

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

Ziane fouad

Morsli hadj mohamed

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN BIOLOGIE

Spécialité : Génétique fondamentale et appliquée

THÈME

Cancer du sein

Soutenue publiquement le 12/09/2018

DEVANT LE JURY

Président	Mme BEKENNICH Nahla	Docteur	U. Mostaganem
Encadreur	Mr GUEDOUAR Youcef	Docteur	U. Mostaganem
Examineurs	Mme MAHMOUDI Fatima	Docteur	U. Mostaganem

Dédicace

Je dédie ce modeste travail :

A mes chers parents ma mère et mon père (la miséricorde de dieu lui) pour leur patience, leur amour, leur soutien et leurs encouragements.

A mes frères et sœurs et toute ma famille.

A tous mes amis : Ahmed, Amine, Fathi, Issam, Azzedine...

À toute notre promotion de génétique

A tous l'ensemble des enseignants de spécialité génétique et du département de la biologie.

A tous ceux qui nous ont aidés et encouragés de près ou de loin.

ZIANE FOUAD

Abréviations :

TP53 : Tumeur protéine 53.

ADN : Acide désoxyribonucléique.

ORL: Oto-Rhino-Laryngologie.

KRAS: Kirsten rasoncogene.

TNM : Tumeur, node qui signifie ganglion, métastase.

BRCA1: Breast cancer 1.

BRCA2: Breast cancer 2.

17q21 : Chromosome 17 le Bra q régions 21.

ARN : Acide ribonucléique.

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine.

Cdk : Cycline D-kinases dépendantes des cyclines.

CCIS : Carcinome canalaire in situ.

IGF: Insulin-like growth factor.

HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2.

THS : Traitement Hormonal Substitutif.

Sommaire :

Introduction.....	01
-------------------	----

Chapitre I

1- LE CANCER	03
2 - BASES MOLECULAIRES DU CANCER.....	05
2- 1 - Différents agents de l'environnement conduisent au développement D'un cancer.....	07
2- 2 - Les trois familles de gènes impliquées dans la cancérogenèse	07
2- 3 - Contrôle de l'expression et/ou de l'activation.....	09
2- 4 - Facteurs favorisant l'activation	11
2-5 -Progression tumorale et cycle cellulaire.....	13
2- 6- Progression tumorale et apoptose.....	13
2- 7 - Progression tumorale et immortalité	14
2-7-1 la cellule cancéreuse a une prolifération illimitée	14
3 - MODIFICATIONS FONCTIONNELLES ET MORPHOLOGIQUES.....	14
3-1 - Fiche signalétique de la cellule cancéreuse.....	14
4 - CANCER ET L' ANGIOGENESE	15
4-1 - Vascularisation en périphérie des tumeurs.....	15
5-CARACTERISTIQUES D'UN TISSU CANCEREUX.....	16

Chapitre II

1- LE CANCER DU SEIN	19
1-1-Description anatomique des seins	19
1-2-Les ganglions lymphatiques de drainage du sein sont	20
1-3-Qu'est-ce qu'un cancer du sein ?	21
1-4-Histoire de la maladie.....	21
1-5-Symptômes	21
1-6-le cancer du sein le plus fréquent	22

1-6-1-Les adénocarcinomes	22
1-6-2-Les formes rares de carcinomes	24
1-7-Classification des cancers du sein	24
1-7-1-Classification TNM des cancers du sein.....	26
1-7-2-Classification moléculaire	28
1-8-différents types de cancer du sein	29
1-9-Marqueur tumoral.....	30
1-10-Quels sont les gènes impliqués dans le cancer du sein et/ou de l’ovaire ?	31
1-11-Pathologie moléculaire des gènes BRCA1/2	32
1-12-Fonctions des protéines BRCA1 et BRCA	32
1-13- Comment hérite-t-on de ces gènes modifiés (comment sont-ils transmis) ?.....	34
1-14-Qu’est-ce qui provoque le cancer du sein ?.....	37
1-15-Les principaux facteurs de risque du cancer du sein.....	37
1-16-Comment le cancer du sein est-il diagnostiqué ?	47
1-17-Traitements du cancer du sein et suivi	48
Chapitre III	
1-Matériel.....	51
2-Méthode	51
3-Résultats.....	55
Conclusion	56

Liste des figures :

Figure 1 : La transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse	04
Figure 2 : Bases moléculaires de la cancérogénèse	06
Figure 3 : Détection d'une amplification de l'EGFR par CISH (hybridation i révélée par un chromogène) dans un adénocarcinome colorectal.....	10
Figure 4 : Caractéristiques d'un tissu cancéreux	17
Figure 05 : Structure anatomique du sein	19
Figure 06 : Drainage lymphatique ganglionnaire du sein.....	20
Figure 07 : Aspect radiologique du sein	20
Figure 08 : cancer canalaire in situ et infiltrant	23
Figure 09 : type de cancer du sein	29
Figure 10 : schéma des gènes BRCA1 et BRCA2.....	31
Figure 11 : Transmission d'une altération génétique du gène BRCA1 provenant du père.....	35
Figure 12 : Transmission d'une altération génétique du gène BRCA1 provenant de la mère.....	36
Figure 13 : Les principaux facteurs de risques du cancer du sein chez la femme	46
Figure 14 : pourcentage des patients (entre 2009 jusqu'à avril 2018)	55

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Exemples de gènes suppresseurs de tumeurs impliqués dans des tumeurs Humaines.....	08
Tableau 2 : Exemples de prédispositions familiales aux tumeurs chez l'homme.....	12
Tableau 3 : Classification moléculaire du cancer du sein.....	28
Tableau 04 : nombre des patients (de 2009 à avril 2018).....	55



Introduction

Introduction :

La plupart d'entre nous connaissent une personne souffrant d'un cancer du sein, qu'il s'agisse d'un membre de la famille, d'une amie ou d'une connaissance. Face à un diagnostic de cancer du sein, de nombreuses femmes demandent « Pourquoi moi ? ». Malheureusement, il n'existe pas de réponse évidente à cette question.

Beaucoup de choses restent encore à découvrir au sujet du cancer du sein. Mais la bonne nouvelle, c'est que notre compréhension de cette maladie s'améliore en permanence et que ceci apportera de nouvelles possibilités de prévention de la maladie, ce qui est bien sûr le meilleur résultat que l'on puisse escompter. De plus, grâce à un meilleur traitement et à un diagnostic plus précoce, davantage de femmes survivent à la maladie.

L'incidence élevée de la maladie dans les pays européens développés, ainsi que l'augmentation importante du nombre de nouveaux cas dans les pays d'Europe de l'Est à croissance rapide, est une source de préoccupation. Ce taux de croissance apparaît si rapide qu'il ne peut pas être principalement attribué à des facteurs héréditaires. Un élément de réponse doit résider dans notre environnement et/ou dans la manière dont nous vivons aujourd'hui. Ce rapport a pour but de mettre en évidence :

A- les facteurs de risque établis du cancer du sein.

B- la réflexion actuelle concernant l'implication de l'exposition à certains produits chimiques dans le cancer du sein, en particulier les préoccupations relatives aux produits chimiques de synthèse qui imitent les hormones sexuelles femelles (œstrogènes).

Les médecins et les scientifiques sont largement d'accord sur les facteurs qui peuvent influencer les possibilités qu'une femme a de développer un cancer du sein, à savoir l'âge, le poids, le nombre d'enfants et le fait de porter certains gènes appelés « gènes du cancer du sein ». Ces facteurs sont appelés « facteurs de risque établis »

Toutefois, tous ces facteurs ainsi que d'autres facteurs de risque établis ne peuvent expliquer qu'à peu près la moitié des cas de cancer du sein ; pour le reste, les scientifiques et les médecins ne sont pas encore certains de leurs causes, L'un des facteurs de risque supplémentaires suggéré pour le cancer du sein est l'environnement, c'est-à-dire le monde qui nous entoure.

A large, horizontally-oriented oval with a light red fill and a thin dark red border, centered on the page. The text "Chapitre II" is centered within this oval.

Chapitre II

1- LE CANCER :

Le cancer est une maladie génétique de la cellule. C'est un dogme que les trente dernières années de recherche n'ont cessé de vérifier.

En effet, le caractère tumoral d'une cellule est héritable et transmissible aux cellules filles par des modifications génétiques ou épigénétiques du génome.

La transformation tumorale est un processus le plus souvent d'origine clonale, dans lequel la cellule acquiert au fur et mesure des divisions successives un avantage sélectif par rapport à ses congénères (survie, prolifération, indépendance aux facteurs de mutations croissance, etc.).

Ces étapes sont acquises par des altérations très variées du génome (ponctuelles, délétions, Ces altérations génétiques ont deux conséquences bien différentes. Elles peuvent conduire à l'augmentation de l'activité de certains gènes favorisant au sens large la croissance tumorale, ces gènes sont appelés oncogènes.

A l'inverse, elles peuvent inactiver d'autres gènes dont l'activité physiologiques 'oppose à la transformation tumorale, d'où leur nom de gènes suppresseurs de tumeurs.

Au niveau de la cellule tumorale, les oncogènes ont une action dominante : l'activation d'un seul allèle est généralement suffisante à sa contribution au phénotype tumoral; à l'inverse, les gènes suppresseurs de tumeurs sont récessifs : l'inactivation des deux allèles est nécessaire.

Il faut cependant nuancer ces notions, car d'une part la réduction d'activité de certains gènes suppresseurs, par exemple par haplo insuffisance, suffit parfois à conférer un avantage sélectif vers la malignité.

D'autre part, certaines mutations de gènes suppresseurs de tumeurs ont une action dominante, tout en inhibant la fonction du gène (action dominante négative).

L'exemple le plus classique est le gène TP53 dont des mutations inactivées conduisent à stabiliser la protéine mutante et inhiber de façon dominante le complexe transcriptionnel tétraédrique P53.

La majorité de ces mutations et remaniements de l'ADN sont acquis et transmis lors de la division cellulaire. Carcinomes des données épidémiologiques et

Expérimentales permettent d'estimer qu'une dizaine d'évènements géniques sont nécessaires aux développements des carcinomes. (Chemicals Health, 2008).

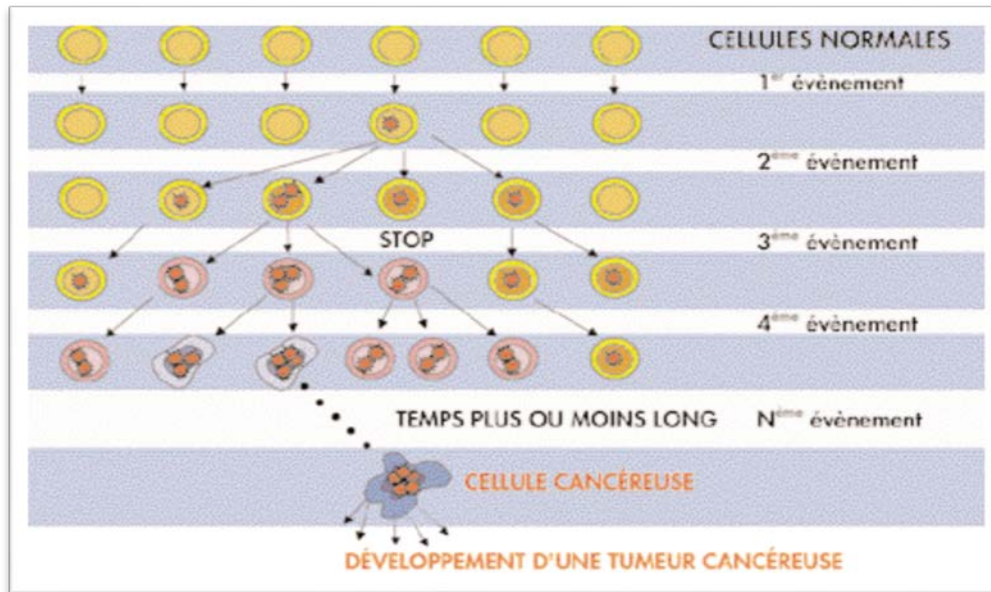


Figure 1 : La transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse. (www.ligue-cancer.asso.fr).

2 - BASES MOLECULAIRES DU CANCER :

La maladie cancéreuse se caractérise par l'envahissement progressif de l'organe d'origine, puis de l'organisme entier, par des cellules devenues peu sensibles ou insensibles aux mécanismes d'homéostasie tissulaire et ayant acquis une capacité de prolifération indéfinie (immortalisation).

Ces cellules tumorales dérivent dans la grande majorité des cas d'une seule cellule (monoclonale). Les particularités des cellules tumorales sont liées à l'accumulation d'altérations de leur génome (génotype). Ces altérations sont le plus souvent acquises au cours de la genèse tumorale, mais certaines peuvent être d'origine héréditaire (prédispositions familiales).

Les clones tumoraux peuvent perdre ou conserver certaines caractéristiques morphologiques et fonctionnelles des cellules originelles, ou en acquérir de nouvelles (variabilité du phénotype des sous-clones).

Ces modifications vont s'inscrire à la fois dans le noyau, dans le cytoplasme et sur la membrane des cellules pathologiques.

Un néoplasme est la conséquence d'altérations successives du génome des cellules tumorales, qui perturbent de façon permanente l'homéostasie tissulaire.

Dans la cellule cancéreuse, il y a rupture permanente de l'équilibre entre les signaux intracellulaires :

- activation de voies stimulatrices.
- suppression de voies inhibitrices.

La coexistence de plusieurs événements est nécessaire à la transformation cancéreuse.

L'activation de nouveaux oncogènes se poursuit tout au long de la progression tumorale :

Processus multi-étapes.

