

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 master

Spécialité : Sciences biologiques

Option : Biologie et physiologie de la reproduction

Présenté par : BELAL Hafida & LAHFFAR Ikram

THEME

Corrélation Entre Les Contraceptifs Oraux Et Le Cancer Du Sein Chez Les Femmes En Age De Procréation Au Niveau De La Wilaya De SBA

Devant le jury composé de :

Président : Pr. BENDAHMANE Malika	Professeur	UDL Sidi Bel Abbes
Encadreur : Dr. BEBABBOU Amina	MCB	UDL Sidi Bel Abbes
Examinatrice : Dr. BACHIR BOUIDJRA Charazed	MCB	UDL Sidi Bel Abbes
Examinatrice : Dr. ZAHZEH Meriem	MCB	UDL Sidi Bel Abbes

Année universitaire : 2019-2020

« Session Septembre »

Remerciement

Nous tenons à remercier tout d'abord, Allah qui nous a donné la force et le courage pour terminer nos études et élaborer ce modeste travail.

*Nous remercions chaleureusement notre encadrante Dr.. **BENABBOU Amina** Pour son aide et ses précieux conseils qu'il nous a prodigué durant la réalisation de ce mémoire.*

*Nous remercions notre responsable de la spécialité Pr. **BENDAHMENE Malika** et tous les membres du jury, **Mme BACHIR BOUIDJRA Charazed** et **Mme ZAHZEH Meriem***

Qui nous en fait l'honneur d'accepter de participer à cette soutenance.

Nous remercions ceux qui ont laissé leur travail de côté pour nous apporter de l'aide d'une façon ou d'une autre.

DEDICACE

Avec l'aide de dieu tout puissant qui m'a donné la volonté et la capacité pour réaliser ce modeste travail que je dédie à :

A mes très chers parents Abdel Kader et Aicha

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

Vos prières sont la source de ma réussite

Ce travail est le fruit de vos sacrifices et vos efforts consentis pour mon éducation et mon bien être.

A mes frères et ma sœur et mes belles sœurs cessé de m'encourager et d'être à mes côtés.

A ma grande mère.

A tous les enseignants qui ont contribué à ma formation.

A tous mes amis et mon amie Ikram qui m'a procuré aide et soutien durant la réalisation de ce travail.

A toutes les personnes qui m'ont soutenu de près ou de loin.

Hafida.

Dédicace

*Je dédie ce modeste travail qui représente le titre de ma fierté au cours de
mon cycle d'études en premier lieu.*

*À ma cher **Mère**, qui a le guide vigilant de ma vie, merci pour ton
amour, tes efforts et tes encouragements bien veillant.*

*À mon cher **Père**, qui est mon soutien dans ma vie, merci pour vous n'avez
cessé de m'encourager tout au long de ces années d'études.*

À mes chers frères et ma chère sœur.

À mes grand-mères et à toute la famille

*À ma collègue **BELAL Hafida** et à toute sa famille.*

Ames meilleures amies Yamina, Fatima, Aicha, et Meriem.

*À tout mes amies ainsi toute la promotion **2^{ème} année Master Biologie et***

Physiologie de la Reproduction

*À toutes celles et ceux qui me donnent des raisons d'être ce que je suis et
surtout d'être moi-même.*

Ikram.

Résumé

Introduction : Le cancer du sein représente le cancer le plus fréquent chez la femme, considéré comme une maladie multifactorielle il fait intervenir les principaux déterminants : hormonaux, génétiques, environnementaux et nutritionnels.

Objectifs : Les objectifs de ce travail sont de réaliser une enquête sur des variables socio-économiques ainsi qu'une enquête épidémiologique afin de chercher les facteurs de risque hormonaux exogènes notamment les contraceptifs oraux chez les femmes cancéreuses qui déjà utilisent les contraceptifs oraux et femmes témoins à l'âge de procréation, durant la période d'étude. Dans le but de révéler l'existence d'une relation entre le cancer du sein et les contraceptions oraux.

Matériel et méthode : cette étude épidémiologique est réalisée afin de chercher les facteurs de risque hormonaux exogènes chez 100 femmes cancéreuses qui administraient les contraceptifs oraux avant la découverte du cancer ; comparées à 100 femmes témoins qui les utilisent pour déterminer si l'utilisation des contraceptions oraux qui associée avec les antécédents familiaux pendant la vie génitale augmente le risque de cancer du sein.

Résultat : Vue la force majeure du problème sanitaire par lequel passe le monde à cause de la pandémie Covid-19, la réalisation de notre étude a été interrompue et de ce fait aucun résultat n'est présenté.

Conclusion : Selon des études précédentes, une utilisation à long terme des contraceptifs oraux est associée à une augmentation du risque de cancer du sein dans la population générale. Cependant, cet accroissement de risque chute dès l'arrêt de la consommation, de sorte que, dix ans après l'utilisation, aucune augmentation significative de risque n'est manifestée. Le risque de cancer du sein associé à l'utilisation des contraceptifs oraux est particulièrement accru chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1 et BRCA2.

Mots clés : Les contraceptifs oraux, contraceptifs hormonaux, cancer du sein, la procréation, les facteurs de risque.

مُلخَص

مقدمة: سرطان الثدي هو أكثر أنواع السرطانات شيوعاً عند النساء، ويعتبر مرضاً متعدد العوامل وينطوي على محددات رئيسية: هرمونية، وراثية، وبيئية، وغذائية. وبالتالي، فإن أهداف هذا العمل هي إجراء مسح للمتغيرات الاجتماعية والاقتصادية بالإضافة إلى مسح وبائي من أجل البحث عن عوامل الخطر الهرمونية الخارجية، ولا سيما موانع الحمل الفموية في النساء المصابات بالسرطان واللائي يستخدمن بالفعل موانع الحمل الفموية بالإضافة إلى المجموعة الشاهدة. في سن الإنجاب. بهدف الكشف عن وجود علاقة بين سرطان الثدي ووسائل منع الحمل عن طريق الفم.

المادة والطريقة: الدراسات الوبائية التي أجريت للبحث عن عوامل الخطر الهرمونية الخارجية في 100 امرأة مصابة بالسرطان يستخدمن وسائل منع الحمل عن طريق الفم قبل اكتشاف السرطان؛ مقارنة بـ 100 سيدة تحكم يستخدمنها الآن لتحديد ما إذا كان استخدام موانع الحمل الفموية المرتبطة بتاريخ العائلة خلال الحياة التناسلية يزيد من خطر الإصابة بسرطان الثدي.

النتيجة: نظراً شدة الكبرى التي اكتسبها العالم فيما يتصل بمشكلة الصحة نتيجة لتقشي وباء كوفيد-19، فقد توقف استكمال الدراسة وبالتالي لم يتم تقديم أي نتائج.

الخلاصة: يرتبط الاستخدام طويل الأمد لموانع الحمل الفموية بزيادة خطر الإصابة بسرطان الثدي في عموم السكان. ومع ذلك، تنخفض هذه المخاطر المتزايدة عند التوقف عن استخدامه، بحيث لا تظهر زيادة كبيرة في المخاطر بعد عشر سنوات من الاستخدام يزداد خطر الإصابة بسرطان الثدي المرتبط باستخدام موانع الحمل الفموية بشكل خاص لدى النساء المصابات بطفرة BRCA1 وBRCA2.

الكلمات المفتاحية: حبوب منع الحمل، موانع الحمل الهرمونية، سرطان الثدي، الإنجاب، عوامل الخطورة

Abstract

Introduction: Breast cancer is the most common cancer in women, considered as a multifactorial disease it involves the main determinants: hormonal, genetic, environmental and nutritional. Thus,

Objectives: The objectives of this work are to conduct a survey of socio-economic variables as well as an epidemiological survey in order to look for exogenous hormonal risk factors, in particular oral contraceptives in cancerous women who already use oral contraceptives and women witnesses. At childbearing age, during the study period. With the aim of revealing the existence of a relationship between breast cancer and oral contraception.

Material and method: epidemiological studies carried out to look for exogenous hormonal risk factors in 100 cancerous women who administer oral contraception before your cancer is discovered; compared to 100 control women who now use them to determine whether the use of oral contraceptives which associated with family history during genital life increases the risk of breast cancer.

Result: Given the major strength of the world's health problem caused by the Covid-19 pandemic, the completion of our study was halted and therefore no results are presented.

Conclusion: Long-term use of oral contraceptives is associated with an increased risk of breast cancer in the general population. However, this increased risk drops when you stop using it, so that ten years after use, no significant increase in risk is evident.

The risk of breast cancer associated with the use of oral contraceptives is particularly increased in women with a BRCA1 and BRCA2 mutation.

Keywords: Oral contraceptives, hormonal contraceptives, breast cancer, procreation, risk factors.

Table des Matières

Résumé	I
ملخص	II
Abstract	III
Table des Matières	IV
Liste des Figures	X
Liste des Tableaux	XI
Liste des Abréviations	XII
Introduction	1

Partie 1

Revue de la littérature

Chapitre I : généralité

1. Hormonologie de la phase de la reproduction	4
1.1 Régulation hypothalamo-hypophyso-ovarienne	4
1.1.1 Fonctionnement hypophysaire	5
1.1.2 Gonadotrophine LH et FSH	8

1.1.3 Stéroïdes sexuels	8
2. le cycle menstruel	10
2.1.Le cycle ovarien	10
2.2.Le Cycle utérin	13

Chapitre II : Cancer du Sein

1. Le sein normal	15
1.1 Définition	15
1.2 Anatomie	15
1.3 Configuration interne	17
2. Le cancer du sein	18
2.1 Définition et généralités	18
2.2 Epidémiologie	18
2.3 La carcinogenèse	19
2.4 Types histologiques	21
2.5 Classification	22
2.5.1 Stades du cancer du sein	22
2.5.2 Grade du cancer du sein	23
2.5.3 Classification moléculaire	23
2.6 Diagnostic du cancer du sein	24
2.6.1 Diagnostic clinique	24
2.6.2 Examens complémentaires	26
2.6.3 Diagnostic histologique	28
2.7 Traitement du cancer du sein	30
2.7.1Chirurgie	30

2.7.2	Chimiothérapie	30
2.7.3	Radiothérapie	32
2.7.4	Hormonothérapie	33
2.7.5	Psychothérapie	34
2.8	Les facteurs de risque	35
2.8.1	Facteurs hormonaux endogènes	35
2.8.2	Facteurs liés à la reproduction	36
2.8.3	Facteurs génétiques, environnementaux, démographiques et sanitaires	38
2.8.4	Facteurs liés aux habitudes de vie et nutritons	41

Chapitre III : les contraceptifs et cancer du sein

1.	Définition et origine du terme contraception	44
1.1.	Définition et origine du terme contraception	44
1.2.	La contraception vue par l'Organisation Mondiale de la Santé	44
1.3.	types de contraception féminins et leur mode d'action	44
1.3.1.	Les méthodes naturelles	45
1.3.2.	les contraceptifs hormonaux	46
1.3.3.	La contraception intra utérine	49
1.3.4.	La contraception locale	51
1.3.5.	La stérilisation (contraception définitive)	52
2.	Objectifs et impacts des contraceptifs oraux et hormonaux	54
2.1	Oestroprogestatifs	54
2.2	Microprogestatifs	55
2.3	DIU	55

Partie 2

Etude expérimentale

Chapitre IV : matériels et méthodes

1. Considération éthique	58
2. objectifs	58
3. lieux d'étude	68
4. type d'étude	69
5. les critères d'inclusions	69
6. étude épidémiologique	60

Chapitre VI : Résultats et Discussions

1. Résultats et Discussions	62
Conclusion	70
Références	71
ANNEX 1	77
ANNEX 2	79

Liste des figures

Figure 1: Localisation de l'hypothalamus dans le cerveau humain..... 5

Figure 2: Anatomie de l'hypophyse 5

Figure 3: Schéma de la physiologie antéhypophysaire et actions sur les organes cibles..... 6

Figure 4: La physiologie de la posthypophyse 7

Figure 5: Variations des taux d'inhibine, progestérone au cours du cycle menstruel)..... 9

Figure 6: Rétrocontrôle positif au cours de la phase folliculaire 11

Figure 7: Rétrocontrôle positif au cours de la phase pré-ovulatoire 11

Figure 8: Rétrocontrôle négatif au cours de la phase lutéale 12

Figure 9: Régulation de la fonction de reproduction chez la femme 13

Figure 10: Division mamelonnaire du sein 16

Figure 11: Coupe sagittale du sein 16

Figure 12: Structure de la glande mammaire 18

Figure 13: Distribution des nouveaux cas et décès estimés pour les 10 cancers les plus courants chez les femmes de 2018..... 19

Figure 14: Etapes de la cancérogenèse..... 20

Figure 15: Images représentants: (A) carcinome canalaire infiltrant et (B) carcinome lobulaire infiltrant (coloration h2matoxyline-éosine, X 40) 21

Figure 16: Pilule de troisième génération 47

Figure 17: Patch hormonal 47

Figure 18: Annuaux vaginal 48

Figure 19: Implant sous cutané 49

Figure 20: DIU hormonal 50

Figure 21: Contraception par diaphragme..... 51

Figure 22: Cape cervicale..... 52

Figure 23: Préservatif féminin d'après..... 52

Figure 24: Photo de centre Anti-cancéreuse de Sidi Bel-Abbès 59

Figure 25: Répartition des patientes par tranche d'Age 63

Figure 26: Répartition des tranches d'âge par rapport à la parité et l'allaitement..... 64

Figure 27: Les tranches d'âge par apport à l'IMC	65
Figure 28: répartition des patientes selon leur utilisation des contraceptifs par rapport leur statut hormonal	66
Figure 29: répartition des patientes selon leurs facteurs génétiques	67
Figure 30: statut hormonal chez les patientes avec une histoire familial	67
Figure 31: Répartition des patientes par rapport aux antécédents personnels et pathologique	68

Liste des tableaux

Tableau 1: Cinq stades de la maladie de cancer du sein 22
Tableau 2: Définition du grade héstopronostique de cancer du sein 23
Tableau 3: Classification moléculaire du cancer du sein..... 24

Liste Des Abréviations Et Acronyme

AA	Acide Aminé
ABBI	Advanced BreastBiopsy Instrumentation
ACR	American College of Radiology
ADH	Antidiuretic Hormone
ADN	Acide Désoxyribonucléique
ATM	Ataxia-Telangiectasia Mutated
BRCA1	Breast Cancer gene 1
BRCA2	Breast Cancer gene 2
CHEK2	Checkpoint kinase 2
DIU	Dispositif Intra-Utérin
ErbB2	Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene Homolog 2
FSH	Folliclestimulating hormone
Gn-RH	Gonadotropin-Releasing Hormone
hEGF	HumanEpithelialGrowth Factor
HER2	Human Epidermal growth factor Receptor 2
HP	Hypophyse
HT	Hypothalamus
HT_HP	Axe Hypothalamo-Hypophysaire
HR	Hazard Ratio

IGF	Insulin-likeGrowth Factor
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IST	Infections Sexuellement Transmissibles
Kb	kilopaire de Base
LH	Luteinizing Hormone
LKB1	Liver kinase B1
MIBB	Minimal Invasive BreastBiopsy
MYC	Myelocytomatosisoncogene
O.M.S	Organisation Mondiale de la Santé
PAI 1	Plasminogenactivator inhibitor-1
PALB2	Partner and localizer of BRCA2
PJS	Peutz-Jeghers Syndrome
PR	Prolactin
PTEN	Phosphatase and Tensinhomolog
P53	Protéine 53
Rb	Protéine du Rétinoblastome
RE	Récepteurs d'œstrogènes
RP	Récepteurs de progestérone
RH	Récepteurs hormonaux
RER2	Human Epidermal Growth Receptor2
SBR	Scarff- Bloom-Richardson
STK11	Serine/Threonine Kinase 11
TGF	Transforminggrowthfactors

THS	Traitement hormonal substitutif
TNM	Tumor-Node-Metastases
UICC	Union internationale contre le cancer
Upa	Urokinase-type PlasminogenActivator

Introduction :

Le cancer est devenu un enjeu majeur de santé publique à l'échelle planétaire tant dans les pays développés que ceux en voie de développement et une des principales causes de mortalité **(OMS, 2015)**. Pour l'année 2015, 8,8 millions de décès sont imputables au cancer. Plus de 32,6 millions de personnes vivent avec le cancer dont 14,1 millions de nouveaux cas chaque année **(OMS, 2015)**. Le cancer du sein tient le triste palmarès de 1er cancer féminin en termes de fréquence. Il est la 1ère cause de décès féminins par cancer avec 11 900 décès estimés en 2015. Le taux de survie à 5 ans après un cancer du sein est estimé à près de 87% tous types confondus **(OMS, 2015)**.

En Algérie la première place revient au cancer du sein chez la femme ou au cancer des poumons chez l'homme **(OMS, 2014)**.

Le cancer du sein est une pathologie multifactorielle mettant en évidence des facteurs génétiques environnementaux et nutritionnels **(Kaur, 2000)**. Il a été confirmé qu'il atteint les femmes à des âges différents **(Asselah, 2007)**. De nos jours, plusieurs facteurs étiologiques du cancer mammaire sont reconnus, mais, aucun facteur n'a pu être directement impliqué dans son étiopathogénie à l'exception de la transmission héréditaire de certains gènes de prédisposition. Les progrès scientifiques ont déjà réussi à établir une longue liste de facteurs de risques suspects pour ce cancer, parmi lesquels on trouve : l'âge, qui est proportionnellement lié à la maladie pour le sexe les femmes sont les plus touchées ; le mode de vie aussi représente un facteur de risque très important ; il est fortement lié à la maladie.

Par ailleurs, le facteur hormonal est l'un des facteurs de risque le plus étudié de nos jours qui est considérée comme l'un des facteurs les plus importants contribuant au risque du cancer, et pourrait rendre compte de 25 à 40% des causes de cancer accessibles à la prévention **(Doll, 1992 ; World Cancer Research Fund, 1997)**. L'objectif principal de notre étude était de déterminer l'impact d'administration des contraceptifs oraux sur le risque de cancer du sein. La visée de notre étude était descriptive et analytique de l'association entre un certain nombre de facteurs de risque notamment les facteurs de risque exogènes et la survenue du cancer du sein sur une population de femmes atteintes de cancer du sein au niveau de la wilaya de Sidi Bel Abbes.

Partie I : Revue De La Littérature

Chapitre I : Généralité

1. Hormonologie de la phase de la reproduction.....	4
2. Le cycle menstruel	10

Chapitre I

Généralité

1. Hormonologie de la phase de la reproduction

1.1 Régulation hypothalamo-hypophyso-ovarienne

La partie endocrine pertinente du système nerveux central se compose de l'hypothalamus et de la glande pituitaire (l'hypophyse).

