

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

**Contribution à l'étude du cancer du sein métastatique dans la wilaya d'Ain-Témouchent**

**Présenté Par :**

- 1) Melle.MILOUD Ikram
- 2) Melle.GHORZI Zineb
- 3) Melle.TAHRAOUI Kawter

**Devant le jury composé de :**

Dr. MOGHTIT .F	UAT.B.B (Ain Temouchent)	Président
Dr. ABI-AYAD .M	UAT.B.B (Ain Temouchent )	Examineur
Dr. TAHARI .FZ	M C A UAT.B.B (Ain Temouchent )	Encadrant

*Année Universitaire 2020/2021*

# *Dédicace*



*J'ai le grande plaisir de dédier ce modeste travail*

**Allah**

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

*Soumissions, louanges 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 mes grandes-mères**

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

**A mes très chères**

**Frère : Moustapha**

**Et mes sœurs : Marwa, Manel**

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

**A tout mes oncles et tantes**

*Ce travail et aussi le fruit de vos encouragements et de vos bénédictions*

**A la mémoire de mon grand-père**

*Puisse ton âme repose en paix. Que Dieu t'accueille dans son éternel paradis*

**A mes meilleurs amis**

**Fatima , Bouchra, Rajaa, Sakina , Abir , Zineb, Samah ; Souad, Fafa , kawthar**

**A tous mes collègues de la promotion**

**A mon cher binôme**

*Zineb et Kawthar pour leur amitié et leur patience*

*Et à tous ceux que j'aime et qui m'aiment .....*

***Ikram .M***

# *Dédicace*



*J'ai le grande plaisir de dédier ce medeste travail*

**Allah**

*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 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 et le courage de persever jusuqu'au bout qui n'a jamais cessé de prier pour moi*

**A mes très chères frère Et sœurs**

**Ma nièce : Ikram**

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

**A mon cher fiancée pour son soutien et son Encouragement.**

**A tout mes oncles et tantes**

*Ce travail et aussi le fruit de vos encouragements et de vos bénédictions*

**A mes meilleurs amis**

*Marwa , Meriem ,Khadidja , Asma, Abir , Ikram ,Kawther*

**A tous mes collègues de la promotion**

**A Mon trinôme**

*Ikram et Kawthar pour leur amitié et leur patience  
Et à tous ceux que j'aime et qui m'aiment .....*

**Zineb.Gh**

# *Dédicace*



*J'ai le grande plaisir de dédier ce medeste travail*

***Allah***

*Le tout miséricordieux, le tout puissant qui ma inespéré, qui ma 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 mes grande- mères***

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

***A mes très chères***

***Frère : Radwane***

***Et mes sœurs : Hiba et Zina***

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

***A tout mes oncles et tantes***

*Ce travail et aussi le fruit de vos encouragements et de vos bénédictions*

***A la mémoire de mon grand père***

*Puisse ton âme repose en paix. Que Dieu t'accueille dans son éternel paradis*

***A mes meilleurs amis***

*Ikram , zineb , Hadjer*

***A tous mes collègues de la promotion***

***A mon cher binôme***

*IKRAM et ZINEB pour leur amitié et leur patience*

*Et a tous ceux que j'aime et qui m'aiment .....*

# *Remerciements*

*Tout d'abord louange à Dieu. Le travail que nous présentons ici nous a fourni l'opportunité de faire de multiples rencontres et l'échanges, qui nous ont apporté des connaissances, de l'aide, des conseils, des encouragements*

*Nous remercions notre encadreur **Mlle TAHARI. F.Z** pour l'aide et les orientations qu'elle n'a pas manqué de nous prodiguer lors de la réalisation de ce travail et de nous avoir éclairé par ses compétences scientifiques et professionnelles.*

*Aussi nous adressons nos remerciements à **Mme Moghtit F**, vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider Ce jury malgré vos lourdes responsabilités. Veuillez accepter l'expression de notre sincère reconnaissance.*

*Nous tenons à remercier **Melle Abi-ayad M**, de nous avoir fait l'honneur D'être examinatrice et de participer au jury de Ce mémoire.*

*Nos chaleureux remerciements aux Docteurs : Dr Bencherrat.M ,Dr Bentayeb .J et Dr Tehami. M,Dr Rachid qui nous ont largement facilité la taches et l'obtention d'informations surtout statistiques relatives à notre travail.*

*Nos remerciements vont également à tout le personnel de Service d'oncologie du EPH Dr Benzerdjeb*

*Un grand merci à toute personne ayant contribué à l'accomplissement de ce modeste travail*



# *Sommaire*



## **SOMMAIRE**

- ❖ *Dédicace*
- ❖ *Remerciement*
- ❖ *Résumé*
- ❖ *Liste des abréviations*
- ❖ *Liste des figures*
- ❖ *Liste des tableaux*

