

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République algérienne démocratique et populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
جامعة عين تموشنت بلحاج بوشعيب
Université –Ain Temouchent- Belhadj Bouchaib
Faculté des Sciences et de Technologie
Département des sciences de la nature et de la vie



Projet de Fin d'Etudes
Pour l'obtention du diplôme de Master en : Biochimie

Domaine : Sciences de la nature et de la vie

Filière : Science Biologique

Spécialité : Biochimie

Thème

**Etude du profil hormonal des cancers mammaires chez les sujets jeunes dans la wilaya
d'Ain Temouchent**

Présenté Par :

- 1) Melle Krim Nacéra
- 2) Melle Belhadj Tahar Khalida
- 3) Melle Bourouis Rahmouna

Devant le jury composé de :

Dr BENNABI.F	M C A	UAT.B.B (Ain T'émouchent)	Président
Dr GHEMBAZA.N	M C A	UAT.B.B (Ain T'émouchent)	Examineur
Dr TAHARI.F.Z	M C B	UAT.B.B (Ain T'émouchent)	Encadrant

Année Universitaire 2022/2023



Remerciements

On remercie le dieu de nous avoir donné la santé et de la volonté

Et de courage terminer de ce mémoire.

Nous remercions notre belle encadrant **Dr .TAHARI F .Z** pour votre patience et encouragement et votre disponibilité durant notre préparation de ce mémoire.

Nous remercier **Dr. BENNABI. F** qui est président ce jury qui été un meilleur professeur dans notre cheminement universitaire.

A notre Examinatrice **Dr. GHEMBAZA.N** pour avoir accepté de participer au jury.

Nous remercions tous nos enseignants et tous les membres administratifs de la faculté de biologie

Nous remercier tous qui nous ont aidés dans le service d'oncologie du EPH **Dr Benzerjeb** nous remercier chef de service pour avoir fourni des informations et conseils.

Un grand merci à tous ceux qui ayant contribué à l'accomplissement de ce modeste travail



Dédicace

J'ai le grand plaisir de dédier ce modeste travail.

Dieu

Je remercie tout d'abord Dieu de m'avoir accordé des connaissances
De la science et de m'avoir aidé à réaliser ce travail.

A mes très chers parents

Merci Pour tous vos efforts et sacrifices et votre patience, j'espère
Vous rendre fier de moi, merci de m'avoir fait comprendre qu'étudier
Est une nécessité, merci pour votre encouragement.

A ma grande mère Zahra

Merci pour vos encouragements, conseils qui mon été très utile.

A ma sœur Hanane

Qui ma donner toujours l'espoir qu'un jour je réussirai merci

A mon cher fiancée

Merci beaucoup pour votre soutien et vos encouragements.

A mes chers frères

Je te souhaite beaucoup de bonheur de sucées dans votre avenir.

A mes chères tantes Fatima et Nacéra

Merci beaucoup de m'avoir aidé, encouragé et conseillé.

A mon cher binôme

Khalida et Rahmouna pour leur amitié et leur patience je vous

Souhaite une bonne continuation dans votre vie.



Dédicace

J'ai le grand plaisir de dédier ce modeste travail

Allah

Le tout miséricordieux, le tout puissant qui ma inespéré, qui m'a guidé sur le droit chemin.

Soumissions, louange et remerciements pour votre clémence et miséricordes. .

A mon très cher père

Pour ses encouragements, son soutien, surtout pour son amour et son sacrifice afin que rien
N'entrave le déroulement de mes études.

A ma très chère mère

Qui me donne toujours l'espoir de vivre et qui n'a jamais cessé de prier pour moi.

A mon très chère mari

Que Dieu tout puissant préserve vos sourires et vous assure une bonne santé et une longue vie.

A mes très chères ma Fille Mayar Et Mon fils Mehdi

J'importe Dieu à vous apporter bonheur et vous aide à réaliser vos vœux.

A tous mes sœurs Dounia, Hiba, Fairouz

Que Dieu t'accueille dans son éternel paradis

A mes nièces Chahd, Amani, Youcef

A tous mes collègues de la promotion

A mon cher binôme Nacera et khalida pour leur amitié et leur patience et a tous ceux que
j'aime et qui m'aiment.

Rahmouna



Dédicace

Loué soit Dieu qui m'a permis de valoriser cette étape de mon parcours académique avec notre mémoire, c'est le fruit de l'effort et de la réussite, grâce à Dieu tout puissant.

Tous les mots n'expriment pas la gratitude, l'amour, le respect, rien de plus c'est ça.

Je dédie cette mémoire de fin études :

A mes chers parents pour leur soutien, leur patience, leur Encouragement durant mes études que Dieu les protège et les perpétue
Comme une lumière sur mon chemin.

A ma sœur, ma bien aimée et sa fille "Safaa" que Dieu lui accorde le
Succès.

A mon frère, merci pour tes encouragements, que Dieu le protège et
Offre la chance et le bonheur.

A mon grand-père et mon grand-mère, merci pour toutes prières le
Succès. Que dieu leur donne une longue et joyeuse vie.

A tous la famille Belhadj Tahar

A tous ma chère amie (s) qui les moments sont agréables, et avec leur
Rires chaque sens plus profond.

Sans oublier mon binôme Nacera et Rahmouna pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension tout au long de ce travail.

Khalida

Résumé

Le cancer du sein est le type de cancer le plus abondant chez la femme, Le but de notre étude est d'identifier les données épidémiologiques et pathologiques, et déterminer le profil hormonal chez les jeunes femmes âgées de 40 ans et moins atteintes de cancer mammaire dans la wilaya d'Ain-Temouchent. Notre travail est une étude rétrospective réalisée sur 63 patientes jeunes présentant un cancer du sein sur une période de 2019 jusqu'à 2023 dans l'établissement hospitalier Dr Benzerjeb.

L'âge moyen des patientes était de 36 ans. La grande partie étaient mariées (42 cas) ,27 d'entre elles n'exerçaient aucune activité professionnelle.

La plupart des patientes (32cas) présentaient un cycle menstruel régulier,(13 cas)étaient paucipares et (12 cas) étaient nullipares. La majorité avait allaité leurs enfants (21 cas).

Motif de consultation le plus fréquent les signes inflammatoires chez 17 cas. Le sein droit était touché chez 33 patientes et le sein gauche était touché chez 26 patientes, les 6 patientes avaient présenté une atteinte des deux seins à la fois. La localisation de la tumeur dans le sein était au niveau du quadrant supéro-externe (QSE) chez 17 cas.

L'étude histologique le carcinome canalaire Infiltrant (CCI), et le grade histopronostique (SBR) le plus abondant était le grade II chez 46 Cas. Le marquage des récepteurs hormonaux démontré une positivité prédominante.

Des récepteurs œstrogènes et progestérone avec 42 cas, statut HER2 était négatif chez 42 patientes.

Mots clés : Cancer Du Sein, Femmes Jeunes, Facteurs De Risques, Récepteurs Hormonaux, Statut HER2, Grade Histopronostique.

Abstract

Breast cancer is the most common type of cancer in women. The aim of our study is to identify the epidemiological and pathological data, and to determine the hormonal profile in young women aged 40 and under with breast cancer in the wilaya of Ain-Temouchent. Our work is a retrospective study of 63 young patients with breast cancer over a period from 2019 to 2023 in the Dr Benzerjeb hospital.

The average age of the patients was 36 years. Most of them were married (42 cases), and 27 of them had no professional activity.

Most of the patients (32 cases) had a regular menstrual cycle, (13 cases) were pauciparous and (12 cases) were nulliparous. The majority had breastfed their children (21 cases).

Inflammatory signs were the most frequent reason for consultation in 17 cases. The right breast was affected in 33 patients and the left in 26, with 6 patients having both breasts affected at the same time. The location of the tumour in the breast was in the upper outer quadrant (OEC) in 17 cases.

Histological study showed ductal infiltrating carcinoma (DIC), and the most abundant histopronostic grade (SBR) was grade II in 46 cases. Hormone receptor labelling was predominantly positive.

Estrogen and progesterone receptors were positive in 42 cases, and HER2 status was negative in 42 patients.

Key words: Breast Cancer, Young Women, Risk Factors, Hormone Receptors, HER2 Status, Histopronostic Grade 2.

ملخص

سرطان الثدي هو أكثر أنواع السرطانات انتشاراً بين النساء ، والهدف من دراستنا هو التعرف على البيانات الوبائية والمرضية ، وتحديد الخصائص الهرمونية لدى الشابات المصابات بسرطان الثدي في سن الأربعين وما دون. في ولاية عين تموشنت . أجرينا عملاً ودراسة استيعادية على 63 مريضاً صغيراً مصابات بسرطان الثدي خلال فترة من 2019 حتى 2023 في مستشفى الدكتور بن زيرجب.

كان متوسط عمر المرضى 36 سنة. معظمهن متزوجات (42 حالة) ، 27 منهن لم يمارسن أي نشاط مهني. كان لدى معظم المرضى (32 حالة) دورة طمث منتظمة ، (13 حالة) كانت قليلة الولادة و (12 حالة) كانت عديمة الولادة. وقد رضعت الغالبية أطفالهن من الثدي (21 حالة).

السبب الأكثر شيوعاً للاستشارة: علامات النهائية في 17 حالة. تأثر الثدي الأيمن لدى 33 مريضة والثدي الأيسر في 26 مريضة ، 6 مريضات أصيبن بالثديين في نفس الوقت. كان توطين الورم في الثدي في الربع الخارجي العلوي (QSE) في 17 حالة. كانت الدراسة النسيجية لسرطان الأفتنية الغازية (ICC) ، وأكثر درجات تشخيص الأنسجة وفرة (SBR) هي الدرجة الثانية في 46 حالة. أظهر تصنيف مستقبلات الهرمونات إيجابية سائدة. مستقبلات هرمون الاستروجين والبروجسترون مع 42 حالة ، كانت حالة HER2 سلبية في 42 مريضاً.

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي، الشابات، عوامل الخطر، مستقبلات الهرمونات، حالة HER2، درجة تشخيص الأنسجة.

Sommaire

Introduction.....	2
Chapitre I : Synthèse bibliographique	
1. Sein normal.....	5
1.1. Anatomie du sein.....	5
1.2. Physiologie du sein.....	6
1.2.1 Hormones gonadique	6
1.2.2. Hormones extragonadique.....	6
2. Sein pathologique	6
2.1. Histoire du cancer sein	7
2.2. Processus de la cancérogenèse	9
2.2.1. Initiation	10
2.2.2. Promotion	10
2.2.3. Progression	10
2.3. Extension des cancers mammaires	11
2.3.1. Extension locale	11
2.3.2. Envahissement ganglionnaire	11
2.3.3. Envahissement métastatique	11
2.4. Différents types de cancer du sein	11
2.4.1. Cancers in situ	11
2.4.1.1. CCIS de haut grade nucléaire (grade III).....	12
2.4.1.2. CCIS de bas grade nucléaire (g rade I).....	12
2.4.1.3. CCIS de grade nucléaire intermédiaire (grade II)	12
2.4.2. Les cancers infiltrats.....	13
2.5. Classification TNM.....	13
2.6. Gade histopronostique SBR	15
2.7. Facteur de risque	15

2.7.1. Age et sexe.....	15
2.7.2. Cigarette	16
2.7.3. Alcool	16
2.7.4. Stress	16
2.7.5. Age des premières règles	16
2.7.6. Age des premières grossesses	16
2.7.7. Parité	16
2.7.8. Age à la ménopause	16
2.7.9. Allaitement	17
2.7.10. Contraception orale	17
2.7.11. Activités physiques	17
2.7.12. Facteurs environnementaux	17
2.8. Prise en charge thérapeutique	17
2.8.1. Chirurgie	17
2.8.1.1. Exérèse du ganglion sentinelle	18
2.8.1.2. Curage ganglionnaire	18
2.8.2. Conséquences de la chirurgie	19
2.8.2.1. Suites post-opératoires	19
2.8.2.2. Conséquences physiques	19
2.8.3. Radiothérapie	20
2.8.3.1. Principe de la radiothérapie	20
2.8.3.2. Principaux effets secondaires de la radiothérapie	21
2.8.4. Chimiothérapie	21
2.8.4.1. Principe de la chimiothérapie	21
2.8.4.2. Principaux effets secondaires de la chimiothérapie	22
2.8.5. Hormonothérapie	23
2.8.5.1. Principe de l'hormonothérapie	23

2.8.5.2. Effets secondaires de l'hormonothérapie	24
2.8.6. Thérapies ciblées	24
2.8.6.1. Principe des thérapies ciblées.....	24
2.8.6.1.1. Contre les cancers présentant des récepteurs HER2.....	24
2.8.6.1.2. Contre les cancers triple-négatifs	24
2.8.6.1.3. Contre les cancers hormono-dépendants métastatiques	25
2.8.6.1.4. Contre les cancers liés à une mutation génétique héréditaire	25
2.8.6.2. Principaux effets secondaires des thérapies ciblées.....	25

Chapitre II : Matériel et méthodes

1. Matériel et Méthodes	26
1.1. Matériels.....	26
1.2. Collecte des données	26
1.3. Étude histopathologique.....	26

Chapitre III : Résultats et discussions

1. Description de la population étudiée	30
1.1. Année d'hospitalisation	30
1.2. Âge.....	30
1.3. Activité professionnelle.....	31
1.4. État matrimonial.....	32
1.5. Facteurs de risques.....	32
1.5.1. Régularité menstruelle.....	32
1.5.2. Âge de la 1 ère grossesse.....	33
1.5.3. Nombre de grossesse	33
1.5.4. Allaitement	34
1.5.5. Antécédents familiaux	35
2. Données diagnostiques	35
2.1. Symptomatologie.....	35

2.2. Sein touché	36
2.3. Localisation de la tumeur	37
2.4. Taille de la tumeur	38
2.5. Classification TNM	38
2.5.1. Taille tumorale T.....	38
2.5.2. Adénopathies N	39
2.5.3. Métastase M.....	39
2.6. Type histologique	40
2.7. Grade histopronostique SBR.....	41
2.8. Récepteurs hormonaux	41
2.9. Statut HRE2	42
3. Traitement chirurgical	43
Conclusion.....	44
Références bibliographiques	45

Liste des abréviations

FSH: Follicule Stimulating Hormone.

LH: Lutéinique Hormone

PRL: prolactine

BRCA1: Breast cancer 1.

BRCA2: Breast cancer 2.

ATM: Associated tumor Macrophages

L'AND: Acide Désoxyribonucléique.

UV: Ultras violets.

CCIS: Carcinome canalaire in situ.

CLIS: Carcinome lobulaire in situ.

NLIS: Néoplasie lobulaire in situ

TNM: Tumor, Node and Metastasis.

cTNM: Clinical Tumor Node Metastasis

pTNM: Pathological Tumor Node Metastasis

TX: Tumeur non évaluable

SBR: Scarff, Bloom and Richardson.

GY: Gray

5-FU: Fluoro-uracile.

KI67: Antigène Ki67

HER2: Human Epidermal growth factor receptor 2.

LHRH: Luteinizing Hormone Releasing Hormone

T-DM1: Le trastuzumab emtansine

PI3 Kinase: Phosphatidylinositol3-kinase.

AKT: Protéine kinase B

PD-L1: Programmed cell death1 ligand une protéine transmembranaire

m TOR: mammalian target of Rapamycin

CDK4-6: cyclin dependent kinase 4-6

PARP: Poly-AND Ribose Polymérase.

QSE: Quadrant supéro-externe.

QIE: Quadrant inféro-externe.

QSI: Quadrant supéro-interne.

JQI: Quadrant des jonctions supérieures.

QII: Quadrant inféro-interne.

CCI : Carcinome canalaire invasifs.

CLI : Carcinome lobulaire invasifs.