L'hypothalamus est une région du cerveau composée de nombreux petits noyaux aux fonctions diverses. Situé au-dessus du mésencéphale et au-dessous du thalamus. L'hypothalamus de la taille d'une amande et se trouve juste au-dessus du tronc cérébral. Tous les cerveaux de Vertébrés ont un hypothalamus. Sa fonction principale est de maintenir l'homéostasie (stabilité de l'environnement interne) dans le corps (**Courtney, 2015 ; Malone, 2017**).

L'hypothalamus constitue le diencephale ventral. Le diencephale est une région embryonnaire du tube neural des vertébrés qui donne naissance à des structures postérieures du cerveau antérieur. En synthétisant et sécrétant des neurohormones, les noyaux de l'hypothalamus agissent comme un conduit entre les systèmes nerveux et endocrinien via l'hypophyse, régulant les fonctions homéostatiques telles que la faim, la soif, la température corporelle et les rythmes circadiens (**figure 1**) (**Malone, 2017**).

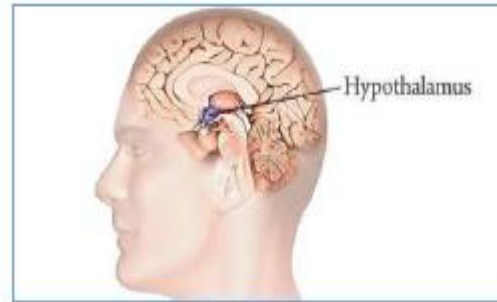


Figure 1: Localisation de l'hypothalamus dans le cerveau humain (Coon *et al.*, 2016)

L'hypophyse est une glande endocrine située dans la selle turcique. Elle est constituée de deux parties, un lobe antérieur appelé antéhypophyse et un lobe postérieur appelé posthypophyse (Figure 2). Chez l'adulte, l'hypophyse pèse environ 0,5g (dont 80% est constitué par l'antéhypophyse) et mesure en moyenne 10x13x6 mm (Léger J, 2010).

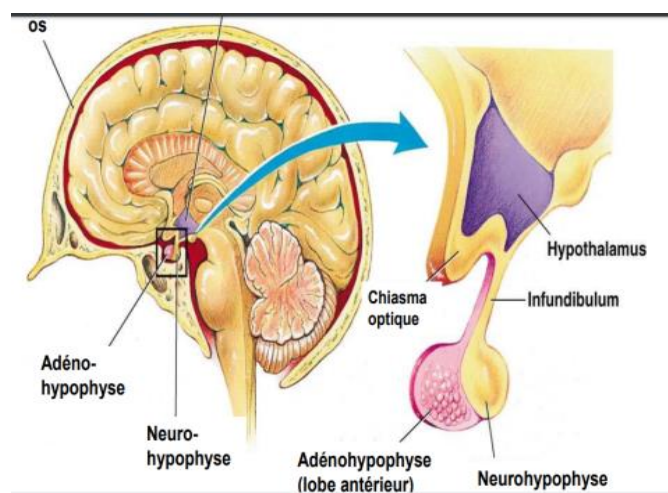


Figure 2: Anatomie de l'hypophyse (Elsevier Masson SAS, Paris, 2010)

1.1.1 Fonctionnement hypophysaire

L'hypophyse est composée de deux lobes : l'antéhypophyse (ou adénohypophyse) en avant et la posthypophyse (ou neurohypophyse) en arrière (Léger J, 2010).

Physiologie et régulation de l'antéhypophyse

Le fonctionnement des cellules de l'antéhypophyse est régulé par des hormones activatrices et inhibitrices synthétisées dans l'hypothalamus et sécrétées au niveau de l'éminence médiane dans la circulation portale (Figure 3). Elles agissent par l'intermédiaire de récepteurs cellulaires spécifiques. Les gonadotrophines hypophysaires, FSH et LH, sont des glycoprotéines qui stimulent et contrôlent la fonction gonadique : sécrétion des hormones sexuelles et fonction de reproduction. La LH stimule la fonction et la fonction lutéotrope ovarienne, et La FSH assure le développement des cellules (cellules de la granulosa dans l'ovaire) (Léger J, 2010).

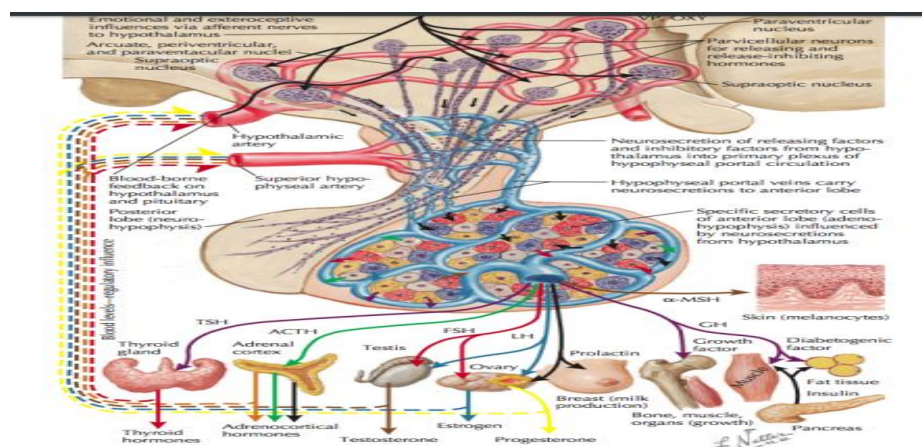


Figure 3: Schéma de la physiologie antéhypophysaire et actions sur les organes cibles (Netter, the Nettercollection of médical illustration, 2013)

Physiologie et régulation de posthypophyse

Les hormones sécrétées par la posthypophyse sont synthétisées à partir d'un précurseur dans les cellules hypothalamiques des noyaux supra-optiques et para ventriculaires. Ces hormones, la vasopressine (ou hormone antidiurétique, ADH) et l'ocytocine, sont ensuite transportées le long de l'axone des cellules vers l'hypophyse postérieure où elles sont stockées. Sous l'effet de stimulations appropriées, elles sont ensuite sécrétées par exocytose dans les capillaires environnants. Les axones des cellules hypothalamiques forment le tractus supra-optico-neurohypophysaire qui se termine dans la posthypophyse au contact d'un riche système vasculaire, mais également au niveau de la tige et de l'éminence médiane (Léger J, 2010).

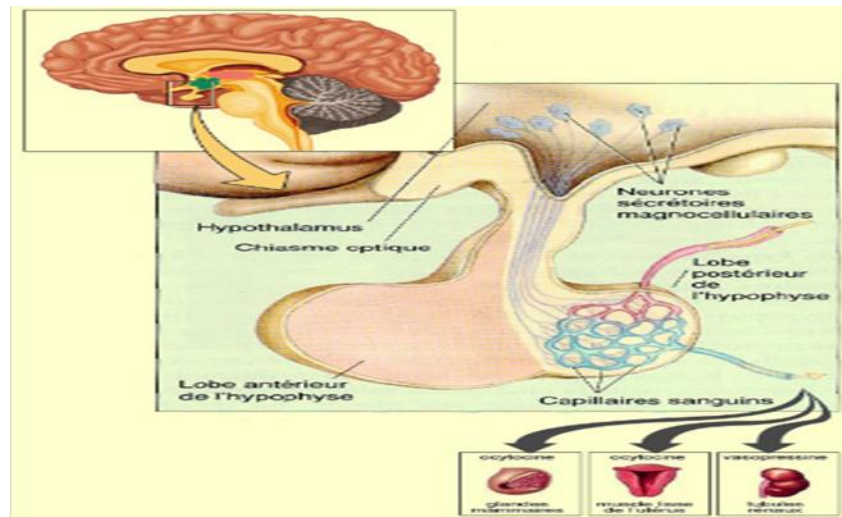


Figure 4: La physiologie de la posthypophyse (Schally AV *et al.*, 1971)

La sécrétion de vasopressine est régulée par deux stimuli : les osmorécepteurs hypothalamiques, qui contrôlent la sécrétion de vasopressine en fonction de la pression osmotique du secteur extracellulaire, et les volorécepteurs (situés dans les sinus carotidiens et l'arc aortique) qui modulent la sécrétion de vasopressine en fonction de la variation du volume sanguin. Elle diminue le débit urinaire et en augmente la densité.

L'ocytocine sécrétée par la posthypophyse agit sur ses tissus cibles périphériques que sont principalement la glande mammaire et le myomètre. Sa sécrétion est stimulée par la dilatation du col de l'utérus au moment de l'accouchement et par la succion du mamelon. Elle joue donc un rôle important dans l'accouchement et l'allaitement. Il est à noter que l'ocytocine est aussi libérée dans le système nerveux central comme un neurotransmetteur et neurorégulateur qui joue un rôle dans la régulation des comportements, de l'émotion et des habilités (Schally AV *et al.*, 1971).

1.1.2 Les gonadotrophines

Les gonadotrophines FSH et LH sont sécrétées de façon pulsatile sous l'influence de la GnRH (gonadolibérine d'origine hypothalamique) qui agit via son récepteur. Il existe trois périodes d'activation de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique : pendant la vie fœtale, de la naissance à la fin de la deuxième année de vie et à la puberté. Pendant la puberté, la FSH

augmente progressivement. Cette ascension précède de peu celle de la LH qui augmente ensuite de façon plus importante que la FSH. Parallèlement apparaissent les pics sécrétoires Nocturnes de LH. La régulation de la sécrétion S'exerce par rétrocontrôle.. (**Schally AV et al., 1971**).

Chez la femme, la sécrétion s'exerce au cours du cycle ovarien par un double rétrocontrôle positif et négatif. Pendant la première partie du cycle, la montée des œstrogènes provoque un pic de FSH et surtout de LH qui entraîne l'ovulation. Pendant la seconde partie du cycle, l'élévation de la sécrétion de progestérone par le corps jaune entraîne une baisse de la FSH et de la LH. La baisse du taux d'œstradiol au moment des règles induit une élévation de FSH et le cycle redémarre. . (**Schally AV et al., 1971**).

1.1.3Stéroïdes sexuels

a. Estradiol

Les effets de l'œstradiol sur la sécrétion de gonadotrophines sont complexes et bi phasiques chez la femme : l'œstradiol exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion des gonadotrophines, sauf au moment du pic ovulatoire (**Couzinet B et al., 1993 ; Brann DW et al., 1991**).

L'ovariectomie entraîne une augmentation des taux de LH et FSH. Ce rétrocontrôle négatif exerce probablement au niveau hypothalamique, où il diminue la synthèse et la sécrétion de Gn-RH, et au niveau hypophysaire où il diminue la réponse des gonadotrophines à la GnRH(**Brann DW et al., 1991**).

L'œstradiol exerce un rétrocontrôle positif sur la sécrétion de gonadotrophines lors du pic ovulatoire, en augmentant la sensibilité de l'hypophyse à la Gn-RH(**Crowley WF et al., 1985**).

b. Progestérone

La progestérone exerce deux activités différentes selon la période du cycle. En période pré ovulatoire, elle augmente l'amplitude des pics de gonadotrophines, en facilitant l'effet stimulant de l'œstradiol. (**Brann DW et al., 1991 ; Goodman R et al., 1981**).

Puis, lors de la phase lutéale où les taux de progestérone sont plus élevés, elle entraînerait la diminution de fréquence des pulses de Gn-RH et donc de LH constatée pendant cette période du cycle (Soules MR *et al.*, 1984).

c. Inhibines

Les inhibines sont des hétérodimères protéiques constitués de deux sous-unités. L'inhibine A est constituée d'une sous-unité α et d'une sous-unité β alors que l'inhibine B est constituée de la même sous-unité α et d'une sous-unité β (Ying S-Y, 1988 ; Vale W *et al.*, 1988).

L'inhibine B inhibe au niveau de la sécrétion de FSH. Le rôle de l'inhibine A est moins défini. Lorsque le corps jaune régresse à la fin de la phase lutéale, la chute du taux d'inhibine A lèverait l'inhibition de la sécrétion de FSH et permettrait le recrutement folliculaire pour le cycle suivant. L'augmentation de FSH entraîne pendant la phase folliculaire une augmentation de l'inhibine B (réponse des petits follicules). L'inhibine B est ensuite basse pendant la phase lutéale (Welt CK *et al.*, 1997).

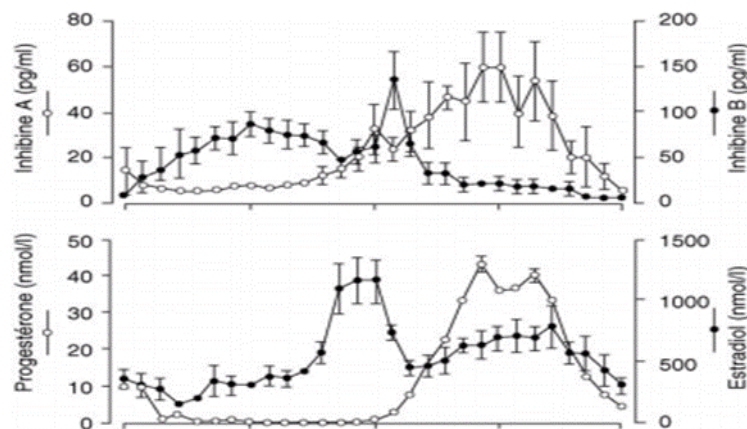


Figure 5: Variations des taux d'inhibine, progestérone au cours du cycle menstruel (Welt CK *et al.*, 1997)

d. Activines et follistatine

Les activines sont constituées d'un dimère de deux sous-unités α β . Elles sont synthétisées dans l'ovaire et le testicule. Au niveau des cellules de la granulosa, elles diminuent l'activité aromatasase mais inhibent la sécrétion de progestérone. Elles joueraient aussi un rôle autocrine

et paracrine au niveau hypophysaire où elles sont aussi synthétisées en modulant la synthèse de la FSH (Ying S-Y, 1988).

La follistatine est une chaîne polypeptidique glycosylée simple. Son rôle serait inhibiteur de la production d'estrogènes par les cellules de la granulosa (Ying S-Y, 1988).

2. Le cycle menstruel

2.1 Le cycle ovarien

Les ovaires sont sous le contrôle direct des hormones hypothalamo-hypophysaires. Ils sont aussi influencés de façon indirecte par les hormones sexuelles qui exercent un rétrocontrôle, positif ou négatif selon le moment du cycle, sur l'axe HT-HP (Mtawali G *et al.*, 1998).

Le cycle ovarien est constitué de deux phases :

-La phase folliculaire durant laquelle évoluent les follicules ovariens et la phase lutéale ou progestative caractérisée par la production de progestérone par le corps jaune (Mtawali G *et al.*, 1998).

-La phase folliculaire a une durée qui peut varier considérablement; elle est en moyenne de 14 jours. La fin de cette phase est marquée par l'ovulation. La phase lutéale a une durée plus constante de 14 jours (Mtawali G *et al.*, 1998).

Au cours de la phase folliculaire a lieu le recrutement d'une cohorte de follicules. Ils vont alors se différencier et mûrir sous l'influence principale de la FSH. Les follicules primaires évoluent en follicules secondaires qui produisent alors des œstrogènes. La quantité secrétée est faible mais toutefois suffisante pour exercer un rétrocontrôle négatif sur l'axe HT-HP : la sécrétion de FSH diminue. (Mtawali G *et al.*, 1998).

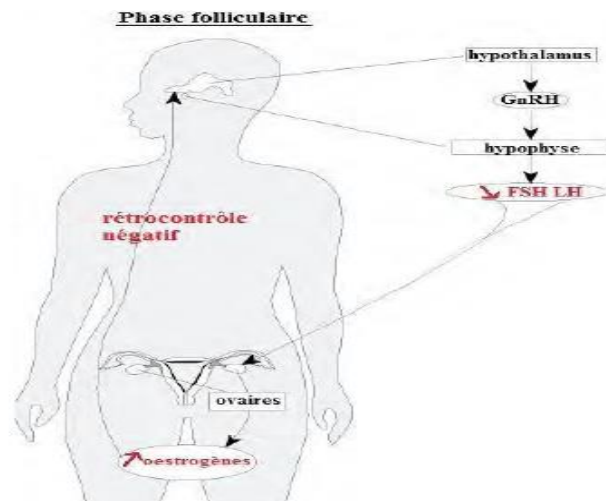


Figure 6: Rétrocontrôle positif au cours de la phase folliculaire (Mtawali G *et al.*, 1998)

Au 5ème jour, un follicule dominant est sélectionné et devient le follicule de De Graaf. Il continue de se développer et secrète alors des quantités de plus en plus importantes d'œstrogènes (Mtawali G *et al.*, 1998).

Vers le 13ème jour, le follicule est mûr et libère une forte dose d'œstrogènes. A de telles concentrations, ils ont un effet inverse sur l'hypophyse qui est alors stimulée (Mtawali G *et al.*, 1998).

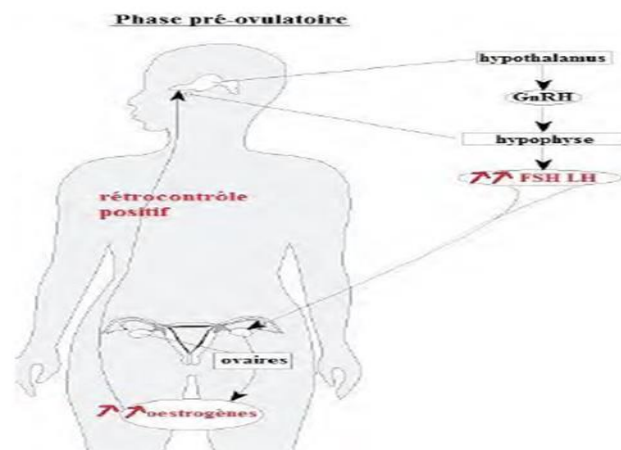


Figure 7: Rétrocontrôle positif au cours de la phase pré-ovulatoire (Mtawali G *et al.*, 1998)

Le rétrocontrôle positif provoque une libération massive de LH. Ce « pic de LH » déclenche la rupture du follicule et de la paroi d'ovaire : c'est l'ovulation (Mtawali G *et al.*, 1998).

Une fois que l'ovule est expulsé du follicule, celui-ci est envahi par des capillaires sanguins et se transforme en corps jaune. La production d'œstrogènes diminue et le corps jaune, stimulé par la LH, se met à sécréter de la progestérone : c'est ce qui caractérise la phase lutéale. La concentration de progestérone augmente au fur et à mesure que le corps jaune se développe (Mtawali G *et al.*, 1998).