### **Chapitre I : Synthèse bibliographique**

<b>Introduction</b> .....	1
<b>1.Sein normal</b> .....	3
1.1.Définition.....	3
1.2.Taille.....	4
1.3.Anatomie.....	4
<b>2.Sein pathologique</b> .....	5
2.1.Pathologies tumorales bénignes du sein.....	5
2.1.1.Fibroadénome(FA).....	5
2.1.2.Tumeur phyllode(TP) du sein.....	5
2.1.3 .Adénome.....	5
2.1.4. Lipome.....	6
2.1.5. Papillome.....	6
2.1.5.1. Papillome solitaire ou adénome dendritique.....	6
2.1.5.2. Papillomatose.....	6
2.2. Pathologie tumorales malignes du sein.....	6
2.2.1. Cancer <i>in situ</i> .....	6
2.2.2. Cancer infiltrant.....	6
2.2.2.1. Adénocarcinome canalaire infiltrant.....	7
2.2.2.2. Adénocarcinome lobulaire infiltrant.....	7

2.2.3.Adénocarcinome tubuleux.....	7
2.2.4.Carcinome médullaire.....	7
2.2.5.Malade de Paget.....	8
2.3.Histoire du cancer du sein.....	8
2.3.1.Cancer, une vieille maladie.....	8
2.3.2.Cancer dans l'antiquité.....	9
2.3.3.Médecine arabe et notion de cancer.....	11
2.4.Etape de carcinogenèse.....	11
2.4.1.Initiation tumorale.....	11
2.4.2.Agents de promotion.....	11
2.4.3.Progession tumorale.....	11
2.5.Modalités d extension des cancers mammaires.....	12
2.5.1.Extension locale.....	12
2.5.2.Envahissement ganglionnaire.....	12
2.5.3.Envahissement métastatique.....	12
2.6.Classification TNM.....	13
2.6.1.Classification clinique cTNM.....	14
2.6.2.Classification histopathologie postopératoire pTNM.....	14
2.6.3.Classification par stade UICC.....	15
2.7.Grade histologique.....	17
2.8.Facteur de risque.....	17
2.8.1.Facteur génétique ou héréditaires.....	17
2.8.1.1.Mutation des gènes BRCA1 et BRCA2.....	17
2.8.2.Antécédents familiaux de cancer du sein.....	18
2.8.3.Facteur non génétique.....	18
2.8.3.1.Age précoce de la première menstruation.....	18
2.8.3.2.Ménopause.....	18

2.8.3.3. Contraceptifs oraux.....	19
2.8.3.4.Traitement hormonale substitutif (THS).....	19
2.8.4.Facteur sociodémographique.....	19
2.8.4.1.Age et sexe.....	19
2.8.4.2.Consommation de TABAC.....	19
2.8.4.3.Consommation d'alcool.....	20
2.8.4.4.Activité physique.....	20
2.8.4.5.Alimentation .....	20
2.8.4.6.Obésité et indice de masse corporelle(IMC).....	20
2.9.Diagnostic.....	21
2.9.1.Consultation médicale.....	21
2.9.2.Mammographie.....	22
2.9.3.Echographie mammaire.....	22
2.9.4.Imagerie par Résonance Magnétique (IRM).....	23
2.9.5.Biopsie.....	23
2.10.Traitement.....	23
2.10.1.Traitement locorégionales.....	23
2.10.2.Traitement chirurgical.....	24
2.10.2.1.Chirurgie conservatrice.....	24
2.10.2.2.Chirurgie non conservatrice.....	24
2.10.2.3. Radiothérapie.....	25
2.10.3.Traitement systémiques.....	25
2.10.3.1.Chimiothérapie.....	25
2.10.3.1.1.Chimiothérapie adjuvante.....	25
2.10.3.1.2.Chimiothérapie néo- adjuvante.....	26
2.10.3.2.Hormonothérapie.....	26
2.10.3.2.1.Tamoxifene.....	26

2.10.3.2.2. Inhibiteur de l'aromatase.....	27
2.10.3.3. Les soins palliatifs.....	27
2.10.4. Thérapies ciblées.....	27

## **Chapitre II : Matériel et méthodes**

1. Matériel et méthodes.....	29
2. Recueil et nature des données.....	29
3. Étude histopathologique.....	29

## **Chapitre III : Résultats et discussions**

### **1. Description de la population étudiée**

1.1. Année de diagnostic.....	32
1.2. Age.....	32
1.3. Niveau d'étude.....	33
1.4. Profession.....	34
1.5. Région de provenance.....	34
1.6. Statut matrimonial.....	35
1.7. Facteur de risque.....	35
1.7.1. Age des premières règles.....	35
1.7.2. Age de la ménopause.....	36
1.7.3. Age de la première grossesse.....	36
1.7.4. Durée de l'allaitement.....	37
1.7.5. Méthode de contraception.....	38
1.7.6. Antécédents.....	38
1.7.6.1. Antécédents médicaux.....	38
1.7.6.2. Antécédents familiaux.....	39