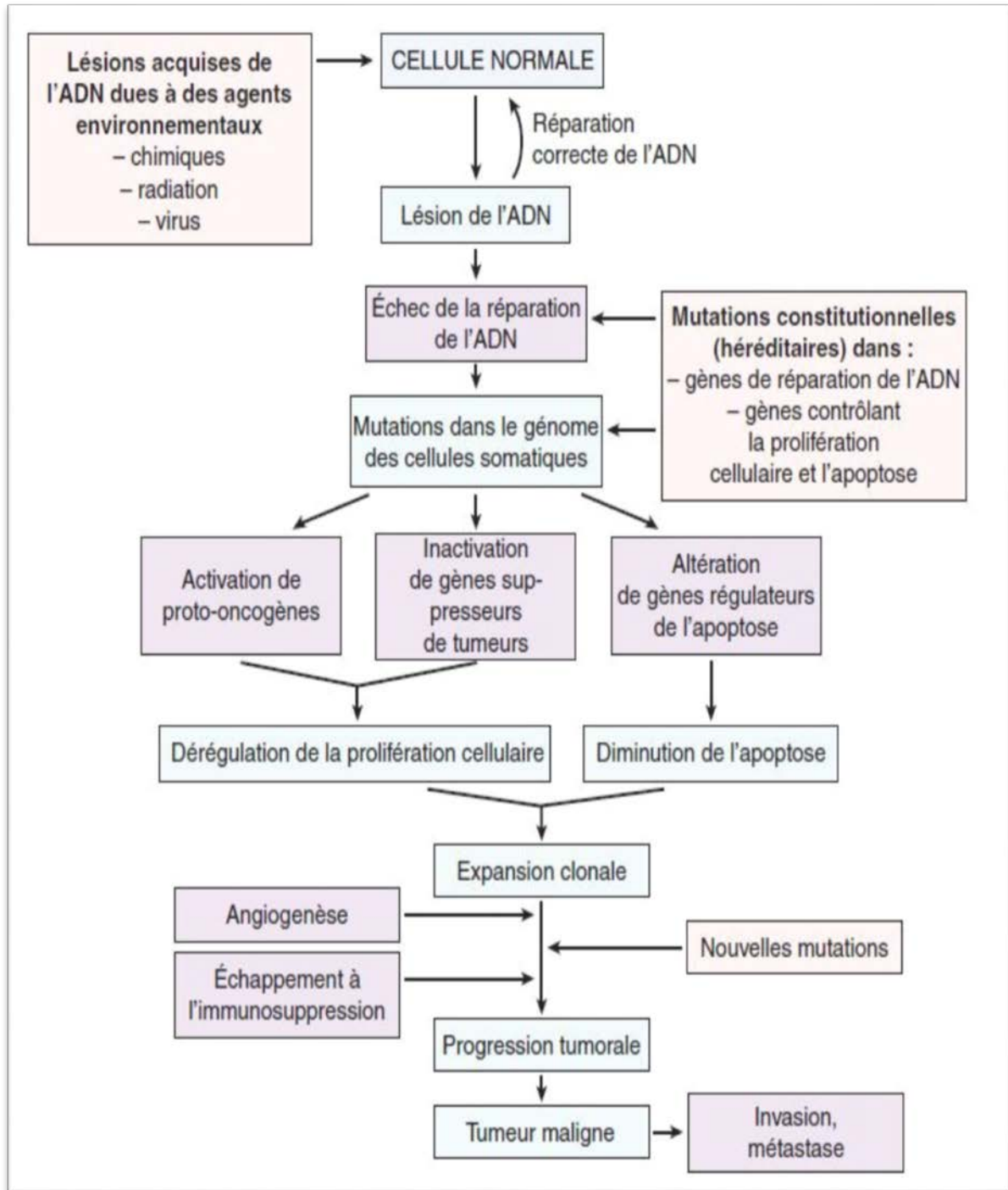


Figure 2 : Bases moléculaires de la cancérogénèse. (Cellule cancéreuse et tissu cancéreux. 2011_2012).

2- 1 - Différents agents de l'environnement conduisent au développement d'un cancer :

➤ **Agents initiateurs** : ils induisent une lésion définitive de l'ADN (ex : mutation, cassure). Souvent, ces carcinogènes sont activés par des réactions métaboliques.

Exemples :

a) carcinogènes chimiques : hydrocarbures polycycliques aromatiques (pétrole, tabac), amines aromatiques (colorants, industrie du caoutchouc), 2-naphtylamine, agents alkyles, aflatoxine b1.

b) virus (hépatite B, d'Epstein-Barr, etc.).

c) radiations.

➤ **Agents promoteurs** : ils favorisent l'expression d'une lésion génétique, préalablement

Induite par un agent initiateur. Ils n'induisent pas de lésions de l'ADN. Le temps écoulé entre l'initiation et l'apparition des tumeurs est réduit en présence d'agents promoteurs, Exemples :

a) esters de phorbol (TPA) (huile de croton).

b) hormones : œstrogènes (cancer du sein).

c) nutrition : alcool (tumeurs ORL), graisses alimentaires (cancers coliques).

d) schistosomiase et cancer de la vessie.

2- 2 - Les trois familles de gènes impliquées dans la cancérogenèse :

a) Oncogènes :

Certains virus animaux sont capables d'induire des tumeurs (ex : sarcome de Rous du poulet, découvert en 1911). Les propriétés transformâtes de ces virus sont dues à la présence dans leur génome de séquences particulières, les oncogènes viraux (v-onc). Ces gènes renferment à eux seuls toute l'information pour l'activité transformant. Ces gènes

Sont des formes altérées de gènes normaux d'origine cellulaire. Les proto-oncogènes, capturés par les rétrovirus au cours de leur réplication.

Les proto-oncogènes sont conservés dans toutes les espèces (de l'insecte à l'homme) et jouent un rôle essentiel dans des étapes clés de la régulation de l'embryogénèse ou de la croissance cellulaire ou tissulaire. Ces gènes normaux lorsqu'ils sont remaniés et/ou surexprimés deviennent des oncogènes. Ils peuvent induire l'apparition et/ou le développement d'une tumeur.

Les oncogènes sont schématiquement classés en :

- **gènes immortalisant** : (ex : *c-myc*) codant pour des protéines nucléaires se liant à l'ADN.
- **gènes transformant** : (ex : *KRAS, RET, KIT*).

b) Gènes suppresseurs :

Les gènes suppresseurs de tumeur (ou anti-oncogènes) sont des inhibiteurs de la croissance cellulaire. L'inactivation du produit de ces gènes par perte de fonction allélique se traduit par l'absence d'un signal de non-prolifération cellulaire : il s'agit d'une perte de fonction. Le premier gène suppresseur de tumeur décrit est le gène Rb du rétinoblastome. Le gène suppresseur de tumeur le plus souvent impliqué est la *TP53*, avec des mutations somatiques dans de très nombreux cancers et des mutations germinales dans le syndrome de Li-Fraumeni. Les oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur codent pour des protéines qui interviennent dans les grandes fonctions cellulaires : signalisation, prolifération, différenciation, cycle, apoptose.

Tableau 1 : Exemples de gènes suppresseurs de tumeurs impliqués dans des tumeurs Humaines. (Cellule cancéreuse et tissu cancéreux. 2011_2012).

Exemples de gènes suppresseurs de tumeurs impliqués dans des tumeurs humaines	
Gènes suppresseurs	Exemples de tumeurs impliquées
<i>TP53</i>	nombreux cancers
<i>NF1</i>	tumeurs des nerfs périphériques
<i>NF2</i>	méningiomes
<i>APC</i>	carcinomes digestifs
<i>WT1</i>	néphroblastome (tumeur de Wilms)

c) Gènes de maintien de l'intégrité (care tankers) :

Des agents pathogènes (rayons X, UV, hydrocarbures) peuvent entraîner des lésions ponctuelles de l'ADN (cassure d'un brin, délétion, mutation d'une base). Les gènes de maintien de l'intégrité codent pour un complexe multifonctionnel capable de surveiller l'intégrité du génome (MSH2, MSH6).

En cas d'anomalies, différents systèmes de réparation sont mis en place (BRCA1, rad50, MLH-1). S'ils échouent, la cellule lésée meurt par l'apoptose. L'altération des 2 allèles de ces gènes conduit à une susceptibilité accrue aux cancers, par instabilité génétique (accumulation de mutations conduisant à l'activation d'oncogènes ou à l'inactivation d'anti-oncogènes).

Des mutations impliquant ces trois familles de gènes sont présentes dans la majorité des cancers. Ces lésions peuvent être d'origine environnementale, sous l'effet notamment d'agents initiateurs, ou au contraire d'origine génétique.

2- 3 - Contrôle de l'expression et/ou de l'activation :

Des proto-oncogènes, des gènes suppresseurs de tumeurs et des gènes du maintien de l'intégrité du génome. Plusieurs mécanismes peuvent être responsables de l'expression et/ou de l'activation des gènes impliqués dans la tumorigenèse.

Ces mécanismes ne sont pas mutuellement exclusifs :

➤ Mutations ponctuelles, délétions, insertions :

Pour les proto-oncogènes, un seul événement génétique est généralement suffisant pour l'activation (dominant). Pour les gènes suppresseurs de tumeurs et les gènes de surveillance du génome, un double événement est nécessaire pour que le gène soit inactivé au niveau des 2 allèles (récessif). Le séquençage après amplification de l'ADN extrait des cellules tumorales permet de mettre en évidence une délétion de 6 paires de bases. Cette délétion est responsable de l'expression d'une protéine oncogénique, car constitutivement activée.

➤ Amplification génique :

Ce phénomène correspond à une multiplication du nombre de copies d'un gène. Il en résulte une augmentation de son expression. Il serait surtout tardif dans l'oncogénèse.

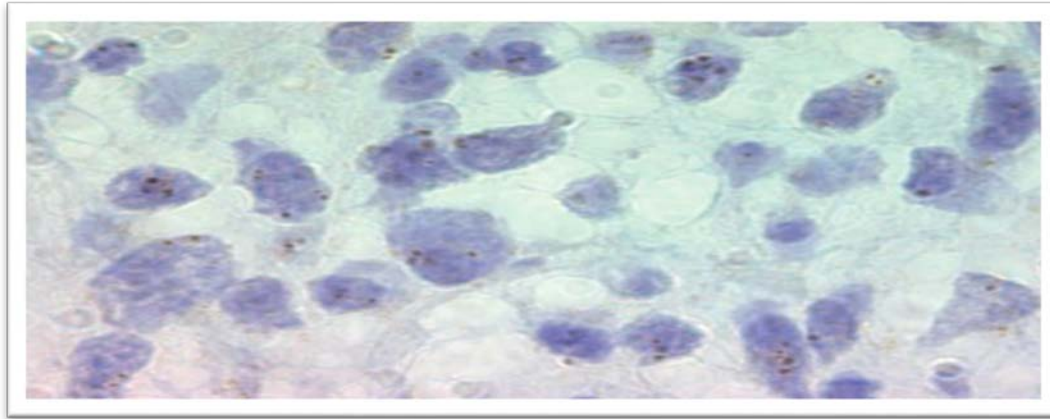


Figure 3 : Détection d'une amplification de l'EGFR par CISH (hybridation in situ révélée par un chromogène) dans un adénocarcinome colorectal. (Cellule cancéreuse et tissu cancéreux. 2011_2012).

➤ Réarrangements chromosomiques :

Les translocations peuvent aboutir soit à l'expression d'une protéine chimérique résultant de la fusion entre deux gènes, soit à l'hyper expression d'un oncogène en raison de la transposition de la région codante de celui-ci à proximité de séquences régulatrices d'autres gènes.

Exemple 1 : Dans la leucémie myéloïde chronique (LMC) la translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22 produit un chromosome 22 raccourci : le chromosome de Philadelphie. Cette translocation aboutit à un gène de fusion *bcr/c-abl* codant pour une tyrosine kinase activée. Il existe actuellement une molécule thérapeutique capable de bloquer spécifiquement la tyrosine kinase activée par cette translocation. Grâce à cette thérapeutique, le pronostic de la LMC a été transformé.

Exemple 2 : Dans le lymphome de Burkitt, la translocation (8 ; 14) aboutit à la surexpression de l'oncogène *c-myc* (chromosome 8) qui se retrouve sous le contrôle du promoteur de la chaîne lourde des immunoglobulines (chromosome 14).

➤ **Délétions chromosomiques et remaniements chromosomiques complexes :**

Il peut en résulter une perte de fonction d'un gène suppresseur de tumeur. Cette perte de fonction peut être récessive (ex : Rb) ou dominante (ex : APC).

➤ **Mécanismes épigénétiques :**

L'hypo- ou l'hyper-méthylation de gènes ou de leurs séquences régulatrices peut moduler leur transcription, alors que la séquence d'ADN est normale. On parle de mécanisme épigénétiques par opposition aux mécanismes génétiques c'est-à-dire avec altération de l'ADN.

2- 4 - Facteurs favorisant l'activation :

Des proto-oncogènes, des gènes suppresseurs de tumeurs et des gènes du maintien de l'intégrité du génome.

➤ **Facteurs héréditaires :**

Ces facteurs génétiques sont responsables de prédispositions familiales aux cancers. La transmission peut être dominante ou récessive, et la pénétrance variable. Les prédispositions génétiques aux cancers sont nombreuses, et les prédispositions mono géniques sont les mieux connues.

Tableau 2 : Exemples de prédispositions familiales aux tumeurs chez l'homme. (Cellule cancéreuse et tissu cancéreux. 2011_2012).

Exemples de prédispositions familiales aux tumeurs chez l'homme	
Gènes	Tumeurs ou prédisposition familiale
Proto-oncogènes	
<i>MEN1, RET</i> <i>KIT, PDGFRA</i> <i>CDK4</i>	néoplasies endocriniennes multiples tumeurs stromales gastrointestinales mélanomes
Gènes suppresseurs de tumeur	
<i>RB</i> <i>TP53</i> <i>NF1</i>	Rétinoblastome syndrome de Li Fraumeni tumeurs nerveuses (neurofibromatose)
Gènes impliqués dans le maintien de l'intégrité de l'ADN	
<i>XPA</i> <i>BRCA1</i> <i>MLH1, MSH2</i>	Xeroderma pigmentosum de type A, tumeurs cutanés carcinomes mammaires et ovariens carcinomes colorectaux

➤ Facteurs viraux :

Rétrovirus à ARN : Certains rétrovirus sont directement oncogéniques, mais il n'en existe d'exemple connu que chez l'animal. Chez l'homme, le rétrovirus HTLV1

S'intègre au hasard dans le génome, il est dépourvu d'oncogène mais contient un gène

Transactivateur (taxe) capable d'activer les gènes de l'interleukine 2 et de son récepteur

Dans les lymphocytes T.

Virus oncogènes à ADN : ils ne renferment pas d'oncogène de type v-onc. Le plus

Souvent ils semblent agir par Trans-activation de gènes cellulaires (mutagénèse Insertionnelle).

D'autres virus agissent de façon plus indirecte :

Exemple : Le virus d'Epstein-Barr induit chez les sujets immunodéprimés (VIH, endémie paludique, transplantés) une intense prolifération polyclonale des lymphocytes B infectés et augmente ainsi le risque de survenue de translocations chromosomiques. Au cours de ces translocations somatiques peuvent se produire des juxtapositions accidentelles de gènes, capables d'activer des proto-oncogènes : la translocation t (8 ; 14) : juxtaposition de c-myc et du gène de la région constante des immunoglobulines.

➤ Facteurs physiques :

a) Les radiations ionisantes favorisent les mutations et les cassures chromosomiques.

b) Les ultraviolets entraînent des cassures de l'ADN, impossibles à réparer chez les malades atteints de anomalie génétique ; d'où la survenue de multiples cancers cutanés.

➤ **Facteurs chimiques :**

Il en existe de nombreux exemples :

a) le tabac.

b) l'aflatoxine induit des mutations très spécifiques du gène *P53* :

Carcinogène Hépatique.

c) les cancers professionnels dus aux dérivés du benzopyrène

2-5 -Progression tumorale et cycle cellulaire :

La progression du cycle cellulaire est finement régulée par des « points de contrôle », qui permettent notamment une régulation de la vitesse de prolifération et un maintien de l'intégrité du génome cellulaire.

Dans beaucoup de tumeurs, ces points de contrôle sont altérés. En cas de cancer, les signaux extracellulaires ou intracellulaires reçus par la cellule vont être capables d'activer les complexes cycline/cdk ou d'altérer l'activité des inhibiteurs (p21, p15, p16). Le résultat sera la levée du verrou Rb et l'entrée de la cellule en cycle.

2- 6- Progression tumorale et apoptose :

La cellule cancéreuse devient résistante à l'apoptose. L'apoptose est impliquée dans le contrôle de l'homéostasie cellulaire, et est sous le contrôle de nombreux gènes :

- **gènes pro-apoptotiques** : exemple : *P53*, *MYC*.
- **gènes de survie ou anti-apoptotiques** : exemple : *BCL-2*.

En cas de lésion de l'ADN, le gène *P53* est activé, permettant, par l'intermédiaire de p21, l'arrêt du cycle cellulaire et la réparation des lésions de l'ADN ou l'activation de l'apoptose. Il existe des anomalies du gène p53 dans {2/3} des cancers (mutations, délétions) entraînant la suppression du point de vérification de G1 et donc de la voie apoptotique en cas d'instabilité génomique ou d'anomalies chromosomiques.

