

République Algérienne Démocratique et Populaire

Université Abdelhamid Ibn
Badis-Mostaganem
Faculté des Sciences de la
Nature et de la Vie



جامعة عبد الحميد بن باديس
مستغانم
كلية علوم الطبيعة و الحياة

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

BLAZREG Djamila

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN BIOLOGIE

Spécialité: Génétique Fondamental et Appliquée

THÈME

**Le cancer du sein et la
chimiothérapie**

Soutenue publiquement le 17./07./2018

DEVANT LE JURY

Président	M. NEBBACHE Salim	MCB	U. Mostaganem
Encadreur	M. GUEDOUR Yousef	professeur	U. Mostaganem
Examineurs	M.CHIBANI Abdelwahab	MCB	U. Mostaganem

Thème réalisé au l'hopital de Chikivara servise d'oncologie



Remerciement

Avant tous nous remercions Allah, maitre de
l'univers qui nous a guidé et donné le courage pour
bien mener ce travail

Au membre de jury qui vont évaluer notre modeste travail.

*Je remercie mon encadreur de recherche monsieur
Yousef Guedouar*

*Pour ses précieux conseils, son aide et ses encouragements.
Je tiens a remercier ma famille pour son encourage et son
soutien*

Ainsi que tous mes amis(es).

*Aux directeur de l'hôpital CIKIVARA de nous avoir
permet*

*D'effectuer notre stage au sein de son établissement,
Je remercie aussi toutes les femmes qui nous aidés à réaliser
cette recherche par leurs compréhensions et patiences.*



Dédicaces

C'est avec un cœur plein de joie que je dédie ce

Modeste travail à :

*Mon encadreur Monsieur Yousef Guedouar qui nous a beaucoup
aidé à réaliser ce travail.*

*Toute ma famille qui m'a aidé à connaître les portes du
savoir, surtout à mes chers parents qui m'a beaucoup soutenu*

Fatma et Abdelkader

Durant toute ma vie que Dieu les garde pour toujours.

Mon frère Amine Banamar

A ma chère sœur Amina

A mes neveux : Loay et wael

A Yacine Souyah

A mes grands parents

Hadj Ali et Hadja L'Alia

A mes chères cousines et cousins surtout Yahia Hadjer


Yamina, Sakina

A mes chères amies Ikram, Kamel Abbou (Blanca)

A tout mes amis : Naima, Ahlame, Khadîdja ,Dalila , Asma,

Saliha , Azzedine (Azzou) , Hamada

Spécial dédicace à Abderrahim (Blindé)



Liste D'abréviation :

ADN : acide désoxyribonucléique.

UV : Ultraviolet.

HIV : virus de l'immunodéficience humaine .

PSA : Prostate Specific Antigene.

AFP : alpha-fœtoprotéine .

RX : rayons X .

TDM : tomodensitométrie .

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique .

PET-scan : tomographie d'émission par positons.

THS : le traitement hormonal substitutif.

TNM : Tumor, Nodes, Metastasis .

UICC : l'union internationale contre le cancer.

IMC : indice de masse corporelle.

BRCA 1 : Breast cancer 1.

BRCA 2 : Breast cancer 2.

OMS : l'Organisation Mondiale de la Santé.

ECS : L'examen clinique des seins.

HAS : La Haute Autorité de Santé .

BI-RADS : Breast Imaging Reporting and Data System .

ACR : l'American College of Radiology .

HER2 : Human Epidermal GrowthFactor Receptor2.

VEGF : Vascular Epithelial Growth Factor .

CCIS : Carcinome canalaire in situ .

CLIS : Carcinome lobulaire in situ .

I V D : injection intraveineuse direct

Liste de figure

Figure 1 : représente le processus de formation d'un cancer.....	02
Figure 2. Mode d'action schématique des initiateurs et des promoteurs de tumeurs.....	04
Figure 3. La sélection clonale. Une mutation initiatrice provoque l'apparition d'une population monoclonale de cellules transformées.....	05
Figure 4 : Structure anatomique du sein.....	09
Figure 5 : Système lymphatique du sein.....	10
Figure 6: Carcinomes infiltrants canalaire (a) et Carcinomes infiltrants lobulaire (b)....	11
Figure 7: Taux d'incidence standardisés sur la population mondiale des cancers du sein de la femme en 2012 (pour 100 000).....	13
Figure 8 : correspondre la mammographie.....	18
Figure 9 : correspondre la radiothérapie.....	20
Figure 10 : représente les types de cancer du sein	26
Figure 11: préparation de la solution.....	28
Figure 12: la prémédication.....	28
Figure 13 : répartition des patientes selon L'âge d'apparition du cancer.....	31
Figure 14: répartition des patientes selon l'Allaitement.....	31
Figure 15 : répartition des patientes selon la Contraception.....	32
Figure 16 : répartition des patientes selon la Taille de la tumeur.....	33
Figure 17 : répartition selon le Types histologiques	34
Figure 18 : répartition selon la Chimiothérapie post opératoire.....	34

Liste des tableaux

Tableau1: Les statistiques des malades cancéreux	30
---	----

Résumé :

Le cancer du sein est l'un des cancers les plus fréquents chez les femmes algériennes et dans le monde, il est la première cause de mortalité chez la femme. Les fréquences d'atteinte du cancer du sein varient selon les ethnies et localisation géographiques, cela met en évidence l'intervention de facteurs environnementaux, en plus de facteur de risque connus tels que ; l'hérédité, les facteurs hormonaux, l'âge et les ganglions envahis (métastatiques).

Notre but au cours de cette étude est dans un premier temps de faire le point sur l'étude statistique du cancer du sein, pendant les deux dernières années (2017,2018) et d'effectuer de nouvelles corrélations entre les facteurs de risques connus et les différents paramètres anatomopathologiques liés au cancer du sein tels que l'âge, la taille tumorale, le type histologique, l'allaitement, la contraception et l'efficacité de la chimiothérapie sur les patientes atteintes.

Cette étude a porté sur 70 femmes atteintes de cancer mammaire. Les femmes les plus touchées sont âgées de moins de 50 ans et le type histologique prédominant c'est le carcinome canalaire infiltrant (CCI) plus de $\frac{3}{4}$ des cas 78%. Malgré les différents types de traitements (la chimiothérapie, la radiothérapie...etc). Toujours le nombre des malades augmente chaque année.

Notre objectif est de faire une théorie sur le cancer du sein, démontré l'importance du traitement, l'efficacité de la chimiothérapie et son rendement chez les patientes.

Mot clés : Cancer du Sein, CCI, CLI, Chimiothérapie.

ملخص

سرطان الثدي هو من أكثر السرطانات التي تمس المرأة الجزائرية, كما انه السبب الرئيسي للوفاة عند المرأة عبر أنحاء العالم .

تختلف نسبة تركيز سرطان الثدي باختلاف الشعوب والمناطق الجغرافية, وهذا ما يؤكد توفر العامل البيئي إضافة إلى العوامل الأخرى المعروفة والمتمثلة في عوامل الخطر , الوراثة , العوامل الهرمونية والعقد للمفاوية المصابة بخلايا السرطان.

هدفنا الاول من خلال هذه الدراسة هو إعداد تقييم عن وبائيات سرطان الثدي على مدى العامين الماضيين , ولإقامة علاقات ارتباط جديدة بين عوامل الخطر المعروفة ومختلف المؤشرات التشريحية المتعلقة بسرطان الثدي مثل عدد العقد للمفاوية التي تغزوها الخلايا السرطانية. الأنواع النسيجية وفعالية العلاج الكيميائي على المرضى المصابين.

تطرقنا هذه الدراسة الى 70 امرأة مصابة بسرطان الثدي، وتبين أن أكثر النساء تأثراً تجاوزن الخمسين من العمر. والنوع النسبي السائد والأكثر شيوعاً هو سرطان الأبنية الغازية (ICC) على نصف عدد الحالات.

على الرغم من وجود عدة أنواع من العلاجات (العلاج الكيميائي والعلاج الإشعاعي ... إلخ) ، إلا أن عدد المرضى يزيد كل عام.

هدفنا هو القيام بدراسة نظرية عن الأورام وسرطان الثدي، إثبات أهمية العلاج على المرضى والتحدث عن فعالية العلاج الكيميائي ومردودها على مرضى سرطان الثدي.

الكلمات المفتاحية : سرطان الثدي , سرطان الاقنية الغازية . سرطان مفصص الغازية, العلاج الكيميائي .

Abstract:

Breast cancer is one of the most common cancers found among Algerian women, and worldwide, it is the leading cause of death in women.

Breast cancer incidence rates vary by ethnicity and geographic location, this highlights the intervention of environmental factors, in addition to known risk factors such as, heredity, hormonal factors, age, and invaded (metastatic) lymph nodes.

Our goal in this study is to first take stock of the epidemiology of breast cancer over the past two years and to perform, new correlations between known risk factors, and various anatomopathological parameters related to breast cancer such as the number of ganglia invaded by tumor cells. histological types and the effectiveness of chemotherapy on the patients affected.

This study looked at 70 women with breast cancer. It shows that the most affected women are over 50 years old and the predominant and most common histological type is infiltrating ductal carcinoma (ICC) more than cases.

Despite there are several types of treatments (chemotherapy, radiotherapy ... etc.) but still the number of patients have increased each year.

Our goal is to do a theoretical study on oncology and breast cancer, demonstrated the importance of treatment on patients and talk about the effectiveness of chemotherapy and its performance in patients.

Keyword (s): Breast Cancer, ductal carcinoma infiltrating, lobular carcinoma infiltrating, Chemotherapy

Sommaire

Remerciement

Dédicace

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Résumé

Abstract

Sommaire

Introduction

Partie théorique

Chapitre I : cancérologie générale

I.Représentation de la maladie	1
1. Définition du cancer	1
2. Le processus de formation d'un cancer	1
2.1 L'initiation.....	1
2.2. La promotion.....	1
2.3. La progression.....	2
II. Les causes du cancer	2
1. Origine multifactorielle	2
2. Facteur de risque professionnel.....	2
3. Facteur de risque social	2
4. Facteur de risque viral	3
5. Facteur de risque génétique	3
6. Les autres facteurs	3
III. Pathophysiologie de Cancer	3
1. Altérations génétiques	3
2. Amplification Génomique	4
3. Mutations ponctuelles	4
4. Translocation	4

5. Tumeurs	5
IV. Diagnostique	6
V. Les traitements	7
1. La chirurgie	7
2. La radiothérapie	7
2.1. Effets secondaires	7
3. La chimiothérapie	7
4. Les autres traitements	7
Chapitre II : cancer du sein	
I. Le sein	8
1. Anatomie du sein	8
2. Système lymphatique du sein	8
II. Le cancer du sein.....	10
2. Définition	10
3. Aspects cliniques du cancer du sein	10
3.1. L'histologie du cancer du sein	10
3.2 Les stades et grades du cancer du sein	11
III. Epidémiologie descriptive du cancer du sein	12
IV. Les facteurs de risque du cancer du sein	13
1. L'âge	13
2. L'allaitement	14
3. Les taux d'estrogène plasmatiques	14
4. Les hormones exogènes contraceptives	14
5. Les antécédents personnels de maladies bénignes du sein	14
6. La densité mammaire	14
7. Le risque de cancer du sein augmente avec le nombre d'apparentés du 1er degré	14
8. L'alimentation	14
9. La consommation d'alcool	14
10. La consommation de tabac	14
11. Le manque d'activité physique	15
12. Travail de nuit et trouble du rythme circadien	15
13. les facteurs génétiques	15