### **2. Données diagnostique.....**

2.1. Délai de consultation.....	39
---------------------------------	----

2.2.Circonstances de diagnostic.....	40
2.2.1.Signes révélateurs.....	40
2.2.2.Sein touche.....	40
2.2.3.Localisation de la tumeur.....	41
2.3.Nature de métastases.....	42
2.4.Etude anatomo-pathologique.....	42
2.4.1.Classification TNM.....	42
2.4.1.1.Taille de la tumeur.....	42
2.4.1.2.Statut des ganglions axillaires.....	43
2.4.2.Type histologique.....	43
2.4.2.1.Histologie du carcinome canalaire infiltrant.....	44
2.4.2.2.Histologie du carcinome lobulaire infiltrant.....	45
2.5.Grade histopronostique SBR.....	45
2.6.Emboles Vasculaires.....	46
<b>3.Données du traitement.....</b>	<b>46</b>
3.1.Traitement chirurgicale.....	46
Conclusion.....	47
Références bibliographies.....	48

# *Résumé*



## Résumé

Le cancer du sein est l'un des cancers les plus rencontrés chez les femmes algériennes et de par le monde il est la première cause de mortalité chez les femmes.

Notre but au cours de cette étude était de faire le point sur les données épidémiologiques et anatomo-pathologiques enregistrées dans une série de cas au cours des trois dernières années (2019, 2020 et 2021) dans la wilaya d'Aïn Témouchent. Le recrutement des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique a été au maximum en 2020 avec 52% des cas.

D'après la description de notre série de cas, nous avons constaté que la tranche d'âge la plus touchée était 45 à 50 ans. La majorité des patientes (81%) n'exerçaient aucune activité professionnelle, et 98% d'entre elles étaient mariées. En se basant sur les facteurs de risque enregistrés sur notre série de cas, nous avons remarqué que les femmes (58%) de notre série de cas avaient leurs premières règles à l'âge de 12 à 14 ans, 46% des patientes étaient toujours en activité génitale au moment du diagnostic et 34% des patientes étaient ménopausées à l'âge de 45 à 50 ans. Par ailleurs, les femmes qui avaient allaité leurs enfants représentaient 88% des cas. L'utilisation de contraceptifs était enregistrée chez 90% des cas. 52% des patientes de notre série ne présentaient aucun antécédent familial.

Selon nos résultats, la plupart des patientes (40%) avaient fait une consultation médicale entre le 3<sup>ème</sup> et le 5<sup>ème</sup> mois de l'apparition des premiers symptômes. Généralement, le motif de consultation le plus fréquent était un nodule au niveau du sein chez 82% des cas. L'examen des seins avait révélé une atteinte du sein gauche avec 40% et le sein droit avec 56%. En ce qui concerne la localisation de la tumeur dans le sein, le quadrant supéro-externe (QSE) occupait la première place avec 76%.

L'étude histologique nous avait permis de détecter que le carcinome canalaire infiltrant était prédominant avec 88%, et le grade histopronostique (SBR) le plus abondant était le grade II avec 80% des cas.

### **Mots clés**

Cancer du sein métastatique, facteurs de risque, contraceptif, quadrant supéro-externe, étude histologique, grade histopronostique.

## **Abstract**

Breast cancer is one of the most common cancers in Algerian women and is the leading cause of death in women around the world.

Our goal during this study was to take stock of the epidemiological and anatomico-pathological data recorded in a series of cases over the past three years (2019, 2020 and 2021) in the wilaya of Aïn Témouchent. The recruitment of patients with metastatic breast cancer was at its highest in 2020 with 52% of cases.

From the description of our case series, we found that the most affected age group was 45 to 50 years old. The majority of patients (81%) were not engaged in any professional activity, and 98% of them were married. Based on the risk factors recorded in our case series, we noticed that the women (58%) in our case series had their first period at the age of 12 to 14 years, 46% of the patients were still in genital activity at the time of diagnosis and 34% of patients were postmenopausal at the age of 45 to 50 years. In addition, women who breastfed their children accounted for 88% of cases. Contraceptive use was recorded in 90% of cases. 52% of the patients in our series had no family history.

According to our results, most of the patients (40%) had a medical consultation between the 3rd and 5th month of the onset of the first symptoms. Generally, the most frequent reason for consultation was a lump in the breast in 82% of cases. Examination of the breasts revealed involvement of the left breast with 40% and the right breast with 56%. Regarding the location of the tumor in the breast, the upper outer quadrant (QSE) was in first place with 76%.