Dans le lymphome folliculaire, la translocation t (14 ; 18) aboutit à la juxtaposition du gène *BCL-2* avec le locus de la chaîne lourde des immunoglobulines et entraîne la surexpression de la protéine bcl-2. L'accumulation de cette protéine anti-apoptotique augmente la survie des Lymphocytes B, ce qui accroît le risque d'acquisition de nouvelles anomalies génétiques. Conduisant au développement du lymphome folliculaire. (Actualisation du référentiel de pratiques de l'EPS, 2015).

2- 7 - Progression tumorale et immortalité :

2-7-1 la cellule cancéreuse a une prolifération illimitée :

Les cellules normales sont programmées pour un nombre limité de dédoublements (environ 60–70 *in vitro*). Aux extrémités des chromosomes se trouvent des séquences répétitives (télomères) qui sont érodées à chaque réplication de l'ADN. Leur disparition induit un arrêt de la prolifération (G0). Dans la plupart des cellules tumorales, il existe un maintien des télomères au cours des réplifications successives. Ceci est dû à la surexpression des télomérases, qui sont les enzymes capables d'ajouter des séquences répétées à l'extrémité des chromosomes.

3 - MODIFICATIONS FONCTIONNELLES ET MORPHOLOGIQUES :

3-1 - Fiche signalétique de la cellule cancéreuse :

D'un point de vue fonctionnel on reconnaît aux cellules cancéreuses des propriétés communes qui les différencient des cellules normales :

- indépendance vis-à-vis des signaux de prolifération (facteurs de croissance) provenant de l'environnement.
- insensibilité aux signaux antiprolifératifs.
- résistance à l'apoptose.
- prolifération illimitée (perte de la sénescence).
- capacité à induire l'angiogenèse.
- capacité d'invasion tissulaire et diffusion métastatique.

Ces anomalies fonctionnelles sont l'aboutissement d'un processus multi-étapes dans lequel. L'environnement n'est pas neutre. Elles s'accompagnent de modifications

morphologiques de la cellule qui permettent le plus souvent de reconnaître son caractère cancéreux en l'observant au microscope optique. Il faut cependant faire deux remarques :

a) aucune de ces anomalies morphologiques prises séparément n'est spécifique de la cellule cancéreuse (en dehors pour certains auteurs des figures de mitoses anormales).

b) certaines tumeurs au comportement authentiquement malin sont constituées de cellules morphologiquement très proches de leur contrepartie normale ; d'autres critères morphologiques (mauvaise limitation, invasion vasculaire) ou évolutifs (métastases) sont alors nécessaires pour affirmer la malignité.

4 - CANCER ET L'ANGIOGENESE :

La néo vascularisation issue de l'angiogenèse tumorale présente un état d'activation cellulaire maximum pour une efficacité de perfusion médiocre. Elle est très hétérogène en densité, par sa maturation phénotypique d'une zone tumorale à l'autre et d'une tumeur à l'autre. Une tumeur ne peut pas croître au-delà de 1 à 2 mm sans l'aide d'une riche vascularisation sanguine.

Les rapports entre le tissu tumoral proprement dit et sa vascularisation sont donc critiqués dans l'histoire naturelle de chaque cancer. La vasculogenèse est une prolifération vasculaire due à la différenciation de cellule précurseur, communes aux lignées sanguines, en cellules endothéliales qui se répandent, s'associent et établissent un réseau vasculaire. Ce terme est très majoritairement réservé aux étapes correspondantes de l'embryogenèse.

L'angiogenèse est une prolifération vasculaire due au bourgeonnement vasculaire à partir de vaisseaux préexistants, puis à l'installation d'un réseau et à sa différenciation en différents secteurs fonctionnels. Ce processus implique le recrutement et la différenciation de cellules péricytaires et de cellules musculaires lisses, qui concourent à stabiliser le nouveau réseau et donner une efficacité fonctionnelle. L'angiogenèse est souvent liée aux processus inflammatoires ou tumoraux.

4-1 - Vascularisation en périphérie des tumeurs :

Dans la zone périphérique d'invasion tumorale, la prolifération des cellules endothéliales est active et elle produit de nouveaux vaisseaux souvent anormaux. La

prolifération vasculaire est particulièrement vigoureuse et l'index de prolifération des cellules endothéliales est 50 à 200 fois plus élevé que pour les mêmes cellules des tissus normaux.

Les vaisseaux créés au sein de la tumeur sont anormaux. Ce sont des canaux à paroi mince plutôt de type veinulaire, irrégulièrement anastomosés avec de nombreux cul-de-sac. Ils ont tendance à former des shunts artério-veineux. La bordure endothéliale est incomplète (sauf dans les tumeurs cérébrales primitives), la membrane basale est souvent absente, les cellules satellites (péricytes et cellules musculaires lisses) raréfiées. Il n'y a pas d'innervation et de nombreux espaces vasculaires sont bordés directement par les cellules tumorales.

Ces vaisseaux défectifs ne sont pas contrôlables par les mécanismes locaux habituels (mécanisme nerveux et système des cytokines). L'efficacité de perfusion est médiocre. Les courts-circuits artério-veineux s'opposent à une perfusion capillaire efficace.

Le régime liquidien est chaotique avec des inversions de flux et une stase selon une période de 2–3 min. Le drainage des fluides interstitiels est déficient en liaison avec l'excès de perméabilité et l'absence de drainage lymphatique fonctionnel. Enfin, cette vascularisation est très inégalement répartie en densité d'un point à un autre de la tumeur.

Dans cette région de la tumeur on retrouve des taux élevés de facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), du facteur de croissance fibroblastique basique (FGFb), de la phosphorylase de la thymidine (TP). Tous ces facteurs sont induits par l'hypoxie. (Cellule cancéreuse et tissu cancéreux. 2011_2012).

5-CARACTERISTIQUES D'UN TISSU CANCEREUX:

Un cancer est une maladie de la cellule. La cellule est l'unité de base de la vie. Il en existe dans le corps plus de deux cents types différents. Toutes ont un rôle précis : cellules musculaires, nerveuses, osseuses, etc.

Une cellule cancéreuse est une cellule qui s'est modifiée. Habituellement, ces modifications sont réparées par l'organisme. Cependant, lorsque la cellule devient cancéreuse, elle perd ses capacités de réparation. Elle se met alors à se multiplier et finit par former une masse qu'on appelle tumeur maligne.

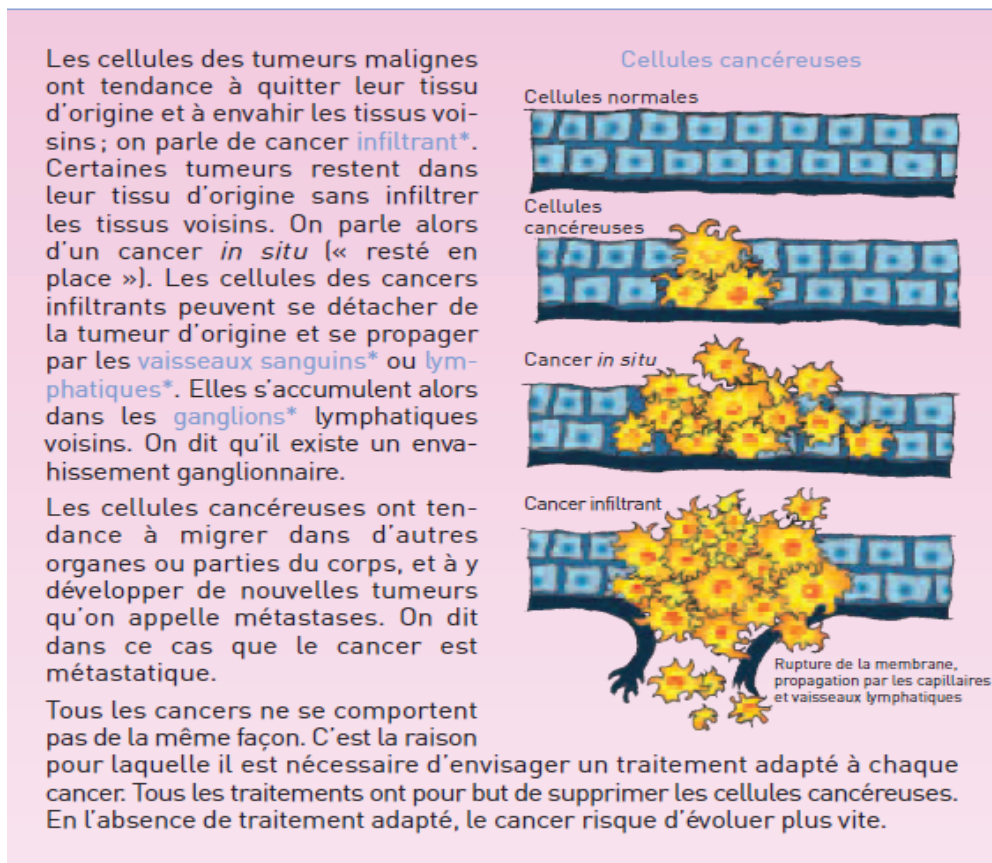


Figure 4 : Caractéristiques d'un tissu cancéreux. (Le guide comprendre le cancer du sein, 2002).

A large, horizontally-oriented oval with a light red gradient fill and a thin dark red border. The text "Chapitre I" is centered within this oval.

Chapitre I

1- LE CANCER DU SEIN :

1-1-Description anatomique des seins :

Le sein est une glande exocrine hormonodépendante qui renferme la glande mammaire. L'élément actif de la glande mammaire est constitué des alvéoles mammaires (ou acinus) qui sont regroupées en grappes pour former un lobule. La paroi des alvéoles est composée de cellules épithéliales sécrétoires et de cellules myoépithéliales contractiles.

-Chaque alvéole est drainée par un canal dont la paroi est tapissée de cellules épithéliales non sécrétoires et de cellules myoépithéliales. Les canaux de chaque lobule se regroupent en un canal galactophore. La glande mammaire contient environ une vingtaine de lobes. Chaque lobe regroupe 20 à 40 lobules dont les canaux se déversent vers un canal central, le canal lactifère.

-Les lobules sont essentiellement situés à la périphérie de l'organe (par rapport au mamelon) et ils sont plus particulièrement nombreux dans le quadrant supéro-externe. La graisse, présente en quantité plus ou moins importante, et le tissu conjonctif entourent l'ensemble de la glande mammaire. (Actualisation du référentiel de pratiques de l'EPS, 2015).

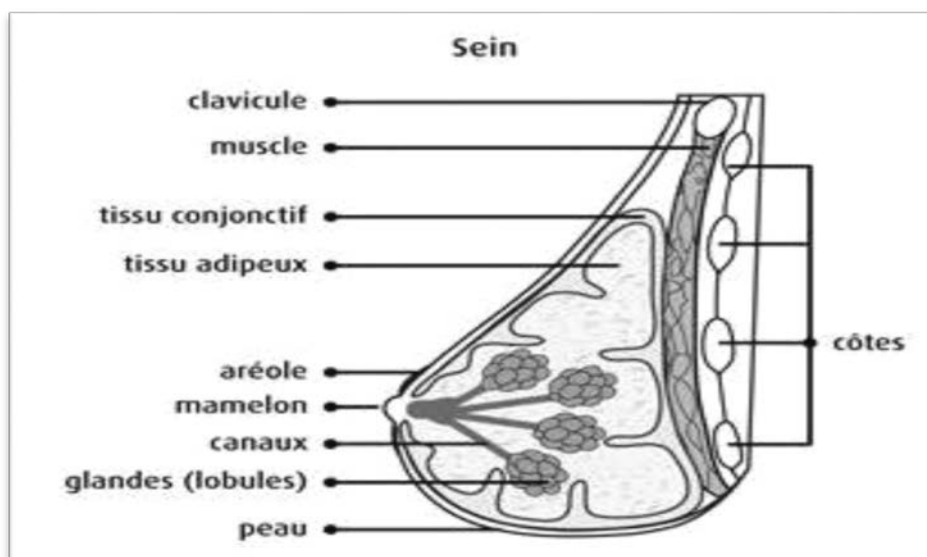


Figure 05 : Structure anatomique du sein. (Actualisation du référentiel de pratiques de l'EPS, 2015).

1-2-Les ganglions lymphatiques de drainage du sein sont :

Axillaires, sus-claviculaires, sous-claviculaires et mammaires internes (à l'intérieur du thorax, autour du sternum). Le drainage lymphatique du sein serait orienté selon un axe antéro-postérieur : dans cette hypothèse, la partie superficielle du sein se drainerait dans le creux axillaire, conformément aux observations anatomiques classiques, et la partie profonde se drainerait dans les chaînes mammaires interne et externe. (Actualisation du référentiel de pratiques de l'EPS, 2015).

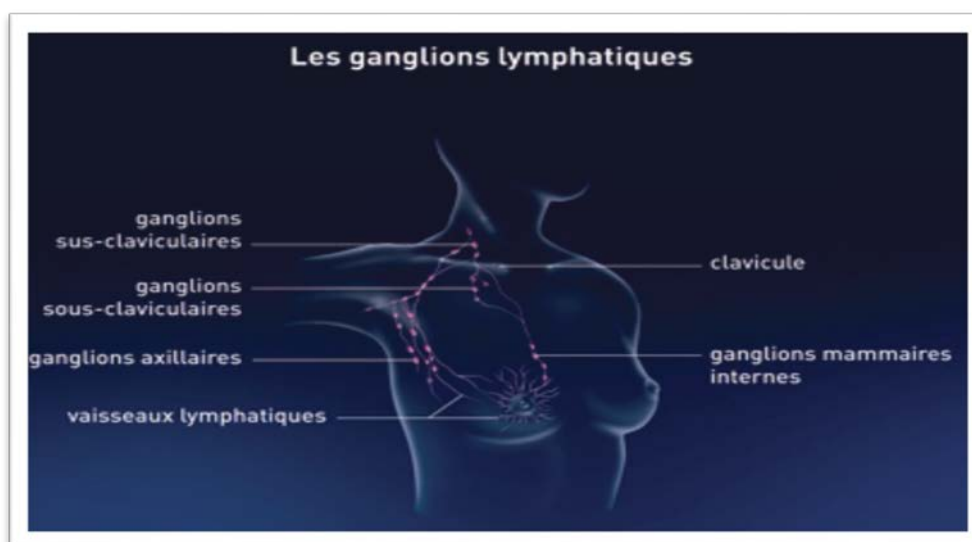


Figure 06 : Drainage lymphatique ganglionnaire du sein. (Actualisation du référentiel de pratiques de l'EPS, 2015).



Figure 07 : Aspect radiologique du sein. (Actualisation du référentiel de pratiques de l'EPS, 2015).

1-3-Qu'est-ce qu'un cancer du sein ?

Un 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 tumeur maligne.

Avec le temps et en l'absence de traitement, la tumeur se développe. Des cellules cancéreuses peuvent s'en détacher et migrer vers d'autres tissus ou organes où elles forment de nouvelles tumeurs appelées métastase. (GUIDE PATIENT, 2010).

Il s'agit d'un cancer qui se développe dans le sein, généralement dans les canaux galactophores (conduits qui transportent le lait jusqu'au mamelon) et dans les lobules (glandes --qui produisent le lait). Il touche les femmes et les hommes, même si le cancer du sein masculin est rare.

