer
	(Charles Huggins, 1952)	Il a effectué la chirurgie radicale du sein pendant les 100 années à venir. Il a développé la mastectomie radicale
	(George Crile, 1955)	Il a découvert que retirer les ovaires d'une de ses patientes a rétréci sa tumeur du sein
	(Bernard Fisher, 1955)	Il a commencé à retirer la glande surrénale d'une femme (adrénalectomie) dans un effort pour « entrainer la mort de faim de la tumeur ».
	(Fisher, 1976)	Il a proposé que le cancer n'ait pas été localisé mais plutôt est écarté dans tout le fuselage
	(Fisher, 1976)	Il a également proposé la capacité du cancer pour métastaser
	(Fisher, 1976)	Il a publié des résultats utilisant une chirurgie du sein plus simple suivie de la radiothérapie ou de la chimiothérapie

I.3. Processus de la carcinogénèse

Comme tout mécanisme tumoral, la carcinogénèse mammaire résulte de l'acquisition par les cellules d'un certain nombre de caractéristiques, après l'étape d'initiation, les cellules entrent dans la seconde étape dite de promotion, où elles s'acquièrent leur indépendance vis-à-vis des facteurs de croissance grâce aux proto-oncogènes, et perdent leur capacité de communication intercellulaire (Desrumeaux, 2012).

La Progression tumoral correspond à l'acquisition de l'indépendance de croissance, de l'expression phénotypique de la malignité et d'une instabilité génétique de plus en plus marquée. L'accroissement du taux de division cellulaire augmente les risques de mutations. C'est une phase qui se prolonge avec le temps, par l'acquisition progressive de caractéristiques de plus en plus malignes, notamment des mécanismes biochimiques de l'invasion tumorale, de la capacité métastatique, de la résistance aux antimétabolites. Lors de la phase de progression, plusieurs mécanismes peuvent être observés : l'angiogénèse et L'invasion et dissémination tumorale, (Allioua et Dellal ,2014).

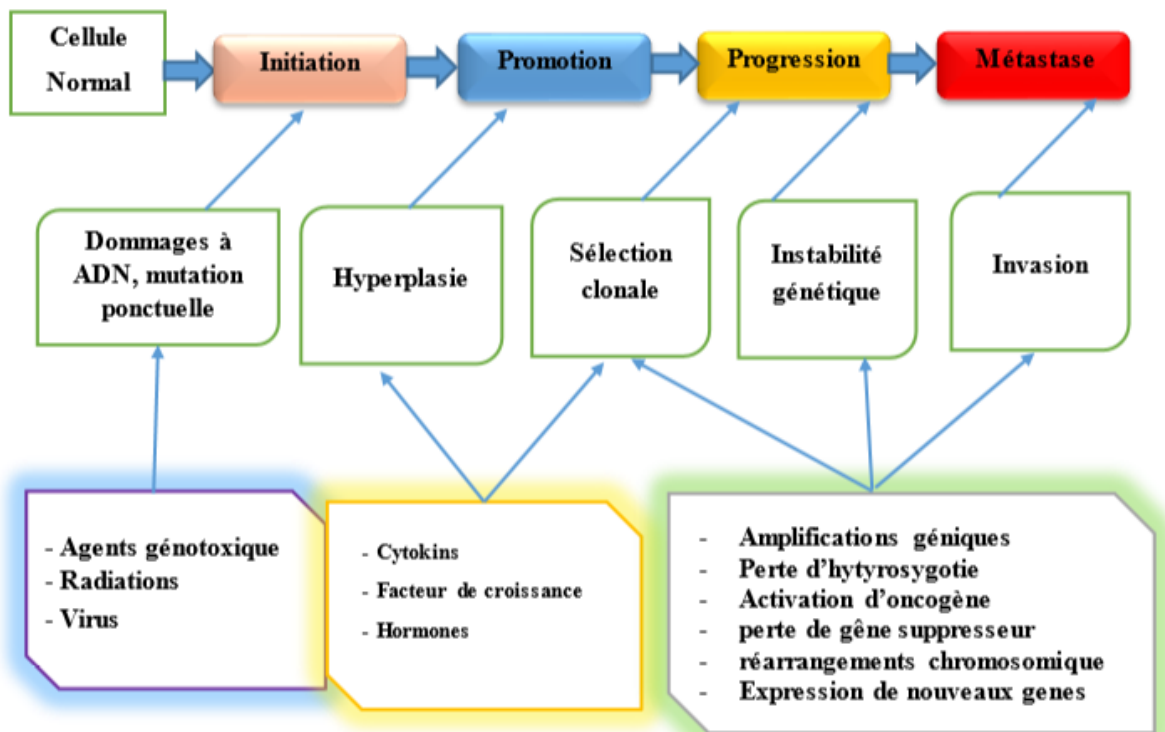


Figure 1 : Etapes de la carcinogénèse (Hourieux, 2010)

I.3.1 l'Angiogenèse

C'est un processus physiologique correspond à la formation des nouveaux vaisseaux sanguins qui poussent en direction d'une zone tissulaire faiblement alimentée par la circulation sanguine. En effet, des tissus qui reçoivent trop peu d'oxygène et de nutriments génèrent des signaux angiogéniques comme le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) qui stimulent l'angiogenèse, ce qui permet de vasculariser cette zone sous alimentée et de lui permettre d'être desservie par la circulation sanguine (**Voir figure 2**). Une fois que les tissus sont correctement vascularisés, l'angiogenèse cesse (**Ségala G., 2012**).

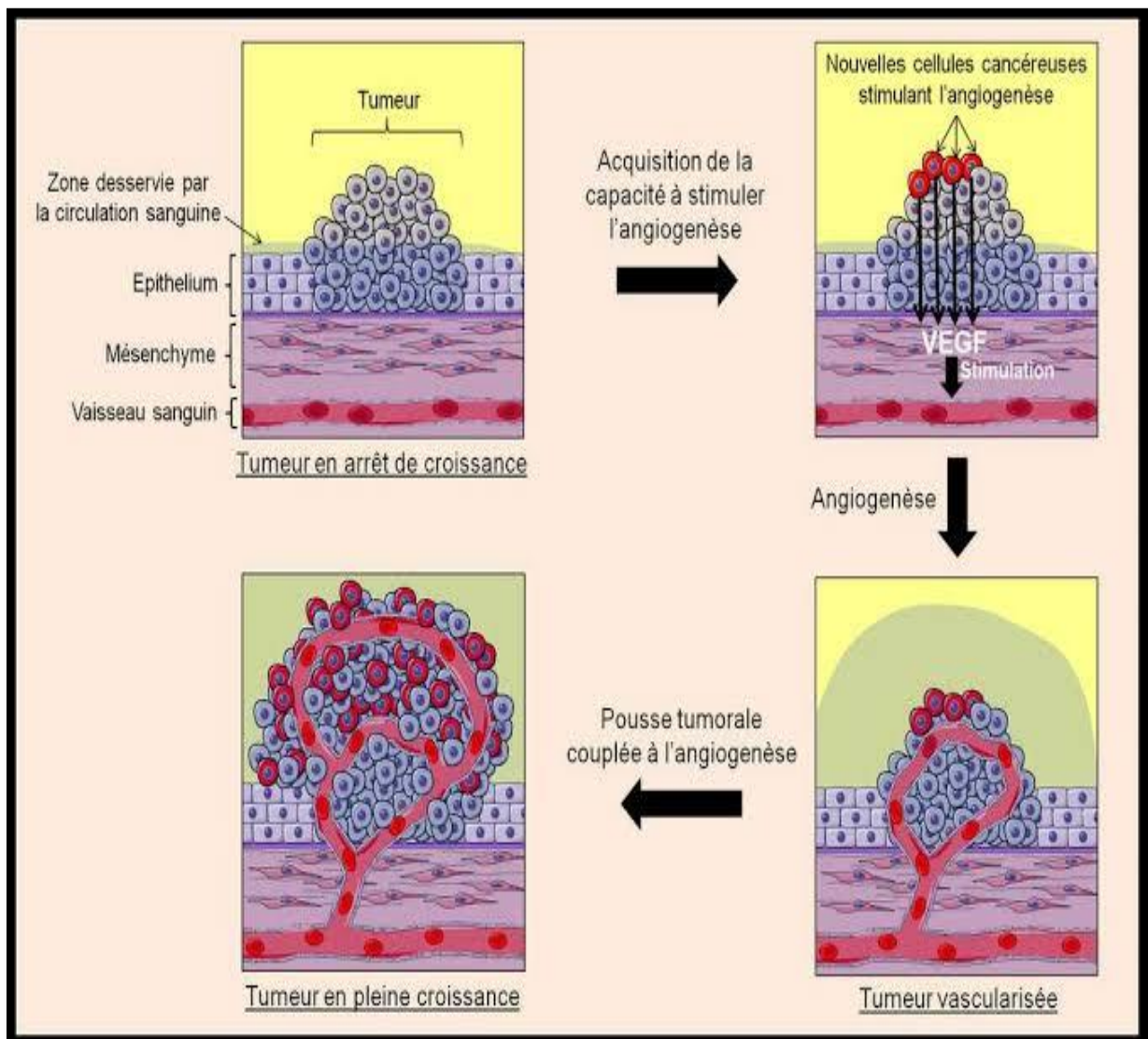


Figure 2:L'angiogenèse tumorale (Ségala G., 2012).

I .3.2. Invasion et dissémination tumorale

L'invasion se fait d'abord sur les tissus avoisinants puis sur les tissus distants (dissémination dans des sites secondaires) formant les métastases (**Voir figure 3**).

Le processus de diffusion métastatique peut être divisé en trois étapes :

1. Détachement de la cellule tumorale de son milieu d'origine et invasion de la matrice environnante;
2. Passage dans la circulation sanguine ou lymphatique;
3. Extravasation, survie et multiplication dans un site secondaire (**Serin et Gaëtan de Rauglaudre, 2007**).

L'invasion initialement locale, se fait en partie sur les ganglions drainant le territoire concerné par la néoplasie, c'est l'envahissement locorégional. Dans le cas du cancer du sein, c'est souvent les ganglions axillaires homolatéraux qui sont atteints en premier, d'où l'indication fréquente du curage axillaire dans le traitement chirurgical du cancer du sein.

On en déduit donc que le volume tumoral et l'extension topographique sont proportionnels à la malignité de la génération cellulaire. Les dernières générations cellulaires ont souvent une capacité de métastases plus importantes que les précédentes.

A ce stade, les traitements à effet systématique sont souvent indiqués (chimiothérapie) les localisations préférentielles de disséminations du cancer du sein sont pulmonaires, hépatiques et osseuses. Ces métastases représentent la principale cause de décès (**Allioua et Dellal, 2014**).

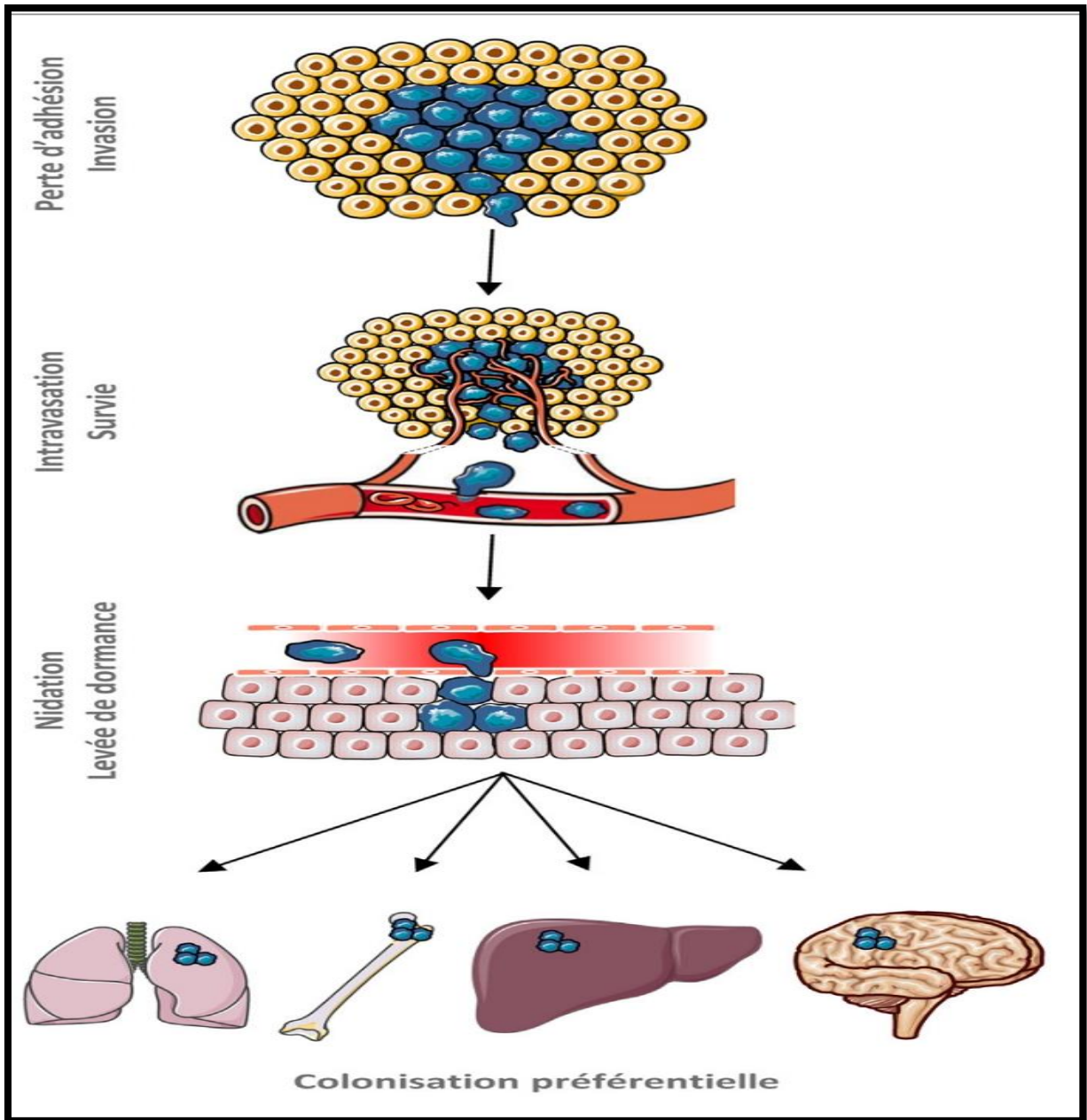


Figure 3 : Déterminants moléculaires des différentes étapes de la cascade métastatique
(Coussy et al., 2019)

I.4. Localisation

I.4.1. Les cancers in situ

Les cancers non invasifs ou *in situ* sont confinés à l'intérieur des canaux ou des lobules mammaires où ils ont pris naissance, et ne s'étendent pas dans les territoires voisins. On en connaît deux principaux types : le carcinome canalaire in situ (CCIS), et le cancer lobulaire in situ (CLIS) (Brown, 2007).

I.4.2. Les carcinomes infiltrants

Le cancer invasif ou infiltrant est un cancer qui a franchi les limites du canal ou du lobule où il a pris naissance, et a envahi les tissus avoisinants. (Voir figure 4) Beaucoup plus sévère dans son devenir que le cancer *in situ*, le cancer invasif peut disséminer dans tout l'organisme, à la fois par voie sanguine, c'est-à-dire vers les organes comme les os, le foie, le cerveau ou le poumon, et par voie lymphatique, c'est-à-dire dans les ganglions. Le traitement, détaillé plus loin, est généralement long, faisant appel à différentes méthodes, et exposant à de dures épreuves pour les malades (Brown, 2007).

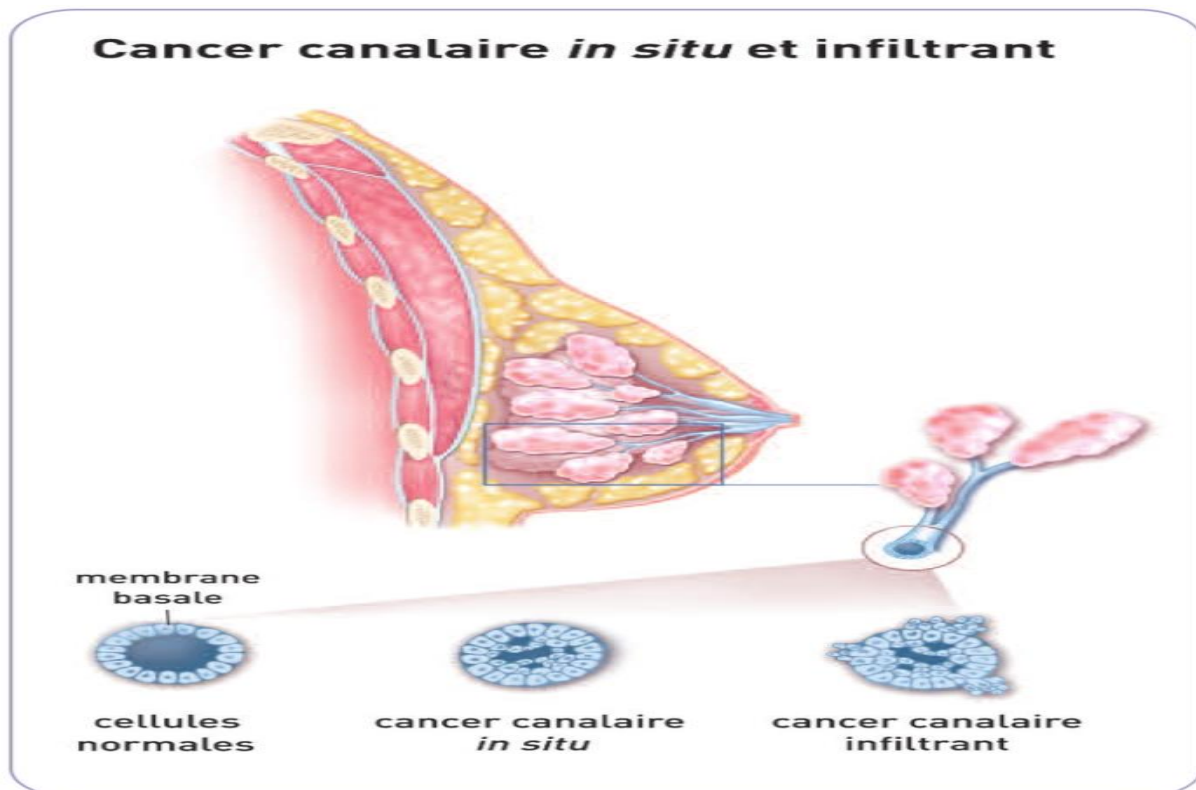


Figure 4: Localisation du cancer mammaire (INCa, 2013).

I.5. Classifications

Plusieurs classifications des différents cancers du sein existent et sont assez complexes car elles prennent en compte l'histopathologie, la taille de la tumeur primaire et le niveau de métastases ainsi que le profile des récepteurs et d'autres marqueurs moléculaires. (Lalonde, 2016).

I.5.1. Types histologiques

a. Cancer du sein in situ : les lésions correspondent à une prolifération de cellules malignes sans rupture de la membrane basale, donc ne comportent pas de risque théorique d'envahissement ganglionnaire (Voir figure 5).

- **Carcinome canalaire in situ**

Les carcinomes canaux in situ sont une forme invasive de la maladie et représentent 20% des tumeurs mammaires nouvellement diagnostiquées (Modesto et al., 2014). CCIS est une prolifération de cellules malignes dans les structures canaux de la glande mammaire sans franchissement de la lame basale (Devouge et al., 2013).

- **Carcinome lobulaire in situ**

Le carcinome lobulaire in situ est « un carcinome intéressant les canalicules intralobulaires qui sont comblés et distendus par une prolifération de cellules peu jointives sans envahissement du tissu conjonctif voisin. Les cellules tumorales peuvent se propager dans les canaux extralobulaires (diffusion pagétoïde) et remplacer les cellules de l'épithélium canalaire». Le CLIS est une lésion rare, il représente 2 à 3% des cancers (Espie et al., 2005).

b- Cancer du sein infiltrant

Les cancers du sein invasifs constituent un groupe hétérogène des lésions. La plupart d'entre eux sont des adénocarcinomes et leur classification histopathologique est basée sur le schéma de croissance et les caractéristiques cytologiques de la tumeur. Bien que les types les plus communs sont désignés canalaire et lobulaire (Voir figure 5), cette distinction n'est pas destinée à indiquer le site d'origine dans le système canalaire mammaire. La plupart des cancers du sein invasifs surviennent dans l'unité canalaire-lobulaire terminale, quel que soit le type histologique (Voir figure 6) (Corben, 2013).

- **Carcinome canalaire infiltrant :** Le carcinome canalaire infiltrant (CCI) est le type le plus commun de cancer du sein invasif, représentant jusqu'à 70% à 75% des cas dans certaines séries. Ces tumeurs comprennent un groupe hétérogène en

ce qui concerne les caractéristiques pathologiques et l'évolution clinique (Corben, 2013).

- **Carcinome lobulaire infiltrant** : En raison de leurs caractéristiques histologiques particulières, les carcinomes lobulaires infiltrants tendent à infiltrer le tissu mammaire adjacent sans détruire les structures anatomiques ni entraîner de réaction desmoplastique franche. Les carcinomes lobulaires infiltrants sont donc typiquement plus difficiles à détecter et sont de plus grande taille et à un stade plus avancé que les autres types de cancers du sein au moment du diagnostic (Chamming's et al., 2017). Il représente 10 à 15% des carcinomes mammaires invasifs.
- **Carcinomes tubulaires** : Ils représentent moins de 4% de tous les cancers du sein (voir figure 6).
- **Carcinome eribiforme** : il est rare, il représente environ 1 % à 3,5 % des cancers du sein.
- **Carcinome mucineux** : Il est rare, et représente environ 2% des cancers du sein.
- **Carcinome médullaire** : Il est rare, et représente environ 1%.
- **Carcinome papillaire** : représente environ 2%.
- **Autres** : environ 5 % (Corben, 2013).

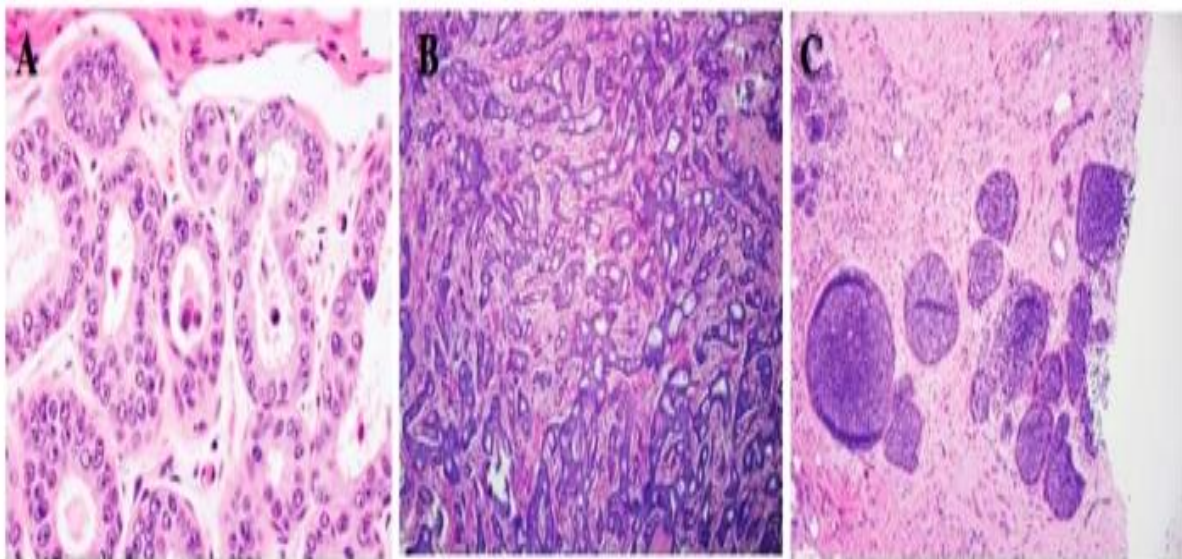


Figure 5: Coupes histologiques des carcinomes mammaires de type, carcinome canalaire in situ (CCIS) (A), Carcinome canalaire infiltrant (CCI) (B), Carcinome lobulaire in situ (CLIS) associé au carcinome lobulaire infiltrant (CLI) (C) (Palazzo, 2011).

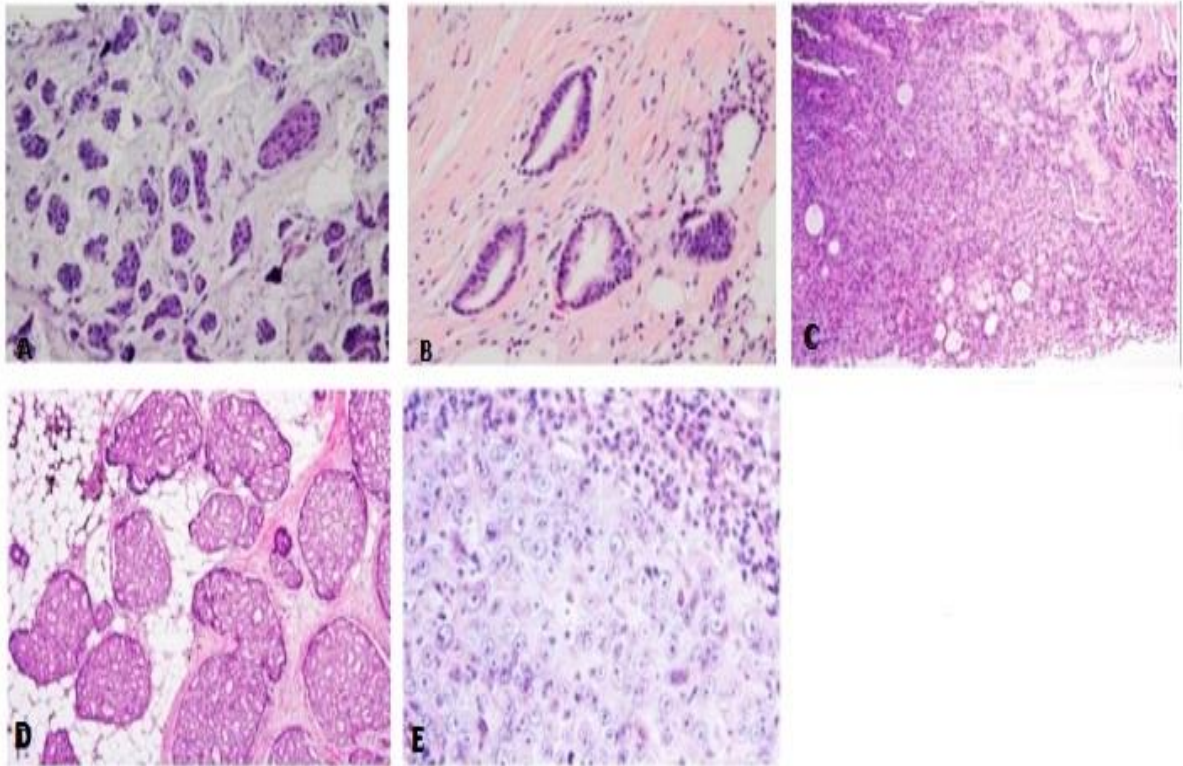


Figure 6: Coupes histologiques des carcinomes invasives de type, carcinome mucineux (A), carcinome tubulaire (B), carcinome papillaire (C), carcinome cribriforme (D), carcinome médullaire (E) (Palazzo, 2011).

I .5.2. Classification anatomique

I .5.2.1. Classification clinique TNM

L'UICC (Union internationale contre le cancer) a expliqué très vite ce système qui repose sur l'évaluation de trois paramètres T, N, et M (Voir tableaux 2 et 3) :

T (Tumor) : représentant l'extension locale de la tumeur primitive, avec des chiffres croissants de 0 à 4.

N (Node) : la présence ou l'absence d'atteinte ganglionnaire métastatique régionale, avec des valeurs de 0 à 3.

M (Metastasis) : la présence ou l'absence d'atteinte métastatique à distance, avec deux valeurs 0 et 1.

La classification TNM pour chaque site tumoral suit deux systèmes : une classification clinique (cTNM) qui découle de l'évaluation clinique, endoscopique et radiologique avant traitement, et une classification histopathologique (pTNM), résultant de l'évaluation histopathologique après résection chirurgicale, permettant de décider de l'indication à un traitement adjuvant (Lambiel et Dulguerov, 2017).

Tableau 2: Classification TNM (Ghorbel et al., 2010).

Tumeur primitive (T)		
Tx	La tumeur primitive ne peut être évaluée	
T0	Absence de tumeur primitive décelable	
Tis	Carcinome in situ	
T1 soit, $T \leq 2$ cm dans sa plus grande dimension	T1mic	Micro-invasion ≤ 0.1 cm dans sa plus grande dimension
	T1a	$0.1 \text{ cm} < T \leq 0.5$ cm dans sa plus grande dimension
	T1b	$0.5 \text{ cm} < T \leq 1$ cm dans sa plus grande dimension
	T1c	$1 \text{ cm} < T \leq 2$ cm dans sa plus grande dimension
T2		$2 \text{ cm} < T \leq 5$ cm dans sa plus grande dimension
T3		$T > 5$ cm dans sa plus grande dimension
T4 Soit, tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique (a) ou à la peau (b)	T4a	Extension à la paroi thoracique sans inclusion du muscle pectoral
	T4b	œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein ou nodule de perméation cutané localisé sur le même sein
	T4c	Association T4a et T4b
	T4d	Carcinome inflammatoire
Adénopathies régionales (N)		
Nx		Les adénopathies régionales ne peuvent être évaluées
N0		Absence d'adénopathie régionale métastatique
N1		Adénopathie(s) métastatique(s) axillaire(s), homolatérale(s) mobile(s)

N2	N2a	Adénopathies métastatique axillaires homo latérales fixées entres elles ou à une autre structure
	N2b	Adénopathies métastatiques mammaires internes homo latérales mis en évidence au travers des techniques d'imageries (sauf lympho-scintigraphie)
N3	N3a	Adénopathies métastatiques infra-claviculaires homo latérales avec ou sans adénopathies métastatiques axillaires ou adénopathies métastatiques mammaires internes
	N3b	Adénopathies métastatiques mammaires internes homo latérales avec adénopathies métastatiques axillaires
	N3c	Adénopathies métastatiques supra-claviculaires homo laterals
Métastases à distance (M)		
Mx		Les métastases à distance ne peuvent être évaluées
M0		Absence de métastases à distance
M1		Existence de métastases à distance

Tableau 3: Regroupements de la classification TNM selon les stades de l'AJCC (édition 8) (Groheux et al., 2019).

AJCC	TNM			NCCN
Stade I	T1	N0	M0	Cancer opérable
Stade IIA	T0	N1	M0	
Stade IIB	T1	N1	M0	Cancer localement avancé et non opérable
	T2	N0	M0	
	T2	N1	M0	
Stade IIIA	T3	N0	M0	
	T3	N1	M0	
Stade IIIB	T0	N2	M0	
	T1	N2	M0	
	T2	N2	M0	
	T3	N2	M0	
	T4	N0	M0	
Stade IIIC	T4	N1	M0	
	T4	N2	M0	
Stade IIIC	Tout T	N3	M0	Cancer métastatique
Stade IV	Tout T	Tout N	M1	

Selon le tableau les stades I, II, III ne présentent pas de métastases à distance (M0) par contre le stade IV est défini par la présence de métastases à distance.

I.5.2.2. Grade SBR (SCARFF BLOOM ET RICHARDSON)

La classification histologique consiste à examiner au microscope le prélèvement fait par biopsie et lui donner ensuite un grade en fonction de l'apparence et du comportement des cellules cancéreuses qu'on compare à ceux des cellules normales (différenciation). Ceci peut renseigner sur le pronostic de la maladie (rapidité d'évolution notamment) et conditionne la prise en charge thérapeutique.

La modification de Nottingham du grade de Bloom-Richardson (aussi appelée grade de Scarff-Bloom-Richardson ou grade d'Elston-Ellis) est la classification histologique la plus couramment utilisée. On y a recours pour les cancers du sein infiltrant. (**Société Canadienne du Cancer, 2021**)

Cette classification histologique se base sur 3 caractéristiques différentes des cellules de la tumeur. Il est assigné à chacune de ces caractéristiques un score de 1 à 3.

A) Formation des tubules – pourcentage de la tumeur qui est formé de structures tubulaires.

- La tumeur est faite de plus de 75 % de tubules.	1
- La tumeur est faite de 10 à 75 % de tubules.	2
- La tumeur est faite de moins de 10 % de tubules.	3

B) Pléomorphisme nucléaire – degré de changement de la taille et de la forme du noyau des cellules tumorales.

- Les noyaux sont de petite taille et de forme régulière.	1
- Les noyaux sont de taille moyenne à grande, mais leur taille et leur forme sont plutôt les mêmes.	2
- Les noyaux sont gros, mais leur taille et leur forme varient.	3

C) Fréquence des mitoses – nombre de cellules qui se divisent activement sur 10 champs.

- Les cellules tumorales se divisent lentement	1
Les cellules tumorales se divisent à une vitesse moyenne.	2
- Les cellules tumorales se divisent rapidement.	3

Puis il faut additionner ensuite chacun de ces scores et le total ainsi obtenu, qui varie entre 3 et 9, permet de déterminer quel est le grade de la tumeur (**Voir tableau 4**).

Tableau 4 :Tableau représentant la description de chaque grade du cancer du sein (**Société Canadienne du Cancer, 2021**).

Score total	Grade	Description
3 à 5	Grade I	Tumeur de bas grade (bien différenciée) qui ne semble pas se développer rapidement et qui est peu susceptible de se propager.
6 à 7	Grade II	Tumeur de grade intermédiaire (modérément différenciée) dont les caractéristiques varient entre celles des tumeurs de grade 1 et de grade 3.
8 à 9	Grade III	Tumeur de haut grade (peu différenciée) qui a tendance à se développer rapidement et qui est susceptible de se propager.

I.5.3.Classification moléculaire

La classification moléculaire des cancers du sein basée sur l'expression génique puis sur le profil protéique a permis de distinguer cinq groupes moléculaire . (**Abbass et al., 2012**). **Sorlie et Perou** ont établi la première classification des cancers du sein. Cette classification permet d'identifier les sous -types des tumeurs mammaires (**Voir tableau 5**)(**Milliez, 2014**)

I.5.3.1.Sous-type luminal A

Il exprime des protéines de cellules situées vers la lumière des canaux d'où le nom de «luminal». Il présente 50% à 60 % des cancers du sein. Sur le plan du phynotype, en pratique clinique, ce type correspond aux carcinomes tubuleux, et à des CCI ou CLI de grade II ou III,

expriment les RE, avec index de prolifération faible (Ki67<14), interprété en technique d'immunohistochimie) (**Boisserie-Lacroix et al., 2013**).

I .5.3.2.Sous-type luminal B

Il présente environ 20 % des cancers du sein. Sur le plan du phénotype, en pratique clinique, ce type correspond aux carcinomes infiltrants de grade II ou III, exprimant les RE, avec HER2 score 0,+1,+2 non amplifié, avec fort index de prolifération (Ki67 >14%). Les carcinomes survenant dans le cadre de mutations BRCA 2 appartiennent souvent à ce type moléculaire (**Boisserie-Lacroix et al., 2013**).

Les deux sous-types luminaux A et B sont caractérisés par des évolutions et des réponses au traitement différentes. La principale différence entre ces deux sous-types concerne la surexpression des gènes liés à la prolifération et à la croissance tumorale retrouvée dans le sous-type luminal B. Les niveaux d'expression des gènes de prolifération forment un continuum. Le seuil de distinction entre les tumeurs lumineuses A et les lumineuses B est de fait arbitraire. En pratique, le critère retenu est le marqueur de prolifération Ki67 (**Milliez, 2014**)

I .5.3.3.Sous-type HER2

Il représente 10% des cancers du sein, sur le plan du phénotype, en pratique clinique, ce type correspond aux carcinomes infiltrants de grade II ou III, n'exprimant pas les RE, avec HER2 score 3+ ou 2+ en immunohistochimie amplifié en FISH, quel que soit le Ki67 (**boisserie-lacroix et al. 2013**).