The histological study had enabled us to detect that invasive ductal carcinoma was predominant with 88%, and the most abundant histopronostic grade (SBR) was grade II with 80% of cases.

### **Keywords**

Metastatic breast cancer, risk factors, contraceptive, upper outer quadrant, histological study, histopronostic grade.

## ملخص

يعد سرطان الثدي من أكثر السرطانات شيوعاً بين النساء الجزائريات وهو السبب الرئيسي للوفاة بين النساء حول العالم

كان هدفنا خلال هذه الدراسة هو تقييم البيانات الوبائية والتشريح المرضي المسجلة في سلسلة من الحالات على مدى السنوات الثلاث الماضية (2019 و 2020 و 2021) في ولاية عين تموشنت. بلغ تجنيد مرضى سرطان الثدي النقلي أعلى مستوياته في عام 2020 بنسبة 52٪ من الحالات

من وصف سلسلة حالتنا ، وجدنا أن الفئة العمرية الأكثر تضرراً كانت تتراوح من 45 إلى 50 عامًا. غالبية المرضى (81٪) لم يمارسوا أي نشاط مهني ، و 98٪ منهم كانوا متزوجين. استنادًا إلى عوامل الخطر المسجلة في سلسلة حالتنا ، لاحظنا أن النساء (58٪) في سلسلة حالتنا قد حصلن على أول دورة لهن في سن 12 إلى 14 عامًا ، وكان 46٪ من المرضى لا يزالون يمارسون نشاطًا تناسليًا في ذلك الوقت من التشخيص وكان 34 ٪ من المرضى بعد سن اليأس في سن 45 إلى 50 سنة. بالإضافة إلى ذلك ، شكلت النساء اللواتي يرضعن أطفالهن 88٪ من الحالات. تم تسجيل استخدام موانع الحمل في 90٪ من الحالات. 52٪ من المرضى في سلسلتنا ليس لديهم تاريخ عائلي

وفقًا لنتائجنا ، خضع معظم المرضى (40٪) لاستشارة طبية بين الشهر الثالث والخامس من ظهور الأعراض الأولى. بشكل عام ، كان السبب الأكثر شيوعًا للاستشارة هو وجود كتلة في الثدي في 82٪ من الحالات. كشف فحص الثديين عن إصابة الثدي الأيسر بنسبة 40٪ والثدي الأيمن بنسبة 56٪. فيما يتعلق بموقع الورم في الثدي ، احتل الربع الخارجي المرتبة الأولى بنسبة 76٪ (QSE) العلوي

مكنتنا الدراسة النسيجية من اكتشاف أن سرطان الأبنية الغازية كان سائدًا بنسبة 88 ٪ ، وكانت الدرجة الأكثر وفرة هي الدرجة الثانية مع 80 ٪ من الحالات (SBR)

الكلمات المفتاحية

سرطان الثدي النقلي ، عوامل الخطر ، موانع الحمل ، الربع الخارجي العلوي ، الدراسة النسيجية ، الدرجة النسيجية

## Liste des figures

<b>Figure 01.</b> Coupe anatomique simplifiée et schématique d'un sein.....	3
<b>Figure 02.</b> Division mamelonnaire Habituelle.....	4
<b>Figure 03.</b> Représentation schématique des différents types de cancer du sein.....	7
<b>Figure 04.</b> Adénocarcinomes métastasent.....	13
<b>Figure 05.</b> Classification TNM du cancer du sein.....	14
<b>Figure 06.</b> Classification par stade UICC.....	16
<b>Figure 07.</b> Tumorectomie et Mastectomie.....	24
<b>Figure 08.</b> Montage lame lamelle.....	31
<b>Figure 09.</b> Répartition des cas selon l'année d'hospitalisation.....	32
<b>Figure 10.</b> Répartition des cas par tranche d'âge.....	33
<b>Figure 11.</b> Répartition des patientes en fonction du niveau d'étude.....	33
<b>Figure 12.</b> Répartition des patientes selon la profession.....	34
<b>Figure 13.</b> Répartition des patientes en fonction de la région de provenance.....	34
<b>Figure 14.</b> Répartition des patientes en fonction du statut matrimonial.....	35
<b>Figure 15.</b> Répartition des cas selon l'âge des premières règles.....	36
<b>Figure 16.</b> Répartition des cas selon l'âge de la 1 <sup>ère</sup> grossesse.....	37
<b>Figure 17.</b> Répartition des patientes en fonction de l'allaitement.....	37
<b>Figure 18.</b> Répartition des cas en fonction des méthodes de contraception.....	38
<b>Figure 19.</b> Répartition des patients selon le délai de consultation.....	40
<b>Figure 20.</b> Répartition des patients selon le sein touché.....	41
<b>Figure 21.</b> Répartition des patientes en fonction de la localisation de la tumeur.....	41
<b>Figure 22.</b> Répartition des patients selon la taille tumorale « T ».....	42