Ces fortes quantités d'hormones (progestérone principalement, et oestrogène en quantité plus faible) exercent un rétrocontrôle négatif sur l'hypophyse permettant alors de maintenir des taux de FSH et de LH bas. Ainsi pendant cette phase progestative, la FSH est en quantité trop faible pour permettre le développement de nouveaux follicules (Mtawali G *et al.*, 1998).

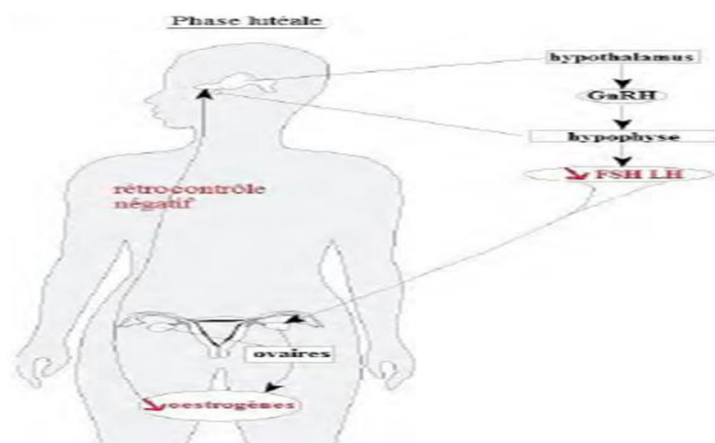


Figure 8: Rétrocontrôle négatif au cours de la phase lutéale (Mtawali G *et al.*, 1998)

2.2 Cycle utérin

Une fois synthétisées par les ovaires, les hormones sexuelles vont agir sur l'utérus et y exercer des changements de façon cyclique. Les modifications vont s'opérer au niveau du mucus et de l'endomètre (Mtawali G *et al.*, 1998).

La sécrétion de mucus cervical est modulée en fonction de l'hormone dominante. En première partie de cycle et au moment de l'ovulation, l'œstradiol entraîne une sécrétion de mucus abondant, clair, limpide et filant, facilitant le passage des spermatozoïdes. A l'inverse,

la progestérone induit au cours de la seconde phase un mucus qui coagule et qui devient imperméable aux spermatozoïdes. L'endomètre va lui aussi être modifié selon trois phases.

La phase menstruelle, du 1er au 4ème jour, marque le début de chaque cycle. En l'absence de fécondation, la régression du corps jaune provoque la chute des taux circulants des hormones sexuelles et provoque l'élimination de la partie superficielle fonctionnelle de l'endomètre. C'est ce que l'on appelle communément les règles (Mtawali G *et al.*, 1998)

Au cours de la phase proliférative, du 4ème au 14ème jour, la sécrétion d'œstrogènes par les follicules ovariens en croissance est responsable de la prolifération de l'endomètre : l'épithélium se régénère et les glandes prolifèrent (Mtawali G *et al.*, 1998).

Enfin, lors de la phase sécrétoire ou lutéale, du 14ème au 28ème jour, sous l'effet de la sécrétion de la progestérone par le corps jaune, l'endomètre se différencie et atteint sa maturité. Les glandes deviennent alors volumineuses et les artéριοles sont spiralées. Entre le 19ème et le 23ème jour, c'est la période au cours de laquelle la composition de l'endomètre est la plus propice à la nidation : on parle de fenêtre d'implantation. En l'absence de fécondation, la concentration en hormones sexuelles chute, et un nouveau cycle commence (Mtawali G *et al.*, 1998).

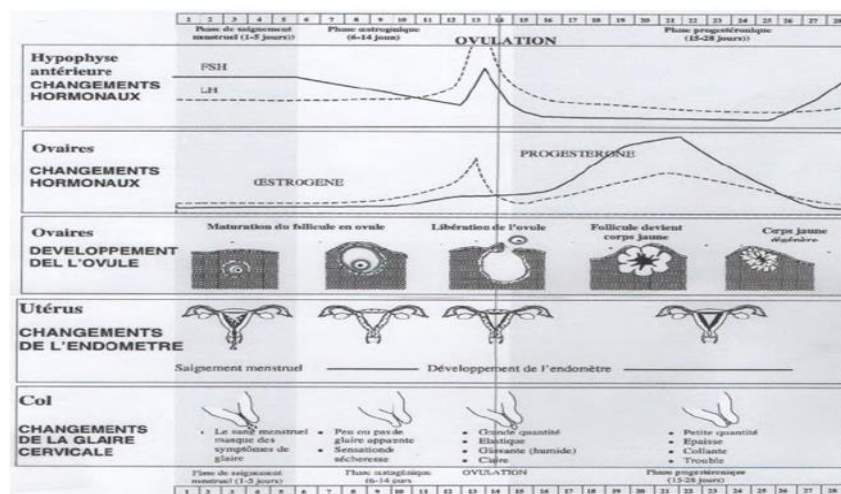


Figure 9: Régulation de la fonction de reproduction chez la femme (Mtawali G *et al.*, 1998)

Chapitre II

Cancer du Sein

1. Le Sein Normal.....	15
2. Cancer du Sein.....	15

Chapitre II

Cancer du Sein

1. Le sein normal

1.1 Définition

Le sein est un organe symbolique de la féminité, de la sexualité et de la maternité. Il est à développement continu depuis le stade embryonnaire, à travers la puberté, les cycles menstruels et la grossesse, jusqu'à l'atrophie à travers la ménopause

Le sein de la femme ou la glande mammaire est un organe accessoire du système reproducteur féminin (**ZakiH.Met al., 2013**).

1.2 Anatomie

C'est un organe pair et globulaire. Il occupe la partie antéro-supérieure du thorax (avant et haut du thorax). Cet organe est centré par une structure appelée le mamelon qui est une saillie dans laquelle s'ouvrent les lactifères. Le mamelon est entouré d'une zone pigmentée est l'aréole. Le sein est parcouru par des vaisseaux sanguins et de vaisseaux lymphatiques. (**Moinfar, 2007**).

Anatomiquement, le sein est divisé en :

- **4 quadrants et une région centrale : (Figure 10)**
 - Quadrant supéro-externe (QSE)
 - Quadrant supéro-interne (QSI)
 - Quadrant inféro-externe (QIE)
 - Quadrant inféro-interne (QII)
 - Plaque aréolo-mamelonnaire (PAM)

➤ **4 segments : (Figure 10)**

- Segment 1: représenté par la partie thoracique antérieure allant de la clavicule jusqu'au sillon sus-mammaire.
- Segment 2: s'étendant du sillon sus-mammaire au bord supérieur de la PAM
- Segment 3: s'étendant du bord inférieur de la PAM au sillon sous-mammaire.
- Segment 4: s'étendant du sillon sous-mammaire au rebord costal (**Alfred Fitoussi, 2010**).

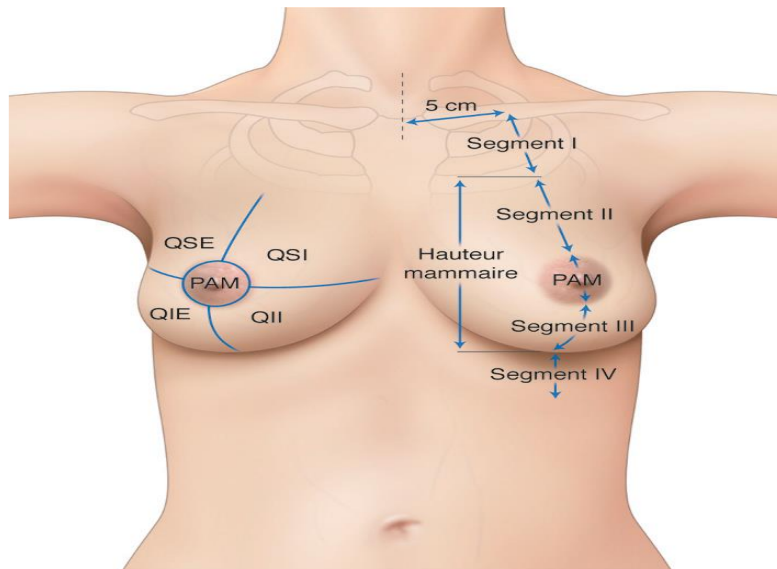


Figure 10: Division mamelonnaire du sein (**Alfred Fitoussi, 2010**)

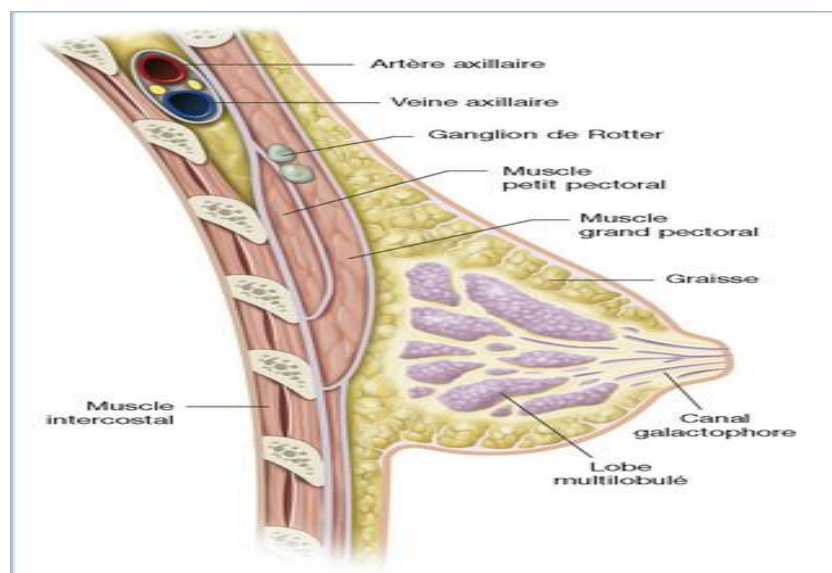


Figure 11: Coupe sagittale du sein (**Alfred Fitoussi, 2010**)

1.3 Configuration Interne

La glande mammaire est d'aspect gris jaunâtre. Elle est faite d'un parenchymetubulo-alvéolaire et est entouré d'un tissu conjonctif dense et adipeux. Elle est de forme semi sphérique avec un léger prolongement supéro-externe.

Elle est divisée par les septums inter lobulaire en lobes qui sont à leurs tours divisés en lobules par les septums inter lobulaires.

Elle contient 10 à 20 lobes. Chaque lobe contient 15 à 30 lobules irréguliers et chaque lobule contient, à son tour, 10 à 100 alvéoles.

L'unité de base est l'alvéole (acinus). L'alvéole est en forme de cul de sac arrondie à son extrémité et constitue l'unité sécrétrice de la glande

Chaque groupe d'acini, agencés en grappe de raisin, se draine par un canal galactophore de 3^{ème} ordre (canal alvéolaire = canal intra lobulaire).

Les acini et leur intra lobulaire forment un lobule qui se draine par un canal galactophore de 2^{ème} ordre (canal inter lobulaire).

Plusieurs lobules adjacents se réunissent pour former un lobe qui se draine par un canal galactophore de 1er ordre.

Ces canaux de 1^{er} ordre convergent vers le mamelon, forment des dilatations appelées sinus lactifères et s'embouchent à la surface apexienne avec un diamètre réduit.

Cette arborisation canalaire dichotomique peut être mise en évidence à travers une galactographie donnant alors un aspect pyramidal (**Kierszenbaum, 2006**).

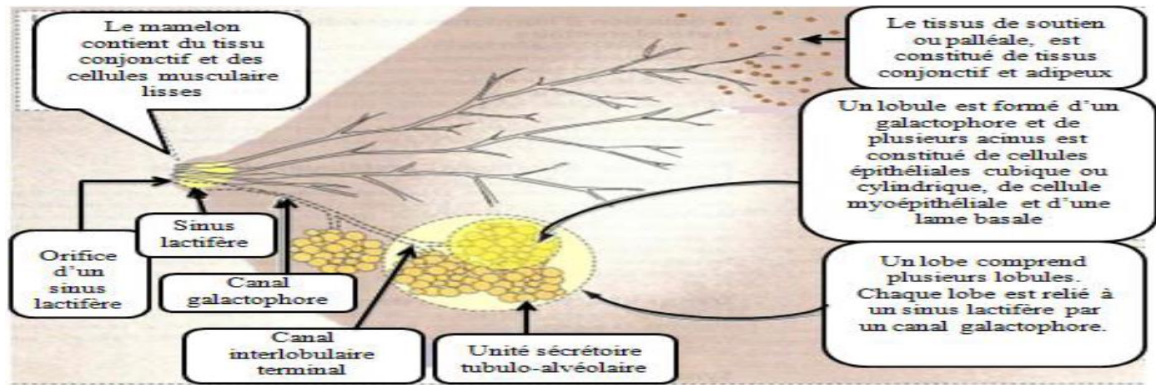


Figure 12: Structure de la glande mammaire (Kierszenbaum, 2006)

2. Le cancer du sein

2.1 Définition et généralités

Le cancer est une maladie génétique de la cellule animale, qui a pour origine une modification quantitative et/ou qualitative des gènes, aboutissant au dysfonctionnement des mécanismes de régulation cellulaire, qui se traduit par la transformation d'une cellule normale en cellule tumorale maligne (Croce, 2008).

Le cancer du sein dans la plupart du temps est une prolifération maligne des cellules épithéliales au niveau canalaire ou lobulaire. C'est une maladie clonale (une seule cellule transformée), le résultat final d'une série de mutations somatiques, acquises ou germinales (héritées), peut exprimer le plein potentiel malin, dans une série d'événements qui se produisent d'une façon séquentielle et aléatoire (Puddu et Tafforeau, 2005).

2.2 Epidémiologie

En 2018, il y avait environ 2,1 millions de nouveaux cas de cancer du sein (24.2%) et 627000 décès (15%) dans le monde (Ferlay Jet al., 2018).

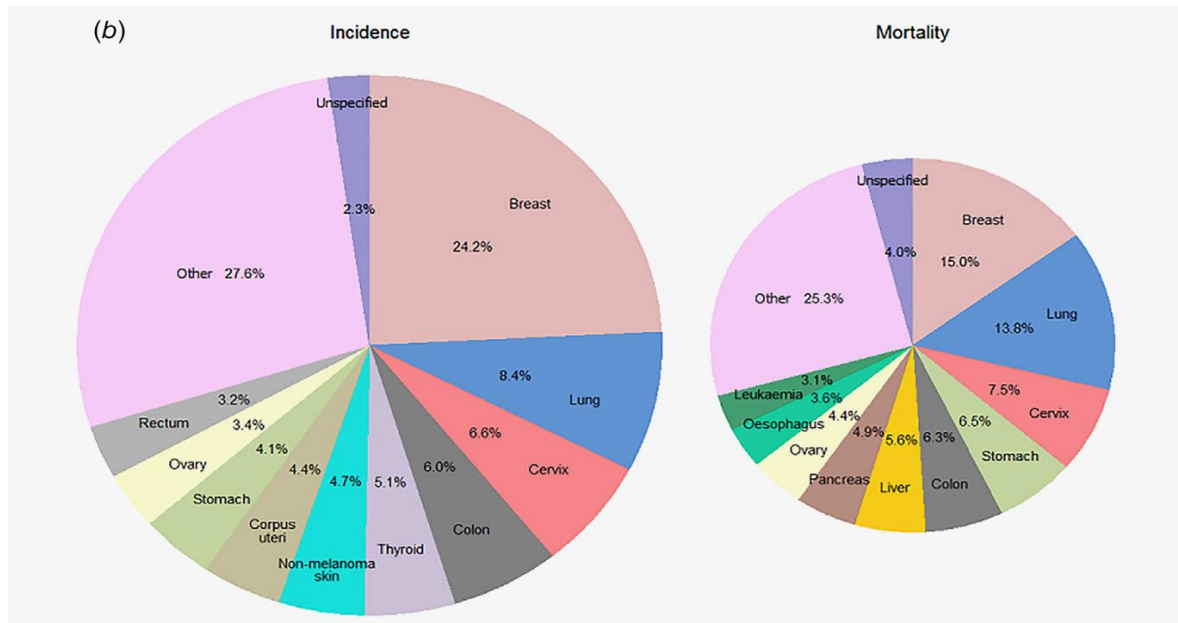


Figure 13: Distribution des nouveaux cas et décès estimés pour les 10 cancers les plus courants chez les femmes de 2018(Ferlay J *et al.*, 2018)

En l'Algérie, le cancer du sein occupe la première place en termes d'incidence, en comparaison aux autres types de cancer, 7500 cas de cancer du sein sont enregistrés avec environ 3500 décès enregistrés chaque année(Hamdi Cherif M *et al.*, 2015).

2.3 La carcinogénèse

Actuellement le cancer du sein est considéré comme une maladie génétique somatique complexe impliquant une accumulation clonale d'altération génétique conférant aux cellules concernées un avantage de prolifération sélectif (Bertucci *et al.*, 2003).

- Le processus de carcinogénèse se déroule selon trois étapes:

a. Initiation :

Le début concerne une seule cellule qui va devenir immortelle. On suppose que ce phénomène ne survient qu'une seule fois et qu'il n'est dû qu'à un seul facteur dit génotoxique : chimique, physique ou génétique.

Elle est caractérisée par l'existence d'une lésion irréversible de l'ADN. Elle est déclenchée suite à l'action des agents physiques ou chimiques mais aucun agent viral n'a été mis en cause avec certitude. Elle se traduit aussi par une amplification génique, des délétions géniques, perte d'un ou plusieurs gènes ou par une mutation (activation de proto oncogène ou inactivation de gène suppresseur de tumeur) (Sakheri, 2015).

b. Promotion :

Au cours de cette deuxième étape, la cellule acquiert par mutations successives les caractéristiques qui lui permettent de créer une cellule cancéreuses, cellule mère de la tumeur.(Sakheri, 2015).

c. Progression :

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'angiogenèse
- L'invasion et dissémination tumorale. (Sakheri, 2015).

✓ **Métastase** : Ce phénomène se caractérise par l'infiltration des cellules tumorales dans les tissus avoisinant à travers la membrane basale (Sakheri, 2015).