V. Les gènes <i>BRCA1</i> et <i>BRCA2</i>	15
..... 1. Les mutations des gènes <i>BRCA1</i> et <i>BRCA2</i>	15
VI. Les symptômes	15
VII. Dépistage	16
1. L'auto-examen des seins	16
2. Examen clinique des seins	16
2.1. Mammographie	17
2.1.1. Mammographie de dépistage	17
2.1.2. Mammographie de diagnostic	18
2.2. Echographie mammaire	18
VIII. Les traitements	18
1. Les traitements locorégionaux	19
1.1 La chirurgie	19
1.2 La radiothérapie	20
2. Les traitements généraux	20
.....2.1 L'hormonothérapie	21
2. 2 La chimiothérapie	21
Chapitre III : les types du cancer du sein	
I. Carcinomes non infiltrants	22
1 Carcinome canalaire in situ (intra-canalaire) (CCIS)	22
1.1. Le grade nucléaire	22
1.2. La nécrose tumorale	22
1.3. Le type architectural	22
2. Carcinome lobulaire in situ (CLIS)	23
II. Carcinome canalaire infiltrant de type non spécifique	23
III. Carcinome lobulaire infiltrant	24
IV. Carcinome tubuleux	24
V. Carcinome médullaire	24
VI. Carcinome mucineux	25
VII. Carcinome adénoïde kystique ou cylindrome	25
VIII. Carcinome inflammatoire	25
Maladie de Paget du mamelon	25
Partie pratique	
1. Matériel	27

II. Méthode	27
1. La chimiothérapie	27
2. Les étapes de chimiothérapie	27
2.1 Analyse du sang	27
2.2 Préparation de la solution	27
2.3 Injection	28
2.3.1 Prémédication	28
2.3.2 La séance de la chimiothérapie	29
3. Effets secondaires de la chimiothérapie	29
Résultat et discussion	
I. statistique	30
II- Caractéristiques des cancers mammaires de notre série	30
1-L'âge d'apparition du cancer	31
2-Allaitement	31
3-Contraception	32
4-Taille de la tumeur	32
5-Types histologiques	33
6-Chimiothérapie post opératoire	33
Conclusion	34

Annex

INTRODUCTION

Depuis quelques années, des maladies chroniques et infectieuses, fait partie des grandes interrogations des chercheurs contemporains, ainsi ces derniers concevaient la santé et la maladie comme le résultat de multiple lignes de force biologique, psychologique, et sociale et parmi ces maladies, le cancer. En effet, le cancer est une maladie redoutée, souvent perçue comme la pire des maladies elle est la première cause de décès avant l'âge de 65 ans .et quand une femme soupçonnée d'avoir le cancer du sein ou lorsque la femme est diagnostiquée comme ayant le cancer du sein, le plus souvent, elle se sent immédiatement vulnérable, dépassé par l'imminence de mortalité. **(Hamdi, 2015)**

En Algérie ,40 000 nouveaux cas de cancer sont diagnostiqués chaque année avec plus de 25 000 décès, Parmi ces cancers, le cancer du sein est devenu un problème de santé publique majeur avec une réelle urgence d'intervention et de prise en charge. Le cancer du sein se caractérise par l'apparition, dans la glande mammaire, de cellules ayant subi une mutation et étant dans l'incapacité de se réparer. Ces cellules se multiplient de manière incontrôlée et forment des tumeurs malignes .Les facteurs de risques sont internes (génome, mutation,), induction par un agent infectieux... et/ou externes (alimentation, irradiation..) **(Hamdi, 2015)**

La chimiothérapie est l'usage de certaines substances chimiques pour traiter un cancer, On peut combiner la chimiothérapie avec d'autres traitements comme la chirurgie ou la radiothérapie. Beaucoup de cancers sont traités de cette manière actuellement **(Hamdi, 2015)**

La partie théorique de ce travail se compose de trois parties , dans la première partie on va parlé de la cancérologie en générale ,les différents types de cancer et le mécanisme de la cancérogénèse . la deuxième partie on va parlé sur le cancer du sein aspect médicale ,définition du cancer du sein, diagnostic, facteurs de risques, symptômes et le traitement .Dans la troisième partie on va cité les types des cancers du sein et ces classifications .Dans La partie pratique on met lacson sur la chimiothérapie (combien de patients traité dans le service d'oncologie de Mostaganem et l'efficacités de ce traitement et son rendement sur les patientes.et on va faire une étude épidémiologie.

CHAPITRE I

I.Représentation de la maladie :

Notre corps est composé d'une multitude de cellules contenues dans les tissus de nos différents organes.

- Tissu épithélial (muqueuses, épiderme, glandes)
- Tissu conjonctif (tissu adipeux) : Hypoderme, muscles, os, cartilage
- Tissu nerveux
- Système mélanique (la mélanine est un pigment brun qui joue un rôle dans le bronzage)
- Toutes les informations des cellules sont dans leur code génétique propre. Chaque jour les cellules meurent et ce code est recopié pour être transmis aux cellules filles.
- Des erreurs se produisent et sont réparées et exceptionnellement, une erreur irrémédiable survient et permet l'initiation du processus Cancéreux.
- Le risque augmente avec le vieillissement des cellules qui peut être accéléré par l'environnement (tabac, soleil ...). (Nicole, 2008).

1. Définition du cancer :

-Multiplication anarchique de certaines cellules normales de l'organisme qui échappent aux mécanismes normaux de différenciation et régulation de leur multiplication. Tumeur maligne qui évolue localement et à distance Le cancer peut atteindre tous les tissus et tous les organes. (Nicole, 2008).

2. Le processus de formation d'un cancer :

La cancérogenèse désigne le processus de formation d'un cancer. Elle comprend trois étapes (Fig 1):

2.1 L'initiation :

L'ADN est altéré par un cancérogène génotoxique (ou mutagène), c'est-à-dire par un agent dit « initiateur » capable de modifier le nombre ou la structure génétique dans un organisme. C'est un phénomène irréversible. Les cellules endommagées échappent au contrôle normal de division cellulaire. Les agents génotoxiques « initiateurs » peuvent être chimiques (les plus nombreux), biologiques (ex. parasites, virus...) ou physiques (ex. radiations ionisantes, UV...).(Fnlcc, 2009).

2.2. La promotion :

Phénomène potentiellement réversible qui ne résulte pas de la modification de l'ADN (processus épigénétique). Un promoteur de carcinogenèse stimule le développement de

cellules endommagées ; il agit de préférence sur certains tissus et, le plus souvent, s'il est administré de façon répétée, pendant une longue période. (Fnlcc, 2009).

2.3. La progression :

Étape finale dans le développement d'un cancer, qui devient cliniquement détectable. . (Fnlcc, 2009).

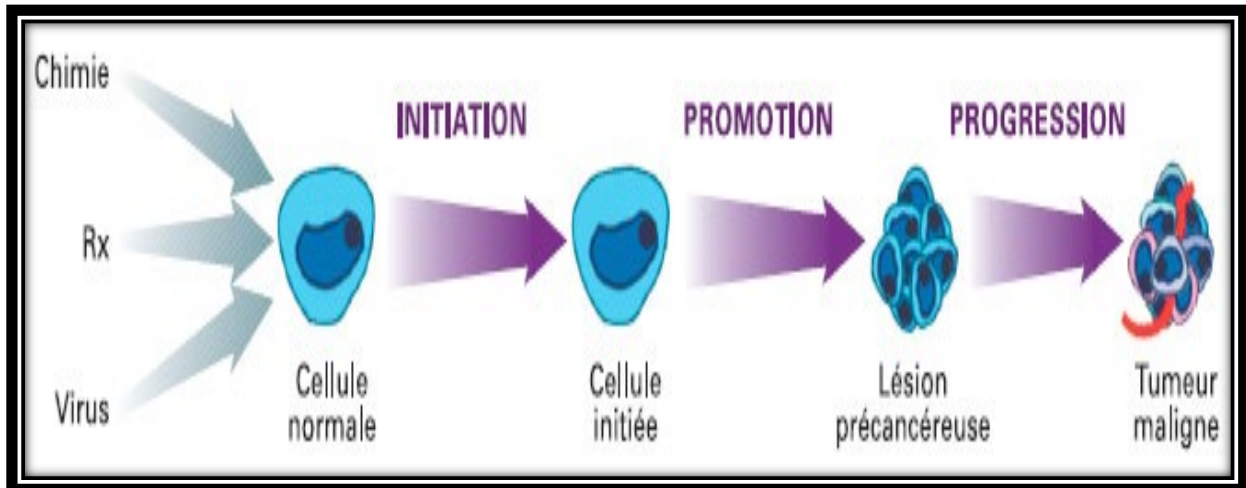


Figure 1 : représente le processus de formation d'un cancer. (Centre François Baclesse, Centre de lutte contre le cancer de Basse-Normandie)

II. Les causes du cancer :

1. Origine multifactorielle

Le risque augmente avec deux notions :

- Association de plusieurs facteurs Cancérigènes
- Importance de l'exposition au risque dans :
 - la quantité (effet /dose)
 - Le temps (précocité et durée d'exposition) (Nicole, 2008).

2. Facteur de risque professionnel :

- Exposition à certaines substances (amiante, benzène, chlorure de vinyle, goudron....)
- Exposition aux radiations ionisantes (radiologues, militaires, centrales)
- Utilisation d'antimitotiques (Nicole, 2008).

3. Facteur de risque social :

- tabac, alcool, alimentation déséquilibrée
- exposition solaire
- sexualité à risque
- stress (Nicole, 2008).

4. Facteur de risque viral

Hépatite (foie), papilloma-virus (col utérin) HIV (sarcome) (Nicole, 2008).

5. Facteur de risque génétique :

Maladies génétiques, certains cancers familiaux (Nicole, 2008).

6. Les autres facteurs :

Certains médicaments (distilbène) Pollution atmosphérique (centrales défectueuses, gaz des voitures ...) (Nicole, 2008).

III. Pathophysiologie de Cancer :

Le Cancer a une Pathophysiologie complexe. Les Pathologistes sont des médecins qui sont concernés principalement par l'étude de la maladie dans tous ses aspects. Ceci comprend la cause de la maladie, du diagnostic, comment la maladie se développe (pathogénie), du mécanisme et le cours naturel de la maladie. Ils traitent également les configurations, l'étape progressive, et le pronostic ou les résultats biochimiques de la maladie. La Pathologie des cancers et d'autres troubles complexes ont subi un changement important après développement des technologies comme l'immunohistochimie, la cytométrie de flux, et les élans biologiques moléculaires au diagnostic de cancer. (Mandal, 2017).

1. Altérations génétiques :

En cellules normales, les gènes règlent l'accroissement, la maturité et la mort des cellules. Les altérations génétiques peuvent se produire à beaucoup de niveaux. Il a pu y a un profit ou perte des chromosomes entiers ou d'une mutation unique affectant un nucléotide unique d'ADN. Il y a deux catégories grandes des gènes qui sont affectés par des ces modification Oncogènes : ce sont cancer entraînant des gènes. Ils peuvent être des gènes normaux qui sont exprimés peu convenablement aux hauts niveaux en patients présentant des cancers ou ils peuvent être modifiés ou ont changé les gènes normaux dus à la mutation. Dans les deux cas ces gènes mènent aux changements cancéreux des tissus. Gènes supprimeur de tumeur : ces gènes normalement empêchent la division cellulaire et évitent la survie des cellules qui ont l'ADN abîmé. Dans les patients présentant le cancer que ces gènes supprimeur de tumeur sont a souvent désactivé. Ceci est provoqué par les altérations génétiques de cancer-introduction. Type, des changements de beaucoup de gènes sont exigés pour transformer une cellule normale en cellule cancéreuse (Fig. 2) (Mandal, 2017).