<b>Figure 23.</b> Répartition des patients selon l'envahissement ganglionnaire «N».....	43
<b>Figure 24.</b> Répartition des patientes selon le type histologique.....	44
<b>Figure 25.</b> Carcinome canalaire infiltrant de grade III .....	44
<b>Figure 26.</b> Carcinome lobulaire infiltrant.....	45
<b>Figure 27.</b> Répartition des cas selon le grade histopronostique SBR.....	45
<b>Figure 28.</b> Répartition des patientes selon la présence d'embolie vasculaire.....	46

## Liste des tableaux

<b>Tableau I.</b> Classification par stade UICC.....	16
<b>Tableau II.</b> Coloration à l'hématoxyline-éosine.....	30
<b>Tableau III.</b> Âge de la ménopause.....	36
<b>Tableau IV.</b> Antécédents médicaux.....	38
<b>Tableau V.</b> Antécédents familiaux.....	39
<b>Tableau VI.</b> Répartition des cas en fonction des signes révélateurs.....	40
<b>Tableau VII.</b> Nature des métastases.....	42
<b>Tableau VIII.</b> Types de traitement chirurgical.....	46

## *Liste des Abréviations*

**QSE** : Quadrant supéro-externe.

**QSI** : Quadrant supéro-interne.

**QIE** : Quadrant inféro-externe.

**QII** : Quadrant inféro-interne.

**PAM**: Plaque aréolo-mamelonnaire.

**FA**: Fibroadénome

**TP**: Tumeur phyllode

**HER** : Human epidermal growth factor receptor

**SBR** : Scarff-Bloom et Richardson

**RH** : Récepteur à hormonosensible.

**RE** : Récepteur à oestrogène.

**RP** : Récepteur à progestérone

**TAM** : Tamoxifène

**IA**: Les inhibiteurs de l'aromatase

**ANA**: Anastrozole

**LET**: Letrozole

**EXE**: Exemestane

**HER2**: Human Epidermal Growth Factor Receptor-2

**VEGFR** :Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

**TNM**: Tumor, Nodes, Metastasis

**UICC** : Union Internationale Contre le Cancer.

**BRCA**: Brest Cancer.

**IMC** : Obésité et Indice de masse corporelle

**ADN** : Acide Désoxyribonucléique.

**CO** : Contraception orale

**IRM** : Imagerie par résonance magnétique

**THS** : Traitement hormonale substitutif

**IMC** : Obésité et Indice de masse corporel

# *Introduction*



## **Introduction**

Le cancer occupe la deuxième place parmi les causes de mortalité dans le monde en 2015. Durant la même année, il a été recensé 17,5 millions de cas et 8,7 millions de décès. Selon les projections, le nombre de cas de cancer par an devrait atteindre 22 millions en 2030 (**Mansour et al., 2020**).

En Algérie, pays en transitions épidémiologique, démographique et nutritionnelle, l'incidence du cancer est en nette progression. En 2015, l'incidence du cancer a atteint 99 cas pour 105 hommes et de 131,8 cas pour 105 femmes. Le cancer du sein est le premier cancer de la femme avec une incidence de 62 cas pour 105 femmes (**Mansour et al., 2020**). C'est le cancer le plus fréquent et la principale cause de mortalité par cancer chez les femmes (**Puddu et Tafforeau, 2005**).

La démarche de dépistage du cancer du sein aboutit à la détection de cancers à forme infra clinique et localisée, cependant dans les pays qui ne priorisent pas les dépistages organisés, le cancer du sein est généralement décelé sous forme avancée, ce qui pose des problèmes spécifiques de prise en charge.

Le cancer du sein métastatique d'emblée est reconnu comme étant une maladie incurable, et dont la prise en charge est palliative. Le but des traitements administrés est alors de contrôler la croissance tumorale pour réduire les symptômes en induisant le moins de toxicités possibles, ceci dans le but d'augmenter la survie en préservant une bonne qualité de vie (**Sibih, 2019**).

Le cancer du sein est devenu aujourd'hui le type de pathologie où la concertation multidisciplinaire est incontournable. Considéré comme une maladie générale, le traitement devra avoir pour but à la fois le contrôle locorégional, par la chirurgie et la radiothérapie, et la prévention ou le traitement des métastases, rôle des traitements systémiques (**Sibih, 2019**).