CM: Carcinome médullaire

Liste des figures

Figure 01 : Structure du sein.	5
Figure 02 : Etape de la cancérogenèse.	11
Figure 03 : Répartition des cas selon l'année d'hospitalisation.....	30
Figure 04 : Répartition des cas par tranche d'âge.....	31
Figure 05 : Répartition des patients selon l'activité professionnelle.....	31
Figure 06 : Répartition des patientes en fonction de l'état matrimonial.....	32
Figure 07 : Répartition des cas selon régularité menstruelle.....	32
Figure08 : Répartition des patientes selon l'âge de la 1 ^{ère} grossesse.....	33
Figure09 : Répartition des patientes selon nombre de grossesse.....	34
Figure 10 : Répartition des patientes selon la durée de l'allaitement.....	34
Figure 11 : Répartition des patientes selon le sein touché.....	37
Figure 12 : Répartition des patientes selon la Localisation de la tumeur.....	38
Figure 13 : Proportions des patientes selon la taille de la tumeur.....	38
Figure 14 : Répartition des patientes selon la taille tumorale T.....	39
Figure 15 : Répartition des patientes selon l'envahissement ganglionnaire N.....	39
Figure 16 : Proportions des patients selon Métastase M.....	40
Figure 17 : Répartition des patientes selon le type histologique.....	40
Figure18 : Répartition des patientes selon le grade SBR.....	41
Figure 19 : Répartition des patientes selon les récepteurs hormonaux.....	42
Figure20 : Histogramme représente l'oncogène HRE2.....	42
Figure21 : Répartition des patients selon le type de traitement chirurgical.....	43

Liste des tableaux

Tableaux 01 : Différents stade du cancer du sein.....	14
Tableaux 02 : Antécédents familiaux.....	27
Tableaux 03 : Les signes révélateurs.....	35

Introduction



Le cancer est un problème mondial majeur de santé publique. C'est une maladie qui présente une hétérogénéité énorme avec plus de 100 sous-types, certains entre eux affectent le même organe associé à une prolifération cellulaire incontrôlée et sans limitation. Ces cellules peuvent acquérir de nouvelles capacités, telles que la propriété d'envahir les tissus et les cellules environnantes et se déplacer vers d'autres tissus ou organes causant ainsi la mort des patients. Le cancer du sein fait partie des cancers les plus répandus dans le monde. Son incidence est forte en Amérique du nord et en Europe du nord, les taux en Afrique et en Asie sont relativement bas. Ces différences peuvent avoir des explications multiples telles que les facteurs génétiques, nutritionnels, liés au mode de vie ou liés à la vie reproductive (**Bouزيد, 2005 ; Tardivon, 2009**).

Ce type de cancer est le plus souvent diagnostiqué chez les femmes, il s'agit d'un cancer assez traitable s'il est détecté tôt. C'est une maladie qui cause tant de perturbations physiques et mentales (**Hammouche et Hammiche, 2018**).

Le cancer du sein est souvent associé aux femmes plus âgées. Les plus récentes statistiques démontrent que 83 % des cas de cancer du sein surviennent chez les femmes de 50 ans et plus (**GC, 2019**). En fait, le risque de développer un cancer du sein s'accroît avec l'âge, ce qui fait de l'âge un facteur de risque. L'incidence de cette maladie parmi les femmes de moins de 50ans demeure faible, mais bien réelle. En 2017, il a été rapporté que près de 20 % de tous les nouveaux cancers du sein ont été diagnostiqués chez des femmes âgées de moins de 50 ans (**CBCN, 2020**). Si cette incidence demeure rare, leur prise en charge pose des problématiques médicales qualitatives spécifiques (**IC, 2019**).

Les obstacles auxquels doivent faire face les jeunes femmes atteintes d'un cancer du sein comprennent des taux plus élevés de problèmes psychosociaux comme la dépression, l'anxiété, le stress, des préoccupations quant à l'image corporelle, l'isolement social, des inquiétudes liées aux grossesses et à la fertilité, une ménopause précoce, une dysfonction sexuelle et des problèmes d'intimité, une précarité financière due à une carrière naissante ou aux coûts liés au cancer, un stress accru provoqué par la gestion des relations intimes existantes ou futures (**CBCN, 2020 ; YSC, 2023**).

L'objectif de ce travail, est de décrire le profil épidémiologique des femmes qui résident à Ain Temouchent et d'identifier le profil hormonal des tumeurs chez les femmes jeunes âgées de 40 ans et moins, à travers une étude rétrospective effectuée au niveau de l'hôpital Benzerjab.

Dans cette étude, nous avons collecté un nombre de 63 cas de femme jeune atteintes de cancer du sein dont l'âge était de 40 ans et moins, il existe plusieurs facteurs de risque (intrinsèques et extrinsèques) qui peuvent être à l'origine du cancer du sein et bien que certains facteurs de risque aient été identifiés.

Ce manuscrit est reparti en trois principales partie, la première s'agit d'une synthèse bibliographique, la seconde partie décrit le matériel utilisé ainsi que les méthodes suivies pour déterminer les paramètres épidémiologiques et pathologiques des patientes, quant à la dernière section, elle est consacrée aux résultats et discussion. À la fin du manuscrit une conclusion générale qui résume les résultats obtenus ainsi que les perspectives à envisager.

Chapitre I

Synthèse Bibliographique



1. Sein normal

1.1. Anatomie de sein

Le sein est une glande exocrine hormonodépendante qui renferme la glande mammaire, Il est pair et de morphologie variable selon le sexe et la phase de la vie Génitale (**Moore et Dalley, 2001**).

Il est de structure complexe, chaque sein composé de quinze à vingt compartiments séparés par du tissu graisseux, cela donne au sein sa forme. Chacun de ces compartiments est constitué de lobules et de canaux (figure1). La fonction biologique du sein consiste à la production du lait afin de nourrir un nouveau-né (**Chenafa, 2020**).

Les seins occupent la partie antéro-supérieure du thorax, de part et d'autre du sternum en avant des muscles pectoraux, en regard de l'espace compris entre la 3ème et la 7ème côte, le mamelon se situant au niveau de la 9ème vertèbre dorsale (**Razali, 2018**).

Le sein est divisé en quatre quadrants : supéro- externe, supéro -interne, inféro- interne, inféro –externe. Son poids varie selon la morphologie et l'état physiologique de la femme comme enceinte ou allaitement (**Roux 2013**).

La configuration extérieure du sein est caractérisée par la présence de trois zones concentriques : le mamelon, l'aréole et la peau périaréolaire (figure 1). Le mamelon est une saillie cylindrique et conique, pigmenté mesurant 10 mm de hauteur et de largeur. L'aréole est une surface annulaire de 15 à 30 mm de diamètre, il est plus ou moins pigmentée sa surface est irrégulière, présentant de petites saillies les tubercules. La peau périaréolaire est mince, lisse, souple et glabre (**Chenafa, 2020**).

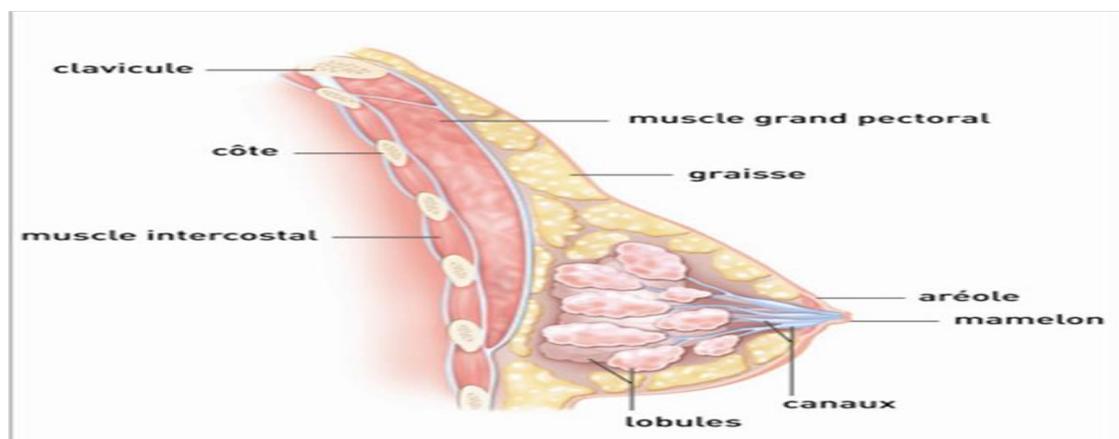


Figure1 : Structure du sein (Moore et Dalley, 2001).

1.2. Physiologie du sein

Le sein est physiologiquement dépendant de la production de lait et de sa sécrétion pendant allaitement maternel. Les changements mammaires sont produits par des conditions physiologiques courantes telles que l'âge, les menstruations cycle, grossesse, allaitement, lactation, ménopause, changements de poids corporel, certaines substances contenant des hormones et le type de régime alimentaire (Cirolla, 2017).

1.2.1 Hormones gonadique

Les œstrogènes favorisent la croissance des canaux galactophores, élèvent l'index mitotique à l'extrémité du canal, entraînent la pigmentation de l'aréole. Ils stimulent la différenciation et le développement de l'épithélium galactophorique.

L'action directe de la progestérone sur la glande mammaire ne semble pouvoir s'exercer que si celle-ci a été préalablement préparée par les Œstrogènes. Elle entraîne une prolifération alvéo-acineuse, son action complète celle des œstrogènes pour qu'elle limite la croissance des canaux galactophoriques. Elle permet le développement des acini. L'ovaire est responsable de la croissance pubertaire, du maintien avec modulation périodique de la glande durant la reproduction. L'ovariectomie totale chez la petite fille supprime le développement des seins au moment de la puberté, par contre à l'âge adulte elle entraîne une faible modification du volume (Kodio, 2022).

1.2.2. Hormones extra gonadique

La FSH provoque le développement des follicules et la sécrétion d'œstrogène (folliculine). En plus elle développe et maintient les caractères sexuels secondaires.

La LH provoque l'ovulation avec formation de corps jaune et sécrétion de progestérone

La prolactine est l'hormone lactogène. Après l'accouchement, la sécrétion intense de PRL provoque la montée laiteuse. Elle joue un rôle dans la mammogénèse, elle contribue à la différenciation des alvéoles au cours de la grossesse ; elle potentialise l'action de l'œstradiol sur les cellules épithéliales et possède *in vivo* un effet prolifératif.

La glande surrénale et la thyroïde semblent intervenir dans le développement des glandes mammaires.

Les androgènes s'opposent à la croissance et à la différenciation cellulaire, chez le fœtus male ils provoquent la nécrose de l'ébauche mammaire (**Kodio, 2022**).

2. Sein pathologique

2.1. Histoire du cancer sein

La notion de cancer du sein relève d'une nomenclature générique qui fait référence à tout un ensemble de prolifération néoplasique de la glande mammaire qui diffère tant du point de vue histologique qu'en ce qui concerne leur comportement évolutif. Le terme de cancer du sein ne désigne que les tumeurs malignes potentiellement agressives ; du sein tandis que le terme de tumeur du sein design à la fois les tumeurs maligne et les tumeurs bénignes (**Razali, 2018**).

Les anciens Égyptiens ont été les premiers à remarquer la maladie il y a plus de 3500 ans. Ils ont réalisé des descriptions qui font référence à des tumeurs bombées du sein qui n'ont pas de remède.

En 460 av. J.-C., Hippocrate, le père de la médecine occidentale, décrivait le cancer du sein comme une maladie humorale. Il a postulé que le corps se composait de quatre humeurs - le sang, le flegme, la bile jaune et la bile noire. Il a suggéré que le cancer était causé par l'excès de bile noire. En apparence du cancer du sein trop noir, on voit des tumeurs dures qui éclatent si elles ne sont pas traitées pour produire un liquide noir. Il a nommé le cancer karkinos, un mot grec pour «crabe», parce que les tumeurs semblaient avoir des tentacules, comme les pattes d'un crabe.

Par la suite, en 200 après J.-C., Galien a également décrit le cancer, il a également suggéré un excès de bile noire mais, contrairement à Hippocrate, il a postulé que certaines tumeurs étaient plus dangereuses que d'autres. Il a suggéré des médicaments comme l'opium, l'huile de ricin, la réglisse, le soufre, les pommades, etc. pour le traitement médical des cancers du sein. À cette époque de l'histoire, le cancer du sein était une maladie qui affectait tout le corps et, par conséquent, la chirurgie n'était pas envisagée (**Mandal, 2019**).

Jusqu'au 17^{ème} siècle, les théories de Galien sur le cancer du sein étaient crues. En 1680, le médecin français François de la Boe Sylvius a commencé à contester la théorie humorale du cancer. Il a émis l'hypothèse que le cancer ne provenait pas d'un excès de bile noire. Il a suggéré que cela provenait d'un processus chimique qui transformait les fluides lymphatiques d'acide en âcre. Dans les années 1730, le médecin parisien Claude-Deshais Gendron a également rejeté la théorie systémique de Galien et a déclaré que le cancer se développait lorsque les tissus nerveux et glandulaires se mélangeaient aux vaisseaux lymphatiques.

En 1713, Bernardino Ramazzini a développé une hypothèse selon laquelle la fréquence élevée du cancer du sein chez les religieuses était due au manque de sexe. Ramazzini a déclaré que sans activité sexuelle régulière, les organes reproducteurs, y compris le sein, peuvent se décomposer et développer des cancers. Pourtant, un autre chercheur, Friedrich Hoffman, de Prusse, a postulé que les femmes qui avaient des relations sexuelles régulières mais qui développaient quand même un cancer pratiquaient des relations sexuelles « vigoureuses ». Cela pourrait entraîner un blocage lymphatique.

D'autres théories incluaient Giovanni Morgagni blâmant le lait caillé, Johannes de Gorter blâmant les inflammations remplies de pus dans le sein, Claude-Nicolas Le Cat de Rouen blâmant les troubles mentaux dépressifs, Lorenz Heister blâmant l'infécondité et d'autres encore blâmant le mode de vie sédentaire.

C'était en 1757 quand Henri Le Dran, un éminent médecin français a suggéré que l'ablation chirurgicale de la tumeur pourrait aider à traiter le cancer du sein, à condition que les ganglions lymphatiques infectés des aisselles soient enlevés. Claude-Nicolas Le Cat a soutenu que la thérapie chirurgicale était la seule méthode pour traiter ce cancer. Cela a duré jusqu'au vingtième siècle et a conduit à la création de la mastectomie radicale ou de l'ablation extensive du sein.

Au milieu du 19^{ème} siècle, la chirurgie était l'option disponible pour le cancer du sein. Le développement de l'antiseptique, de l'anesthésie et de la transfusion sanguine à cette époque a également rendu plus possible la survie après une intervention chirurgicale (**Mandal, 2019**).

William Halstead de New York a fait de la chirurgie mammaire radicale l'étalon-or des 100 prochaines années. Il a développé une mastectomie radicale qui a enlevé le sein, les nœuds axillaires (nœuds dans les aisselles) et les deux muscles de la poitrine en une seule procédure en bloc ou en une seule pièce pour empêcher la propagation du cancer tout en enlevant chacun d'eux individuellement.

La mastectomie radicale a été le pilier du traitement pendant les quatre premières décennies du 20^{ème} siècle. Bien que la mastectomie radicale ait aidé les femmes à survivre plus longtemps, surtout si elle est pratiquée tôt, de nombreuses femmes ne l'ont pas choisie car elle les a laissées défigurées. De plus, il y avait des problèmes comme une paroi thoracique déformée, un lymphœdème ou un gonflement du bras dû à l'ablation des ganglions. En 1895, le chirurgien écossais George Beatson a découvert que l'ablation des ovaires d'une de ses patientes faisait rétrécir sa tumeur mammaire. Au fur et à mesure que cela s'est propagé, de

nombreux chirurgiens ont commencé à retirer les deux ovaires et à pratiquer une mastectomie radicale pour les cancers du sein. Cette réduction de la tumeur après le retrait des ovaires était due au fait que les œstrogènes des ovaires contribuaient à la croissance de la tumeur et que leur retrait contribuait à réduire la taille de la tumeur.