1-4-Histoire de la maladie :

Les cancers du sein sont majoritairement des adénocarcinomes et majoritairement des carcinomes intra-canalaire, parfois lobulaires. Leur développement est d'abord in situ, puis invasif, puis métastasé. Dans 90 % des cas, le cancer du sein est découvert lors d'un dépistage organisé (ou individuel), et dans 10 % des cas, par un examen clinique faisant suite à des signes d'appel : masse palpable, écoulement uniporeséro sang lantmamelonnaire, maladie de Paget du mamelon. (Actualisation du référentiel de pratiques de l'EPS, 2015).

1-5-Symptômes :

Les suivants sont le signe d'un cancer du sein :

- nodosité dure ou solide dans le sein ou le creux axillaire.
- modifications de la peau, notamment rougeurs ou aspect en peau d'orange.
- écoulement du mamelon.
- rétraction ou aspect bombé (épaississement) de la peau ou du mamelon.

Le gynécologue ou sénologue doit absolument vous examiner si vous présentez de tels symptômes. La plupart du temps, les femmes touchées découvrent elles-mêmes une grosseur

dans le sein. Dans neuf cas sur dix, les troubles sont bénins et ne sont donc pas dus à un cancer.

1-6-le cancer du sein le plus fréquent :

Les cancers du sein les plus fréquents (95 %) sont des adénocarcinomes, c'est-à-dire qui se développent à partir des cellules épithéliales (carcinome) de la glande mammaire (adéno).

Il existe d'autres types rares de cancer du sein.

1-6-1-Les adénocarcinomes :

Naissent le plus souvent à partir des cellules des canaux et plus rarement à partir des cellules des lobules. On distingue les cancers **in situ** et les cancers **infiltrats**.

a)-Les adénocarcinomes in situ :

Lorsque les cellules cancéreuses se trouvent uniquement à l'intérieur des canaux ou des lobules, sans que la tumeur ait franchi la membrane basale qui les entoure et donc sans qu'elle ait infiltré le tissu voisin, on parle de cancer ou carcinome in situ.

➤ Le cancer canalaire in situ ou carcinome canalaire in situ (CCIS) :

Est le plus fréquent : huit à neuf cancers in situ sur dix sont des cancers canalaires in situ.

La maladie de Paget est un adénocarcinome du sein ; c'est un cancer canalaire in situ de haut grade. Elle prend naissance dans les canaux galactophores qui sont les petits conduits par lesquels le lait est amené vers les orifices du mamelon lorsque la femme allaite.

Elle peut alors se propager à l'aréole ou au tissu du sein plus profond. Une croûte se forme au niveau du mamelon et de l'aréole, ces derniers deviennent rouges (comme pour un eczéma) et la peau se met à peler pouvant entraîner des lésions cutanées. Le traitement standard de la maladie de Paget est la chirurgie. Pour en savoir plus, voir les fiches sur les stades et les grades d'un cancer du sein bloc.

Le cancer lobulaire in situ ou néoplasie lobulaire in situ ou carcinome lobulaire in situ (CLIS) est plus rare. Il représente 10 à 15% des cancers du sein in situ. Il est considéré comme un facteur de risque de développer un cancer du sein et non comme un précurseur direct de cancer. Sa prise en charge est différente des autres cancers du sein.

b) Les adénocarcinomes infiltrant :

Lorsque les cellules cancéreuses ont infiltré le tissu qui entoure les canaux et les lobules, on parle de cancer ou carcinome infiltrant. Les cancers infiltrants sont le plus souvent des cancers canaux. Le cancer lobulaire infiltrant est plus rare.

Les cancers infiltrants peuvent se propager vers les ganglions ou vers d'autres parties du corps. Les ganglions le plus souvent atteints par les cellules du cancer du sein se trouvent sous les bras, au niveau des aisselles ; on les appelle les ganglions axillaires.

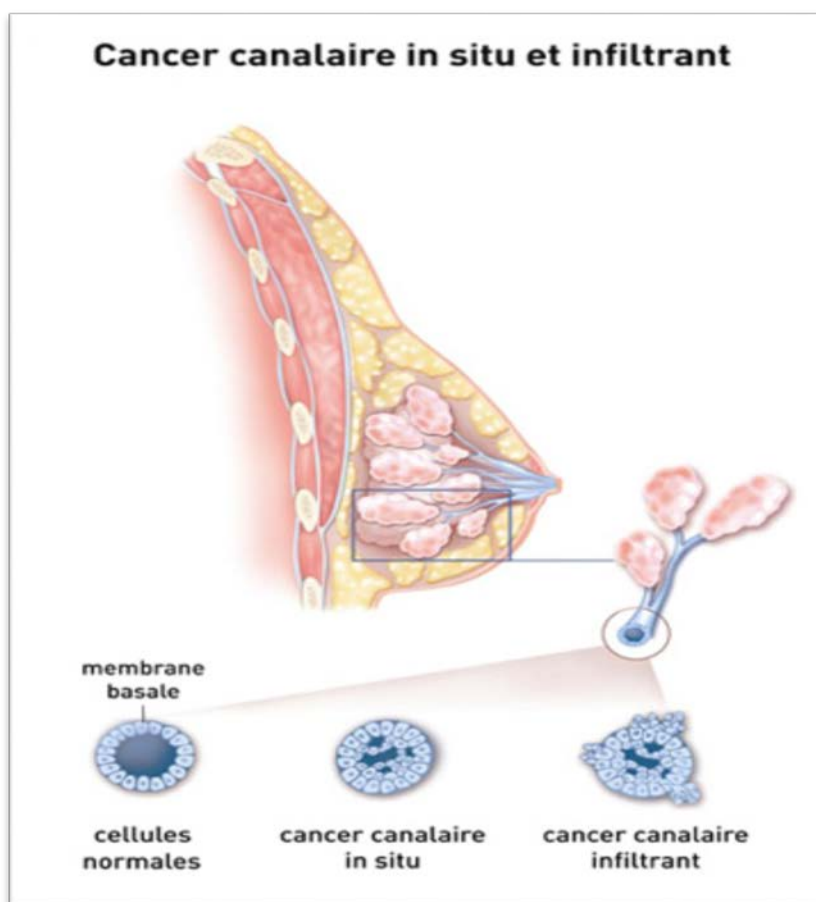


Figure 08 : cancer canalaire in situ et infiltrant. (Actualisation du référentiel de pratiques de l'EPS, 2015).

1-6-2-Les formes rares de carcinomes :

➤ **Le carcinome médullaire :** représente 1 % des cancers du sein infiltrants. Il se manifeste davantage chez les femmes de moins de 50 ans. Sa bordure est souvent ronde et bien définie, il ressemble parfois à un fibroadénome à la mammographie ou à la palpation lors de l'examen clinique des seins. Le carcinome médullaire a un pronostic plus favorable que le carcinome canalaire infiltrant. Lorsqu'un carcinome médullaire est découvert chez une femme jeune, les médecins suspectent fortement une forme génétique.

➤ **Le carcinome muscineux :** est rare, il représente environ 2 % de tous les cancers du sein infiltrants. Il est aussi appelé carcinome colloïde. Il se développe plus souvent chez les femmes âgées de 60 à 70 ans. Il est formé de cellules cancéreuses qui sécrètent du mucus. Le carcinome muscineux a un meilleur pronostic que les autres types courants de cancers du sein infiltrants.

➤ **Le carcinome tubuleux :** est un autre type de cancer assez peu commun qui représente de 1 à 2 % de tous les cancers du sein infiltrants. Il se manifeste davantage chez les femmes de 55 ans et plus. Il porte le nom de tubuleux en raison de l'aspect des cellules au microscope. Le carcinome tubuleux a tendance à être de petite taille et à ne pas se propager souvent aux ganglions lymphatiques des aisselles. Il a aussi un meilleur pronostic que le carcinome canalaire ou lobulaire infiltrant.

➤ **Le carcinome papillaire :** peut-être infiltrant ou non. Lorsqu'il est infiltrant, il ne représente pas plus de 1 à 2 % de tous les cancers du sein infiltrants. Il a tendance à se manifester chez les femmes âgées. Le carcinome papillaire infiltrant (hormis la forme micro papillaire) a un pronostic plus favorable que le carcinome canalaire infiltrant. (Institut national du cancer. Les Rencontres, 2014).

1-7-Classification des cancers du sein :

Le stade du cancer : 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. (www.fondsanticancer.org).

La classification TNM est habituellement utilisée. La combinaison de T, taille de la tumeur et invasion des tissus avoisinants, N, atteinte des ganglions lymphatiques et M, métastases ou propagation du cancer à un autre organe du corps, aboutira au classement du

cancer dans l'un des stades décrits ci-dessous. Le stade est fondamental pour décider du traitement. Moins le stade est avancé, meilleur est le pronostic. (www.fondsanticancer.org).

La détermination du stade est généralement effectuée à deux reprises : après l'examen clinique et radiologique, et après l'intervention chirurgicale. Si une opération chirurgicale est pratiquée, la détermination du stade peut également être influencée par l'examen en laboratoire de la tumeur et des ganglions lymphatiques retirés. (www.fondsanticancer.org).

Des examens radiologiques supplémentaires tels qu'une radiographie du thorax, une échographie ou un scanner de l'abdomen et une scintigraphie osseuse peuvent être réalisés pour s'assurer de l'absence de métastases dans les poumons, le foie ou les os. Un scanner et/ou un examen par IRM du cerveau ne doivent être menés que si des symptômes l'indiquent. Tous ces examens sont généralement recommandés uniquement pour le stade II ou les stades supérieurs (voir ci-dessous). Ils doivent aussi être envisagés pour les patientes devant recevoir un traitement préopératoire. À l'inverse, il n'y a aucune raison de pratiquer ces examens chez des patientes ne présentant que de petites tumeurs, sans ganglions lymphatiques suspects (stade I). (www.fondsanticancer.org).

Les différents stades du cancer du sein. Les définitions sont très techniques, il est donc recommandé de s'adresser à un médecin pour de plus amples explications. (www.fondsanticancer.org).

Stade 0 : Les cellules anormales restent confinées à l'intérieur du canal où elles sont apparues initialement. (www.fondsanticancer.org).

Stade I : La tumeur mesure moins de 2 cm et de petits amas de cellules cancéreuses sont retrouvés dans les ganglions lymphatiques. Le cancer de stade I est divisé en stades IA et IB. **Stade II** Soit la tumeur mesure moins de 2 cm et s'est propagée aux ganglions lymphatiques de l'aisselle, soit la tumeur mesure entre 2 cm et 5 cm de diamètre sans s'être propagée vers les ganglions lymphatiques de l'aisselle. (www.fondsanticancer.org).

Le cancer de stade II : est divisé en stades IIA et IIB.

Le Stade III : La tumeur peut avoir n'importe quelle taille, mais elle s'est propagée à la paroi thoracique et/ou à la peau du sein ; elle s'est propagée à au moins 10 ganglions lymphatiques de l'aisselle ou les ganglions de l'aisselle adhèrent les uns aux autres ou à d'autres structures ;

elle s'est propagée aux ganglions lymphatiques à proximité du sternum ; elle s'est propagée aux ganglions lymphatiques situés en dessous ou au-dessus de la clavicule. Le cancer de stade III est divisé en stades IIIA, IIIB et IIIC. (www.fondsanticancer.org).

Stade IV : Le cancer s'est propagé à d'autres organes du corps, le plus souvent les os, les poumons, le foie ou le cerveau. Ces tumeurs se développant à distance sont appelées métastases. (www.fondsanticancer.org).

1-7-1-Classification TNM des cancers du sein :

Classification internationale qui permet de se rendre compte du stade d'un cancer. La lettre **T** est l'initiale de tumeur et correspond à la taille de la tumeur ; la lettre **N** est l'initiale de node qui signifie ganglion en anglais et indique si des ganglions lymphatiques ont été ou non envahis ; la lettre **M** est l'initiale de métastase et signale la présence ou l'absence de métastases. (Classification TNM des cancers du sein, 2010).

T : Tumeur primitive :

- **TX :** Non déterminé.
- **T0 :** Pas de signe de tumeur primitive.

Carcinome in situ : carcinome intra-canaulaire, ou carcinome lobulaire in situ, ou maladie de Paget du mamelon sans tumeur décelable.

Note : une maladie de Paget avec tumeur décelable est à classer en fonction de la taille de la Tumeur.

- **T1 :** Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension.

. **T1mic** micro-invasion $\leq 0,1$ cm.

. **T1a** $> 0,1$ et $\leq 0,5$ cm.

. **T1b** $> 0,5$ et ≤ 1 cm.

. **T1c** > 1 cm et ≤ 2 cm.

- **T2 :** Tumeur > 2 cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension.

- **T3** : Tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension.
- **T4** : Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique ou à la peau.

Note : la paroi thoracique comprend les côtes, les muscles intercostaux et grands dentelés, mais ne comprend pas le muscle pectoral.

- **T4a** : Extension à la paroi thoracique.
- **T4b** : Extension à la peau œdème (y compris la « peau d'orange »), ou ulcération cutanée du sein, ou nodule de permutation limité au même sein.
- **T4c** : A la fois 4a et 4b.
- **T4d** : Cancer inflammatoire.

N : Adénopathies :

- **NX** : Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (du fait, par exemple, d'une exérèse antérieure).
- **N0** : Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional.
- **N1** : Ganglions axillaires homolatéraux mobiles.
- **N2** : Adénopathies axillaires homolatérales fixées entre elles ou à une autre structure anatomique ou adénopathies mammaires internes homolatérales cliniquement apparentes.
 - **N2a** : Adénopathies axillaires homolatérales fixées entre elles ou à une autre structure.
 - **N2b** : Adénopathies mammaires internes homolatérales cliniquement apparentes en l'absence d'adénopathie axillaire cliniquement évidente.
 - **NX3** : Adénopathie sous claviculaire homolatérale OU adénopathie mammaire interne homolatérale cliniquement apparente associée à une adénopathie axillaire homolatérale cliniquement patente.

OU adénopathie sus claviculaire homolatérale associée ou non à une adénopathie axillaire ou mammaire interne.

- **N3a** : Adénopathies sous claviculaires associées à des adénopathies axillaires homolatérales.

➤ **N3b** : Adénopathies mammaires internes associées à des adénopathies axillaires homolatérales.

➤ **N3c** : Adénopathies sus claviculaires homolatérales.

M : Métastases :

➤ **MX** : Détermination impossible de l'extension métastatique.

➤ **M0** : Absence de métastases à distance.

➤ **M1** : Présence de métastases à distance.

1-7-2-Classification moléculaire : (Manuel de prise en charge du cancer du sein, 2016).

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

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

1-8-différents types de cancer du sein :

Il existe différents types de cancer du sein. Les plus fréquents (95 %) se développent à partir des cellules des canaux (cancer canalaire) et des lobules (cancer lobulaire). On les appelle des adénocarcinomes. On distingue plusieurs situations :

Lorsque les cellules cancéreuses ont infiltré le tissu qui entoure les canaux et les lobules, on parle de cancer ou carcinome infiltrant.

- **Le cancer canalaire est le cancer infiltrant** : le plus fréquent. Huit cancers sur dix sont des cancers canaux infiltrants.
- **Le cancer lobulaire** : infiltrant est plus rare.

Les cancers infiltrants : peuvent se propager vers les ganglions ou vers d'autres parties du corps. Les ganglions le plus souvent atteints par les cellules du cancer du sein se trouvent sous les bras, au niveau des aisselles ; on les appelle **les ganglions axillaires**. (www.frn.org).