L'objectif de notre travail est de réaliser une analyse de données épidémiologiques et anatomo-pathologiques de cancer du sein métastatique dans une série de 50 patientes recrutées au service d'oncologie de l'hôpital Dr Benzrjeb dans la wilaya d'Aïn Témouchent, durant une période de 3ans allant de 2019 à 2021.

Le manuscrit s'articule autour de deux parties à savoir une synthèse bibliographique qui est une synthèse de connaissances sur le sein normal et sein pathologique. La partie analyse expérimentale est constituée de deux chapitres, le premier est consacré à détailler le matériel et les méthodes utilisés et le deuxième englobe les résultats obtenus et leur discussion. Enfin du manuscrit, une conclusion générale qui résume les résultats et les perspectives à envisager.

# *Chapitre I*

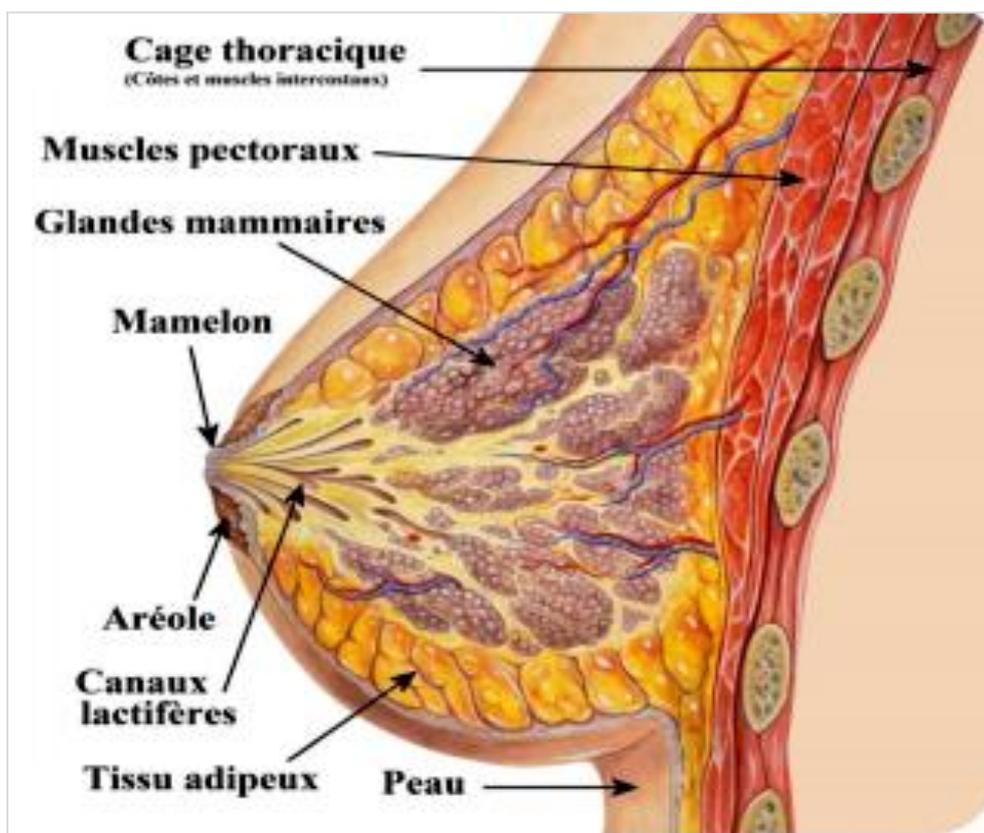
## *Revue Bibliographique*



## 1. Sein normal

### 1.1. Définition

Le sein est une glande exocrine hormono-dépendante qui renferme la glande mammaire, c'est un organe constitué principalement d'un tissu graisseux qui repose sur les muscles pectoraux à l'aide de ligaments appelés ligament de Cooper (figure 1). Chez la femme, sa principale fonction est la lactation. La glande mammaire humaine consiste en une structure tubulo-alvéolaire composite formée par 15 à 25 lobes irréguliers irradiant à partir du mamelon (figure 1). La peau qui entoure le mamelon est appelée l'aréole, elle est pigmentée et contient des glandes sébacées qui s'hypertrophient à la grossesse et prennent alors le nom de tubercule de Montgomery. Les sécrétions de ces glandes participent probablement à la protection du mamelon et de l'aréole lors de l'allaitement. Un canal unique, le canal galactophore, draine chaque lobe par l'intermédiaire d'un orifice propre à la surface du mamelon (figure 1). Juste avant de s'ouvrir à la surface, le canal galactophore forme une dilatation appelée sinus lactifère. Le mamelon contient des travées de muscles lisses orientées parallèlement aux canaux galactophores et circulairement près de sa base. (Adriaenssens *et al.*, 2008).