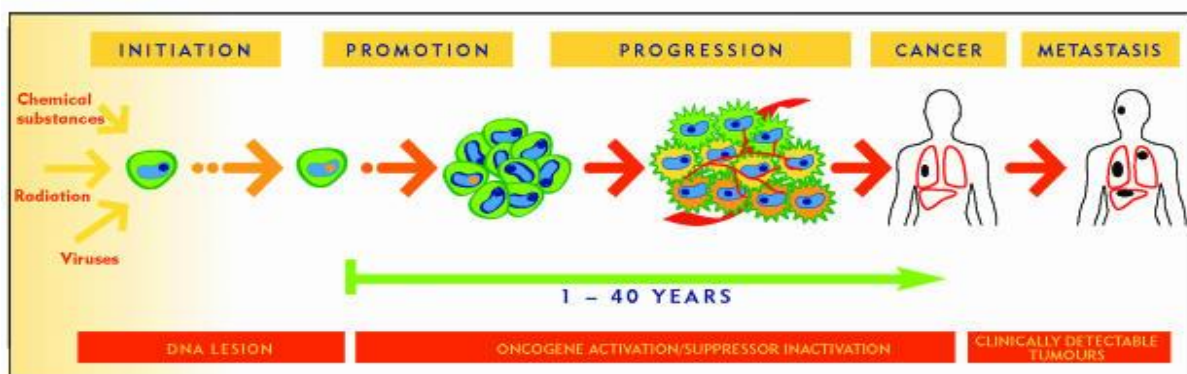


Figure 14: Etapes de la cancérogénèse (Béliveau R et Gingras D, 2007)

2.4 Types histologiques

Ce cancer est une tumeur qui se développe à partir des cellules qui constituent la glande mammaire. Il existe plusieurs types de cancer du sein (la différence réside dans la localisation et l'évolution de la tumeur) (Véronique M, 2010).

Le type histologique diffère selon la cellule qui naît à cette prolifération néoplasique. Parmi les nombreux types histologiques, on cite :

- Carcinome canalaire ou non spécifique: est la forme la plus fréquente des cancers du sein. L'architecture est canalaire, glandulaire et même en massifs et travées. Il est constitué de cellules de plus grande taille, irrégulières, pourvus de cytoplasme plus abondant et éosinophile (Figure 14 (A)).
- Le carcinome lobulaire : il est moins fréquent que le carcinome canalaire infiltrant. Il est formé de cellules qui sont généralement de petites tailles, à noyau arrondis et réguliers. Ces cellules comportent des cytoplasmes peu abondants. La forme typique est caractérisée par des cellules isolées en « fil indienne », groupées concentriquement autour des canaux (Figure 14 (B)) (Guinebertière J, 2006).

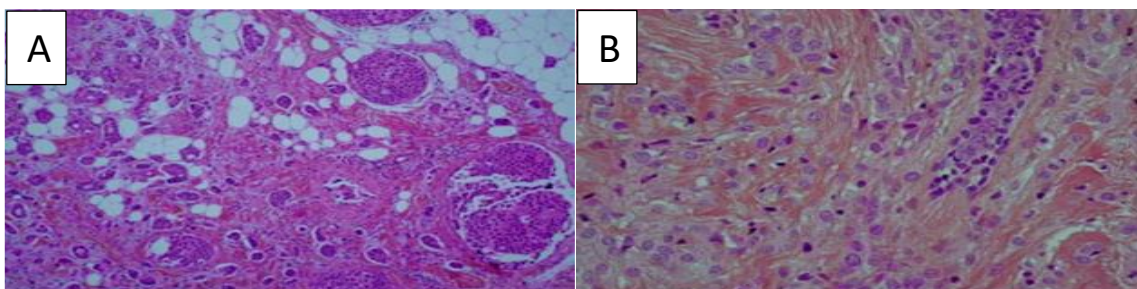


Figure 15: Images représentant: (A) carcinome canalaire infiltrant et (B) carcinome lobulaire infiltrant (coloration h2matoxyline-éosine, X 40)(Guinebertière J, 2006)

D'un point de vue, de prolifération, il existe :

- Cancer in situ: il se caractérise par une prolifération carcinomateuse qui se développe dans la lumière des canaux galactophoriques ou des lobules.

- Cancer infiltrant ou invasif : cette infiltration se présente comme des lésions fermées, et peuvent entraîner une rétraction cutanée ou une infiltration du muscle sous-jacent. Ils peuvent diffuser sur les différentes parties du sein (**Véronique M, 2010**).

2.5 Classification

2.5.1 Stades du cancer du sein

Les médecins utilisent les stades du cancer pour évaluer les risques et le pronostic associés aux caractéristiques de la patiente et au type de cancer impliqué.

On appelle classification *TNM* la classification en stades des tumeurs malignes. *TNM* est l'abréviation de **T**umeur, **N**odes (ganglions lymphatiques en anglais) et **M**étastases. L'indice à côté de la lettre se réfère, pour le **T**, à l'extension et au comportement de la tumeur primitive, pour le **N**, à l'atteinte ganglionnaire régionale, et pour le **M**, à la présence de métastases à distance. **0** correspond à l'absence, et **X** signifie qu'on ne peut pas se prononcer.

La stadification du cancer consiste à définir la taille de tumeur et à vérifier si elle s'est développée au-delà du site où elle a pris naissance (tableau 1). On distingue généralement cinq stades de la maladie, selon l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) (**Richard et al., 2009**).

Tableau 1: Cinq stades de la maladie de cancer du sein (**Richard et al., 2009**)

Stade	Classification	Remarque
Stade 0	Tis NO MO	Carcinome in situ : état précancéreux n'intéressant que les cellules touchées en premier.
Stade I	T1, T2 NO MO	Plus le stade est avancé, plus le cancer est étendu.
Stade II	T3, T4 NO MO	Critères utilisés : taille de la tumeur et/ou présence de métastases dans les ganglions et/ou les organes voisins.
Stade III	Tout T N1, N2 MO	
Stade IV	Tout T, tout N M1	Métastases à distance

2.5.2 Grade du cancer du sein

La détermination du grade (tableau2) est fondée sur l'hétérogénéité des cellules tumorales, sur leur architecture par rapport à l'architecture normale du sein et sur la fréquence à laquelle elles se divisent (nombre de cellules en cours de mitoses). Le grade est réalisé en fonction de l'aspect des noyaux des cellules carcinomateuses. Si les noyaux sont de petites tailles, réguliers entre eux, comportant une chromatine fine, le grade est coté en I. si les noyaux sont de taille variable (pléomorphes), à la chromatine grumelée, le grade est soit de grade II ou de grade III (Gauthier, 2013).

Tableau 2: Définition du grade hétopronostique de cancer du sein (Hbour, 2008)

Grade	Description
I	Bas grade _ croissance lente, risque de propagation moins élevés
II	Grade modéré
III	Haut grade _ croissance plutôt rapide, risque de propagation plus élevés.

2.5.3 Classification moléculaire

C'est une nouvelle taxonomie qui subdivise le cancer du sein en tumeurs dites :

- Luminales qui expriment les récepteurs hormonaux. Ils se subdivisent en luminal A et B, selon leur index de prolifération,
- HER2, qui sur expriment la protéine HER2, ou présentent une amplification du gène HER2, avec ou sans expression des RH.
- Triples négatifs n'exprimant ni RE, ni RP, ni HER2 (**Manuel de prise en charge du cancer du sein, 2016**).

Tableau 3: Classification moléculaire du cancer du sein (**Manuel de prise en charge du cancer du sein, 2016**)

	RH	HER2	KI67
Luminal A	Positif (Score élevé)	négatif	<14% 11
Luminal B	Positif	Négatif	>14% 11
HER2	Négatif	Positif	Taux élevé
HER2/Luminal	Positif	Positif	
Triple négatif	Négatif	Négatif	Taux élevé

2.6 Diagnostic du cancer du sein

Le diagnostic de cancer du sein peut être évoqué soit devant des signes radiologiques frustes, mis en évidence pendant le dépistage, soit devant des signes cliniques découverts par la patiente elle-même ; mais quelle que soit les circonstances de découverte, le diagnostic doit reposer sur une confrontation clinico radiologique et surtout sur une confirmation anatomopathologique obtenue par biopsie (**Perry Net al., 2006**).

2.6.1 Diagnostic clinique

- **L'interrogatoire :**

Il doit être précis et orienté à la recherche de facteurs de risques d'apparition du cancer du sein et analyse le motif de consultation, sa date d'apparition, sa modification depuis son apparition (**Perry N et al., 2006**).

- **Motifs de consultations :**

Ils sont nombreux et variables, isolés ou associés à d'autres symptômes :

- Tumeur ou nodule, de loin le motif le plus fréquent 65 à 80%
- Douleur 1 à 15 % des cancers sont révélés par une douleur.
- Modification de la peau ou aréolomamelonnaire 5 à 7 %
- Écoulement mamelonnaire retrouvé chez 2 à 10
- Hématome ou ecchymose spontané
- Adénopathies axillaires isolées très rare dans 3 pour 1000 cas
- Gros bras révélateur chez 1% des patientes.
- Métastase à l'occasion d'un signe d'appel osseux, pulmonaire ou autre.
- Examen systématique ou dépistage (**Perry N et al., 2006**).

- **Examen clinique**

Tout médecin est tenu de faire un examen clinique des seins quel que soit la cause de la consultation. Il est plus performant quand il est réalisé lors de la première phase du cycle menstruel. Il doit être fait sur une femme dévêtue jusqu'à la ceinture dans une salle éclairée et aérée en position assise puis en position couchée (**Perry N et al., 2006**).

- **Inspection va apprécier :**

- le volume des seins (déformation de contours, modification du galbe),
- Asymétrie de volume,
- anomalie du mamelon ou l'aréole
- Anomalie de surface (signes inflammatoires, ride cutanée, peau d'orange, ulcération) (**Perry N et al., 2006**).

- **Palpation**

Toujours palper les seins et les aires ganglionnaires. La Palpation doit être douce, méthodique et doit se faire avec les mains bien à plat, en effectuant de petits mouvements circulaires de l'extrémité des doigts, en pressant légèrement sur le gril costal, dans le but de détecter une masse ou un nodule dont il faudra préciser les caractéristiques : siège, taille consistance, limites, forme, mobilité, focalité et l'existence d'une poussée inflammatoire.

Les aires ganglionnaires axillaires bilatérales et sus claviculaires doivent être palpés à la recherche d'adénopathie dont on devra préciser aussi la taille, nombre, consistance, siège et fixité ou mobilité. L'examen clinique se terminera par un examen général, à la recherche de signes témoignant d'une extension métastatique de la maladie (**Perry N *et al.*, 2006**).

2.6.2 Examens complémentaires

- **Mammographie**

Sa sensibilité est de 80%. Examen essentiel, réalisé dans les dix premiers jours du cycle, elle est bilatérale et comparative avec des clichés de face, en oblique externe complété au besoin de profil ou d'agrandissement à la moindre anomalie, afin de rechercher des signes de multifocalité ou de bilatéralité dans le cadre du bilan locorégional pré opératoire (**Sardanelli Fet *al.*, 2010**).

Il existe six types d'anomalies mammaires radiologiques :

- Les microcalcifications : révèlent 30 à 50 % des cancers infra cliniques, sont classées selon la classification de Le Gal en cinq groupes.

- Les opacités spiculaires : 20 à 30 % des cancers infracliniques sont des images définies par un centre dense et des spicules périphériques qui peuvent être plus courts ou plus longs que le centre dense.

- Les opacités rondes circonscrites: 10 à 20 % des cancers infra cliniques

- Les effets stellaires sans centre dense : 10 à 20 % des cancers infra cliniques, image de Convergence radiaire des travées opaques sans centre dense.
- Les distorsions de l'architecture glandulaire : 30 % de ces images sont malignes, ce sont des désorganisations localisées de l'architecture du sein sous forme d'images linéaire divergentes, sans opacité tumorale identifiable.
- Les asymétries et hyperdensités focalisées : identification difficile, l'échographie et L'IRM sont une bonne indication pour homogénéiser la présentation des résultats de la mammographie(Sardanelli Fet al., 2010).

-Mammographie numérisée

Les incidences sont les mêmes qu'en mammographie standard mais les bénéfices cliniques sont nombreux :

- Réduction de la dose chez les patientes.
- Amélioration de la qualité de l'image.
- application avancé comme la tom synthèse, double énergie et produit de contraste en mammographie
- l'enregistrement sur CD Rom pour une expertise ou une seconde lecture
- l'efficacité pour l'étude des prothèses mammaires internes(Sardanelli Fet al., 2010).

- **L'imagerie par résonance magnétique (IRM)**

Employant des antennes dédiées au sein avec des appareils à haut champ permettant d'obtenir des séquences très rapides (IRM Dynamique).

Elle a largement démontré son efficacité dans de nombreuses situations diagnostiques difficiles.

Les principales indications de l'IRM sont : Réponse au traitement neoadjuvant :

- de récive locale : 1ère indication validée Sensibilité et spécificité > 90 %
- Recherche d'un primitif mammaire

- Bilan d'extension d'un cancer du sein (L'IRM permet une meilleure évaluation de la taille tumorale et de la multifocalité/multicentrique de la tumeur mammaire et peut donc, dans certaines situations, apporter un bénéfice dans le bilan préopératoire, notamment en cas de densité mammaire élevée ou de carcinome lobulaire).

-Caractérisation Lésionnelle de nodules solides

-Dépistage des femmes à haut risque

-Prothèses mammaire en Silicone (**Sardanelli Fet al., 2010**)

- **Echographie Mammaire :**

L'échographie mammaire est une exploration complémentaire, souvent indispensable. Elle est nécessaire parfois pour compléter la mammographie. C'est dans les zones de densité accrue où elle est la plus utile. L'expression échographique typique, d'un cancer du sein est celle d'une lésion solide, hypoéchogène, plus ou moins hétérogène, de forme et de contours irréguliers sans renforcement postérieur. L'échographie est indiquée dans les seins denses dans tous les cas de nodules palpables, d'opacité radiologique infra cliniques ou de lésion en situation très périphérique elle guide avec précision les Microbiopsie(**Perry N et al., 2006**)

2.6.3 Diagnostic histologique

- **Examen histologique**

Le diagnostic de malignité d'une lésion mammaire sont fait par Biopsie ; ces qualités sont aujourd'hui si évidentes que, sauf rarissimes exceptions, le traitement d'un Cancer ne saurait être aujourd'hui entrepris sans le feu vert d'un compte rendu explicite d'une biopsie. On peut dire qu'elle ouvre et même force la serrure thérapeutique preuve formelle de malignité même si les examens cliniques et radiologiques ne sont pas en faveur (**Perry N et al., 2006**).

❖ **Modalités techniques du prélèvement biopsique**

• **Microbiopsie au pistolet automatique**

Le geste est réalisé en ambulatoire, durant quelques minutes, sous anesthésie locale, sous contrôle manuel en cas de tumeur palpable, sous contrôle écho guidée dans le cas contraire, à l'aide d'une aiguille de gros calibre (**Perry N *et al.*, 2006**).

• **Macro biopsie MIBB par aspiration /mammotome (Minimal Invasive Breast Biopsy)**

Cette procédure de radiologie conventionnelle, effectuée sous anesthésie locale, est plus lourde (1heure en moyenne). La patiente est installée à plat ventre sur une table d'examen dédiée comprenant des orifices pour les seins. On effectue un repérage stéréotaxique de la lésion et on introduit l'aiguille d'un pistolet automatique qui va faire des prélèvements réguliers sur 360°. Cette technique est réservée aux lésions infra cliniques, tout particulièrement aux foyers de microcalcifications (**Perry N *et al.*, 2006**).

• **Systeme ABBI (Advanced Breast Biopsy Instrumentation)**

Cette technique, dont le principe est proche du précédent, permet l'exérèse des lésions centimétriques, inférieures ou égales à 15 mm en une seule pièce, sous contrôle échographique. Elle permet un geste non seulement diagnostique mais aussi thérapeutique.

Qui peut être suffisant lorsque la radiographie de la pièce opératoire, et surtout, l'examen histologique permettant de vérifier l'exérèse complète de la lésion (**Perry N *et al.*, 2006**).

L'avantage de ces techniques est double : pour la patiente, la possibilité de recevoir une information complète avant la mise en route d'un traitement, ce qui constitue en avantage psychologique considérable. Pour le thérapeute, la possibilité de programmer d'emblée les modalités thérapeutiques (**Perry N *et al.*, 2006**).

- **Exérèse chirurgicale diagnostique (extemporanée)**

Elle doit se faire en dernier recours, si les techniques de radiologie interventionnelle sont contre indiquées ou les appareils (MIBB ou ABBI) non disponibles. Elle ne permet un examen extemporané que pour les tumeurs d'un diamètre suffisant (classiquement 10 mm). Mais non pour les foyers de microcalcifications (**Perry N *et al.*, 2006**).

2.7 Traitement du cancer du sein

Le traitement du cancer du sein est un traitement multidisciplinaire. Il repose souvent sur une stratégie associant plusieurs traitements : La chirurgie, La chimiothérapie, La radiothérapie et l'hormonothérapie. D'autres volets font aussi partie de la prise en charge (consultation d'annonce, soins de support, psychothérapie) (**Aebi S et Loibl S, 2008**).

2.7.1 Chirurgie

Le traitement chirurgical est le pilier du traitement du cancer du sein. En effet, il assure un rôle essentiel dans le contrôle mammaire et le diagnostic de la maladie. Il répond à plusieurs objectifs :

- Le premier est d'ordre cancérologique : réaliser l'exérèse macroscopique et microscopique de la tumeur suivie d'un examen histologique pour le diagnostic de certitude, cet objectif définissant l'étendue du geste chirurgical.
- Le deuxième est d'ordre esthétique et fonctionnel : préserver dans la mesure du possible l'esthétique du sein ou de la paroi thoracique. L'objectif esthétique ne doit jamais être obtenu au détriment de l'objectif cancérologique (**Albain KS *et al.*, 2009**).

2.7.2 Chimiothérapie

La chimiothérapie consiste en l'administration intraveineuse ou per os de molécules chimiques cytotoxiques détruisant les cellules cancéreuses. Son but est d'éradiquer les micro-métastases et les éventuelles cellules tumorales non détectables s'étant échappées de la tumeur primitive. Ceci fait diminuer le risque de récurrence de 5 à 50%, le cancer du sein étant l'un des cancers les plus chimio-sensibles (**Namer M *et al.*, 2005**).

Ces anticancéreux agissent en inhibant la synthèse de l'ADN ou en induisant des lésions irréversibles de l'ADN qui aboutissent à la mort cellulaire et à l'inhibition de la division cellulaire. La chimiothérapie est active sur les cellules tumorales à croissance rapide comme beaucoup de types de cellules cancéreuses mais aussi comme beaucoup de cellules saines à renouvellement élevé. C'est pour cela qu'elle présente de nombreux effets indésirables (toxicité digestive, toxicité hématologique, troubles des phanères...) (**Namer M *et al.*, 2005**).

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

- Chimiothérapie adjuvante : réalisée après l'acte chirurgical.
- Chimiothérapie néo-adjuvante : réalisée avant l'acte chirurgical.
- Chimiothérapie dans le cadre d'une récurrence du cancer du sein.
- Chimiothérapie palliative : l'objectif est non curateur dans ce cas vu le stade avancé du cancer. (**Namer M *et al.*, 2005**).