I .5.3.4.Sous-type basal-like

Il représente 10% des cancers du sein et 56 à 85% des cancers TNBC. En pratique clinique ce type correspond à un phénotype histologique déterminé ; CCI grade III, peu différencié, RH-, HER2-. Il s'agit d'un groupe hétérogène regroupant 85% des BRC1, les cancers médullaires et métaplasiques (**Boisserie-Lacroix et al., 2013**).

I .5.3.5.Sous-type normal-like

Il exprime des gènes caractéristiques du tissu adipeux et un manque d'expression de RE et HER2 (**Tang and Tse, 2016**).

I .5.3.6.Claudin-low

Ce sous-type a été ajouté à la classification initiale en 2007. Ces tumeurs sont caractérisées par l'absence d'expression des marqueurs luminaux, la faible ou absence d'expression des protéines de jonction et d'adhésion cellulaire et par la surexpression des gènes de la réponse immunitaire. Elles sont typiquement triples négatives, ce en quoi elles se rapprochent du sous-groupe basal-like (**Mailliez, 2014**).

Tableau 05 : Caractéristiques des sous-types moléculaires de cancer du sein. (Mailliez, 2014).

Sous-type	incidence	IHC	Pronostic
Luminal A	50-60%	RE+ et/ou RP+ HER2 négatif Ki67 bas	Bon
Luminal B	15%	RE+ et/ou RP+ HER2 négatif Ki67 élevé RE+ et/ou RP+ HER2 positif	Intermédiaire
Basal like	10-20%	RE négatif RP négatif HER2 négatif	Péjoratif
HER2 positif	15-20%	RE négatif RP négatif Her2 surexprimé ou amplifié	Péjoratif
Claudin low	12-14%	RE négatif RP négatif HER2 négatif	Péjoratif

I.6. Les symptômes

La palpation du sein doit faire partie de l'examen gynécologique annuel. En raison de sa situation anatomique, le sein est facile à palper, surtout s'il est de volume moyen ou petit. Dans la plupart des cas, le cancer se manifeste cliniquement par un nodule que l'on peut découvrir à partir de 1cm 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, surtout s'il est sanglant ou noirâtre.

La constatation d'un de ces signes impose une consultation médicale sans retard (Fumoleau et Bastein, 2008).

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 (**kari, 2017**).

I.7. Biomarqueurs tumoraux du cancer du sein

Un biomarqueur est une caractéristique biologique mesurée objectivement (avec précision et reproductibilité suffisantes) et évaluée comme indicateur d'un processus physiologique et pathologique ou de l'action de médicaments. Les biomarqueurs peuvent être utilisés à visée diagnostique, pronostique, prédictive d'une réponse à un traitement ou d'une toxicité, ou encore dans le cadre d'un suivi (**namer et al., 2011**).

I.7.1. Biomarqueurs d'intérêt thérapeutique

I.7.1.1. Récepteurs hormonaux

a. Récepteurs aux oestrogènes

Dans les années 1970, **Mc Guire et al.** ont montré l'importance clinique de la quantification des RE comme facteur pronostique et prédictif du bénéfice de l'hormonothérapie dans le Cancer du sein. De nombreuses publications ont ensuite confirmé que le pourcentage de cellules tumorales exprimant les RE a une valeur pronostique et prédictive importante : la survie globale, la survie sans récurrence et la réponse à l'hormonothérapie sont positivement corrélées aux taux de RE (**Zemmouri et al., 2016**).

b. Récepteur à la progestérone

L'expression des RP est également un élément important à l'évaluation du cancer du sein. Plusieurs études ont confirmé une corrélation positive entre le niveau de l'expression des RP et la survie globale, la survie récurrence et la réponse à la hormonothérapie et ceci, indépendamment de l'expression des RE (**Zemmouri et al., 2016**).

I.7.1.2. Anti-HER2

Le récepteur de type 2 à l'Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) humain (=HER2) appartient à la classe des récepteurs tyrosines kinases transmembranaires. Il est impliqué à la régulation de la prolifération cellulaire. Cette protéine est codée par le proto-oncogène HER2/neu situé au niveau de chromosome 17. Son amplification (par un nombre excessif de copies génétiques) ou sa surexpression (par excès de la production de la protéine) conduit à l'apparition, au sein de la cellule cancéreuse, d'un caractère plus agressif. HER2 est surexprimée dans 15 à 20 % des cancers du sein avec pour des conséquences : tendance à

développer des tumeurs peu différenciées ayant un taux de prolifération plus élevé, à avoir une atteinte ganglionnaire et à ne pas exprimer les récepteurs hormonaux. L'ensemble de ces caractéristiques est associé à un risque élevé de récurrence ou de décès. Du fait du mauvais pronostic associé à cette surexpression. Des thérapeutiques ciblées anti-HER2 ont été mises au point : le trastuzumab et lapatinib (**Molnar-Stanciu et al., 2012**).

I.7.1.3. Antigène Ki67

Le ki67 est une protéine nucléaire exprimée durant les phases G1, S, G2 et M du cycle cellulaire mais pas durant la phase de quiescence G0. Son niveau d'expression peut être évalué par pourcentage de cellules tumorales marquées par un anticorps anti-ki67 en IHC. L'analyse de son niveau d'expression est directement corrélée à l'index mitotique ; le ki67 est donc une manière d'évaluer la prolifération tumorale dans un cancer du sein. Plusieurs études ont validé la valeur pronostique du ki67 dans le cancer du sein avec un pronostic d'autant plus favorable que sa valeur est basse. Le ki67 en tant que marqueur contribuant à affiner le regroupement des tumeurs selon leur pronostic pourrait donc aider les praticiens à indiquer ou non un traitement adjuvant (**Zemmouri et al., 2016**).

**CHAPITRE II : CARACTERISATION
EPIDEMIOLOGIQUE DU CANCER
MAMMAIRE**

II.1. Epidémiologie descriptive

II.1.1. Incidence et mortalité

Le cancer du sein chez la femme est un véritable problème de santé mondiale, un sur dix nouveaux cancers diagnostiqués dans le monde est le cancer du sein chez la femme, il est aussi la première cause de mortalité chez la femme (**Ferlay et al., 2010**) avec une estimation de 2,26 millions de nouveaux cas et 685 000 décès en 2020 (**OMS, 2021**), depuis ces dernières estimations, l'incidence a augmenté de plus de 20% et la mortalité de 14% (**Ferlay et al., 2013**)

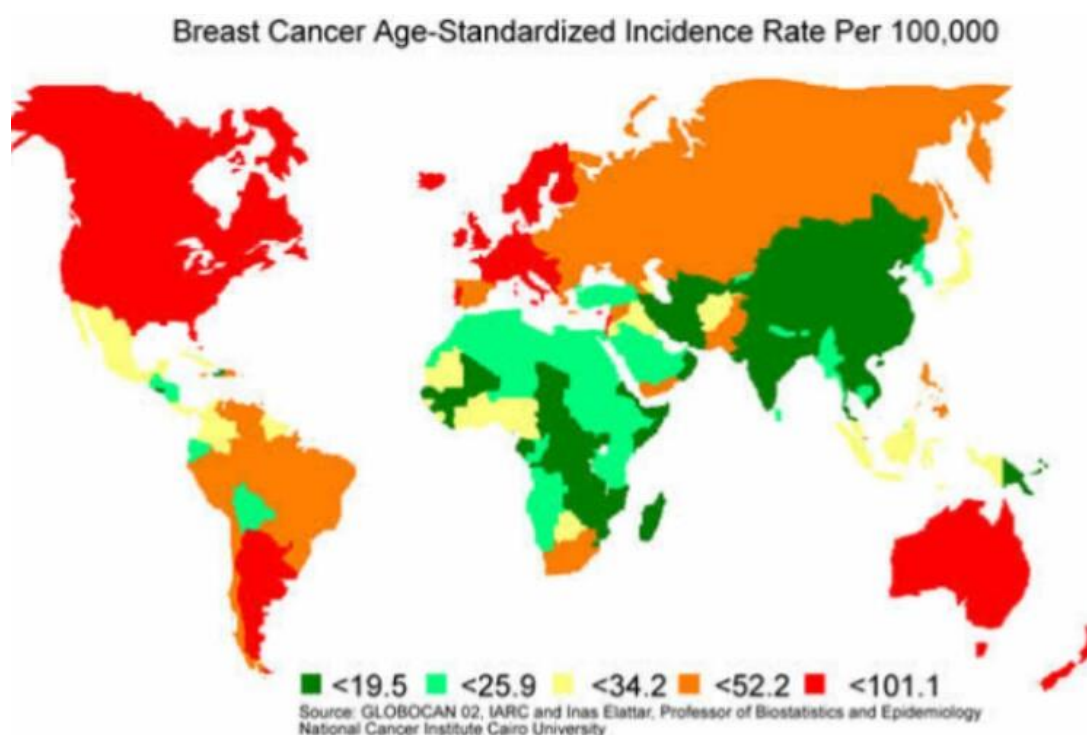


Figure 7: Carte mondiale représentant l'épidémiologie du cancer mammaire (Globocan, 2018)

II.1.2. Dans le monde

Des tendances remarquables de cancer chez les femmes ont été observées. En effet, au niveau mondial, il est généralement estimé qu'une femme sur neuf (environ 11%) est diagnostiquée d'un cancer du sein chaque année et qu'une femme sur 30 (environ 3,4%) en mourra. Ainsi, il représente maintenant un cancer sur quatre chez les femmes (**Ferlay et al., 2014 ; Chiquette and Hogue, 2014**).

Depuis les dernières estimations en 2008, l'incidence a augmenté de plus de 20%, et la mortalité de 14%. En 2012, le cancer du sein arrive en 2ème position des cancers les plus fréquemment diagnostiqués dans le monde (1,7 million de cas, ou 11,9% du total), après celui du poumon (avec 1,8 million de cas, soit 13,0 % du total). Toutefois, une augmentation substantielle a été observée en 2015 avec 2,4 millions de cas diagnostiqués.

Le cancer du sein est aussi l'une des principales causes de mortalité par cancer dans le monde avec 523 000 décès rapportés en 2015 (**Ferlay et al., 2014; Global Burden of Disease Cancer Collaboration et al., 2017**).

Bien que sa fréquence augmente dans la plupart des régions du monde (140 des 184 pays couverts par Globocan), il existe des inégalités entre les pays développés et les pays en développement.

En réalité, l'incidence est légèrement plus élevée dans les pays développés, mais la mortalité est relativement plus fréquente dans les pays en développement. Ceci est principalement dû aux moyens de détection et de traitement qui sont moins accessibles dans ces pays (**Ferlay et al., 2014**).

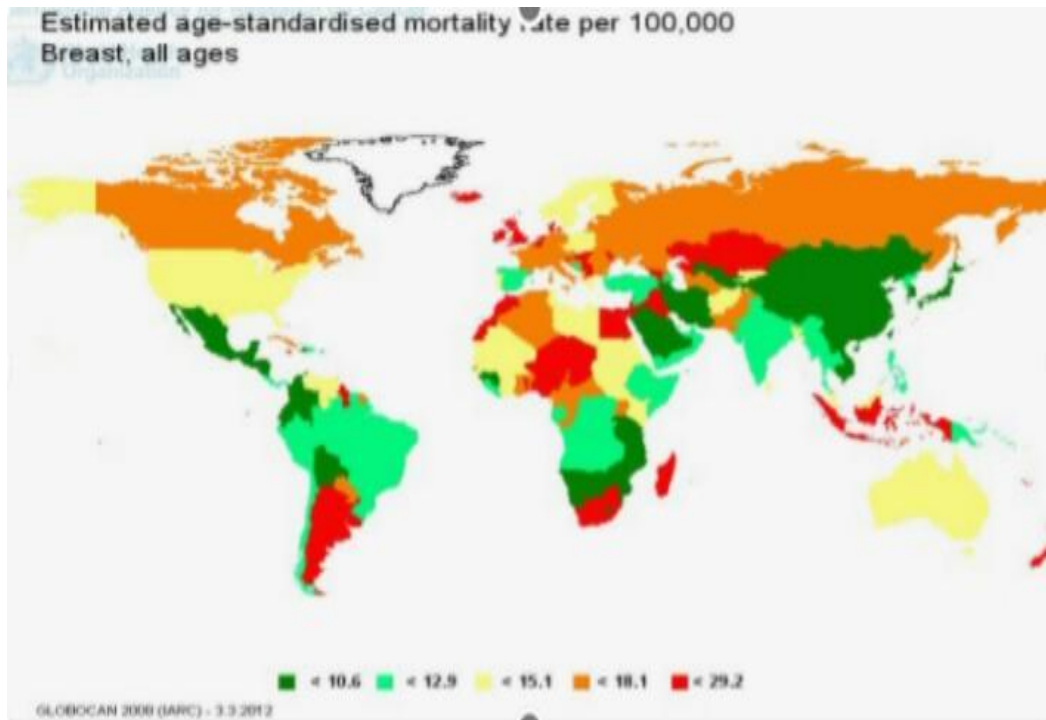


Figure 8 : Taux de mortalité par le cancer du sein dans le monde (Globocan, 2008 ; IARC, 2012).

II.1.3. En Europe

463.800 nouveaux cas de cancer du sein ont été enregistrés avec un âge standardisé de 94.2/100.000 en 2012 et 131.200 de femmes décédées avec un âge standardisé de 23.1/100.000 durant la même année (Ferlay et al., 2013).

En France, en 2015, le nombre de nouveaux cas de cancer du sein a été estimé à environ 55 000, soit 31 % des cancers diagnostiqués chez les femmes (Leone, 2015). Le cancer du sein est le cancer dont l'incidence est la plus élevée chez la femme en France, qui avait quasiment doublé entre 1980 et 2005, a commencé à stagner puis diminuer depuis (Binder-Foucard et al., 2013 ; Leone, 2015). Les deux principales explications de ce phénomène seraient l'effet de saturation des dépistages lié aux mammographies et la diminution du nombre de prescriptions de traitements hormonaux substitutifs pour les femmes ménopausées (Glass, 2007 ; INCa, 2016). Parmi l'ensemble des pays européens, la France est parmi les pays présentant le plus fort taux d'incidence de cancer du sein.

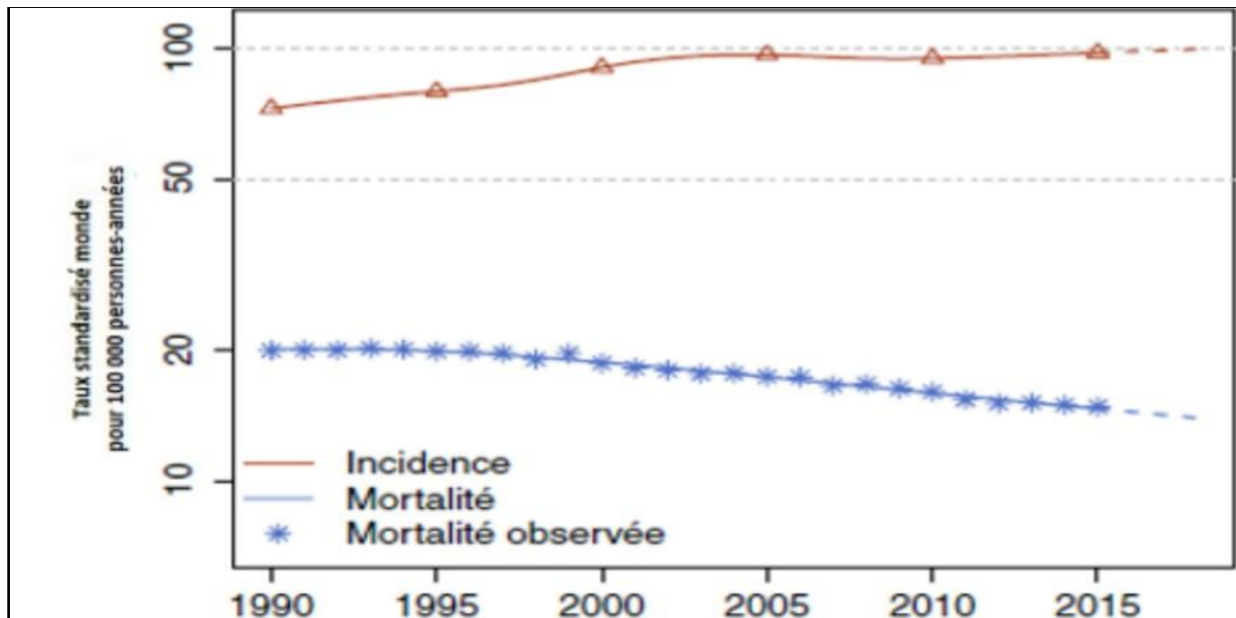


Figure 9:Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018(INCa,2021).

II.1.4.En Afrique

Le cancer du sein est le premier cancer de la femme en Afrique du Nord et au Moyen-Orient. Son incidence standardisée entre 9,5 et 54 pour 105 femmes (Curado, Edwards et al;2015).

En Afrique du nord, les données des registres régionaux des 3 pays montrent que le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent, avec en moyenne un quart des cancers (El Mistiri et al., 2009).

L'incidence standardisée des cancers du sein en Algérie se situe entre 18,8 et 60,5 pour 105 femmes selon le registre local considéré. Elle est en moyenne de 29 pour 105 femmes en Tunisie et de 35 pour 105 femmes au Maroc (Voir tableau 6) Les taux extrêmes observés chez la femme maghrébine de moins de 35-40 ans sont de 7 % et 22 %. Dans le registre libyen de Benghazi, le cancer du sein représente 25 % des cancers féminins avec un âge au diagnostic largement inférieur à celui des femmes européennes (Verdecchia et al., 2014).

Tableau 6: Incidences ajustées apparaissant sur les registres d'Afrique du Nord (Bekacémi et al., 2010).

Registres	Rabat	Casablanca	Sétif	Alger	Tunis	Sousse	Sfax	Benghazi
Réf. biblio.	(31)	(15)	(11)	(17)	(23)	(24)	(25)	(27)
Pays		Maroc		Algérie	Tunisie		Libye	Égypte
Incidence*	35,8	35,0	18,8	60,5	29,6	29,8	28,0	23,3

En Algérie, le réseau national des registres a été créé en 2015 dans le cadre du plan cancer 2015-2019, dans l'axe stratégique numéro 6 portant sur le développement du système d'information et de communication sur les cancers. La mise en œuvre de ce réseau national est renforcée par l'arrêté N°22 du 18 février 2014. Cet arrêté institutionnalise les registres de population, avec la consolidation des registres existants et la mise en place de nouveaux registres dans l'ensemble des wilayas du pays. Cette institutionnalisation s'articule sous forme de coordination régionale Est, Centre et Ouest pour permettre d'avoir une large couverture d'enregistrement du cancer en Algérie. Les 48 wilayas du pays sont réparties dans les trois réseaux régionaux Est et Sud-Est, Centre et Sud Centre, et Ouest et Sud-Ouest, coordonnés par le réseau National des Registres de Cancer.

- Réseau Est et Sud-est coordonné par le Registre de Cancer de Sétif et comporte 20 wilayas : Sétif, Annaba, Bejaia, Taref, Batna, Khenchla, Skikda, Souk-Ahras, Biskra, Constantine, Om El Bouaghi, El Oued, Guelma, BBA, Tébessa, Jijel, Msila, Mila, Illizi, Ouargla.
- Réseau Centre et Sud-centre coordonné par l'INSP et comporte 13 wilayas : Alger, Blida, Médéa, Tipaza, Ghardaïa, Tizi-Ouzou, Djelfa, Tamanrasset, Ain Defla, Boumerdes, Bouira, Laghouat, Chlef.
- Réseau Ouest et Sud-ouest coordonné par le Registre de Cancer d'Oran et comporte 15 wilayas : Oran, Mostaganem, Tlemcen, Adrar, Relizane, Tiaret, Mascara, Tissemsilt, Sidi-Bel-Abbès, Tindouf, Naama, Saida, Bechar, Ain Timouchent, El Bayed.



Figure 10: Les 03 Réseaux Régionaux des Registres de Cancer en Algérie (service d'épidémiologie et de médecine prévention de Sétif, (Hamdi Chrif et al, 2017)

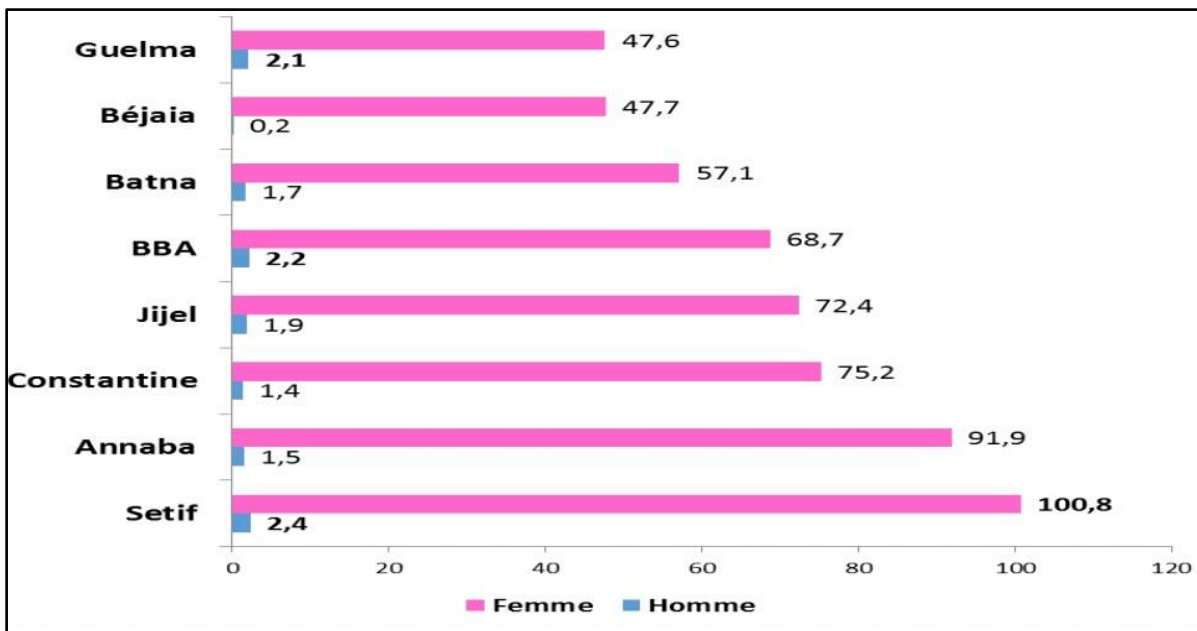


Figure 11 : Comparaison des incidences standardisées du cancer du sein de quelques registres du réseau Est et Sud Est de l'Algérie(Hamdi Chrif et al, 2017).

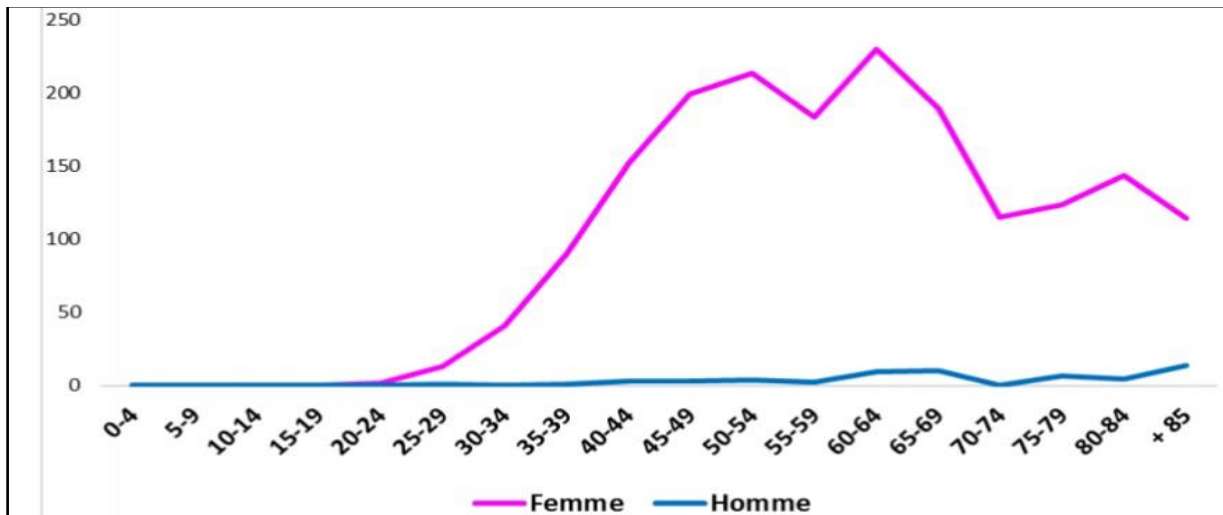


Figure 12 : Répartition de l'incidence standardisée du cancer du sein par tranche d'âge chez les deux sexes, réseau Est et Sud Est, (Hamdi Chrif et al, 2017)

Dans la wilaya de Tlemcen, le CS occupe également la première place avec un taux d'incidence spécifique de 14 pour 100 000 habitants dont l'âge moyen de diagnostic est de $47,5 \pm 2$ ans, avec une fréquence de 28,3% (Registre des Cancers de Tlemcen, 2006). Au niveau de la wilaya de Sétif, le CS occupe aussi la première place avec un taux d'incidence spécifique de 19 pour 100000 femmes (Registre des Cancers de Sétif, 2002).

Pour tous stades confondus, les taux de survie à dix ans sont de 50% (Abid, 2004). La mise en place des registres régionaux en Algérie a permis d'obtenir une estimation de l'incidence globale du cancer dans le pays proche de la réalité (Voir Tableau 8). Son augmentation régulière durant les dernières décennies est réelle, passant en 20 ans d'une incidence globale de 100 pour 105 habitants à 120 pour 105 habitants (Abid et al., 2009). Les trois cancers les plus communs en Algérie (femmes, tout âge) sont ceux du : sein, col utérin et colon/rectum, dans l'ordre *décroissant de l'incidence (Voir Tableau 7). Le cancer du sein est, de ce fait, le « leader » des causes de mortalité chez les femmes algériennes (Cherbal et al., 2010) avec une incidence de 35.2/100.000 habitants à Annaba entre 2007 et 2009 (Corbex et al., 2014).

Tableau 7 : Données d'incidence des principales localisations (Réseau Est et Sud est), année 2017, chez la femme (Hamdi Cherif et al., 2017).

Localisation	Nombre de cas	Taux Brut / 100 000 h	Taux Standardisé / 100 000 Pop. Réf. mondiale	% Autres cancers
Sein	4126	61,9	73,4	42,4
Colo-rectum	1060	15,9	19	10,7
Thyroïde	713	10,7	12,3	7,7
Estomac	307	4,6	5,3	3,1
Col de l'utérus	280	4,2	5,5	3,2
Vésicule biliaires	193	2,9	4,1	2,3
LNH	187	2,7	3,4	2,1
Leucémies	173	2,5	3,0	2,1

Tableau 8 : Incidence du cancer de sein dans les deux sexes, Réseau Est et Sud-est(Hamdi Cherif Metal, 2017).

	2014		2015		2016		2017	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Taux brut / 100000 h	0,6	40,8	0,8	50,3	2,6	60,9	1,08	61,9
Taux standardisé /100000 h	0,6	46,8	1,0	56,6	3,2	67,3	1,56	73,4
% / autres cancers	0,8	41,8	0,8	40,8	2,6	42,0	1,19	42,4

II.2.Epidémiologie analytique

II.2.1.Facteurs 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).

II.2.1.1 Facteurs de risque personnels

1. Age : L'augmentation progressive de la probabilité de faire un cancer du sein, suivant un intervalle d'âge donné, montre l'importance de ce facteur (Almutlaq et al.,2017). On peut dire tout au plus qu'à partir de 50 ans, une femme sur dix aura un cancer du sein durant les 30 ans à vivre.

Le profil d'incidence du cancer du sein montre une augmentation exponentielle dès l'âge de 30 ans jusqu'à la ménopause (50 ans), suivi d'une légère augmentation jusqu'à l'âge de 70 ans. Alors, quand l'âge de la patiente est inférieur à 35 ans, le pronostic est défavorable (Namer, 2010).

2. Sexe : Le facteur le plus important est le sexe. Le cancer du sein peut survenir chez l'homme mais représente moins de 1 % des cancers du sein. L'hormono-dépendance de ce cancer a été chronologiquement le premier facteur invoqué (Mousseau, 2002).

3. 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 présentées un CLIS ou un CCIS risquent d'avantage d'avoir un deuxième cancer du sein. D'autre part, les femmes qui ont déjà été touchées par une pathologie mammaire bénigne présentent également un risque. Mais ce dernier dépend du type de lésion (Meister et Morgan, 2000).

II.2.1.2. Facteurs de risque physiologiques

- **Multiparité et âge précoce à la première maternité :** Dans la population générale, 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 (Nkondjock et Ghadirian, 2005).

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 (Mousseau, 2002).

- **Allaitement maternel :** L'effet de l'allaitement sur le risque de cancer du sein est controversé. Les femmes qui ont allaité pendant une durée totale d'au moins 25 mois présenteraient un risque réduit de 33%, par rapport à celles qui n'ont jamais allaité soit une diminution significative du risque de 4% par période d'allaitement de 12 mois. L'effet protecteur est plus important chez les femmes jeunes que chez les femmes plus âgées (Almutlaq et al., 2017).

- **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'œstrogène. 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**).

II.2.1.3.Facteurs hormonaux

- **Exposition aux œstrogènes** : Le cancer du sein est majoritairement hormono-dépendant, c'est-à-dire que les cellules cancéreuses sont sensibles à certaines hormones, plus particulièrement aux œstrogènes sécrétés par les ovaires et le tissu graisseux mammaire. Des taux élevés d'œstrogène dans le corps, surtout à la ménopause, augmenteraient considérablement le risque de survenu d'un cancer du sein (**Travis et Key, 2003**).
- **Traitement hormonal substitut** : Le THM consiste généralement en l'administration d'œstrogènes associés ou non à un progestatif pour pallier les troubles climatiques de la ménopause. Le risque de CS lié à l'hormonothérapie s'accroît avec la durée d'utilisation. Pour les femmes qui prennent des hormones de remplacement de plus de cinq ans, il augmente de 26- 35%. Cependant, il diminue dès l'arrêt du traitement hormonal (**Gauti et al, 2010**). Les résultats successifs des différentes études menées jusqu'à présent vont dans le sens d'une augmentation du risque de CS associée à la prise d'un THM oestro-progestatif combinant un oestrogène à un progestatif de synthèse. Cette augmentation semble d'autant plus marquée que la durée d'utilisation est longue. Le risque augmente de 30% avec l'usage du traitement hormonal substitutif pendant plus de 5 ans chez les post-ménopausées (**Wgwhii, 2002**).
- **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 laissent à croire que le sujet est encore mal compris (**Kamińska et al., 2015**).

II.2.1.4. Facteurs liés aux habitudes de vie et nutrition

(Bissonauth et al., 2008) montrent que la nutrition dans la pathologie du CS est un facteur de risque modifiable sur lequel on doit focaliser les efforts de prévention. Les habitudes alimentaires associées au style de vie peuvent faire augmenter ou diminuer le risque de CS d'une part et/ou favoriser ou inhiber la récurrence d'autre part (Li et al., 2009).

Le rapport du World Cancer Research Fund (WCRF) et de l'American Institute for Cancer Research (AICR), montrent que les facteurs nutritionnels qui englobent à la fois l'alimentation et l'activité physique, font partie des facteurs comportementaux sur lesquels il est possible d'agir pour accroître la prévention des cancers (western Cloud et al., 2007).

Ces facteurs de risque ne sont que des variantes de la même cause : l'exposition à un excès d'hormones féminines, comme l'œstrogène et la progestérone, cet excès faisant augmenter le risque de CS. Les femmes dont la nourriture est riche en aliments d'origine animale et pauvre en aliments complets d'origine végétale voient leurs règles apparaître plus précocement et sont ménopausées plus tardivement, ce qui rallonge leur vie reproductive.

Elles ont également des taux plus élevés d'hormones féminines pendant toute leur vie (Campbell et al ; 2008).

II.2.1.4.1. Aliments et nutriments

- **Consommation des fruits et légumes :** Parmi les facteurs de mode de vie, les facteurs nutritionnels concernent les apports alimentaires sur un plan quantitatif et qualitatif. Ainsi, l'équipe de (Taylor et Francis group, 2010) soulignent une relation inverse entre une consommation régulière de fruits et légumes et le risque de carcinogenèse.

Dans le même contexte, (Ghadirian et al., 2009) remarquent un risque réduit de CS chez les porteurs de mutations BRCA ayant une consommation variée de fruits et légumes. Au cours de ces 30 dernières années, plus de 250 études de type cas-témoins, cohorte ou écologique ont été menées à travers le monde pour étudier la relation entre la consommation de fruits et/ou légumes et le cancer.

Dans près de 80% d'entre elles, on a pu mettre en évidence un effet protecteur d'un ou plusieurs groupes de fruits ou légumes. Pour la plupart des sites de cancers, les sujets dont les apports en fruits et légumes sont les plus faibles ont un risque de cancer de 1,5 à 2 fois plus élevé que les sujets ayant les niveaux facteurs liés au mode de vie d'apports initiaux les plus élevés (western Cloud et al., 2007).

Une méta-analyse a révélé une diminution significative du risque de 25% de cancer avec une forte consommation versus une faible consommation de légumes et, 6% de diminution de risque avec une forte consommation versus une faible consommation de fruits (**Gandini et al., 2002**). Plusieurs mécanismes biologiques pourraient expliquer l'effet protecteur des fruits et légumes.

L'indole-3-carbinol (I3C) et le di-indolylméthane, des phyto-nutriments qui ne sont ni des vitamines, ni des minéraux, mais se trouvent naturellement dans les aliments du règne végétal et sont reconnues comme des puissants antioxydants, sont abondants dans les légumes crucifères comme le brocoli, le chou, le chou-fleur et les choux de Bruxelles. Ils auraient la propriété de modifier le métabolisme d'œstrogènes et ainsi, de réduire le risque de CS (**Bradlow et al., 1999**).

En effet, selon plusieurs études prospectives, l'I3C augmente le ratio 2/16 α -hydroxyoestrone, métabolites de l'œstradiol associés à un risque réduit de CS chez les femmes (FOWKE, 2003). Les protéines végétales ou les fibres sont aussi reconnues comme agents protecteurs du CS (**Walstrom et al., 2000**).

- **Lait et produits laitiers** : L'étude réalisée par l'équipe de (**Shin et al., (2002)**) montre une diminution du risque de CS chez les femmes pré-ménopausées consommant des produits laitiers faibles en matière grasse. Une autre étude montre une diminution du risque chez les plus fortes consommatrices de produits laitiers et de calcium, essentiellement chez les femmes avant la ménopause (**Mccullough et al., 2005; Kesse guyot et al., 2007**).

Parmi les produits laitiers, les fromages sont une bonne source de ménaquinones, ou vitamine K2 d'origine animale. Or, la consommation de ménaquinones est inversement associée à la mortalité par cancer (**Nimptsch et al., 2010**).

L'acide linoléique conjugué a des propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires et, administré à des rongeurs il a un effet anti-cancer et diminue la croissance des tumeurs du sein, du colon et de la peau (**Mccann et al., 2004**). Par contre, selon, (**Moorman et al., 2001**), une consommation élevée en calcium, vitamine D, en LA, ruménique et vaccénique dans les produits laitiers peut avoir un effet protecteur sur le CS. La vitamine D a un effet antiprolifératif et est nécessaire à l'absorption et au métabolisme du calcium. Le calcium peut diminuer la prolifération des cellules dans les tissus tumoraux (**Shin et al., 2002**).

(Berube poissons, 2005) ont démontré qu'il y avait une réduction de 8,5% de la densité mammaire avant la ménopause, suite à une consommation de 400 UI de vitamine D et 1000 mg de calcium. Ces résultats ne sont pas observés chez les femmes après la ménopause.