**Figure 1.** Coupe anatomique simplifiée et schématique d'un sein (Schweitzer, 2008).

## 1.2. Taille

Différentes formes du sein peuvent se voir, il peut être de forme discoïde, conique, piriforme, pédiculé ou surtout semi-sphérique, les diamètres horizontaux et vertical sont d'environ 12cm (le double ou le triple lors de l'allaitement) l'épaisseur est de 5 à 6 cm. la distance bi-mamelonnaire est d'environ 20cm. Les deux seins sont symétriques de façon imparfaite (Ferris *et al.*, 2005).

## 1.3. Anatomie

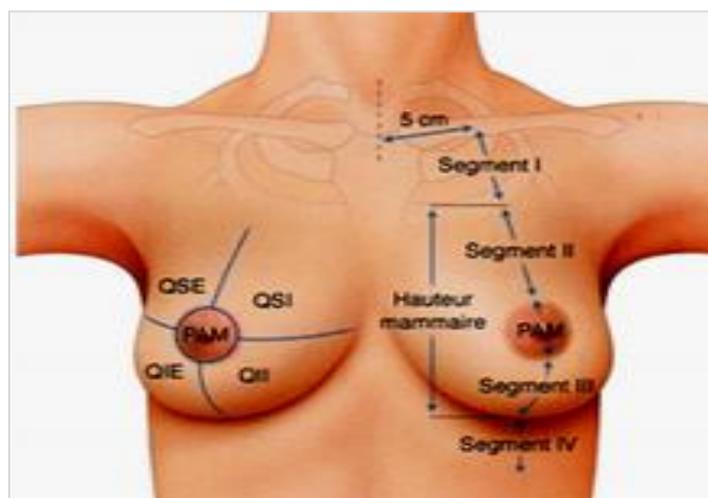
Les seins se situent dans la partie antéro-supérieur du thorax, en avant des muscles grands pectoraux, entre la troisième et la septième côte. Il est divisé en quatre quadrants et une région centrale (figure 2) :

- Quadrant super-externe (QSE)
- Quadrant supéro-interne (QSI)
- Quadrant inféro-externe (QIE)
- Quadrant inféro-interne (QII)

Il est divisé aussi en quatre segments :

- Segment 1 : représenté par la partie thoracique antérieure allant de la clavicule jusqu'à au sillon sus-mammaire
- Segment 2 : s'étendant du sillon sus-mammaire au bord supérieur de la PAM
- Segment 3 : s'étendant du bord inférieur de la PAM au sillon sous-mammaire
- Segment 4 : s'étendant du sillon-mammaire au bord costal.

Plaque aréolo-mamelonnaire(PAM)



**Figure 2.** Division mamelonnaire Habituelle (Fitoussi, 2010).

## 2. Sein pathologie

La pathologie bénigne du sein est très fréquente, survenant à tous les âges et est très importante à connaître pour éviter les problèmes de diagnostic différentiel avec la pathologie maligne.

Elles peuvent concerner le volume :

- Développement insuffisant de la poitrine : micromastie ;
- Hypertrophie de la poitrine : hypermastie, soit des seins trop volumineux, peut entraîner des pathologies squelettes-musculaires ;
- Hypotrophie de la poitrine : aplasie (absence de glande mammaire) Ou amastie (absence totale de seins).

Elles peuvent aussi concerner la forme (seins tubéreux) ou le nombre de seins (Polymastie et polythélie) ( **Madden *et al.*, 2015**).

### 2.1. Pathologies tumorales bénignes du sein

#### 2.1.1. Fibroadénome (FA)

C'est la plus fréquente des tumeurs bénignes du sein avec environ 30 Fibroadénomes/100000 femmes, apparaissant fréquemment chez la jeune femme dans 15 à 30 % des cas. Unique ou multiple, bilatéral dans 10 à 15% des cas. Elle comporte une double prolifération épithéliale et conjonctive d'origine lobulaire. Le tissu fibreux est le composant principal, les structures épithéliales ont la même apparence que dans les autres secteurs du sein. Il n'y a généralement pas de récurrence quand elle est opérée ( **Kané, 2006**).

#### 2.1.2. Tumeur phyllode (TP) du sein

Représente 0,3 à 4% des tumeurs du sein de la femme. Les  $\frac{3}{4}$  des cas surviennent entre 40 et 50 ans ; mais il n'y a pas d'âge préférentiel. Elle est exceptionnelle avant vingt ans contrairement au FA. Elles sont rarement bilatérales et rarement associées au cancer. Le risque de récurrence après intervention est fréquent contrairement au FA (16 à 30% surviennent dans les trois ans après l'intervention) ( **Kané, 2006**).

#### 2.1.3. Adénome

C'est une prolifération épithéliale pure. Le diagnostic est fait par l'histologie au cours d'un geste chirurgical. Il ne présente pas de risque de cancer ( **Kané, 2006**).