Ce qui est venu ensuite, c'est que chez ces femmes sans ovaires, l'œstrogène était produit par les glandes surrénales. En 1952, Charles Huggins a commencé à retirer la glande surrénale d'une femme (surrénalectomie) dans le but d'affamer la tumeur d'œstrogènes. Rolf Lefft et Herbert Olivecrona ont commencé à enlever la glande pituitaire - un autre site de stimulation de la production d'œstrogènes. Développement de la théorie systémique Lymphatiques et à la douleur.

En 1955, George Crile a suggéré que le cancer n'était pas localisé mais qu'il se propageait plutôt dans tout le corps. Bernard Fisher a également suggéré la capacité du cancer à métastaser. En 1976, Fisher a publié des résultats utilisant une chirurgie mammaire conservatrice plus simple suivie d'une radiothérapie ou d'une chimiothérapie. Il a noté que ceux-ci étaient tout aussi efficaces que la mastectomie radicale.

Avec l'avènement de la médecine moderne, en 1995, moins de 10 % des femmes atteintes d'un cancer du sein avaient subi une mastectomie. Cette époque a également vu le développement de nouvelles thérapies pour le cancer du sein, notamment les traitements hormonaux, les chirurgies et les thérapies biologiques. La mammographie a également été développée pour la détection précoce des cancers. Les scientifiques ont ensuite isolé les gènes responsables du cancer du sein : BRCA 1, BRCA2 et ATM (**Mandal, 2019**).

2.2. Processus de la cancérogenèse

La carcinogenèse mammaire est un phénomène complexe et multifactoriel dans les formes héréditaires comme dans les formes sporadiques (**Brahimi, 2009**). Le cancer du sein, comme tous les cancers, résulte d'altérations génétiques et épigénétiques affectant des cellules normales. Par la suite, ces changements touchent non seulement les cellules malignes mais peuvent également atteindre les cellules qui interagissent avec la tumeur telles que les cellules immunitaires, vasculaires et stromales (**Osborne *et al.*, 2004**). La plupart des modifications génétiques sont acquises, et ne sont présentes que dans les cellules malignes, on parle alors de cancers du sein sporadiques. Dans seulement 10% des cas, ces altérations génétiques sont héritées et prédisposent les individus à développer ce type de cancer (**Hanahan *et al.*, 2000**).

Dans tous les cas, ces évènements permettent aux cellules d'acquérir un certain nombre de caractéristiques :

- autonomie vis-à-vis des signaux de croissance cellulaire.
- insensibilité aux signaux inhibiteurs de croissance cellulaire.
- évasion du système de mort cellulaire programmée (apoptose).
- capacité à maintenir l'angiogénèse.
- potentiel de réplication illimité et capacité d'invasion tissulaire (potentiel métastatique) (**Hanahan et al., 2000**).

La cancérogenèse se réalise en plusieurs étapes dont certaines sont irréversibles, d'autres réversibles (**Aude, 2016**).

2.2.1. Initiation

C'est la première phase. Dans cette étape, l'ADN est altéré par un cancérigène génotoxique dit initiateur. Elle ne concerne qu'une seule cellule et ce phénomène est irréversible. Elle rend la cellule immortelle (figure 2). Les cellules endommagées (initiales) échappent au contrôle normal de division cellulaire. Les agents génotoxiques initiateurs peuvent être chimiques (les plus nombreux), biologiques (virus, parasites) ou physiques (radiations ionisantes, UV) (**Aude, 2016**).

2.2.2. Promotion

Au cours de cette deuxième étape, la cellule acquiert par mutations successives les caractéristiques qui lui permettent de créer une cellule cancéreuse appelée cellule mère de la tumeur (figure 2). Ces étapes peuvent être réversibles et sont modulées par de nombreux facteurs immunitaires et hormonaux dont le pouvoir promoteur varie d'un facteur à un autre. Cette étape aboutit à la formation d'une lésion précancéreuse (**Razali, 2018**).

2.2.3. Progression

Correspond à la période au cours de laquelle les phénomènes amorcés vont évoluer vers un état d'irréversibilité. A ce stade, il y a émergence et croissance d'une tumeur maligne (figure 2). Cette phase correspond à l'acquisition de l'indépendance de la croissance tumorale et de l'expression phénotypique de la malignité. La cellule a totalement échappé aux mécanismes de régulation gérés par l'organisme, des événements génétiques comme les translocations, les recombinaisons, les remaniements génétiques et un nombre important de mitoses instaurent

une grande instabilité génomique qui s'accroît avec le temps et aboutit à une sélection de clones de plus en plus diversifiés (Solomon, 1991).

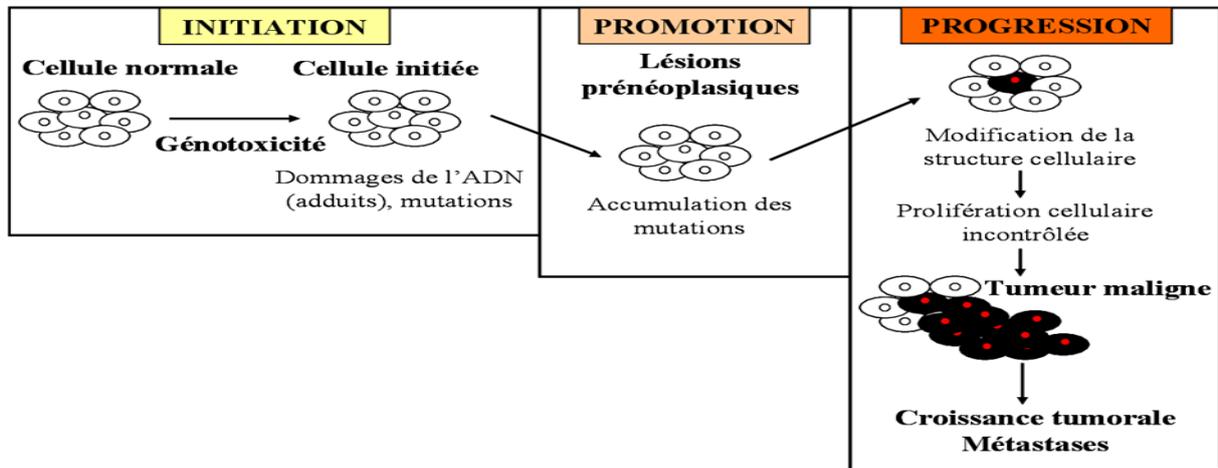


Figure 2 : Etape de la cancérogenèse (thèse Caroline Marie ,2007).

2.3. Extension des cancers mammaires

2.3.1. Extension locale

L'extension de la tumeur se fait par trois voies, par extension directe au tissu glandulaire et graisseux voisin, par les canaux galactophores vers le mamelon (surtout pour les cancers intracanaux), par les canaux lymphatiques vers les ganglions satellites et les veinules de voisinage vers le système cave supérieur (Cabarro, 2000).

2.3.2. Envahissement ganglionnaire

L'envahissement histologique des ganglions axillaires permet d'évaluer, pour chaque patiente, le risque de dissémination métastatique.

2.3.3. Envahissement métastatique

Le risque de métastases synchrones ou métachrones augmente proportionnellement à la taille de la tumeur mammaire. Tous les organes peuvent être atteints, mais plus particulièrement le squelette, l'appareil pleuro-pulmonaire et, à un degré moindre, le foie et le cerveau (Iwatsuki *et al.*, 2010). Les îlots cellulaires disséminés dans l'organisme qui sont à l'origine des métastases, constituent la maladie résiduelle infra clinique. Ce concept de cancer du sein,

maladie générale, soutient l'utilité des traitements systémiques adjuvants en complément de la chirurgie et de la radiothérapie (**Cabarrot, 2000**).

2.4. Différents types de cancer du sein

2.4.1. Cancers in situ

On reconnaît deux formes de cancer in situ : le carcinome canalaire in situ (CCIS) et le carcinome lobulaire in situ (CLIS) actuellement dénommé néoplasie lobulaire in situ (NLIS) (**LWW, 2002**). Le CCIS est le plus fréquent parmi les formes de carcinomes non infiltrant ; il représente 3-4% des cancers asymptomatiques et 17% des cancers détectés à la mammographie (**Holland et al., 1994**). Il s'agit d'une lésion précancéreuse dont les cellules néoplasiques restent confinées à l'intérieur du galactophore. Le CCIS se distingue du carcinome infiltrant par l'absence d'effraction de la membrane basale sur laquelle il repose et qui le sépare du tissu conjonctif et des vaisseaux lymphatiques et sanguins. Il n'y a donc pas d'envahissement du tissu conjonctif raison pour laquelle on parle de lésion précancéreuse. Cependant un cancer in situ présente un risque élevé de devenir infiltrant ; ses cellules risquent en effet à tout moment de rompre et de traverser la membrane basale. Il n'évolue pas toujours vers une forme infiltrant et parfois stagne ou éventuellement régresse. Plusieurs études ont déterminé le risque d'évolution d'un CCIS vers un cancer invasif en l'absence de traitement (**Holland et al., 1994**): à peu près un tiers des femmes ont développé un cancer du sein invasif dans le même sein durant un suivi de 10-18 ans. Plusieurs classifications histologiques du CCIS existent et sont basées sur le grade le grade nucléaire, la présence de nécrose et la polarisation cellulaire. La plus couramment utilisée est celle décrite par Van Nuys (**EGQAM, 2005**) selon laquelle 3 catégories sont définies.

2.4.1.1. CCIS de haut grade nucléaire (grade III)

Cellules à noyaux irréguliers, pléomorphes avec ou sans nécrose cellulaire (**Kodio, 2022**).

2.4.1.2. CCIS de bas grade nucléaire (grade I)

Cellules à noyaux monotones réguliers ou légèrement pléomorphes sans nécrose (**Kodio, 2022**).

2.4.1.3. CCIS de grade nucléaire intermédiaire (grade II)

Cellules à noyaux monotones réguliers ou légèrement pléomorphes avec nécrose, en général focal, non étendue (**Kodio, 2022**).

D'autres approches de classification comme celle de Holland et coll. (**Timothy et al., 2001**) et de l'European Community Working Group for Breast Pathology (**Pharaoh et al., 1997**)

se distinguent par l'importance attribuée à certains critères. Il est apparu récemment que les lésions constituées de cellules de grade nucléaire⁴ élevé étaient plus agressives.

Il n'y a pas actuellement de vrai consensus entre les anatomopathologistes pour différencier une hyperplasie⁵ atypique et un CCIS de bas grade. Certains auteurs estiment qu'une lésion qui ne mesure pas plus de 2-3 mm devrait être considérée comme une hyperplasie atypique et non pas comme un carcinome in situ de bas grade (**Holland et al., 1994**).

La néoplasie lobulaire in situ (NLIS) est beaucoup moins fréquent que le CCIS; il représente 0,5% des cancers asymptomatiques et 1% des cancers détectés à la mammographie. Cette lésion est souvent une découverte microscopique fortuite dans un fragment de tissu mammaire réséqué pour une autre raison. Le CLIS évolue plus souvent vers une forme invasive.

Seulement 15 à 20% des femmes avec un diagnostic de NLIS développent un cancer invasif dans le même sein ou dans le sein controlatéral (cancer dans l'autre sein) (**EGQAM, 2005**), raison pour laquelle elle est plutôt considérée comme un facteur de risque bilatéral (**Kodio, 2022**).

2.4.2. Les cancers infiltrants

Les cancers infiltrants sont composés par des cellules qui rappellent celles des canaux galactophores ou des lobules et sont alors définis respectivement comme canaux (forme la plus fréquente) et lobulaires. L'invasion est le principal signe de malignité d'une tumeur: celle-ci déborde son siège d'origine (la forme in situ) pour s'étendre dans les tissus voisins et éventuellement à distance (métastase). Ce caractère infiltrant traduit la perte des propriétés habituelles d'une cellule. Normalement les cellules épithéliales adhèrent les unes aux autres ainsi qu'à la membrane basale du canal galactophore. Les cellules cancéreuses perdent ces propriétés normales pour en acquérir de nouvelles. Les liens entre elles se relâchent et les cellules se libèrent les unes des autres. Elles acquièrent une mobilité qui leur permet de se détacher du canal d'origine et de s'insinuer (d'infiltrer) dans les tissus voisins. Au-delà elles pénètrent dans les vaisseaux lymphatiques et sanguins pour suivre la circulation, migrer dans tout le corps et fonder à distance des colonies secondaires ou métastases. Pour les épithéliums normalement bordés par une membrane basale et pour les carcinomes qui en dérivent, cette membrane est le premier obstacle à franchir avant de devenir invasifs (**Kodio, 2022**).

2.5. Classification TNM

La classification TNM pour une même tumeur peut être double cTNM et pTNM. La classification cTNM est appelée clinique (c), elle est déterminée avant le traitement, ces informations sont issues des examens cliniques et paracliniques du bilan d'extension initial et oriente les choix thérapeutiques. La classification pTNM est une classification anatomopathologique ou post-chirurgicale (p), ces informations proviennent de l'examen des pièces opératoires et fournissent des indications pronostiques et permettent le choix d'un traitement adjuvant (**Davin, 2002**).

La classification TNM est la plus fréquemment utilisée, elle repose sur 3 critères :

- «**T**» pour la taille et l'infiltration de la tumeur, allant de Tx (tumeur non évaluable) à T4.
- «**N**» pour le degré d'envahissement des ganglions lymphatiques, allant de Nx (envahissement des ganglions non évaluable) à N3.
- «**M**» pour la présence ou non de métastases à distance ; avec Mx (renseignements insuffisants pour classer les métastases), M0 (absence de métastase) ou M1 (présence de métastases).

La combinaison TNM indique le stade (tableau 1). Plusieurs stades sont définis dans le cancer du sein (**Sebban, 2019**).

Tableau 1 : Différents stade du cancer du sein (Sebban, 2019).

Stade	Descriptions
Stade 0 : Cancer in situ.	La tumeur reste localisée au niveau du canal où elle a pris naissance. La tumeur est non infiltrant, elle n'a pas dépassé la membrane basale (Tis N0 M0).
Stade I : la tumeur mesure 2 cm ou moins.	Tumeur ≤ 2 cm, sans atteinte ganglionnaire, sans métastases à distance (T1 N0 M0).
Stade II : 2 types de tumeurs. Il existe les stades IIA et IIB.	Tumeur ≤ 5 cm avec envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou atteinte des ganglions sentinelles mammaires internes, sans métastases (T0/1/2 N1 M0);
	Tumeur > 2 cm, sans atteinte ganglionnaire, sans métastases (T2/3 N0 M0).
Stade III : Il existe les stades IIIA, IIIB et IIIC.	Toute tumeur, sans métastases, avec au moins 4 ganglions axillaires atteints ou envahissement mammaire interne clinique ou atteinte des ganglions sous-claviculaires ou des ganglions sus-claviculaires homolatéraux (tous T N2/3 M0) ;
	Tumeur avec extension directe à la paroi thoracique ou à la peau ; ou tumeur inflammatoire (T4 tous N M0);
	Tumeur > 5 cm avec envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou atteinte des ganglions sentinelles mammaires internes (T3/4 N1 M0).
Stade IV : Cancer métastatique	Indépendamment de la taille de la tumeur et du degré d'envahissement ganglionnaire, la présence de métastases à distance classe le cancer en stade IV (tous T tous N M1).

2.6. Gade histopronostique SBR

Le grade d'un cancer correspond à la somme des notes obtenues pour chacun des trois critères. On obtient ainsi un score global classé de I à III qui correspond au grade histopronostique d'Elston-Ellis. Lorsqu'on obtient les scores 3,4 et 5, on parle de grade I ; pour des scores de 6 et 7, on parle de grade II et pour des scores de 8 et 9, on parle de grade III.

De manière générale le grade I correspond aux tumeurs les moins agressives, le grade III correspond aux tumeurs les plus agressives, et le grade II est un grade intermédiaire entre les grades 1 et 3 (INC, 2023).