➤ **Chimiothérapie adjuvante**

Il s'agit d'une chimiothérapie réalisée après geste chirurgical afin d'éliminer le maximum des cellules cancéreuses restantes. Selon la méta-analyse d'Oxford de 2005, la chimiothérapie Adjuvante réduit le risque annuel de décès.

Une chimiothérapie adjuvante est classiquement recommandée après le traitement chirurgical quand il existe au moins l'un des facteurs péjoratifs suivants :

- Une atteinte métastatique ganglionnaire axillaire.
- Une taille tumorale ≥ 2 cm.
- Un grade histologique élevé (SBR II ou III).

- L'absence d'expression des récepteurs hormonaux.
- Un âge au diagnostic ≤ 35 ans.
- Un indice de prolifération élevé (Ki67 surtout) (**Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), 2005**).

➤ **Chimiothérapie néo-adjuvante**

C'est une chimiothérapie qui précède l'acte chirurgical. Elle est réalisée en cas de tumeur trop volumineuse afin de diminuer la taille tumorale et permettre une chirurgie conservatrice ou en cas de tumeur inflammatoire.

Il n'existe pas de protocole de chimiothérapie néo-adjuvante de référence actuellement et le bénéfice sur la survie, par rapport à la chimiothérapie adjuvante n'est pas démontré. Il s'agit actuellement d'une poly chimiothérapie de 4 à 8 cycles comportant une anthracycline (adriamycine, épirubicine) et/ou un taxane (docetaxel, paclitaxel) selon un schéma séquentiel ou concomitant.

Un taxane est à privilégier en cas de triple négatif : RE(-), RP(-) et HER2(-), quel que soit le statut ganglionnaire. Lorsqu'un schéma associant anthracycline et taxane est choisi, l'utilisation séquentielle des taxanes est mieux supportée. Le type de protocoles est à adapter à l'âge physiologique de la patiente (**AebiSetLoibl S, 2008**).

2.7.3 Radiothérapie

La radiothérapie utilise des rayonnements ionisants pour détruire les cellules cancéreuses en les empêchant de se multiplier. Elle consiste à diriger précisément ces rayonnements (appelés aussi rayons ou radiations) sur la zone à traiter, dite « volume cible », tout en préservant le mieux possible les tissus sains et les organes avoisinants, dits « organes à risque ». Il en existe plusieurs types mais en matière de cancer du sein on utilise la « radiothérapie externe » grâce à de gros appareils appelés « accélérateurs linéaires » et rarement la curiethérapie grâce à du Cobalt (**Fourquet A et al., 2008**).

La radiothérapie occupe une place importante dans le traitement des cancers du sein, quel que soit le stade d'évolution de la tumeur et quel que soit le protocole thérapeutique, car elle limite le risque de récurrence locale et réduit la mortalité à long terme (**Fourquet A et al., 2008**).

Quelle que soit l'indication de la radiothérapie, la technique d'irradiation est la même, seul varie le volume cible traité ainsi que la dose délivrée mesurée en unités Gray « Gy ».

En fonction du type de la tumeur, de sa situation, de sa taille, de son extension et de son stade, de l'état général du patient et des symptômes associés, on distingue 3 types de radiothérapie dont les buts sont très différents :

- 1- Radiothérapie curative : elle a comme objectif d'obtenir le contrôle voire la guérison du cancer.
- 2- Radiothérapie palliative : elle a comme objectif de soulager le patient de ses douleurs par de légères doses sans objectif curateur, le cancer étant trop évolué pour espérer une guérison.
- 3- Radiothérapie symptomatique : à but décompresse, hémostatique ou antalgique (**Fourquet A et al., 2008**).

2.7.4 Hormonothérapie

Elle est indiquée dans les cancers du sein avec récepteurs hormonaux positifs, quels que soient les autres facteurs histopronostiques. La définition de la positivité est la présence de RE et/ou de RP dans au moins 1% des cellules. En cas de chimiothérapie adjuvante, l'hormonothérapie ne sera pas administrée en même temps que la chimiothérapie. L'hormonothérapie est administrée après la radiothérapie. (**Albain K S et al., 2009**).

Les critères qui déterminent la ménopause sont :

- Antécédent d'ovariectomie bilatérale.
- Age ≥ 60 ans.
- Age < 60 ans : aménorrhée spontanée d'une durée minimale de 1 an en l'absence de chimiothérapie, tamoxifène, toremifène, ou suppression ovarienne avec des taux de FSH et oestradiol de ménopause.
- Si la patiente sous hormonothérapie ou chimiothérapie est en aménorrhée, plusieurs dosages des taux de FSH et oestradiol doivent être faits pour confirmer la ménopause (**Albain K S et al., 2009**).

❖ **Traitements hormonaux**

Les traitements hormonaux disponibles sont les suivants:

- Tamoxifène : entraîne une inhibition compétitive des récepteurs aux estrogènes (selectiveestrogenreceptormodulators ou SERM).
- Inhibiteurs de l'aromatase stéroïdiens et non stéroïdiens : entraînent une inhibition de la synthèse des estrogènes par blocage de l'enzyme aromatase (anastrozole, exemestane, letrozole).
- Suppression de la synthèse ovarienne des estrogènes chez les femmes non ménopausées (analogue de la lutéinostimuline (LH-RH), chirurgie ou irradiation)(**Albain K S et al., 2009**).

❖ **Effets indésirables de l'hormonothérapie**

L'hormonothérapie a des effets indésirables variables suivant le protocole utilisé :

- Symptômes de ménopause liés au blocage de la fonction hormonale (bouffées de chaleur, sécheresse vaginale, diminution de la libido, prise de poids) ;
- Augmentation du risque d'accidents thromboemboliques ;
- Cancers de l'endomètre (avec le tamoxifène) ;
- Ostéoporose et douleurs articulaires (avec les inhibiteurs de l'aromatase) (**Albain KSet al., 2009**).

2.7.5 Psychothérapie

Le diagnostic et les traitements du cancer du sein représentent un traumatisme émotionnel et physique dont le retentissement psychologique et socio-familial peut s'étendre sur plusieurs années (**Aebi S et Loibl S, 2008**).

Malgré l'évolution actuelle des moyens de dépistage et de traitement, la confrontation de la patiente à l'angoisse de la mort et de la vulnérabilité est quasi-inévitable. La réaction chez la

femme jeune est encore plus dramatique du fait du retentissement socio-familial et professionnel plus intense à cet âge de la vie (Aebi S et Loibl S, 2008).

La prise en charge psychologique de la patiente et éventuellement de la famille doit faire partie intégrante de la stratégie thérapeutique. Malheureusement, la réalité sur le terrain concernant l'aspect psychologique de la prise en charge reste loin d'être satisfaisant.

Cependant, les praticiens sont de plus en plus sensibilisés à l'importance de ce volet notamment avec l'émergence de la psycho-oncologie (Aebi S et Loibl S, 2008).

2.8 Les facteurs de risque

2.8.1 Facteurs hormonaux endogènes

Ils correspondent essentiellement aux facteurs de risque liés à la vie reproductive conditionnant la durée d'exposition du tissu mammaire aux œstrogènes endogènes (Bernstein et Ross, 1993).

Les œstrogènes produisent un effet mutagène :

- **Indirect** : en stimulant la prolifération des cellules épithéliales mammaires, ils favorisent les erreurs de réplifications au cours des mitoses et augmentent ainsi la probabilité d'émergence de clones cellulaires anormaux.

- **Direct** : ils produiraient des métabolites génotoxiques capables de se fixer sur l'ADN et de perturber le fonctionnement cellulaire, cependant cette fonction reste débattue. (Bernstein et Ross, 1993).

Des résultats de recherche sur le cancer du sein résument la situation en ces termes :

« Il existe des preuves flagrantes que le taux d'estrogène joue un rôle crucial dans l'augmentation des risques de cancer du sein » (Bernstein et Ross, 1993).

2.8.1.1 Âge précoce des premières menstruations

De nombreuses études montrent que la survenue des premières règles avant l'âge de 12 ans augmente le risque de cancer du sein. Le fondement biologique de cette association correspond à l'exposition précoce et prolongée à l'imprégnation hormonale qui existe durant la période d'activité des ovaires. Cette exposition est considérable lorsque les cycles menstruels sont réguliers. Une telle hypothèse concorde avec les taux d'œstrogènes élevés après les règles, que l'on observe chez les femmes qui ont eu leurs menstruations précocement (**Nkondjock A et Ghadirian P, 2005**).

2.8.1.2 Ménopause tardive

Les femmes qui ont leur ménopause après 50 ans présentent un risque accru de cancer du sein, en comparaison avec celles dont les menstruations cessent précocement. Le risque de cancer du sein augmente d'environ 3 %, pour chaque année supplémentaire, à partir de l'âge présumé de la ménopause. Cette association entre l'âge et le risque de cancer du sein est similaire, que la ménopause soit survenue naturellement, ou qu'elle résulte d'une ovariectomie bilatérale. Le mécanisme par lequel la ménopause tardive augmente le risque de cancer du sein semble le fait d'une production prolongée des hormones ovariennes (**Nkondjock A et Ghadirian P, 2005**).

2.8.2 Facteurs liés à la reproduction

2.8.2.1 Multiparité et âge précoce à la première maternité

Les femmes qui ont mené au moins une grossesse à terme avant l'âge de 30 ans présentent, en moyenne, un risque de cancer du sein diminué de 25 % par rapport aux femmes nullipares (**Layde PM et al., 1989**). L'effet protecteur de la multiparité semble augmenter proportionnellement au nombre d'accouchements. Les femmes qui ont eu de huit à neuf

accouchements présentent des risques réduits d'environ 30 %, en comparaison avec celles qui ont eu cinq accouchements (**Hinkula M *et al.*, 2001**). Plusieurs mécanismes, par lesquels la multiparité influence le risque de cancer du sein, sont connus ou supposés. Certes, la multiparité a pour avantage de protéger les femmes contre le cancer du sein. Toutefois, la période reproductive semble avoir un double effet : le risque est accru immédiatement après l'accouchement, puis diminue graduellement. La grossesse provoque une différenciation accélérée du tissu mammaire et une prolifération rapide de l'épithélium. Les changements amorcés au cours de la première grossesse, en particulier si elle est survenue précocement, sont accentués par chacune des grossesses ultérieures, et le développement du cancer du sein est lié à la vitesse de prolifération des cellules épithéliales mammaires et inversement au degré de différenciation (**Russo *et al.*, 2000**).

2.8.2.2 Allaitement naturel

Plusieurs hypothèses ont été émises sur l'effet possible de la lactation. D'une manière générale, plus la durée de l'allaitement est longue, plus les femmes sont protégées contre le cancer du sein. Le fondement biologique d'une association inverse entre l'allaitement et le risque de cancer du sein n'est pas entièrement connu. Toutefois, plusieurs mécanismes sont plausibles.

Au niveau hormonal, on note une élévation de la prolactine et une diminution de la production d'œstrogènes, ce qui diminue la durée d'exposition globale aux œstrogènes et ainsi leur effet promoteur au niveau des mécanismes de la carcinogénèse mammaire (**Russo *et al.*, 2000**).

La lactation nécessite une différenciation complète de la glande mammaire et cette différenciation la mettrait ainsi à l'abri des carcinogènes. L'effet protecteur de l'allaitement serait attribuable à son rôle qui s'explique à la fois par la diminution du nombre de cycles ovariens et par l'élimination de cellules souches mutées durant et à la fin de la période de lactation (**Henderson B.E *et al.*, 1991**).

Le pH du lait provenant de seins de femmes qui n'ont pas encore allaité est significativement élevé en comparaison de celui provenant de seins de femmes ayant déjà allaité. Durant

l'allaitement, le lait est acide. Les cellules épithéliales, dans un environnement alcalin, subissent des altérations telles qu'une hyperplasie, une atypie, ainsi qu'une augmentation d'activité mitotique. Enfin, l'effet protecteur de l'allaitement serait attribuable à son rôle dans le décalage du rétablissement de l'ovulation (Nkondjock A et Ghadirian P, 2005).

2.8.3 Facteurs génétiques, environnementaux, démographiques et sanitaires

2.8.3.1 Histoire familiale et mutations génétiques

L'histoire familiale est associée, de manière régulière, à un risque accru de cancer du sein. Le risque relatif pour toute forme de parenté est d'environ 1,9 et l'excès de risque est plus marqué chez les femmes plus jeunes et lorsque la maladie s'est développée chez une proche parente (mère, fille ou sœur), avant l'âge de 50 ans (Pharoah PD *et al.*, 1997).

2.8.3.2 Mutation des gènes BRCA1 et BRCA2

On estime qu'environ 2 femmes sur 1000 sont porteuses d'une mutation du BRCA1 ((pour BReast Cancer 1 : gène 1 du cancer du sein) ou mutation du BRCA2 (pour BReast Cancer 2 : gène2 du cancer du sein). Ces gènes situés respectivement au niveau des chromosomes 17q21 et 13q12. Ils sont des gènes majeurs de prédisposition héréditaire du cancer du sein. Ils codent pour des protéines impliquées dans la réparation de l'ADN, la régulation négative du cycle cellulaire et l'apoptose, en plus de la suppression des tumeurs et jouent probablement un rôle fondamental dans la cancérogenèse mammaire (Couchet *al.*, 2002).

La présence du gène n'implique pas forcément l'apparition du cancer, il en augmente juste le risque. Chez la femme, le risque de développer un cancer du sein, est estimé selon les séries entre 60 et 85% avant 70 ans pour BRCA1 et BRCA2 (Mathalieu *Cet al.*, 1997).

✚ Les Autres mutations

- ✓ L'oncogène MYC : situé sur la région chromosomique 10q26, code pour une protéine membranaire qui régule l'expression de nombreux autres gènes. Il est amplifié et surexprimé dans 30 % des cancers du sein.
- ✓ L'oncogène Erbb2 : situé sur le chromosome 8q12, code pour un récepteur de facteur de croissance. Il est amplifié dans 15 à 20% des cancers du sein.
- ✓ L'anti oncogène P53 : situé sur la région 17q13, c'est un gène suppresseur de tumeurs.
 - Il présente une mutation dans 20 à 40% des cancers du sein.
- ✓ L'anti oncogène Rb : situé sur le chromosome 13q14 code pour une protéine qui intervienne dans la réplication d'ADN. Dans 15 à 30% des cancers du sein, ce gène représente des délétions et des mutations (**John et al., 2007**).
- ✓ PALB2 : anti oncogène de découverte et publication récente (2014), son rôle est tout aussi important à connaître que les gènes BRCA1 et BRCA2 d'après certains auteurs. Leur étude a révélé que les femmes présentant des mutations du gène PALB2 ont 35% de risque d'avoir un cancer du sein avant l'âge de 70 ans.
- ✓ T53. La mutation de ce gène est retrouvée chez les personnes atteintes du syndrome de Li Fraumeni, qui fait, par ailleurs, également augmenter le risque de développer un cancer du sang, du cerveau et le risque de sarcome ;
- ✓ CHEK2.
- ✓ ATM. La mutation de ce gène est retrouvée chez les personnes atteintes d'ataxie - télangiectasies ;
- ✓ PTEN. La mutation de ce gène est retrouvée chez les personnes atteintes du syndrome de Cowden, ou maladie de Cowden qui prédisposent également aux cancers colorectaux et de la thyroïde ;
- ✓ STK11, aussi appelé PJS ou LKB1. La mutation de ce gène est retrouvée chez les personnes atteintes du syndrome de Peutz-Jeghers. La présence de cette maladie fait également augmenter le risque de cancers colorectaux, de l'ovaire et du testicule. (**Claus E.B et al., 1991**).

2.8.3.3 Radiations ionisantes

Un suivi intensif de plusieurs groupes de population a montré que le sein est l'un des organes les plus sensibles aux effets des radiations. L'exposition du tissu mammaire aux radiations ionisantes, avant l'âge de 40 ans, est susceptible de provoquer un cancer du sein dans les années ultérieures. Il a également été montré que l'effet des radiations ionisantes, chez les femmes exposées avant l'âge de 40 ans, est associé à un risque de cancer du sein multiplié par trois, pour une exposition évaluée à 1 Gy.

Le risque de cancer du sein est similaire pour une exposition unique ou pour des expositions multiples à intensité totale égale. Les radiations ionisantes augmentent le risque de cancer du sein dans la mesure où elles endommagent l'ADN et ses constituants (**Nkondjock A et Ghadirian P, 2005**).

2.8.3.4 Âge

L'âge est le facteur de risque le plus important vis-à-vis du cancer du sein. La maladie est rare chez les femmes de moins de 30 ans. Le risque augmente entre 50 et 75 ans (près des deux tiers des cancers du sein). Il existe cependant des cancers du sein survenant à un âge jeune. Selon le professeur Bendib, sur une série de 683 cas traités en 2003 au Centre Pierre et Marie Curie d'Alger, 40,4% des sujets atteints de cancer du sein ont moins de 50 ans (**Nkondjock A et Ghadirian P, 2005**).

2.8.3.5 Maladies bénignes du sein

Les maladies bénignes du sein, ou mastopathies bénignes, sont des facteurs de risques de cancer du sein. 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).

- Les lésions prolifératives avec atypie (cellules anormales se divisant rapidement) (**Jernstrom H et al., 2004**).

2.8.3.6 Densité mammographie

Le risque de cancer du sein augmente avec le niveau de densité des tissus mammaires en mammographie. Pour les femmes ayant des seins denses en mammographie, le risque est multiplié de deux à six fois. Cette augmentation du risque est indépendante de l'effet des autres facteurs de risque. On estime que 30 % des cas de cancer du sein sont attribuables à une densité mammaire à la mammographie supérieure à 50 % par rapport à la moyenne (**Nkondjock A et Ghadirian P, 2005**).

2.8.4 Facteurs liés aux habitudes de vie et nutrition

2.8.4.1 Tabac

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

L'effet protecteur de la cigarette dans le cancer du sein serait dû à une diminution des œstrogènes circulants et à l'action anti-œstrogénique du tabac. Il a été rapporté que les fumeuses ont une ménopause précoce et une concentration urinaire réduite d'œstrogènes pendant la phase lutéale du cycle menstruel (**Nkondjock A et Ghadirian P, 2005**).

2.8.4.2 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 (**Collaborative group on hormonal factors in breast cancer, 2002**). Les femmes ayant un cancer du sein, et consommant au moins une boisson alcoolique par jour, ont une durée de survie diminuée de 15 % à 40 %, comparativement à celles qui ne boivent pas d'alcool (**Feigelson HSet al., 2001**).