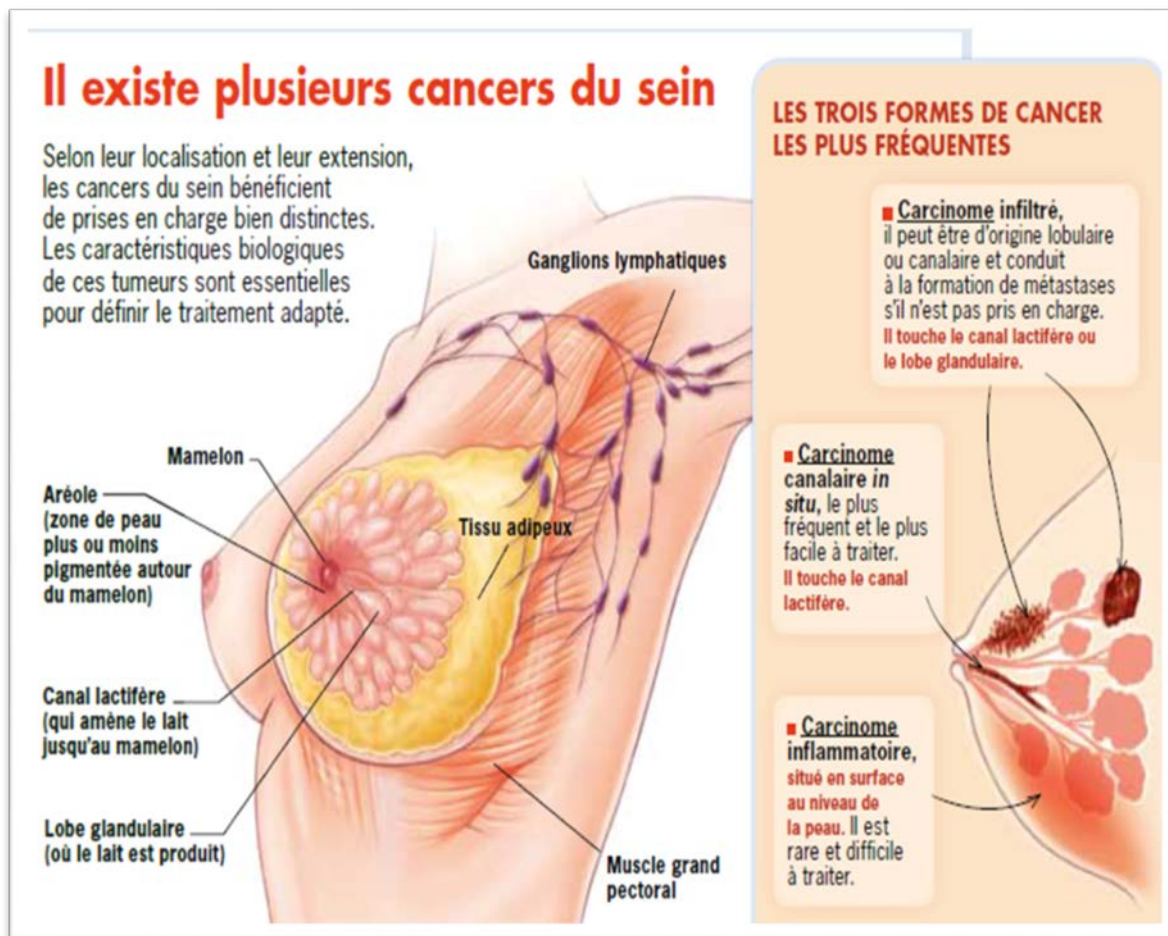


Figure 09 : type de cancer du sein. (Institut national du cancer. Les Rencontres 2014).

1-9-Marqueur tumoral :**-Définition :**

Un marqueur tumoral est une substance (protéine, hormone) présente naturellement dans l'organisme, qui en cas de dosage élevé, peut indiquer la présence d'un cancer. Mais il peut aussi être fabriqué par le corps lorsqu'une tumeur se développe, ou par les cellules cancéreuses elles-mêmes. Les marqueurs tumoraux peuvent être spécifiques à certains cancers, ou communs à différents cancers. Important : le dosage de certains marqueurs tumoraux peut être élevé sans mise en évidence systématique d'une affection cancéreuse sous-jacente.

-Détection des marqueurs tumoraux :

Les marqueurs tumoraux sont habituellement détectés dans le sang, dans l'urine, dans les tumeurs et autres tissus du corps, à l'occasion d'un bilan biologique.

-Utilité du dosage :

Le dosage des marqueurs tumoraux peut être utile à différents stades de la prise en charge d'un cancer : pour son dépistage, son diagnostic, la détermination du son stade (propagation) ou de son pronostic (agressivité de la tumeur). Il est également utile pour choisir et surveiller le traitement, évaluer son efficacité (réponse) ou encore estimer le risque de récurrence.

-Antigène tumoral 15-3 (CA 15-3) :

L'antigène CA 15-3 est un marqueur assez spécifique du cancer du sein. Son taux peut néanmoins être augmenté en présence d'autres cancers : cancers de l'ovaire, du foie et parfois du poumon. Le dosage sanguin du CA 15-3 est généralement réalisé pour vérifier l'efficacité thérapeutique du traitement du cancer du sein, ou dépister une récurrence après la mise en œuvre du traitement. (Le journal des femmes Marqueurs tumoraux, 2017).

1-10-Quels sont les gènes impliqués dans le cancer du sein et/ou de l'ovaire ?

Parmi les 30 à 40 000 gènes qui constituent le patrimoine génétique de chaque individu, un certain nombre d'entre eux, lorsqu'ils sont altérés, ont un rôle important dans l'apparition et le développement du cancer du sein et/ou de l'ovaire. Ces gènes ne sont pas encore tous connus. (Le risque familial de cancer du sein et/ou de l'ovaire, 2002).

Deux gènes importants sont actuellement identifiés : on les a appelés les gènes **BRCA1** et **BRCA2**, abréviations de «**B**rest **C**ancer» qui signifie «cancer du sein» en anglais. Ces deux gènes ont été respectivement identifiés en 1994 et 1995. Ils sont localisés respectivement dans les chromosomes 17 et 13. (Le risque familial de cancer du sein et/ou de l'ovaire, 2002).

➤ **BRCA 1** : gène de grande taille, situé en 17q21 responsable : 50 % cancer du sein familial 95 % syndrome sein - ovaire

BRCA 2. Situé en 13q12-13 responsable : 25 % cancer du sein familial et certains cas de cancer du sein chez l'homme. Dans les années à venir, les biologistes trouveront probablement d'autres gènes impliqués dans le développement du cancer du sein et de l'ovaire et expliqueront mieux la façon dont ils contribuent à l'apparition d'un cancer. (Le risque familial de cancer du sein et/ou de l'ovaire, 2002).

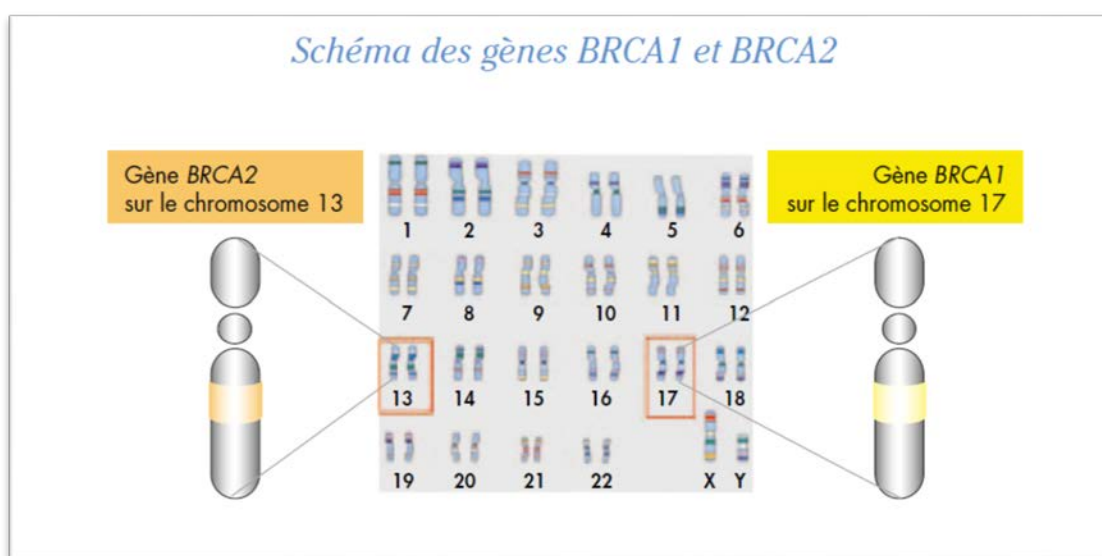


Figure 10 : schéma des gènes BRCA1 et BRCA2. (www.frm.org).

Les gènes BRCA1 et BRCA2 ont une partie codante de très grande taille, respectivement de 5592 et 10254 nucléotides, rendant complexe leur analyse.

Ainsi, au niveau constitutionnel, il existe une mutation inactivatrice de l'un des deux allèles, maternel ou paternel. Au cours du processus tumoral, il existe une inactivation du second allèle, en général secondaire à la délétion d'une grande région chromosomique encadrant le gène impliqué.

L'inactivation complète de l'un ou l'autre de ces gènes a conduit certains à retenir qu'il s'agit donc de gènes suppresseurs de tumeur ou gènes anti-oncogènes. Leur rôle dans la réparation de l'ADN nous conduit à retenir qu'il s'agit plutôt de gènes « caretaker » que de gènes suppresseurs de tumeur. (Armstrong et al., 2000).

1-11-Pathologie moléculaire des gènes BRCA1/2 :

Comme on l'a vu précédemment, les mutations des gènes BRCA1 et BRCA2 sont des mutations inactivatrices.

Ce sont donc dans la majorité des cas des mutations conduisant à une protéine tronquée : mutations stop, délétions ou insertions de quelques nucléotides rompant le cadre de lecture, anomalies d'épissage ou, enfin, réarrangements de grande taille.

Des mutations faux-sens, mutations substituant un acide aminé à un autre, ont été rapportées.

Mis à part quelques cas de mutations faux-sens siégeant dans des domaines fonctionnels très particuliers (cystéine du domaine RING de BRCA1 ; domaine BRCT de BRCA1) et en l'absence, à l'heure actuelle, de tests fonctionnels in vitro, la conséquence de ces faux-sens sur la fonction de la protéine reste inconnue. (Stoppa et al., 2002).

1-12-Fonctions des protéines BRCA 1 et BRCA 2 :

Ces mutations faux sens sont difficilement interprétables en termes de risque tumoral et doivent rendre le conseil génétique prudent. C'est sûrement l'un des défis actuels pour les généticiens de comprendre la signification de chacun de ces faux-sens et aussi des variations introniques à distance des sites canoniques d'épissage, mais qui peuvent néanmoins l'affecter.

Les gènes BRCA1 et BRCA2 codent pour des protéines impliquées physiologiquement dans la réparation des lésions de l'ADN. BRCA1 est une protéine clé dans la détection de lésions de différentes natures : cassures simple et double-brin, anomalies nucléotidiques.

Au-delà de la détection de ces lésions, BRCA1 a un rôle clé dans l'adaptation du cycle cellulaire à la phase de réparation et dans la mobilisation des protéines de réparation proprement dites comme RAD51 (protéine-clé de la réparation des cassures double-brin par recombinaison homologue). BRCA2 apparaît avoir un rôle plus spécifique dans la recombinaison homologue.

En effet, cette macromolécule semble contrôler la localisation de RAD51 sur les sites de cassure double-brin de l'ADN.

Alors que BRCA1 et BRCA2 ont une expression ubiquitaire, le risque tumoral, secondaire à l'inactivation de l'une ou l'autre de ces protéines, est principalement mammaire, et dans une moindre mesure ovarien.

Il n'y a pas aujourd'hui d'explication claire qui rende compte de ce paradoxe. L'hypothèse la plus communément admise repose sur le rôle des estrogènes.

En effet, les estrogènes, par leur effet mutagène direct et leur effet prolifératif indirect, favoriseraient l'émergence du processus tumoral. Leur effet mutagène serait renforcé par l'absence de protéine BRCA1 qui n'exercerait alors plus d'effet de contrôle négatif sur la synthèse de récepteurs aux estrogènes. (Le risque familial de cancer du sein et/ou de l'ovaire ,2002).

1-13- Comment hérite-t-on de ces gènes modifiés (comment sont-ils transmis) ?

Toutes les cellules de notre corps contiennent dans leur noyau des chromosomes en double exemplaire augmentant alors leur action de prolifération. Le premier exemplaire est la copie d'un chromosome qui nous vient de notre mère ; l'autre est la copie d'un chromosome qui nous vient de notre père.

Au total, chacune de nos cellules contient 23 paires de chromosomes : 22 paires de chromosomes (ou autosomes) plus 2 chromosomes sexuels (XX chez la femme et XY chez l'homme).

Les gènes, localisés sur les chromosomes, existent donc aussi en double exemplaire dans chacune de nos cellules. L'un provient de notre père et l'autre de notre mère. C'est au moment de la fécondation, lors de l'union d'un ovule et d'un spermatozoïde que les copies de chromosomes provenant l'une de la mère et l'autre du père se retrouvent.

Les ovules et les spermatozoïdes sont des cellules particulières car elles ne contiennent qu'un seul exemplaire de chaque chromosome. Au moment de la fabrication de ces cellules, la répartition des chromosomes de chaque paire se fait complètement au hasard. Prenons l'exemple d'un homme qui aurait un gène normal et un gène muté dans ses chromosomes.

La moitié de ses spermatozoïdes aura le gène normal et l'autre moitié, le gène muté (voir schéma page suivante : Transmission d'une altération génétique du gène BRCA1 provenant du père).

La fécondation peut avoir lieu avec un spermatozoïde qui a le gène normal (avec une probabilité de 50 %) ou avec celui qui a le gène muté (avec la même probabilité de 50 %).

Prenons l'exemple d'une femme qui aurait un gène normal et un gène muté dans ses chromosomes. La moitié de ses ovules aura le gène normal et l'autre moitié, le gène muté
Transmission d'une altération génétique du gène BRCA1 provenant de la mère.

La fécondation peut avoir lieu avec un ovule qui a le gène normal (avec une probabilité de 50 %) ou celui qui a le gène muté (avec une probabilité de 50 %). Dans ces exemples, le hasard fera que chaque enfant, au moment de sa conception, aura une chance sur deux d'être porteur du gène normal et un risque sur deux d'être porteur du gène modifié.

Ce même hasard fera que dans une fratrie de 4 enfants par exemple (garçons et/ou filles), porteurs du gène muté ou du gène normal. Toutes les combinaisons sont possibles.

La présence d'un seul gène muté suffit pour que le risque de développer un cancer soit plus élevé. On dit que cette transmission est autosomique dominante.