2.7. Facteur de risque

2.7.1. Age et sexe

Le sexe est le principal facteur de risque de cancer du sein car il concerne 99% des femmes contre 1 % d'hommes. L'âge est un des facteurs de risque les plus importants de cancer du sein. L'incidence du cancer du sein a une courbe âge dépendant, plus l'âge augmente, plus le risque augmente (Tchou *et al.*, 2003).

2.7.2. Cigarette

La fumée du tabac est une importante source de substances carcinogènes (Johnson *et al.*, 2000).

2.7.3. 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 (Feigelson *et al.*, 2001). La nutrition détermine la taille et influence le risque de cancer du sein (Waard, 1998).

2.7.4. Stress

De nombreuses recherches ont tenté de désigner le stress comme facteur déclenchant ou aggravant du cancer. Dans l'ensemble, les études donnent des résultats controversés, et ne permettent pas d'établir de lien de causalité entre stress et cancer (Aude, 2016).

2.7.5. Age des premières règles

La plupart des études incriminent l'âge des premières règles comme facteur de risque. Plus les règles surviennent tôt (<12ans) plus le risque de cancer du sein est augmenté (**Gherbaoui, 2000**).

2.7.6. Age à la première grossesse

Les données de la littérature sont concordantes pour accorder à l'âge lors de la première grossesse un rôle important dans la genèse du cancer du sein. Ce risque est élevé quand la première grossesse est tardive (après 30 ans) (**Omar, 2010; Dimassi, 2014**).

2.7.7. Parité

Le nombre d'enfants semble également avoir un rôle protecteur. Cette protection augmenterait avec le nombre de grossesses à terme et surtout plus l'âge de la grossesse est précoce plus la protection est grande (**Omar, 2010**).

2.7.8. Age à la ménopause

Un âge tardif de survenue de la ménopause (après 55 ans) ressort souvent aussi comme facteur de risque de développer un cancer du sein (**JAMA, 2002**).

2.7.9. Allaitement

L'allaitement prolongé est associé à un risque réduit de cancer invasif. La plupart des études épidémiologiques faites dans ce but ont trouvé une relation inversée entre la durée d'allaitement et le risque du cancer du sein. Toutes les publications ne concordent pas; et de nombreuses publications ne retrouvent pas de facteur protecteur lié à l'allaitement ni à sa durée (**ACS, 2012**).

2.7.10. Contraception orale

La contraception œstro-progestative augmente le risque de cancer du sein d'environ 25%. Cet accroissement de risque chute dès l'arrêt de la consommation, de sorte que, 10 ans après l'arrêt de l'utilisation, aucune augmentation significative de risque n'est manifestée (**Nait Behloul, 2018**).

2.7.11. Activités physiques

L'activité physique relative exercée à un âge jeune pourrait réduire le risque de survenue du cancer du sein (**Boetes et al., 2004**).

2.7.12. Facteurs environnementaux

Le risque de cancer du sein est augmenté chez les femmes qui ont été exposées à des fortes doses de radiations ionisantes au niveau du thorax, surtout quand l'irradiation a eu lieu dans la jeunesse (avant 30 ans).

La radiothérapie thoracique des lymphomes de HODGKIN multiplie le risque de cancer du sein par 4 environ au cours des 20 à 30 années qui suivent (**JAMA, 2002**).

2.8. Prise en charge thérapeutique

2.8.1. Chirurgie

La chirurgie est le traitement de référence de la plupart des cancers du sein et a pour objectif d'enlever les tissus touchés par les cellules cancéreuses. Elle est le plus souvent réalisée en premier, avant les autres traitements, mais peut aussi être précédée d'un traitement « néoadjuvant » (une chimiothérapie ou une hormonothérapie) destiné à réduire la taille de la tumeur avant l'opération pour en améliorer l'efficacité. Deux types d'interventions chirurgicales peuvent être pratiqués. La chirurgie mammaire conservatrice, appelée tumorectomie, consiste à retirer uniquement la tumeur et, par sécurité, les cellules qui l'entourent. Elle préserve le reste du sein. Elle est privilégiée aussi souvent que possible et est toujours complétée d'une radiothérapie. La chirurgie mammaire non conservatrice, appelée mastectomie, consiste à retirer la totalité du sein. Dans ce cas, une reconstruction mammaire peut être proposée. En cas de mutation héréditaire BRCA1 ou 2, une chirurgie préventive peut être proposée au niveau du second sein. La chirurgie permet d'obtenir un échantillon tumoral plus conséquent qu'une simple biopsie, ainsi la tumeur est systématiquement analysée par l'anatomopathologiste pour en préciser la taille, l'agressivité, la présence ou l'absence de récepteurs hormonaux. Ces données sont indispensables pour orienter la suite du traitement.

En cas de ganglion palpable, il est également nécessaire de retirer un ou plusieurs ganglions lymphatiques axillaires (exérèse du ganglion sentinelle). Dans ce cas, l'objectif est de préciser si la tumeur s'étend au-delà du sein, de déterminer si un traitement complémentaire par chimiothérapie ou hormonothérapie est nécessaire ou si une radiothérapie des ganglions est justifiée. Le curage ganglionnaire, quand il est nécessaire, permet de réduire le risque de récurrence (**FARCRC, 2020**).

2.8.1.1. Exérèse du ganglion sentinelle

En l'absence de ganglion pathologique palpable ou visualisé à l'imagerie, les médecins utilisent la méthode du ganglion sentinelle pour évaluer le risque d'envahissement ganglionnaire par des cellules cancéreuses au moment de la chirurgie de la tumeur. Le principe est le suivant : si le ou les premiers ganglions lymphatiques de la chaîne ganglionnaire qui assure le drainage du sein ne sont pas envahis par les cellules tumorales, les autres ne le seront pas non plus. À l'inverse, s'ils contiennent des cellules cancéreuses, ces dernières peuvent être en cours de migration dans l'organisme. Cette méthode nécessite l'injection d'un marqueur (un marqueur de scintigraphie ou un colorant bleu) qui permet d'identifier les ganglions sentinelles. Ils sont alors prélevés et examinés au microscope pour y rechercher la présence éventuelle de cellules cancéreuses. L'analyse prend généralement entre dix jours et trois semaines (**FARCRC, 2020**).

L'ensemble de ces informations est très important pour le choix de la stratégie thérapeutique.

2.8.1.2. Curage ganglionnaire

En cas de faible envahissement ganglionnaire (faible nombre de cellules tumorales et seulement un ou deux ganglions sur trois prélevés par exemple), les médecins peuvent estimer que le traitement adjuvant sera suffisant pour détruire ces cellules cancéreuses. Si l'envahissement est plus important, ils procèdent à un curage ganglionnaire axillaire. Il consiste à retirer la chaîne de ganglions lymphatiques qui drainent la zone du sein afin d'éviter la propagation de métastases au cours d'une nouvelle intervention.

Quand des ganglions pathologiques sont palpables au moment du diagnostic et qu'une ponction a révélé leur envahissement avant la chirurgie de la tumeur, le curage est alors pratiqué simultanément à la chirurgie de la tumeur.

Si à l'inverse les ganglions sentinelles ne sont pas envahis, le curage s'avère inutile, épargnant à de nombreuses femmes ce geste chirurgical qui peut avoir des effets secondaires (**FARCRC, 2020**).

2.8.2. Conséquences de la chirurgie

2.8.2.1. Suites post-opératoires

Après l'opération, la zone opérée est, en général, douloureuse ; un traitement antalgique adapté est prescrit. Il existe un risque d'hématome local qui se résorbe souvent de lui-même en quelques jours. Dans le cas contraire ou si l'hématome est important, une ponction peut

être réalisée. Par ailleurs, la femme doit conserver avec elle un drain pendant quelques jours, qui permet notamment d'évacuer de la lymphe.

Dans les semaines suivant l'opération, il existe aussi un risque d'infection : un traitement antibiotique adapté est mis en place pour éviter que cette infection ne gêne la cicatrisation (FARCRC, 2020).

2.8.2.2. Conséquences physiques

Lorsque l'ablation de plusieurs ganglions lymphatiques axillaires a été nécessaire, la circulation de la lymphe est localement ralentie. La lymphe peut alors s'accumuler dans le bras ou la main de la patiente, provoquant un gonflement du bras. On parle de « lymphoedème ».

Pour réduire le lymphoedème, des séances de kinésithérapie sont systématiquement proposées aux patientes qui ont subi un curage axillaire. Ces séances permettent aussi de limiter la raideur du bras et de l'épaule. Par ailleurs, des faisceaux nerveux peuvent être lésés durant le curage ganglionnaire. En conséquence, certaines femmes peuvent ressentir des fourmillements ou une insensibilité de la zone pectorale, de l'aisselle, du bras ou de l'épaule. Ces troubles disparaissent généralement au bout de quelques semaines mais une insensibilité localisée peut persister.

D'autres conséquences physiques de la chirurgie peuvent être gênantes : la mastectomie peut entraîner un déséquilibre pondéral qui impacte les muscles au niveau du cou ou du dos. La patiente peut aussi éprouver une impression de tension au niveau de la peau du sein et de raideur dans les muscles du bras et de l'épaule. En cas de mastectomie totale, l'affaiblissement musculaire peut être définitif, mais dans la plupart des cas, la limitation du mouvement est passagère.

Les conséquences esthétiques Plusieurs alternatives existent pour limiter les conséquences esthétiques de l'opération.

Pour celles qui ont bénéficié d'une chirurgie conservatrice, la cicatrice ou la forme du sein peuvent sembler disgracieuses. Il est souvent possible d'améliorer cet aspect par une opération de chirurgie esthétique. Généralement, elle ne peut être envisagée que plusieurs semaines à plusieurs mois après l'opération.

Pour celles qui ont subi une mastectomie, des prothèses mammaires externes existent. Elles s'apposent à la place du sein manquant. Elles peuvent être utilisées dans les premiers temps post-opératoires, mais certaines femmes utilisent cette alternative de façon définitive.

La reconstruction chirurgicale du sein peut être immédiate, en même temps que la chirurgie du cancer, ou différée après la fin des traitements au cours d'une nouvelle intervention. Souvent, lorsqu'une radiothérapie doit être réalisée en complément de la chirurgie du cancer du sein, ou si la tumeur du sein est très volumineuse, la reconstruction est différée.

Entre deux et six interventions sont nécessaires pour la reconstruction mammaire selon les protocoles et la physiologie du sein. Une première étape consiste à reconstruire le volume du sein soit en posant une prothèse soit en utilisant les tissus de la patiente elle-même : muscles, peau, graisse, prélevés au niveau du dos ou de l'abdomen (autologue). Le type de chirurgie dépend des souhaits de la patiente ou encore de la taille initiale du sein. Le prélèvement de lambeaux laisse des cicatrices mais l'utilisation uniquement de graisse peut nécessiter de nombreuses interventions. Une seconde étape permet de reconstruire le mamelon et l'aréole. Elle a généralement lieu plusieurs mois après la première étape (FARCRC, 2020).

Les conséquences psychologiques de la mastectomie peuvent être importantes. Une aide psychologique s'avère précieuse.

2.8.3. Radiothérapie

2.8.3.1. Principe de la radiothérapie

La radiothérapie utilise des radiations à haute énergie pour détruire les cellules cancéreuses et empêcher leur développement. Comme la chirurgie, il s'agit d'un traitement local. Le plus souvent, la radiothérapie est utilisée après l'opération pour détruire les cellules cancéreuses qui auraient pu échapper au geste chirurgical. Elle peut également être effectuée en fin de traitement, après la chimiothérapie adjuvante.

La radiothérapie peut être administrée de différentes façons. Soit à partir d'une source externe de rayonnements. Dans ce cas, le traitement consiste à apporter au niveau de la tumeur une dose définie de radiations exprimée en Gray (Gy). Cette dose est délivrée de façon fractionnée sur plusieurs semaines, à raison d'une séance par jour, quatre à cinq jours sur sept. La radiothérapie externe est le plus souvent réalisée sans hospitalisation ;

Soit à partir de matériaux radioactifs implantés directement au contact de la tumeur. On parle alors de curiethérapie (ou brachythérapie). Cette technique nécessite parfois une hospitalisation de courte durée, afin d'implanter le matériel.

Les deux méthodes peuvent être combinées. Pour certaines patientes, une dose complémentaire de rayonnements appelée « surimpression radiothérapique » peut être appliquée, dans un deuxième temps, au niveau du site tumoral. Ce complément de radiothérapie peut également être appliqué par curiethérapie. Elle permet d'optimiser l'efficacité du traitement et de limiter le risque de récurrence (FARCRC, 2020).

2.8.3.2. Principaux effets secondaires de la radiothérapie

Les effets secondaires les plus fréquents sont une fatigue inhabituelle et des réactions cutanées (sensation de « coup de soleil ») au niveau de la zone irradiée. Un œdème (gonflement) transitoire du sein et de l'œsophage peut parfois survenir. Durant toute la durée du traitement et dans les quelques semaines suivant son arrêt, il est important de prendre autant de repos que possible et de traiter la peau avec attention. Il faut éviter l'emploi de lotions ou de crèmes sans avis médical, et de manière plus générale, alerter et prendre conseil auprès de l'équipe médicale dès la survenue des premiers effets secondaires.

À long terme, quelques conséquences plus rares de la radiothérapie sont possibles : le sein traité peut être plus ferme qu'auparavant et changer de volume, des séquelles cardiaques ou pulmonaires peuvent aussi apparaître. Elles sont exceptionnelles avec les techniques d'irradiation modernes (FARCRC, 2020).

2.8.4. Chimiothérapie

2.8.4.1. Principe de la chimiothérapie

La chimiothérapie est un traitement médicamenteux administré par voie injectable en intraveineux et quelquefois par voie orale et qui utilise une ou plusieurs molécules anti-tumorales : on parle de protocole de chimiothérapie. La chimiothérapie peut être administrée avant ou après la chirurgie. Le plus souvent, elle est prescrite en situation adjuvante, c'est-à-dire après l'opération, pour limiter le risque de récurrence. Les principaux traitements utilisés sont la doxorubicine, les taxanes, la cyclo-phosphamide ou encore du fluoro-uracile (5-FU).

En pratique, les femmes reçoivent souvent une chimiothérapie adjuvante avec ou sans hormonothérapie. Elle est particulièrement nécessaire si les ganglions axillaires ont été

envahis ou s'il existe d'autres facteurs de mauvais pronostic : absence de récepteurs hormonaux, marqueur KI67 élevé, emboles tumorales (présence d'amas de cellules tumorales dans les vaisseaux), tumeur de grade élevé ou encore surexpression du récepteur HER2...

Pour les cancers hormono-dépendants, une signature génomique est parfois utile pour savoir si une chimiothérapie est nécessaire en plus de l'hormonothérapie.

Elle consiste à séquencer le génome des cellules tumorales afin d'analyser un panel de gènes impliqués dans la progression de la maladie. Le résultat renseigne sur le risque de rechute à dix ans. Si le score est élevé, une chimiothérapie adjuvante est indiquée. Si ce score est faible, la chimiothérapie ne sera pas automatique et la patiente bénéficiera d'un suivi régulier.

Enfin, lorsque le cancer du sein est au stade métastatique, la chirurgie n'est pas systématique et la chimiothérapie et l'hormonothérapie sont les traitements de référence, en association si besoin avec des thérapies ciblées (FARCRC, 2020).

2.8.4. Principaux effets secondaires de la chimiothérapie

Les effets secondaires de la chimiothérapie sont liés au fait que ce traitement détruit les cellules à croissance rapide, c'est-à-dire les cellules du cancer mais aussi celles qui sont à l'origine des cellules sanguines, des cheveux, ou celles qui tapissent le tube digestif.