- **Viandes, volailles et poissons :** L'impact de la consommation en viandes sur le risque de CS a fait l'objet de nombreuses études. Il est connu que la viande, en particulier la viande rouge, est une source importante de protéines et de nutriments essentiels.

Une étude cas-témoins chez les femmes Taiwanaïses, soulignent une augmentation de risque de CS avec une prise de plus de 196 g de bœuf et de porc par semaine. Les résultats d'études de (Taylor et al., 2007), et (Bissonauth et al., 2008) montrent un risque significatif en post-ménopause pour la consommation de tous les types de viande, avec des associations significatives pour la viande totale, transformée et rouge.

Ce risque étant proportionnel à la quantité consommée. Concernant la consommation de la volaille, des chercheurs ont observé une diminution de risque de CS avec une consommation élevée de viande blanche ; cet effet protecteur reste inexpliqué. Il se peut que la teneur en acides aminés de celle-ci soutienne une meilleure fonction immunitaire, augmentant de ce fait la protection contre la tumeur à des niveaux plus élevés de consommation de la viande blanche. (Delfino et al., 2001).

Pour la consommation des poissons, des études révèlent qu'une consommation élevée en poisson (riche en AGPI n-3) était corrélée avec une faible incidence du CS (Micheli et al., 2004 ; Kaaks et al., 2005).

De plus, l'étude de l'évolution des habitudes alimentaires des femmes japonaises au cours de ces dernières décennies a permis de mettre en évidence qu'une diminution de la consommation en poisson au profit d'une augmentation de la consommation d'huiles végétales riches en AGPI n-6 s'accompagnait d'une augmentation de l'incidence du CS (Cghfbc , 1996).

- **Fibres alimentaires :** Certaines d'études épidémiologiques se sont intéressées de façon modeste à l'association entre les fibres alimentaires et la cancérogénèse mammaire. En effet, de nombreux chercheurs ont trouvé une baisse du risque de CS significativement liée à la consommation d'aliments riches en fibres (Rohan et al., 1993 ; Mattisson et al., 2004).

Des résultats d'étude rapportent que les fibres alimentaires lient les acides biliaires et augmentent les excréments, ce qui est susceptible de diluer les cancérigènes (Western cloud

et al 2007). Il a été démontré aussi que le taux de sulfate d'œstrone dans le sérum était relativement plus faible suite à une alimentation riche en fibres (WOODS et al., 1989).

II.2.1.4.2.Obésité : Le surpoids et l'obésité (indice de masse corporelle $\geq 30\text{kg/m}^2$) constitue un problème mondial qui touche plus d'un milliard d'individus. L'alimentation pourrait être en cause du cancer du sein (Kantelhardt et al., 2015). Plus la quantité de calories absorbées est élevée, plus le risque augmente. (Popat et Smith, 2006).

L'obésité augmente d'environ 50 % le risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées, probablement en raison de l'augmentation des concentrations sériques d'œstradiol libre (Afridi et al.,2003).

II.2.1.4.3.Activité physique:L'activité physique modérée (30 à 60 minutes au moins 4 fois par semaine) diminue le risque de cancer du sein d'environ 35 %, en particulier chez les femmes (Ruffell et al., 2011). Plusieurs mécanismes biologiques ont été proposés pour expliquer l'association inverse entre l'activité physique et le risque de cancer du sein. L'exercice régulier peut retarder l'apparition de la ménarche, augmenter la durée du cycle menstruel ou augmenter le nombre de cycles anovulatoires, réduisant ainsi l'exposition aux hormones sexuelles.

D'autres mécanismes possibles comprennent l'amélioration de la sensibilité à l'insuline, de la fonction / de la surveillance immunitaire et de la capacité de défense anti-oxydante, ainsi que des altérations de la fonction des gènes ou de l'apoptose (Howell et al.,2014).

II.2.1.4.4 Statut socio-économique et habitudes de vie

- **Statut socio-économique :** De nombreux travaux montrent que les facteurs socioéconomiques ont un impact significatif à la fois sur le risque de cancer et son pronostic (Leclerc et al., 2001). Selon la littérature internationale (Shi et al., 2005), et quelle que soit la méthode adoptée pour évaluer les inégalités sociales, il en ressort que les inégalités sociales de santé en matière de cancers sont évidentes.
- **Tabac :** Le tabagisme ou l'exposition à la fumée secondaire auraient fortement un lien avec le développement d'un cancer du sein. En effet, il a déjà été prouvé que la fumée du tabac est cancérigène. Toutefois, son rôle précis dans la survenue d'un cancer du sein reste incertain. Des études suggèrent que le tabagisme est associé à des taux plus élevés d'hormones sexuelles et donc d'œstrogène, ceci pourrait ainsi expliquer en

partie son implication (**Key et al., 2011 ; International Agency for Research on Cancer, 2017**).

- **Consommation d'alcool** : L'alcool est le seul facteur nutritionnel établi de risque de cancer du sein. Ce risque augmente d'environ 7 % pour une consommation moyenne d'une boisson alcoolique par jour (**Popat et Smith, 2006**). Une consommation d'environ 30 g d'alcool (3 unités) par jour est associée à une augmentation d'environ 30% du risque de cancer du sein (**Key et al., 2001**).

II.2.1.4.5. Facteurs environnementaux et 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 le lymphome de Hodgkin) ou accident nucléaire, peut augmenter le risque de développer un cancer du sein (**Chiquette et Hogue, 2014**).

- **Exposition à des produits chimiques et polluants** : De nombreux produits et composés chimiques auxquels nous sommes souvent ou tout le temps exposés sont considérés comme cancérigènes : pesticides, produits de ménages, produits cosmétiques, dioxines, polluants tels que les organochlorés (BPC, DDT, etc..) et les polychlorobiphényles. Certains joueraient un rôle de perturbateurs endocriniens capable de modifier le fonctionnement du système hormonal en interférant avec les œstrogènes (**Macon et Fenton, 2013**).
- **Facteurs sanitaires et exposition aux radiations ionisantes** : L'exposition du tissu mammaire aux radiations ionisantes, avant l'âge de 40 ans, est susceptible de provoquer un CS dans les années ultérieures. Le risque est plus élevé chez les femmes exposées avant l'âge de 40 ans à une radiation de 1Gy (**Boice, 1996**). .
- **Densité mammographique** : Des études ont montré que les femmes avec la densité mammaire la plus élevée ont 4 à 6 fois plus de risque de CS que les femmes dont les seins sont presque entièrement constitués de tissu adipeux (**Berube et al., 2005; McCormack et Dos, 2006**).

La densité mammaire serait donc un indicateur à la fois du nombre de cellules mammaires à risque de transformation cancéreuse et du degré de prolifération qui augmente les chances d'accidents génétiques menant à la transformation cancéreuse. Cette dernière

serait plus élevée chez les femmes n'ayant pas d'enfants, une première grossesse tardive et un IMC en post-ménopause important (**Boyd et al., 2005**).

II.2.1.5. Maladies bénignes du sein

Les maladies bénignes du sein, ou mastopathies bénignes, sont des facteurs de risque de CS. Ce risque est modulé selon le caractère prolifératif de la maladie. On classe les maladies bénignes du sein en trois catégories : les lésions non prolifératives (cellules qui se divisent très lentement), les lésions prolifératives sans atypie (cellules se divisant rapidement) et les lésions prolifératives avec atypie (cellules anormales se divisant rapidement).

Les lésions non prolifératives et prolifératives sans atypie sont associées à un faible sur-risque de CS, tandis que les lésions prolifératives avec atypie multiplient le risque par 4 environ (**Dupont et al., 1987 ; Key et al., 2001**).

II.2.1.6. Facteurs génétiques

Des mutations sporadiques à l'hérédité, plusieurs facteurs génétiques jouent un rôle prépondérant dans le développement d'un cancer du sein. Ces facteurs peuvent agir seuls ou en interaction avec les facteurs de risque cités précédemment. Beaucoup de gènes semblent être associés au cancer du sein, certain plus que d'autres

- **Mutation des gènes BRCAI et BRCAII** : Environ 5% à 21,5% des cancers du sein proviennent de mutations germinatives associées à des gènes (**Beckmann et al., 1997**) tels que BRCA1, BRCA2, p53 et PTEN, ce qui rend un individu à risque de développer un cancer du sein héréditaire. Les patients présentant une expression positive des gènes BRCA1 et BRCA2 ont environ 80% de risque de développement ultérieur du cancer du sein principalement autour de l'âge pré-ménopausique (**Almutlaq et al., 2017**).

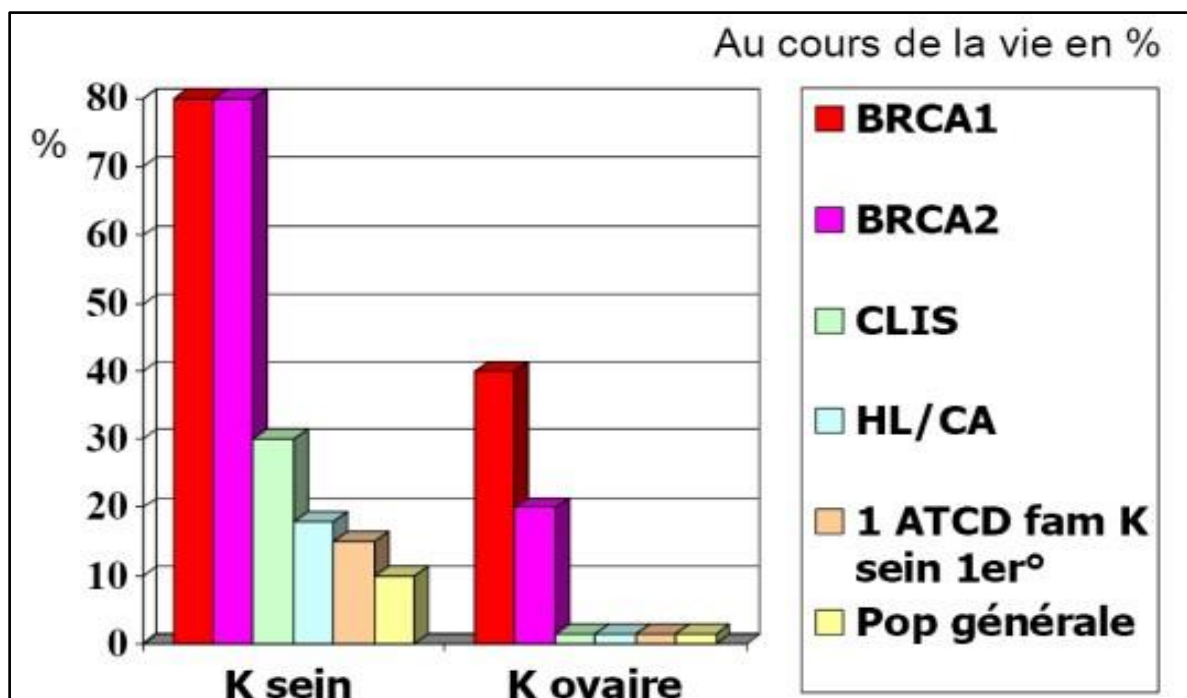


Figure 13 : Risque de cancer du sein / ovaire, (Almutlaq et al, 2017).

D'autres gènes de susceptibilité au cancer du sein de pénétrance modérée, y compris CHEK2, ATM, NBS1, RAD50, BRIP1 et PALB2, sont associés à une augmentation de 2 à 4 fois du risque et se produisent plus fréquemment dans le cancer du sein (Marchiò et Reis-filho, 2008). Cela pourrait expliquer la grande variabilité inter et intrafamiliale des âges au diagnostic et des types de cancers développés dans ces familles.

En l'état des connaissances, ces gènes « modificateurs », pris individuellement, ont un impact relativement modeste en termes de risque relatif, mais la combinaison de plusieurs allèles pourrait être associée à un risque plus élevé (Gewefel et Salhia, 2014; Walsh et al., 2012).

- **Autres mutations**

- **Chek point kinase 2 (CHEK2)** : Le gène CHEK2 se trouve sur le chromosome 22q12.1. Il est un gène suppresseur de tumeur qui code pour une protéine de la régulation du cycle cellulaire ; il est impliqué dans la même voie de signalisation que TP53 et BRCA1. Des mutations constitutionnelles (et somatiques) ont été identifiées, en particulier la mutation c.1100delC associée à un risque relatif de cancer du sein de deux à trois fois (Oldenburg et al., 2007) (Thompson et Easton, 2004).

- **Tumor Protein 53 (TP53)** (syndrome de Li-Fraumeni) : Le gène TP53 est situé sur le chromosome 17p13.1 et code pour une protéine impliquée dans de multiples voies cellulaires qui se chevauchent et qui contrôlent la prolifération cellulaire et l'homéostasie, comme le cycle cellulaire, l'apoptose et la réparation de l'ADN. L'expression du gène TP53 est activée en réponse à différents signaux de contraintes, y compris des dommages à l'ADN (**Oldenburg et al., 2007**). Le gène TP53 est muté dans le cancer du sein sporadique dans environ 22 à 34% des cas (**Beckmann et al., 1997**).
- **Ataxia Telangiectasia Mutated (ATM)** : Le gène ATM se trouve sur le chromosome 11q22-23. ATM est une protéine kinase impliquée dans la réponse aux ruptures d'ADN bi caténaire dans une voie qui comprend TP53, BRCA1 et CHEK2 (**Laloo et Evans, 2012**). L'ataxie télangiectasie est une affection autosomique récessive due à des mutations homozygotes dans ATM avec des anomalies neurologiques entraînant une marche instable (ataxie), des télangiectasies au niveau oculaire et cutané et une immunodéficience (**Thompson et Easton, 2004**). Toujours de controverse entre l'association des mutations d'ATM et l'augmentation du risque de cancer du sein, mais elle a été rapportée dans plusieurs publications avec un risque relatif un peu supérieur à deux fois (**Oldenburg et al., 2007 ; Marchiò et Reis-filho, 2008**).
- **BRCA1 Interacting Protein 1 (BRIP1)** : La protéine BRIP1 étant une partenaire de BRCA1, est candidat à la prédisposition au cancer du sein. Des mutations tronquantes de BRIP1 ont été identifiées chez des familles avec des cancers du sein multiples n'impliquant pas BRCA1 ou BRCA2, avec un risque relatif estimé à environ deux fois et surtout dans une forme d'anémie de Fanconi (**Viassolo et al., 2016**).
- **Partner And Localizer of BRCA2 (PALB2)** : Ce gène code pour une protéine partenaire essentielle à BRCA2 pour sa fonction dans la réparation des cassures double-brin de l'ADN par recombinaison homologue. Des mutations homozygotes de PALB2 sont impliquées dans une forme sévère d'anémie de Fanconi. Des mutations constitutionnelles monoalléliques ont été caractérisées dans des familles avec des cancers du sein multiple n'impliquant pas BRCA1 ou BRCA2. Des mutations fondatrices ont été décrites en Finlande (**Viassolo, Ayme et Chappuis, 2016 ; Marchiò et Reis-filho, 2008**).

Toutes ces mutations sont énumérées dans le tableau donné ci- après.

Tableau 9:Liste des gènes connus de susceptibilité au cancer du sein à haut et à moyen et à faible risque(Oldenburg et al., 2007).

Gène	Position	Variant du gène	statut	fréquence
<i>BRCA1</i>	17q21	Multiple	Hétérozygote	rare
<i>BRCA2</i>	13q12	Multiple	Hétérozygote	rare
<i>TP53</i>	17q13.1	Multiple	Hétérozygote	rare
<i>PTEN</i>	10q23.3	Multiple	Hétérozygote	rare
<i>LKB1/STK11</i>	19q13.3	Multiple	Hétérozygote	rare
<i>CDH1</i>	16q22.1	Multiple	Hétérozygote	modérée
<i>ATM</i>	11q22-23	C-509T (promoteurSNP)	Homozygote T	Fréquent
		T-29C(L10P)	Homozygote C	fréquent
<i>CASP8</i>	2q33-34	G-1192C(D302H)	Hétérozygote	Fréquent
		G-1192C(D302H)	HomozygoteH	modéré
<i>CASP10</i>	2q33-34	G-1228A(V410I))	Homozygote	Fréquent
<i>CASP8/CASP10</i>		410VI/II et 302DH/HH	combinaison	modéré
<i>CHEK2</i>	22q12.1	1100delC	hétérozygote	modéré

**CHAPITRE III: LES APPROCHES
THERAPEUTIQUES DU CANCER
MAMMAIRE**

III.1.Diagnostic

Il n'existe pas de symptômes spécifiques du cancer du sein, le signe le plus commun est l'apparition d'une masse mammaire. Après la manifestation initiale reconnue par la patiente, le processus diagnostiqué est souvent complexe (**khaldi bilal, 2018**).

Entre la reconnaissance d'une plainte par la patiente et la première consultation médicale s'écoule un délai qualifié de retard diagnostique. Ce dernier est préjudiciable à la précocité d'action qui conditionne le pronostic. Les causes d'un tel délai sont matérielles, socioéconomiques, psychologiques ou une inadéquate prestation du thérapeute consulté. Mais la vitesse avec laquelle la patiente consulte un médecin dépend surtout de la gêne de l'anomalie observée: la consultation est plus rapide par exemple dans le cas de lésion palpable. Une douleur marque quant à elle rarement le début d'un cancer (**khaldi, 2018**).

III .1.1.Diagnostic clinique

L'examen clinique doit comprendre impérativement un interrogatoire à la recherche d'antécédents personnels et/ou familiaux des patientes, une inspection visuelle ainsi qu'une palpation des deux seins, de la région axillaire et sus- claviculaire (**Le corgne, 2016**).

III .1.2.Diagnostic paraclinique

III .1.2.1.Mammographie diagnostique

La mammographie diagnostique consiste en un examen radiologique des seins pour les sujets présentant des signes cliniques anormaux détectés après un examen clinique, une mammographie de dépistage ou le plus souvent par la patiente elle-même. Elle est l'examen d'imagerie de référence pour le diagnostic du cancer du sein, et peut également apporter des informations supplémentaires sur les autres tissus entourant le sein ou sur le sein controlatéral (**Richard G. Margolese et al., 2003**).

III .1.2.2.Échographie

L'échographie mammaire est utilisée pour compléter les tests de diagnostic précédents. Effectivement, si une masse est détectée par examen clinique ou par mammographie, l'échographie permettra d'indiquer si cette masse est solide ou remplie de liquide (kyste) (**Le corgne et al., 2016**).

III .1.2.3.Imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM mammaire n'est pas utilisée systématiquement pour le diagnostic du cancer du sein. Il est considéré comme un complément de la mammographie pour les femmes présentant un risque accru de cancer du sein. Toutefois, en raison de sa sensibilité élevée, elle permet la distinction entre une tumeur bénigne et une tumeur maligne ainsi que la confirmation de la taille et de l'étendue d'une tumeur (**Menezes et al., 2014; Le corgne et al 2016**).

III .1.2.4.Prélèvement et examen anatomopathologique

La confirmation du diagnostic ne peut être possible que par un examen histologique. Ce dernier est réalisé sur des tissus prélevés par ponction cytologique (cytoponction), qui est une méthode utilisant une aiguille très fine pour aspirer du liquide ou des cellules provenant de la lésion supposée pathologique. Le prélèvement peut également être récupéré par une biopsie, qui est l'examen permettant de confirmer définitivement si la lésion suspecte est effectivement cancéreuse. Il existe principalement deux types de biopsies :

D'abord il y'a la biopsie à l'aiguille, guidée par une mammographie ou une échographie, elle est réalisée en utilisant une fine aiguille qui traverse la peau du sein et prélève un échantillon du tissu anormal. Selon le diamètre de l'aiguille on distingue la macrobiopsie (5 à 10 mm) et la microbiopsie (3 à 5 mm) (**Le corgne et al ; 2016**).

Ensuite, la biopsie chirurgicale permet après une petite incision, d'enlever toute ou partie de la masse suspecte(**Le corgne et al ; 2016**). Une fois la biopsie réalisée, l'anatomopathologiste examine, après avoir été traités, les prélèvements tissulaires ou les échantillons de liquides au microscope, à la recherche de cellules cancéreuses.

III .1.3.Diagnostic différentiel

Plusieurs pathologies mammaires peuvent être confondues avec le cancer du sein. Le diagnostic différentiel peut donc principalement varier selon les symptômes caractéristiques des anomalies mammaires mais également selon l'âge (**Voir Tableau 10**) des individus atteints (**Chiquette et Hogue, 2014**)

Tableau 10 : Les diagnostics différentiels et les symptômes selon l'âge (**Chiquette et Hogue, 2014**).

Signes	<30 ans	30-50 ans	>50 ans
Nodules	Fibroadénomes dans 75% des cas.	Maladie fibrokystique, Kyste.	Néoplasie (82% des cancers sont chez les femmes > 50 ans).
Écoulement Mammaire	Relié à la grossesse et l'allaitement.	Relié à la grossesse et l'allaitement, cancer.	Papillome intracanalair, cancer.
Douleur	Cycle menstruel.	Cyclique, hormonales, maladies fibrokystiques, kyste.	Secondaire à l'hormonothérapie de remplacement.
Inversion/rétraction du mamelon	Congénitale.	Galactophorite aigue, ou chronique, cancer.	Cancer, galactophorite chronique.
Changement de La peau	Néoplasie, infection.	Néoplasie, infection, inflammation.	Néoplasie, Infection.

III .2.Dépistage

Selon (**Peter et al., 2012**), le dépistage est un examen d'un groupe de personnes afin de détecter une anomalie ou de trouver celles a risque accru de développer une anomalie.

Son objectif est de dépister le cancer a un stade précoce au mieux infra-clinique et surtout avant l'atteinte ganglionnaire, afin d'améliorer le taux de survie.

D'après (**Tubiana et al.,2002**), le premiers dépistage proposé a chaque femme est l'auto- examen des seins (AES). Cette méthode consiste a apprendre aux femmes l'auto inspection et l'autopalpation mensuelles des seins, en tant que habitude routinière d'hygiène de santé ; les femmes parviennent ainsi a reconnaître parfaitement leur seins ,afin d'y détecter ultérieurement toute anomalie. cet apprentissage sous peine d'être anxiogène, doit être doublé d'une information sécurisante sur le cancer du sein (**Figure14**).

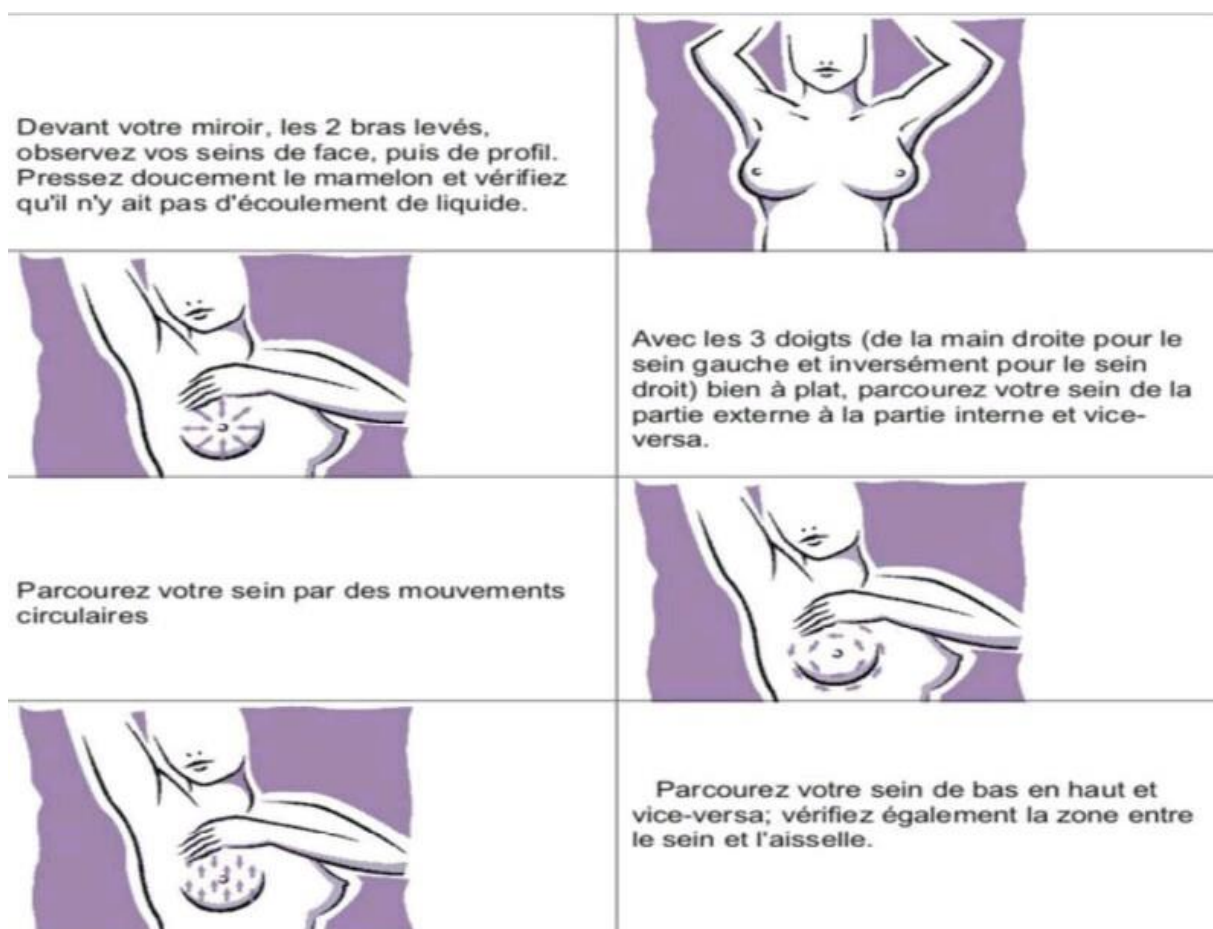


Figure 14:Autopalpation des seins (Belhafiane et al., 2015)

III .3. Traitement de cancer du sein

Le traitement du cancer de sein est un traitement multidisciplinaire. Il repose souvent sur une stratégie associant plusieurs traitements : la chirurgie, a chimiothérapie, la radiothérapie et l'hormonothérapie. D'autres volets font aussi partie de la prise en charge (consultation d'annonce, soins de support, psychothérapie).

Cette stratégie est décidée en fonction du stade initial de la tumeur, de son état général, du bilan d'extension de la maladie, des facteurs histopronostiques de la tumeur, des moyens disponibles et de la volonté de la patiente. La décision des modalités du traitement est une décision collégiale multidisciplinaire associant plusieurs spécialistes qui se donnent rendez vous dans la « Réunion de Concertation Pluridisciplinaire » (RCP). Ainsi sont décidées la séquence thérapeutique (chirurgie, chimiothérapie ou hormonothérapie premières) et les protocoles thérapeutiques (produits, doses, durée du traitement) qui seront adressés aux intervenants de la prise en charge. (Allioua Fkla et al, 2014)

III .3.1. But de traitement

Conduire un traitement adapté à la patiente et au stade de sa maladie en contrôlant :

- D'une part, la tumeur primitive et les territoires ganglionnaires de drainage (c'est le traitement locorégional), d'autre part, traiter une éventuelle dissémination infraclinique à distance (c'est le traitement général).
- Réduire le risque de complications et de séquelles thérapeutiques.
- Préserver la qualité de vie : le besoin en soins de support est systématiquement recherché (en particulier du fait d'une symptomatologie douloureuse).
- Proposer un soutien à la patiente et à son entourage (**Manuel du cancer du sein, 2015**).

III.4. Traitement locorégionaux

III.4. 1. Chirurgie

L'intervention chirurgicale constitue généralement la première étape du traitement après le diagnostic de cancer du sein. Selon la taille, la localisation et nature de tumeur, différentes techniques peuvent être employées afin d'assurer une exérèse totale de la lésion tout en garantissant, dans la mesure du possible, un bon résultat esthétique. Deux techniques chirurgicales sont envisageables pour le traitement du cancer du sein : tumorectomie (traitement conservateur) et mastectomie (traitement radical), qui sont systématiquement associées au curage axillaire homolatéral (**Clere N., 2016**).

III.4.1.1. Mastectomie

Les mastectomies totales s'opposent aux traitements conservateurs par le caractère quasicomplet et radical de l'exérèse glandulaire. La principale indication de réalisation d'une mastectomie est la taille de la tumeur par rapport au volume mammaire (**Clough et al., 2003**). Cependant, il existe deux options possibles :

- La mastectomie radicale modifiée : le chirurgien retire toute la glande mammaire et prélève également des ganglions auxiliaires (Voir figure 15) en vue d'une analyse extemporanée afin de déterminer s'ils contiennent ou non des cellules malignes.
- La mastectomie totale ou simple : le chirurgien laisse en place les ganglions lymphatiques (Voir figure 16). Cette modalité de prise en charge n'est applicable qu'aux tumeurs à un stade très précoce pour lesquelles le système lymphatique n'est pas encore touché. (**Terral, 2015**).

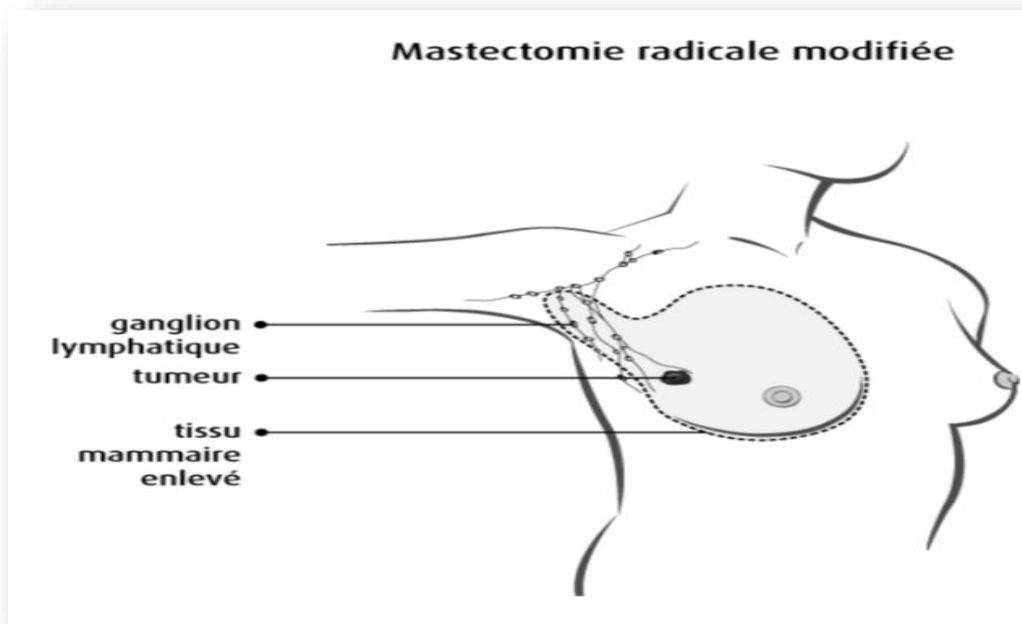


Figure 15: Mastectomie radicale modifiée (Société Canadienne du Cancer, 2021)

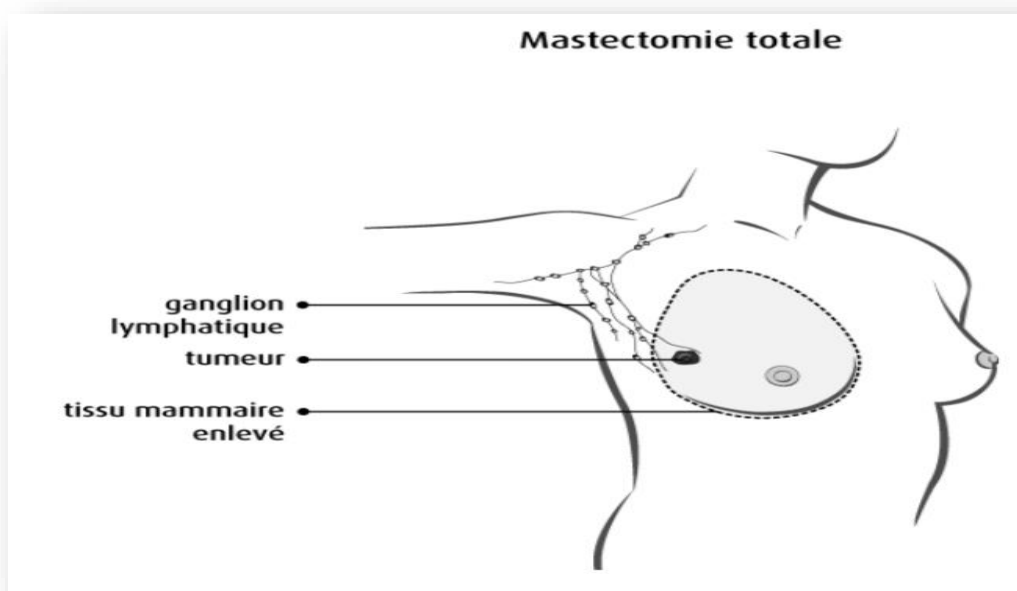


Figure 16 : Mastectomie totale (Société Canadienne du Cancer, 2021)

III.4.1.2. Tumorectomie

Les premières études sur le traitement conservateur dans le cancer du sein avec des taux de survie globale encourageant datent des années 40-50 (voir figure 17). Atkins en 1972, était le premier à présenter une étude prospective randomisée comparant traitement conservateur et radiothérapie avec mastectomie (Fitzal et al., 2006). Bien que longtemps controversé pour son risque de récurrence locale sans affecter la survie globale, le traitement conservateur en marges saines associé à une radiothérapie adjuvante est maintenant considéré comme aussi sûr que le traitement chirurgical radical. (Fisher et al., 2002).

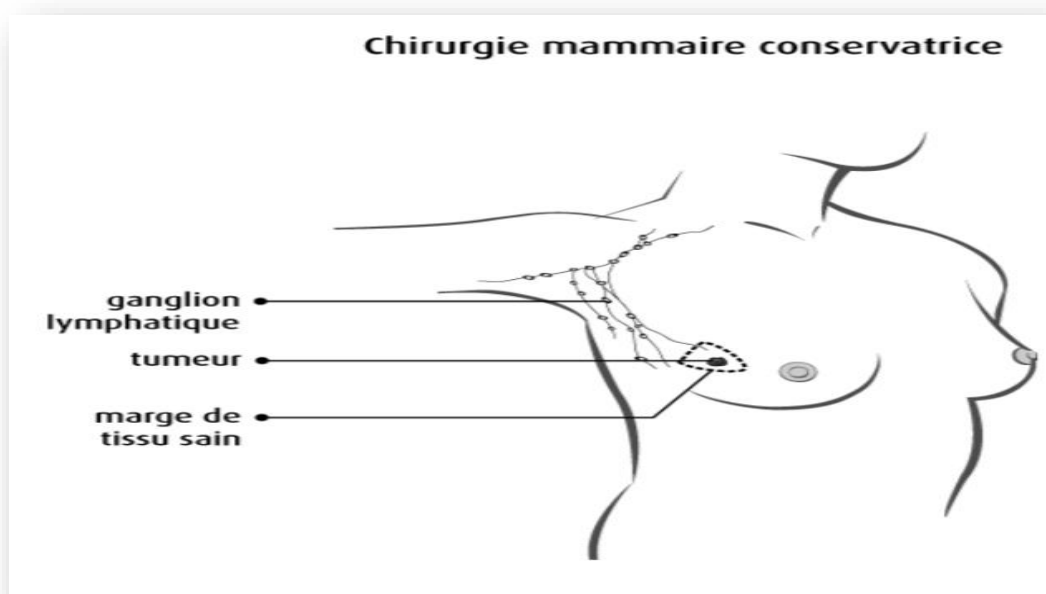


Figure 17 : Chirurgie mammaire conservatrice (Société Canadienne du Canc, 2021)

III.4. 1.3 Effets indésirables de la chirurgie

La chirurgie peut entraîner des effets indésirables à court terme et en général temporaires qui se manifestent immédiatement après l'intervention ou quelques semaines plus tard. Une fatigue due notamment à l'anesthésie, une douleur, un œdème de la zone opérée, de l'épaule, du thorax ou du bras, un hématome ou une infection peuvent apparaître au niveau du site opératoire ainsi qu'une raideur, une faiblesse du bras ou de l'épaule, ou une mobilité réduite du bras du côté opéré.