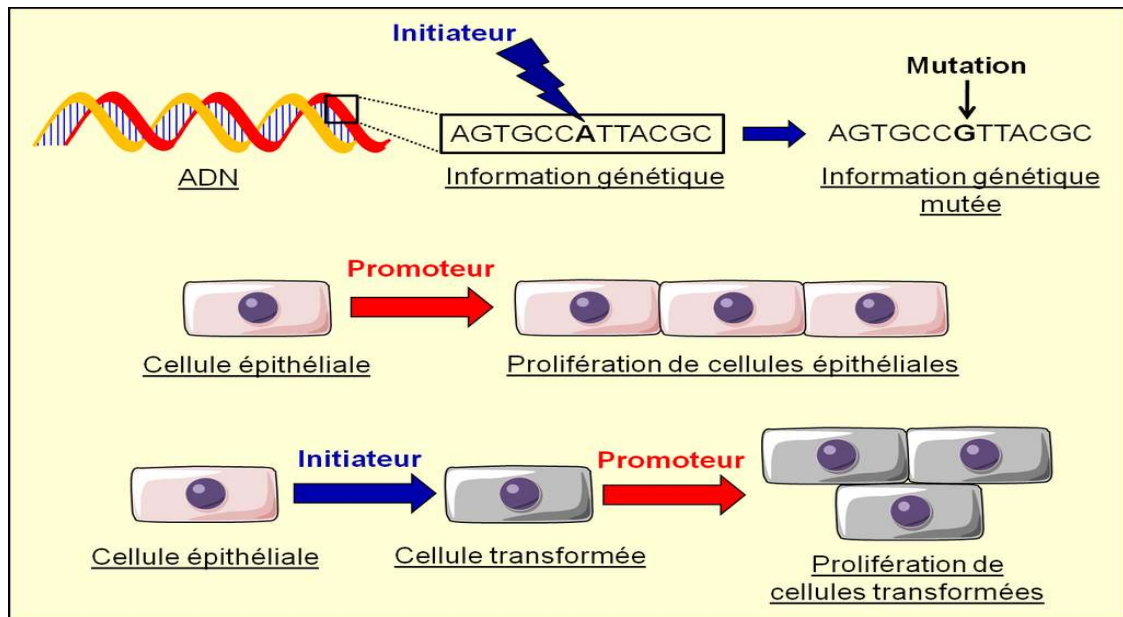


Figure 2. Mode d'action schématique des initiateurs et des promoteurs de tumeurs.

(Venkitaraman et al 2004)

2. Amplification Génomique :

Parfois il peut y avoir amplification génomique. Ici une cellule gagne beaucoup de copies (souvent 20 ou plus) d'un petit lieu chromosomique, habituellement contenant un ou plusieurs oncogenes et matériel génétique adjacent. (Mandal, 2017).

3. Mutations ponctuelles :

Les mutations ponctuelles se produisent aux nucléotides uniques. Il peut y avoir des omissions, et des mises en place particulièrement à la région de promoteur du gène. Ceci change la protéine codée par le gène particulier. L'interruption d'un gène unique peut également résulter de l'intégration du matériau génomique d'un virus ou du rétrovirus d'ADN. Ceci peut mener à la formation des Oncogenes. (Mandal, 2017).

4. Translocation :

La Translocation est encore un autre procédé quand deux régions chromosomiques indépendantes deviennent anormalement fixées, souvent à un emplacement caractéristique. Un exemple classique est chromosome de Philadelphie, ou translocation des chromosomes 9 et 22, qui se produit dans la leucémie myelogenous continue, et résultats dans la production de la protéine de fusion de BCR-abl, une tyrosine kinase oncogène. (Mandal, 2017).

5. Tumeurs :

Une tumeur dans le latin signifie un gonflement mais non tout le gonflement est des tumeurs dans le sens moderne de la condition. Certains D'entre elles peuvent être entraînés en raison de l'inflammation, des infections, des kystes ou des lésions remplies de fluide ou d'en raison des accroissements bénins. Une tumeur cancéreuse a la capacité de se développer rapidement et de métastaser ou s'écarter à d'autres tissus. Certaines tumeurs comme des leucémies se développent comme suspensions de cellules mais les la plupart se développent en tant que masses solides de tissu. (Fig.3) (Mandal, 2017).

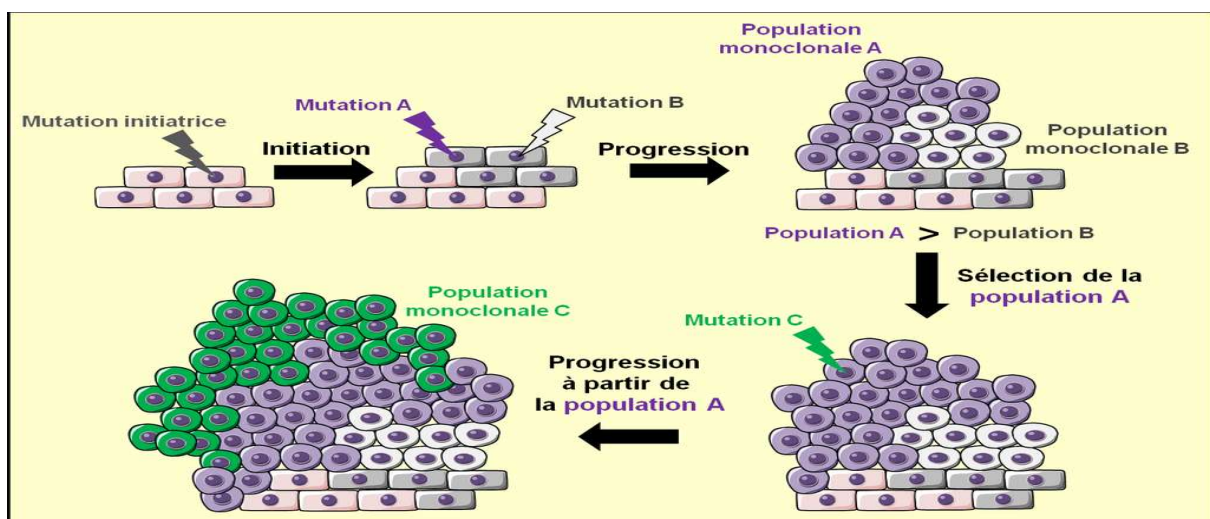


Figure 3. La sélection clonale. Une mutation initiatrice provoque l'apparition d'une population monoclonale de cellules transformées. (louise et jules .2010)

Au sein de cette population, de nouvelles mutations apparaissent : la mutation A et la mutation B. La mutation A est plus avantageuse que la mutation B et permet à la population qui la porte, la population A, d'être plus importante que la population B qui porte la mutation B. Cet avantage sélectionne la population A pour la poursuite de l'oncogenèse : c'est à partir de la population A que l'oncogenèse continue à progresser grâce à l'incidence de nouvelles mutations (mutation C). **(Mandal, 2017).**

IV. Diagnostique :

Il y a plusieurs méthodes de diagnostiquer le cancer. Avec des avances en technologies qui comprennent des cancers mieux, il y a une augmentation du numéro des outils de diagnostic qui peuvent aider à trouver des cancers. Une fois que suspecté, le diagnostic est habituellement effectué par des pathologistes et des oncopathologistes et des radiologues de représentation. Il peut être difficile de classifier quelques types de cancer, en particulier les lymphomes, même pour un expert. La plupart des cancers ont besoin d'une deuxième opinion concernant le diagnostic avant d'être sûrs du diagnostic ou la stationnent et tapent.

Les méthodes diagnostiques les plus communes comprennent : Marqueurs tumoraux et imagerie médicale sont au centre du diagnostic. En cas de symptômes évocateurs ou lorsqu'un test de dépistage a donné un résultat positif, différents examens devront être pratiqués pour confirmer ou infirmer un diagnostic de cancer. En cas de confirmation du diagnostic, ces examens permettront en outre de préciser la nature de la tumeur, de connaître son degré d'évolution et détecter la présence éventuelle de métastases à distance de la tumeur primaire. L'ensemble de ces éléments sont est essentiel à la mise en place d'un traitement adapté. Tout diagnostic de cancer commence par un examen clinique attentif, le plus souvent suivi par la prescription d'un bilan sanguin et d'examen d'imagerie médicale. **(Benzidane, 2004).**

V. Les traitements :

1. La chirurgie :

Pour les tumeurs solides, elle permet d'enlever le foyer principal, mais il persiste souvent une possibilité de maladie résiduelle c'est pourquoi on l'associe souvent à la chimiothérapie et/ou radiothérapie qui quelquefois sont même réalisées avant l'acte chirurgical. Si la chirurgie doit être mutilante le patient doit être préparé psychologiquement et techniquement (stoma thérapie)

2. La radiothérapie :

Utilisation actuelle de la radiothérapie haute énergie avec les accélérateurs de particules Le temps d'exposition et le nombre de séances dépendent du type de tumeur (**Razavi, 2002**).

2.1. Effets secondaires:

(Fatigue, sclérose de la peau, des muscles, des lymphatiques avec œdèmes Persistants, inflammation des muqueuses digestives, baisse de l'immunité en général)... (**Razavi, 2002**).

3. La chimiothérapie :

Elle représente le seul moyen théorique de contrôler la dissémination cancéreuse car véhiculée par le sang elle circulera dans tout le corps alors que la chirurgie et la radiothérapie ne s'adresse qu'à des zones localisées Le principe consiste à introduire des substances chimiques capables d'interférer dans le métabolisme des cellules (cytostatiques). (**Razavi, 2002**).

4. Les autres traitements :

- Corticothérapie
- Hormonothérapie (**Razavi, 2002**).

CHAPITRE II

I. Le sein :

1. Anatomie du sein :

Les seins sont présents à l'état rudimentaire chez l'homme, seules les femmes sous l'influence hormonale des œstrogènes développent la partie glandulaire à partir de la puberté. Ils varient tout au long de la vie d'une femme du fait des variations hormonales des œstrogènes et de la progestérone : à la puberté, lors des cycles menstruels, lors d'une grossesse et après la ménopause. La base du sein située contre le thorax s'étend du bord inférieur de la deuxième côte jusqu'à la sixième côte et transversalement du bord externe du sternum à la ligne axillaire antérieure.

Il renferme la glande mammaire, glande exocrine hormonodépendante, située en avant du muscle grand pectoral, composée de 15 à 20 lobes. L'élément actif de la glande mammaire est constitué des alvéoles mammaires (cellules épithéliales sécrétoires et cellules myoépithéliales contractiles) se regroupant en 20 à 40 lobules, drainés par les canaux galactophores.

A son sommet, la glande mammaire comporte la plaque aréolo-mamelonnaire composée de l'aréole, surface circulaire pigmentée qui comprend les glandes sébacées aréolaires : tubercules de Morgagni (tubercules de Montgomery pendant la grossesse), et du mamelon au centre, où s'abouchent les canaux. L'ensemble est entouré de tissu adipeux, de tissu conjonctif, des ligaments suspenseurs appelés ligaments de Cooper, puis recouvert par la peau (**Fig.4**) (**Travade, 2015**).

2. Système lymphatique du sein :

Le sein contient de nombreux nerfs, vaisseaux sanguins et lymphatiques. Les ganglions lymphatiques de drainage sont les ganglions axillaires (repartis en 3 niveaux), susclaviculaires, sous-claviculaires et les ganglions mammaires internes (à l'intérieur du thorax, autour du sternum). Sa fonction biologique est de produire du lait afin de nourrir un nouveau-né. et sont des acteurs du système immunitaire (production d'anticorps, de cellules effectrices) et aident à combattre les infections (**Fig. 5**). (**Travade, 2015**).