Selon le type de médicament administré, les patientes peuvent présenter différents effets indésirables : fatigue, moindre résistance aux infections, perte d'appétit, nausées ou vomissements, stomatites (inflammations de la cavité buccale), aphtes, anémie, chute des cheveux. La chimiothérapie peut aussi perturber le cycle menstruel, voire provoquer une aménorrhée (absence de règles). Certaines molécules peuvent entraîner une stérilité, le plus souvent provisoire. Certains effets secondaires peuvent être limités ou prévenus par des traitements adaptés (FARCRC, 2020).

2.8.5. Hormonothérapie

2.8.5.1. Principe de l'hormonothérapie

L'hormonothérapie n'est pas indiquée pour toutes les patientes : elle est uniquement proposée lorsque la tumeur est dite hormono-dépendante, c'est-à-dire lorsque des récepteurs hormonaux ont été mis en évidence au niveau des cellules tumorales, signifiant que des hormones sont nécessaires à sa croissance. L'hormonothérapie consiste alors à empêcher les cellules tumorales d'être stimulées par ces hormones (œstrogènes et/ou progestérone).

Ce traitement est le plus souvent proposé en complément de l'intervention chirurgicale (hormonothérapie adjuvante). Plus rarement, il peut être utilisé avant l'opération pour réduire la taille de la tumeur et permettre une chirurgie conservatrice. Dans certains cas, en particulier si les cellules tumorales se divisent rapidement et que la tumeur est agressive, la chimiothérapie peut être préférée à l'hormonothérapie dans un premier temps, à raison de 6 à 8 cures. Puis l'hormonothérapie sera prescrite dans un second temps. Les hormonothérapies les plus utilisées chez les femmes non ménopausées sont les anti-œstrogènes qui empêchent les œstrogènes de stimuler les cellules cancéreuses en prenant leur place au niveau des récepteurs hormonaux sur ces cellules (tamoxifène) et les analogues de LHRH. Chez les femmes ménopausées, il s'agit des anti-aromatases (anastrozole, létrozole, exémestane) qui entrent en compétition avec l'aromatase, une enzyme qui permet à l'organisme de continuer à produire des œstrogènes à partir des hormones androgènes après la ménopause. Ces médicaments sont généralement prescrits pendant au moins 5 ans, selon le contexte clinique. Les hormones impliquées dans le développement des cancers du sein sont essentiellement produites par les ovaires (notamment avant la ménopause), c'est pourquoi une suppression ovarienne peut être proposée dans certains cas chez la femme non ménopausée atteinte d'un cancer métastatique. Ce traitement induit une ménopause précoce et une conservation d'ovocytes est alors proposée à la femme jeune en cas de projet parental ultérieur.

Deux options existent (**FARCRC, 2020**):

- La suppression ovarienne transitoire est obtenue par un traitement médicamenteux.

Celui-ci repose sur l'utilisation d'analogues qui miment l'action de la molécule LHRH (Luteinizing Hormone Releasing Hormone), qui elle-même contrôle directement la production hormonale des ovaires. Ces médicaments bloquent la fabrication des œstrogènes par les ovaires. Ils sont administrés par voie intramusculaire, sur plusieurs années.

- La suppression ovarienne transitoire est obtenue par un traitement médicamenteux.

2.8.5.2. Effets secondaires de l'hormonothérapie

L'hormonothérapie provoque des effets secondaires variables suivant la technique utilisée. Ce sont le plus souvent des symptômes de ménopause liés au blocage de la fonction hormonale, comme les bouffées de chaleur, une sécheresse vaginale, diminution de la libido. Par ailleurs, des cas rares d'accidents thrombo-emboliques (formation de caillots de sang qui peuvent bloquer la circulation sanguine), de cancers de l'endomètre (avec le tamoxifène) ou

encore d'ostéoporose ont été rapportés, ou encore des douleurs articulaires avec les anti-aromatases (FARCRC, 2020).

2.8.6. Thérapies ciblées

2.8.6.1. Principe des thérapies ciblées

Les thérapies ciblées forment une classe innovante de médicaments anticancéreux qui agissent sur les cellules cancéreuses en ciblant une caractéristique propre à celles-ci, ou tout du moins largement plus fréquente chez elles que dans les cellules saines. Ce type de traitement permet, en principe, d'obtenir une meilleure efficacité, tout en réduisant le risque d'effets secondaires (FARCRC, 2020).

2.8.6.1.1. Contre les cancers présentant des récepteurs HER2

Le trastuzumab (Herceptin®) est un anticorps monoclonal qui cible les cellules cancéreuses produisant la protéine HER2 en trop grande quantité. Il est utilisé en association à une chimiothérapie adjuvante. Le traitement est administré par perfusion d'environ 30 minutes, selon un rythme variable (une fois par semaine à une fois toutes les trois semaines). Il est généralement maintenu durant un an.

En situation métastatique, d'autres molécules anti-HER2 ont été développées : le lapatimib, le pertuzumab et le trastuzumab emtansine (T-DM1). Cette dernière se fixe spécifiquement sur les cellules cancéreuses et libère alors un traitement de chimiothérapie qui agit directement sur elles (FARCRC, 2020).

2.8.6.1.2. Contre les cancers triple-négatifs

Le bévacizumab est utilisé dans les cancers triples négatifs métastatiques en association avec la chimiothérapie. Il s'agit d'un inhibiteur spécifique des récepteurs VEGFR impliqués dans le développement de nouveaux vaisseaux à proximité de la tumeur et qui favorisent sa croissance. De nouvelles thérapies ciblées sont également en développement dans les formes triple négatives métastatiques, notamment les inhibiteurs de PI3-kinase (surexprimées en cas de cancer), d'AKT et les traitements d'immunothérapie de type anti PD-L1 (FARCRC, 2020).

2.8.6.1.3. Contre les cancers hormono-dépendants métastatiques

Des thérapies ciblées sont proposées en association avec l'hormonothérapie. L'everolimus, un inhibiteur de la voie mTOR améliore la sensibilité des cellules aux hormones, augmentant l'efficacité de l'hormonothérapie. Il y a également les inhibiteurs CDK4-6. En bloquant les divisions cellulaires et en rendant les cellules cancéreuses plus statiques, ils facilitent l'action de l'hormonothérapie (abemaciclib, palbociclib et ribociclib) (**FARCRC, 2020**).

2.8.6.1.4. Contre les cancers liés à une mutation génétique héréditaire

Enfin, les patientes qui ont un cancer associé à une mutation héréditaire BRCA1 ou BRCA2 peuvent bénéficier des inhibiteurs de PARP (olaparib, talazoparib). Cette thérapie ciblée bloque une voie de réparation de l'ADN. Couplé à une mutation sur le gène BRCA1 ou 2, cet effet entraîne la mort des cellules cancéreuses (**FARCRC, 2020**).

2.8.6.2. Principaux effets secondaires des thérapies ciblées

Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés sous thérapie ciblée sont la fatigue, la fièvre, les maux de tête et les douleurs abdominales, des éruptions cutanées. Certains d'entre eux peuvent être limités par des traitements appropriés.

Les agents anti-HER2 peuvent parfois entraîner l'apparition de troubles cardiaques : un suivi régulier est préconisé pendant toute la durée du traitement, notamment avec une échographie ou une scintigraphie cardiaque régulière (**FARCRC, 2020**).

Chapitre II

Matériel et méthodes



1. Matériel et Méthodes

1.1. Matériels

Notre travail s'agit d'une étude rétrospective qui a été effectuée au niveau du l'établissement hospitalier Dr Benzerjeb Ain Témouchent dans le service d'oncologie médical, sur une série de 63 patients jeunes femmes âgée de 40 ans et moins et présentant un cancer du sein diagnostiqué entre 2019 à 2023 durant un période s'étalant de 12/03/2023 à 21/03/2023.

1.2. Collecte des données

Nous avons extrait les dossiers de toutes les patientes hospitalisées pour un cancer du sein, puis nous avons sélectionné des dossiers de femmes âgées de 40 ans et moins.

Les données sont collectées sur des fiches d'exploitation détaillées et complètes. Ces fiches contiennent des données épidémiologiques telles que l'âge, la profession et l'état civil. Des données cliniques telles que le sein touché et la localisation de la tumeur. Des données anatomopathologiques telles que le type histologique et la classification TNM.

1.3. Étude histopathologique

Après la chirurgie, la tumeur et/ou les ganglions lymphatiques sont retirés et envoyés au service d'anatomopathologie pour analyse. Le laboratoire d'anatomie pathologique peut poser ou confirmer un diagnostic, son rôle consiste à réaliser un examen macroscopique, microscopique et moléculaire de biopsies ou d'échantillons de tissus prélevés lors d'interventions chirurgicales.

L'examen macroscopique d'une pièce chirurgicale comprend la description de la pièce opératoire et des lésions et l'échantillonnage précis et exhaustif des territoires tumoraux et adjacents à la tumeur (**Mansuet-Lupo et al., 2019**). L'anatomopathologiste commence l'examen de ces tissus à l'œil nu. On parle aussi d'examen macroscopique. Il utilise de l'encre indélébile pour recouvrir l'échantillon. Il peut alors estimer la taille de la tumeur ainsi que la marge d'exérèse, c'est-à-dire la distance comprise entre la tumeur et les limites de l'exérèse réalisée lors de la chirurgie (**Bourgeois, 2021**).

L'examen microscopique est indispensable pour garantir le diagnostic de nombreuses maladies. Cet examen englobe actuellement aussi de nombreuses autres méthodes d'analyse modernes telles que l'immunohistologie ou la biologie moléculaire (**Mediscope, 2023**). Les prélèvements consacrés à l'analyse microscopique sont mis dans des cassettes, et fixés dans le formaldéhyde à 10% ce qui permet la conservation morphologique des structures tissulaires

et cellulaires. Les prélèvements sont déshydratés dans trois bains d'alcool à degré croissant. Après déshydratation les prélèvements tissulaires subissent un éclaircissement dans deux bains de xylène et inclus dans la paraffine fondue. Enfin, la mise en bloc des prélèvements se fait avec la paraffine. Les coupes histologiques sont réalisées avec un microtome

L'épaisseur des coupes histologiques est de 4 à 5 μm , cela permet d'obtenir une seule couche de cellules. Quelques coupes du ruban sont étalées sur des lames en verre. La coloration à l'hématoxyline-éosine est effectuée dans un automate. Après déparaffinage puis réhydratation, les coupes sont colorées par des passages dans des produits chimiques afin de différencier par des couleurs les composants du prélèvement (noyaux et cytoplasmes).

Les coupes histologiques sont protégées par des lamelles qui sont fixées par une colle biologique appelée Eukitt. Les lames sont ensuite examinées au microscope et interprétées par un médecin anatomopathologiste.

HER2 est le nom le plus connu du gène ErbB2. HER2 ou HER2/neu, signifie human epidermal growth factor receptor 2, c'est-à-dire récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain. Le rôle du HER2 est de contrôler une protéine située à la surface des cellules qui les aide à croître. Si le gène HER2 change, cela risque de favoriser la croissance d'une tumeur (**SCC à, 2023**). Le statut HER2 est analysé selon deux méthodes, l'immunohistochimie (IHC) et L'hybridation in situ en fluorescence (FISH).

L'IHC consiste à colorer la protéine surexprimée à la surface des cellules afin d'étudier le niveau d'expression du récepteur HER2. Si les résultats de l'IHC ne sont pas clairs, on peut avoir recours à la FISH pour obtenir un résultat plus sûr, et vice versa. Les résultats de l'IHC sont interpréter dans le tableau 2.

Tableau 2 : Interprétation des résultats de l'évaluation du statut HER2 (SCC a, 2023).

chelle	Signification
ou 1+	Le taux de HER2 est normal. La tumeur est HER2 négative.
+	La HER2 est légèrement surexprimée. Il faut faire une FISH pour confirmer le statut HER2.
+	Le taux de HER2 est plus élevé que la normale. La tumeur est HER2 positive.

L'œstrogène et la progestérone sont des hormones femelles. Elles peuvent favoriser la croissance de certaines cellules, dont celles du cancer du sein. Les récepteurs d'œstrogènes (ER) et de progestérone (PR) sont trouvés à la surface ou à l'intérieur (dans le noyau ou d'autres composants) des cellules normales du sein et de certains types de cellules du cancer du sein (SCC b, 2023).

Le statut des récepteurs hormonaux est déterminé lors du processus de diagnostique du cancer du sein ou quand un cancer du sein réapparaît après le traitement (récidive). Souvent le statut des récepteurs hormonaux est évalué en même temps que le statut HER2.

Les tests d'immunohistochimie permettent d'établir le nombre de récepteurs hormonaux présents dans les cellules du cancer du sein.

Les résultats des tests se basent sur la présence de récepteurs de chaque type et leur quantité. Les résultats sont positifs ou négatifs. Il est possible de trouver des récepteurs positifs (+) et des récepteurs négatifs (-) dans une même tumeur (SCC b, 2023).

Chapitre III

Résultats et Discussion



1. Description de la population étudiée

1.1. Année d'hospitalisation

Les femmes âgées de 40 ans et moins et atteintes de cancer du sein dans les 5 dernières années (depuis 2019 jusqu'à 2023) sont représentées dans la figure 3. Nous avons retrouvé 63 femmes atteintes de cancer. Le nombre maximal des cas a été enregistré en 2021 avec 17 cas, suivi de 2022 et 2019 avec 15 cas, enfin nous avons noté 9 cas en 2020 et 7 patientes en 2023.

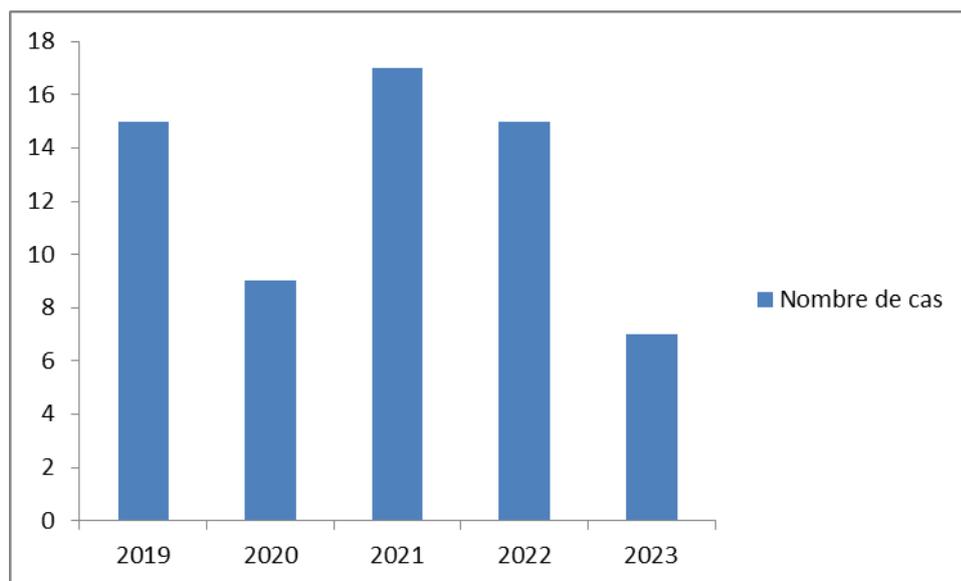


Figure 3 : Répartition des cas selon l'année d'hospitalisation.

1.2. Âge

Le cancer du sein est le type de cancer le plus courant chez la femme, la tumeur cancéreuse mammaire est particulièrement associée à l'âge en raison de nombreux facteurs comme l'obésité. La figure 4 représente la répartition des patientes par tranche d'âge de 5 ans avec des extrêmes allant de 20 jusqu'à 40 ans. D'après nos résultats nous avons observé que la tranche d'âge 35-40 ans est celle qui compte le nombre le plus élevé des patientes avec 33 cas, suivi de 30-35 ans avec 23 cas, la tranche d'âge 25-30 ans est représenté par 8 cas. La plus jeune patiente ayant 20 ans et la plus âgée ayant 40 ans. **Belhafian (2015)** avait noté que le cancer du sein est rare avant l'âge de 25 ans, il avait enregistré 1% des patientes ayant de 20-25 ans, **keita (2018)** avait montré que la tranche d'âge la plus touchée était 30-34 ans.