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

2.8.4.3 Niveau socio-économique

Les femmes qui ont un niveau de vie élevé ont un risque multiplié par deux. Il pourrait s'agir du stress entraînant une dys-ovulation et la carence en progestérone, mais aussi le rôle des facteurs nutritionnels avec la consommation de lipides, de protides (**Hsieh C et al., 1990**).

Chapitre III

Les Contraceptifs et Le Cancer Du Sein

1. La contraception.....	44
2. Objectifs et impacts des contraceptifs oraux et hormonaux sur le cancer du sein.....	53

Chapitre III

Les Contraceptifs et Cancer Du Sein

1. La contraception

1.1 Définition et origine du terme contraception

La contraception se définit comme une méthode qui permet d'empêcher de façon réversible la survenue d'une grossesse pendant une période donnée. Ainsi, une femme peut envisager une grossesse dès l'arrêt du contraceptif, quel que soit la méthode utilisée (**Gronier *Het al.*, 2011**).

1.2 La contraception vue par l'Organisation Mondiale de la Santé

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit la contraception comme étant «L'utilisation d'agents, de dispositifs, de méthodes ou de procédures visant à diminuer la probabilité de conception ou visant à l'éviter. » Elle désigne donc les procédés temporaires et réversibles et s'oppose donc à la stérilisation. Chaque méthode de contraception doit répondre à quatre critères : l'innocuité, la réversibilité, l'efficacité et l'acceptabilité (OMS).

1.3 Types de contraception féminins et leur mode d'action

Les moyens contraceptifs actuellement disponibles sont très variés. De ce fait, chaque couple devrait parvenir à trouver un moyen de contraception qui lui convient. Les différents contraceptifs peuvent être séparés en 2 catégories : les contraceptifs non hormonaux et les contraceptifs hormonaux, auxquelles peuvent s'ajouter les méthodes dites « naturelles » (**Moulinot *et al.*, 1997**).

1.3.1 Les méthodes naturelles

Ces méthodes sont basées sur une observation minutieuse du cycle féminin ; elles visent à identifier la période d'ovulation de manière à éviter tout rapport sexuel fécondant à ce moment-là. Elles ne font appel à aucun dispositif médical ni à aucun médicament. En général peu efficaces, elles nécessitent une bonne compréhension et planification des rapports sexuels. Elles ne protègent pas des maladies sexuellement transmissibles (**Moulinot *et al.*, 1997**).

1.3.1.1 Méthode Ogino : Comme nous l'avons vu précédemment, cette méthode se base sur la durée des cycles sexuels précédents et part de l'hypothèse que l'ovulation se produit entre le 12ème et le 15ème jour. Elle consiste alors à éviter les rapports sexuels non protégés pendant les jours fertiles qui précèdent ou suivent l'ovulation. Cependant, même chez les femmes dont le cycle est régulier, l'ovulation n'est pas toujours prévisible (**Moulinot *et al.*, 1997**).

1.3.1.2 Méthode des températures : L'augmentation de sécrétion de progestérone au moment de l'ovulation fait monter la température de 0.2 à 0.4°C. La méthode consiste donc à prendre la mesure de la température tous les matins avant le lever et de la noter sur une courbe. Les rapports sexuels non protégés sont autorisés 24 heures après cette phase d'élévation de la température. Mais parfois un simple épisode viral peut faire monter la température... (**Moulinot *et al.*, 1997**).

1.3.1.3 Méthode de Billings : Au cours de l'ovulation, la glaire cervicale devient abondante, plus claire, plus fluide et coule plus facilement. La méthode consiste à examiner la modification de la consistance et de l'élasticité de la glaire. Les rapports sexuels sont autorisés 4 jours après avoir observé ces changements (**Moulinot *et al.*, 1997**).

1.3.1.4 Tests d'ovulation : Ce sont des lecteurs (type lecteur de glycémie) qui, à l'aide d'une bandelette plongée dans les urines du matin, permettent de mesurer la quantité d'hormones fabriquées par les ovaires. Ils déterminent alors les jours d'abstinence. Ces tests ne sont pas remboursés et sont disponibles en pharmacie (**Moulinot *et al.*, 1997**).

1.3.1.5 Méthode du retrait : Cette technique, nécessitant que l'homme se retire du vagin de sa partenaire avant d'avoir éjaculé, est utilisable pour les couples qui n'ont pas d'autres moyens de contraception à leur disposition (**Moulinot *et al.*, 1997**).

1.3.1.6 Méthode MAMA (Méthode d'Allaitement Maternel et d'Aménorrhée) : L'allaitement peut être utilisé comme une méthode contraceptive pendant les 6 premiers mois qui suivent un accouchement. En effet, la succion du sein par le bébé entraîne la production d'une hormone, la prolactine, qui bloque l'ovulation. Cependant, cette méthode est contraignante puisqu'elle suppose pour être efficace, un allaitement exclusif (au moins 6 tétées par jour, pas plus de 4h entre chaque tétée le jour et pas plus de 6h entre chaque tétée la nuit) et l'absence de règles (**Moulinot *et al.*, 1997**).

1.3.2 Les contraceptifs hormonaux

1.3.2.1 La contraception hormonale œstroprogestative

Ce sont des comprimés ou dispositifs contraceptifs associant un œstrogène et un progestatif de synthèses qui ont des actions proches de celles des œstrogènes et de la progestérone naturelles sécrétées par les ovaires. Aussi, leur action contraceptive résulte de trois actions complémentaires au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire, de la glaire cervicale et de l'endomètre (**Jean-Yves Nau, 2013**).

1.3.2.1.1 Pilule : Aussi appelée pilule combinée, la pilule œstroprogestative est de loin la plus prescrite en France. Mais c'est dans une seconde partie que nous aborderons plus en détail ce moyen de contraception (**Jean-Yves Nau, 2013**)



Figure 16: Pilule de troisième génération (**Jean-Yves Nau, 2013**)

1.3.2.1.2 Patch : Evra® est la seule spécialité contraceptive œstroprogestative transdermique actuellement disponible. Il s'agit d'un patch carré mesurant 4,5 cm de côté qui libère quotidiennement 20µg d'éthinylestradiol et 150µg de norelgestromine, principal métabolite du Norgestrel. Le patch s'applique n'importe où sur une peau sèche non lésée et sans poil, sauf sur les seins. Il est posé chaque semaine pendant 3 semaines consécutives suivies d'une semaine sans patch pendant laquelle les règles surviennent. Il n'est pas remboursé par l'Assurance Maladie (**Robert A et al., 2007**).



Figure 17: Patch hormonal (**Robert A et al., 2007**)

1.3.2.1.3 Anneau vaginal : L'anneau Nuvaring® délivre 120 µg d'etonogestrel (progestatif de 3ème génération) et 15 µg d'éthinylestradiol par 24 heures.

L'anneau est placé dans le fond du vagin pendant 3 semaines puis il doit être retiré une semaine afin de permettre l'hémorragie de privation.

Il a les mêmes contre-indications que la pilule oestro-progestative. Son intérêt par rapport à la pilule est d'améliorer les problèmes d'observance.

Si l'anneau reste en dehors du vagin plus de 3 heures, son efficacité diminue, il faut alors appliquer les mêmes règles que pour un oubli de pilule de plus de 12 heures (Collinet P *et al.*, 2006).



Figure 18: Anneaux vaginal(Collinet P *et al.*, 2006)

1.3.2.2 La contraception hormonale progestative

Constituée uniquement d'un progestatif de synthèse faiblement dosé, la contraception progestative aussi appelée microprogestative, est principalement indiquée en cas de contre-indication à l'administration d'œstrogènes. Le mécanisme d'action des progestatifs :

- effets périphériques : modification de la glaire, modification de l'endomètre rendant impropre l'implantation de l'embryon.
- l'inhibition de l'ovulation est plus ou moins obtenue en fonction du dosage et du type de progestatifs (Sidney S, 2002; Cooper WO, 2012).

1.3.2.2.1 Pilule: Il en existe 2 : Desogestrel (Cérazette®), et Levonorgestrel (Microval®), cette dernière est la seule remboursée. L'inhibition de l'ovulation n'est pas complète avec ces pilules mini-dosées, la sécrétion de FSH et LH persiste. Elles sont administrées en continue, il n'y a pas d'hémorragie de privation mais les spotting sont fréquents.

-Un oubli de plus de 3 heures pour Microval® expose à un risque de grossesse.

-Un oubli de plus de 12 heures pour Cerazette® expose à un risque de grossesse (**Lideggard, 2009; Lokkegaard, 2011**).

1.3.2.2 Implant sous cutané : L'implant progestatif, NEXPLANON®, est un petit bâtonnet cylindrique en plastique, de 4 cm de long sur 2 mm de diamètre implanté sous anesthésie locale dans la partie interne du bras. Son principe actif est l'étonogestrel (ENG), progestatif de troisième génération (Figure 4) et sa durée d'action est de 3 ans. L'aménorrhée est obtenue dans 1/3 des cas. L'effet contraceptif est immédiat quand l'implant est inséré dans les 5 premiers jours du cycle et disparaît dans la semaine suivant le retrait (**Sophie CATTEAU-JONARD, 2017**).



Figure 19: Implant sous cutané (**Sophie CATTEAU-JONARD, 2017**)

1.3.2.2.3 Injection: Il n'en existe qu'un : le Dépo-Provera®, dépo-médroxyprogestérone acétate à la dose de 150mg tous les 3 mois. Ses avantages sont : sa durée d'action, sa facilité d'utilisation. Les inconvénients sont une modification du métabolisme lipidique, une irrégularité menstruelle voire une aménorrhée, un retour retardé à la fertilité, une ostéogénie.

En 2006, l'OMS est toujours favorable à cette méthode très utilisée dans de nombreux pays, notamment aux Etats-Unis où elle est la 3ème méthode contraceptive réversible utilisée après le préservatif et la pilule.

En France la contraception progestative injectable reste très peu utilisée (**Direction Générale de la santé, 2007**).

1.3.3 La contraception intra utérine

Il en existe de 2 types : les DIU au cuivre et les DIU délivrant un progestatif. Le DIU peut être proposé aux nullipares. Il peut être posé à tout moment du cycle (en s'assurant qu'il n'y a pas de grossesse en cours) mais est posé préférentiellement entre J1 et J5 car le col est un peu ouvert au moment des règles ce qui rend la pose moins douloureuse.

Le DIU ne doit pas être posé avant 4 semaines dans le post-partum. En revanche il peut être posé immédiatement après une IVG. Il sert également de contraception d'urgence si il est posé dans les 5 jours après le rapport sexuel .Il est posé pour une durée de 5 ans **(Cngof, 2008)**.

1.3.3.1 Stérilet au cuivre (Le DIU au cuivre) :Le cuivre est toxique pour l'ovule et les spermatozoïdes, ainsi que pour la glaire cervicale (le cuivre inhibe ainsi la pénétration des spermatozoïdes).

Le DIU provoque une action inflammatoire au niveau de l'endomètre, ce qui a un effet anti-implantatoire**(Cngof, 2008)**.

1.3.3.2 Stérilet hormonal :Le seul commercialisé est Miréna® au levonorgestrel (progestatif de synthèse).La libération intra-utérine de lévonorogestrel inhibe la croissance de l'endomètre, entraîne un épaissement de la glaire cervicale la rendant impropre aux spermatozoïdes. A ces mécanismes s'ajoute la réaction inflammatoire empêchant la nidation. Mirena® a en plus de son effet contraceptif un intérêt thérapeutique, en particulier dans les ménorragies fonctionnelles, l'endométriose et l'adénomyose **(Cngof, 2008)**.



Figure 20: DIU hormonal **(Cngof, 2008)**

1.3.4 La contraception locale

1.3.4.1 Spermicides : Ce sont des substances qui sont insérées dans le vagin sous forme d'ovule, de crème, de capsule , de comprimés, d'éponges et qui ont une activité spermicide. Elles doivent être insérées avant le rapport sexuel et leur durée d'action va de 3 à 10 heures. Ils peuvent être utilisés seuls ou en association avec le diaphragme ou la cape cervicale. Les spermicides disponibles en France sont commercialisés sous les noms : Alpagelle® et Pharmatex (Cngof, 2008).

1.3.4.2 Diaphragme : Le diaphragme est en silicone en France. Il doit être utilisé en association avec des spermicides. Plusieurs tailles existent, le médecin doit évaluer la taille adaptée à la patiente. Il est placé en diagonal le long du vagin, il recouvre la paroi antérieure de celui-ci et le col utérin. Le diaphragme doit être posé avant chaque rapport sexuel et doit être retiré 6 heures après. Le diaphragme ne doit pas être gardé plus de 24 heures dans le vagin. Il s'agit d'une méthode peu onéreuse (on peut utiliser le même diaphragme pendant 1 an) mais elle est contraignante. Il semble diminuer le risque du CIN dû à l'HPV mais ne protège pas contre le VIH (Gronier H et al ; 2011).



Figure 21: Contraception par diaphragme (Gronier H *et al.*, 2011)

1.3.4.3 Cape cervicale : Elle est encore moins utilisée que le diaphragme. Elle est également en silicone en France. Elle se place sur le col utérin comme un dé à coudre. L'utilisation

concomitante de spermicide est nécessaire pour obtenir un effet contraceptif. Le taux d'échec est plus important chez les multipares que les nullipares (**Gronier H et al.,2011**).



Figure 22:Cape cervicale (**Gronier H et al.,2011**)

1.3.4.4 Préservatif féminin : Seuls moyens efficaces pour lutter contre les infections sexuellement transmissibles. Ils sont à usage unique. Le préservatif féminin, Femidon® le plus souvent en polyuréthane ou en nitrile lubrifié, doit être placé plusieurs heures avant le rapport sexuel (**Gronier H et al., 2011**).



Figure 23:Préservatif féminin d'après (**Gronier H et al., 2011**)

1.3.5 La stérilisation (contraception définitive)

La stérilisation à visée contraceptive est autorisée par la loi depuis le 4 juillet 2001. Seules les personnes majeures peuvent demander une stérilisation. Le choix doit être libre et éclairé, les informations doivent être explicitées par oral et par écrit. La stérilisation doit être présentée comme irréversible.

Un délai de 4 mois doit être respecté après la première consultation pour procéder à une stérilisation. Après ce délai de 4 mois, la personne doit confirmer par écrit sa volonté de procéder à une stérilisation. Cet acte peut être réalisé dans un établissement de santé (hôpital, clinique). La stérilisation comprend la ligature des trompes et la vasectomie.

Nous n'aborderons ici que la ligature des trompes puisqu'il s'agit de la stérilisation féminine.

Il existe 2 méthodes pour la ligature des trompes :

- L'occlusion immédiate. Les différentes techniques sont la ligature, la section, l'électrocoagulation, la pose de clip ou d'anneau pinçant les trompes. Différentes voies d'accès sont envisageables : coelioscopie, laparotomie lors d'une autre intervention (césarienne par exemple), incision dans le fond du vagin.
- L'occlusion progressive des trompes : la technique Essure®. Elle consiste en la mise en place de micro-implants dans les trompes qui vont entraîner une fibrose en 3 mois. Cette technique a l'avantage d'être pratiquée par les voies naturelles en hystérocopie avec diminution du risque lié à l'anesthésie. Elle n'est efficace qu'au bout de 3 mois (il est donc nécessaire d'utiliser un autre moyen de contraception pendant 3 mois). Au terme de ce délai, un contrôle de l'occlusion doit être réalisé par une échographie pelvienne. L'efficacité de la ligature de trompes est de 99%.

Les complications post-opératoires sont rares et souvent bénignes : douleurs abdominales passagères. Il existe néanmoins un risque de grossesse-extra-utérine si la ligature des trompes échoue et compte tenu des lésions des trompes (**Graesslin Oet al., 2005**).

2. Objectifs et impacts des contraceptifs oraux et hormonaux sur le cancer du sein

L'objectif de la pilule contraceptive est de permettre aux femmes de réguler leur fertilité et de limiter ainsi le risque de grossesse non prévue avec tout ce que cela peut induire... Les pilules contraceptives utilisent de faibles doses d'hormones de synthèse afin d'empêcher

l'ovulation, de limiter les chances d'implantation d'un embryon dans l'utérus et de limiter le pouvoir fécondant des spermatozoïdes.

Par contre les risques de cancers liés à la prise d'une contraception ont été évalués dans le cadre d'études observationnelles (cas - témoin ou de cohorte).

Exemple : Le Cancer du sein : Concernant la pilule oestroprogestative, la grande majorité des études ne retrouve pas d'augmentation significative du risque de cancer du sein comme cela a été démontré par un groupe d'expert (**Cibula *et al.*, 2010**).

2.1 OEstroprogestatifs

Une minorité d'études mettent en évidence un discret sur-risque de cancer du sein en cours de prise de contraception oestroprogestative (surtout en cas de prise prolongée), avec un risque relatif situé entre 1,2 et 1,6 selon les études (**Kumle M *et al.*, 2002**).

Dans ces mêmes études, ce léger sur-risque diminue après l'arrêt pour rejoindre finalement celui des non utilisatrices de pilule (**Cibula, *Det al.*, 2010**).

A partir des données de la méta-analyse d'Oxford (**Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 1996**), on peut estimer que la prise d'une contraception orale pendant 5 ans de 25 à 29 ans entraînerait 4,7 cas (2,7–6,7) supplémentaires de cancer du sein pour 10 000 femmes pendant la durée de la prise, et pour les 10 années qui suivent (**Pragout *Det al.*, 2018**).

2.2 Microprogestatifs

Les données sont moins nombreuses en ce qui concerne les microprogestatifs par voie orale. La méta-analyse d'Oxford (**Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 1996**), retrouvait (pour des effectifs beaucoup plus faibles) un niveau de risque comparable à celui des oestropro-gestatifs (RR 1,17 _ 0,09, p = 0,06).

Une étude de cohorte Suédoise (**Kumle M *et al.*, 2002**) retrouve une augmentation du risque à la limite de la significativité (RR 1,6 (1,0–2,4)) pour les utilisatrices en cours ou récente. D'autres études ne retrouvent pas d'augmentation du risque lié à la prise de microprogestatifs, y compris pour des durées de prise de plus de 3 ans (**Pragout *Det al.*, 2018**).

2.3 DIU

Peu d'études se sont penchées sur un rôle éventuel, mais peu probable, de ce mode de contraception. Une étude sur la contraception a été menée à Shanghai sur 79942 femmes incluses entre 1997 et 2000 (**Dorjgochoo T et al 2009**).