Les schémas montrent comment un gène BRCA1 altéré, provenant soit du père, soit de la mère se transmet

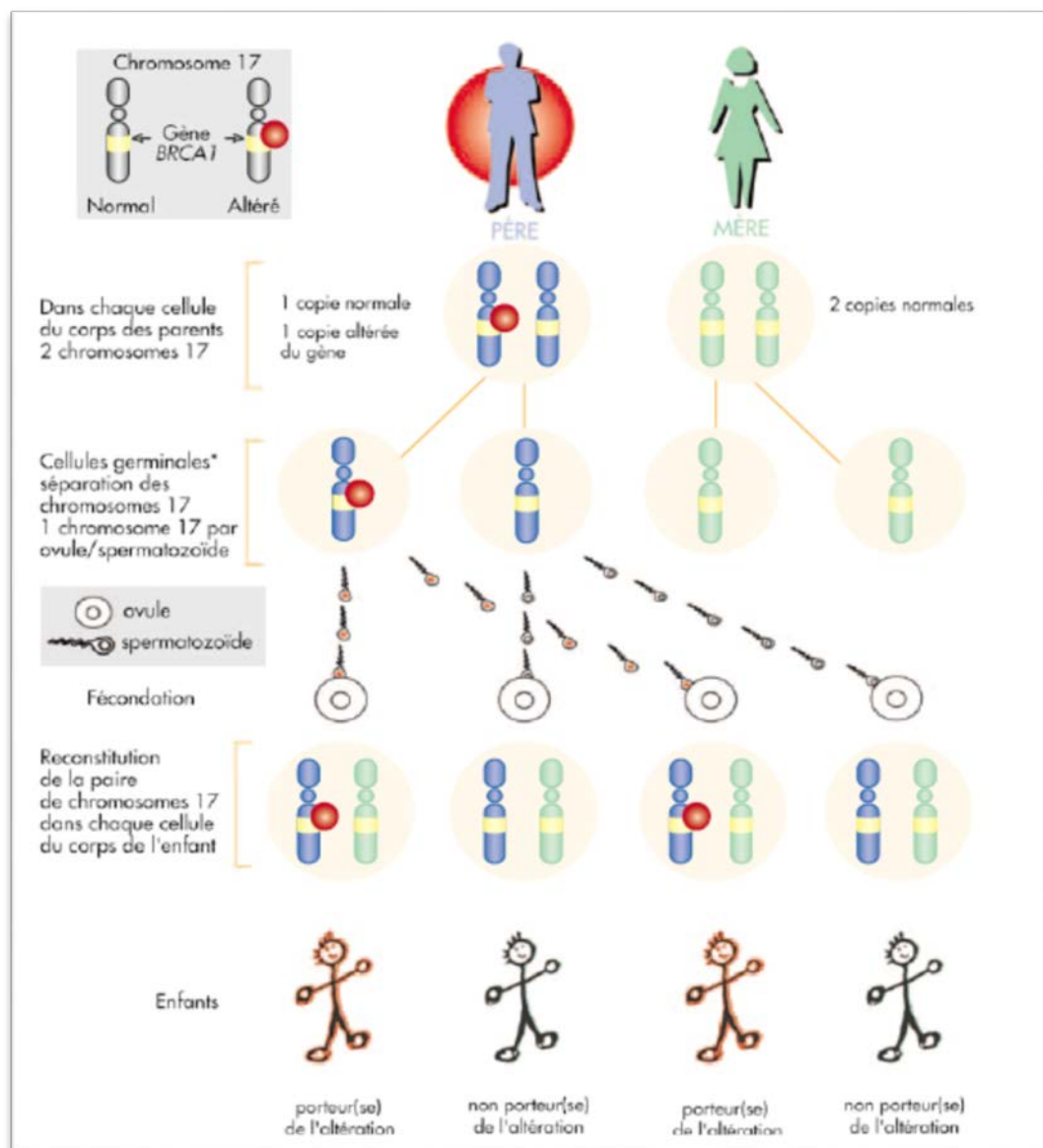


Figure 11 : Transmission d'une altération génétique du gène BRCA1 provenant du père. (Le risque familial de cancer du sein et/ou de l'ovaire ,2002).

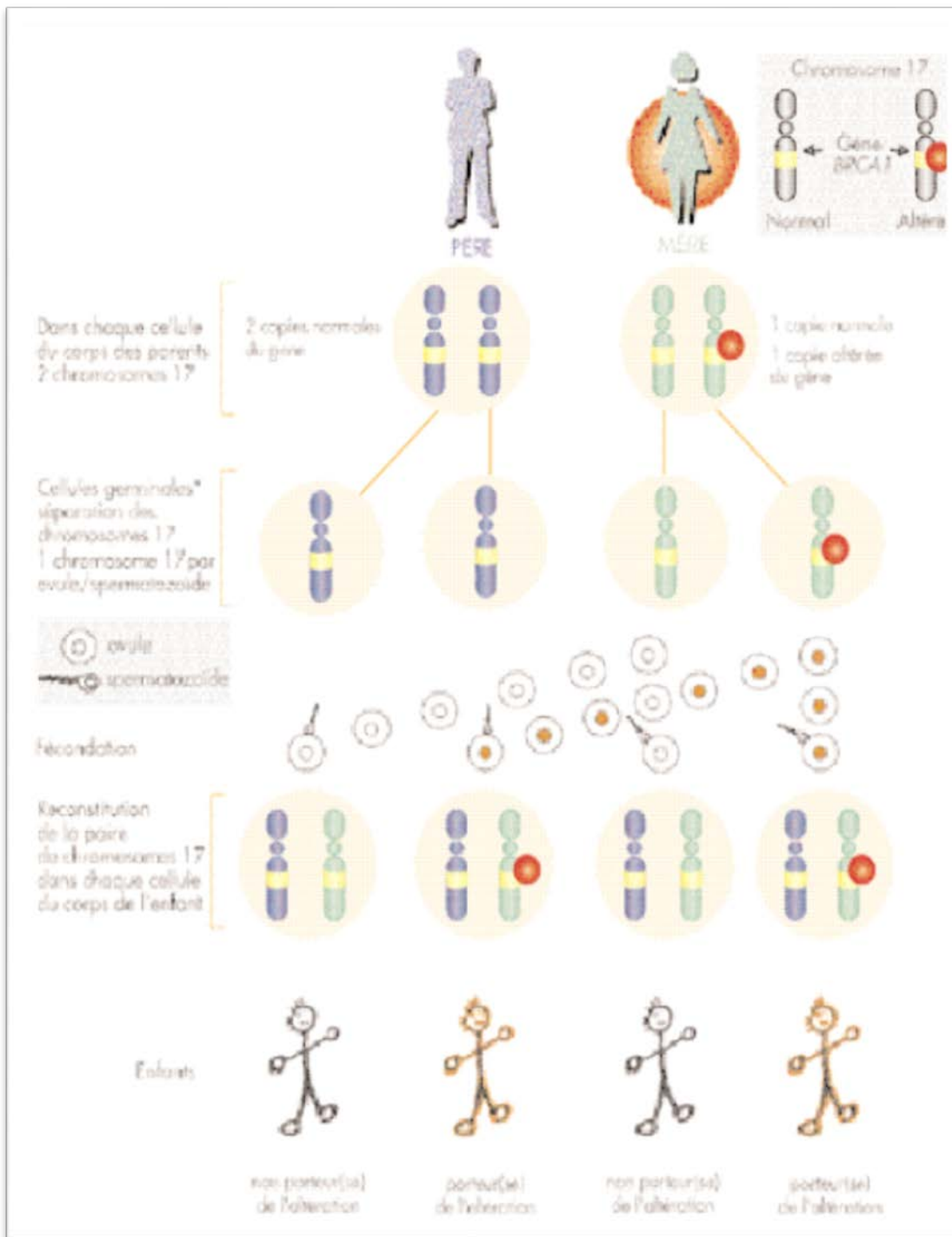


Figure 12 : Transmission d’une altération génétique du gène BRCA1 provenant de la mère. (Le risque familial de cancer du sein et/ou de l’ovaire ,2002).

1-14-Qu'est-ce qui provoque le cancer du sein ?

À l'heure actuelle, les causes de l'apparition d'un cancer du sein ne sont pas claires.

Certains facteurs de risque ont néanmoins été identifiés. Un facteur de risque augmente la probabilité d'apparition du cancer, mais n'est ni suffisant ni nécessaire pour le provoquer.

Certaines femmes qui présentent ces facteurs de risque ne développeront jamais de cancer du sein et certaines femmes qui ne présentent aucun de ces facteurs de risque en développeront un. La majorité des cancers du sein ont besoin d'œstrogènes pour se développer.

En l'absence d'œstrogènes, ils cessent de croître ou croissent plus lentement. C'est pourquoi, à quelques exceptions près, les facteurs de risques du cancer du sein sont liés aux œstrogènes. (Cancer du sein : un guide pour les patientes, 2013).

1-15-Les principaux facteurs de risque du cancer du sein :

Le cancer du sein constitue une préoccupation majeure de santé publique en raison de l'augmentation de son incidence. Les taux d'incidence ajustés pour l'âge varient, selon les régions du monde, d'un facteur cinq.

Les taux annuels les plus bas (inférieurs à 32 pour 100 000 femmes) sont enregistrés en Asie et en Afrique ; les taux intermédiaires (entre 40 et 60 pour 100 000) sont observés en Amérique du Sud et en Europe de l'Est ; les taux les plus élevés (plus de 70 pour 100 000) affectent l'Europe de l'Ouest et l'Amérique du Nord. Les populations qui migrent d'un pays ou d'une région à faible taux vers une zone à taux élevé ont des taux de cancer du sein qui se rapprochent de ceux du pays ou de la région d'accueil.

Plusieurs études épidémiologiques et expérimentales menées à travers le monde ont mis en évidence des facteurs génétiques, environnementaux, et nutritionnels intervenant dans l'étiologie de ce cancer.

En 2001, un rapport de l'Initiative canadienne sur le cancer du sein a traité de la prévention primaire de cette maladie. Cet article présente une vue d'ensemble des principaux

facteurs de risque en corrélation avec les mécanismes biologiques potentiels associés au risque de cancer du sein.

➤ **Facteurs hormonaux endogènes :**

• **Age 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

• **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.

➤ **Facteurs hormonaux exogènes :**

• **Contraceptifs oraux :**

Le risque de cancer du sein est augmenté d'environ 25 % chez les femmes utilisant couramment les contraceptifs oraux. Cependant, cet accroissement de risque chute dès l'arrêt de consommation, de sorte que, 10 ans après l'arrêt de l'utilisation, aucune augmentation significative de risque n'est manifeste. Le risque de cancer du sein ne change pas de manière significative avec la durée d'utilisation et est indépendant du type d'œstrogène ou de la combinaison des préparations utilisées.

Le cancer du sein est rare chez les jeunes femmes en âge supplémentaire de cas. En revanche, l'utilisation de ces médicaments, tard dans la vie reproductive, entraîne une augmentation relative du risque de cancer du sein au moment où le risque naturel devient appréciable. Ainsi, plus les contraceptifs oraux seront utilisés de procréer qui utilisent les

contraceptifs oraux, et une utilisation importante de ces produits n'entraîne pas un nombre tardivement, plus le nombre de cas de cancer du sein qui en résulteront sera important.

- **Traitement hormonal substitutif (THS) :**

Le THS de la ménopause est prescrit pour pallier la diminution du niveau des hormones ovariennes circulantes. Les femmes sous THS présentent un risque augmenté de cancer du sein, si on les compare aux femmes qui ne l'ont jamais utilisé, et le risque de cancer du sein augmente avec la durée d'utilisation. Pour les femmes ayant suivi un THS pendant cinq ans ou plus, le risque est augmenté de 26% à 35 %. Cependant, le risque attribuable (effet réel du THS) diminue dès l'arrêt du traitement.

Il a également été montré que, chez les femmes ayant eu recours au THS à l'âge de 50 ans, et qui l'ont poursuivi durant 5, 10 et 15 ans, l'accroissement de risque est respectivement de 2, 6 et 12 cas pour 1000.

Par ailleurs, l'effet du THS varie selon la composition des produits. Le risque relatif est de deux chez les femmes utilisant une association est progestative, tandis qu'il n'est augmenté que de 30 % chez les femmes recevant un traitement oestrogénique seul. Un des mécanismes par lesquels le THS influence le risque de cancer du sein est qu'il retarde les effets de la ménopause.

➤ **Facteurs lié sa la reproduction :**

- **Multiparité et Age 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. 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.

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.

- **Allaitement naturel :**

L'effet de l'allaitement sur le risque de cancer du sein est controversé, probablement parce que la modification du risque, compte tenu de la durée moyenne de l'allaitement, est faible. Les femmes qui ont allaité pendant une durée totale d'au moins 25 mois présentent un risque réduit de 33 %, par rapport à celles qui n'ont jamais allaité.

Une diminution significative du risque de cancer du sein de plus de 4 % a été rapportée pour chaque période d'allaitement de 12 mois. L'effet protecteur de l'allaitement sur le risque de cancer du sein semble plus important chez les femmes jeunes que chez les femmes plus âgées.

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.

La lactation produit des changements hormonaux endogènes, en particulier une réduction d'œstrogènes et une augmentation de la production de prolactine, qui sont supposées diminuer l'exposition cumulative aux œstrogènes chez la femme. Par conséquent, la lactation réprimerait l'apparition et le développement du cancer du sein.

Il a été montré que le niveau d'œstrogènes dans le sang des femmes qui allaitent augmente graduellement à partir du dernier accouchement, puis se maintient pendant plusieurs années, avant d'atteindre le niveau que l'on enregistre chez les femmes nullipares.

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.

➤ **Facteurs génétiques, environnementaux, démographiques et sanitaires :**

• **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.

Par ailleurs, certaines mutations génétiques sont susceptibles d'augmenter le risque de cancer du sein. Deux gènes, *BRCA1* et *BCRA2*, semblent les plus impliqués. Par rapport à la population générale, les femmes porteuses des mutations sur ces gènes présentent un risque accru de cancer du sein. Il est estimé que le risque associé aux mutations de ces gènes dépasse 80 % pour les femmes et 6 % pour les hommes, lorsque le sujet porteur de ces gènes atteint l'âge de 70 ans.

Le fait d'avoir le même environnement, le même style de vie et un patrimoine génétique commun, ajouté à l'instabilité génomique en rapport avec les mutations, expliquerait en partie le risque accru de cancer du sein associé à l'agrégation familiale et aux mutations génétiques.

• **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 exposée 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 intensité totale égale.

Les radiations ionisantes augmentent le risque de cancer du sein dans la mesure où elles endommagent l'ADN et ses constituants.

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).

- **Maladies bénignes du sein :**

Les maladies bénignes du sein constituent un facteur de risque de cancer du sein. Elles sont histologiquement divisées en deux groupes : les lésions prolifératives et les lésions non prolifératives avec ou sans atypie. Les lésions non prolifératives ne sont généralement pas associées à un risque accru de cancer du sein ou, si elles le sont, le risque est très faible. Les lésions prolifératives sans atypie multiplient le risque par deux, tandis que les lésions hyperplasiques avec atypie augmentent ce risque d'au moins quatre fois.

- **Densité mammographique :**

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.

- **Facteurs liés aux habitudes de vie et nutrition :**

- **Obésité et prise de poids :**

L'obésité est associée à un profil hormonal soupçonné de favoriser le développement du cancer du sein. L'obésité augmente d'environ 50 % le risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées, probablement en raison de l'augmentation des concentrations sériques d'œstradiol libre.

Cependant, parce qu'elle donne souvent lieu à des cycles menstruels anovulatoires, l'obésité n'augmente pas le risque chez les femmes avant la ménopause. Elle serait même associée à un risque réduit chez ces femmes dans les pays économiquement développés. Toutefois, l'obésité apparaît comme un facteur de risque important après la ménopause.

Par ailleurs, les femmes ayant un surpoids de plus de 20 kg à partir de l'âge de 18 ans, présentent, après la ménopause, un risque de cancer du sein multiplié par deux. L'excès de tissu adipeux entraîne l'augmentation de la production et du temps d'exposition aux hormones stéroïdiennes.