A plus long terme, certains effets indésirables peuvent persister tels que : une rougeur de la cicatrice, des séquelles fonctionnelles, une douleur, une raideur de l'épaule ou du bras, ainsi qu'une diminution de la force musculaire sont fréquentes (Caryol, 2014).

III.4.2 Le curage axillaire

Cette méthode consiste à retirer la chaîne ganglionnaire axillaire qui irrigue le côté du sein atteint. Il s'agissait jusqu'à récemment du traitement classique du cancer au niveau lymphatique ; celui-ci a d'ailleurs plusieurs objectifs :

- Diagnostiquer une possible dissémination tumorale ;
- Permettre de déterminer le stade d'évolution de la tumeur (classification TNM), ayant une valeur pronostique ;
- Améliorer le contrôle de la maladie au niveau locorégional et ainsi améliorer la survie ;
- Contribuer au choix des traitements complémentaires à apporter, suite à la chirurgie (Delpech, 2013).

III.4.2. 1 Limites de la technique

Le curage axillaire peut provoquer des problèmes lymphatiques :

- Il induit une accumulation de lymphe sous la peau et un gonflement au niveau de l'aisselle. Il arrive également que certains canaux lymphatiques soient sectionnés. Cette section provoque un écoulement de lymphe qui peut persister (lymphorrhée).
- Un lymphœdème du membre supérieur, également appelé « gros bras » caractérisé par une accumulation de liquide lymphatique (la lymphe) au niveau de ce membre (voir figure : 18).
- Un risque d'infection (Caryol, 2014).



Figure 18 : Signes cliniques d'un lymphœdème (Terral, 2015).

III.4. 3 Le ganglion sentinelle

Le ganglion sentinelle est le premier relais ganglionnaire drainant une tumeur, c'est donc le premier relais lymphatique pouvant être métastatique. L'analyse anatomopathologique de ce ganglion permettra d'en déterminer le caractère métastatique, (**Voir figure 19**) (**Lecoanet et Perdrisot, 2010**). Il existe deux méthodes de détection colorimétrique : la méthode isotopique, la méthode combinée utilise les deux méthodes ensemble (**Voir figure 20**).

La détection isotopique utilise comme traceur le Technétium 99 métastable (Tc 99m), du fait de ses caractéristiques biophysiques.

La méthode colorimétrique est une technique peu coûteuse et simple. Elle utilise différents types de bleu : le bleu isosulfan, le bleu patenté, la fluorescéine et le cyalume. Des réactions allergiques à type de choc anaphylactique ont été décrites avec chacun des types de bleu, ces constatations imposent des précautions, tester le bleu chez les patientes allergiques et n'injecter le produit qu'au bloc opératoire sous anesthésie générale (**Brahmi, 2014**).

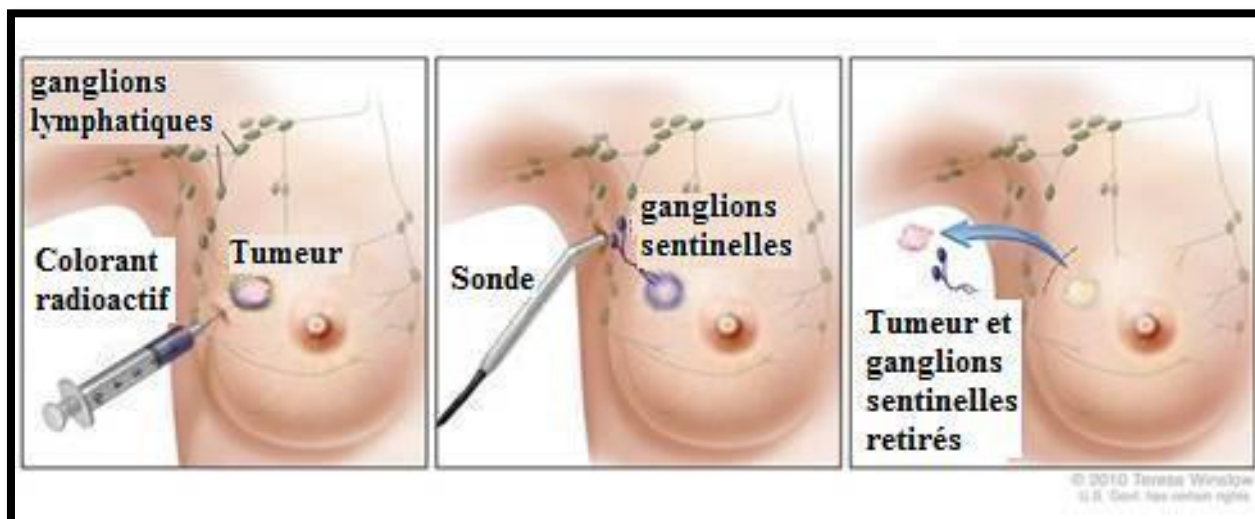


Figure 19 : Identification puis exérèse du ganglion sentinelle (**Nuclearord, 2021**).

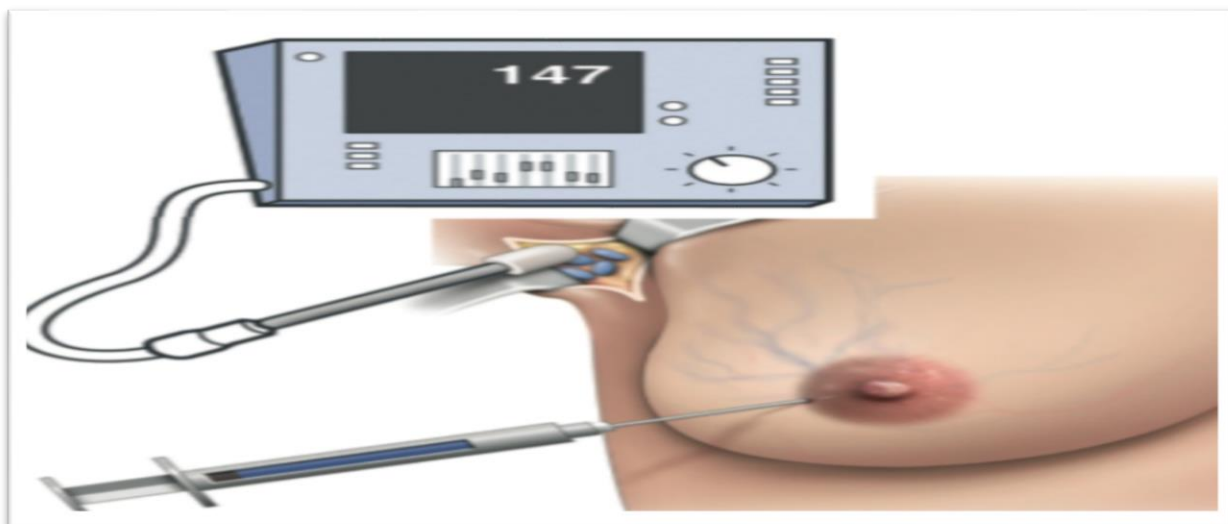


Figure 20:Méthode combinée de détection du ganglion sentinelle (Alran et Fitoussi, 2011)

III.4.4.Radiothérapie

La radiothérapie utilise des rayons de haute énergie pour tuer les cellules cancéreuses et réduire le volume tumoral. Les rayons proviennent d'une machine extérieure au Corp (c'est ce que l'on appelle la radiothérapie externe (Voir figure 21) ou sont émis par un matériel radioactif (radio-isotope) placé à l'intérieur même de la tumeur sous forme d'aiguilles de petits tubes plastiques ou de grains spécialement conditionnés (c'est ce que l'on appelle la radiothérapie interstitielle ou curiethérapie, ou encore brachythérapie (Voir figure 22) (Brown, Z., 2007).



Figure 21:Radiothérapie externe (ICL, 2016)

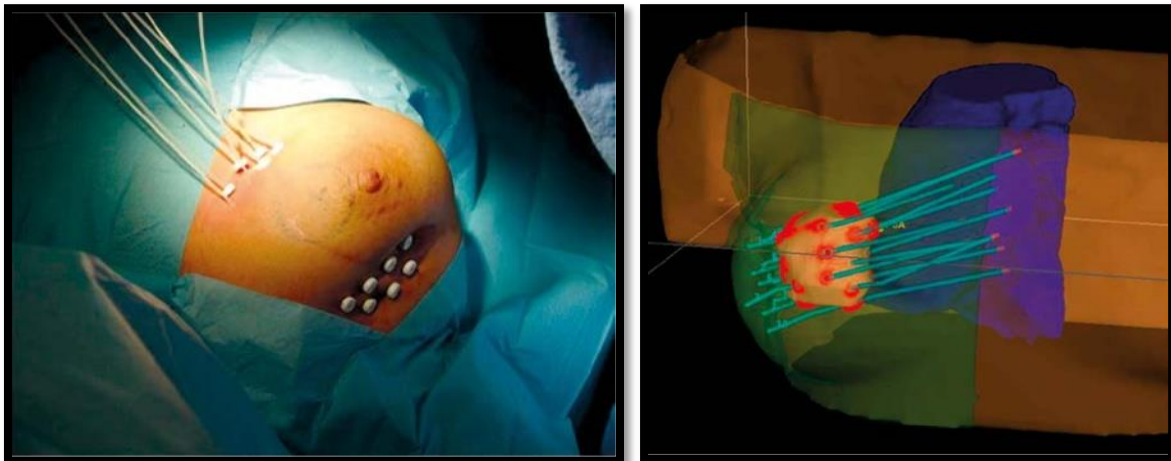


Figure 22:Curiethérapie interstitielle contre le cancer du sein et exemple de plan de traitement 3D indiquant la cible, les applicateurs et les organes critiques (Skowronek et Chichel, 2014).

La radiothérapie consiste à délivrer aux tissus tumoraux une dose de radiations ionisantes, qui vont agir essentiellement au niveau du matériel cellulaire, tel que le noyau. Ces radiations vont entraîner la formation des radicaux libres, qui vont s'intercaler dans la chaîne d'ADN, et couper celle-ci provoquant alors la mort de la cellule, de manière immédiate ou retardée (Sarglier et al., 2003) (Voir figure 23)

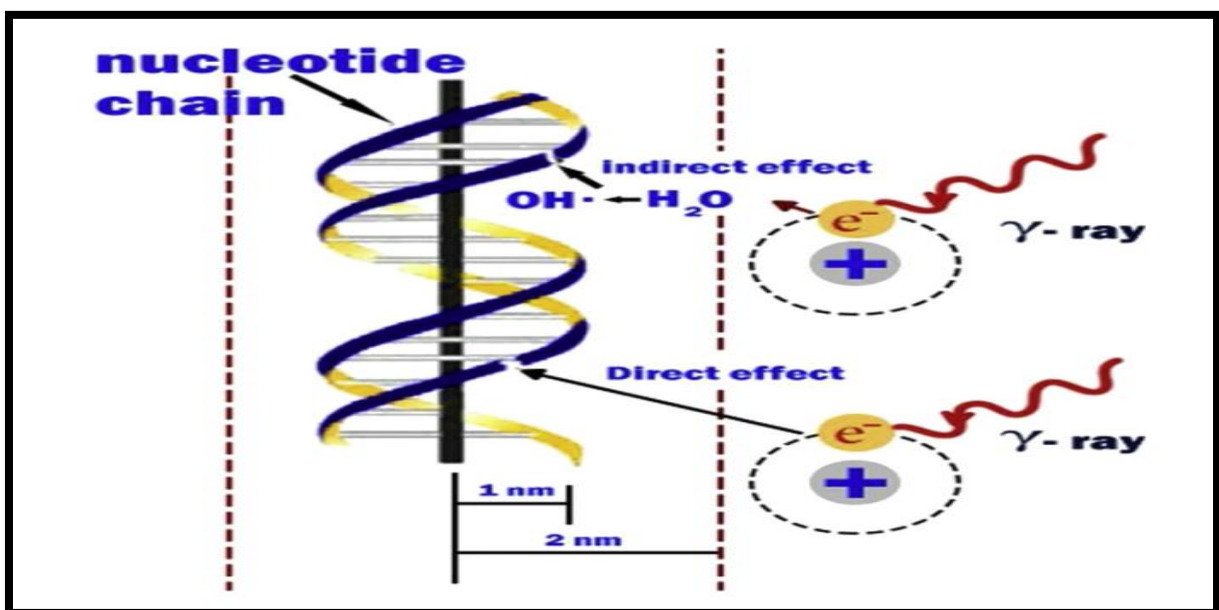


Figure 23: Lésions de l'ADN par les effets directs et indirects des rayonnements ionisants (Desouky et al, 2015).

Les tumeurs mammaires ont la particularité d'avoir une division rapide : c'est la radiosensibilité des cellules en division qui est mise à profit dans le traitement. Néanmoins, l'irradiation doit préserver au maximum l'intégrité des tissus et organes sains voisins. **(Besnard et al., 2012).**

Dans le cancer du sein, la radiothérapie fait partie du traitement standard, dans le cadre d'un contrôle locorégional de la maladie. Elle est généralement appliquée après la chirurgie, dans le but de détruire d'éventuelles cellules cancéreuses résiduelles qui auraient échappé à l'intervention chirurgicale. Elle peut également être utilisée comme traitement palliatif pour réduire les douleurs métastatiques osseuses et cérébrales dues au cancer. **(INCa, 2009).**

Dans le cas de cancer du sein, quatre zones peuvent être traitées par radiothérapie :

- La glande mammaire, après chirurgie conservatrice.
- Le lit tumoral (zone où se trouvait initialement la tumeur), après chirurgie conservatrice
- La paroi thoracique, après mastectomie
- La chaîne ganglionnaire, quel que soit le type de chirurgie.

Après un traitement chirurgical conservateur, l'indication de la radiothérapie au niveau du sein opéré est systématique : elle permet de renforcer le contrôle de la maladie, en diminuant le taux de récurrence locale de plus de 60 %. Elle aurait également un impact positif en termes de survie globale **(Mignotte, 2011).**

Cependant, en post-mastectomie, il ne s'agit plus d'irradier le sein pour le préserver. L'indication à la radiothérapie est donc pratiquée chez les patientes à risque (patientes jeunes, avec envahissement ganglionnaire) au niveau de la paroi thoracique et des aires ganglionnaires. **(Saglier et al, 2011).**

La radiothérapie doit commencer dans les cinq semaines après la chimiothérapie, et moins de 6 mois après l'intervention chirurgicale. Dans le cas d'un traitement uniquement local (chirurgie et radiothérapie), celle-ci doit alors débuter dans les 12 semaines suivant l'intervention chirurgicale. **(INCa, 2013).**

III.4. 4.1 Effets indésirables de la radiothérapie

En irradiant une zone précise, on ne peut pas éviter totalement d'irradier et donc d'altérer des cellules saines situées à proximité. C'est ce qui explique l'apparition des effets indésirables à court terme, donc, on peut observer :

- Une rougeur de la peau, une fatigue physique et un œdème du sein notamment lorsque la radiothérapie est administrée après une Chirurgie.

Les progrès des techniques d'irradiation ont rendu les effets indésirables tardifs moins fréquents. Il peut néanmoins apparaître les troubles suivants:

- Des troubles cutanés : irritation de la peau du sein ; rougeurs ; changement de couleur de la peau qui devient plus foncée ou plus pâle.
- Une modification de l'apparence du sein comme un changement de la taille, de forme ou de fermeté du sein.
- Des troubles pulmonaires et des troubles cardiaques (**Caryol, 2014**).

III.5. Traitement généraux

III.5.1 Chimiothérapie

La chimiothérapie est un traitement qui consiste en l'utilisation de substances chimiques anticancéreuses permettant de stopper la croissance des cellules cancéreuses en bloquant leur division ou en provoquant leur mort par apoptose.

Il est souvent administré par cycle; traitement pendant une certaine période de temps, suivie d'une période de récupération, puis d'un autre traitement. La chimiothérapie est considérée comme un traitement à part entière mais peut être combinée à d'autres traitements comme la radiothérapie ou la chirurgie. En effet, une chimiothérapie peut être effectuée avant la chirurgie pour rétrécir la tumeur et permettre ainsi une chirurgie mammaire conservatrice plutôt qu'une mastectomie ou être administrée après la chirurgie pour éliminer d'éventuel résidus de la tumeur et diminuer ainsi les risques de récurrence (**Sharma et al., 2010; Chiquette et Hogue, 2014**).

III.5.1.1.Chimiothérapie néoadjuvante

La chimiothérapie néoadjuvante ou préopératoire consiste à administrer un traitement cytotoxique avant la prise en charge locorégionale de la tumeur. Les indications principales de chimiothérapie néoadjuvante concernent des tumeurs du sein non métastatiques, supérieures à 3 cm, ou plus petites mais de position centrale, de stade II, III et IV de la classification TNM

et pour lesquelles une chirurgie conservatrice d'emblée n'est pas envisageable (**Frénel et grade 2010**).

CNA s'est également développée dans le cadre des cancers du sein opérable, avec les objectifs thérapeutiques suivant (**Kuafmann et al., 2012**) :

- Réduire le risque de récurrence et de décès par cancer du sein, comme peut le faire la chimiothérapie adjuvante, voire en améliorer les résultats par un traitement plus précoce de la maladie micro-métastatique ;
- Améliorer les options chirurgicales, en rendant conservatrice une chirurgie qui ne l'était pas initialement ou en améliorant le résultat esthétique final ;
- Obtenir des informations sur la réponse thérapeutique et sur la biologie de la maladie.

Il faut noter que l'analyse de l'ensemble des études réalisées à la fin des années 90 comparant CNA et chimiothérapie adjuvante, n'a pas montré de différences significatives en termes de survie sans maladie ou de survie globale entre ces 2 modalités thérapeutiques (**Mauri et al., 2005**) .

Il apparaît donc possible de proposer une CNA pour un cancer du sein opérable à chaque fois qu'une indication de chimiothérapie adjuvante est déjà envisagée, sur la base des paramètres histo-cliniques disponibles.

Cependant, la CNA est tout particulièrement indiquée lorsqu'il existe un désir de conservation mammaire et qu'une chirurgie conservatrice n'est pas immédiatement envisageable ou dans des conditions infra-optimales sur le plan esthétique(**Mieo et al ,2007**). .

III.5.1.2.Chimiothérapie adjuvante

Une chimiothérapie adjuvante est classiquement recommandée après le traitement chirurgical quand il existe au moins l'un des facteurs péjoratifs suivants (Voir tableau 11) : une atteinte métastatique ganglionnaire axillaire, une taille tumorale supérieure ou égale à 2 cm, un grade histologique élevé (SBR II ou III), l'absence d'expression des récepteurs hormonaux et un âge au diagnostic de moins de 35 ans (**Namer et al., 2005**).

Tableau 11 : Protocoles de chimiothérapie en adjuvant (Roche et al. ,2006)

N-	Un schéma base d'anthracycline : 6 FEC 100 ou 4 AC 60 Option : Traitement avec taxane après avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire(RCP) [89]
N+ RH+	- 3 FEC 100 puis 3 DOCETAXEL [118] - 4 AC 60 puis 4 PACLITAXEL 175 - 6 TAC (GCSF en prophylaxie) - 6 FEC 100
N+ RH-	- 3 FEC 100 puis 3 DOCETAXEL - 4 AC 60 puis 4 PACLITAXEL 175 - 6 TAC (GCSF en prophylaxie)
Patiente N+ ou N- Surexprimant Her 2	-3 FEC 100 puis 3 DOCETAXEL et HERCEPTIN [®]

III.5.1.3. Protocoles de chimiothérapie adjuvante et néoadjuvante

Une chimiothérapie à base d'Anthracyclines et Taxanes est recommandée. Le schéma séquentiel est préféré au schéma concomitant. Les protocoles de chimiothérapie en adjuvant sont ceux utilisés en néo adjuvant. (Peto et al., 2012 ; Shao et al , 2012).

En cas de non réponse à la chimiothérapie néoadjuvante, discuter cas par cas en RCP, une chirurgie et/ou chimiothérapie de 2ème ligne et/ou une radiothérapie. (Voir tableau 12)

Tableau 12 : protocole de chimiothérapie adjuvant et néo-adjuvant

<u>Pour les tumeurs HER2 négatives :</u>	<u>Pour les tumeurs HER2 positives</u>
<ul style="list-style-type: none"> • 4 AC /4 Docetaxel(Bear H et al, 2003): 4 cycles de Doxorubicine + Cyclophosphamide cycle tous les 21 jours. • 3FEC/3DOCETAXEL (Roche Hey al ,2006): 3 cycles de Epirubicine + Cyclophosphamide , cycle tous les 21 jours. • 6TAC(Martin M et al ,2005) : 6 cycles de Doxorubicine + Cyclophosphamide + Docetaxel , cycle tous les 21 jours . • 6FEC (Ejlersten B et al 2007) : 6 cycles de Epirubicine + Cyclophosphamide cycle tous les 21 jours. • 4AC(Evan TR et al ,2005) : 4 cycles de Doxorubicine + Cyclophosphamide cycle tous les 21 jours • 4TC (Jones SE et al ,2006) : 4 cycles de Docetaxel + Cyclophosphamide cycle tous les 21 jours. • 6CMF (Bonadonna G et al ,2005): 6 cycles de Methotrexate + Cyclophosphamide cycle tous les 21 jours. 	<p>Trastuzumab pendant 1 an</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4 AC /4 : Docetaxel + trastuzumab(Slamon D et al ,2011) • 4 AC/ : Paclitaxel + trastuzumab(Romond TH et al , 2005) • 3FEC/3 : Docetaxel + trastuzumab(Spielmam M et al ,2009) • TCH : 6 cycles de Docetaxel + Carboplatine AUC 6, cycle tous les 21 jours + trastuzumb (Romond TH et al ,2005) • Paclitaxel+ trastuzumab(Tolaney S et al ,2013)(POUR LES <TUMEURS 10mm) 12 cycles de paclitaxel + trastuzumb toutes les semaines ou toutes les 3 semaines.

III.5.1.4. Effets indésirables de la chimiothérapie

Selon le type de médicament administré, les effets indésirables peuvent être les suivants :

- Prise de poids, fatigue ;
- Anémie, leucopénie, thrombopénie, perturbation du bilan hépatique ;
- Perte d'appétit, nausées ou vomissements, constipation ou diarrhée, gastralgies ;
- Stomatites, aphtes ;
- Alopécie, ongles abîmés ;
- Perturbation du cycle menstruel, aménorrhée, infertilité ;
- Douleurs musculaires, fourmillements dans les extrémités et perte de sensibilité des extrémités ;
- Eruption cutanée, syndrome main-pied (irritation, sécheresse voire ulcérations au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds avec des sensations de fourmillements) ;
- Toxicité cardiovasculaire à type de troubles du rythme, de péricardite, d'ischémie myocardique, d'insuffisance cardiaque.
- L'utilisation de chambres implantables peut donner lieu à des complications locorégionales à type de phlébite ou d'infection.

III .5.2. Les thérapies ciblées

Les thérapies ciblées sont utilisées pour bloquer certains mécanismes biologiques spécifiques des cellules cancéreuses afin de limiter la croissance tumorale (**Pegram et al., 2005; NCI, 2014**).

III .5.2.1 Traitement du récepteur HER2

Dans le cas de la surexpression de l'oncogène HER2, il est indispensable de traiter avec des anticorps monoclonaux qui peuvent bloquer ces récepteurs. Un anticorps monoclonal humanisé est identifié qui vise sélectivement le domaine extracellulaire du récepteur HER2 en

le bloquant. Ce médicament est le plus souvent associé à une chimiothérapie pour améliorer le pronostic du cancer (**Spirig et al., 2008**).

HER est un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase. A l'exception d'HER2, les autres membres de cette famille (HER 1, 3 et 4) ont des ligands connus. Leur homo ou hétéro-dimérisation permet l'activation de voies de signalisation intracellulaires (PI3K / Akt / mTOR et MAPK) impliquées dans la prolifération, la migration et l'apoptose cellulaire. HER2 est surexprimé dans 20 à 25% des cancers mammaires (**Untch et al., 2010**).

Le Trastuzumab est le premier anticorps développé ciblant HER2 et ayant reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en adjuvant et néo-adjuvant pour une durée totale de traitement d'un an, ainsi qu'en phase métastatique, cet anticorps se dirige contre le domaine extracellulaire du HER2 en le bloquant. En association avec la chimiothérapie (le Paclitaxel) le taux de réponse objectif passe de 25% (le Paclitaxel seul) à 57% (le Paclitaxel + Herceptine). L'intérêt du trastuzumab a été mis en évidence par 2 études principales avec des gains en termes de réponse histologique et survie sans récurrence (**Buzdar et al., 2007 ; Gianni et al., 2010**).

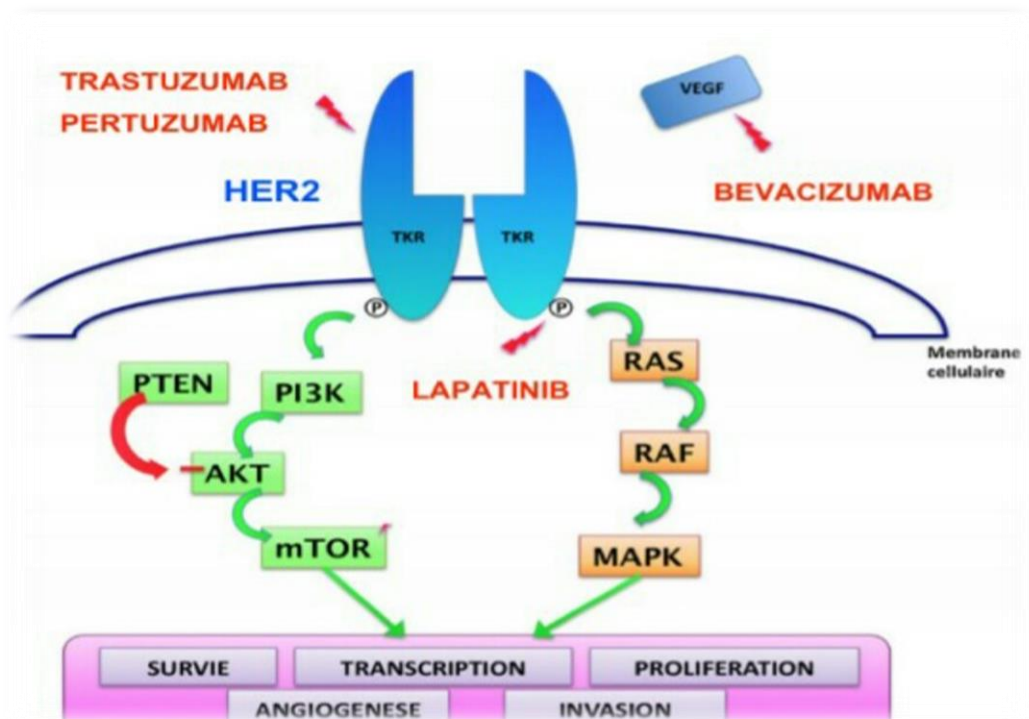


Figure 24: Cibles des anticorps monoclonaux et des inhibiteurs de tyrosine kinase dans les nouveaux traitements du cancer du sein (**Molnavstanciu et al., 2012**)

III .5.2.2. Traitement anti-angiogénique

Les cellules tumorales secrètent des facteurs stimulant la vascularisation de la tumeur et favorisant ainsi sa croissance. Le facteur principal est dénommé VEGF (Vascular Epithelial Growth Factor). Il est indiqué de traiter par un médicament qui peut bloquer ce facteur et inhiber aussi la vascularisation de la tumeur. Des études ont montré l'intérêt d'associer ce médicament à des chimiothérapies à base de taxane (**Dansereau et Ferron, 2006**).

III.5.3.Hormonothérapie

Certains cancers du sein sont hormono-dépendants: leur croissance est facilitée par les hormones et en particulier les œstrogènes et les androgènes qui agissent comme des facteurs de croissance impliqués dans la prolifération tumorale. Le but des traitements hormonaux sera d'empêcher l'action ou la production de ces hormones (**Voir tableau n° 13**).

Tableau 13: Indication des différentes hormonothérapies (INCa, 2013)

TYPES D'HORMONOTHERAPIE UTILISES CHEZ LA FEMME MENOPAUSEE ET NON MENOPAUSEE, DANS LE CANCER DU SEIN NON METASTATIQUE		
Type d'hormonothérapie	Femme non ménopausée	Femme ménopausée
Anti-oestrogènes	Le plus souvent proposé comme premier traitement pour une durée de 5 ans	- Pendant 2 à 3 ans, suivi d'un inhibiteur de l'aromatase, pour un total de 5 ans de thérapie hormonale - OU pendant 5 ans
Inhibiteurs de l'aromatase		- Le plus souvent proposé comme premier traitement pour une durée de 5 ans - OU pendant 2 ans, suivi par un traitement par tamoxifène (pour un total de 5 ans de thérapie hormonale)
Analogues de la GnRH	Envisageable au cas par cas pour une durée de 3 à 5 ans	

L'hormonothérapie est proposée en première ligne de traitement lorsque la patiente présente des RH positifs sur la biopsie et que la maladie métastatique évolue lentement. Elle reste un traitement mieux toléré et qui a moins d'effets secondaires que la chimiothérapie, le tableau 14 représente les effets secondaires des médicaments utilisés en hormonothérapie adjuvante du cancer du sein (Mauri et al., 2006).

Le traitement par hormonothérapie permet de bloquer la synthèse et l'activité de ces récepteurs afin de diminuer le risque :

- De récurrence locale dans le sein opéré
- D'atteinte de l'autre sein
- D'une évolution généralisée sous la forme de métastases à distance (Clere N., 2016)

III.5.3.1. Les anti-œstrogènes

La molécule la plus largement utilisée à l'heure actuelle est le tamoxifène⁵, première molécule à agir principalement par inhibition de la liaison de l'œstradiol avec ses récepteurs au niveau du sein (Voir figure 25). Le torémifène ⁶ a été commercialisé en France (septembre 2000) pour le traitement de première intention du cancer du sein hormonosensible. Enfin, L'ICI 82,780 (Faslodex®) ⁷ est présenté comme le chef de file d'une nouvelle classe thérapeutique, son affinité pour les récepteurs aux œstrogènes est 100 fois supérieure à celle du tamoxifène d'après des études précliniques (**Lucchi-Angellier et al., 2001**).

III.5.3.2 Les inhibiteurs de l'aromatase

Depuis des dizaines d'années, de nombreux inhibiteurs de l'aromatase sont synthétisés et étudiés pour améliorer le traitement des patientes atteintes de cancer du sein et d'autres pathologies œstrogéno-dépendantes (**Voir figure 25**). L'ensemble de ces inhibiteurs de l'aromatase peut être divisé en deux grandes catégories : les inhibiteurs stéroïdiens (type I) et les inhibiteurs non stéroïdiens (type II) (**Miller et al., 2004**) .

III.5.3.3 La suppression ovarienne

L'hormonothérapie est basée, soit sur la privation en œstrogènes des cellules tumorales, soit sur le blocage des RE.

La privation en œstrogènes des cellules tumorales peut être réalisée par La suppression ovarienne qui peut être réalisée de différentes façons :

- Suppression ovarienne définitive par chirurgie.
- Suppression ovarienne définitive par radiothérapie.
- Suppression ovarienne par analogue de LH-RH qui bloquent la sécrétion ovarienne d'œstrogènes et de progestérone, et induisent une suppression ovarienne chimique potentiellement réversible (**Delozier T., 2010**).

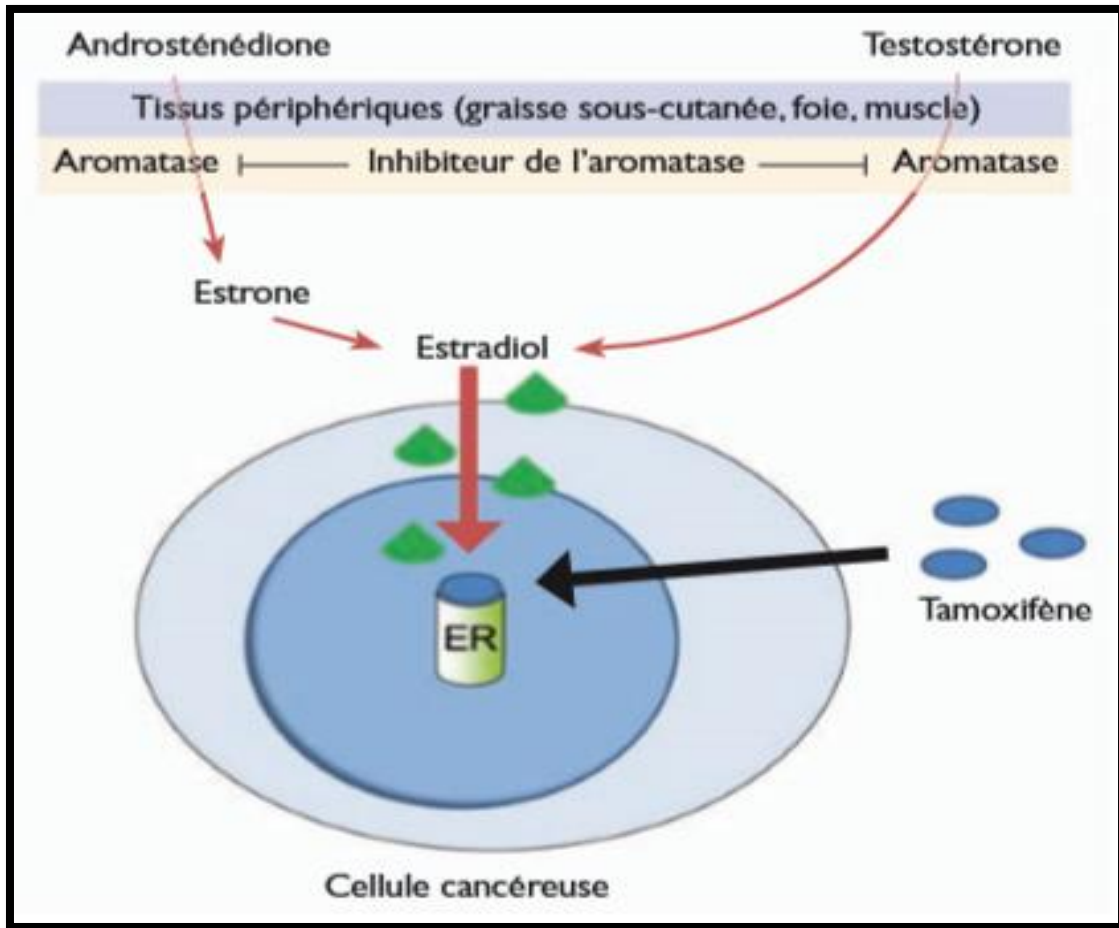


Figure 25 : Mécanisme d'action du tamoxifène et des inhibiteurs de l'aromatase (Rahef Odermatt et al., 2013)

III.5.3.4.Effets secondaires de l'hormonothérapie

Tous les effets secondaires des médicaments utilisés en hormonothérapie sont résumés dans le tableau donné ci-

:

Tableau 14: Effets secondaires des médicaments utilisés en hormonothérapie adjuvante du cancer du sein (**Rahel Odermatt et al., 2013**)

Symptômes	Tamoxifène	Inhibiteurs de l'aromatase
Baisse de la libido	+	++
Bouffées de chaleur	+	+
Cancer de l'utérus	+	-
Hypercholestérolémie	-	±
Modifications pondérales	+	+
Ostéopénie/ostéoporose	En préménopause	+
Pertes vaginales	+	-
Sécheresse vaginale	Surtout en préménopause	+
Thromboembolie	+	(-)
Troubles cognitifs	+	+
Troubles du sommeil	+	+

III.5.4 Immunothérapie

L'immunothérapie du cancer est classée comme étant soit une stimulation spécifique du système immunitaire par immunisation active, avec des vaccins contre le cancer, ou le transfert passif des matériaux humorales ou cellulaires, tels que des anticorps spécifiques de la tumeur ou des lymphocytes T adoptives qui inhibent la fonction ou tuent les cellules tumorales (**Ruttinger et al., 2010**).