Sur les 2250 cancers apparus, 558 étaient des cancers du sein. Une tendance à la diminution du risque de survenue d'un cancer du sein a été observée pour les longues utilisatrices (≥ 14 ans) [HR : 0,80 ; IC95 : 0,62- 1,02] et chez celles qui avaient commencé à utiliser le DIU avant 30 ans (HR : 0,84 ; IC95 : 0,64 -1,09) (**Marc E et al., 2012**)

Partie II : Étude Expérimentale

Chapitre V

Matériel et méthodes

1. Considération éthique.....	58
2. Objectifs.....	58
3. Lieu d'études.....	58
4. type d'étude	59
5. Les critères d'inclusion	59
6. Etude épidémiologique.....	60

Chapitre V

Matériel et méthodes

1. Considération éthique

Les patientes n'étaient incluses qu'après leur consentement, l'anonymat sera préservé avec l'attribution de code à chaque patientes.

La confidentialité des données recueillies à la suite des fiches d'enquête épidémiologie individuelles remplies par nous-mêmes et dont un modèle se forme questionnaire est porté en annexe.

2. Objectifs

L'objectif principal de l'étude était de définir si la prise de moyen contraceptifs oraux c'est un facteur de risque parmi les autre facteurs qui provoque le cancer du sein.

Et si les antécédents pathologique et familiale joue un rôle principal dans le cancer du sein chez les femmes à l'âge de la procréation.

3. Lieu d'études

L'étude a été menée au niveau de centre anti –cancéreuse au service oncologie médicale et le service radiothérapie, et maternité au niveau service Grossesse Haut Risque (GHR) et service Génécologie, à Sidi-Bel-Abbès, Algérie.

3.1 Description du centre anti cancéreux

Le centre anti-cancer (CAC) de Sidi Bel-Abbès, mis en service en 2017, avec une capacité d'accueil de 120 lits contribue, avec ses moyens modernes, à atténuer la tension exercée sur les établissements similaires d'Oran et de Tlemcen à vocation régionale.

Depuis son ouverture, 2.178 malades ont été pris en charge au service de radiothérapie et 1.544 autres au service de chimiothérapie alors que 3.120 dossiers ont été déposés à la cellule d'écoute, selon les données statistiques présentées par la direction de l'établissement.



Figure 24: Photo de centre Anti-cancéreuse de Sidi Bel-Abbès

4. Type d'étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique rétrospective, effectuée sur 100 patientes à l'âge de procréation atteindre le cancer du sein et 100 patientes de cas témoins qui utilisent les contraceptifs.

5. Les critères d'inclusion

Ce travail rentre dans le cadre d'une étude épidémiologie rétrospective, à propos d'une série de 200 patientes à l'âge de procréation : 100 cancéreuses et 100 patientes non cancéreuses.

6. Etude épidémiologique

Étude épidémiologie devrait être réalisée sur 200 femmes en totale à l'âge de la procréation qui ont déjà administré les contraceptifs oraux.

Nous avons effectué le stage pour préparer un mémoire de master 2 en BPR, présenté par Mlle BELAL Hafida et Mlle LAHFFAR Ikram.

Pour réaliser ce travail nous avons préparées :

- Un questionnaire pour les femmes cancéreuses au niveau service Oncologie Médicale et le service Radiothérapie [**Annex1**].
- Un questionnaire pour les femmes non cancéreuses au niveau service **GRH** (Grossesse Haut Risque) et service Gynécologie [**Annex2**].

6.1 Population étudiée

Selon l'étude rétrospective qui a été réalisé par (Hunter, D.J *et al.*, 2010)

6.1.1 Méthode de travail

6.1.1.1 Etude descriptive des facteurs de risque

Pour cet effet, un questionnaire a été élaboré comportant plusieurs paramètres présents dans le lieu liés aux facteurs de risque de cancer du sein

Chapitre VI

Résultats et discussion

1. Résultats et Discussion	62
----------------------------------	----

Chapitre VI

Résultats et Discussion

1. Résultats et Discussion

Vue la force majeure du problème sanitaire par lequel passe le monde à cause de la pandémie Covid-19, la réalisation de notre étude a été interrompue et de ce fait aucun résultat n'est présenté.

Dans ce chapitre nous allons présenter les résultats obtenus dans une étude similaire sur une durée de 3 années, mémoire de master en science biologique, Université Mouloud Mammeri Tizi-Ouzou. 2012-2013.

1.1 L'âge

L'âge des patients varie entre 16 et 80 ans avec une moyenne d'âge de 46 ans, la tranche d'âge la plus touchée est celle des patientes âgées entre 35 et 54, elle représente 65% de notre population. En effet, la tranche d'âge la plus représentée est celle de 45 à 54 ans (37%), suivi de la tranche 35 à 44 ans avec un pourcentage de 27 % (**figure 25**).

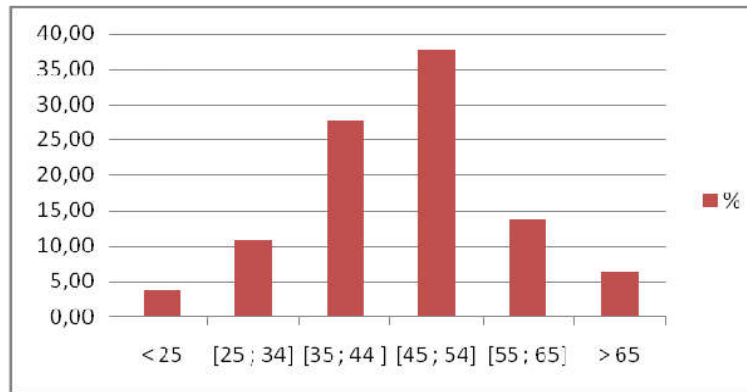


Figure 25: Répartition des patientes par tranche d'Age (Université Mouloud Mammeri Tizi-Ouzou. 2012-2013)

L'âge est le facteur de risque le plus important vis-à-vis du cancer du sein. De nombreuses études épidémiologiques prouvent que l'incidence augmente avec l'âge. La tranche, d'âge la plus touchée par la maladie est entre 45 à 60 ans selon (Gouadfel et Badis ,2011), et entre 45 à 65 ans selon Emilie (2015).

Mais, selon la population étudiée, la tranche d'âge la plus touchée par la maladie est de 35 à 54 ans. La fréquence du cancer du sein chez les patientes de moins de 35 ans est de 0.2% selon (McAree &al, 2010). Mais, la fréquence du cancer du sein de cette population est de 14.5%. Donc, le cancer du sein dans notre population touche les femmes de jeune âge.

Deux autres facteurs reproductifs importants pour la survenu de cancer du sein sont la parité et l'allaitement, les patientes des tranches d'âge la plus touchées par le cancer du sein ayant aussi les conditions favorable protecteur contre la maladie, parle de 32/36 patientes qui ont des enfants pendant plus de 12 mois.

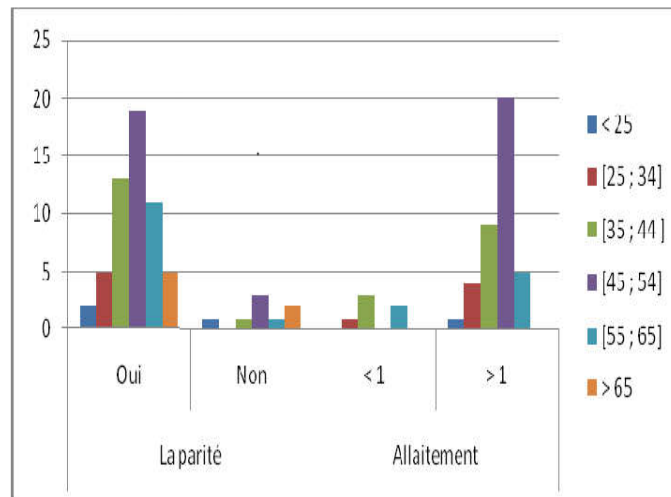


Figure 26: Répartition des tranches d'âge par rapport à la parité et l'allaitement(Université Mouloud Mammeri Tizi-Ouzou. 2012-2013)

L'allaitement et la parité sont des facteurs protecteurs contre le cancer du sein. Les femmes qui ont au moins une grossesse à full-term ont, en moyenne, environ 25% de réduction de risque de cancer du sein. D'autres études de **CGHFBC (2002)** montrent une diminution de 4.3% de risque relatif de cancer du sein pour chaque 12 mois d'allaitement.

La population étudiée ne reflète pas ces résultats, puisque 55/63 femmes, soit 87% de nos patiente ont au moins une grossesse à full-term, et 39/45 femmes soit 86% allaitent plus de 12 mois.

1.2 Indice De La Masse corporelle (IMC)

Le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC) nous a permis de classer les individus en trois groupes : les normaux ($IMC < 25$), les sur poids surpoids ($25 \leq IMC < 30$) et les obèses ($IMC \geq 30$)

Dans cette étude, 37% des patientes présentent un état de surpoids et 36% sont obèses. La répartition des tranches d'âge par apport à l'IMC indique que 58% des patientes en surpoids, et 73% des

patientes sont obèses. Répartition qui concerne la tranche d'âge la plus touchée par le cancer du sein.

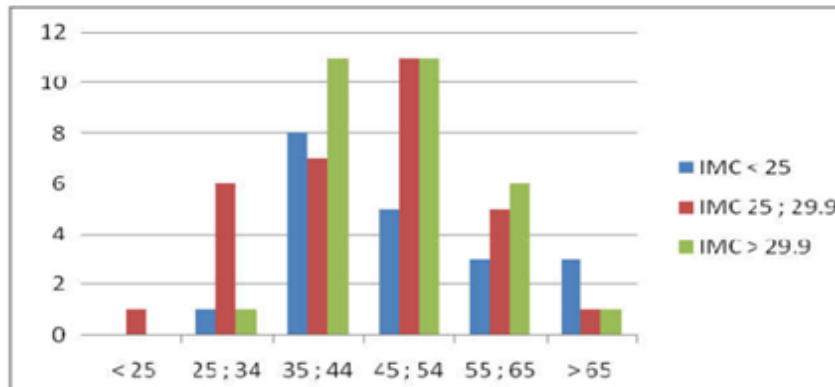


Figure 27: Les tranches d'âge par apport à l'IMC (Université Mouloud Mammeri Tizi-Ouzou. 2012-2013)

On discute que de nombreuses études montrent une tendance similaire à celle dite précédemment, selon **Julie (2012)**. Il observe une diminution de HR (Hazard Ratio) chez les femmes en surpoids jusqu'elles soient ménopausées ou non et une augmentation du HR chez les femmes en surpoids jusqu'elles soient ménopausées ou non.

Dans cette étude, 73% des patientes et 75% des femmes appartiennent à la tranche d'âge la plus touchée par la maladie présentant un état de surpoids et obésité qu'elles soient ménopausées ou non.

1.3 Les facteurs hormonaux

Dans cette population, 59.1% des patientes n'ont pas pris de contraceptifs durant leur vie, et les autres (40.9%) ont pris des contraceptifs avec une durée variant de 12 mois à 20 ans. On a remarqué aussi qu'un nombre très important de patientes qui n'ont pas pris la contraception sont RH+ et présentent un cancer du sein de classe Luminal A, qui est caractérisé par l'expression des RH (**Figure28**).

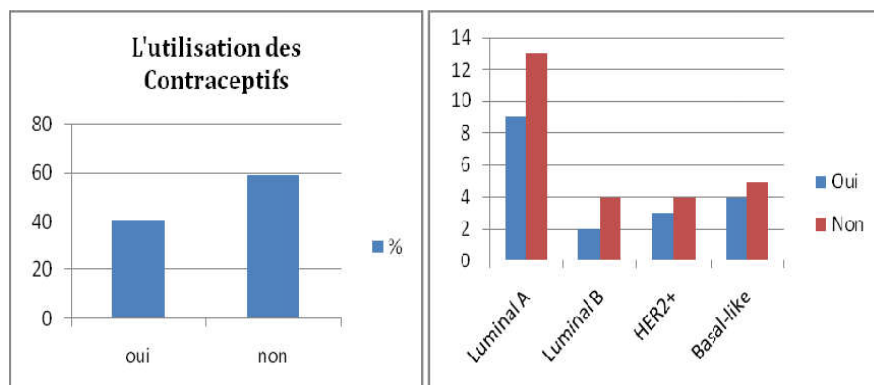


Figure 28: répartition des patientes selon leur utilisation des contraceptifs par rapport leur statut hormonal (**Université Mouloud Mammeri Tizi-Ouzou. 2012-2013**)

Nous avons vu dans la revue bibliographique que le risque de cancer du sein augmente suite à l'utilisation actuelle des pilules contraceptives, mais ce risque disparaît 10 ans après l'arrêt de son utilisation. Dans notre population, environ 60% de nos patientes n'ont jamais pris de pilules contraceptives, on ne voit aucune association positive de l'utilisation des contraceptifs avec les facteurs pronostiques ou à haut risque tel que l'âge.

Donc on peut conclure que ce facteur n'a pas un grand effet sur la survenue de cancer du sein chez nos patientes.

1.4 Facteurs génétiques

Il s'agit ici de la consanguinité et des antécédents familiaux liés au cancer du sein. 17 patientes (25.8%) de notre population ont un antécédent familial lié au cancer du sein, et 14 patientes (14.6%) ont une consanguinité du 1^{er} degré. 5 patientes (10%) ont une consanguinité et un antécédent familial à la fois (**Figure 29**).

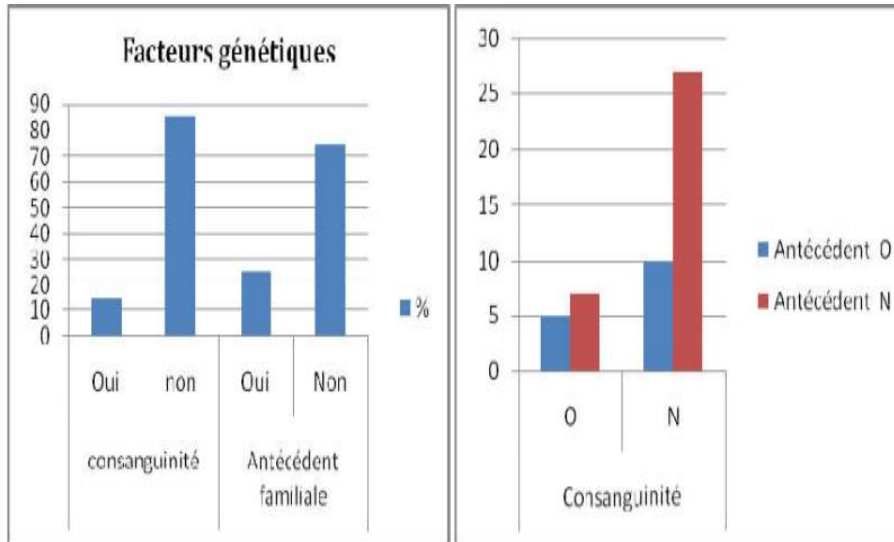


Figure 29: répartition des patientes selon leurs facteurs génétiques (Université Mouloud Mammeri Tizi-Ouzou. 2012-2013)

Dans notre population, les patientes ayant une histoire familiale présentent un statut hormonal HER2-/RH+ dans 57% des cas, alors que les triples négatives et les triples positives, les statuts dominants dans les cas de cancer héréditaire et familiaux, ne présente que 15 d »s cas parmi nos patientes. 14 de nos patientes présentent un statutHER2+/RH- et 14 présentent le statut HER2-/RE-/RP+.

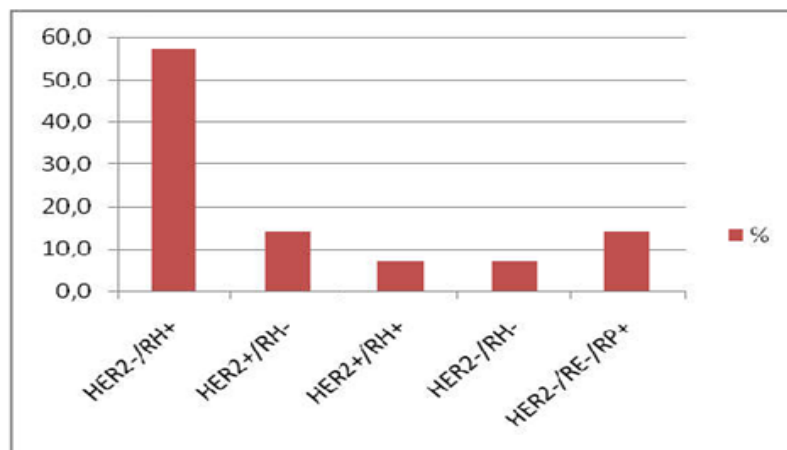


Figure 30: statut hormonal chez les patientes avec une histoire familial(Université Mouloud Mammeri Tizi-Ouzou. 2012-2013)

Dans cette population, 35% des patientes qui présentent une histoire familiale du cancer du sein ont un facteur de consanguinité. Cette fréquence est en discordance avec la fréquence de la population générale, qui varie entre 50 à 60%. Selon (**Belghar et al., 2009**) un 1er degré de consanguinité est présenté chez environ 58% des patientes qui présentent une histoire familiale du cancer du sein

1.5 Antécédents personnels et pathologiques

Dans cette étude, de 35 patientes (25%) qui ont les informations concernant les antécédents personnels et pathologique, 9.5% sont diabétiques, 12% avec hypertension et 3% avec un antécédent des maladies bénignes du sein, et on trouve un seul cas avec un autre cancer (Hodgkin lymphome).

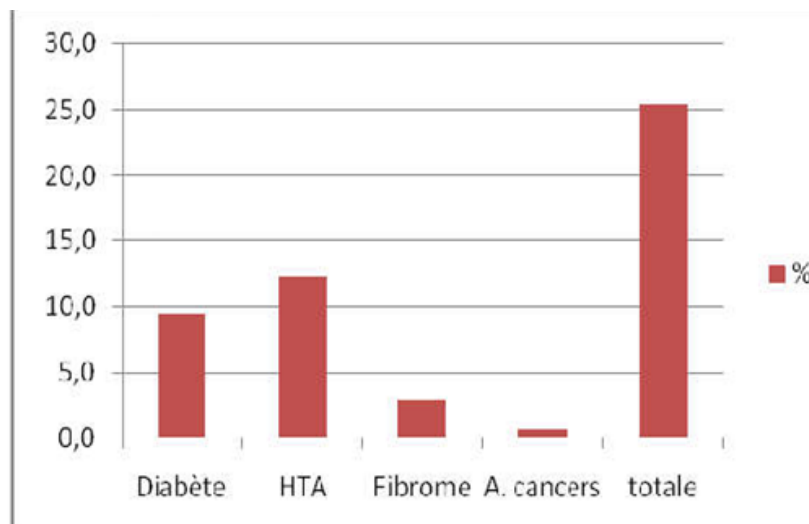


Figure 31: Répartition des patientes par rapport aux antécédents personnels et pathologiques (Université Mouloud Mammeri Tizi-Ouzou. 2012-2013)

Puisque le diabète et le cancer du sein sont affectés par l'obésité, la répartition de nos patientes par rapport aux IMC et antécédents pathologiques montre que nos patientes diabétiques présentent un état de surpoids et d'obésité, et aussi celles qui ont des antécédents de maladies bénignes du sein.