Le tissu adipeux est également un site de stockage et de métabolisme des stéroïdes sexuels. Après la ménopause, l'aromatisation des androgènes dans le tissu adipeux est l'une des plus considérables sources d'œstrogènes circulants

- **Activité physique :**

L'activité physique modérée (30 à 60 minutes au moins 4 fois par semaine) diminue le risque de cancer du sein d'environ 35 %, en particulier chez les femmes ménopausées. Un bénéfice maximal est tiré d'une activité physique intense et soutenue tout au long de la vie. Les mécanismes biologiques par lesquels l'activité physique serait associée à une diminution de risque impliquent la réduction de la production d'œstrogènes et le maintien de l'équilibre énergétique.

Une activité physique intense augmente l'âge d'apparition des premières règles, l'anovulation et le nombre de cycles menstruels irréguliers. Par conséquent, elle diminue l'exposition générale aux œstrogènes endogènes. L'activité physique influence également le risque de cancer du sein en diminuant la prise de poids, en particulier après la ménopause. L'obésité après la ménopause est un facteur de risque bien circonscrit et indépendant du de 50 ans.

Par ailleurs, certaines mutations génétiques sont susceptibles d'augmenter le risque de cancer du sein. Deux gènes, *BRCA1* et *BCRA2*, semblent les plus impliqués. Par rapport à la population générale, les femmes porteuses des mutations sur ces gènes présentent un risque accru de cancer du sein. Il est estimé que le risque associé aux mutations de ces gènes dépasse

80 % pour les femmes et 6 % pour les hommes, lorsque le sujet porteur de ces gènes atteint l'âge de 70 ans.

Le fait d'avoir le même environnement, le même style de vie et un patrimoine génétique commun, ajouté à l'instabilité génomique en rapport avec les mutations, expliquerait en partie le risque accru de cancer du sein associé à l'agrégation familiale et aux mutations génétiques.

- **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.

- **Age :**

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).

- **Facteurs liés aux habitudes de vie et nutrition :**

- **Obésité et prise de poids :**

L'obésité est associée à un profil hormonal soupçonné de favoriser le développement du cancer du sein. L'obésité augmente d'environ 50 % le risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées, probablement en raison de l'augmentation des concentrations sériques

D'œstradiol libre. Cependant, parce qu'elle donne souvent lieu à des cycles menstruels anovulatoires, l'obésité n'augmente pas le risque chez les femmes avant la ménopause. Elle serait même associée à un risque réduit chez ces femmes dans les pays économiquement

Développés. Toutefois, l'obésité apparaît comme un facteur de risque important après la ménopause. Par ailleurs, les femmes ayant un surpoids de plus de 20 kg à partir de l'âge de 18 ans, présentent, après la ménopause, un risque de cancer du sein multiplié par deux. L'excès de tissu adipeux entraîne l'augmentation de la production et du temps d'exposition aux hormones stéroïdiennes. Le tissu adipeux est également un site de stockage et de métabolisme des stéroïdes sexuels. Après la ménopause, l'aromatation des androgènes dans le tissu adipeux est l'une des plus considérables sources d'œstrogènes circulants.

- **Activité physique :**

L'activité physique modérée (30 à 60 minutes au moins 4 fois par semaine) diminue le risque de cancer du sein d'environ 35 %, en particulier chez les femmes ménopausées. Un bénéfice maximal est tiré d'une activité physique intense et soutenue tout au long de la vie. Les mécanismes biologiques par lesquels l'activité physique serait associée à une diminution de risque impliquent la réduction de la production d'œstrogènes et le maintien de l'équilibre énergétique. Une activité physique intense augmente l'âge d'apparition des premières règles, l'anovulation et le nombre de cycles menstruels irréguliers. Par conséquent, elle diminue l'exposition générale aux œstrogènes endogènes.

L'activité physique influence également le risque de cancer du sein en diminuant la prise de poids, en particulier après la ménopause. L'obésité après la ménopause est un facteur de risque bien circonscrit et indépendant du cancer du sein ; elle peut être évitée par l'activité physique, une composante majeure du maintien de l'équilibre énergétique.

- **Cigarette :**

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-ostrogénique 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.

- **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. 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.

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.

- **Autres déterminants nutritionnels :**

L'association entre le risque de cancer du sein et les principales composantes de l'alimentation humaine incluant les fruits et les légumes, les produits laitiers, la viande, les vitamines, les fibres et les phyto-œstrogènes fait l'objet de nombreuses études. Un intérêt particulier a été porté sur les graisses alimentaires. D'une manière générale, les résultats restent discordants. Par ailleurs, la restriction de l'apport énergétique durant l'enfance ou avant la première grossesse réduit le risque de cancer du sein de 23 % à 76 %. Le mécanisme de cette association impliquerait le recul de l'âge d'apparition des premières règles et la diminution du niveau de l'hormone de croissance IGF-I et des œstrogènes. (Revue de MEDECINE/SCIENCES 2005).

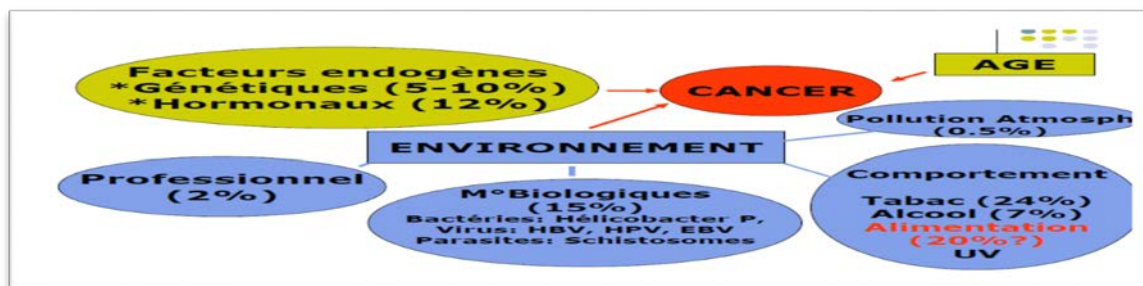


Figure 13 : Les principaux facteurs de risques du cancer du sein chez la femme. (www.slideshare.net).

1-16-Comment le cancer du sein est-il diagnostiqué ?

Le diagnostic de cancer du sein peut être suspecté dans le cadre d'un dépistage (organisé ou individuel) en l'absence de tout symptôme ou devant l'apparition d'une symptomatologie mammaire identifiée par l'examen clinique (nodule palpable, écoulement mamelonnaire unipore, maladie de Paget du mamelon).

Toute suspicion diagnostic de cancer justifie un avis spécialisé sans délai.

L'objectif du bilan diagnostique initial est de :

- confirmer la suspicion diagnostique et préciser le type histologique de la tumeur.
- recueillir les éléments nécessaires pour guider la décision thérapeutique et préciser le stade du cancer selon la classification du cancer, selon le stade de la classification internationale cTNM35 et les autres critères pronostiques.

a) L'examen clinique : comprend l'inspection puis la palpation des seins et des aires ganglionnaires. Un cancer sera systématiquement suspecté devant un nodule de consistance dure, régulier, indolore, et semblant comme « fixé » dans le sein. Il sera d'autant plus suspect s'il est irrégulier et éventuellement associé à un écoulement mamelonnaire, une rétraction cutanée, une adénopathie axillaire sus- ou sous-claviculaire.

b) mammographie : (analogique ou numérique) est l'examen de référence des lésions du sein. Elle est faite en cas de signes d'appel cliniques ou dans le cadre d'un dépistage et comprend un minimum de deux incidences par sein. Les images sont classées en fonction de leur degré de suspicion de malignité (ACR1 = mammographie normale, à ACR5 = anomalie évocatrice de cancer).

c) Elle peut être complétée d'une échographie : afin de caractériser plus précisément la nature d'une lésion repérée par la mammographie (notamment en cas de densité mammaire élevée).

d) Le diagnostic de cancer du sein est confirmé par l'examen anatomopathologique du prélèvement biopsique : Il est recommandé de faire ce dernier par micro- ou macro biopsies percutanées. La ponction cytologique sous échographie peut être

faite pour des lésions palpables et/ou suspectes à l'échographie. En cas d'image mammographique ACR 4 ou 5, la biopsie est systématique.

e) **L'examen immunohistochimique** : a pour objet de préciser le statut des récepteurs hormonaux (le pourcentage de cellules positives reflétant la sensibilité des cellules à l'hormonothérapie) et d'évaluer la surexpression de la protéine HER2 (human epidermal growth factor récepteur 2 ou récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain).

1-17-Traitements du cancer du sein et suivi :

a) Stratégie thérapeutique :

Le traitement d'un cancer du sein repose sur la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie (incluant les thérapies ciblées) et l'hormonothérapie.

L'indication des différentes modalités thérapeutiques et leur séquence d'administration sont discutées dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire

b) Traitement chirurgical :

Concernant le traitement chirurgical, la conservation mammaire est privilégiée : le choix entre une mastectomie partielle ou totale étant fait en fonction des possibilités d'exérèse en berges saines.

En cas de mastectomie totale, la reconstruction mammaire immédiate n'est pas recommandée si une radiothérapie ou une chimiothérapie postopératoire est prescrite. L'exploration chirurgicale des ganglions axillaires est systématique en cas de cancer invasif (en premier lieu selon la technique de recherche du ganglion sentinelle, complétée si nécessaire par un curage).

c) Radiothérapie :

En cas de traitement conservateur, une irradiation postopératoire de la glande mammaire est systématiquement indiquée. Selon les situations, une irradiation complémentaire de certaines aires ganglionnaires de drainage peut également être proposée. En cas de mastectomie totale, une radiothérapie peut être indiquée.

Un traitement systémique postopératoire (par chimiothérapie et/ou hormonothérapie) peut être indiqué selon les facteurs pronostiques associés et les facteurs prédictifs de réponse au traitement.

d) Chimiothérapie :

La chimiothérapie adjuvante n'est indiquée qu'en cas de facteurs de mauvais pronostic identifiés.

e) Traitement hormonal :

L'hormonothérapie ne peut être prescrite qu'en cas de tumeur hormonosensible (expression de récepteurs hormonaux, situation la plus fréquente).

f) Thérapies ciblées :

En association à la chimiothérapie, les thérapies ciblant le récepteur HER2, telles que le trastuzumab, sont utilisées en cas de surexpression de ce récepteur⁴¹.

g) Suivi post traitement :

La surveillance carcinologique repose sur l'examen clinique tous les 3 à 6 mois pendant 5 ans, puis tous les ans et une mammographie annuelle.

Les critères prédictifs de réponse à certains traitements sont précisés par l'examen anatomopathologique qui apprécie l'expression des récepteurs hormonaux et de l'HER2 ou Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (Actualisation du référentiel de pratiques de l'EPS, 2015).

A large, horizontally-oriented oval with a light red fill and a thin dark red border, centered on the page. The text "Chapitre I" is centered within this oval.

Chapitre I

Notre stage pratique s'est déroulé au niveau de L'Hôpital du jour mazagran (Mostaganem) sous la direction de Dr : Guedouar Youcef, et le but de sélectionnées personnes souffrants de cancer du sein et le traitement de ce cancer.

1-Matériel :

Notre étude a été menée sur des patients atteints de cancer du sein avec un total de 945 patients (de 2009 à avril 2018).

2-Méthode :

Pour réaliser ce travail, nous avons utilisé la chimiothérapie comme traitement pour réduire le risque de cette maladie.

La Chimiothérapie :

En chimiothérapie, on a recours à des médicaments anticancéreux, ou cytotoxiques, pour détruire les cellules cancéreuses. De nombreuses femmes atteintes d'un cancer du sein reçoivent une chimiothérapie. Votre équipe de soins prendra en considération le type de cancer du sein dont vous êtes atteinte ainsi que vos propres besoins pour choisir les agents chimiothérapeutiques, les doses et les modes d'administration. Vous pourriez aussi recevoir d'autres traitements pour aider à atténuer les effets secondaires de la chimiothérapie. (www.cancer.ca/fr).

On administre une chimiothérapie pour différentes raisons. Vous pouvez recevoir une chimiothérapie pour :

- réduire la taille d'une grosse tumeur avant la chirurgie (chimiothérapie néoadjuvante) si le cancer ne s'est pas propagé hors du sein ou des ganglions lymphatiques ;
- détruire les cellules cancéreuses qui restent après la chirurgie et réduire le risque de réapparition, ou récurrence, du cancer (chimiothérapie adjuvant) ;
- traiter un cancer du sein qui réapparaît ;
- soulager la douleur ou contrôler les symptômes d'un cancer du sein avancé (chimiothérapie palliative).

La chimiothérapie est habituellement un traitement systémique. Cela signifie que les médicaments circulent dans le sang pour atteindre et détruire les cellules cancéreuses dans tout le corps, dont celles qui auraient pu s'échapper de la tumeur primitive au sein.

En général, on administre la chimiothérapie aux 3 semaines. Il arrive qu'on l'administre aux 2 semaines, ce qu'on appelle alors chimiothérapie à dose-densité. Des études ont démontré que le protocole à dose-densité pourrait réduire davantage le risque de réapparition du cancer du sein ainsi qu'améliorer la survie. (www.cancer.ca/fr).

Décider si la chimiothérapie est une option de traitement :

Le niveau de risque de récurrence du cancer du sein après la chirurgie se base sur les éléments suivants :

- taille et grade de la tumeur
- propagation du cancer aux ganglions lymphatiques
- propagation du cancer aux vaisseaux lymphatiques ou aux vaisseaux sanguins
- statut des récepteurs hormonaux
- statut du récepteur HER2

On propose toujours une chimiothérapie aux femmes atteintes d'un cancer du sein qui risque fortement de récidiver puisqu'elle réduit considérablement ce risque. On n'offre habituellement pas de chimiothérapie aux femmes dont le cancer du sein risque peu de récidiver puisqu'elle ne réduit pas considérablement ce risque.

Si le cancer du sein dont vous êtes atteinte présente un risque moyen de récurrence, on pourrait vous proposer une chimiothérapie après que l'équipe de soins ait discuté avec vous des risques et des effets secondaires de la chimiothérapie.

On pourrait aussi proposer une chimiothérapie aux femmes atteintes d'un cancer du sein à risque faible ou modéré de récurrence dont le résultat au test Oncotype DX est élevé.

Vos médecins prendront votre état de santé global en considération lorsqu'ils décideront si la chimiothérapie est une option pour vous. Une femme atteinte d'une maladie cardiaque, par exemple, pourrait ne pas être en mesure de recevoir certains médicaments puisqu'ils sont susceptibles de causer plus de dommages à son cœur. D'autres problèmes de santé risquent d'affecter si vous pouvez ou non-recevoir une chimiothérapie.

Si la chimiothérapie et la radiothérapie font toutes les deux partie de votre plan de traitement, on donne habituellement la radiothérapie une fois que la chimiothérapie est terminée parce que les effets secondaires de certains médicaments administrés pour le cancer du sein peuvent être plus intenses si vous recevez en même temps une radiothérapie. (www.cancer.ca/fr).

Agents chimiothérapeutiques administrés pour le cancer du sein :

On peut proposer de nombreux agents et associations chimiothérapeutiques différents comme traitement du cancer du sein.