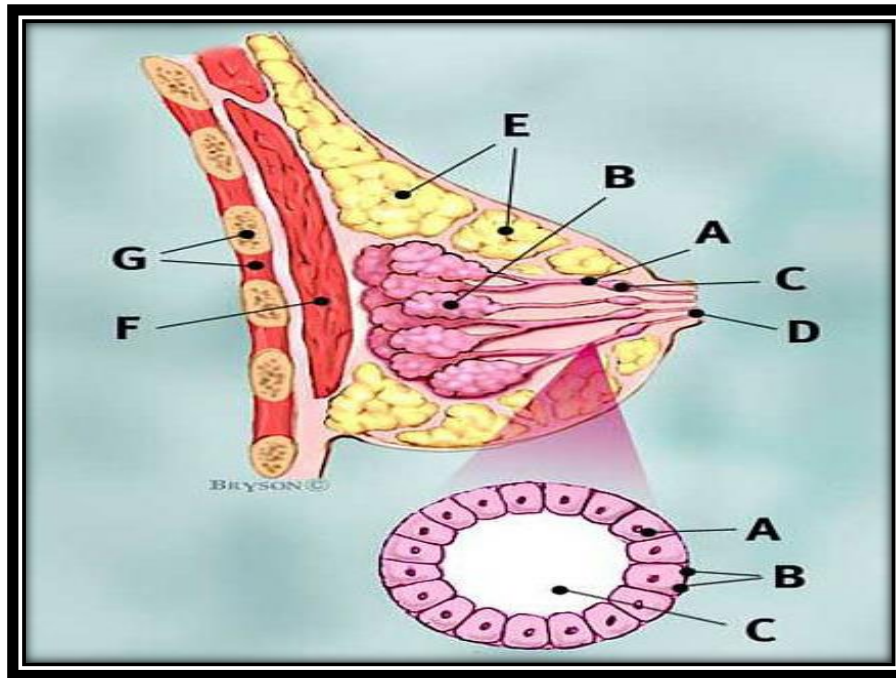


Figure 4 : Structure anatomique du sein.(Association essentiel ,cancer du sein,Novembre 2012)

- A : Canaux galactophores
 - B : Lobules
 - C : Portion dilatée du canal galactophore
 - D : Mamelon
 - E : Graisse
 - F : Muscle grand pectoral
 - G : Côte
- Coupe du canal galactophore :
- A : Cellules canalaire normales
 - B : Membrane basale
 - C : Lumen (centre du canal)

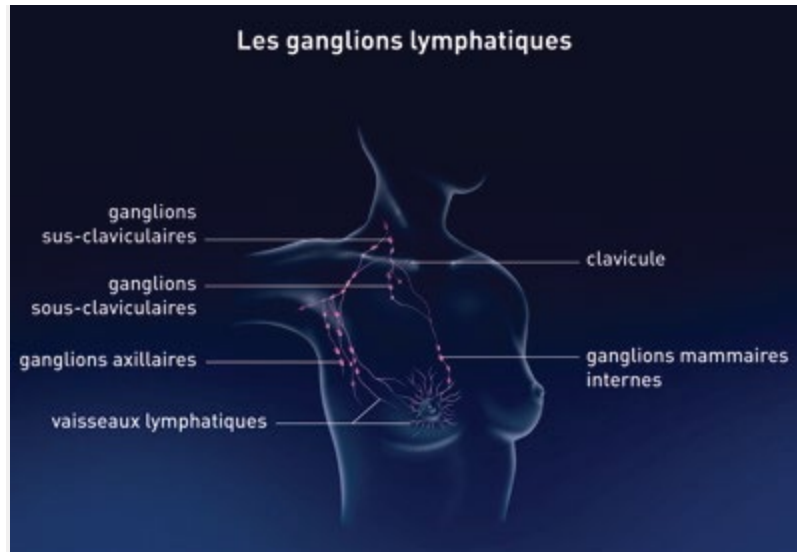


Figure 5 : Système lymphatique du sein.(Association essentiel ,cancer du sein,Novembre 2012)

II. Le cancer du sein :

2. Définition :

Avant d'aborder les spécificités du cancer du sein, il faut rappeler que les tumeurs Détectées peuvent être bénignes. Elles sont bien limitées, ont une croissance lente et restent localisées où elles sont apparues, elles n'entraînent pas de métastases. Les cellules de ces tumeurs ressemblent aux cellules du tissu concerné, elles sont différenciées. Parmi les tumeurs bénignes du sein on retrouve principalement les fibroadénomes et les modifications fibrokystiques.

Le cancer du sein est une maladie des cellules qui constituent la glande mammaire, il se développe à partir d'une cellule initialement normale qui se transforme et se multiplie de façon anarchique pour former une masse appelée la tumeur maligne. En temps normal les modifications cellulaires sont réparées par l'organisme, cependant lorsqu'une cellule devient cancéreuse elle perd sa capacité de réparation. Les tumeurs malignes sont mal délimitées, composées de cellules indifférenciées, elles migrent vers d'autres tissus pour y former une nouvelle tumeur : métastase (**Marinapuddu et Tafforteau, 2005**).

3. Aspects cliniques du cancer du sein :

3.1. L'histologie du cancer du sein :

Le cancer du sein est une tumeur maligne de la glande mammaire. Classiquement, on distingue deux catégories de carcinomes mammaires classés en fonction de leur niveau d'infiltration tumorale, les carcinomes non-infiltrants ou in situ et les carcinomes infiltrants ou

invasifs. De plus, on distingue plusieurs types histologiques : les cancers canaux, qui ont une atteinte des canaux galactophores, et les cancers lobulaires qui ont une atteinte des lobules. Ce sont les deux types histologiques les plus fréquents, néanmoins il existe d'autres types d'atteintes plus rares.

Dans le cas des cancers in situ, les cellules tumorales n'ont pas passé la membrane basale. Le cancer canalaire in situ est le plus fréquent des cancers noninfiltrants avec près de 85-90% des cancers (**Figure 6a**).

Le cancer lobulaire ne représente que 10 à 15% des cancers in situ et est souvent considéré comme une forme pré-cancéreuse (**Fig.6b**).

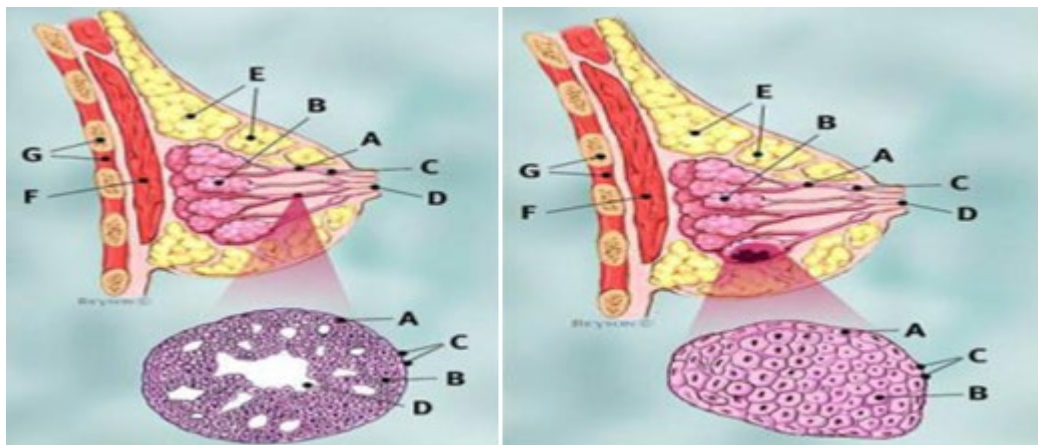


Figure 6: Carcinomes infiltrants canalaire (a) et Carcinomes infiltrants lobulaire (b).
(Association essentiel ,cancer du sein,Novembre 2012).

3.2 Les stades et grades du cancer du sein.

Le stade du cancer est déterminé grâce aux examens cliniques et radiologiques (voire une biopsie). Il correspond à l'étendue de la maladie et est évalué en tenant compte de 3 critères :

- La taille et l'infiltration de la tumeur, qui donne une bonne indication du degré d'évolution de la maladie.
- L'atteinte ou non des ganglions lymphatiques, leur nombre et leur emplacement. Ces ganglions sont les premiers à être touchés en cas de dissémination de la tumeur, ils sont donc un marqueur important de la propagation du cancer.
- La présence ou non de métastases. Une fois les ganglions axillaires touchés, les cellules cancéreuses peuvent envahir d'autres organes et y développer des métastases. Dans le cadre d'un cancer du sein, les métastases touchent préférentiellement le foie, les os, les poumons ou

le cerveau. Ces critères correspondent à la classification TNM (Tumor, Nodes, Metastasis soit Tumeur, Ganglions, Métastases) de l'union internationale contre le cancer (UICC). Le stade des cancers du sein est exprimé par un chiffre romain allant de 0 (cancer in situ) à IV (cancer métastatique, stade le plus avancé).

Le grade de la tumeur correspond à l'agressivité de la tumeur, il est déterminé par l'examen anatomopathologique. Il est fondé sur 3 critères :

- L'architecture cellulaire (l'apparence des cellules) : elle se modifie au fur et à mesure que la cellule cancéreuse devient agressive.
- La forme du noyau cellulaire : en devenant cancéreuse, le noyau de la cellule peut changer de taille et de forme, il deviendra plus gros et moins uniforme.
- L'activité mitotique (nombre et vitesse de division cellulaire) : plus la cellule cancéreuse se divise rapidement, plus le risque de propagation dans l'organisme augmente.

On attribue à chacun des 3 critères une note allant de 1 à 3. Un score global est obtenu en additionnant ces notes. Ce score, classé de I (bas grade) à III (haut grade, forte agressivité), correspond au grade histopronostique d'Elston-Ellis.

III. Épidémiologie descriptive du cancer du sein :

Le cancer du sein représente un problème majeur de santé publique, en effet entre 2008 et 2012 l'incidence a augmenté de plus de 20% au niveau mondial. En 2012, 1,7 million de nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année. Comparativement les taux d'incidence sont plus élevés dans les pays développés, mais les taux de mortalité plus élevés dans les pays en voie de développement du fait de l'absence de dépistage précoce et de traitements adaptés.

Le carcinome mammaire est de loin le cancer le plus fréquent chez la femme à travers le monde avec plus de 1,6 million de nouveaux cas en 2012 et plus de 500 000 décès.

Il existe une grande disparité selon les régions du monde, l'Europe et l'Amérique du Nord sont 4 à 5 fois plus touchées que l'Asie (**Fig. 7**) (**Ligue nationale contre le cancer.2014**).

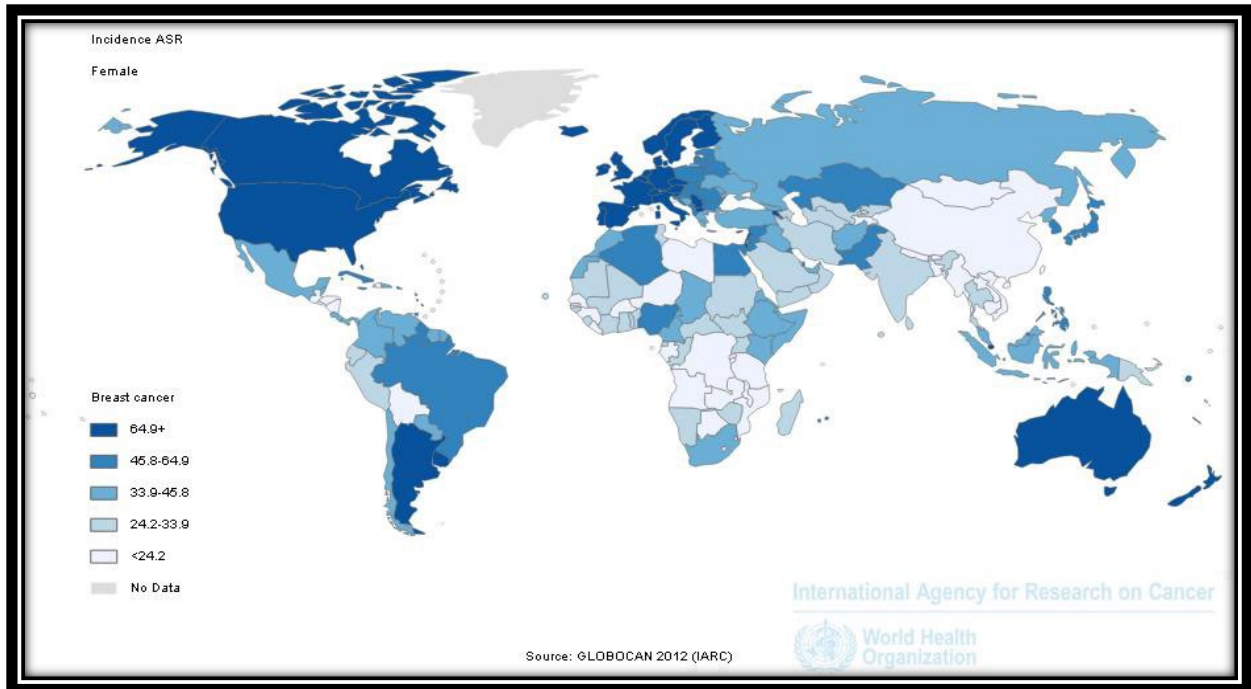


Figure 7: Taux d'incidence standardisés sur la population mondiale des cancers du sein de la femme en 2012 (pour 100 000)

IV. Les facteurs de risque du cancer du sein :

Les causes de la survenue du cancer du sein sont multiples. Les causes les plus clairement identifiées sont représentées par les facteurs liés à la vie reproductive et hormonale, ou au mode de vie (alimentation, manque d'activité physique), ainsi que les facteurs génétiques. Les facteurs liés au mode de vie comme l'alimentation, le manque d'activité physique, la consommation d'alcool ou de tabac, ont l'avantage de pouvoir être pris en compte dans des démarches de prise en charge individuelle ou collective.