On discute que pour 25% de notre population, on a remarqué que l'hypertension artérielle est l'antécédent le plus présent par sa fréquence 12.3% suivi par le diabète 9.5%, (nos patientes

diabétiques présentant un état de surpoids et d'obésité). On a trouvé un seul cas de cancer de sein radio-induits survenu après la maladie de hodgkin, 8 cas selon (**Guendouz et al.,2011**).

Conclusion

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme, il est une pathologie multifactorielle mettant en évidence des facteurs génétiques environnementaux et nutritionnels, il peut survenir chez n'importe quelle femme de la population générale chez laquelle on trouve l'accumulation de plusieurs facteurs de risque.

Une utilisation à long terme des contraceptifs oraux est associée à une augmentation du risque de cancer du sein dans la population générale. Cependant, cet accroissement de risque chute dès l'arrêt de la consommation, de sorte que, dix ans après l'utilisation, aucune augmentation significative de risque n'est manifestée.

Le risque de cancer du sein associé à l'utilisation des contraceptifs oraux est particulièrement accru chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1 et BRCA2.

Références

- Abrial C, Penault-Llorca F, Mouret-Reynier M, Curé H, Chollet P. (2017). Cancer du sein, 109 émecongres français de chirurgie. *Quand faire de la chimiothérapie neoadjuvante stades II et III*. P26.
- Aft R. (2010). Effect of zoledronique acid on disseminated tumor cells in women with locally advanced breast cancer: *an open label, randomized, phase 2 trial Lancet oncology*; volume 11, issue 5, pages 421- 428.
- Albain KS, Barlow WE, Ravdin PM *et al.* (2009). Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, *node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomisedcontrolled trial. Lancet*; 374: 2055-2063.DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61523-3.
- Alfred Fitoussi. (2010). Chirurgie du Cancer du Sein, Traitement Conservateur, *oncoplastie et reconstruction, Elsevier Masson,Paris, Techniques Chirurgicales Gynécologie* ; p4, 293 pages.
- Ammokrane.I, CANCER Plus de 29000 décès en Algérie en 2018,*OMS., 2018*
- Anatomie hypophysaire et rapport avec l'hypothalamus. (*D'après Netter, The Netter Collection of Medical Illustrations, Nervous System, Part I, Brain, Volume 7, Philadelphia, Elsevier, 2013*).
- Asselah 2007 www.hal.inserm.fr/docs/00/39/23/86/DOC/BulletinK_art.doc.
- BelgharA, Mesli Taleb-Bendib F, Senhadji R, El-kebir FZ. (2009).Recherche d'une mutation dugène BRCA 2 sur des patientes prédisposés au cancer de la glande mammaire. Thèse de magister, Université d'Oran.
- Béliveau R, Gingras D. (2007). Foods that fight cancer: preventing cancer through diet. Toronto, ON: *McClelland & Stewart Ltd*; 53(11): 1905–1911.
- Bertucci, F., Loriod, B., Nasser, V., Granjeaud, S., Tagett, R., Braud, A.-C., Nguyen, C. (2003). Gene expression profiling of breast carcinomas using Nylon DNA arrays. *ComptesRendusBiologies*, 326(10-11), 1039.
- Brann DW, Mahesh VB. (1991). Regulation of gonadotrophin secretion by steroids hormones. *Front Neuroendocrinol*; 12:165–207.
- Cibula, D *et al.* (2010). Hormonal contraception and risk of cancer. *Hum Reprod Update* 16(6): p. 631-50. DOI: 10.1093/humupd/dmq022

- Claus E.B., Risch N., Thompson W. (1991). Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. *Am J Hum Genet*; 48(2):232-42.
- CNGOF, Stérilisation à visée contraceptive définitive, fiche d'information des patientes, juin 2008.
- Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. (2002). Alcohol, tobacco and breast cancer : *collaborative reanalysis of individual data from 64 epidemiological studies, including 64,534 women with breast cancer and 131,348 women without breast cancer*. *Br J Cancer*; 87: 1234-45. [Google Scholar].
- Collège Lyonnais des généralistes enseignants. (2007). Les méthodes contraceptives : *présentation, utilisation, indications, bénéfices et inconvénients* ; 24p.
- Collinet P., Nayama M., Cosson M. (2006). Acceptabilité du système intra-utérin au lévonorgestrel Mirena® 52mg après contraception orale oestroprogestative. *J Gynecol-Obstet Biol Reprod* ; 35 (cahier 1) : 778-784.
- Colma R, To (2008). Le dronique acid with neoadjuvant chemotherapy may boost pathological response in breast cancer patients. *Cancer /oncology; clinical trial / drug trials*; 5(1): 22-35.
- Couch F.J., Weber B.L. (2002). Breast cancer. In: *Vogelstein B., Kinzer K.W. Editors. The genetics Basis of human cancer. USA, New York: Mcgraw-Hill*; 549.
- Courtney S. (2015). The Endocrine System: *Hypothalamus and Pituitary*; 156(11):3882-3884.
- Couzinet B, Schaison G. (1993). The control of gonadotropin secretion by ovarian steroids. *Hum Reprod*; 8:97-101. 26.
- Croce CM. (2008). Oncogenes and cancer; 358: 502-11.
- Crowley WF, Fiticori M, Spratt DI, Santoro NF. (1985). The physiology of GnRH secretion in men and women. *Recent Prog Horm Res*; 41:473-532. 19. Doi: 10.1210/en.2015-1778.
- Doll R. (1992). The lessons of life. *Keynote address to the nutrition and cancer conference. Cancer Res*; 52(7 Suppl):2024s-2029s.
- Dumeaux, V., E. Alsaker, E. (2003). Lund, Breast cancer and specific types of oral contraceptives: *a large Norwegian cohort study. Int J Cancer*; 105(6): p. 844-50.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). (2005). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: *an overview of the randomised trials, Lancet*; vol. 365, n° 9472, 1687-1717.

- Feigelson HS, Calle EE, Robertson AS, *et al.* (2001). Alcohol consumption increases the risk of fatal breast cancer (United States). *Cancer Causes Control*; 12 : 895–902. [Google Scholar]
- Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Mathers, C., Parkin, D. M., Pineros, M., Znaor, A., & Bray, F. (2019). *Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. International Journal of Cancer*, 144(8), 1941.
- Fisher B., Brown A., Mamounas E *et al.* (1997). Effect of preoperative chemotherapy localregional disease in women with operable breast cancer: *findings from National Surgical l Adjuvant Breast and Bowel Project B- 18. J Clin Oncol*; 15:2483-93.
- Fourquet A., Kirova Y., Bollet m.A., Tournat H., Dendale R.,Campana F. (2008). Meta-analyses of the effects of radiotherapy in breast cancer: *the ultimate evidence? Cancer Radiother*; vol. 12, n° 6-7, 554-558.
- Goodman RL, Bittman EL, Foster DL, Karsch FJ. (1981).the endocrine basis of the synergistic suppression of LH by estradiol and progesterone. *Endocrinology*; 109:1414–7.
- Gouadfel Kahina et Badis Kheireddine. contribution à l'évaluation des nouveaux facteurspronostique du cancer du sein et étude rétrospective sur une durée de 3 années, *mémoire de master en science biologique*, Université Mouloud Mammeri Tizi-Ouzou. 2012-2013.
- Graesslin O., Quereux C., Mise Au Point Sur La Contraceptionj *Gynecol Obstet Biol Reprod* 2005 ; Vol. 34: P.529-556.
- Gronier H., Robin G., Dewailly D. (2011). Contraception. *La revue du praticien*; 61:849-857 2.
- Guendouz H, W. Chetibi, A. Abdelouahab, A. Bendib. (2011). Cancer du sein de la femme moinsde 35 ans: étude rétrospective à propos de 612 cas, *Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire, La Lettre du Sénologue* • n° 52.
- Guinebretière J. M. (2006). Cancers canalaire et lobulaire: quelles sont les differences pour l'anatomo-cyto-pathologiste? *In: Cancer du sein. Springer, Paris*, pp 181-191.DOI: 10.1007/2 287- 31109-2_9.
- Hinkula M, Pukkala E, Kyronen P, Kauppila A. (2001). Grand multiparity and the risk of breast cancer:*population-based study in Finland. Cancer Causes Control*; 12: 491–500. [Google Scholar].

- Hsieh C., Trichopoulos D., Katsouyanni K. (1990). Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: *associations and interactions in an international casecontrol study Int J Cancer*; 796-800, 46.
- Jernstrom H., Lubinski J., Lynch H.T., Ghadirian P., Neuhausen S., Isaacs C., *et al.* (2004). Breast -feeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*; 1094-1098, 96.
- John E.M., Miron A., Gong G. (2007). Prevalence of pathogenic BRCA1 mutationcarriers in 5US racial / ethnic groups. *JAMA*, 298: 2869-2876.
- Kaur JS. (2000). Migration patterns and breast carcinoma. *Cancer*;88: 1203–6. [Google Scholar].
- Kierszenbaum. (2006). Histologie et biologie cellulaire. *Une introduction d'anatomie pathologique. Rue de Minimes 39, B-1000 Bruxelles: de boeck université.*P617.
- Kumle, M., *et al.* (2002). Use of oral contraceptives and breast cancer risk: The Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 11(11): p. 1375-81.
- Layde PM, Webster LA, Baughman AL, *et al.* (1989). The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer. Cancer and steroid hormone study group. *J Clin Epidemiol*; 42 : 963–73. [Google Scholar].
- Léger J. Hypophyse. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris). 2010;Pédiatrie.
- LIDEGGARD, LOKKEGAARD, Risk of venous thromboembolism from use of oral,contraceptives containing defferent progestogens and oestrogen doses/ Danish cohort, 2001-2009, *BMJ* Oct 2011.
- Malone HR. (2017). Hypothalamus Anatomy. Medical societies: *American Association ofNeurological Surgeons, Congress of Neurological Surgeons.*
- Mathalien C., *et al.* (1997). Examen clinique du cancer du sein EMC, *gynécologie*; 1, 4, 5,7et 8.
- McAreeB, O'Donnell ME, Spence A, Lioe TF, McManus DT. (2010). Spence RA. Breast cancer in women under 40 years of age: a series of 57 cases Northern Ireland. *Breast*; 19: 97-104.
- Ministère de la santé. (2003). Circulaire DGS/DS 6D n°2003-71 *Neurological Surgeons, Congress of Neurological Surgeons.*
- Moinfar. (2007). Essentials of diagnostic breast pathology. *Pratical approach. Springerverlag Berlin Hiedelber*; 496p.

- Moulinot et al. (1997). Science sanitaire et sociale, éd. Foucher, Paris.
- Mtawali G., Pina M., Angle M., Murphy C. (1998). Le cycle menstruel et sa relation avec les méthodes contraceptives [Document électronique]. Chapel Hill, INTRAH, Projet PRIME.
- Namer M., Gligorov J., Luporsi E., *et al.* (2005). Cancer du sein: *Recommandations pour la pratique clinique, Oncologie* ; p 342-379.
- Nkondjock, A., &Ghadirian, P. (2005). *Facteurs de risque du cancer du sein. Médecine/sciences, 21(2), 175–180.* doi:10.1051/medsci/2005212175.
- OMS, *La planification familiale et ses composantes*, éd. OMS, 1985, Genève.
- Perry, N., Broeders, M., de Wolf, C., Tornberg, S., Holland, R., & von Karsa, L. (2007). European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition--summary document. *Annals of Oncology, 19(4), 614–622.* doi:10.1093/annonc/mdm481.
- Pharoah PD, Day NE, Duffy S, *et al.* (1997). Family history and the risk of breast cancer: *a systematic review and meta-analysis. Int J Cancer; 71: 800–9.* [Google Scholar].
- Pierga Y, chimiothérapie néoadjuvante du cancer du sein : Lettre du cancérologue année 2011.
- Puddu M., Tafforeau J. (2005). Opportunité de dépistage du cancer du sein chez les femmes de 40 à 49ans: *état des connaissances et données disponibles pour le développement d'une politique de santé en Belgique.* Bruxelles (Belgique) ; P268.
- Robert A., Hatcher *et al.*, Elément de la technologie contraception, *Johns HOPKIN*, 2000, Québec.
- Russo J, Hu YF, Yang X, Russo IH. (2000). Developmental, cellular, and molecular basis of human breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr; 17–37.* [Google Scholar].
- Sakheri S. (2015). Chimiothérapie néoadjuvante associée à l'acide zolideronique dans le cancer du sein localement avancée. *Thèse de doctorat en sciences médicales, université Mouloud Mammeri de Tizi Ouzou* ; p185.
- Sardanelli F, Boetes C, Borisch B *et al.*(2010). Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer; 46: 1296–1316.*
- Schally AV, Arimura A, Baba Y, Nair RM, Matsuo H, Redding TW *et al.*(1971). Isolement et propriétés de la FSH et l'hormone libérant la LH. *BiochemBiophysRes Commun.; 43 (2): 393–9.*

- Sidney S., Cooper W.O. Recent combined hormonal contraceptives and the risk of thromboembolism and other cardiovascular events in new users, *Contraception* Oct2012.
- Sophie CATTEAU-JONARD. Contraception progestative. 2017.
- Soules MR, Steiner RA, Clifton DK, Cohen NL, Aksel S, Bremner WJ. (1984). Progesterone modulation of pulsatile luteinizing hormone secretion in normal women. *J Clin EndocrinolMetab*; 58:378–83.
- Vale W, Rivier C, Hsueh H, Campen C, Meunier H, Bicsak T, *et al.* (1988). Chemical and biological characterization of the inhibin family of protein hormones. *Rec Prog HormRes*; 44:1–34.
- Véronique M. (2010). Manuel de techniques d’anatomo-cytopathologie théorie et pratique. *Elsevier Masson SAS*. P183.
- Welt CK, Martin KA, Taylor AE, Lambert-Messerlian GM, Crowley WF, Smith JA, *et al.* (1997). Frequency modulation of follicle-stimulating hormone (FSH) during the lutealfollicular transition: *evidence for FSH control of inhibin B in normal women*. *J Clin Endocrinol Metab*;82:2645–52.
- Wildt L, Hausler A, Marshall G, Hutchison JS, Plant TM, Belchetz PE, *et al.*(1981). Frequency and amplitude of gonadotropin-releasing hormone stimulation and gonadotropin secretion in the Rhesus monkey. *Endocrinology*;109:376–85.
- World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. (1997). Expert report. Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective. *Washington, DC : American Institute for Cancer Research*. [Google Scholar].
- Ying S-Y. (1988). Inhibins, activins and follistatins: *gonadal proteins modulating the secretion of FSH*. *EndocrRev*;9: 267–93. 37.
- Yu H. (1998). Alcohol consumption and breast cancer risk. *JAMA*; 280 : 1138–9. [Google Scholar].
- Zaki H.M, Garba-Bouda O, Garba S.M, Nouhou H. (2013). Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer du sein au Niger. *J. Afr. Cancer*, DOI 10.1007/s12558013-0274

ANNEXE 1

Le code:

Age:

Poids (kg):

Tailles (m):

Quel est votre niveau d'étude ?

1) Vous habitez en milieu :

- Rural
- Urbain

3) A ce que vous avez des antécédents pathologiques, si oui indiquez –les

- Oui
- Non

Si oui indiquez –les

4) Qu'elle est le type de traitement de cette pathologie ?

5) A quelle date a été diagnostiqué ce cancer ?

6) Etait-ce la première fois que l'on vous diagnostiquait un cancer ?

- Oui
- Non

7) Quel(s) type(s) de traitement(s) avez-vous suivi ?

- Chirurgie
- Radiothérapie(s) ou Chimiothérapie(s)
- Hormonothérapie
- Immunothérapie et anti-antigéniques
- Plusieurs choix sont possibles

8) à ce que vous avez une présence de cancer du sein chez l'un des membres de la famille ?

- Oui
- Non

9) Avant la découverte de votre cancer, avez-vous essayé d'avoir un (des) enfant(s) ?

- Oui
- Non

10) Combien d'enfants avez-vous eu ? Précisez les années de naissance des enfants : Séparez chaque année de naissance par une virgule (exemple: 1995, 1998, 200)

11) Quel type d'allaitement pratiquez-vous après votre accouchement ?

- Maternel sacré
- Artificiel sacré
- Mixte

12) Avant la découverte de votre cancer avez-vous consulté ou eu des traitements pour des difficultés de procréées ?

- Oui
- Non

13) Quel type de contraception utilisez-vous

- Contraception hormonal (pilule, implant, anneau vaginal, patch...)
- Contraception sans hormones (préservatif et DIU au cuivre)
- Méthode dite naturelle (Ogino-Knaus, Méthode Billings, Lady-Comp)
- Allaitement
- Gel spermicide
- Autre

14) Pourriez-vous me dire si la prise du moyen contraceptif utilisé est votre choix personnel?

- Oui
- Non

15) Avez-vous déjà essayé d'autres moyens de contraception que vous utilisez maintenant ? Lequel

- Oui
- Non

16 l'âge de la puberté

-Avez-vous eu des effets secondaires? Si oui citez –les

ANNEXE 2

Code :

Age:

Poids (kg):

Tailles (m):

1) Quel est votre niveau d'étude ?

2) Vous habitez en milieu :

- Urbain
- Rural

3) A ce que vous avez des antécédents pathologiques ?

- Oui
- Non

-Si oui indiquez –les :

4) Qu'elle est le type de traitement de cette pathologie ?

5) Quel type d'allaitement pratiquez-vous après votre accouchement ?

- Maternel Sacré
- Artificiel Sacré
- Mixte

6) Quel type de contraception utilisez-vous ?

- Contraception hormonal (pilule, implant, anneau vaginal, patch...)
- Contraception sans hormones (préservatif et DIU au cuivre)
- Méthode dite naturelle (Ogino-Knaus, Méthode Billings, Lady-Comp)
- Allaitement
- Gel spermicide
- Autre

7) Pourriez-vous me dire si la prise du moyen contraceptif utilisé est votre choix personnel?

- oui
- non

8) Avez-vous déjà essayé d'autres moyens de contraception que vous utilisez maintenant?

- oui
- non

-Lequel?

Pourquoi un changement a-t-il été nécessaire ?

9) Avez-vous eu des effets secondaires? Si oui citez –les ?

- Oui
- Non

-Si oui citez –les :

9) La durée d'utilisation des contraceptions

10) Connaissez-vous les effets secondaires de la pilule féminine ?

- oui
- non

Si oui, pouvez-vous nous les citer ?