L'objectif d'une immunothérapie efficace est de stimuler l'immunité des cellules effectrices anti tumorales et de neutraliser les promoteurs de l'inflammation chronique tumorale. Les cellules immunosuppressives présentent dans le microenvironnement du cancer du sein sont de potentielles cibles thérapeutiques (**Coussens et al., 2013**).

III.5.4.1. Administration des anticorps monoclonaux ciblant la tumeur

Au cours de ces dernières années, la vision négative sur l'immunothérapie en cancérologie s'est d'abord atténuée grâce au succès des anticorps thérapeutiques en cancérologie (**Voir figure 26**), qui a constitué une avancée thérapeutique majeure. Ainsi, des anticorps contre HER2 (trastuzumab : Herceptine®), CD20 (rituximab: Mabthéra®), l'EGFR

(cétuximab : Erbitux®) ou le VEGF (bévacizumab : Avastin®) ont démontré leur efficacité et sont prescrits dans le cancer du sein et dans un nombre important de tumeurs (Abès, 2009)

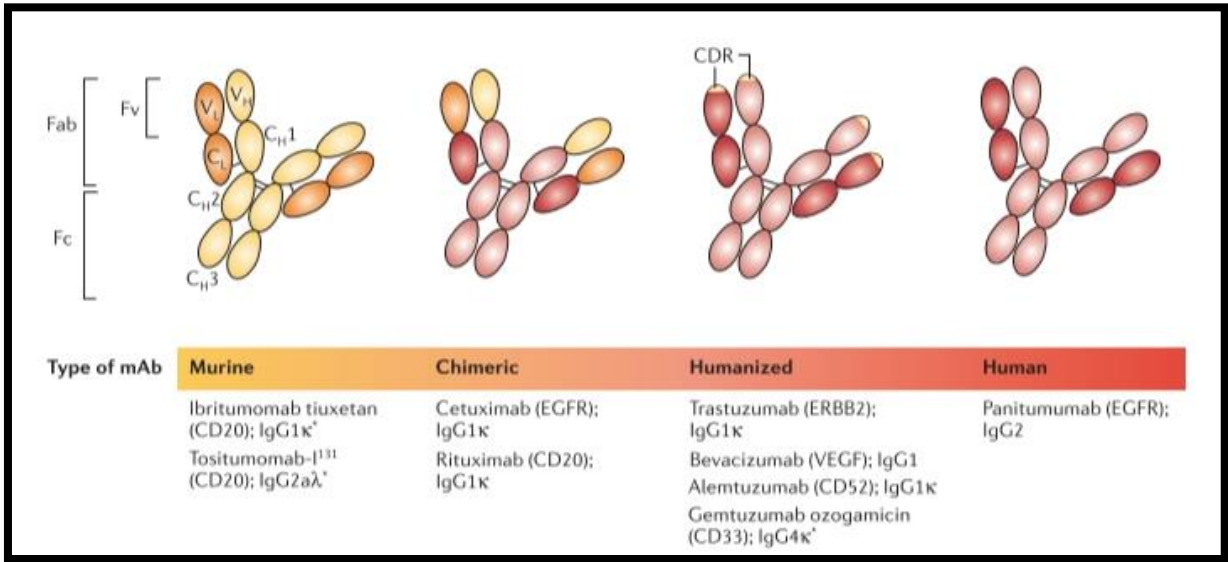


Figure 26 : Différents Anticorps monoclonaux (Imai et Takaoka, 2016).

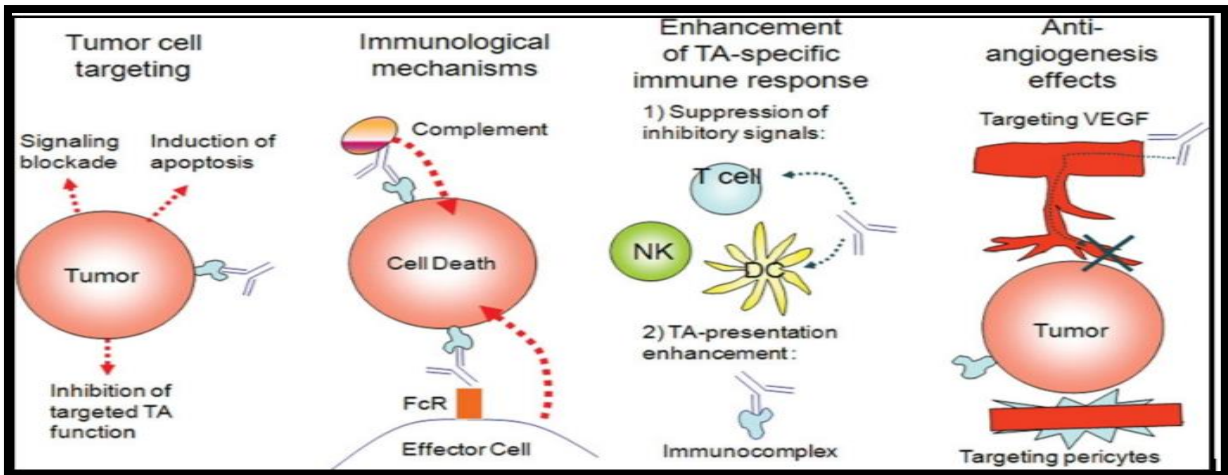


Figure 27: Les mécanismes de l’immunothérapie à base d’anticorps monoclonaux (Imai et Takaoka, 2016).

III.5.4.2. Transfert des lymphocytes T et cellules dendritiques

L’immunothérapie basée sur le transfert de leucocytes se déroule en trois étapes. Tout d’abord, des cellules immunitaires du patient sont prélevées à partir de son sang ou d’un infiltrat de tumeurs puis ces cellules sont manipulées en laboratoire avant d’être réinjectées à ce même patient.

Il est possible de transférer soit des lymphocytes T sans activité spécifique pour un antigène (Lymphokine-Activated Killer cell (LAK), Cytokine-Induced Killer cell (CIK)) qui

attaquent donc les cellules cibles de façon non spécifique, soit des lymphocytes T spécifiques d'un antigène (Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs) : cellules isolées d'une tumeur).

Il est également possible d'injecter des cellules dendritiques obtenues à partir de monocytes du patient différenciés en cellules dendritiques activées et rendues matures après stimulation par des cytokines (**Rosenberg et al., 2008**).

III.5.4.3 Inhibition des voies immunosuppressives

Les technologies modernes permettant la production d'anticorps spécifiques de molécules cibles ont également permis de renforcer l'immunosurveillance des tumeurs, celle-ci peut en effet désormais bénéficier de l'utilisation, éventuellement conjointe, d'anticorps antagonistes bloquant des molécules comme CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4) ou PD-1 (programmed cell death protein-1) (figure 28) qui jouent un rôle central dans l'inhibition des réponses immunes anti-tumorales. (**Olive et al., 2011**)

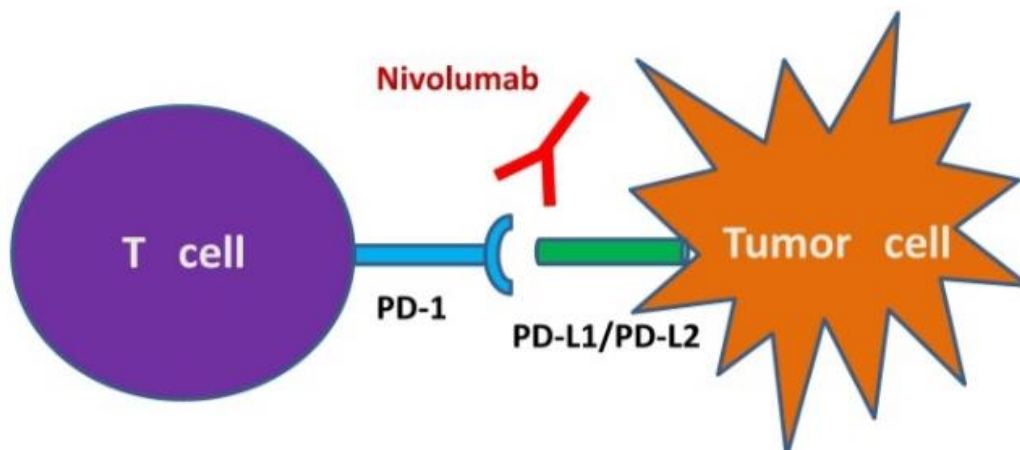


Figure 28: Mécanisme d'action des anti-PD1 (**Topalian et al., 2012**)

III.5.4.3. Les vaccins

Le vaccin thérapeutique est une autre stratégie pour stimuler le système immunitaire à supprimer la croissance de la tumeur. Le principe consiste à utiliser les antigènes associés aux tumeurs (TAAs) pour induire une attaque immunitaire contre les cellules tumorales. Dans le cancer du sein les vaccins thérapeutiques doivent être utilisés le plus tôt possible pour prévenir la récurrence et la diffusion des tumeurs (**Wiedermann et al., 2013**).

III.5.4.3.1. Modulateurs du système immunitaire

L'utilisation d'immunomodulateurs a pour objectif de stimuler le système immunitaire afin d'accroître l'élimination de cellules cancéreuses, il s'agit principalement des interférons et de l'interleukine-2 (**Antoni, 2016**).

- Interférons : sont des cytokines produites par les macrophages et les lymphocytes non T, non B et ayant 3 actions principales : une action immuno-modulatrice portant sur l'immunité cellulaire, une action anti prolifératrice et une action antivirale
- Interleukine-2 : c'est un facteur de croissance de lymphocytes T permettant la prolifération et l'activation de ces cellules (**Elsevier, 2013**).

III.5.4.3.2. Thérapies combinées

Combiner l'action des mécanismes d'immunosuppression et celle d'activateurs du système immunitaire dans des protocoles d'immunothérapie montre son efficacité dans les modèles murins et représente sans doute la seule voie d'avenir pour l'immunothérapie des tumeurs humaines (**Takeda et al., 2010**).

Ainsi, les stratégies de combinaisons thérapeutiques incluent la combinaison de plusieurs immunothérapies, notamment la vaccination anti-tumorale et les anticorps visant à inhiber les voies immunosuppressives (comme anti-CTLA-4 et anti-PD-1), mais aussi la combinaison de ces nouveaux agents avec les thérapies anti-tumorales courantes.

Récemment, des études suggèrent l'intérêt de réaliser des thérapies combinées pour leur action synergique. La prise en compte de l'immunosuppression associée au cancer et la combinaison de l'immunothérapie avec les traitements conventionnels tels que la chimiothérapie (**Vogt, 2014**), la radiothérapie (**Tanget al., 2014**) ou les anti-angiogéniques (**Huanget al., 2010**) (Voir figure 29) devraient encore améliorer l'efficacité et les indications cliniques des immunothérapies, notamment dans le traitement du cancer du sein (**Soliman, 2013**).

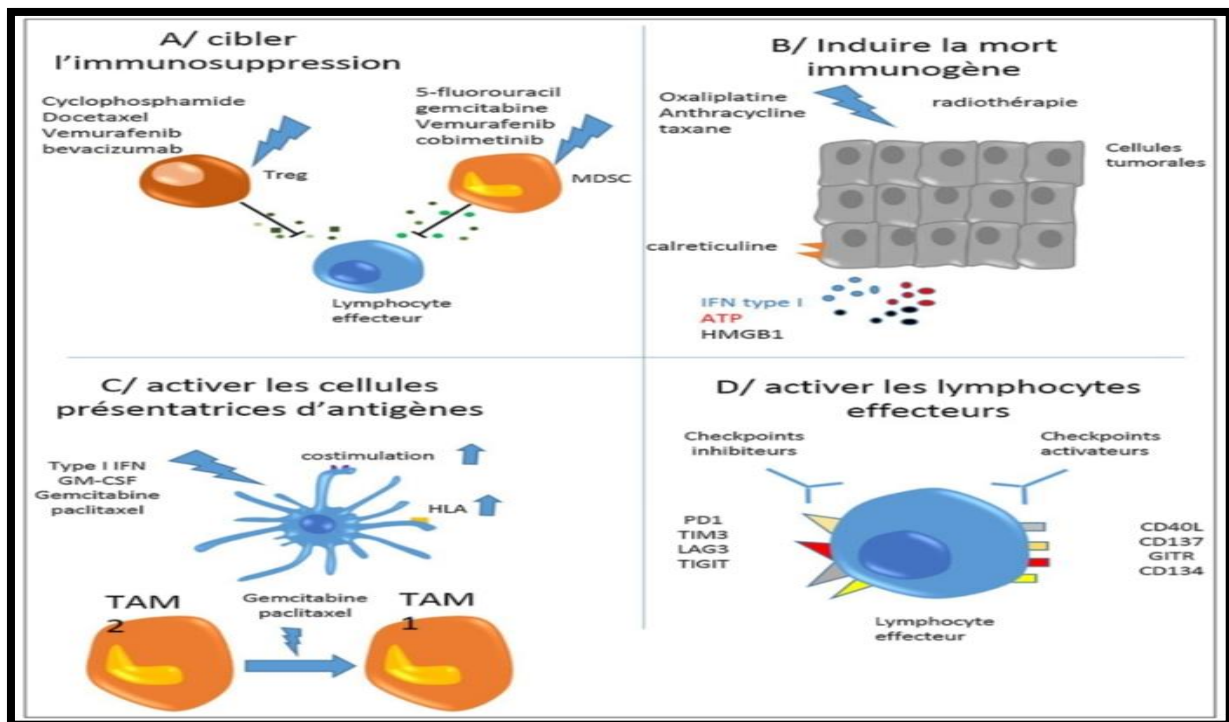


Figure 29 : Les quatre nœuds à cibler pour activer l'immunothérapie (Ghiringhelli, 2018).

III.5.4.3. Effets indésirables

Les effets indésirables de l'immunothérapie : thyroïdite auto-immune, pneumopathie immun-allergique, colite auto-immune, etc. Leur gestion repose, selon la gravité, sur l'arrêt (temporaire ou définitif) de l'immunothérapie et/ou l'administration d'immunosuppresseurs tels que les corticostéroïdes (Abbassi, 2020).

PARTIE 2 :

PARTIE EXPERIMENTALE

POPULATION ET METHODES

1. Objectif de l'étude

Le cancer du sein est un véritable problème de santé publique, le nombre de nouveaux cas ne cesse pas d'augmenter dans notre pays, de ce fait nous avons tracé l'objectif suivant qui consiste à déterminer le profil épidémiologique, clinique, histo-pathologique et la prise en charge thérapeutique du cancer mammaire dans la Wilaya de Sidi Bel Abbés.

2. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique rétrospective s'étalant sur une période de deux ans allant de Janvier 2019 jusqu'à Décembre 2020 et portant sur 187 patientes âgées de 23 ans à 90 ans et présentant, toutes, une atteinte mammaire. Cette population a été recrutée au service d'Oncologie Médicale du Centre de la Lutte Contre le Cancer (CAC) de Sidi Bel Abbés pour la prise en charge thérapeutique.

3. Population et recrutement

Pour réaliser ce travail, nous avons consulté 187 dossiers qui présentaient des patientes souffrant d'un cancer mammaire ; cette population a été diagnostiquée dans le service d'Oncologie Médicale du Centre Anti Cancer (CAC) de Sidi Bel Abbés.

✓ Critères d'inclusion

- Le sexe féminin.
- Les femmes ayant un cancer du sein et qui ont été recrutées au service d'Oncologie Médicale du centre de la Lutte contre le Cancer (CAC) de Sidi Bel Abbés.
- Toutes les pathologies du « cancer mammaire » confirmées histologiquement avec preuve.
- Tous les stades d'évolution de la pathologie mammaire.
- Des patientes de tout âge confondu.

✓ Critères d'exclusion

- Le sexe masculin.
- Les patientes présentant un type de cancer autre que le cancer du sein.
- Les patientes présentant un cancer secondaire de cancer du sein.

- Toutes les patientes ayant des dossiers incomplets et des irrégularités dans leurs suivis empêchant la collecte et le recueil des données.

4. Déroulement de l'étude

Dans notre démarche expérimentale, nous avons élaboré une fiche de récolte des données contenant les paramètres nécessaires pour le développement de l'étude. Les données requises ont été obtenues à partir des dossiers médicaux, des registres de consultation et des fiches de suivi sauvegardés dans les archives du service d'Oncologie Médicale.

Il s'agit des paramètres d'étude ci- après :

❖ Paramètres anatomopathologiques

- Le type histologique.
- Le grade SBR.

❖ Paramètres immunohistochimiques (IHC)

- L'expression des récepteurs hormonaux (œstrogène et progestérone).
- La surexpression de l'oncogène HER2.

❖ Paramètres anthropométriques

- L'âge des patientes.
- L'IMC.

❖ Paramètres épidémiologiques

- Allaitement.
- La prise de la contraception orale.
- Nombre de grossesses.
- Antécédents familiaux de la maladie.

❖ Paramètres de classification

- La taille Tumorale.
- La localisation de la tumeur.
- L'envahissement ganglionnaire.
- La présence de métastases.

❖ Paramètres thérapeutiques

- Chirurgie.
- Chimiothérapie.
- Radiothérapie.

- Hormonothérapie.
- Thérapie ciblée.

Notons qu'au cours de notre étude, nous avons rencontré des difficultés d'avoir toutes les informations à partir des dossiers médicaux des patientes, à cause de manque de certains de ces paramètres, ce qui nous a obligés d'éliminer ces dossiers.

5. Gestion des données et analyse statistique

Dans une seconde étape, un dépouillement de l'ensemble des paramètres a été effectué avec le recours au logiciel EXEL (Microsoft Excel 2007), puis une analyse proprement statistique a été réalisée par SPSS (version 22, SPSS IBM), ce dernier nous a permis de tirer des conclusions qui caractérisent le cancer mammaire chez cette population.

6. Considération éthiques

Toutes les précautions visant le respect de l'anonymat et la confidentialité d'informations étaient, rigoureusement, respectées et les données ont été rendues accessibles seulement au personnel de l'étude.

RESULTATS ET DISCUSSIONS

1. Volet épidémiologique

1.1. Répartition du CS selon l'âge des patientes

Dans notre étude épidémiologique, 187 patientes ont été incluses, la moyenne d'âge de cette population est estimée à $52,02 \pm 15,24$ ans, avec un âge minimal de 23 ans et un âge maximal de 90 ans. Au Mali, (**Togo et al, 2010**) ont rapporté une moyenne d'âge de l'ordre de $47,7 \pm 12$ ans, qui est, approximativement, similaire à la nôtre.

La tranche d'âge la plus touchée est celle des patientes âgées de plus de 60 ans elle représente (25,13%) soit 47 patientes de notre échantillon (Figure 30).

En effet, la tranche d'âge la plus représentée est celle de 41 à 50 ans soit (24,60%) de la population, suivie de la tranche 51-60 ans avec un taux de (23,53%).

Selon (**Voguer et al., 2009**), l'âge moyen de la population était de 56 ans. Nos résultats concordent, avec ces résultats. Ainsi, il est à noter que les travaux de (**NKondjok, 2005**) ont confirmé que le risque du CS augmente à partir de 50 ans.

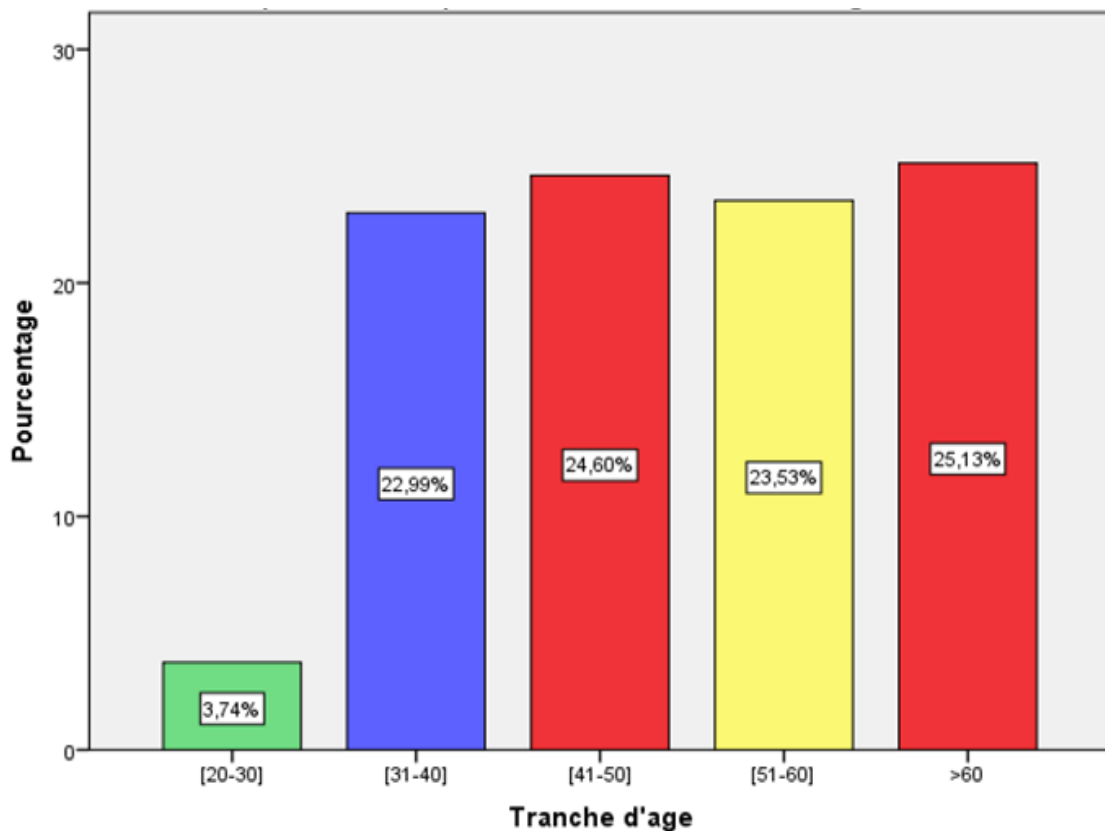


Figure 30 : Répartition du CS selon l'âge des patientes.

1.2. Répartition du CS selon les antécédents familiaux de la maladie

Dans notre échantillon d'étude, (39,57%) des cas ont connu au sein de leurs familles la survenue des différents types de cancer du sein, ce ci confirme l'impact de l'histoire de la maladie comme facteur de risque.

Cependant, chez (55,61%) de notre population, nous n'avons colligé aucun antécédent familial du cancer mammaire.

Les premières évidences incriminent l'histoire familiale de CS comme facteur de risque important. A ce sujet, une méta-analyse de 52 études a démontré que 12% des femmes ayant un CS avaient au moins un apparenté du premier degré de leur famille affecté (**Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer/ Breast cancer and Breast feeding, 2001**).

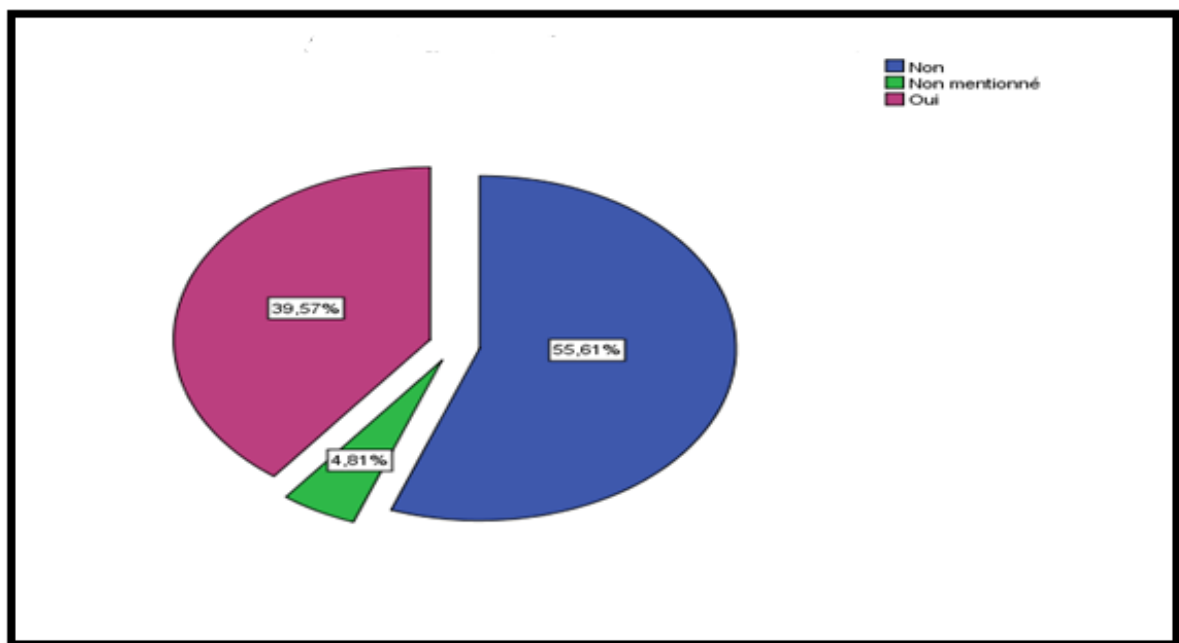


Figure 31 : Répartition selon les antécédents familiaux de la maladie.

1.3. Répartition du CS selon le statut hormonal de la patiente

Les résultats résumés dans la figure 32, montrent une prédominance de l'apparition du CS chez les patientes ménopausées, soit une estimation de (53,5%), alors que la fréquence d'apparition de cette pathologie chez les patientes qui sont toujours en activité reproductive (non ménopausée) est de (46,5%).

Une méta-analyse compilant 117 études épidémiologiques portant sur 118 964 femmes ayant présenté un cancer du sein et 306 091 femmes témoins, met en évidence que le cancer du sein augmente par un facteur de 1,05 pour chaque année de puberté plus précoce, et indépendamment par un facteur de 1,02 pour chaque année de ménopause plus tardive (**Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2012**).

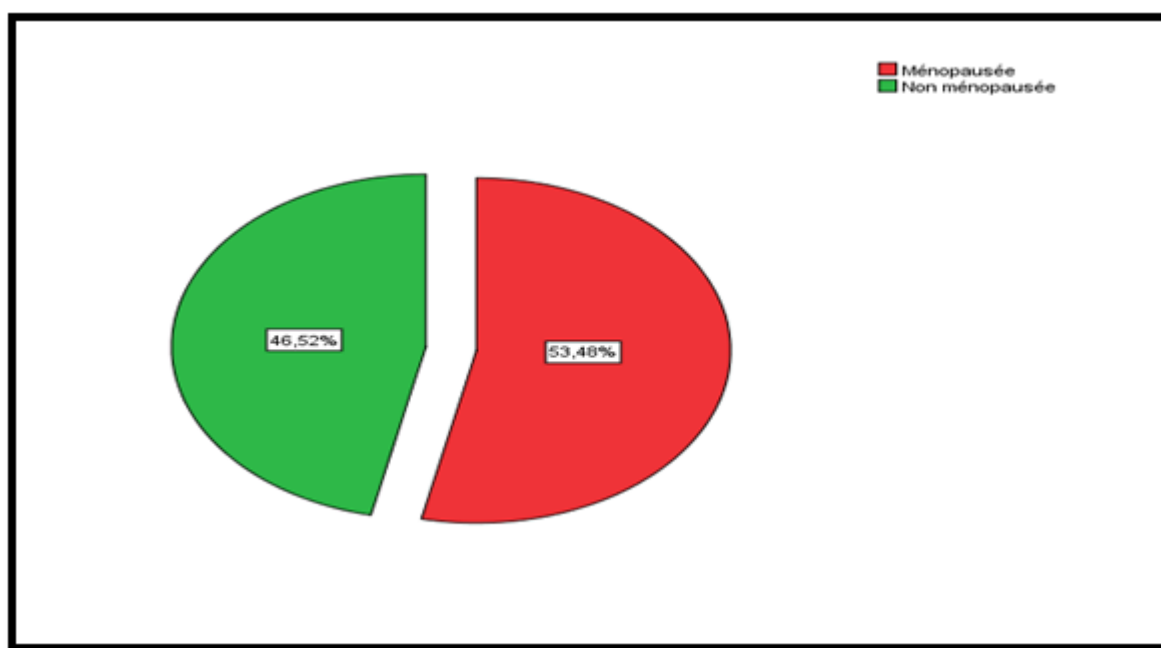


Figure 32 : Répartition du CS selon le statut hormonal.

1.4. Répartition du CS selon la pratique de l'allaitement

La Figure 33 met en évidence une nette dominance de l'apparition du CS chez les patientes qui ont opté pour l'allaitement de leurs enfants (132 cas), soit une fréquence de (70,6%). Alors que celles qui n'ont pas allaité leurs enfants ne représentent que (18,72%) de la totalité de la population de notre étude.

Ces résultats sont en opposition avec ceux de la littérature comme ceux de l'étude Britannique portée sur 50 000 femmes réparties sur 30 pays de (**Beral et al., 2002**), qui ont montré que le risque relatif de cancer du sein diminue de 4,5 % pour 12 mois d'allaitement.

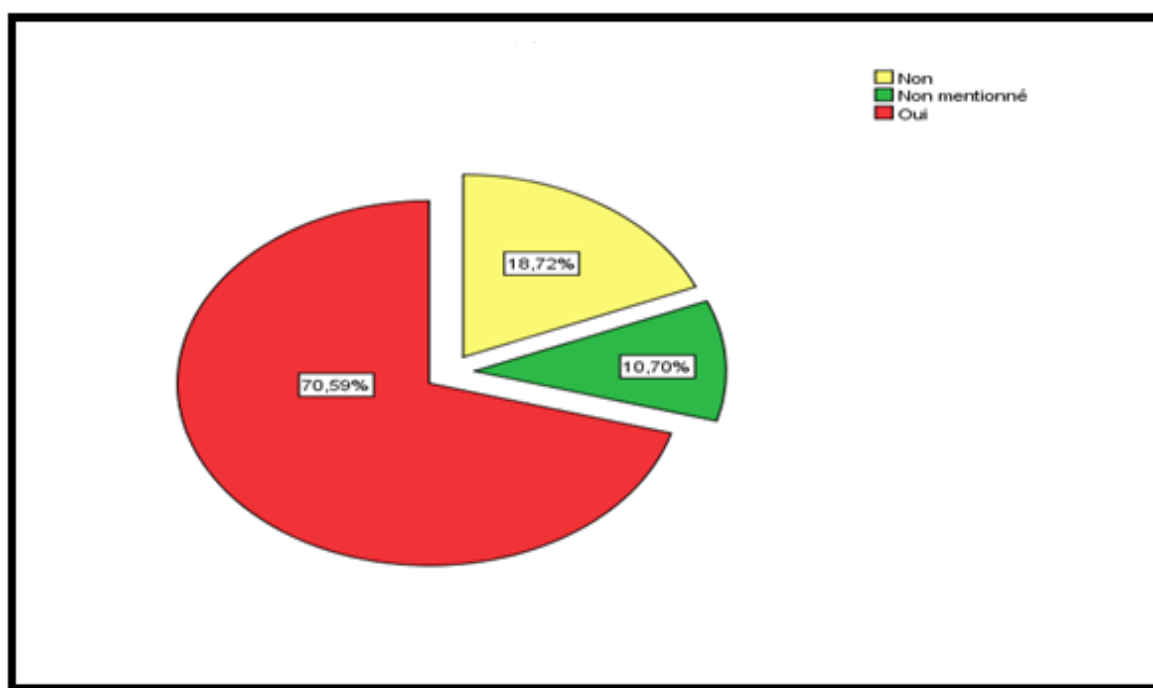


Figure 33 : Répartition du CS selon la pratique de l'allaitement.

1.5. Répartition du CS selon la prise des contraceptifs oraux

La mise en évidence d'un éventuel lien entre la prise des contraceptifs oraux et la survenue d'un cancer mammaire est représentée au niveau de la figure 34, cette dernière montre des résultats exprimant que la majorité des femmes incluses dans cette étude ont utilisé les contraceptifs oraux soit une fréquence de (58,82%), contre (28,34%) qui n'ont jamais opté pour ces moyens de contraception.

Nos résultats ne corroborent pas avec les données de (**Charlton, 2014**) qui a réalisé une étude sur une population de 121 577 femmes et il a trouvé que (52%) des femmes n'ont jamais utilisé des contraceptifs oraux, cependant, (48%) de sa population était sous contraception pendant une bonne période.

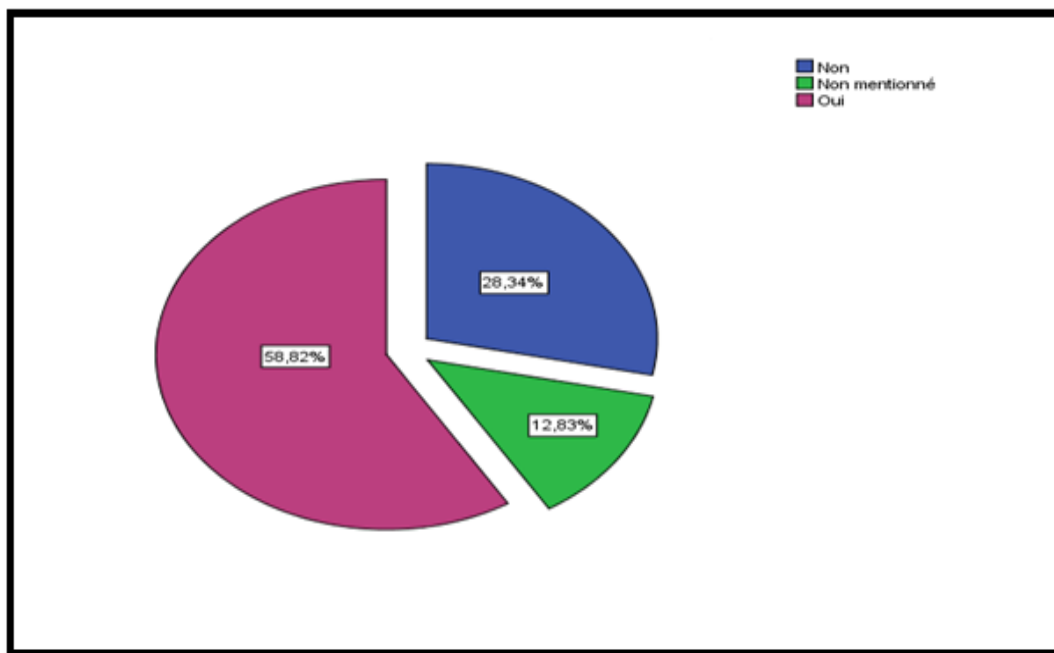


Figure 34 : Répartition du CS selon la prise des contraceptifs oraux.

1.6. Répartition du CS selon la parité des patientes

Concernant le facteur parité, nos données épidémiologiques s'expriment de la manière à expliquer que les femmes les plus exposées au risque du cancer mammaire sont celles, d'abord, qui ont mené 3 grossesses à terme à raison de (22,5%) cas, puis celles qui mené 4 grossesses avec un taux de (20,9%). Les différentes estimations sont exprimées dans le tableau ci-après.

Les données de la littérature sont concordantes pour attribuer à l'âge lors de la première grossesse et au nombre d'enfants un rôle important dans la genèse du CS. Alors que le risque de CS augmente lors d'une première grossesse tardive (**Espie et al, 2001**).

Tableau 15: Répartition du CS selon la parité des patientes

Nombre de grossesse	Fréquence	Pourcentage (%)
0	8	4,3
1	16	8,6
2	24	12,8
3	42	22,5
4	39	20,9
5	19	10,2
6	14	7,5
7	14	7,5
8	6	3,2
9	2	1,1
10	2	1,1
11	1	0,5
Total	187	100.0

1.7. Répartition du CS selon l'IMC des patientes

Plusieurs études ont examiné l'association entre la prise de poids, l'obésité et IMC avec l'incidence du CS. De ce fait, on a calculé IMC des femmes cancéreuses.