1. L'âge : est un facteur de risque important pour le cancer du sein. L'augmentation du risque n'est pas linéaire en fonction de l'âge puisque le risque de cancer du sein augmente jusqu'à environ 65 ans et décroît ensuite. La mortalité augmente fortement avec l'âge.

De nombreuses études ont montré l'importance de la composante hormonale dans le risque du cancer du sein.

- **L'âge aux 1ères règles :** le risque de cancer du sein est diminué de 5 à 20% pour chaque année supplémentaire d'âge aux 1ères règles en diminuant la durée d'exposition hormonale. De la même façon, il a été montré que des cycles menstruels longs étaient associés à une diminution du risque de cancer du sein.

- **L'âge à la ménopause** : Le risque de cancer du sein augmente de 2,8 % pour chaque année d'âge à la ménopause en augmentant la durée d'exposition hormonale.

- **La parité** : le nombre de grossesses à terme a un effet dual sur le risque de cancer du sein. D'une part, il a été montré une augmentation du risque à court terme c'est-à-dire pendant ou juste après la grossesse. Cette augmentation reflèterait l'effet proliférateur sur les cellules tumorales de hauts niveaux d'estrogènes produits pendant la grossesse.

- **L'âge à la 1ère grossesse** : Une 1ère grossesse à terme tardive est associée à une augmentation du risque de cancer du sein du fait d'une augmentation de la durée entre le début de la puberté et de la 1ère grossesse à terme. La différenciation des cellules du sein qui se produit au 3ème trimestre de la grossesse les rend alors moins sensibles aux agents carcinogènes. L'augmentation du risque est plus marquée chez les femmes non ménopausées.

2. L'allaitement : et la durée d'allaitement sont associés à une diminution du risque de cancer du sein.

3. Les taux d'estrogène plasmatiques : un fort taux sanguin d'estradiol est associé à un risque accru de cancer du sein. Les résultats concernant l'effet du taux de progestérone ne sont pas probants mais tendraient vers un effet protecteur sur le risque de cancer du sein en préménopause.

4. Les hormones exogènes contraceptives: Une analyse poolées de 54 études montre que la prise de contraceptifs oraux est associée à une augmentation de la survenue du cancer du sein. qui est néanmoins modérée et diminue avec la durée depuis l'arrêt du traitement.

5. Les antécédents personnels de maladies bénignes du sein .

6. La densité mammaire : elle mesure le rapport entre le tissu conjonctif et glandulaire, et le tissu grasseux. Les femmes avec une forte densité mammaire ont un risque de cancer du sein multiplié par 4 par rapport aux densités mammaires les plus basses.

7. Le risque de cancer du sein augmente avec le nombre d'apparentés du 1er degré (mère, sœur, fille) atteints de cancer du sein. On estime à environ 5 à 10% la part des cancers familiaux.

8. L'alimentation : la consommation de graisse a été associée à une augmentation du risque de cancer du sein, mais cette association est controversée.

9. La consommation d'alcool : est un facteur de risque reconnu du cancer du sein. Car chaque 3% de verre d'alcool supplémentaire consommé par jour augment le risque de cancer

10. La consommation de tabac : Une association entre consommation de tabac active et passive et risque de cancer du sein a été rapportée. Il a été suggéré que ce risque augmentait

pour les femmes exposées entre le début de la puberté et la 1ère grossesse, période de forte sensibilité aux carcinogènes, De plus, une consommation tabagique après la ménopause serait associée négativement au risque de cancer du sein .

11. Le manque d'activité physique : L'activité physique, qu'elle soit professionnelle, domestique ou de loisirs joue un rôle protecteur reconnu dans la survenue du cancer du sein. Le risque de cancer du sein diminuerait avec l'intensité de l'activité physique.

12. Travail de nuit et trouble du rythme circadien : Les horaires décalés et particulièrement le travail de nuit provoquent des perturbations de l'horloge biologique interne qui régule l'alternance des périodes de veille et de sommeil.

13. les facteurs génétiques :

On peut classer les facteurs génétiques en deux catégories :

- Les facteurs de prédisposition génétique à forte pénétrance .é
- Les facteurs génétiques à faible pénétrance, (**Minami**, 2016)

V. Les gènes *BRCA1* et *BRCA2* :

1. Les mutations des gènes *BRCA1* et *BRCA2*

A ce jour, près de 1500 mutations des gènes *BRCA1* (1440 mutations différentes) et *BRCA2* (1796 mutations différentes) ont été décrites. Les mutations des gènes *BRCA1* et *BRCA2* conduisent le plus souvent à la synthèse d'une protéine tronquée. On trouve de petites délétions ou insertions, des mutations faux-sens ou non-sens survenant dans des séquences codantes ou introniques, pouvant interférer avec l'épissage et rompant le cadre de lecture, mais on estime que des réarrangements de grande taille représentent 15% des mutations du gène *BRCA1* et 7% des mutations du gène *BRCA2*. Il existe très peu de hot-spots de mutation, la plupart des mutations différant d'une famille à l'autre, et étant réparties sur l'ensemble de la séquence codante des deux gènes particulièrement longs (**Bartsch et al.**2012).

VI. Les symptômes :

La palpation du sein doit faire partie de l'examen gynécologique annuel que doit faire pratiquer toute femme dès le début de l'activité sexuelle.

En raison de sa situation anatomique, le sein est facile à palper, surtout s'il est de volume moyen ou petit.

Dans la plupart des cas, le cancer se manifeste cliniquement par un nodule que l'on peut découvrir à partir de 1 cm de diamètre environ, nodule plus ou moins profond, dur, habituellement non douloureux.

Mais toute anomalie récente doit également attirer l'attention :

- une fossette ou une ride creusant la surface du sein, un aspect de "peau d'orange".
 - une déformation du mamelon le rétractant vers l'intérieur.
 - un aspect eczémateux du mamelon, qui devient rouge, croûteux ou érodé.
 - un écoulement du mamelon, surtout s'il est sanglant ou noirâtre.
 - La constatation d'un de ces signes impose une consultation médicale sans retard.
- Le médecin jugera des examens complémentaires nécessaires (**Société canadienne du cancer, avril 2016**).

VII. Dépistage :

Etant donné les connaissances limitées sur les facteurs de risque on ne peut à l'heure actuelle empêcher la survenue d'un cancer du sein, en revanche on peut le détecter précocement. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le dépistage consiste à détecter une pathologie lorsqu'elle est encore asymptomatique pour permettre un diagnostic et une thérapeutique précoces, dans le but d'améliorer le pronostic de la maladie et l'état de santé de la population. Le cancer du sein satisfait tous les critères décrits par l'OMS pour qu'une maladie soit accessible au dépistage.

1. L'auto-examen des seins :

L'auto-examen des seins consiste en l'inspection visuelle puis à l'autopalpation des seins, elle est pratiquée tous les mois après les règles. Il permet les femmes à repérer et signaler à leur médecin toute anomalie persistante ou récente. L'auto-examen des seins est donc recommandé davantage pour sensibiliser les femmes à risque que comme une méthode de dépistage.

2. Examen clinique des seins :

L'examen clinique des seins (ECS) est tout d'abord précédé de l'interrogatoire. C'est une étape essentielle visant à rechercher les facteurs de risque de survenue d'un cancer du sein, d'éventuelles anomalies décelées par la patiente ou une anomalie radiologique.

L'ECS est toujours bilatéral et comparatif, il comprend l'inspection, la palpation des seins et des aires ganglionnaires. La patiente est assise face à l'examineur torse nu jusqu'à la ceinture avec un bon éclairage, tout d'abord les bras le long du corps (relâchement musculaire), puis les bras levés au dessus de la tête et enfin les mains sur les hanches (pectoraux contractés).L'inspection permet de repérer plusieurs signes :

- Au niveau des seins.
- Au niveau des mamelons.
- Au niveau de la peau.

2.1. Mammographie :

C'est un examen de référence des lésions du sein. Elle est indiquée en cas de signes d'appel clinique ou dans le cadre d'un dépistage et comprend deux incidences par sein minimum (face et oblique externe). La lecture des mammographies s'appuie sur la traduction française de la classification BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) de l'American College of Radiology (ACR) :

- ACR 0 : Des investigations supplémentaires sont nécessaires.
- ACR 1 : Mammographie normale, ne nécessitant pas d'examen complémentaire.
- ACR 2 :L'absence de surveillance et d'examen complémentaire.
- ACR 3 : Présence d'une anomalie probablement bénigne,(contrôle à 4 ou 6 mois généralement, risque de cancer <2%).
- ACR 4 : Présence d'une anomalie suspecte.
- ACR 5 : Présence d'une anomalie évocatrice d'un cancer.

2.1.1. Mammographie de dépistage :

Depuis 2004, le dépistage organisé s'est étendu à l'ensemble du territoire français. Le principal facteur de risque du cancer du sein est l'âge. De ce fait, le dépistage organisé offre tous les 2 ans aux femmes de 50 à 74 ans un examen clinique des seins et une mammographie auprès d'un radiologue agréé, pris en charge à 100% par l'Assurance Maladie sans avance de frais.

Le dépistage organisé inclut une seconde lecture systématique de tous les clichés jugés normaux ou bénins par un radiologue indépendant, une formation spécifique des radiologues et des manipulateurs qui participent à ce programme, une évaluation régulière du programme permettant d'y apporter les évolutions nécessaires et un contrôle qualité tous les 6 mois des appareils mammographiques.

2.1.2. Mammographie de diagnostic :

Une mammographie de diagnostic est indiquée dès qu'une image suspecte a été identifiée sur un cliché de dépistage ou dès qu'il existe une lésion palpable (**Fig. 8**) Il s'agit d'une mammographie classique complétée par des clichés de la zone suspecte (**Mignotte, 2011**).



Figure 8 :corresponde la mammographie. (**Le Réseau Manitoba Breast &Women ‘s Cancer Network 2016**)

2.2. Echographie mammaire :

L'échographie mammaire est souvent réalisée en complément de la mammographie. Elle est utilisée afin de déterminer plus précisément la nature d'une lésion repérée par la mammographie. La mammographie et l'échographie associées à la clinique sont aujourd'hui le trépied du diagnostic, en amont de le l'examen histologique toujours indispensable au diagnostic en cas d'anomalie, réalisé par prélèvement biopsique. L'échographie mammaire est indiquée pendant la grossesse. L'IRM n'est pas préconisée en première intention en cas de masse palpable (**Baxter, 2001**).

VIII. Les traitements :

Pour traiter le cancer du sein, on fait essentiellement appel à des traitements locorégionaux: chirurgie et radiothérapie. D'autres traitements dits généraux viennent parfois les compléter ce sont les thérapeutiques antihormonales, les chimiothérapies et les traitements ciblés. Le choix des différentes méthodes de traitement tient compte de nombreux facteurs

pour s'adapter à chaque patiente. Il n'existe pas un cancer du sein mais des cancers du sein. Les facteurs pronostiques sont :

Cliniques : âge de la patiente, taille et localisation de la tumeur, état inflammatoire;

Histologiques : taille de la tumeur, aspect et agressivité des cellules (appréciés par le grade), état des ganglions.

- Biologiques : présence de récepteurs hormonaux, qui sont aussi des facteurs prédictifs de la réponse au traitement hormonal et récepteur HER2 qui est également un facteur prédictif de réponse à certaines thérapeutiques.

1. Les traitements locorégionaux :

1.1 La chirurgie :

Elle reste l'acte principal. Dans un grand nombre de cas, l'ablation du sein (mastectomie) peut être évitée et on enlève alors largement la tumeur en gardant le reste de la glande mammaire.

Mais il y a des cas où l'ablation du sein est nécessaire : il peut s'agir d'une tumeur trop volumineuse pour être retirée en conservant le sein, de tumeurs multiples ou encore d'un cancer ayant déjà diffusé à l'intérieur des petits canaux intra mammaires. L'ablation du sein est devenue beaucoup moins mutilante car elle conserve les muscles pectoraux. Elle pourra être suivie, soit dans le même temps opératoire, soit le plus souvent de façon retardée, par une reconstruction. Cette reconstruction doit faire l'objet d'un échange approfondi avec la patiente qui en prendra, ou non, la décision. Dans tous les cas, un prélèvement sera réalisé au niveau des ganglions de l'aisselle (exploration ganglionnaire axillaire) pour permettre d'apprécier si la tumeur est strictement limitée à la glande mammaire ou si, au contraire, ce cancer a commencé à essaimer.