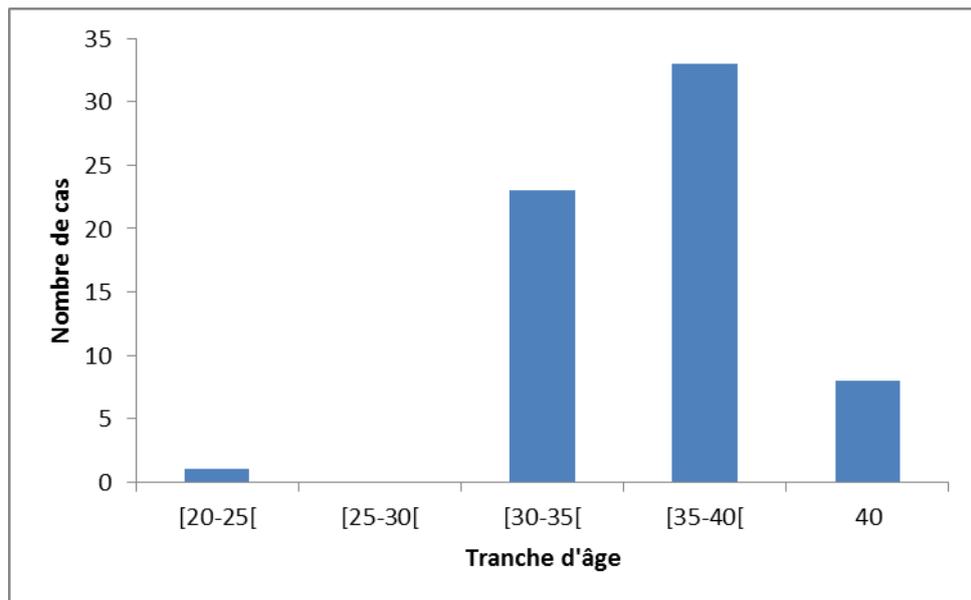


Figure 4 : Répartition des cas par tranche d'âge.

1.3. Activité professionnelle

D'après notre étude nous avons observé que le nombre des cas de cancer du sein chez les patientes sans fonction est le plus important avec 27 cas par rapport aux patientes fonctionnaires qui sont représenté par 19 cas (figure 5). Nos résultats sont rapprochés à l'étude malienne de **Keita (2018)** qui avait noté que le nombre des femmes sans fonction était de 13,26 %.

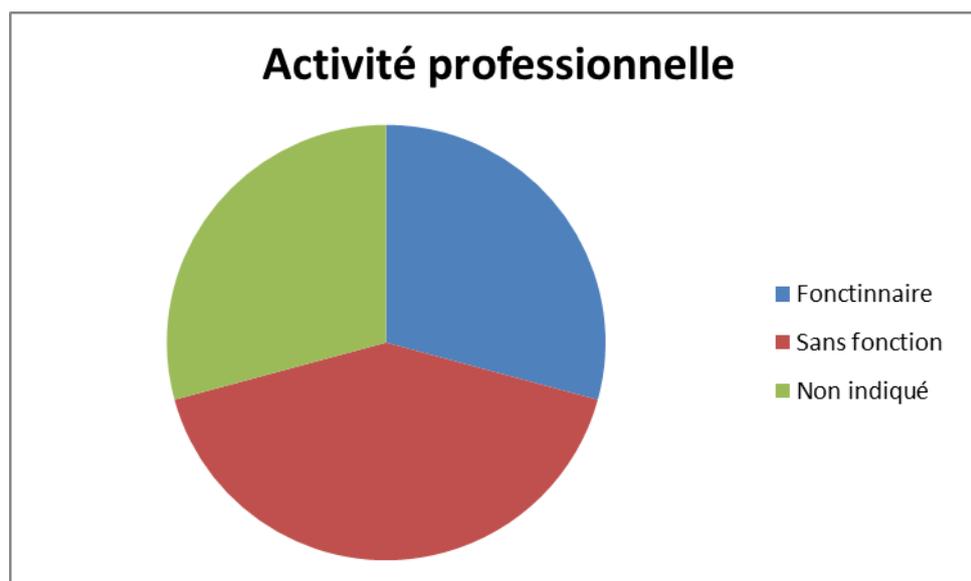


Figure 5 : Répartition des patients selon l'activité professionnelle.

1.4. État matrimonial

D'après notre étude le nombre de femmes mariées atteintes d'un cancer du sein prédomine avec de 42 cas, suivi des femmes célibataires avec 11cas. Nos résultat sont similaires aux résultats de **Mansouri (2017)** qui avait remarqué que le nombre de femmes mariées était de 37 (82%) et les patientes célibataires étaient au nombre de 2 (5%).

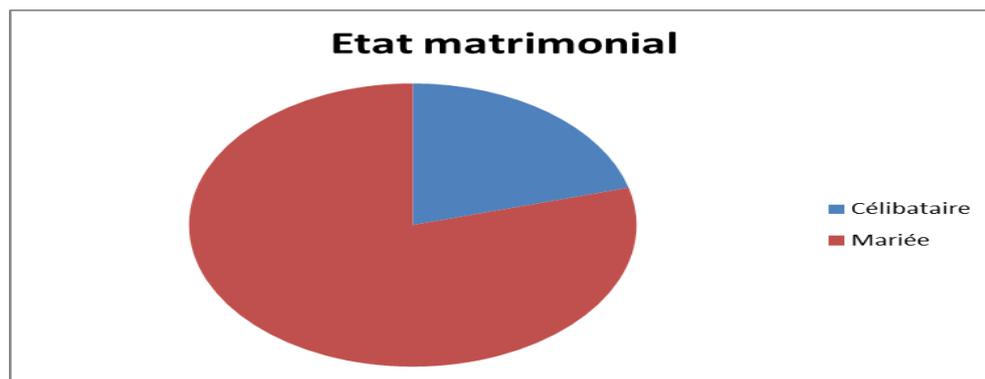


Figure 6 : Répartition des patientes en fonction de l'état matrimonial.

1.5. Facteurs de risques

1.5.1. Régularité menstruelle

Les résultats de l'étude statistique réalisée ont montré que la majorité des femmes atteintes de cancer du sein ont un cycle menstruel régulier avec 32 cas. Cependant, 18 femmes ont affirmé avoir un cycle menstruel irrégulier (figure 7). Le cycle menstruel de la femme peut être perturbé par certains des traitements reçus contre le cancer du sein. La chimiothérapie utilisée dans le cancer du sein peut être toxique pour les ovaires. Cette glande joue deux rôles majeurs, assurer la maturation d'ovocytes, et détermine la fertilité de la femme.

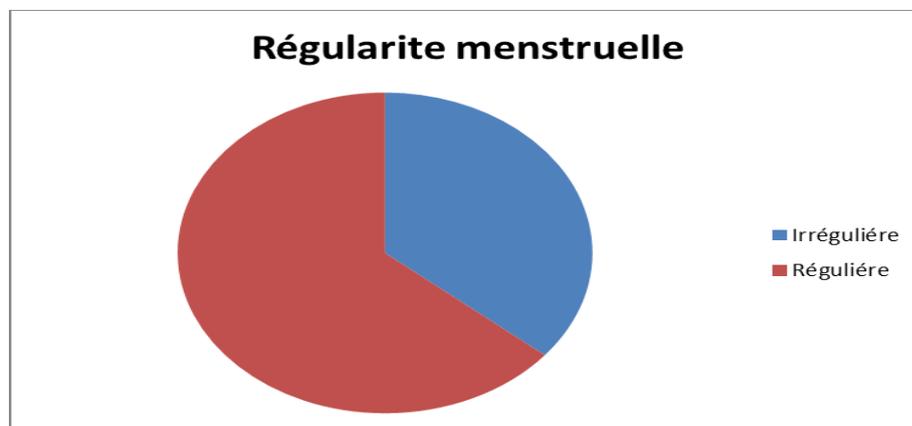


Figure 7 : Répartition des cas selon régularité menstruelle.

1.5.2. Âge de la 1^{ère} grossesse

D'après notre travail, nous avons constaté que la majorité des femmes de notre série d'étude sont mariées et ont fait leur première grossesse à l'âge de 25-30 ans avec 7 cas, suivi de 15-20 ans et 20-25 ans avec 3 cas, et 2 cas pour la tranche d'âge 35-40 ans. Enfin nous avons enregistré 1 cas à l'âge de 30-35 ans. **Belhafian (2015)** avait enregistré que l'âge de la première grossesse va de 16 à 36 ans.

Pour un cancérologue la grossesse protège la femme du cancer du sein. La quasi-totalité des études médicales démontrent qu'une femme qui a eu de nombreux enfants présente moins de risque de développer un cancer du sein qu'une femme qui n'en a pas eu (**Espié, 2012**).

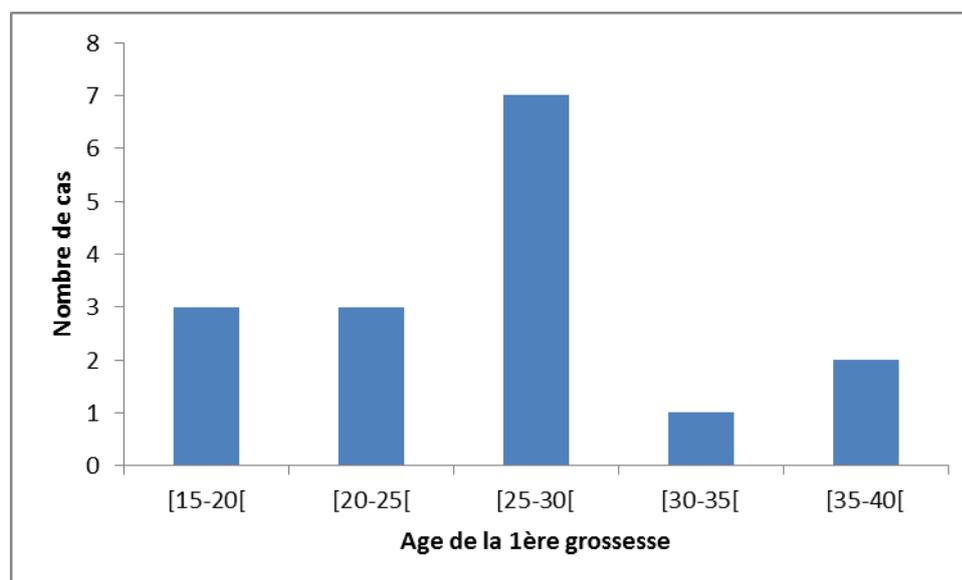


Figure 8 : Répartition des patientes selon l'âge de la 1^{ère} grossesse.

1.5.3. Nombre de grossesse

D'après nos résultats on remarque que la pauciparité est prédominante avec 14 cas, suivie de la nulliparité et la multiparité qui sont représenté par des nombres de cas similaires avec 11 cas. Nos résultats sont cohérents avec **Belhafian (2015)** et **Keita (2018)** qui avaient enregistré une dominance de la pauciparité.

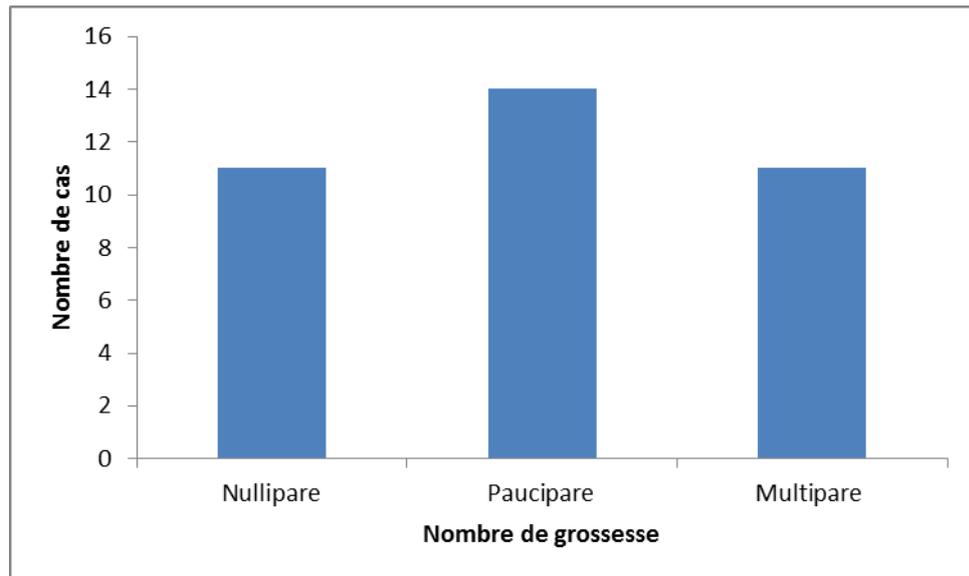


Figure 9 : Répartition des patientes selon nombre de grossesse.

1.5.4. Allaitement

L'effet protecteur de l'allaitement serait attribuable à son rôle dans le décalage du rétablissement de l'ovulation (**Key et al., 2001**). Dans notre série d'étude nous avons remarqué que le nombre de cas le plus élevé est enregistré chez les femmes ayant allaité avec 21 cas contre 13 cas qui n'ont pas allaité leurs enfants. Ces résultats concordent avec le travail de **krim et al., (2017)** qui avait remarqué que l'allaitement a été enregistré chez 58% des cas.

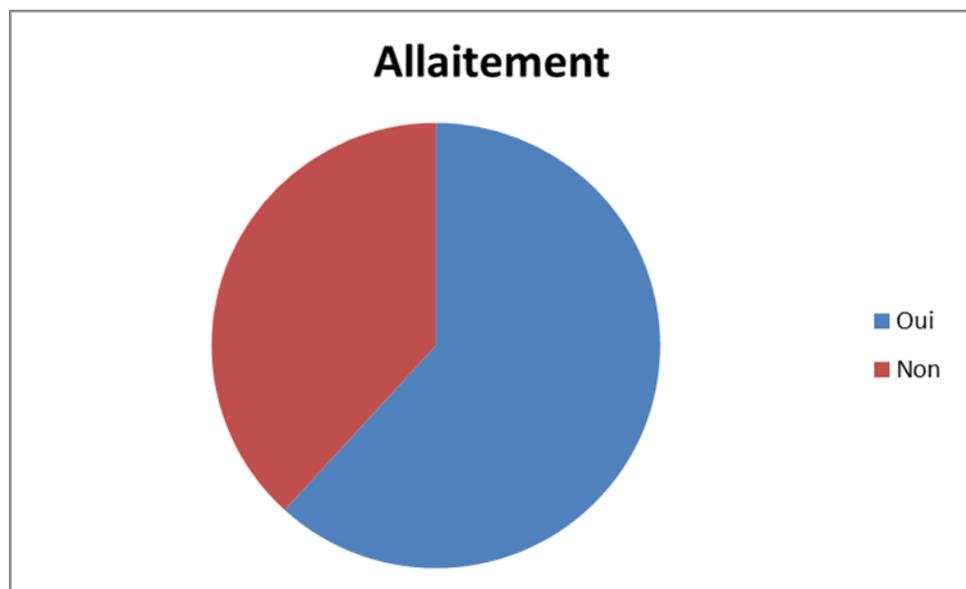


Figure 10 : Répartition des patientes selon la durée de l'allaitement.

1.5.5. Antécédents familiaux

L'analyse des résultats nous a permis constater qu'il y a une prédominance des patientes sans antécédents familiaux avec 11 cas de la population étudié. Le nombre de patientes ayant un parent au premier degré (une mère) est 6 cas (tableau 3), suivi de 2 cas ayant un antécédent familial au quatrième degré (cousine). Une seule patiente a représenté un antécédent au deuxième degré (une sœur).