L'indice de masse corporelle (IMC) à pu être recueilli chez 187 patientes, la moyenne de l'IMC de la population étudiée est estimée à $25,88 \pm 4,57$ Kg/m² avec des extrêmes de 16,0Kg/m² et 43,0 Kg/m². Les résultats obtenus sont présentés dans la figure 35.

Quelques études ont rapporté que le risque de cancer du sein augmente chez les femmes dont le poids à la naissance était élevé (obèse) (**Key et al., 2001**). Au contraire, une étude Nigériane et une étude de cohorte chez les Afro-Américains ont montré qu'un IMC élevé était associé à un risque réduit de cancer du sein (**Oladimeji et al., 2013**). Cela pourrait s'expliquer par une rondeur très développée chez les femmes africaines.

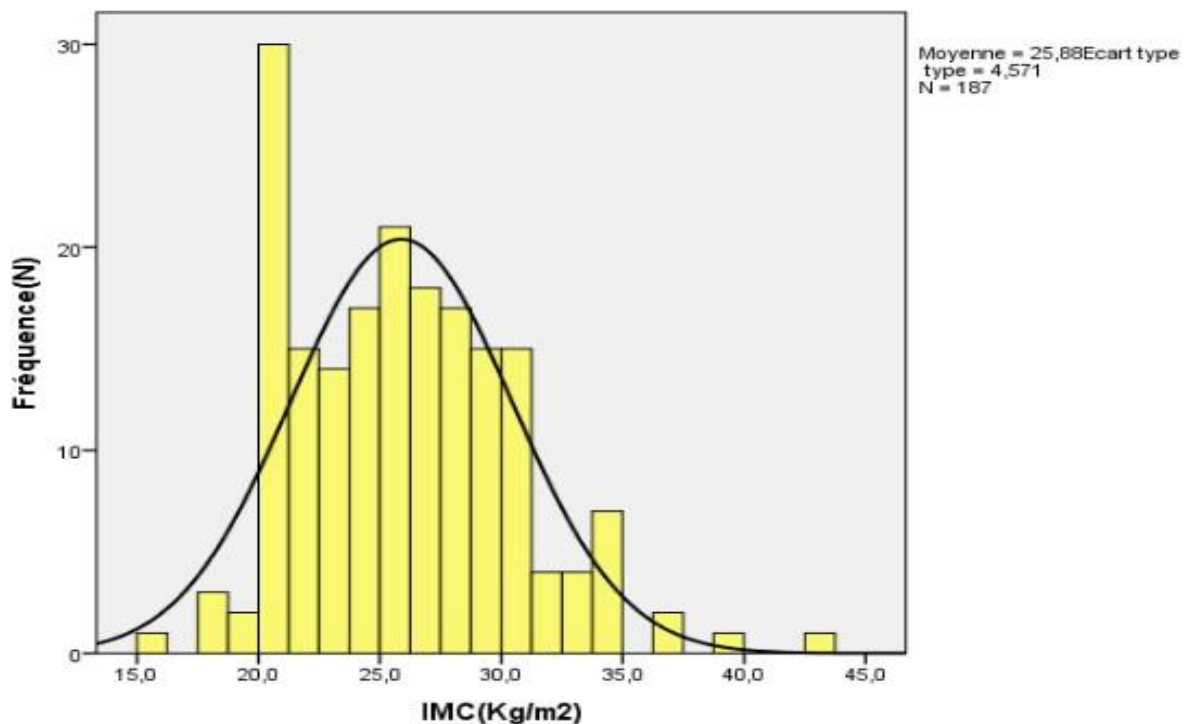


Figure 35: Répartition du CS selon l'IMC des patientes

2. Volet clinique

2.1. Répartition du CS selon la localisation de la tumeur

En ce qui concerne la localisation de la tumeur, nos données ont permis d'objectiver une légère prédominance de l'atteinte du sein droit par opposition au sein gauche soit, respectivement (54,55%) et (44,39). En plus, une atteinte bilatérale à été observée chez 2 patientes soit (1,1%).

Dans la série de (Znati et al., 2014) 40,54% des cas avaient une tumeur du sein gauche et 58,10% avaient une tumeur du sein droit, donc nos résultats corroborent avec la littérature.

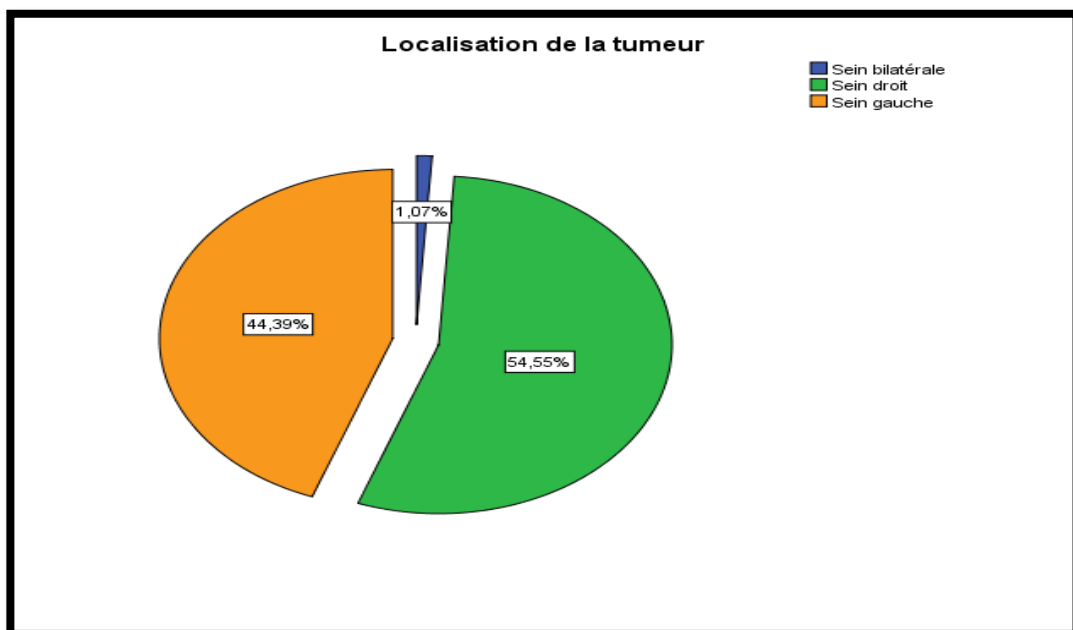


Figure 36 : Répartition du CS selon la localisation de la tumeur

2.2 Répartition des patientes selon la taille clinique de la tumeur

Dans notre série, les tumeurs classées T2 étaient prédominantes avec un taux de 38.5%, suivies des tumeurs T4 dont le taux est de 25.1%. Contrairement à ces deux premières classifications, la T3 et la T1 ne représentent, respectivement, que 18.7% et 16,6%. En outre, la classe T0, venant en dernier, avec une proportion de 1.1% (Voir tableau 16). Ces résultats peuvent être dus au diagnostic tardif des patientes atteintes (absence de dépistage précoce) et au manque de visites médicales.

L'étude de (**Ben Ahmed et al., 2002**) montre que la taille tumorale moyenne au moment du diagnostic était de 49,1 mm, selon la classification TNM, 1,5% des tumeurs était classée T0, 9% T1, 43,8% T2, 12,3% T3 et 33,4% T4 , ce qui concorde avec nos résultats. Ainsi, dans une autre étude, celle de (**Ahmed Hajji et al., 2020**), une prédominance des tumeurs classées T2 a été démontrée dans 50% des cas.

Tableau 16:Répartition des patientes selon la taille clinique de la tumeur

Taille tumoral	Fréquence	Pourcentage
T0	2	1,1
T1	31	16,6
T2	72	38,5
T3	35	18,7
T4	47	25,1
Total	187	100

2. 3. Répartition du CS selon le grade SBR

Après traitement statistique des données colligées, nous avons recensé (57,22%) des patientes qui représentaient des tumeurs mammaires classées de grade SBR II, (33,7%) classées de grade SBR III et 17 patientes soit un taux de (9,09%) de grade SBR I.

Les résultats de (Khanfir et al., 2006) confirment les nôtres car ils expriment aussi que 62,9% des tumeurs mammaires étaient de grade SBR II.

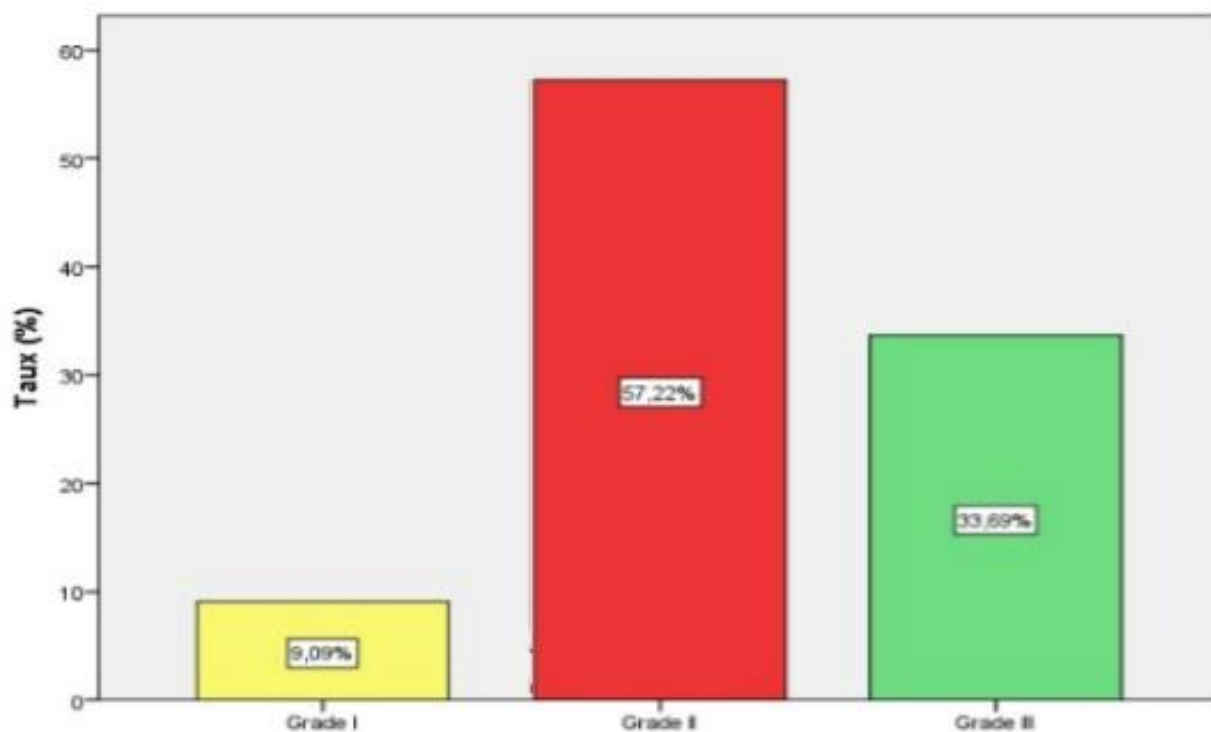


Figure 37 : Répartition du CS selon le grade SBR.

2.4. Répartition du CS en fonction des types histologiques

Cette figure met en évidence les fréquences d'apparition des différents types histologiques de cancer du sein. Elle montre que le carcinome canalaire infiltrant (CCI) est le sous type histologique prédominant, il compte ainsi (49,73%) des cas, suivi du carcinome infiltrant de type non spécifique (CINS) qui représente (27,81%). Au 3ème rang, se situent les carcinomes lobulaires infiltrants (CLI) avec un taux de (21,39%). Cependant, les autres types histologiques tels que (le carcinome lobulaire in situ et le carcinome canalaire in situ) ne représentent que (0,53%).

Nos résultats sont similaires à ceux de (**Badid, 2012**) qui a noté que 51,90% des patientes sont atteintes de CCI ce qui montre que ces dernières n'arrivent aux services de santé qu'au stade tardif.

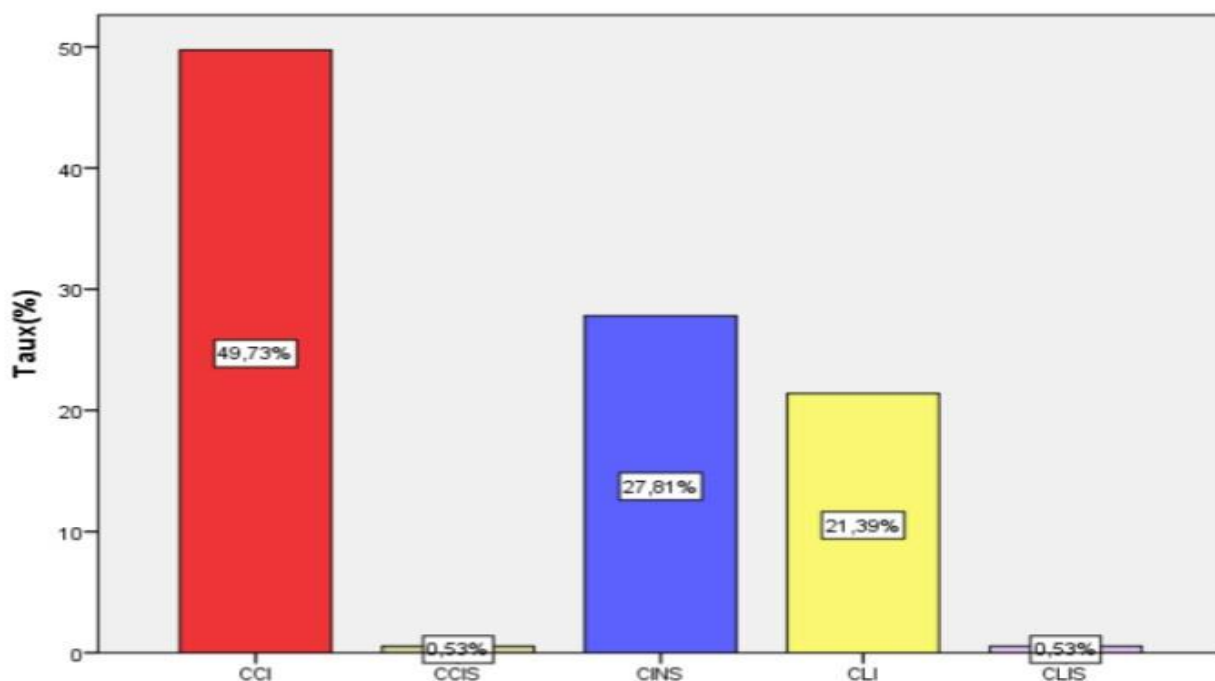


Figure 38 : Répartition du CS en fonction des types histologiques.

2.5 Répartition du CS selon l'envahissement ganglionnaire

L'atteinte mammaire est le plus souvent accompagnée d'un envahissement ganglionnaire remarquable et notre étude le confirme aussi car jusqu'à (63,10%) des patientes avaient des ganglions envahis par les cellules cancéreuses ce qui a nécessité un curage ganglionnaire, par contre (34,76%) des cas n'ont pas connu cet envahissement.

Selon (**Khanfir et al., 2006**) (55%) des tumeurs mammaires s'accompagnaient d'un envahissement ganglionnaire.

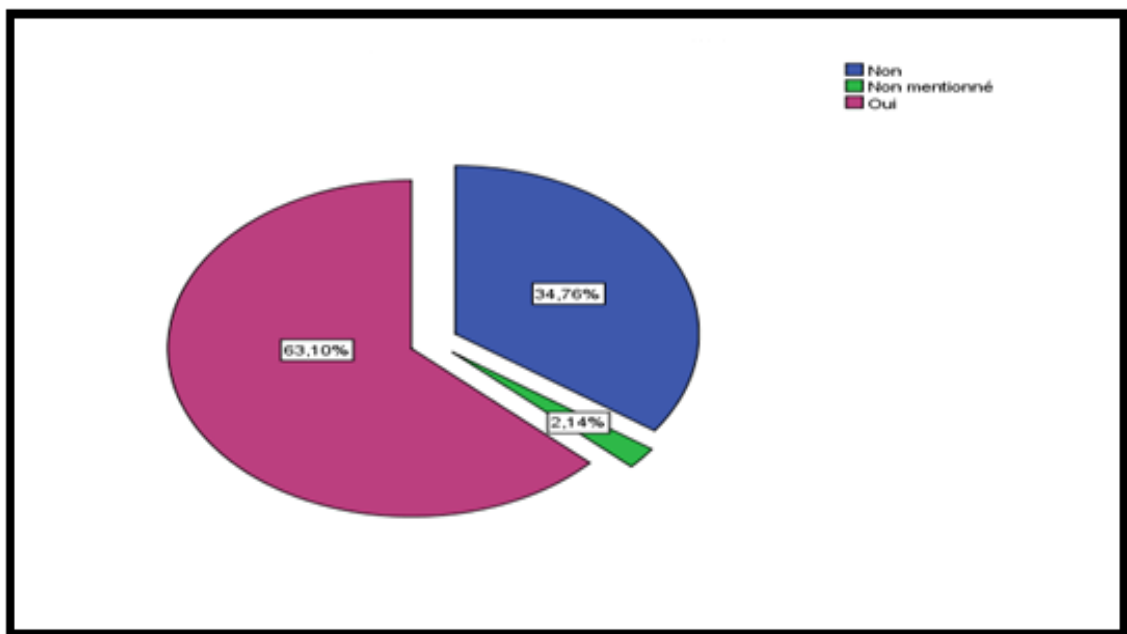


Figure 39 : Répartition du CS selon l'envahissement ganglionnaire

2.6 Répartition des cas de cancer mammaire en fonction de la présence ou de l'absence de métastases

A partir de la figure 40, nous pouvons analyser le stade métastatique de notre population d'étude qui est répartie de la façon suivante : sur la totalité de notre échantillon (187 patientes) nous avons recensé (22,5%) des cas qui présentaient des métastases par rapport à (75,40%) des cas dont les tumeurs étaient non métastatiques, ceci peut être expliqué par la consultation tardive des patientes à cause du manque de dépistage et de sensibilisation.

Ces résultats confirment ceux de l'étude de (Guendouz et al.,2010) sur une population atteinte de CS où ils ont estimé que (21,5%) des patientes sont arrivées au stade métastatique.

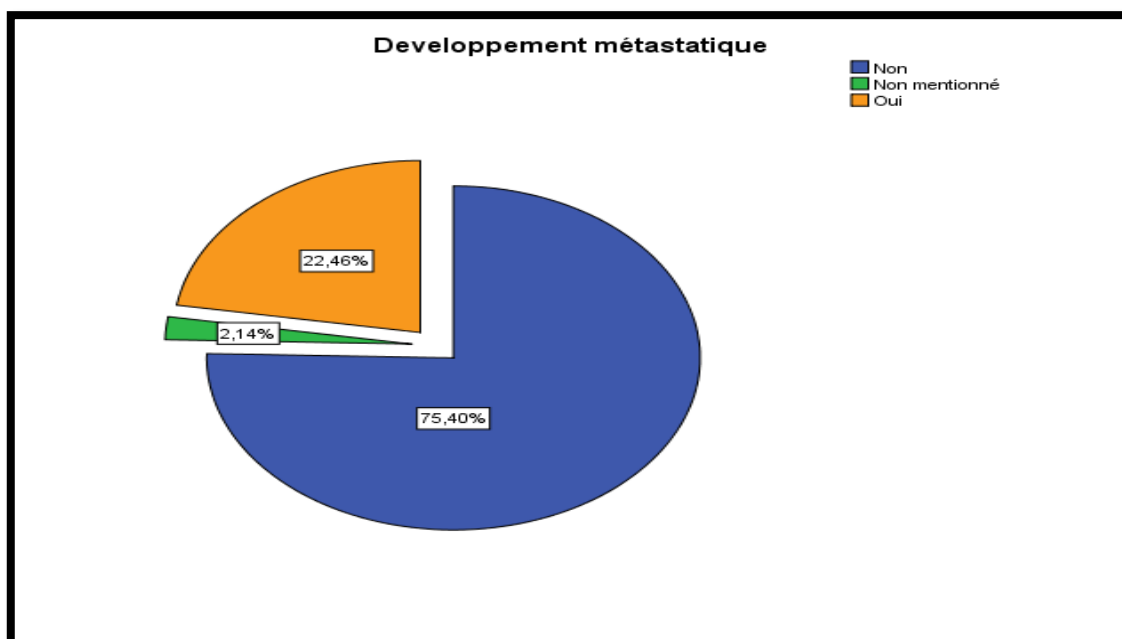


Figure 40 : Répartition des cas de cancer en fonction de la présence ou de l'absence de métastases.

2.7. Répartition des patientes selon la localisation des métastases

Toutes les patientes ont bénéficié d'un bilan d'extension (Echographie abdomino-pelvienne, scintigraphie osseuse, TDM cérébrale, radiographie thoracique).

Dans notre étude (22,5%) des cas qui présentaient des métastases par rapport à (77,54%) des cas dont les tumeurs étaient non métastatiques.

Une dissémination métastatique a été observée dans différents sites. Le site métastatique le plus fréquent était osseux chez (10,70%) patientes, hépatique chez (5,88 %) patientes et pulmonaire chez (1,07%) patientes.

Ces résultats sont en contradiction avec ceux de (Liu et al., 2016) qui montre une localisation métastatique osseuse chez (10,51%) des cas, pulmonaire dans (70,4%) des cas et hépatique dans (5,39%) des cas.

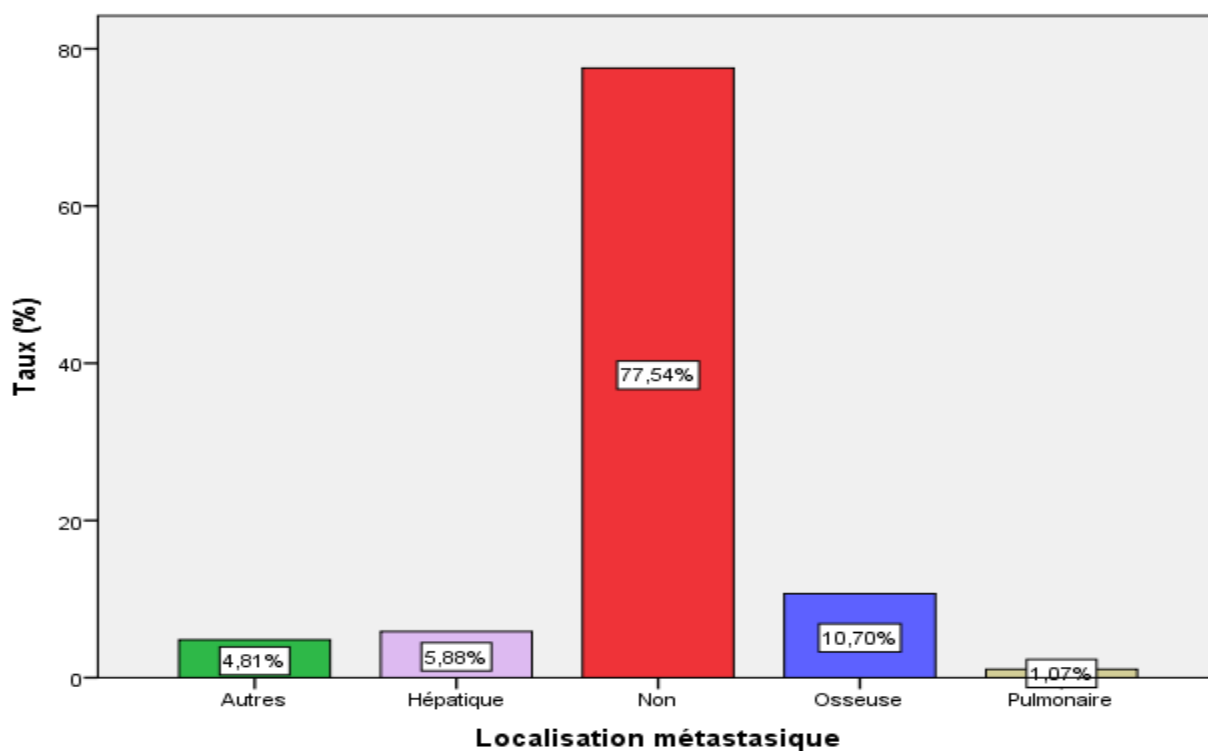


Figure 41 : Distribution des patientes selon la localisation métastatique.

2.8. Répartition du CS en fonction de l'expression des Récepteurs Hormonaux

L'étude immuno-histochimique de la tumeur donne une expression des récepteurs hormonaux, les valeurs sont représentées sur la figure ci-dessous :

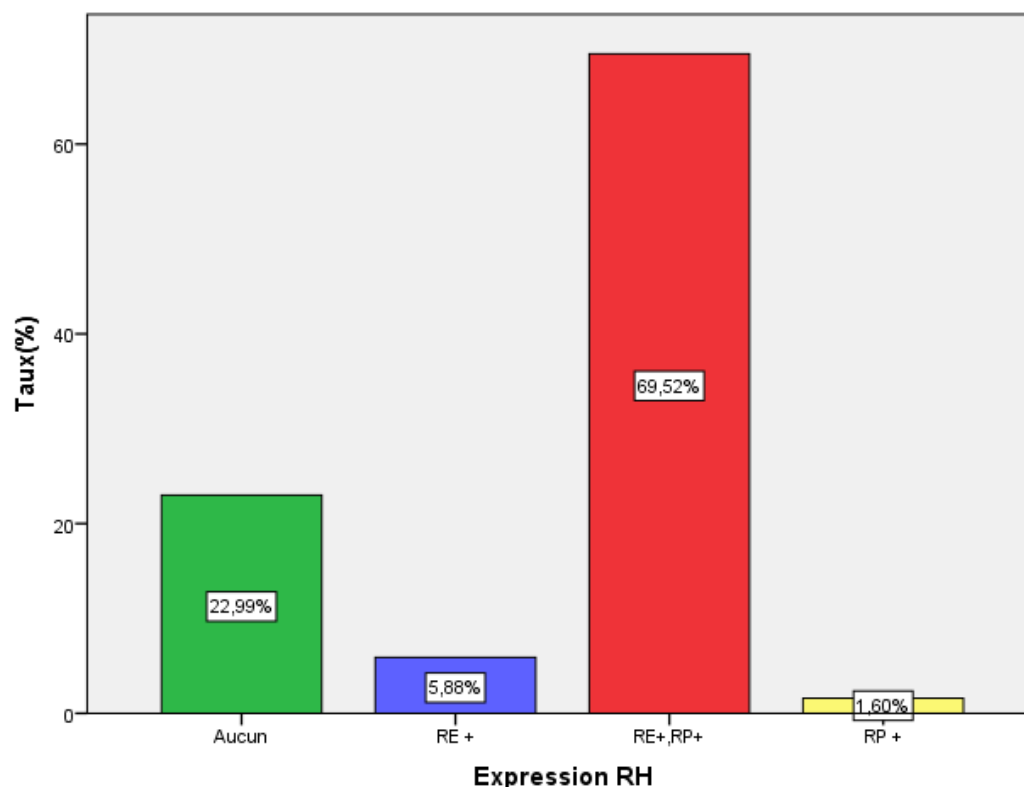


Figure 42 : Répartition du CS en fonction de l'expression des RH.

La détermination du statut hormonal des carcinomes mammaires a objectivé une prédominance du statut RE+RP+ chez (70,05%) des cas, alors que (22,99%) des tumeurs présentaient des RH négatifs, un taux de (5,35%) pour les tumeurs présentant un RE+ et (1,60%) pour celles présentant un RP +

Dans l'étude de **(Lehmann-Che J., 2019)**, (70%) des tumeurs présentant un statut RP+RE+, (30%) des tumeurs présentant RE+ RP-, (50%) des tumeurs présentant RE- RP+, et seulement (9%) des tumeurs présentant RE-RP-, ces résultats ne concordent pas avec nos résultats.

2.9 Répartition des patientes en fonction de la surexpression de l'oncogène HER2

Parmi les 187 patientes qui ont fait l'objet de notre étude, la surexpression de la protéine HR22 était négative dans 123 cas avec un taux de (65,8%), cependant les patientes cancéreuses qui ont présenté la protéine HER2 positive étaient 64, soit une estimation de (34,2%).

Nos résultats sont en accord avec ceux de l'étude de (Ahmed Hajji et al., 2020) dont l'analyse histochimique a révélé 40,3% de patientes présentant la protéine HER2 positive .

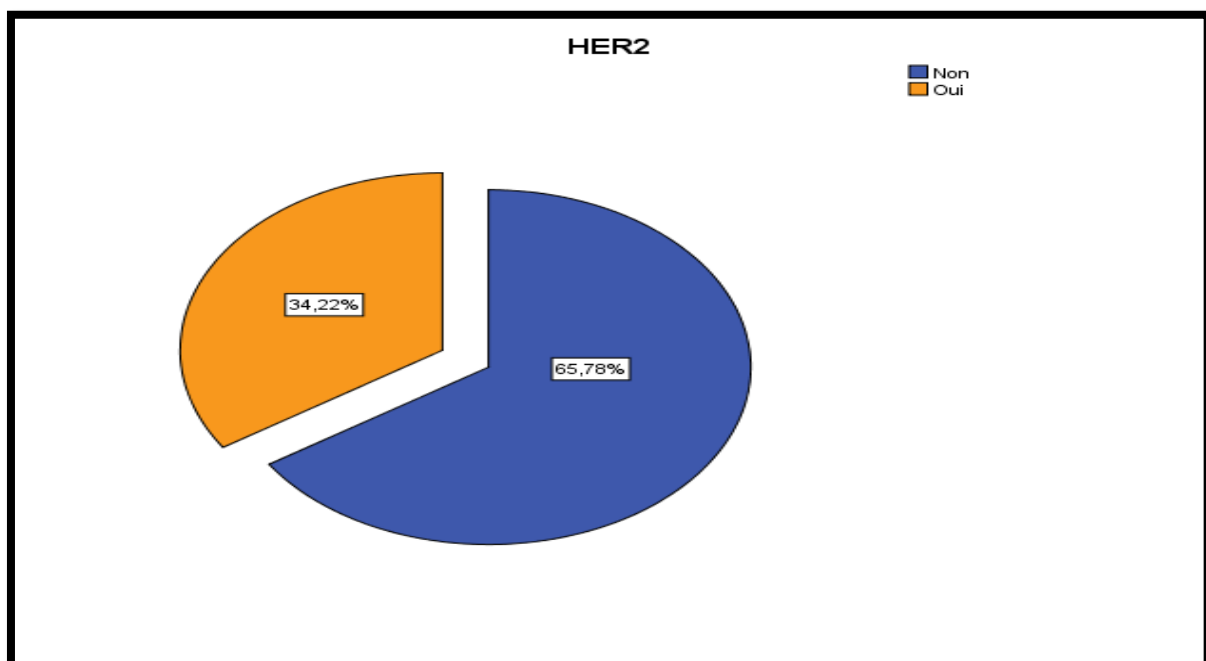


Figure 43:Répartition des taux de cancer en fonction la surexpression de l'oncogène HER2.

3. Volet thérapeutique

3.1 Répartition du CS selon la prise en charge chirurgicale

La chirurgie est le traitement de référence de la plupart des cancers du sein et elle a pour objectif d'enlever les tissus touchés par les cellules cancéreuses.

Dans notre série (49,5%) des cas ont subi un traitement chirurgical non conservateur et (6,95%) des cas ont subi un traitement conservateur.

La mastectomie a été la technique opératoire la plus utilisée dans notre étude ce qui concorde avec les résultats de (Ben Ahmed et al., 2002) qui montre que le traitement conservateur a été pratiqué chez (11,3%) des patientes alors que la chirurgie non conservatrice a été largement indiquée (85,5%).

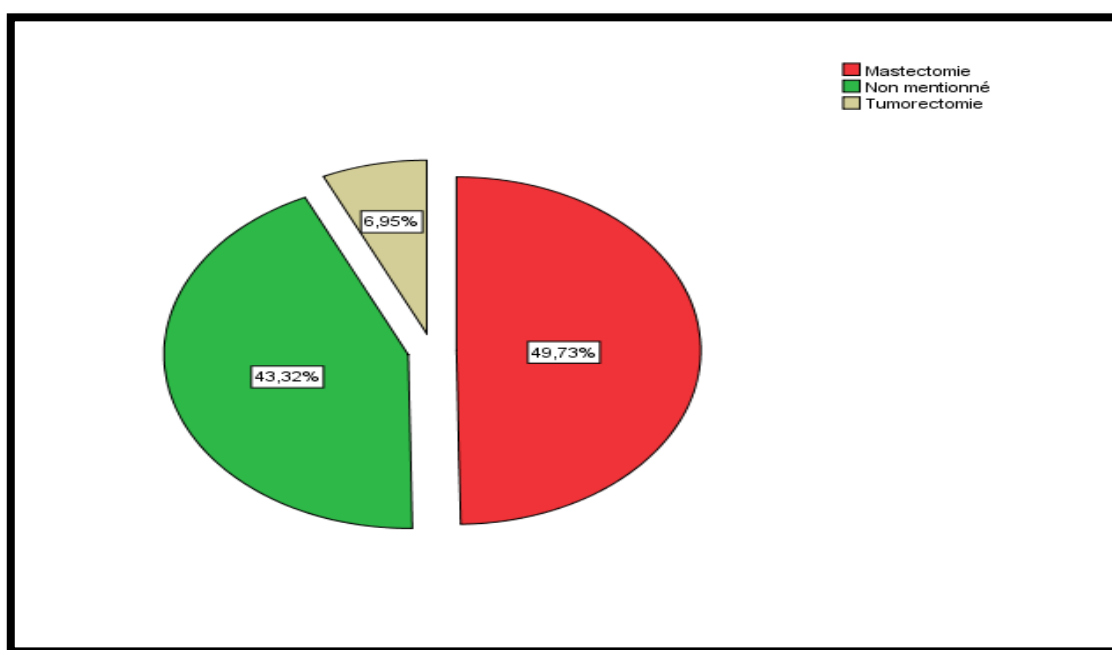


Figure 44 : Répartition des patientes selon l'acte chirurgical.

3.1 Répartition du CS selon les différentes approches thérapeutiques seules ou combinées

Le traitement du cancer mammaire localisé est un traitement multidisciplinaire. Il repose souvent sur une stratégie associant plusieurs traitements : la chimiothérapie, la radiothérapie, l'hormonothérapie et la thérapie ciblée.

Selon la figure 15, la chimiothérapie seule a été réalisée sur (19,25%) patientes, la chimiothérapie associée a été réalisée sur (77,01%) des cas, l'hormonothérapie associée à la radiothérapie a été réalisée sur (2,14%) patientes, la radiothérapie seule et thérapie ciblée seule ont été réalisées sur (0,53%) patientes.

La chimiothérapie associée avec d'autres traitements est le traitement le plus pratiqué dans notre étude et aussi dans celles de (Togo et al., 2010 ; Guendouz et al, 2010 ; Balekouzou et al.,2016).