Le curage axillaire n'est pas dépourvu d'inconvénients postopératoires. Il entraîne fréquemment des problèmes de drainage lymphatique du bras du côté opéré, se traduisant par un gros bras. Dans certaines conditions (petite tumeur, absence de ganglion palpable), on peut limiter cette complication et ses conséquences en utilisant la technique du ganglion sentinelle. Le chirurgien repère le premier ganglion lymphatique qui draine la région de la tumeur (ganglion sentinelle) par un 11 examen préalable (marquage par colorant ou corps faiblement radioactif) et procède à l'ablation de ce seul ganglion. Si l'examen histologique trouve des cellules cancéreuses dans ce ganglion, un curage ganglionnaire axillaire sera pratiqué. Si au

contraire ce ganglion est indemne de cellules cancéreuses, le curage axillaire ne sera pas nécessaire.

La nécessité de la mastectomie n'est pas forcément en relation avec la gravité de la maladie mais le plus souvent avec la situation du cancer, son type histologique ou son étendue dans les différents canaux galactophores. Si la lésion n'a pas traversé la paroi de ces canaux et n'a donc pas envahi les autres tissus, on parle de cancer «in situ» (Gallon, 2012).

1.2 La radiothérapie :

C'est un traitement loco-régional utilisant les rayons à haute énergie pour détruire les cellules tumorales et les empêcher de se multiplier. On distingue deux types de radiothérapie : La radiothérapie externe par un accélérateur linéaire générateur de rayons pour détruire les cellules à travers la peau (Fig.9).

La curiethérapie utilisant des sources radioactives placées dans la tumeur et à son voisinage pour des tumeurs accessibles et de petit volume. La radiothérapie est appliquée généralement après la chirurgie pour détruire d'éventuelles cellules tumorales résiduelles et pour diminuer le risque de récurrence locale. Une nouvelle technique, en cours d'évaluation, consiste à pratiquer une irradiation tumorale unique en cours d'intervention, évitant ainsi les séquences de radiothérapie après chirurgie (Brown *et al.* , 2008).



Figure 9 : correspondre la radiothérapie (Le Réseau Manitoba Breast & Women 's Cancer Network 2016)

2. Les traitements généraux :

Ils ont pour objet d'éviter d'éventuelles rechutes après la chirurgie. Lorsqu'ils sont associés à la radiothérapie, on parle de traitements adjuvants. Dans certains cas, ils peuvent être utilisés

en première intention pour réduire le volume tumoral permettant éventuellement de conserver le sein : On parle alors de traitements néo-adjuvants.

2.1 L'hormonothérapie :

Elle est indiquée si le cancer du sein est hormonodépendant, c'est-à-dire que les cellules tumorales sont stimulées par les oestrogènes. Cette action est vérifiée par l'analyse histochimique des cellules cancéreuses qui révèle des récepteurs hormonaux. Plusieurs méthodes d'hormonothérapie sont possibles :

A. Soit par un médicament anti-oestrogène

Bloquant les récepteurs aux oestrogènes sur les cellules tumorales.

B. Soit par un médicament diminuant la synthèse des oestrogènes,

- en post ménopause : traitement par anti-aromatase.

- en pré ménopause : suppression de la production d'oestrogènes des ovaires soit par ablation chirurgicale sous coelioscopie ou par radiothérapie, soit actuellement et le plus souvent par traitement chimique (agoniste de LH-RH) (**Brown et al ., 2008**).

2. 2 La chimiothérapie

Elle est maintenant largement proposée aux malades car elle réduit les risques de rechute et la mortalité. (**Benzidane, 2004**).

CHAPITRE III

I. Carcinomes non infiltrants:

1 Carcinome canalaire in situ (intra-canalaire) (CCIS) :

L'OMS définit le CCIS comme une lésion intra-canalaire caractérisée par une prolifération cellulaire accrue, des atypies cellulaires légères à marquées et une tendance inhérente mais non obligatoire vers un carcinome mammaire infiltrant. La classification des CCIS est actuellement principalement basée sur le grade nucléaire, la présence de nécrose, et le type architectural :

1.1. Le grade nucléaire:

- Noyaux de bas grade: noyaux d'apparence monotone dont la taille est de 1,5 à 2 fois la taille des globules rouges, avec une chromatine fine et rarement des nucléoles ou des mitoses.
- Noyaux de haut grade: noyaux pléomorphes dont la taille est supérieure à 2,5 fois la taille des globules rouges, avec une chromatine hétérogène, des nucléoles proéminents et multiples et des mitoses.
- Noyaux de grade intermédiaire: ces que l'on ne peut pas classer dans les précédentes catégories.

1.2. La nécrose tumorale:

Le pathologiste doit préciser s'il y a une nécrose ou non. Elle est classée en:

- Comédonécrose: toute zone de nécrose centrale, linéaire en section longitudinale, au sein d'un canal.
- Nécrose ponctuée: toute zone de nécrose non linéaire en section longitudinale.

1.3. Le type architectural:

- CCIS de type comédocarcinome: il s'agit en général de lésions de grande taille. La lumière des canaux et des lobules est comblée par une nécrose centrale. Des calcifications peuvent se développer à partir de cette nécrose. Des cellules carcinomateuses plus ou moins cohésives ou formant une bordure massive entourent la nécrose centrale. Ces cellules sont de grande taille et ont des noyaux par définition de haut grade.
- CCIS de type cribriforme: les canaux et les lobules sont comblés par une prolifération cellulaire criblée de lumières secondaires à l'emporte pièce.
- CCIS de type micropapillaire: les cellules carcinomateuses s'organisent en structures digitiformes sans axe conjonctivo-vasculaire central, se projetant dans la lumière des canaux colonisés.

- CCIS de type massif: les cellules s'organisent en plages massives et cohésives comblant et distendant les structures mammaires. Les cellules ont des limites cytoplasmiques nettes. **(Loriot et Morddant, 2001).**

2. Carcinome lobulaire in situ (CLIS) :

Le CLIS est une lésion rare (1 à 3,8 % des cancers du sein), il est retrouvé dans 0,5 à 4 % des biopsies réalisées pour lésions bénignes. C'est une prolifération épithéliale développée à partir de l'épithélium des lobules. Les acini apparaissent comblés et distendus par des petites cellules rondes monotones et non cohésives.

Le CLIS peut s'accompagner d'altérations épithéliales extralobulaires, en particulier sous la forme d'une infiltration dite pagétoïde de l'épithélium des canaux galactophores juxtalobulaires. Le diagnostic peut être difficile, notamment avec l'hyperplasie lobulaire atypique, ce qui justifie pour beaucoup leur regroupement sous le terme de néoplasie lobulaire. Des études de pièces de mastectomie faite après diagnostic de CLIS ont montré que la multicentricité de ces lésions était fréquente (jusque 90 %), ainsi que la bilatéralité (jusque 69 % des cas). Il existe une classification des néoplasies lobulaires (Grading de Tavassoli) qui distingue 3 grades: LIN 1, LIN 2 et LIN 3; mais qui n'est pas validé cliniquement. . **(Tavassoeli et Devilee, 2003).**

II. Carcinome canalaire infiltrant de type non spécifique :

Il s'agit de la forme la plus fréquente des cancers du sein représentant environ 80 % des carcinomes mammaires infiltrants. Les termes "de type non spécifique" (TNS) ou "sans autre indication " (SAI) correspondent au fait que ces tumeurs ne présentent pas de caractéristiques morphologiques suffisantes pour les classer dans une autre catégorie, comme le carcinome lobulaire ou tubulaire.

Il s'agit le plus souvent d'une tumeur palpable, plus rarement d'une image mammographique isolée. Le dépistage a permis d'augmenter l'incidence globale et la fréquence des cancers infracliniques, et de diminuer ainsi la taille moyenne de ces tumeurs. Macroscopiquement, l'aspect est très variable selon la taille de la tumeur. Il s'agit le plus souvent d'une tumeur à contours étoilés, irréguliers. Les contours sont mal définis, avec une consistance ferme à dure et une couleur blanc-grisâtre à la coupe. Histologiquement, les aspects sont très variés en fonction du degré de différenciation, la capacité des cellules tumorales à former des tubes,

glandes, travées, ou massifs. La taille des cellules, les atypies nucléaires (taille et contours des noyaux, degré d'anisocaryose, nucléole) confèrent également un aspect morphologique différent à chaque tumeur. La densité en structures tumorales dépend du stroma plus ou moins abondant. De même les mitoses sont plus ou moins nombreuses. La présence d'une composante intracanalairé parfois très développée modifie également l'aspect de la tumeur, son pronostic et les possibilités de prise en charge thérapeutique. Le degré de différenciation, d'anisocaryose et le comptage des mitoses interviennent dans l'établissement du grading de SBR modifié selon Elston et Ellis. (Loriot et Morddant ,2001)

III. Carcinome lobulaire infiltrant :

C'est un carcinome invasif représentant 5 à 15 % des cancers. Il peut se traduire par une masse palpable plus ou moins bien définie, associée à une opacité mammographique ou à une surdensité palpable.

Macroscopiquement, il s'agit en général d'une lésion irrégulière et mal définie. Microscopiquement, les cellules sont non cohésives, de petite taille, à noyau rond à chromatine fine, et à cytoplasme abondant. Ces cellules sont isolées ou organisées en « fils indiennes », dans un stroma fibreux. Les mitoses sont le plus souvent rares. Sur le plan génétique, il se caractérise par une perte de l'expression membranaire de l'E-cadhérine qui est une protéine intervenant dans l'adhésion intercellulaire (Loriot et Morddant, 2001).

IV. Carcinome tubuleux :

C'est un type spécial de carcinomes mammaires, qui se caractérise par un pronostic favorable. Il est composé de structures tubulaires bien différenciées, tapissées par une seule couche de cellules épithéliales. C'est une entité rare qui représente moins de 2 % des cancers du sein (Loriot et Morddant, 2001).

V. Carcinome médullaire :

Le carcinome médullaire représente de 1 à 7 % des cancers du sein. C'est un carcinome bien circonscrit composé de cellules peu différenciées disposées en nappes, sans aucune structure glandulaire, un stroma peu abondant et un important infiltrat lymphoplasmocytaire .Microscopiquement, 5 critères sont essentiels pour le diagnostic :

- une architecture syncytiale dans plus de 75% des cas.

- des contours microscopiquement nets, non infiltrants.
- un infiltrat mononucléé diffus, de modéré à marqué.
- des atypies nucléaires modérés ou marqués.
- l'absence de différenciation glandulaire (**Loriot et Morddant, 2001**).

VI. Carcinome mucineux :

Le carcinome colloïde du sein appelé aussi mucineux ou gélatineux est défini comme un carcinome contenant de larges quantités de mucus extracellulaire dans lesquelles sont disposées des amas de cellules carcinomateuses. Il en existe deux formes histologiques : pur et impur ou mixte qui selon la présence ou non de carcinome intracanalair associé, de pronostic différent. C'est une entité histologique rare, constituant 2 % de tous les cancers du sein (**Tavassoeli et Devilee, 2003**).

VII. Carcinome adénoïde kystique ou cylindrome :

C'est un carcinome très rare dont l'aspect histologique est comparable aux tumeurs de même type des glandes salivaires. Macroscopiquement c'est une tumeur à contours généralement assez nets, dure à la coupe. Microscopiquement, se distingue généralement par l'association d'un contingent de cellules basaloïdes et un contingent de cellules épithéliales. L'agencement épithélial se fait sur un mode cribiforme, tubulaire, trabéculaire ou massifs.

VIII. Carcinome inflammatoire:

C'est une forme particulière de carcinome mammaire avec une présentation clinique secondaire à une obstruction lymphatique à partir d'un carcinome infiltrant sous-jacent. La majorité des cas présente une infiltration lymphatique dermique proéminente par la tumeur. Le carcinome inflammatoire est une forme des carcinomes mammaires avancés. L'invasion lymphatique dermique sans l'image clinique caractéristique est insuffisante pour poser le diagnostic (**Tavassoeli et Devilee, 2003**).