Tableau 3 : Antécédents familiaux.

	Nombre de cas
Non indiqué	40
Mère	6
Sœur	1
Mère/père/cousine	1
Cousine	2
Sans antécédents	11

2. Données diagnostiques

2.1. Symptomatologie

Dans notre série d'étude, le motif de diagnostic le plus présent est l'adénopathie axillaire avec 21 cas, suivi des signes inflammatoires qui ont été enregistré chez 17 patientes (tableau 4). 8 patientes ont présenté une rétraction du mamelon et 2 cas ont présenté un écoulement. Nos résultats sont cohérents avec l'étude de **Larhazil (2019)** réalisée au Maroc, il a conclu que des masses mammaires étaient rencontrées dans 26,5 % des cas un mamelon rétracté a été enregistré à 6,25%.

Tableau 4 : Les signes révélateurs.

	Nombre de cas
Adénopathie axillaire	21
Ecoulement	2
Rétraction du mamelon	8
Rétraction du mamelon/Adénopathie axillaire	4
Autopalpation d'une tuméfaction	6
Autopalpation d'une tuméfaction /adénopathie axillaire	2
Autopalpation d'une tuméfaction/signes inflammatoires	2
Signes inflammatoires	17
Signes inflammatoires/adénopathie axillaire	2

2.2. Sein touché

D'après nos résultats, le sein droit a été touché chez 33 patients. Cependant, 26 cas ont été touchés au niveau du sein gauche. L'atteinte des deux seins a été enregistrée chez 6 patientes. Notre recherche diffère sensiblement de certaines publications telles que **Affane et al., (2016)** et **Darouiche et al., (2017)** qui ont rapporté que le sein gauche était le plus touché avec 67% cas.

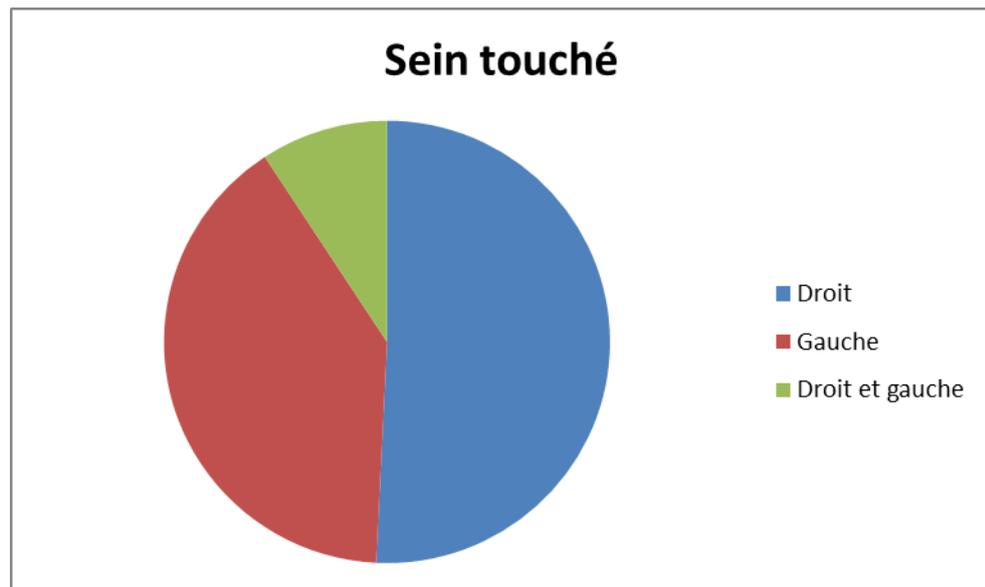


Figure 11 : Répartition des patientes selon le sein touché.

2.3. Localisation de la tumeur

Dans notre série de cas, la localisation prédominante de la tumeur est dans le quadrant supéro-externe (QSE) elle est enregistré chez 17 patientes. Le quadrant inféro-externe (QIE) est touché chez 12 patientes. 10 cas ont représenté des tumeurs au niveau du quadrant supéro-interne (QSI), 2 cas dans le quadrant des jonctions supérieures (JQI) et 6 cas dans le quadrant inféro-interne (QII).chez 6 patientes la tumeur est située dans deux parties du même sein. Ainsi que 2 patientes touchées par la tumeur au niveau des deux seins D-QSE/G-QSI et D-QIE/G-QSE et seulement 2 cas qui présente une tumeur dans tout le sein (figure 12).

Les résultats que nous avons obtenus sont cohérents avec l'étude de **Sibih (2019)** qui avait conclu que la localisation tumorale majeure a été enregistrée au niveau du (QSE) avec un taux 52,6%.

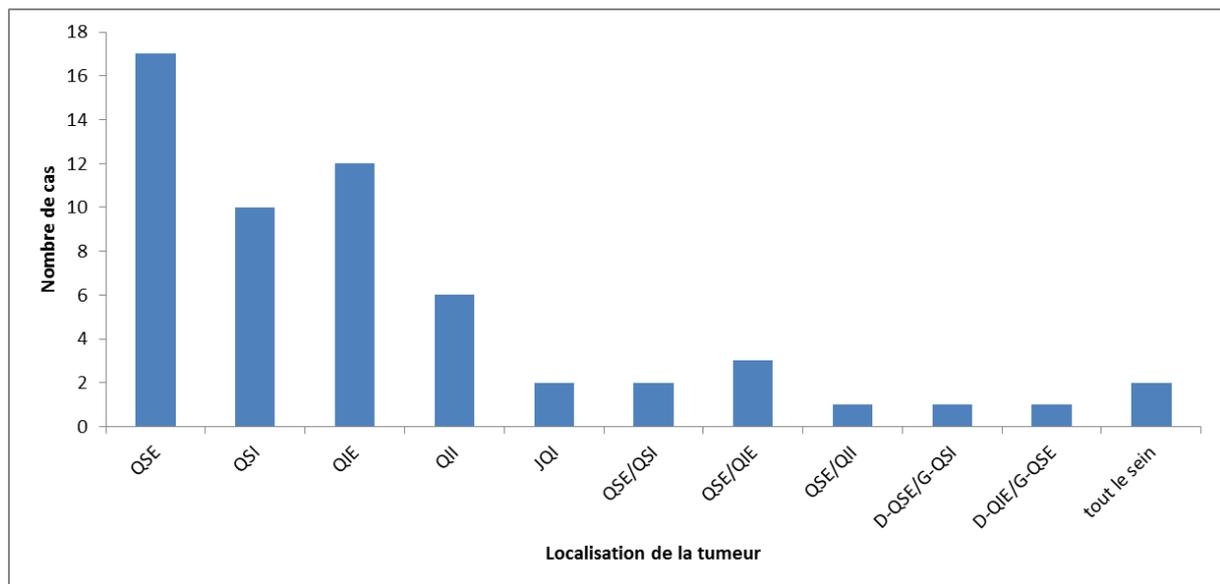


Figure 12 : Répartition des patientes selon la Localisation de la tumeur.

2.4. Taille de la tumeur

Nos résultats ont montré une prédominance de groupe de tumeurs de taille inférieure ou égale à 20 mm avec 42 cas, suivie de groupe de tumeurs dont la taille va de 20 à 50 mm, seulement 2 patientes ont présenté une taille de tumeur supérieure à 50 mm (figure13).

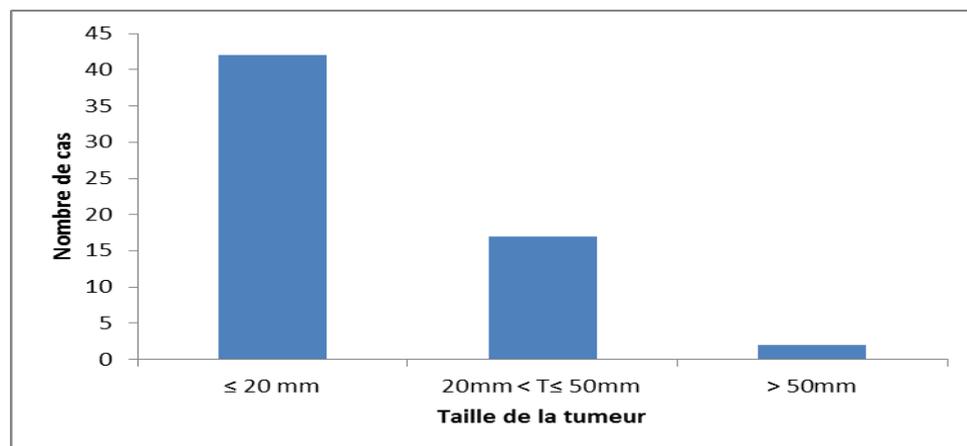


Figure 13 : Proportions des patientes selon la taille de la tumeur.

2.5. Classification TNM

2.5.1. Taille tumorale T

Dans notre étude, nous avons remarqué que les tumeurs classées en T2 sont prédominantes avec 20 cas, suivies des tumeurs classées en T4 avec 14 cas et la catégorie T3 avec 10 cas. Nous avons enregistré 9 cas dans la classe T1 (figure 14).

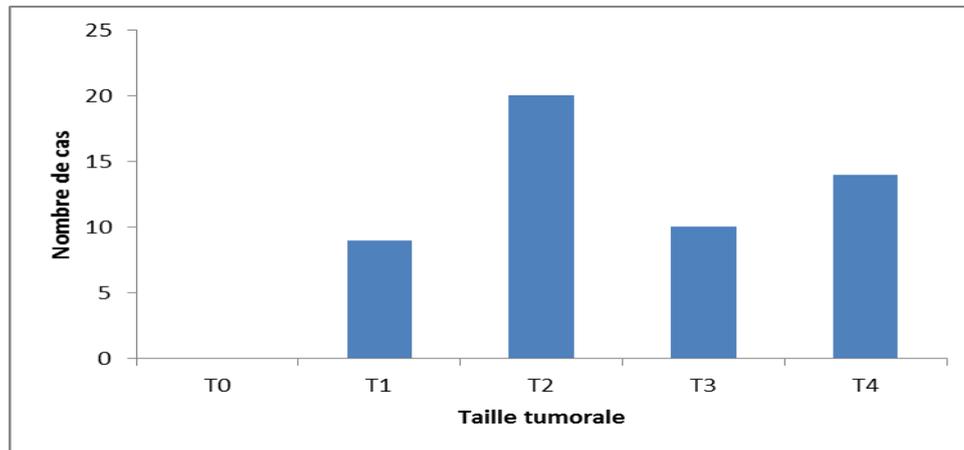


Figure 14 : répartition des patientes selon la taille tumorale T.

2.5.2. Adénopathies N

D'après nos résultats, nous avons noté que le groupe N1 est le plus fréquent avec 29 cas, le groupe N0 est représenté par 18 cas, suivies de l'envahissement ganglionnaire N2 dans 3 cas et seulement 2 cas dans N3 (figure 15)

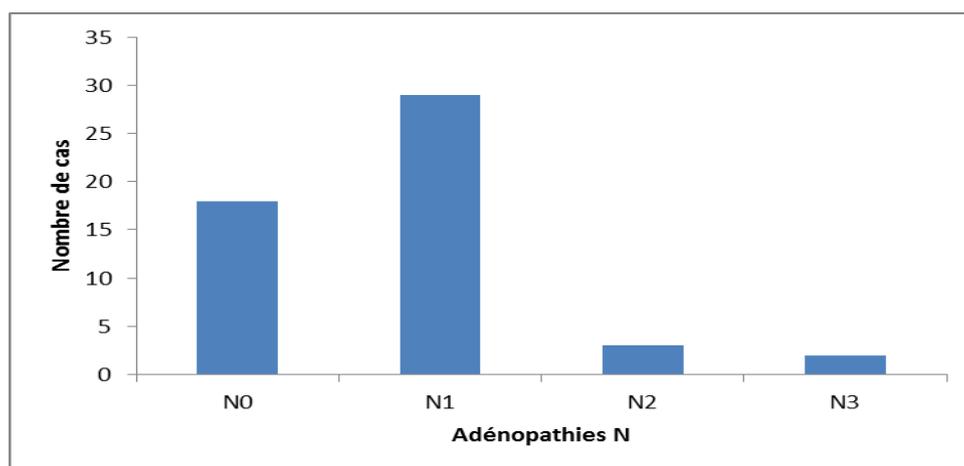


Figure 15 : Répartition des patientes selon l'envahissement ganglionnaire N.

2.5.3. Métastase M

Selon la classification TNM les résultats que nous avons obtenus sur la métastases M exposent que la majorité des cas sont classés en M0 avec 38 cas, suivie 9 patientes dans la classe Mx et 5 cas enregistrés dans M1 (figure16).

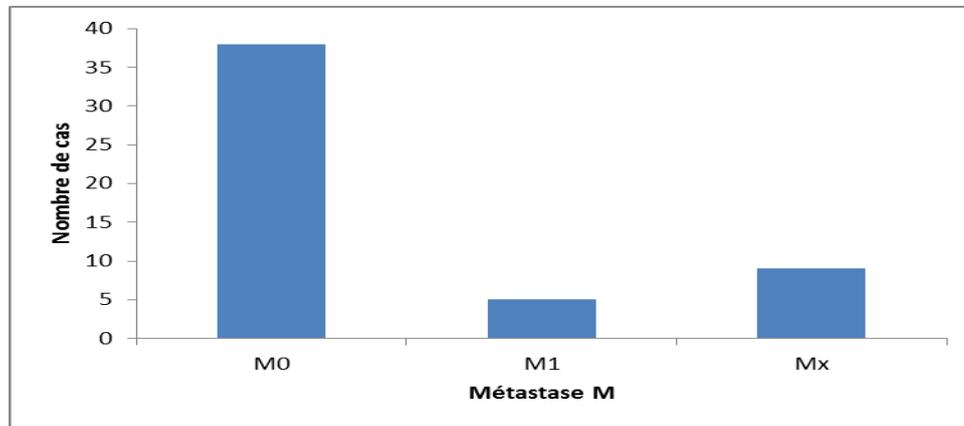


Figure 16 : Proportions des patients selon Métastase M.

2.6. Type histologique

Notre série d'études a montré que le carcinome canalaire invasif (CCI) est prédominant avec 49 cas, suivi du carcinome lobulaire invasif (CLI) représenté par 4 cas (figure 17). Le carcinome médullaire (CM) a finalement été détecté dans 3 cas.

Nos résultats corroborent les travaux de **Bekkouche et al., (2013)** et **Bouzid (2013)** qui avaient conclu que le CCI était le type histologique le plus courant avec 84,2%, suivi de CLI qui était représenté par 15,8%. Nos résultats sont également cohérents avec les données obtenues par **Gouadfel et Badis (2011)** pour la population de Tizi-Ouzou, et **Hammas (2009)** pour la population Marocaine. **Belkacem (2011)** avait noté que le CCI était prédominante avec 85% dans la population ouest Algérienne.

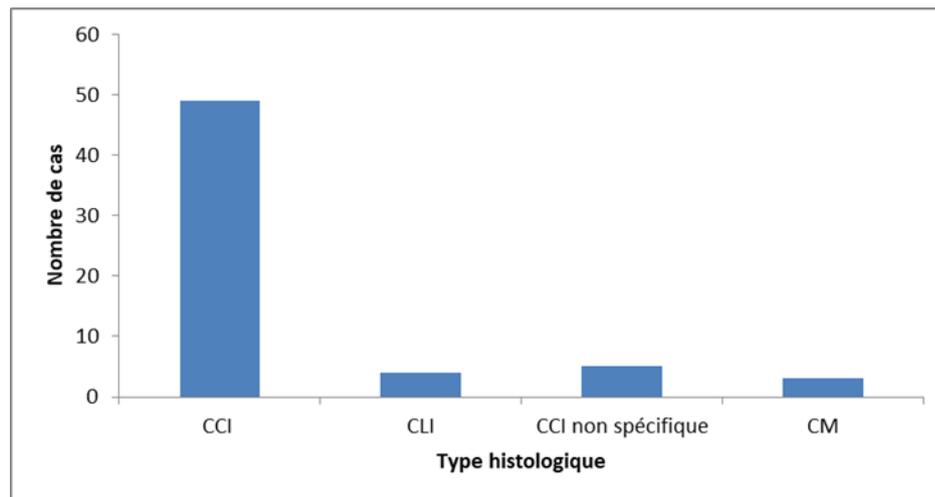


Figure 17 : Répartition des patientes selon le type histologique.