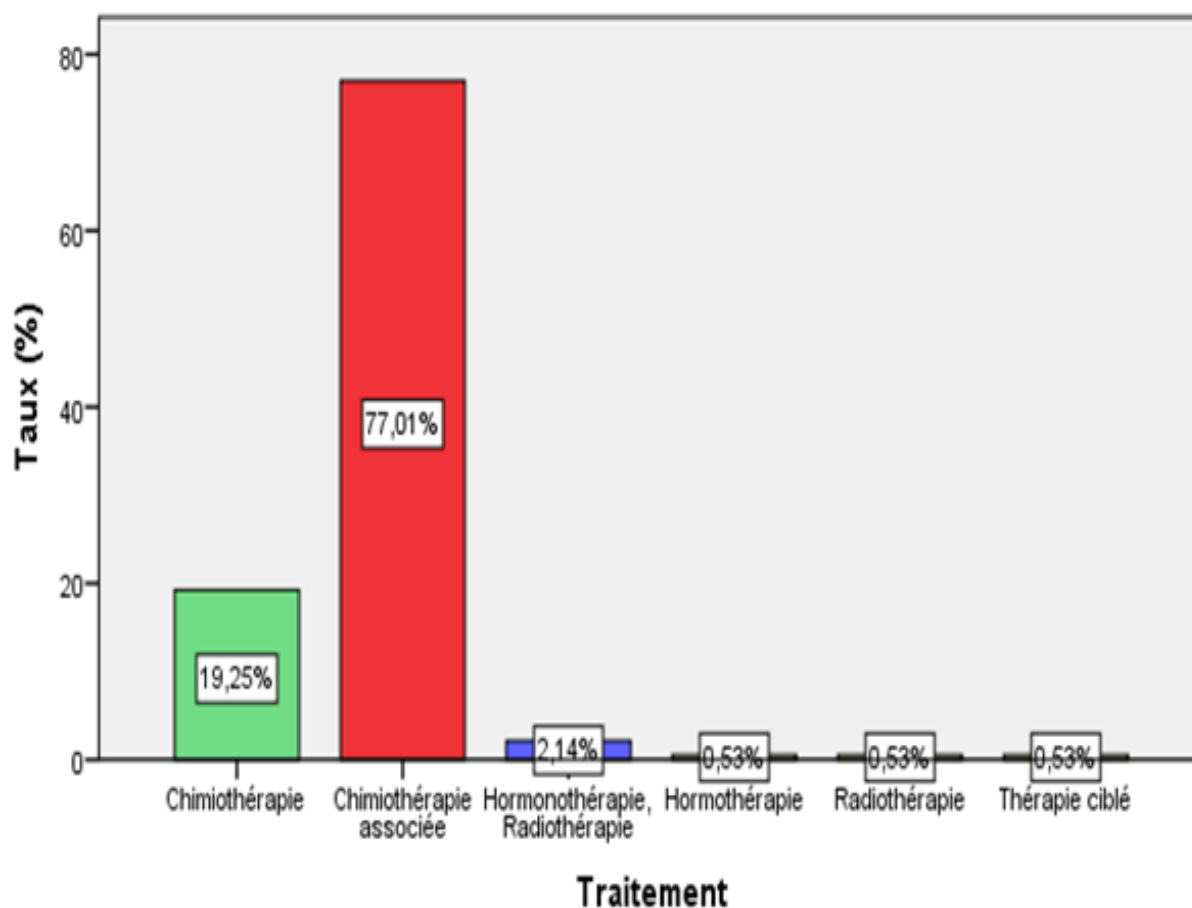


Figure 45: Distribution des patientes selon le type de traitement.

3.2. Répartition du CS selon la prise en charge chimiothérapeutique

La chimiothérapie a été prescrite comme premier traitement chez pratiquement toutes les patientes. (60,43%) des cas ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante, la néo-adjuvante a été prescrite chez (26,74 %) des cas et la palliative chez (11,23%) des cas.

Ces résultats sont similaires à ceux trouvés dans l'étude de (**Ben Ahmed S et al., 2002**) qui ont montré que la majorité des patientes ont été traitées par chimiothérapie, (58,8%) patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante,(26%) patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie néo-adjuvante. Et seulement (16%) patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie palliative.

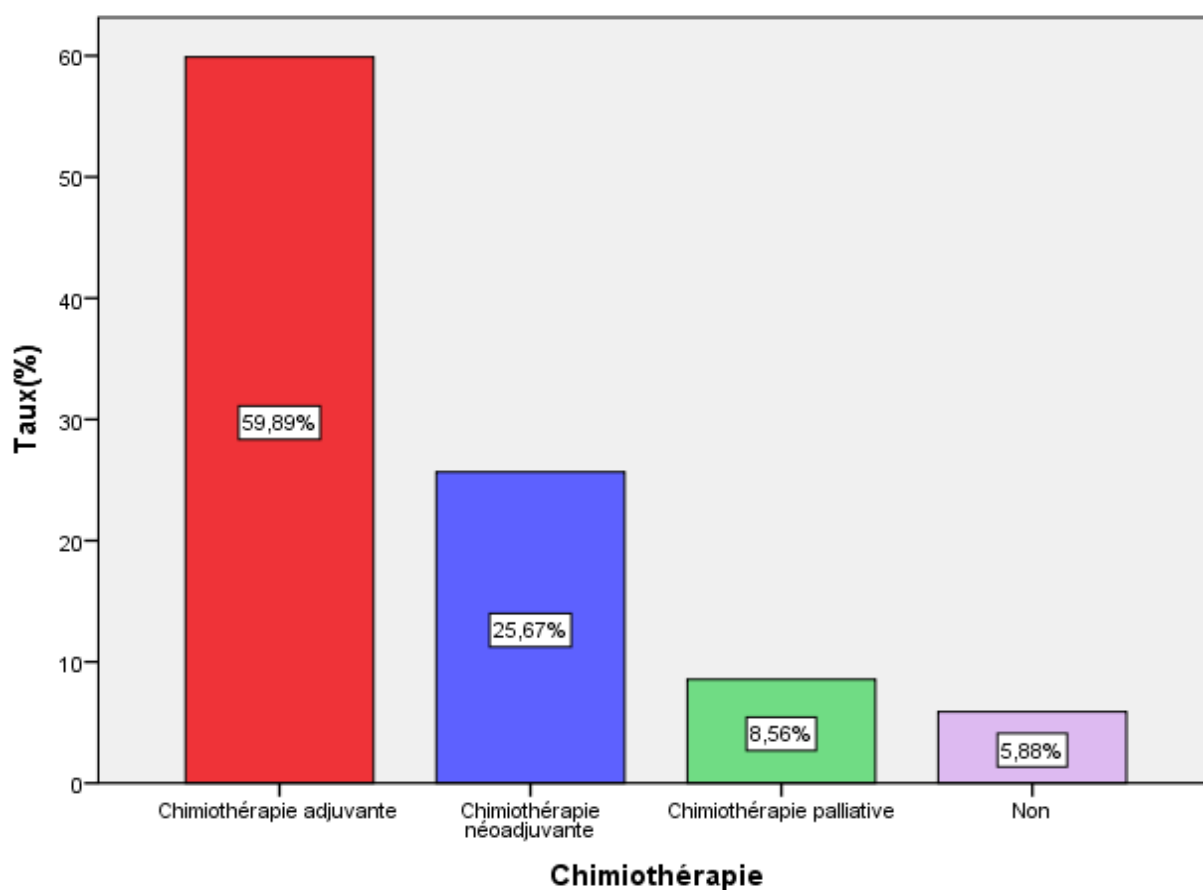


Figure 46: Répartition des patientes bénéficiant de différents types de chimiothérapie.

Discussion générale

L'objectif principal de notre étude était de caractériser le cancer mammaire sur les plans clinique, épidémiologique, histo-pathologique et thérapeutique afin de cerner la problématique des principaux facteurs pouvant contribuer à la survenue de cette lourde pathologie dans la région de Sidi Bel Abbés. Notre travail a concerné tous les carcinomes du sein infiltrants ou non infiltrants de bon ou de mauvais pronostic.

Dans la population étudiée (187 patientes), la moyenne d'âge est estimée à $52,02 \pm 15,24$, avec des extrêmes de 23 et de 90 ans.

L'analyse des résultats a montré que les patientes âgées de plus de 60 ans sont les plus touchées par le CS avec un taux de (25,13%). Ces résultats sont en accord avec les différentes études publiées du (**National Breast and Ovarian Cancer Center, 2009**) et de (**Kamińska et al., 2015**) ; ces dernières confirment, donc, que le risque de cancer du sein augmente avec l'âge et que les femmes âgées sont plus susceptibles de le développer.

Cette association entre l'âge et le risque de cancer du sein coïncide avec l'âge de la ménopause. Les patientes qui ont eu leur ménopause après 50 ans présentent un risque accru de cancer du sein, en comparaison avec celles dont les menstruations cessent précocement. Le risque de cancer du sein augmente d'environ 3 %, pour chaque année supplémentaire, à partir de l'âge présumé de la ménopause (**Collaborative group on hormonal factors in breast cancer, 2012**).

Contrairement à la littérature qui considère l'allaitement maternel comme facteur protecteur contre la survenue du cancer mammaire, nous avons noté que (70,59%) des femmes atteintes, ont allaité leurs enfants pendant une durée importante. Nos résultats concordent avec ceux de (**Syed et al., 2015**) qui ont estimé, sur un échantillon de 92 patientes en Arabie Saoudite, que 76,1% des femmes cancéreuses ont allaité leurs enfants, ceci peut être justifié par l'obligation d'allaiter l'enfant jusqu'à deux ans dans tous les pays musulmans, par contre, dans les pays occidentaux la notion d'allaitement est très limitée.

Cependant, (**Wrensch et al., 2003**) et (**Lord et al., 2008**) ont confirmé que l'allaitement offre un effet protecteur additionnel et significatif contre le cancer invasif du sein, particulièrement s'il est prolongé. Ainsi, plus la durée d'allaitement est longue, plus l'effet protecteur est grand. En effet, la lactation produit des changements hormonaux endogènes, en particulier une réduction d'œstrogènes et une augmentation de la production de la prolactine.

Dans notre série, (58,82 %) des cas de la population étudiée ont utilisé des contraceptifs oraux. Une étude menée par (**Hunter et al., 2010**) sur une population féminine assez jeune a montré que le risque de survenu d'un cancer du sein augmenterait légèrement avec la prise d'un certain type de contraception orale (pilule triphasique). Or, dans notre étude, la durée et le type de la contraception orale n'ont pas été précisés.

Concernant la localisation du cancer, nous avons révélé que chez (54,55%) des cas, la tumeur a été retrouvée au niveau du sein droit, l'atteinte est donc pratiquement similaire pour les deux seins. Selon (**Zeeneldin et al., 2013**), 53% des cancers se localisent dans le sein gauche.

Dans notre série, le carcinome canalaire infiltrant c'est le type histologique le plus fréquent chez nos patientes (49,73%). Nos résultats sont en accord avec (**Guendouz et al., 2011**) dont le CCI représente 82,90% , aussi, selon (**Derwich et al., 2017**) le CCI représente 83,7% .

Nous avons également noté (57,22%) cas de cancers mammaires qui correspondent au type carcinome canalaire infiltrant de grade II, alors que les carcinomes canaux infiltrants de grade III étaient fréquents chez (33,69%) des cas, ces résultats sont proches de ceux obtenus dans l'étude menée par (**Muradas., 2015**) qui a noté un pourcentage de (71%) pour le CCI grade II, ainsi, cette estimation est légèrement supérieure à celle obtenue dans l'étude de (**Morales., 2013**) qui est de l'ordre de (65%).

La classification TNM avait aussi sa part dans notre série d'étude en faveur de laquelle nous avons noté une prédominance des tumeurs classées T2, celles-ci représentaient (38,5%) des cas. Selon (**Darwish et al., 2017**), le stade 3 (T3) était majoritaire avec 45,9% , ce résultat ne corrobore pas avec le nôtre.

Parmi les 187 patientes recensées dans notre étude, (22,5%) des cas ont présenté un état métastatique. L'organe le plus envahis par les métastases est l'os. Ceci étant expliqué par le retard diagnostique, une taille tumorale plus importante, un envahissement ganglionnaire fréquent, un grade histologique souvent élevé, des récepteurs hormonaux volontiers négatifs, l'état psychique de la patiente et la réponse au traitement.

Ces résultats sont en contradiction avec ceux de (**Liu et al., 2016**) qui montre une localisation métastatique osseuse chez (10,51%) des cas, pulmonaire chez (70,4%) des cas et hépatique chez (5,39%) des cas.

En ce qui concerne les récepteurs d'œstrogène et de progestérone (RE et RP), qui peuvent être recherchés sur des fragments congelés des tumeurs transmises à l'état frais par des méthodes biochimiques (Dosage par radioligand ou par enzymo- immunométrie) et sur des coupes histologiques de tumeurs fixées (immunohistochimie) (**Bardou et Arpino, 2003**).

Nous avons pu déterminer, dans notre série, un taux de (70,05%) pour les tumeurs présentant RE+RP+, alors que (22,99%) des tumeurs présentant un statut RE-RP- .

Dans l'étude de **(Lehmann-Che, 2019)**, (70%) des tumeurs présentant un statut RP+RE+, (30 %) des tumeurs présentant RE+ RP-, (50%) des tumeurs présentant RE- RP+, et seulement (9%) des tumeurs présentant RE-RP- , ces résultats ne concordent pas avec nos résultats.

Il est à noter que les récepteurs hormonaux ont une faible valeur pronostique mais sont des facteurs prédictifs importants dans la réponse à l'hormonothérapie **(Bardou et Arpino, 2003)**.

Une meilleure connaissance des mécanismes impliqués dans la cancérogenèse du cancer du sein a permis de déterminer des cibles thérapeutiques potentielles. L'une de ces cibles est l'oncoprotéine HER2. Il s'agit d'un récepteur membranaire appartenant à la famille des facteurs de croissance épidermique de type tyrosine kinase. Le gène qui code pour cette protéine est amplifié dans 20 à 30 % des cancers du sein. **(Burstein, 2005)**.

Dans notre population d'étude, la protéine HER2 était négative chez 123 cas soit (65,8%), et elle était positive chez 64 cas ce qui représente (34,2%). Ces résultats sont comparables à ceux obtenus par **(Dendukuri et al., 2007)** dont l'oncogène HER2 est positif (+) chez (27%) des cas, et négatif (-) chez 72% des cas.

De plus, d'après **(Grann et al, 2005)**, les patientes présentant des tumeurs positives pour les récepteurs à l'œstrogène et à la progestérone ont un meilleur taux de survie que celles n'ayant pas l'expression de ces récepteurs hormonaux et les tumeurs montrant une surexpression de la protéine HER2 sont de mauvais pronostic ; donc la distinction des différents sous-types biologiques est basée sur le statut RE/RP/HER2 et l'établissement des caractéristiques biologiques et clinico-pathologiques sont nécessaires pour assurer une meilleure prise en charge des patientes **(Dunnwald et al., 2007)**.

Pour le volet thérapeutique, il est de type multidisciplinaire. Il repose souvent sur une stratégie associant plusieurs traitements: la chirurgie, la chimiothérapie, la radiothérapie, l'hormonothérapie et la thérapie ciblée. Le traitement de cancer du sein a deux buts : d'une part contrôler la tumeur primitive et les territoires ganglionnaires de drainage, c'est le traitement locorégional, d'autre part traiter une éventuelle dissémination infra-clinique à distance, c'est le traitement général.

Sur notre échantillon comme sur d'autres séries, surtout celles de l'étude de **(Togo et al., 2010; Guendouz et al., 2010)**, l'intervention chirurgicale était concrétisée dans la mastectomie, cette dernière était la technique opératoire la plus pratiquée .

La chimiothérapie a été prescrite comme premier traitement chez (94,65%) des patientes, la chimiothérapie associée à une thérapie ciblée ou à une hormonothérapie ou même à une radiothérapie est un traitement de référence dans la prise en charge de cancer du sein.

Pour les autres approches thérapeutiques, chez notre série 113 patientes soit (60,4%) ont bénéficié d'une radiothérapie. L'hormonothérapie à base de tamoxifène ou des inhibiteurs de l'aromatase a été prescrite chez 50 patientes soit (26,7%) des cas avec une expression des récepteurs hormonaux. 52 patientes soit (27,8%) ayant eu une surexpression du HER2 à différents scores, ont bénéficié d'une thérapie ciblée à base de trastuzumab.

L'étude de **(Peng et al., 2016)** dans la chine montre que (85,3%) des cas ont subi un traitement chirurgical non conservateur et (5,3%) des cas ont subi une chirurgie conservatrice. La radiothérapie a été réalisée chez (37,3%) des patientes. La chimiothérapie a été réalisée chez (91,6%) des cas, l'hormonothérapie dans (88,4%) des cas et la thérapie ciblée chez (19,5%) patientes, ce qui ne concorde pas avec nos résultats. Cette différence peut être expliquée par le choix de traitement selon l'état d'avancement du stade de la tumeur, le statut hormonal des patientes et le statut HER2.

Conclusion

Le cancer de sein est une maladie grave dont l'incidence chez la femme est en constante augmentation. Ce travail sur le cancer du sein chez les femmes nous a permis de distinguer ses différentes caractéristiques épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques.

Les données de notre étude ont globalement étaient en parfaite corrélation avec les données théoriques, ce qui ramène à conclure que le profil épidémiologique des tumeurs mammaires à Sidi Bel Abbés tend de plus en plus à rejoindre celui des pays industrialisés et cela pourrait être expliqué par l'occidentalisation du mode de vie de la femme algérienne (recul de l'âge au mariage, diminution de la période d'allaitement maternel, contraception orale fréquente et longue), la multiplication des facteurs de stress et les sources d'alimentation. Le nombre relativement fréquent de cancer du sein chez la femme de moins de 50 ans peut être interprété en partie par l'existence de formes génétiques héréditaires ou familiales.

Face à cette augmentation réelle et inquiétante, la prévention, la sensibilisation et le dépistage précoce du cancer constituent les meilleurs moyens de lutte contre cette pathologie et peuvent être appuyés par des programmes adaptés en direction de la population, nous espérons que ces résultats ont pu permettre aux coordinateurs de programmes de recherche de mieux cerner les acteurs principaux pour développer un programme de recherche en phase avec les enjeux actuels de la recherche contre le cancer du sein.

En perspective, on peut envisager d'affiner cette étude en augmentant l'effectif de la population pour certains facteurs de risque, en réalisant un suivi post analyse des patientes et en prenant en considération la classification moléculaire du cancer du sein lequel, dans un futur proche, permettra d'établir des thérapies à la carte individualisées. Le profil génomique deviendra alors un facteur pronostique et prédictif de la réponse thérapeutique. Cela reste une tâche difficile mais possible.

Enfin, il est souhaitable d'encourager et de soutenir les patientes à réaliser un dépistage précoce, à avoir une alimentation équilibrée, une activité physique et les aider à perdre du poids en cas d'excès, en revanche une politique nationale de dépistage précoce des lésions cancéreuses, doit être instaurée pour essayer de diminuer le taux des cancers notamment les tumeurs invasives.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Abbass, F., Akasbi, Y., Znati, K., El meshahi, O., Amarti, A., Bennis, S. (2012). Classification moléculaire du cancer du sein au maroc. *Pan Afr Med J* 13.
- Abbassi, LM., Cao, KI., Kirova, YM. (2020). Immunothérapie et radiothérapie dans la prise en charge du cancer du sein : rationnel et synthèse de la littérature sur les applications cliniques actuelles. *Radiothérapie* 24 ,73-80.
- Abès, R., Dutertre, C. & Curie-paris, M. (2009). Les anticorps : mieux les connaître pour mieux s'en servir.
- Abid L. Cancer epidemiology in Algeria: best use of cancer registers. *J Afr Cancer*. 2009;1 (2):98–103.
- Akarolo-Anthony, Sally N, Temidayo O Ogundiran, and Clement A Adebamowo. (2010) .“Emerging Breast Cancer Epidemic: Evidence from Africa.” *Breast Cancer Research* 12 (S4): S8. Doi:10.1186/bcr2737.
- Allioua, F., Dellal, K. (2014). Cancer du Sein. Mémoire de fin d'études, CHU Khelil Amrane, Béjaia, Faculté de Médecine de Béjaia, p57,131 .
- Almutlaq, Bassam Ahmed, Rakan Fraih Almuazzi, Ahmed Abdullah Almuhayfir, Abdulrhman Mutlaq Alfouzan, Bandar Turqi Alshammari, Haitham Samear AlAnzi, and Hussain Gadelkarim Ahmed. (2017). “Breast Cancer in Saudi Arabia and Its Possible Risk Factors.” *Journal of Cancer Policy* 12. Elsevier Ltd.: 83–89. doi:10.1016/j.jcpo.2017.03.004.
- Alran, S et Fitoussi, A. (2011). Chirurgie d'exérèse des gonglions, Chirurgie du cancer du sein, Elsevier, p23-26.
- Ananya, M. (2013). News médicale life science, [https://www.news médicale.net](https://www.news_médical.net)
- Antelhardt, Eva J., Gizaw Muluken, Getachew Sefonias, Ayele Wondimu, Hans Christoph Gebert, Susanne Unverzagt, and Adamu Addissie. (2015). “A Review
- Antoni D, Bockel S, Deutsch E, Mornex F. (2016). Radiothérapie et thérapies ciblées/immunothérapie. *Cancer/Radiothérapie* [Internet]. [Cité 13 févr 2019];20(6):434-41. Disponible sur:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1278321816303602>
- Badid, N. (2012). Stresse oxydatif et profil nutritionnel chez une population de femmes atteintes de cancer du sein dans la région de Tlemcen. [En ligne]. Tlemcen : université Aboubekr Belkaid Tlemcen, 226p. Format pdf. Disponible sur : «<http://dspace.univ-tlemcen.dz/bitstream/112/2262/1/Badid-Naima.pdf>» (Consulté le 15/06/2016)
- Balekouzou, A., Yin, P., Maucler Pamatika, C., et al.(2016). Epidemiology of breast cancer :retrospective study in the Central African Republic. *BMC Public Health*, 16 :1230.

- Bardou VJ, Arpino G. (2003). Receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases. *J. Clin Oncol* 21 1973-1979.
- Bear HD et al (2003). The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B-27. : 4165-4174.
- Beckmann, Matthias W., Dieter Niederacher, Hans Georg Schnüren, Barry A. Gusterson, and Hans Georg Bender. (1997). "Multistep Carcinogenesis of Breast Cancer and Tumour Heterogeneity." *Journal of Molecular Medicine* 75 (6): 429–39. doi:10.1007/s001090050128.
- Beckmann, Matthias W., Dieter Niederacher, Hans Georg Schnüren, Barry A. Gusterson, and Hans Georg Bender (1997). "Multistep Carcinogenesis of Breast Cancer and Tumour Heterogeneity." *Journal of Molecular Medicine* 75 (6): 429–39. doi:10.1007/s001090050128.
- Belhafiane, S. (2015). *Cancer Du Sein Chez Les Femmes Jeunes Moins De 40ans*. Thèse Du Doctorat En Médecine : Marrakech : Université Cadi Ayyad Faculté De Médecine Et De Pharmacie Marrakech, 205 P.
- Belkacémi, H. Boussen, M. Hamdi-Cherif, A. Benider, H. Errihani, H. Mrabti, K. Bouzid, A. Bensalem, S. Fettouki, M. Ben Abdalah, L. Abid, J. (2010). *Gligorov Épidémiologie des cancers du sein de la femme jeune en Afrique du Nord*.
- Ben Ahmed, S., Aloulou, S., Bibi, M., Landolsi, A., Nouira, M., Ben Fatma, L., Kallel, L., Gharbi, O., Korbi, S., Khaïri, H., Kraïem., C. (2002). *Pronostic du cancer du sein chez les femmes tunisiennes : analyse d'une série hospitalière de 729 patientes*. *Santé publique* 2002, volume 14, n°3, pp. 231-241.
- Beral, V., Bull, D., Doll, R., Peto, R. (2002) : Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease. *The Lancet* Vol 360: 187–195.
- Berube S, DioRio C., & Masse B. (2005). Vitamin D and risk calcium intakes from food or supplément and mammographie Breast cancer density. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* .14(7):1653-1659
- Besnard, S., Cutuli, B., Fourquet, A., Giard, S., Hennequin, C., Leblancd Onfroy, M., Mazeaudwoynar, V., Verdoni, L. (2012). *Radiothérapie du cancer du sein infiltrant : recommandations nationales françaises*, *Cancer/Radiothérapie*, Vol. 16, p. 503D513.

- Bissonauth V, Shatenstein B., et Ghadirian P. (2008). Nutrition and breast cancer among sporadic cases and gene mutation carriers. *Cancer détection and prévention*. Elsevier. 31(1):52-64
- Bissonauth V., Shatenstein B., & Ghadirian P. (2008). Nutrition and Breast cancer among Sporadic cases and gene mutation Carriers. *Cancer Détection and Prévention*. Elsevier. 32(1) : 52-64
- Blajman C et al (1999). A prospective randomized phase III comparing combination chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin and 5-fluorouracil with vinorelbine plus doxorubicin in the treatment of advanced breast carcinoma. *Cancer* 85 : 1091-1097.
- Boisserie-Lacroix, M., Hurtevent-Labrot, G., Ferron, S., Lippa, N., Bonnefoi, H., Mac Grogan, G. (2013). Corrélations imagerie-classification moléculaire des cancers du sein. *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle* 94, 1071-1083.
- Bonadonna G et al (2005). 30 years follow up of randomized studies of adjuvant CMF in operable breast cancer : cohort study. *BMJ* 330 : 217-222.
- Bradlow H.L. (1999). Phytochemicals as modulators of cancer risk. *ADV EXP Med Biol*. 472 - 221.
- Brahmi, K. (2014). *Le cancer du sein*. Alger : Office des publications universitaires, p103.
- Brown, ZK., Freeman, H., Platt, E. (2007). 100 Question-Réponses : Le cancer du sein. France : EDP Sciences, 207p.
- Burstein HJ. (2005). The Distinctive Nature of HER2-Positive Breast Cancers, *New Engl J Med*; 353: 1652-1654
- Buzdar, A., Valero, V., Ibrahim, N., Francis, D., Broglio, K., Theriault, R.I. et al. (2007). Neoadjuvant Therapy With Paclitaxel Followed By 5-Fluorouracil, Epirubicin, And Cyclophosphamide Chemotherapy And Concurrent Trastuzumab In Human Epidermal Growth Factor Receptor 2- Positive Operable Breast Cancer: An Update Of The Initial Randomized Study Population And Data Of Additional Patients Treated With The Same Regimen *Clin Cancer Res* ; 13:228–33.
- Campbell T.C & Campbell T.M (2008). révélations stupéfiantes sur les liens entre l'alimentation et la santé à long terme. *Le cancer du sein /Facteurs de risque*. Ariane. 196 p
- Carayol M. (2014). *L'activité physique pour la prévention des effets indésirables du traitement adjuvant du cancer du sein : Quelle efficacité en recherche interventionnelle ?*. thèse de doctorat de l'université toulouse, p12-17

- Chamming's, F., Bouaboula, M., Depetiteville, M.-P., Catena, V., Rousseau, C., Boisserie-Lacroix, M. (2017). Cancer lobulaires infiltrants : imagerie conventionnelle et gestes interventionnels. *Imagerie de la femme* 27, 197-205.
- Charlton BM, Rich-Edwards JW, Colditz GA, Missmer SA, Rosner BA, professor, Hankinson SE, Speizer FE and Michels KB. (2014). Oral contraceptive use and mortality after 36 years of follow-up in the Nurses' Health Study: prospective cohort study. *British Medical Journal*. 349: 1-18.
- Cherbal F, Bakour R, Adane S, Boualga K, Benais-Pont G, et al .(2010) .BRCA1 and BRCA2 germline mutations screening in Algerian breast/ovarian cancer families. *Dis Markers*. 2010; 28(6):377-84.
- 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.
- 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.
- Clere, N.(2016). Les traitements du cancer du sein. *Actualités pharmaceutiques* 55, 20-25.
- Clough K.B., Heitz D., Salmon R.J. (2003).Chirurgie locorégionale des cancers du sein, *Encycl Med Chir (Elsevier SAS, Paris)*, 2003, vol. Techniques chirurgicales - Gynécologie, n° 41-970.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast cancer Menarche ,ménopause, and Breast cancer risk .(2012).individuel participant méta-analyse, including 118 964 women with Breast cancer from 117 epidimiological studies *Lancet Oncol* ; 13 : 1141-51
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast cancer. (1997). Breast cancer and hormonal replacement thrapy : Collaborative reanalysis of individual data from 51 épidémiological studies of 52,705 Women's with Breast cancer and 108,411 Women's without cancer. *Lancet* .350 : 1047-1059
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast cancer. (2001).Breast cancer and Breast feeding : Collaborative reanalysis of individual data from 47 epidimiological studies in 3 countries, including 50302 women with Breast cancer and 96973 without thé disease .*Lancet*, 360(9328) : 187-195 ; 2002
- Corben, A.D. (2013). Pathology of invasive Breast Disease. *Surgical Clinics of North America, Multidisciplinary Breast Management* 93, 363-392.
- Corbex M, Bouzbid S, Boffetta P. (2014). Features of breast cancer in developing countries, examples from North-Africa. *European journal of cancer* ; 50(10):1808-18.

- Coussens LM, Zitvogel L, Palucka AK. (2013). Neutralizing tumor-promoting chronic inflammation: a magic bullet? *Science*. 339(6117):286-91.
- Coussy, F., Bonin, F., Azorin, P., Tarik, Z., Driouch, K. (2019). Biologie des métastases et mécanismes moléculaires de leur formation. *Bull Cancer*; 106 :24-36
- Curado MP, Edwards B, Shin HR eds. (2015). *Cancer incidence in five continents*, vol . IX. IARC Scientific Publications No 160.
- Dansereau, N. Et Ferron J. (2006). Testing for HER2 positive breast cancer: A cost-effectiveness analysis. Montréal, QC: McGill University Health Centre (MUHC).
- Darwish, A.D., Helal, A.M., Aly El-din, NH., Soulaïman ,L.L., Amin , A (2017). Breast cancer in women aging 35 years old and younger : The Égyptian National cancer Institute (NCI) expérience. *The Breast* 31,1--8. <https://doi.org/10.1016/j.Breast.2016.09.018>
- Delfino R.J ., Sinha R ., & Smith C .(2001). Breast cancer heterocyclic aromatic amines from meat and N-acetyltransferase 2 genotype. *Carcinogenesis* .21: 607-615.
- Delozier, T. (2010). Hormonothérapie du cancer du sein, *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 39S, F71—F78.
- Delpech, Y. (2013). Chirurgie du cancer du sein, *La revue du praticien*, Vol. 63 (10), p. 1395D1398.
- Dendukuri, N., Khetani, K., Mcisaac, M., Brophy, J. (2007). Testing for HER2- positive breast cancer: A systematic review and cost-effectiveness analysis. *CMAJ*; 176(10):1429-34.
- Desouky, O., Ding, N., Zho G. (2015). Targeted and non-targeted effects of ionizing radiation. *Journal Of Radiation Research and Applied Science* 8, 247-254.
- Desrumeaux, K E. (2012). développement d'outils innovants pour le diagnostic et la découverte de cibles dans le cancer du sein. Vol. 1-279. Marseille, sciences de Luminy. 15-16.
- Devouge, p., phalippou, j., Martin de Beauce, S., Kerdraon, O., Prolongeau, J.-F., Collinet, P ., Vinatier, D., Boulanger, L. (2013). reprise chirurgicale des carcinomes canalaire in situ pour exérèse non in sano : existe-t-il des facteurs de risques ? *Gynécologie Obstétrique and Fertilité* 41, 228-234.
- Dunnwald, L. K., Rossing, M. A. Li Ci. (2007). Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Research*: 9:R6.
- Ejlersten B et al (2007). Improved outcome from substituting methotrexate with epirubicin: results from a randomized comparison of CMF versus CEF in patients with primary breast cancer. *Eur.J.Cancer* 43 : 877-884.

- El Mistiri M, El Mangush M, El Sahli N . (2009) .Cancer incidence and mortality in eastern Libya, Benghazi Cancer Registry.
- Elsevier. (2013) .Cancer Immunotherapy [Internet]. [cité 17 févr 2019].Disponible sur:<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/C20110062178>
- Espié, M. (2010). Guide Affection longue durée – Cancer du sein.
- Espie, M., Gorins, A., (2001). Le Sein Du Normal Au Pathologique : Etat De L'art. France : Editions Eska, 3e Ed. p1424.
- Espié, M., Hocini, H., Cuvier, C., Giacchetti, S., Bourstyn, E., de Roquancourt, A.(2005). Cancer lobulaire in situ de sein. Particularités diagnostiques et évolutives. Gynécologie Obstétrique and Fertilité 33, 964-969.
- Evan TR et al (2005) . Phase III randomised trial of doxorubicine and docetaxel versus doxorubicine and cyclophosphamide as primary medical therapy in women with brest cancer : an Anglo- Celtic cooperative oncology group study. J.Clin.: 2988-2995.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, et al. GLOBOCAN .(2012)v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013a. Available from:<http://globocan.iarc.fr>
- Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, . Coebergh J.W.W et al .(2012) . incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. European journal of cancer. 2013b; (49): 1374-1403
- Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D.M., Forman, D., Bray, F.(2014):Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int. J. Cancer Vol 136.
- Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, et al.(2002) .Twenty-year followup of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation For the treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med; 347(16): 1233-1241
- Fitzal F, Gnant M. (2006). Breast conservation: evolution of surgical strategies. The breast journal;12(5 Suppl 2):S165-73.
- Fowke J.H (2003) .Urinary Œstrogèn métabolites and Breast cancer : differential pattern of risk found with pre-versus post - traitement collection. Steroids . 68 : 65-72
- Frenel JS, Campone M (2010). [Chemotherapy for early breast cancer: practices in 2010]. Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction. 2010;39(8 Suppl):F79-84.

- Fumoleau, P., Bastien, H. (2008). Les cancers du sein. Ligue Nationale contre le cancer 24, 12-6.
- G Plu-Bureau P Touraine F Kuttenn (2010). : Sein et hormones, EMC, 840-A-10
- Gandini S ., Merzenich H ., Robertson C ., & Boyle P.(2002) Méta analyse of studies on Breast cancer risk and diet : Thé rôle of fruit and vegetable consumption and thé intake of associated micronutrients .Eur J cancer. 36 :636-646
- Gautier & Dostie C.(2010) .sein vestir dans la prévention. Le sein 45(10):51-56
- Gewefel, Hanan, and Bodour Salhia (2014). “Breast Cancer in Adolescent and Young Adult Women.” *Clinical Breast Cancer* 14 (6). Elsevier Inc: 390–95. doi:10.1016/j.clbc.2014.06.002
- Ghadirian P., Narod S., Fafred E ., Castam ., Robidoux A . & Nkonjock A.(2009). Breast cancer risk .in relation tout thé joint effect of BRC.A mutations and diet diversité . Breast cancer Reste à.117 : 127-422
- Ghiringhelli F. (2018).Nouvelles stratégies innovantes en immunothérapie. Bull Cancer .
- Ghorbel, I., Kanoun, S., Kallel, A., Belaid, A., Azoury, F., Heymann, S., Pichenot, C., Verstraet, R., Marsiglia, H., Bourgier, C. (2010). Cancer du sein sans atteinte ganglionnaire axillaire. *Cancer/radiologie, Atlas de radio-anatomie et aide à la délimitation – Numéro spécial SIRIADE* 14, S127-S135.
- Gianni L, Baselga J, Eiermann W et al (2009). Phase III trial evaluating the addition of paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil, as adjuvant or primary systemic therapy: European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer. 27: 2474-2481.
- Gianni, L., Eiermann, W., Semiglazov, V., Manikhas, A., Lluch, A., Tjulandin, S., et al. (2010). Neoadjuvant Chemotherapy With Trastuzumab Followed By Adjuvant Trastuzumab Versus Neoadjuvant Chemotherapy Alone, In Patients With Her2-Positive Locally Advanced Breast Cancer (The Noah Trial): A Randomised Controlled Superiority Trial With A Parallel Her2- Negative Cohort *Lancet*. P375-377–84.
- Global Burden of Disease Cancer Collaboration.(2017): Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol*. Vol 3: 524.
- Globocan (2018) : centre International de recherche sur le cancer (2018) .Cancer in (2018) . Globocan.Ont *J cancer*. 110:2115 - 2287.
- Globocan.(2012).FactSheetsbyCancer.[URL:http://globocan.iarc.fr/Pages/factsheets_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/factsheets_cancer.aspx).