Maladie de Paget du mamelon :

Cliniquement, elle se présente comme un eczéma du mamelon. La maladie de paget du mamelon est la présence de cellules épithéliales glandulaires malignes dans l'épithélium malpighien du mamelon, elle est presque toujours associée à un carcinome intracanalair

sous-jacent, qui évolue habituellement plus qu'un canal lactifère avec ou sans infiltration profonde du sein. La maladie de paget du mamelon sans carcinome sous-jacent est rare. L'incidence est estimée à 1 à 4,3 % des cancers du sein. **(Fig.10)** Les autres formes de carcinomes (papillaire, tubuleux, adénoïde kystique, apocrine....) sont plus rares **(Loriot et Morddant, 2001)**.

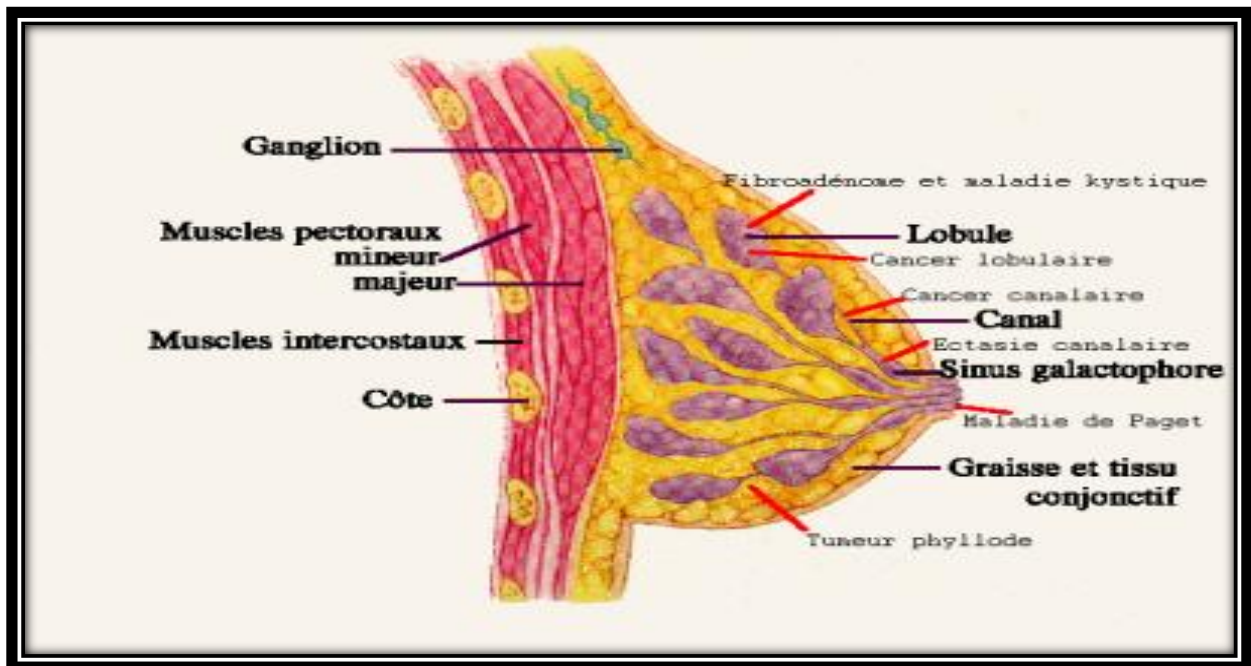


Figure 10 : représente les type de cancer du sein (le Réseau Manitoba Breast & Women's Cancer Network 2016)

PARTIE

PRATIQUE

MATERIELS ET

METHODES

I. Matériel :

Ce travail a été réalisé dans le service d'oncologie de l'hôpital CHIKIVARA a MAZEGHRAN, sur une période de 2 mois du 18 février jusqu'au 18 avril 2018.

Ce travail a étudié les cas du cancer du sein dans la région de Mostaganem et l'application de la chimiothérapie dans le service d'oncologie.

II. Méthode :

Pour la réalisation de ce travail, nous avons utilisé la méthode d'histologie et la chimiothérapie et ces différentes étapes.

1. La chimiothérapie : c'est une forme de traitement contre le cancer, les traitements sont différents d'une personne à l'autre, car ils sont adaptés à chaque cas.

Les médicaments de chimiothérapie détruisent les cellules cancéreuses, par contre, ils peuvent aussi être toxiques pour votre corps.

Les médecins oncologies sont les premiers qui décident le type du traitement du malade (est ce que le malade prend soit le traitement de la chimiothérapie ou la radiothérapie ou l'hormonothérapie ...)

2. Les étapes de chimiothérapie :

2.1 Analyse du sang :

- Il faut faire une analyse de sang avant le traitement de la chimiothérapie au minimum de 48h.
- Si les résultats sont normaux, le traitement de la chimiothérapie aura lieu à la date prévue.

Si, au contraire, les résultats indiquent un problème, un membre de l'équipe soignante communiquera avec le malade pour lui donner plus d'information sur la marche à suivre.

- Consultez l'horaire de vos traitements afin d'être à l'heure à votre rendez-vous.
- Le patient doit prendre un bon déjeuner pendant les jours de traitement.

2.2 Préparation de la solution: On a injecté les solutions (les médicaments) dans le sérum salé le sérum glucosé avec une dose précis déterminé par le médecin, (**Fig.12**).



Figure 12: préparation de la solution.

2.3 Injection:

2.3.1 Prémédication :

Avant la séance de la chimiothérapie, la patiente doit faire la prémédication au minimum 30 min, pour éviter les Effets secondaires comme : nausées, vomissements (**Fig.13**)

- 250 ccs du Sérum Glucosé 15% +8 mg ONDANSTRON en 15 mn
- 120mg de SOLUMEDROL en Injection. Intraveineuse. Direct (IVD).
- 01 AMP d'AZANTAC en I.V.D
- 100mg d'hydrocortisome (HHC) en I.V.D



Figure 13: la prémédication.

2.3.2 La séance de la chimiothérapie:

La séance commence tout d'abord, par la désinfection des bras du notre patiente avec l'alcool, ensuite la piquer par le catheter dans la veine pour l'administration du traitement.

La durée de la séance a une relation avec la dose et le type de médicament et l'âge du malade à partir du 1 h jusqu'à 4 h.

La séance va être de 15 à 20 jours.

3. Effets secondaires de la chimiothérapie :

Elle entraîne une fatigue générale Toxique également pour les cellules saines ;

- alopecie.

- nausées, vomissements.

-toxicité du tube digestif (muqueuses).

-toxicité de certains organes vitaux (cœur, foie, reins.).

-prête de poids.

RESULTATS ET DISCUSSIONS

Résultat et discussion :

Les résultats de notre étude sont exposés en deux parties :

- La première partie est consacrée à l'étude statistique du cancer du sein.
- La deuxième partie c'est l'étude épidémiologique réalisée pour 70 cas porteuses d'un cancer du sein et sous le traitement de la chimiothérapie.

I. Etude Statistique du cancer du sein :

Ce tableau représente le nombre des patientes porteuses d'un cancer du sein.

Tableau1 : Les statistiques des malades cancéreux.

Année	Nombre des cancéreux	Nombre du cancer du sein
2016	796	637
2017	990	594
2018	495	396

- Le nombre des patientes porteuses d'un cancer du sein représente 80% de nombre total des cancers.
- Les femmes porteuses d'un cancer du sein suivent leurs traitements par des séances de chimiothérapie.

Parmi 1627 cas, on a choisi 70 cas comme échantillon pour l'analyse des caractéristiques clinico-pathologiques tels que l'âge, le poids, la taille, le type histologique et le nombre des séances de la chimiothérapie.

II- Caractéristiques clinico-pathologiques des cancers mammaires :

Notre analyse de l'ensemble des tumeurs (70 cas) montre une répartition variable selon les paramètres cliniques et histopathologiques.

1-Age d'apparition du Cancer :

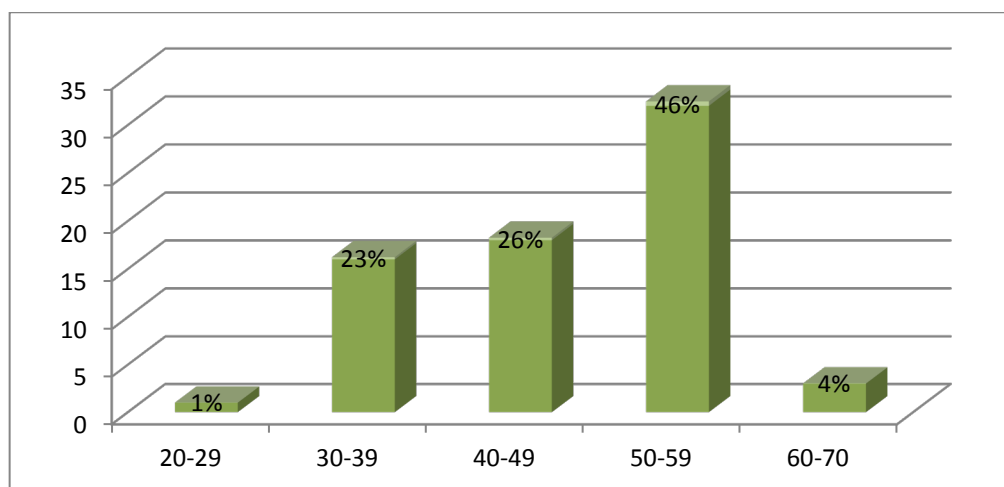


Figure 14 : répartition des patientes selon L'âge d'apparition du cancer.

- L'âge des patientes varie de 20 à 70 ans avec un âge moyen 47 ans.
- La tranche d'âge la plus touchée se situe entre 50-59 ans (46%) et les femmes de moins de 50 ans représentent la moitié soit 50%, (fig 14).
- L'âge est un facteur clinique important car il est lié au statut hormonal de la femme, (moins de 50 ans étant l'âge de la ménopause admis statistiquement).

2-Allaitement :

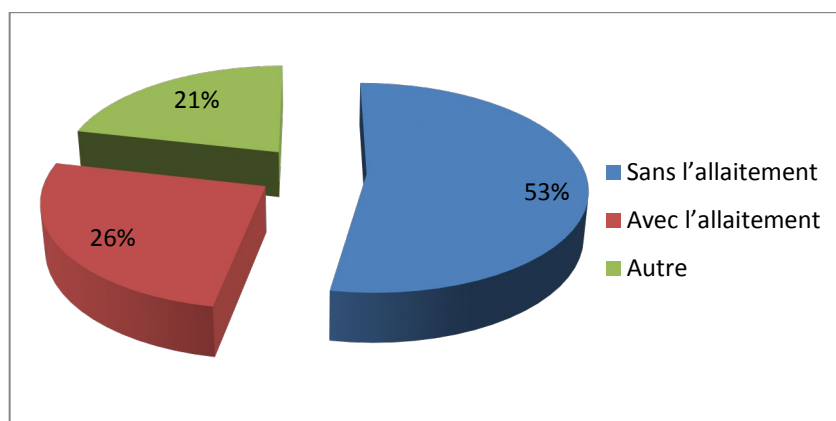


Figure 15: répartition des patientes selon l'Allaitement.

Notre analyse montre que les femmes qui allaitent leurs enfants sont moins exposés au risque du cancer du sein est représentent 25,25% des patientes, ce qui confirme la célèbre théorie qui dit « allaiter ses enfants diminue le risque du cancer du sein ».

Ce pourcentage explique le bien fait de l'allaitement et la protection contre la survenue du cancer du sein.

3-Contraception :

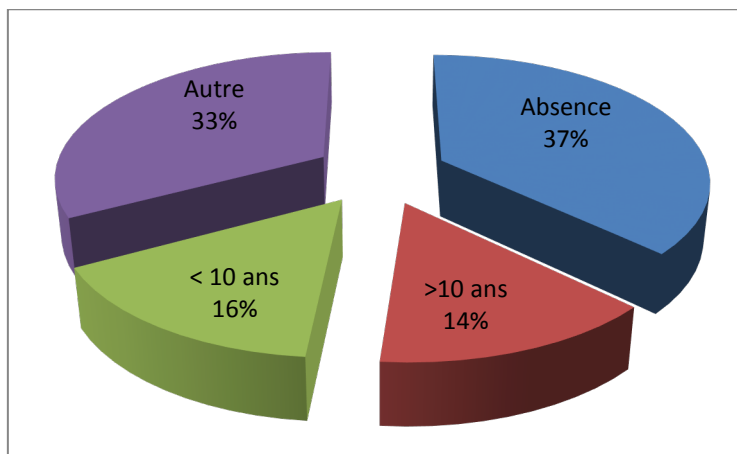


Figure 16 : répartition des patientes selon la Contraception.