Le type de cancer du sein dont vous êtes atteinte, votre état de santé global ainsi que votre situation personnelle et vos préférences affectent le type d'agents chimiothérapeutiques que votre médecin vous proposera. Si vous avez déjà reçu une chimiothérapie pour le cancer du sein par exemple, il est possible que votre médecin ne soit pas en mesure de vous administrer encore les mêmes médicaments. Vous devriez également discuter de vos priorités avec votre médecin, comme éprouver moins d'effets secondaires ou avoir la possibilité de concevoir des enfants plus tard.

Les différents agents et associations chimiothérapeutiques proposés dépendent du stade du cancer du sein. (www.cancer.ca/fr).

Cancer du sein précoce ou localement avancé :

Les médecins proposent habituellement une chimiothérapie pour traiter le cancer du sein précoce (stade 1A, 1B ou 2A) dont le risque de récurrence est élevé ou le cancer du sein localement avancé (stade 2B, 3A, 3B ou 3C). En général, la chimiothérapie qu'on administre pour ces stades du cancer du sein est une association de plusieurs médicaments puisque la recherche démontre que cela est plus efficace que l'administration d'un seul médicament.

Récurrence de cancer du sein :

Le traitement proposé pour la récurrence du cancer du sein dépend de la propagation du cancer, c'est-à-dire s'il ne s'est pas propagé au-delà du sein et des ganglions lymphatiques (cancer localisé) ou s'il s'est propagé (métastases) à d'autres parties du corps.

On traite la récurrence de cancer du sein localisé de la même façon que le cancer du sein précoce ou localement avancé. Votre équipe de soins vous proposera des traitements en fonction des agents chimiothérapeutiques ou autres traitements déjà reçus pour le cancer du sein. Le traitement se base également sur l'intervalle entre la fin de vos premiers traitements et la récurrence.

On traite la récurrence de cancer du sein métastatique comme un cancer du sein qui était métastatique lors du diagnostic. (www.cancer.ca/fr).

Médicaments de soutien :

Il est possible que votre équipe de soins vous offre les médicaments suivants pour aider votre corps à faire face aux effets secondaires du traitement du cancer, en particulier si on vous administre une chimiothérapie sur une plus courte période (chimiothérapie à dose-densité).

On peut administrer des facteurs de stimulation des colonies avec certaines associations d'agents chimiothérapeutiques employées pour traiter le cancer du sein. Ils aident à accroître le nombre de globules blancs.

Les antis nauséux peuvent être proposés pour soulager la nausée et les vomissements causés par certains agents chimiothérapeutiques employés pour traiter le cancer du sein.

On pourrait vous prescrire des antibiotiques pour réduire le risque d'infection en cours de chimiothérapie. (www.cancer.ca/fr).

Effets secondaires :

Peu importe le traitement du cancer du sein, il est possible que des effets secondaires se produisent, mais chaque personne les ressent différemment. Certaines en ont beaucoup alors que d'autres en éprouvent peu ou pas du tout.

La chimiothérapie peut causer des effets secondaires puisqu'elle risque d'endommager les cellules saines tout en détruisant les cellules cancéreuses. Si des effets secondaires se manifestent, ils peuvent le faire n'importe quand pendant la chimiothérapie, tout de suite après ou quelques jours voire quelques semaines plus tard. Il arrive que des effets secondaires apparaissent des mois ou des années à la suite de la chimiothérapie (effets tardifs). La plupart disparaissent d'eux-mêmes ou peuvent être traités, mais certains risquent de durer longtemps ou d'être permanents. (www.cancer.ca/fr).

Les effets secondaires de la chimiothérapie dépendent surtout du type de médicament, de l'association de médicaments, de la dose, de la façon de l'administrer et de votre état de santé global. Voici certains effets secondaires fréquents des agents chimiothérapeutiques administrés pour traiter le cancer du sein :

- nombre peu élevé de cellules sanguines
- infection
- nausées et vomissements

- douleur dans la bouche et mal de gorge
- perte de poils et de cheveux
- diarrhée
- constipation
- fatigue
- perte d'appétit
- ménopause provoquée par le traitement
- changements cognitifs
- dommages au système nerveux
- troubles de la fertilité

3-Résultats :

Tableau 04 : nombre des patients (de 2009 à avril 2018).

Année	Nombres des cas malades	Répartition en pourcentage
2009	50 cas	5.25 %
2010	47 cas	4.97 %
2011	93 cas	9.84 %
2012	124 cas	13.12 %
2013	75 cas	7.93 %
2014	114 cas	12.06 %
2015	126 cas	13.33 %
2016	95 cas	10.05 %
2017	175 cas	18.51 %
2018	46 cas	4.86 %
Totale	945 patients malades	100 %

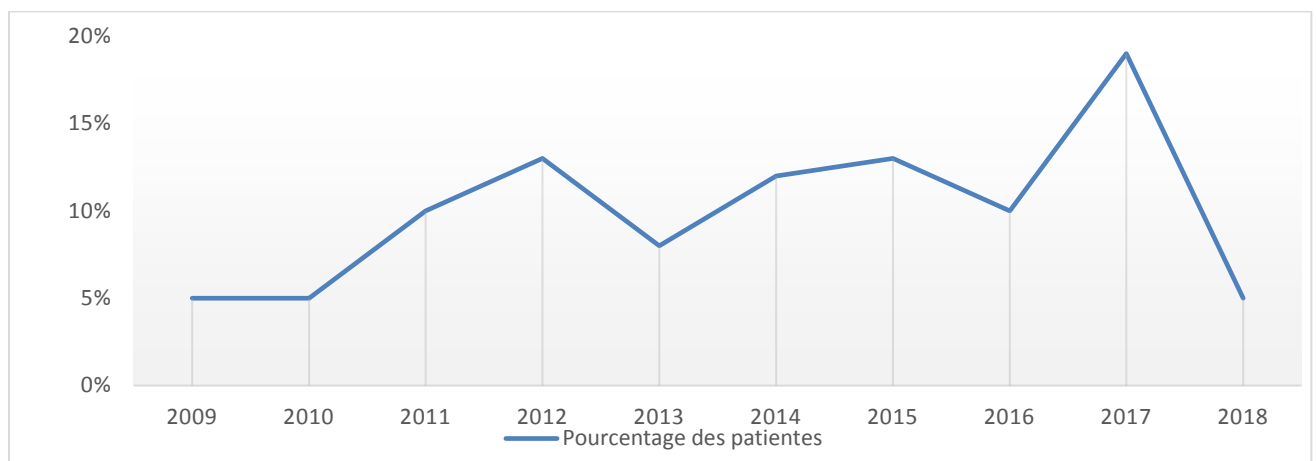


Figure 14 : pourcentage des patients (entre 2009 jusqu'à avril 2018).

Conclusion :

Les cancers sont et resteront sans doute pendant longtemps des maladies très graves malgré les progrès thérapeutiques que nous faisons chaque jour.

Par ailleurs, les mesures pratiques de dépistage préconisées à l'heure actuelle par le corps médical et les pouvoirs publics sont souvent capables d'assurer un diagnostic précoce de la maladie: C'est le gage le plus sûr d'un traitement efficace et d'une guérison définitive.

Les histoires familiales de cancer du sein sont fréquentes mais on ne met que rarement en évidence des mutations constitutionnelles. Intérêt cependant de la consultation d'oncogénétique. Il n'a pas été mis en évidence que les cancers du sein à prédisposition génétique avaient un pronostic plus péjoratif que les cancers sporadiques. Prise en charge préventive très particulière.

En conclusion, une femme de plus de 50 ans qui n'a jamais allaité, aura beaucoup plus de risques d'avoir un cancer du sein qu'une femme de moins de 30 ans qui a des enfants, qui fait du sport et qui se fait souvent contrôler chez un médecin traitant. Mais hélas cette dernière n'est pas à l'abri pour autant de développer un cancer tout au long de sa vie.

Ce n'est pas parce qu'aucun de ces facteurs nous touche de loin ou de près que nous sommes à l'abri de contracter un cancer du sein, d'où l'importance de faire régulièrement des contrôles soi-même ainsi que de consulter un médecin.

Références Bibliographique :

Actualisation du référentiel de pratiques de l'EPS – Dépistage et prévention du cancer du sein | 2 .Février 2015.

Actualisation du référentiel de pratiques de l'EPS – Dépistage et prévention du cancer du sein | 3.Février 2015.

Actualisation du référentiel de pratiques de l'EPS – Dépistage et prévention du cancer du sein | 4. Février 2015.

Armstrong K, Eisen A, Weber B N Engl J Med 342(8): 564-71 D. Stoppa-Lyonnet, M. Gauthier-Villars, I. Coupier, P. This ET N. Andrieu. (2000) Assessing the risk of breast cancer.

Armstrong K, Eisen A, Weber B N Engl J Med 342(8): 564-71 D. Stoppa-Lyonnet, M. Gauthier-Villars, I. Coupier, P. This ET N. Andrieu. (2000) Assessing the risk of breast cancer.

Andre Nkondjock, Parviz Ghadirian Revue de MEDECINE/SCIENCES 2005 ; 21 : 175-80
Facteurs de risque du cancer du sein.

Cancer du sein : un guide pour les patientes – Basé sur les recommandations de l'ESMO - v.2013.1p5.

Cancer du sein Carcinome mammaire www.liguecancer.ch → les différents types de cancer 06.2010.

Cancer du sein : un guide pour les patientes – Basé sur les recommandations de l'ESMO - v.2013.1 .P3 .

Cellule cancéreuse et tissu cancéreux. 2011_2012. p2-153.

Chem.T, ET J.HEAL, (2008) Chemicals Health Monitor.

D. Stoppa-Lyonnet, M. Gauthier-Villars, I. Coupier, P. This, N. Andrieu. 27es journées de la SFSPM, Deauville, novembre.

Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. AJCC. Classification TNM des cancers du sein Cancer Staging Manual. 7th ed. New York: Springer; 2010).

GUIDE PATIENT - AFFECTION DE LONGUE DURÉE GUIDE PATIENT - AFFECTION DE LONGUE DURÉE .Juin 2010. La prise en charge du cancer du Sein p02.

Institut national du cancer. Les, Rencontres de l'INCa 2012. Rencontres de l'INCa 2011
Rencontres de l'INCa 2010 .

Le guide comprendre le cancer du sein .2002. p11.

Le journal des femmes Marqueurs tumoraux - Définition, indications et dosage septembre 2017.

Le risque familial de cancer du sein et/ou de l'ovaire. Livret d'information et de dialogue à l'usage des personnes consultant pour un risque familial .Validation juin 2002 de cancer du sein et/ou de l'ovaire.

Le risque familial de cancer du sein et/ou de l'ovaire Livret d'information et de dialogue à l'usage des personnes consultant pour un risque familial .Juin 2002. Le cancer du sein et/ou de l'ovaire.p8-11.

Les cancers en France /Édition 2014/ Janvier 2015.

www.cancer.ca/fr.

www.fondsanticancer.org.

www.frm.org.

www.ligue-cancer.asso.fr.

www.slideshare.net/karolivonne011/le-processus-decancerisation.

Résumé

Le cancer du sein est une tumeur maligne de la glande mammaire. C'est le cancer le plus répandu chez la femme. Il touchera une femme sur huit au cours de sa vie.

Il existe différents stades et grades de cancer du sein ainsi que différents types de cancer du sein. Les plus fréquents (95 %) se développent à partir des cellules des canaux (cancer canalaire) et des lobules (cancer lobulaire). On les appelle des adénocarcinomes.

Le stade du cancer dépend de la taille et de l'infiltration de la tumeur, de l'atteinte ou non des ganglions ainsi que de leur emplacement. Le nombre de ganglions envahis permet de savoir plus sur le degré de propagation du cancer. Et il y a également la présence ou non de métastases car le cancer peut envahir différents organes. Tout ceci définit le TNM.

D'autre part, Dans l'étude génétique parmi les 30 à 40 000 gènes qui constituent le patrimoine génétique de chaque individu, il y a Deux gènes importants impliqués dans le cancer du sein : BRCA1 et BRCA2. Les mutations inactivatrices de ces gènes conduisent une protéine tronquée, donc des mutations faux-sens, à l'heure actuelle la conséquence de ces mutations faux-sens sur la fonction de la protéine reste inconnue.

Mais selon les derniers Données épidémiologiques et notre compréhension de cette maladie s'améliore en permanence et que ceci apportera de nouvelles possibilités de prévention de la maladie, ce qui est bien sûr le meilleur résultat que l'on puisse escompter. De plus, grâce à un meilleur traitement et à un diagnostic plus précoce, davantage de femmes survivent à la maladie.

Les Most clés : le cancer du sein, l'étude génétique, les mutations, diagnostique plus précoce.

Abstract:

Breast cancer is a malignant tumor of the mammary gland. It is the most common cancer in women. It will affect one woman in eight in her lifetime. There are different stages and grades of breast cancer as well as different types of breast cancer. The most common (95%) develop from canal cells (ductal cancer) and lobules (lobular cancer). They are called adenocarcinomas.

The stage of cancer depends on the size and infiltration of the tumor, whether the lymph nodes are affected or not. The number of invaded lymph nodes makes it possible to know more about the degree of cancer spread. And there is also the presence or not of metastases because the cancer can invade different organs. All this defines the TNM.

On the other hand, in the genetic study among the 30 to 40,000 genes that make up the genetic heritage of each individual, there are two important genes involved in breast cancer: BRCA1 and BRCA2. The inactivating mutations of these genes lead to a truncated protein, thus missense mutations, at present the consequence of these missense mutations on the function of the protein remains unknown.

But according to the latest epidemiological data and our understanding of this disease is constantly improving and this will bring new possibilities for prevention of the disease, which is of course the best result that can be expected. In addition, through better treatment and earlier diagnosis, more women survive the disease.

Most key: breast cancer, genetic study, mutations, earlier diagnosis.

الملخص

سرطان الثدي هو ورم خبيث يصيب الغدة الثديية، فهو السرطان الأكثر شيوعا عند النساء، وهو يؤثر على ثمن حياة المرأة. هناك مراحل ودرجات مختلفة من سرطان الثدي وكذلك أنواع مختلفة الأكثر شيوعا (95%) التي تتطور من خلايا القناة (سرطان الأفتية)، والفصيصات (سرطان مفصص) adinocarcinomes.

مرحلة السرطان تعتمد على حجم وانتشار الورم سواء كانت الغدة اللمفاوية تتأثر أم لا، عدد الغدد اللمفاوية وغزوها يجعل من الممكن معرفة المزيد عن درجة انتشار السرطان، وهناك أيضا وجود أو عدم الانتشار لان السرطان يمكن أن يغزو أجهزة مختلفة، كل هذا يحدده التصنيف الحديث للسرطان TNM.

من ناحية أخرى في دراسة جينية من بين 30 إلى 40.000 من الجينات التي تشكل التراث الجيني لكل فرد هناك نوعان من الجينات الهامة التي تشارك في سرطان الثدي BRCA1 وBRCA2، والطفرات التي تصيب هذه الجينات تؤدي إلى بروتين منقوص، هذه الطفرات تكون ذو معنى خاطئ تؤدي إلى بروتين غير وظيفي الذي لا يزال مجهول. ولكن وفقا لأحدث البيانات الوبائية وفهمنا لهذا المرض هناك تحسن مستمر وهذا ما يسمح للوقاية من هذا المرض وهذه أفضل نتيجة.

وبالإضافة إلى هذا ومن خلال العلاج الجيد والتشخيص المبكر لهذا المرض يمنح لكثير من النساء البقاء على قيد الحياة والتعايش مع هذا المرض.

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي، الدراسة الجينية، الطفرات، التشخيص المبكر.