- Grann, V. R. Et Al. (2005). Hormone receptor status and survival in a population- based cohort of patients with breast carcinoma. *Cancer*: 103:2241-2251
- Groheux, D., Hindié, E., Salaun, P.Y.(2019). Cancers du sein : Recommandations de bonne pratique clinique pour l'illustration de TEP en oncologie argumentaire. *Médecine Nucléaire* 43, 85–10386.
- Guendouz ,H., Chetibi, W., Abdelouahab ,A., Bendib ,A.,(2010).cancer du sein de la femme de moins de 35 ans : étude rétrospective à propos de 612 cas . *La Lettre du sénologue*. n°52
- Guendouz, H., Chetibi, W., Abdelouahab, A., Bendib, A. (2011).Cancer Du Sein De La Femme De Moins De 35 Ans : Etude Rétrospective A Propos De 612 Cas. *La Lettre Du Sénologue* N° 52.
- Hajji Ahmed, Toumi, D., Daldoul, A., Njima, N., El Mhabrech, H.,Faleh , R.(2020). Cancer du sein traité par chimiothérapie première : facteurs prédictifs du traitement radical (étude rétrospective à propos de 72 cas).*Pan African Medical Journal*(ISSN :1937-8688).
- Hamdi Cherif M, Zaidi Z, Abdellouche D, Hamdi S, Lakhdari N, et al (2017). Registre du cancer de Sétif (Algérie) : incidence, tendance et survie, 1986–2005. *J Afr Cancer* ; 2(4):245–258.
- Hourieux, C. (2010). Oncogènes et Anti-oncogènes
- Huang, K.W. Et al. (2010). Combining antiangiogenic therapy with immunotherapy exerts better therapeutical effects on large tumors in a woodchuck hepatoma model. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107, 14769-74
- Hunter, D.J., Colditz, G.A., Hankinson, S.E., Malspeis, S., Spiegelman, D., Chen, W., Stampfer, M.J., Willett, W.C.(2010) : Oral contraceptive use and breast cancer: a prospective study of young women.
- ICL.
(2021).<https://www.icllorraine.fr/index.php/soigner/radiotherapie117.html>consulté le 19-05-2021
- Imai, K. and Takaoka, A. (2006). Comparing antibody and small-molecule therapies for cancer. *Nat Rev Cancer*, 6(9): p. 714-27.
- Institut National du cancer. (2013). « les traitements des cancers du sein », disponible sur le site de l'Institut National du Cancer, <http://www.eDcancer.fr/publications/82DlesDcancers/736DlesDtraitementsDdesDcancersDduDsein.pdf>
- Institut National du Cancer.(2009).Brochure « Comprendre la radiothérapie », disponible sur le site, <http://www.eDcancer.fr/dmdocuments/guideDcomprendreDlaDradiotherapie.pdf>

- Jéhannin-Ligier, K., Dantony, E., Bossard, N., Molinié, F., Defossez, G., Daubisse-Marliac, L., Delafosse, P., Remo, and Uhry, Z. (2018). January. Projection de l'incidence et de la mortalité en France métropolitaine en 2017 - Rapport technique - Ref: RAINCMETRO17. Available from <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Projection-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-en-France-metropolitaine-en-2017-Rapport-technique>
- Jones SE et al (2006). Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J. Clin.* 5381-5387.
- Kaaks R., Berrimo F., Key T., & Ribolie E. (2005). Serum sex steroids in premenopausal women and Breast cancer risk within the European prospective Investigation Into cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl cancer Inst.* 97: 755-765.
- Kamińska, M., Ciszewski, T., Łopacka-Szatan, K., Miotła, P., Starosławska, E. (2015): Breast cancer risk factors. *Przegląd Menopauzalny Menopause Rev.* Vol 14: 196–202.
- kari, Z. (2017). Etude épidémiologique du cancer du sein en Bouira et Boumerdes et recherche de facteurs de risques. Mémoire de fin d'étude, Université Akli Mohamed Oulhadj. Faculté de science de nature et la vie. Bouira, p19.
- Kerry Jackie. (2012). Un geste d'espoir: Consommer des aliments qui peuvent protéger contre le cancer, Groupe Littoral et vie Université de Moncton, Littoral et vie, 2012.
- Kesse - Guyot E., Bertrais S., Duperray B. (2007). Dairy products, calcium and the risk of Breast cancer. Results of the french SUVIMAX prospective study. *Année Nutr Mex* .51(2):139-45
- Key, Timothy J, Pia K Verkasalo, and Emily Banks. (2001). "Reviews Epidemiology of Breast Cancer." *Lancet Oncol* 2001 44 (0): 133–40. doi:10.1016/S1470-2045(00)00254-0.
- Khaldi bilal (2018), Etude rétrospective sur le Cancer de Sein dans la Wilaya de Tizi-Ouzou réalisé au niveau du service de l'Oncologie médicale du CHU de Tizi-Ouzou. Thèse de Doctorat en médecine : Université Mouloud Mammeri de Tizi Ouzou, 112 p
- Khanfir, A., Frikha, M., Kallel, F., Meziou, M., Trabelsi, K., Boudawara, T., Mnif, J., Daoud, J., (2006). Le cancer du sein de la femme jeune dans le sud tunisien. *Cancer/Radiothérapie* 10,565-571. <https://doi.org/10.1016/j.canard.2006.09.115>
- Lacey JV Jr. (2009). Breast cancer epidemiology according to recognized breast cancer risk factors in the prostate, lung, colorectal and ovarian (OLCO) cancer screening trial cohort. (2009) *BMC cancer*, (9): 84.

- Laloo, F, and D G Evans (2012). “Familial Breast Cancer.” *Clinical Genetics* 82 (2): 105–14. doi:10.1111/j.1399-0004.2012.01859.x.
- Lalonde,S.(2016).caractérisation du rôle de SCDL dans le processus métastatique du cancer du sein en lien avec l’activité de PLD 2.Université du Québec à Montréal.
- Lamarque J-L, Prat X, Laurent J-C, Taourel P, Pujol J, Boulet P, et al. (2000).Imagerie par résonance magnétique du sein. *Encycl Méd Chir, radiodiagnostic-urologie-gynécologie*, 34-810-A-10, 17p.
- Lambiel, S., Dulguerov, P. (2017).Changements dans la nouvelle classification TNM en oncologie cervico-faciale.*Revue Médicale Suisse* 13,1684-9.
- Le corgne, A.(2016) : Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du cancer du sein,après chirurgie mammaire. Université de Bourgogne.
- Lecoanet, A et Perdrisot, R.(2010). Intérêt de l’imagerie hybride TEMP-TDM pour la détection du ganglion sentinelle dans les cancers du sein.*Médecine Nucléaire* 34 :325-334.
- Lehmann-Che, J. (2019).Récepteurs Hormonaux et cancer du sein.Maladies du sein.Unité d’oncologie Moléculaire. Hôpital Saint Louis.<https://centre-maladies-sein-saint-louis.org>
- Levy L, Michelin J, TemanG, Martin B, Dana A, Lacana, et al. (2001).Techniques d’exploration radiologique du sein (mammographie, échographie, imagerie par résonance magnétique) *Encycl Méd Chir, radiodiagnostic- principes et techniques d’imagerie*, 34-800-A- 10, 20p.
- Li C.I., Dailing J.R ., Porter P.L., TanG M.C., & Malonne E K.E .(2009) .Relation ship between potentially modifiable lifestyle Factors and risk of second primary contralateral Breast cancer among women diagnosed with estrogen receptor -positive invasive Breast cancer-*J Ctin Oncol.*27(32) : 5312-8
- Liu X, Yang Y, Feng X, Shen H, Liu J, Liu X and Niu Y. (2016). Early versus late distant metastasis and adjuvant chemotherapy alone versus both radiotherapy and chemotherapy in molecular apocrine breast cancer. *Oncotarget*. 6: 1-13.
- Lord SJ, Bernstein L, Johnson KA, Malone KE, McDonald JA, Marchbanks PA, Simon MS, Strom BL, Press MF, Folger SG, Burkman RT, Deapen D, Spirtas R and Ursin G. (2008). Breast cancer and hormone receptor status in older women by parity, age of first birth, and breastfeeding, A case-control study.*Cancer Epidemiol Biomarkers Prevention*. 17: 1723-30.
- Lucchi-Angellier E. (2001). [Hormone therapy and breast cancer: a review]. *La Revue de medecine interne / fondee par la Societe nationale francaise de medecine interne*. 22(12):1213-24.

- Ly, A., Shevelev A., and Trojan. J. (2015) .“L’obésité, Un Poids Lourd Dans La Survenue Des Cancers.” *Journal Africain Du Cancer / African Journal of Cancer* 7 (4): 163–67.
- Mailleiz, A. (2014). Ce que la radiologie doit savoir des nouvelles classifications moléculaire des cancers du sein. *Imagerie de la Femme* 24, 159-164.
- Manuel du cancer du sein, Algérie, (2015).
- Marchiò, Caterina, and Jorge S Reis-filho (2008). “Molecular Diagnosis in Breast Cancer.”
- Martin M et al (2005).Breast Cancer International Research Group 001 Investigators. Adjuvant docetaxel for node positive breast cancer. *N.Engl.Med.* 352 : 2302- 2313.
- Mattisson I ., Wirfalt E ., Johansson U .,& BerGlund G .(2004).Intakes of plant foods , fibre and fat and risk of breast cancer a prospective study in the Malmö Diet and cancer cohort .*Br J cancer.* 90: 122-127 .
- Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA (2005). Neoadju- vant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Can- cer Inst* 2005;97:188–94.
- Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, Ioannidis JP. (2006). Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute.*98(18):1285-91.
- Meister, K., Morgan, J.(2000): Risk Factors for Breast Cancer.*Am Cncl on Science, Health*
- Menezes, G.L., Knuttel, F.M., Stehouwer, B.L., Pijnappel, R.M., van den Bosch, M.A.(2014):Magnetic resonance imaging in breast cancer: A literature review and future perspectives. *World J. Clin. Oncol.* Vol 5: 61–70.
- Micheli A ., Muti P ., Secreto G KrouG HV.(2004). Endogenous sex hormones and subséquent breast cancer in premenopausal women . *Ont J cancer.* 112(2):312-8
- Mieog JSD, van der Hage JA (2007).van de Velde CJH Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *Br J Surg* 2007;94:1189–200.
- Mignotte, H. (2011). *Maladies du sein, 2e édition, Paris :ElsevierDMasson.*
- Miller WR. (2004). Biological rationale for endocrine therapy in breast cancer. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism.* 18(1):1-32.
- Modesto, A., Gandy, C., Mery, E., Filleron, T., Massabeau, C.,Izar, F ., Charitansky, H., Roché, H., de Lafontan, B. (2014). Carcinome canalaire in situ avec micro-invasion : spécificités anatomopathologiques et implications cliniques. *Cancer/radiothérapie* 18, 107-110.
- Molnar-Stanciu, D., Guimas, V., Bensalem, A., Theiry-Vuillemin, A. (2012). Thérapie ciblée et cancer du sein : états de l’art. *Pathologie Biologie, oncologie : cibles et traitements ciblés* 60, 254-263.

- Moorman P.G ., Ricciuti MF ., Newmanb.(2001).vitamin supplément use and Breast cancer in North carolina population. *Public Health Nutr* .3: 8217
- Morales L, Alvarez-Garriga C, Matta J, Ortiz C, Vergne Y, Vargas W, Acosta H, Ramírez J, Perez-Mayoral J and Bayona M. (2013). Factors associated with Breast Cancer in Puerto Rican women. *Journal of Epidemiology and Global Health*. 3: 205-215.
- Mousseau M., C. Garnier. (2002). “Cancer Du Sein : Épidémiologie, Bilan D’extension, Modalités Thérapeutiques.” *Médecine Nucléaire - Imagerie Fonctionnelle et Métabolique* 26 (1): 7–19. <http://dossier.univ-st-etienne.fr/lbti/www/acomen/revue/2002/pdf1/mousseau.pdf>.
- Muradas RR, Aquino de Campos Velho MT, Riesgo IdS, Brum AD, Rossi RM, Piovezan JM and Lacerda M. (2015). Clinical and mammographic profile of patients with breast cancer surgically treated. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 61: 220-226.
- Nait Behloul (2018), étude des facteurs de risque du cancer du sein féminin dans la wilaya d'Oran .Thèse de Doctorat en Science médicales : Université d'Oran 1 «Ahmed Ben Bella » , 173 p.
- Namer et al. (2005). “La Prévention Des Cancers Du Sein.” *Médecine Nucléaire* 34 (1): 3–13. doi:10.1016/j.mednuc.2009.11.005. ROCHE H, FUMOLEAU P, SPIELMANN M ET AL. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node- positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 2006 ; 24:5664-71.
- Namer, M. (2010) .“La Prévention Des Cancers Du Sein.” *Médecine Nucléaire* 34 (1): 3–13.doi:10.1016/j.mednuc.2009.11.005.
- Namer, M., Héry, M., Spielmann, M., Gligorov,J.(2011).Cancer du sein en situation métastatique. compte-rendu du cours supérieur francophonedecancérologie-Nice.Saint-Paul-de Vence .paris :Springer-Verlag France,456p.
- National Cancer Institute (NCI). (2014). Facing Forward: Life After Cancer Treatment. NIH Publication No. 14-2424. Bethesda, MD. Disponible sur : <https://www.cancer.gov/publications/patient-education/facing-forward>, consulté le 8 octobre 2017.
- NBOCC. (2009): National Breast and Ovarien Cancer Centre. URL:https://www.cancer.gov/types/breast/patient/breast-treatmentpdq#section/_148).
- Nimptsch K ., Rohrmamm S ., Kaakr .(2010). Dietary vitamin K intake in relation to cancer incidence and mortality (EPIC-Heidel-berg).*AmJclin Nutr* .91: 1348-58
- Nkondjock, André, and Parviz Ghadirian.(2005). “Facteurs de Risque Du Cancer Du Sein.” *Medecine/Sciences* 21 (2): 175–80.

- Nkondjok, A., Ghadirian, P. (2005). Facteurs de risque du cancer du sein. *Érudité Médecine/Sciences*, 21(2) : 175-180.
- Nuclearord.(2021). <http://www.nuclearord.fr/informations-reperage-scintigraphique-du-ganglion-sentinelles-4.html> consulté le 12-05-2021
- Odermatt, R., Wolfer, A., Zaman, K. (2013). Hormonothérapie dans le cancer du sein : efficacité et effets adjuvants. *Revue Médicale suisse*. 9 : 1090-4.
- Oladimeji, Kelechi E, Ikeoluwapo Ajayi, and Oladapo T Okareh. (2013). "Risk Factors Associated with Breast Cancer among Women in Warri and Lbadan, Nigeria." *The Nigerian Health Journal*, Vol. 13, No 3, July- September, 2013 13 (3).
- Oldenburg, R. A., H. Meijers-Heijboer, C. J. Cornelisse, and P. Devilee. (2007). "Genetic Susceptibility for Breast Cancer: How Many More Genes to Be Found?" *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 63 (2): 125–49. doi:10.1016/j.critrevonc.2006.12.004.
- Olive, D., Thi, S., Xerri, L., Hirsch, I. & Nunès, J. A. (2011). Rôle de CTLA-4 dans la cosignalisation négative du système immunitaire. *médecine/sciences* 27, 842-9.
- OMS. (2021). <http://www.who.int/fr>
- Palazzo, JP. (2011). Difficult Diagnoses in Breast Pathology. *Demos Medical*. 10: 213-237.
- Pater N, Perou, C. M., T. Sørli, M. B. Eisen, M. Van De Rijn, S. S. Jeffrey (2012) Opportunité de dépistage du cancer du sein chez les femmes de 40 à 49 ans: Etat des connaissances et données disponibles pour le développement d'une politique de santé en Belgique Section d'Epidémiologie; Bruxelles (Belgique) Institut Scientifique de Santé Publique.
- Pegram, M. D., Pietras, R., Bajamonde, A., Klein, P., Fyfe, G. (2005). Targeted therapy: Wave of the future. *Journal of Clinical Oncology*. 23, 1776–1781.
- Peng Z, Wei J, Lu X, Zheng H, Zhong X, Gao W, Chen Y et Jing J. (2016). Treatment and survival patterns of Chinese patients diagnosed with breast cancer between 2005 and 2009 in Southwest China An observational, population-based cohort study. *Medicine*. 95: 1-11.
- Peto R, Davies C et al (2012). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *379*: 432–444.
- Registre des Cancers de Sétif. Agenda des événements du cancer (2002).
- Registre des Cancers de Tlemcen. Agenda des événements du cancer, (2006)
- Richard G. Margolese, Gabriel N. Hortobagyi, Thomas A. Buchholz. (2003): *Diagnosis and Screening*. Hamilton (ON): BC Decker. Vol 6.
- Roche H et al (2006). Sequential adjuvant epirubicin based and docetaxel chemotherapy for node positive breast cancer patients. *The FNCLCC PACS 001 trial*. ; 24:5664- 5671.

- Rohan T.E ., Howe G.R ., & Friede C.M.(1993). Dietary fiber , vitamin A ,C and risk of breast cancer : a cohort study .cancer causes control.4: 29-37.
- Romond TH, Perez E & al. (2005). Trastuzumab plus chemotherapy for operable HER2 positive breast cancer. N Eng J Med 2005; 353: 1673-1684.
- Rosenberg, S.A., et al. (2008).Adoptive cell transfer: a clinical path to effective cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer, 8(4): p. 299-308.
- Ruttinger,D., Winter,H., vandenEngel, NK et al.(2010). Immunotherapy of cancer: key findings and commentary on the Third Tegernsee Conference. Oncologist. 15:112-18
- Saglier, J., Pommeyrol, A., Bouillet T. (2003).Cancer du sein, questions et réponses au quotidien .paris :Masson, 173p.
- Ségala, G. (2012). Cancer : les mécanismes biologiques.» http://www.futura-sciences.com/fr/doc/t/medecine-1/d/les-mecanismes-du-cancer_1453/c3/221/p5/#xtor=AL-40, 14-15
- Serin, D et Gaëtan de Rauglaudre.(2007).Cancer du sein avancé. Avignon :Springer-Verlag France, 266p
- Shao N, Wang S, Yao C et al (2012) . Sequential versus concurrent anthracyclines and taxanes as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of phase III randomized control trialal 21: 389-393.
- Sharma, G.N., Dave, R., Sanadya, J., Sharma, P., Sharma, K.K.(2010): Various types and management of breast cancer : an overview. J. Adv. Pharm. Technol. Res. Vol 2: 109–126.
- Shin M.H., Hommes M.D., Hankinson S.E .,WVK ., Colditz G.A .,& Willet W.C .(2002) . Intake of dairy products ,Calcium, and Vitamin D and risk of breast cancer. JnatI cancer Inst .94:1301 - 1311 Dairy , Calcium and vitamin D and risk of Breast cancer - cancer Epidemiol Biolarkers Prev .14(12) : 2898 - 904.
- Skowronek, J et Chichel, A. (2014).Brachytherapy in breast cancer : an effective alternative.Prz Menopauzalny, 13(1) : 48-55.
- Slamon D & al. (2011) .Adjuvant trastuzumab in HER2 positive breast cancer. N Eng J Med .;365: 1273-1283.
- Société Canadienne du Cancer. (2021). Grades du Cancer du Sein, <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/>
- Soliman, H. (2013). Immunotherapy strategies in the treatment of breast cancer. Cancer Control 20, 17-21.
- Sparano JA et al (2008) .Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. N.J.Med. 358: 1663-1671.

- Spielmann M & al (2009). Trastuzumab for patients with axillary node R positive breast cancer: results of FNCLCC PACS 004. *J. Clin . ; 27: 6129-6134.*
- Syed MK, Baeshen W, Syed NN and Bin B. (2015). Oral Contraceptives, Abortion and Breast Cancer Risk: a Case Control Study in Saudi Arabia. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 16: 3957-3960.*
- Takeda, K. et al. (2010). Combination therapy of established tumors by antibodies targeting immune activating and suppressing molecules. *J. Immunol. 184, 5493-501 .*
- Tang, C. et al. (2014). Combining Radiation and Immunotherapy: A New Systemic Therapy for Solid Tumors? *Cancer Immunol. Res. 2, 831-838.*
- Tang, P., Tse, G.M.(2016). Immunohistochemical Surrogates for Molecular Classification of breast carcinoma : A 2015 Update. *Archives of pathology and Laboratory Medicine 140, 806-814.*
- Tavassoéli F.A., Devilee, P., WHO.(2003); Pathology and Genetics. Tumors of the Breast and Femal Genital Organs.
- Taylor & Francis .Group (2010). Micronutrient and Brain Health is an imprint of Taylor & Francis Group .CRC Presse .462 p
- Taylor E.F., Burley V.G., &Cade J.E.(2007).Meat consumption and risk of Breast cancer.*Br J cancer. 96: 1139-1146*
- Terki N et col (2015) .Incidence annuelle du cancer du sein dans la population algérienne diagnostiquée au niveau des centres de référence d’anatomopathologie en Algérie(2015). Le fascicule de la santé n 19-avril 2015.
- Terral, M. (2015). Approches thérapeutiques des cancers du sein hormonodépendants et conseils à l’officine. *Sciences pharmaceutiques. dumas-01179515*
- Thompson, Deborah, and Douglas Easton. (2004). “The Genetic Epidemiology of Breast Cancer Genes.” *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia 9 (3): 221–36.* doi:10.1023/B:JOMG.0000048770.90334.3b.
- Togo, A., A. Traoré, C. Traoré, B. T. Dembélé, L. Kanté, I. Diakité, A. Maïga, S. O. Traoré, A. C. Coulibaly, and G. Diallo. (2010). “Cancer Du Sein Dans Deux Centres Hospitaliers de Bamako (Mali): Aspects Diagnostiques et Thérapeutiques.” *Journal Africain Du Cancer 2 (2): 88–91.* doi:10.1007/s12558-010-0060-x.
- Tolaney S & al (2013) .A phase II study of adjuvant paclitaxel and trastuzumb for node negative, HER2 positive breast cancer. San Antonio Breast Symposium Meeting abstract S 1-04.

- Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. (2012). Safety, activity, and immune correlates of antiPD1 antibody in cancer. *N Engl J Med*; 366(26):2443–54.
- Tubiana-Mathieu Nicole (2002) *Cancer Prévention Et Dépistage* : Edition Masson. p 115-125.
- Untch, M., Rezai, M., Loibl, S., Fasching, Pa., Huober, J., Tesch, H., Et Al.(2010). Neoadjuvant Treatment With Trastuzumab In Her2-Positive Breast Cancer: Results From The Geparquattro Study. *J Clin Oncol* ; 28:2024–31.
- VerdecchiaA,Rashid I et al. (2014) .Cancer incidence in easternLibya:the frst report from the Benghazi Cancer Registry, *Int J Cancer* 2006;120:392–7.
- Viassolo, Valeria, Aurélie Ayme, and Pierre O. Chappuis(2016). “Cancer Du Sein: Risque Génétique.” *Imagerie de La Femme* 26 (2). Elsevier Masson SAS: 95–104. doi:10.1016/j.femme.2016.04.009.
- Voget,L.,Hébert, T., Lévêque,j.,Acker,I,Mes bah,H.,Marret,H.,Porée ., P.,Body ,G.,(2009).patient age and positive margins are prédictive factors of residual tumora on mastectomy spécimen after conservative treatment for Breast cancer. *Thé Breast* 18 , 233_237.HTTSPS://doi.org/10.1016/j.breast.2009.06.002
- Vogt, T. (2014). Therapy of metastatic malignant melanoma: on the way to individualized disease control. *Adv Exp Med Biol Exp* 810, 272-81 .
- W.G.W.H.L.L: writing Group For thé Women’s Health initiative. Investigators .(2002). Principal results from thé Women's Health initiative randomized Controls trial.*JAMA* .288 :321-333
- Wallstrom P ., wirfalt EV., & Janson L (2002) .Fruit and végétale consumption in relation tout risk Factors forsa cancer : a report from the Malmo Diet and cancer study . *Pub Health Nutr.*3 : 263 - 271
- Walsh, Tom, Silvia Casadei, Kathryn Hale Coats, Elizabeth Swisher, Jake Higgins, Kevin C Roach, Jessica Mandell, and Ming K Lee. (2012). “At High Risk of Breast Cancer” 295 (12): 1379–88.
- Wiedermann U, Davis AB, Zielinski CC. (2013).Vaccination for the prevention and treatment of breast cancer with special focus on Her-2/neu peptide vaccines. *Breast cancer research and treatment.* 138(1):1-12.
- Woods MN, Forbach S .I .,&Dwyer J.T .(1989).Low-fat, light fiber diet and serum estrone sulfate in premenopausal women. *AmJ clin Nutr.*49: 1179-1193.

- Wrensch M, Chew T, Farren G, Barlow J, Belli F, Clarke C, Erdmann CA, Lee M, Moghadassi M, Peskin-Mentzer R, Quesenberry Jr CP, Souders-Mason V, Spence L, Suzuki M and Gould M. (2003). Risk factors for breast cancer in a population with high incidence rates. *Breast Cancer Research*. 5: 88-102.
- Zeeneldin AA, Ramadan M, Elmashad N, Fakhr I, Daa D and Mosaad E. (2013). Breast cancer laterality among Egyptian patients and its association with treatments and survival. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*. 25: 199-207.
- Zemmouri, Y., De Croze, D., Vincent Salomon, A., Rouzier, R., Bonneau, C. (2016). Caractérisation moléculaire des cancers du sein en pratique clinique. *Gynécologie Obstétrique and fertilité* 44, 285-292.
- Znati , K., Bennis ,S ., Abbass ,F ., Akasbi , Y ., Chbani , L ., Elfatemi ,H ., Harmouch , T Amarti ,A .,(2014).Cancer du sein chez la femme jeune dans le Nord-Est du Maroc . *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 42, 149-154. 2011.

ANNEXES

Annexe N° 01



Image mammographique de microcalcifications (Levy L. et al ., 2001)

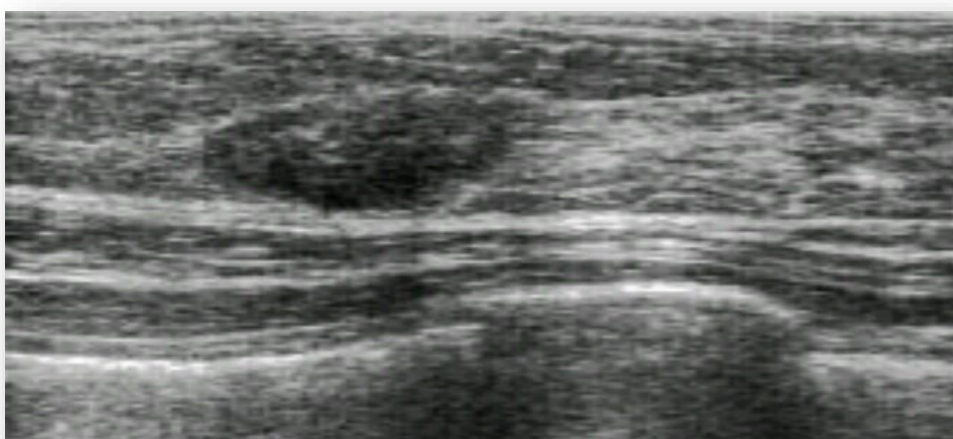
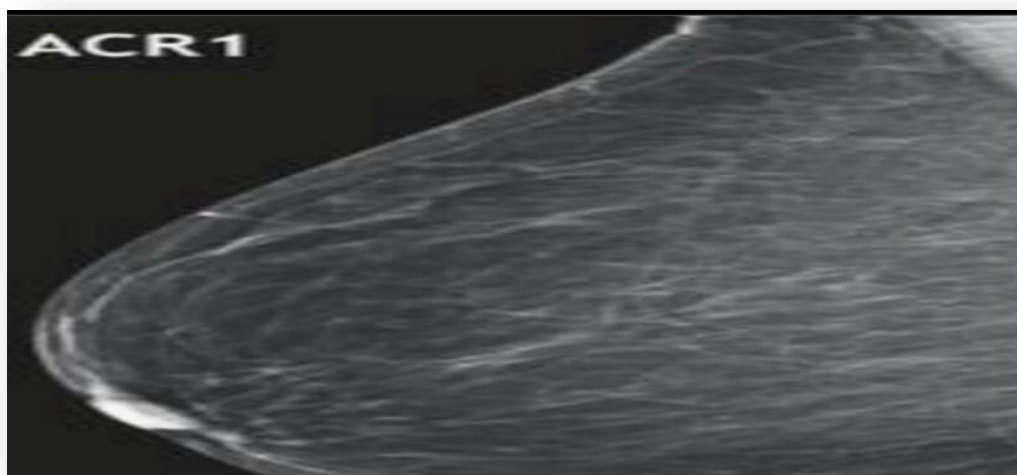


Image échographique d'un carcinome canalaire infiltrant (Levy L. et al ., 2001)



Image IRM d'un nodule (Lamarque J-L et al ., 2000)

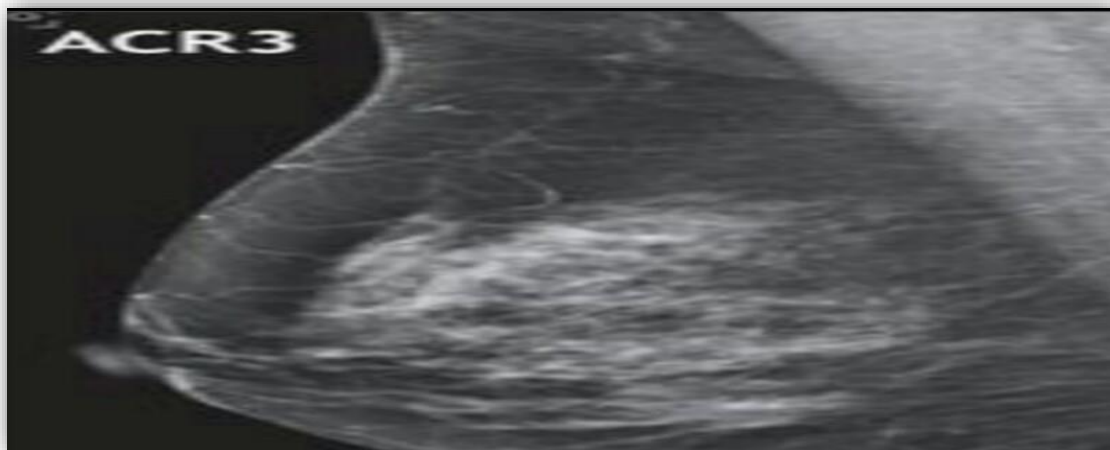
Annexe N° 02



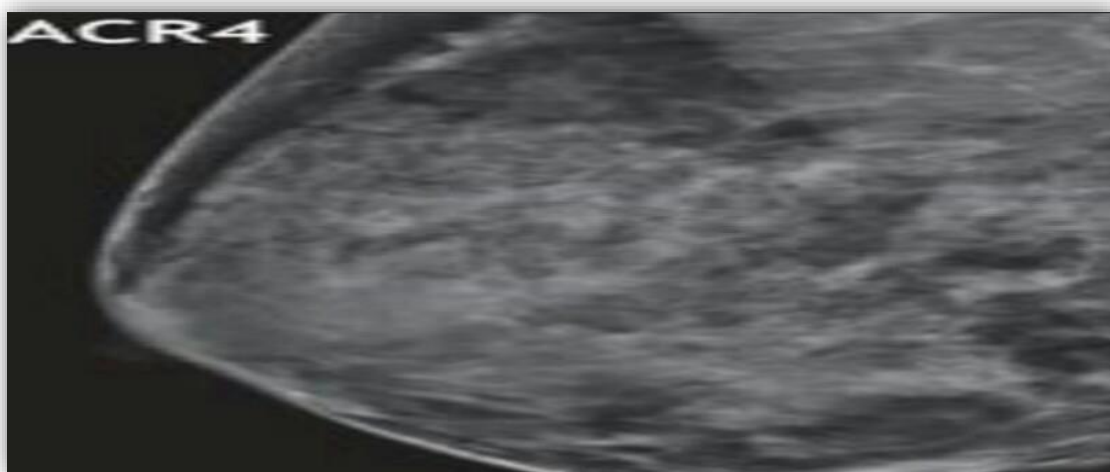
ACR = 1 mammographie normale (suivi mammographique)



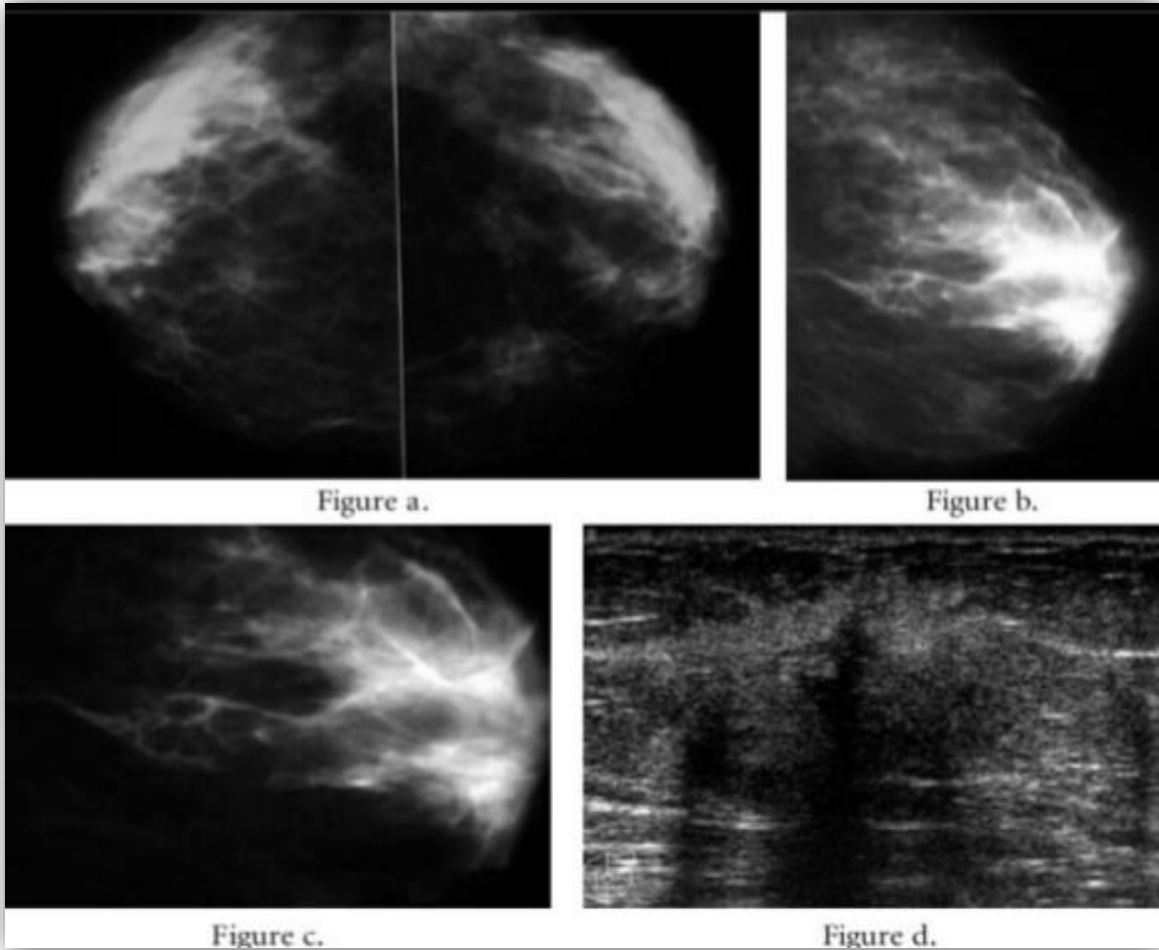
ACR = 2 aspect bénin (suivi mammographique habituel) Pas de surveillance ou d'examen complémentaire nécessaire.



ACR = 3 anomalie probablement bénigne nécessitant un suivi rapproché (4 mois pour une masse, 6 mois pour un foyer de microcalcifications. En l'absence de modification on poursuit cette surveillance à 4-6 mois puis à 1 an avant de reprendre lerythme habituel.



ACR = 4 Suspect (nécessite une exploration à visée histologique)



ACR5: Haute probabilité demalignité, une chirurgie sans biopsie est envisageable