L'étude de la fréquence d'apparition du cancer du sein selon la notion de prise de contraceptifs oraux sur une période longue (< 10 ans et > 10 ans) confirme que la prise chronique de contraceptifs oraux (> 10ans) augmente faiblement le risque de survenue du cancer du sein (14%).

4-Taille de la Tumeur :

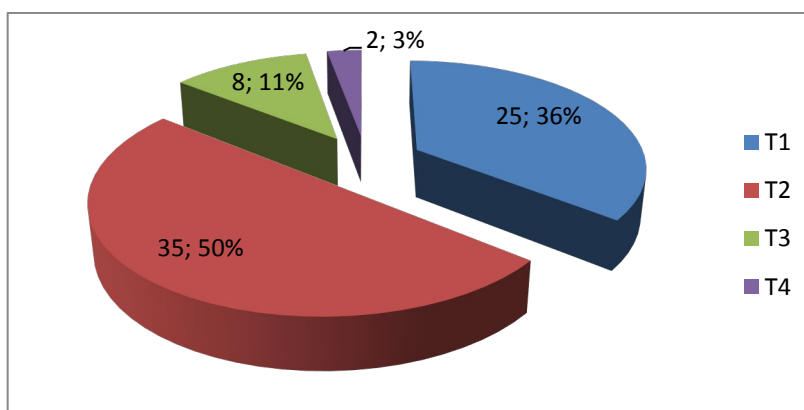


Figure 17 : répartition des patientes selon la Taille de la tumeur.

Dans notre série, la taille prédominante est T2 (35,50%), (fig. 17).

Il s'agit de la taille post-chirurgicale (pT) de la tumeur mesurée selon le plus grand axe du nodule sur la pièce de tumorectomie ou de mastectomie.

La taille de la tumeur est liée à l'évolution de la maladie ; plus une tumeur est volumineuse, plus son évolution est défavorable, (Contesso, 1991).

5-Types Histologiques :

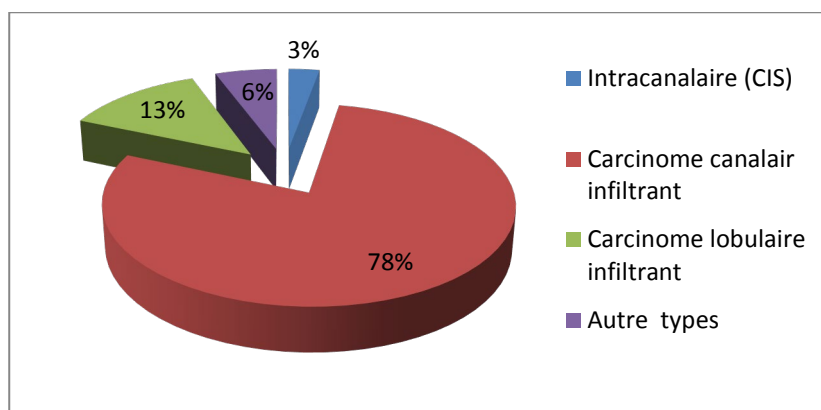


Figure 18 : répartition selon le Types histologiques.

Nous notons une prédominance des carcinomes canaux infiltrants (78%) par rapport aux carcinomes lobulaires infiltrants (13%) et les autre types de cancers, (fig. 18).

Ces résultats montrent la prédominance des carcinomes canaux infiltrants, ce qui concorde avec ceux de la littérature et nos précédents travaux, (Guedouar et al, 2011 ; 2014 ; 2017).

6-Chimiothérapie post opératoire :

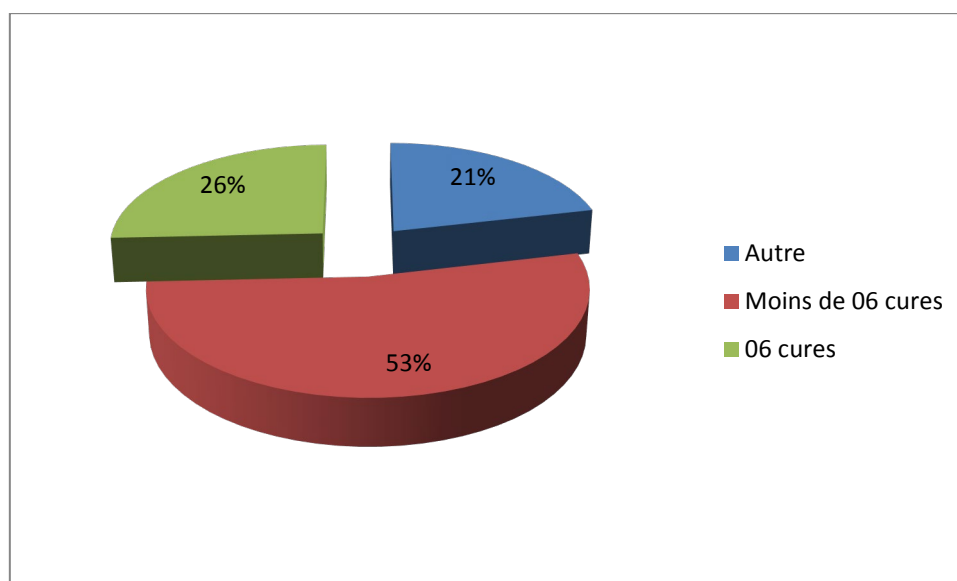


Figure 19 : répartition selon la Chimiothérapie post opératoire.

Selon la figure 19 près des 3/4 des cas soit 53% des patients ne terminent pas leurs séances de 06 cures de chimiothérapie postopératoire, seulement 26% des patientes terminent leurs séances 06 cures de chimiothérapie.

CONCLUSION

Conclusion :

Le cancer du sein est une maladie complexe avec évolution imprévisible. Ces cancers sont très hétérogènes dans leurs présentations, leurs pronostics et leurs réponses aux traitements et les classifications histologiques et cliniques actuelles ne permettent pas de prédire totalement leur évolution.

En effet, le cancer du sein reste la première cause de mortalité chez les femmes, chaque patientes atteints du cancer du sein subits un traitement précis et différent selon le stade, le type et le grade des tumeurs malignes.

Dans notre étude, nous nous sommes fixés comme objectif d'analysé les paramètres cliniques, histopathologiques et pronostiques chez les 70 patientes.

- Caractéristiques cliniques :

Age moyen au diagnostic pour l'ensemble des patientes est de 49 ans.

- Caractéristiques histopathologiques :

Le type histologique le plus observé et le Carcinome Canalaire Infiltrant (78%), taille tumorale pT2 (50%).

- Caractéristiques pronostiques :

Allaitement est un facteur de protection et diminue le risque du cancer du sein (25,25%).

La prise chronique de contraceptifs oraux (> 10ans) augmente faiblement le risque de survenue du cancer du sein avec un pourcentage de 14%.

Les références bibliographiques :

- Bartsch D.K, GRESS T. M et LANGER P, 2012**- Familial pancreatic cancer-current knowledge. *Nat. Rev. Gastroenterol . Hepatol.* 9, 445- 453.
- **Baxter N. Preventive health care, 2001**- update: should women be routinely taught breast self-examination to screen for breast cancer? *CMAJ* 164, 1837-1846. *CMAJ* : Canadian Medical Association journal = *journal de l'Association médicale canadienne*.
- **Benzdane N, (2004)** - « Cancer du sein, diagnostic et traitement », édition O.P.U, Alger .
- **Benzidane N, 2004** - Cancer du sein, diagnostic et traitement, Alger.
- **Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) et La Ligue Nationale Contre le Cancer, 2009**, Paris.
- Gallon E, (2012)** - « Cancer du sein et sentiment de guérison: impact de l'hormonothérapie lors de l'après-cancer chez la femme ménopause », De l'Université Aix-Marseille I .p 17.
- **Heron J.F ,2003** - Cancérologie générale, chapitre 6, page 1, Faculté de Médecine de Caen – France.
- **Le Réseau Manitoba Breast & Women's Cancer Network, 2016** - Trousse de ressources sur la santé, connaître ses seins et son corps.
- **Ligue nationale contre le cancer, 2014** - Rapport 2014 de l'observatoire sociétal des cancers.
- **LORIOT Y et Morddant P, (2001)** - « Cancérologie », édition Masson, France.
- Mandal A, 2017**- Pathophysiologie de cancer.

#**Marinapuddu M et Tofforteau J, 2012** - CANCER DE SEIN, Paris, p1-2.

-**Mignotte H, 2011**- Maladies du sein. 2e éd. Issy-les-Moulineaux: *Elsevier Masson*; 216 p.

-**Minami Y, Ohuchi N, Fukao A, Hisamichi S, 2016** - Risk factors for breast cancer: a case control study of screen-detected breast cancer in Miyagi Prefecture, Japan. *Breast Cancer Res Treat.* Juill 1997; 44(3).

-**Nicole M, 2008** - Généralité sur le cancer, page 4- 5.

- **Razavi D et Nicole D, 2002** - Psycho-oncologie, le cancer, le malade et sa famille ,2 Emme édition, *Masson*, paris, p115.

- **Rosolowich V, 2006** - Breast Disease Committee of the Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. Breast self- examination. *J Obstet Gynaecol Can*; p 28(8).

- **Tavassoéli F.A, Devilee P, 2003** - Pathology and genetics. Tumors of the breast and femal genital organs.

- **Travade A, Isnard A et Gimbergues H, 2000** - Pathologie mammaire. 2e éd. *Masson*; 223 p.40 (Imagerie Médicale Formation). (Consulté le 19/12/2015).

- **Le Réseau Manitoba Breast & Women Cancer Network**, Trousse de ressources sur la sante, **CONNAÎTRE SES SEINS ET SON CORPS, 2016.**

-**LOUIS et JULES, TPE** : la cancérogenèse et ses facteurs, janvier **2010.**

-**VENKITARMAN, A.R.2004.**Tracing the network connecting BRCA and Fanconi anaemianproteins. *Nat Rev Cancer* 4,266-76.

2- les sites internet :

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK20935/>

- http://www.turkjcancer.org/pdf/pdf_TJC_413.

-
- <http://archive.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/cansymp/cansymp>.
 - <http://www.cancer.gov>
 - http://www.netofcare.org/content/pdf/6-spec_illness-cancer.

Les Annexes :

Tableau1: Les statistiques des malades cancéreux.

année	Nombre des malades cancers	Nombre des malades cancers du sein
2016	796	637
2017	990	594
Jan-avril 2018	495	396

Tableau 2 : L'âge d'apparition du cancer.

Age	20-29	30-39	40-49	50-59	60-70
Nombre des cas	1	16	18	32	3
pourcentage	1%	23%	26%	46%	4%

Tableau 3: Allaitement.

Allaitement	Sans l'allaitement	Avec l'allaitement	Autre
Nombre de cas	37	18	15
Pourcentage d'apparition	53%	25%	22%

Tableau 4 : Contraception.

Durée de contraception	Absence	>10 ans	< 10 ans	Cas imprécis
Nombre de cas	26	10	11	23
Pourcentages d'apparition	37,14	14,28	15,71	32,85

Tableau 5: Taille de la tumeur

Taille	T1	T2	T3	T4
Nombre du cas	25	35	8	2
Pourcentages d'apparition	36%	50%	11%	3%

Tableau 6 : Types histologiques :

Type carcinome	Intracanalair (CIS)	Carcinome canalaire infiltrant	Carcinome lobulaire infiltrant	Autre types
Nombre de cas	2	55	9	4
% D'apparition	3%	78%	13%	6%

Tableau 7 : chimiothérapie post opératoire

Nombre de cures	Autre	Moins de 06 cures	06 cures
Nombre de cas	15	37	18
% d'apparition	21%	53%	26%