2.7. Grade histopronostique SBR

D'après nos résultats, nous observons une prédominance du grade II dans notre échantillon avec 46 cas par contre le grade I est observé chez 7 cas, et le grade III chez 8 cas des patientes. Nos résultats sont similaires à ceux de l'étude de **Hamdi et al., (2017)** où le grade II représentait 77,14% des cas. En revanche, dans une étude tunisienne effectuée par **Sahraoui et al., (2017)**, les tumeurs de grade III étaient majoritaires représentant 41% des cas.

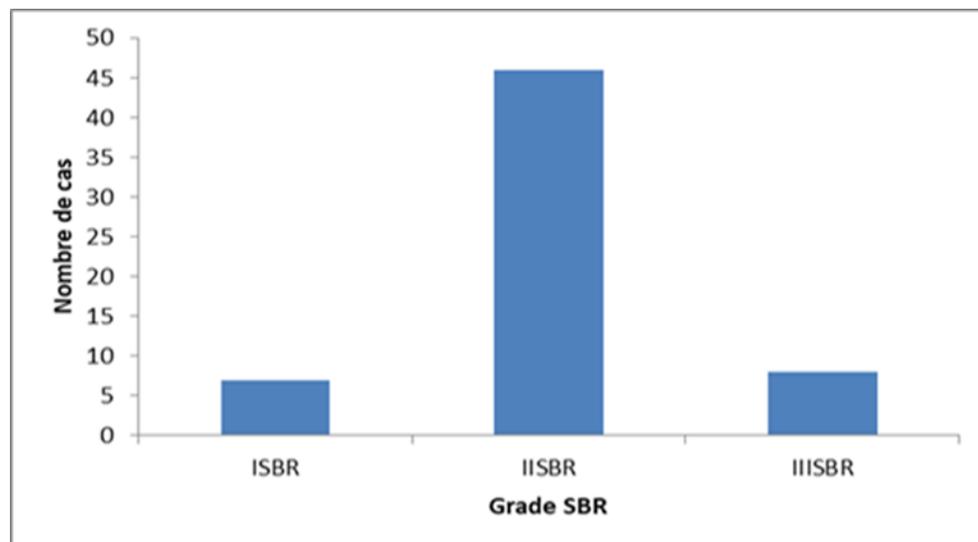


Figure 18 : Répartition des patientes selon le grade SBR.

2.8. Récepteurs hormonaux

Dans notre étude, les résultats obtenus ont montré un niveau élevé de récepteurs hormonaux positifs, cela semble être caractéristique du cancer du sein chez la femme jeune. Ces résultats sont à rapprocher de ceux l'étude réalisée par **Dogan et al. (2021)** qui ont noté que la positivité des récepteurs des œstrogènes et des récepteurs de la progestérone était de 80,3 % et 62,1 %, respectivement.

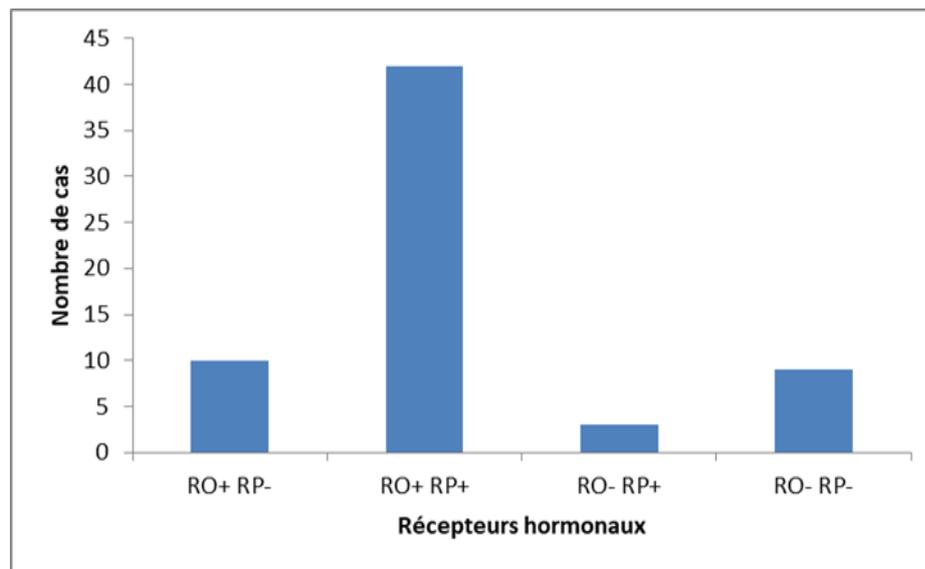


Figure 19 : Répartition des patientes selon les récepteurs hormonaux.

2.9. Statut HRE2

Les résultats sont exprimés sur une échelle allant de 0 à 3+. Si le résultat enregistré est 0 ou 1+, la recherche est négative, il n'y a pas de surexpression de HER2. Si le résultat enregistré est 3+, le résultat est positif, cela implique qu'il existe une surexpression de HER2.

D'après nos résultats 42 patientes ont présenté un statut HER2 négatif. Cependant nous avons noté un statut HER2 positif pour 19 cas. Nos résultats concordent avec les résultats de **Bekkouche et al. (2013)**.

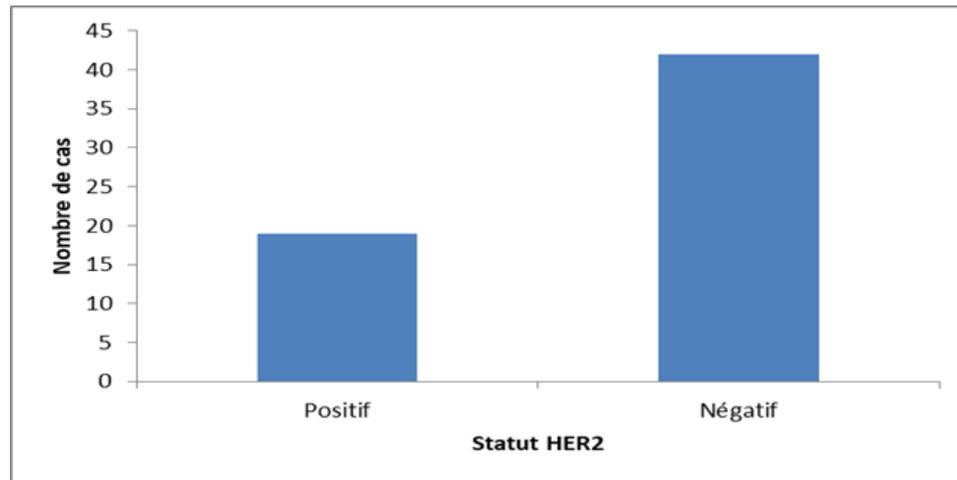


Figure 20 : Histogramme représente l'oncogène HRE2

3. Traitement chirurgical

D'après nos résultats, nous avons noté que 48 patientes ont subi une mastectomie, Cependant, la tumorectomie n'a été réalisée que chez 8 patientes (figure 21). Nos résultats sont en accord avec l'étude de **Traoré (2008)** au Mali, qui a conclu que le taux de mastectomie était de 47,7 % contre 12 % pour la tumorectomie.

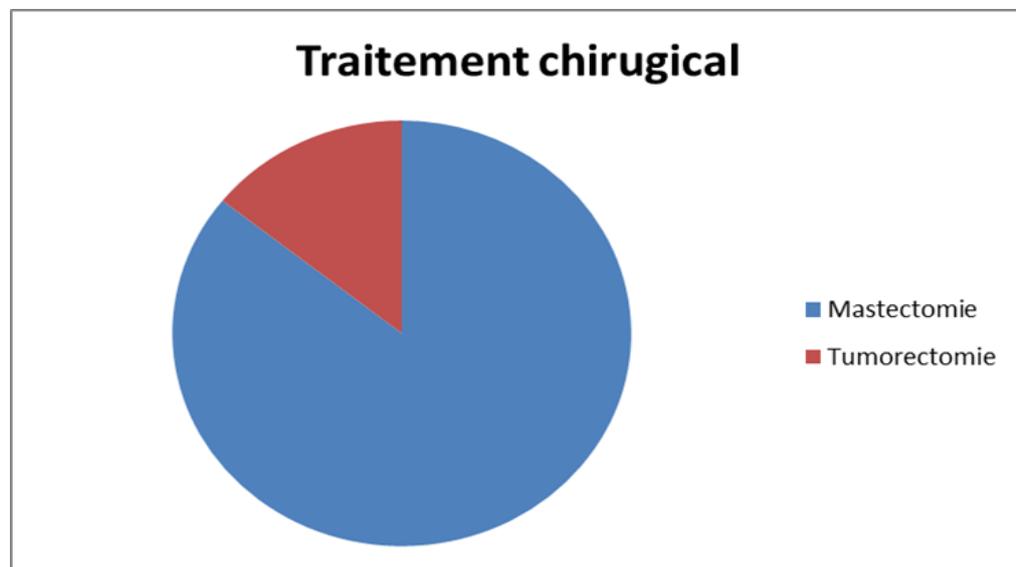


Figure 21. Répartition des patients selon le type de traitement chirurgical.

Conclusion



Le cancer du sein représente un problème majeur de santé publique, c'est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les femmes en Algérie ainsi que dans le monde, les cancers mammaires sont des tumeurs malignes qui se développent à partir de la glande mammaire. Notre travail de recherche correspond à une étude rétrospective d'une série de 63 patientes atteintes de cancer du sein âgées de 40 ans et moins, cet étude nous a permis de récolter des informations très utiles de point de vue épidémiologique et histopathologique.

D'après notre synthèse, nous avons constaté que la tranche d'âge la plus touchée est [35-40[avec 33 cas, suivie de la tranche d'âge [30-35[avec 23 cas, de plus nous avons noté que le type histopathologique de cancer de sein le plus abondant est le carcinome canalaire infiltrant avec 49 cas.

La classification histologique SBR est un facteur essentiel dans le diagnostic, et selon cette classification le grade II est prédominant (46 cas).

En perspectives il serait intéressant de :

- L'élargissement de l'étude épidémiologique afin d'augmenter la taille de l'échantillon.
- Compléter les informations qui manquent dans quelque dossier afin de réaliser des conclusions représentatives autant que possible sur la population d'Ain Témouchent.

Références bibliographiques



A

American Cancer Society (2011). ACS Breast Cancer Facts & Figures 2011-2012. p36.171.

B

Boetesn, C., Veltman, J., Van Die, L. (2004). MRI and lobular carcinoma. *Breast Can Res Treat*, (86),31-37.

Bourgeois, D.(2021). L'examen anatomopathologique dans le diagnostic du cancer du sein. <https://chirurgiefemme-paris.fr/cancer-sein/lexamen-anatomopathologique-dans-le-diagnostic-du-cancer-du-sein/>

C

Cirolla, V. A. (2017). Breast physiology. *Researchgate*.

<https://www.researchgate.net/publication/321170386>.

D

Davin, J .L.(2014).Classification TNM des tumeurs génito-urinaire principes et nouveautés.

Dimassi,K . (2014) . Le traitement conservateur du cancer du sein expérience d'une équipe tunisienne. (19) ,148.

Dogan ,I.,Aydin E.,paksoy,N., Ferhatoglu ,F., Ak, N., Ibis, K. (2021). Long-term outcomes and predictors of recurrence in patients with early-stage node negative breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* (39) , 15_suppl. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e12597.

E

EGQAM.(2005). European guidelines for quality assurance in mammography screening. . *Office for official publication of the European Commission*.

F

FARCRC ,(2020). Fondation ARC pour la Recherche sur le Cancer du sein.

G

Gherbaoui ,M. (2000). Le cancer du sein au Maroc épidémiologie descriptive. page 32.

H

Holland , R ., Peterse ,J.L .,Millis , R., (1994) . Ductal carcinoma in situ a proposal for a new classification. *Semin Diagn Pathol* (11),16-18.

I

INC. (2023). Institut National du Cancer Les grades du cancer.

J

JAMA.(2002). Writing group for the Women's Health Initiative. *Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial,*(288) ,321-33.

K

Kodio,A. , (2022). Connaissances, attitudes, et pratiques des femmes en âge de procréer sur le cancer du sein au CS REF commune II. (Diplôme de CAPA en sénologie). Université des sciences, des techniques et des technologies de BAMAKO.

<https://bibliosante.ml/bitstream/handle/123456789/5554/Memoire%20%20D.U.%20Dr%20A.MOS%20KODIO.pdf?sequence=1>

L

Lippincott,W.,W., (2002). Ductal carcinoma in situ of the breast. 2nd edition ed.

M

Mandal,A.,(2019).History of Breast Cancer. *Reviewed by April Cashin-Garbut.*
<https://www.news-medical.net/health/History-of-Breast-Cancer.aspx>

Mansuet-Lupo , A ., Filaire, M ., Chaffanjon, P., Alifano ,M., Forest, F., Gibault, L., Vignaud, J.-M., Brevet, M., Hofman, V., Rouquette, I., Antoine, M., Cazes, A., Damotte, D., Lantuejoul, S. (2019). Recommandations SFP pour la prise en charge macroscopique des pièces de résections de tumeurs pulmonaires. *Annales de Pathologie*, Pages 425-432.

Mediscope . (2023). Examen histologique (Analyse microscopique des tissus).

<https://tcs-mymed.ch/fr/symptomes-maladies/maladies/examinations/168>

N

Nait Behloul, N.(2018).études des facteurs de risque du cancer du sein féminine dans la wilaya d'Oran *Thèse de doctorat Université d'Oran* .

<https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full-html/2005/02/medsci2005212p175>

O

Omar, A., S. (2010). Traitement conservateur du cancer du sein à propos de 30 cas
Experience du service de chirurgie générale Hôpital militaire Avicenne. Page (259).

P

Pharaoh, P.D.P.,Day, N.E., Duffy., S.(1997). Family history and the risk of breast cancer a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* ,(71),800-809.

R

Razali,S. , (2018) . cancer du sein suivi d'une population sous chimiothérapie. *Université Abdelhamid IBN Badis Mostaganem faculté des sciences de la nature et de la vie.*

S

SCC ,A ,(2023) .Société Canadienne du Cancer, Analyse du statut HER2 .
<https://cancer.ca/fr/treatments/tests-and-procedures/her2-status-test>

SCC, b. (2023).Société Canadienne du Cancer, Analyse du statut des récepteurs hormonaux.
<https://cancer.ca/fr/treatments/tests-and-procedures/hormone-receptor-status-test>

Sebban, E. (2019). Les stades et types de cancer du sein.

<https://www.docteur-eric-sebban.fr/cancer-du-sein/diagnostic-cancer-sein/stades-et-types-de-cancer-du-sein>.

Sebban,E.(2019). Les stades et types de cancer du sein.

<https://www.docteur-eric-sebban.fr/cancer-du-sein/diagnostic-cancer-sein/stades-et-types-de-cancer-du-sein>.

T

Tchou,J., Morrow, M.(2003). Overview of clinical risk assessment. Morrow M, Jordan VC, editors. *Managing breast cancer risk*.

Timothy, J.K.,Pia, K.V., Emily B. (2001). Epidemiology of breast cancer. *University of Oxford, UK The lancet oncology Review*, (2), 133-140.

V

Vogel, P.M.G.N., Fetter,B.F.(1981).The correlation of histologic changes in the human breast with the menstrual cycle, *American journal of pathology* .(104).

<https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-grades-du-cancer>