#### **2.1.4. Lipome**

Il s'agit d'une prolifération bénigne de tissu graisseux entourée d'une capsule développée dans la lame graisseuse antérieure (**Kané, 2006**).

#### **2.1.5. Papillome**

L'âge moyen de survenu est de 50 à 54 ans ; il est soit unique (papillome solitaire) soit multiple (papillomatose) (**Kané, 2006**).

##### **2.1.5.1. Papillome solitaire ou adénome dendritique**

Souvent proximal, sous aréolaire avec un écoulement spontané ou provoqué important, sans risque de dégénérescence. Il représente 70 à 90% des cas (**Kané, 2006**).

##### **2.1.5.2. Papillomatose**

Il survient à un âge plus jeune (40 ans), plus souvent distale avec atteinte multi focale, écoulement intermittent, à risque de dégénérescence cancéreuse dans 38% des cas ou associée à un cancer. Il représente 10 à 30% des cas). C'est une tumeur bénigne développée à partir des canaux galactophores avec un axe fibro conjonctif recouvert de deux couches de cellules épithéliales (**Kané, 2006**).

### **2.2. Pathologies tumorales malignes du sein**

Les cancers du sein sont majoritairement des adénocarcinomes et majoritairement des carcinomes intracanaux, parfois lobulaires. Leur développement est d'abord *in situ*, puis invasif, puis métastasé.

#### **2.2.1. Cancer *in Situ***

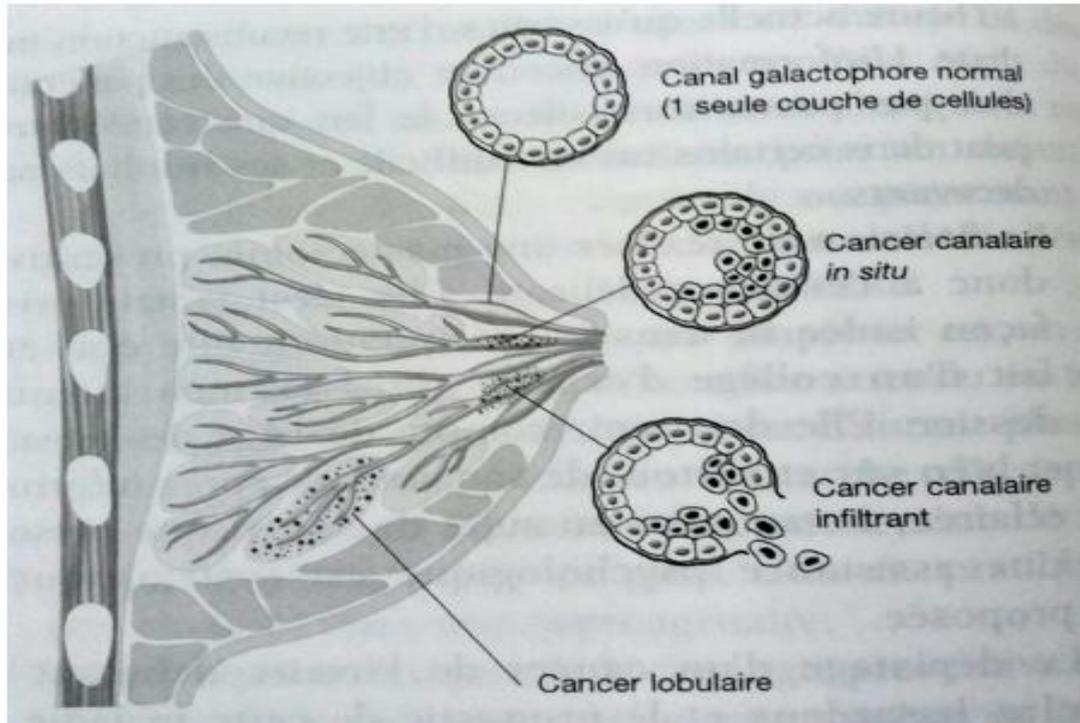
La prolifération épithéliale maligne est dans la lumière soit du canal galactophorique : carcinome intracanaux (85 % à 90 % des carcinomes *in situ*; soit des acini situés dans les lobules : carcinome intralobulaire (10 % à 15%). Mais la membrane basale est toujours respectée (figure 3). Il n'y a pas d'infiltration. (**Loriot et Mordant, 2011**).

#### **2.2.2. Cancer infiltrant**

C'est un cancer envahissant le tissu mammaire en franchissant la membrane basale. Il existe plusieurs types histologiques pour ce cancer.

### 2.2.2.1. Adénocarcinome canalaire infiltrant

C'est le plus fréquent (75 % des cas). Les cellules tumorales s'agencent en travées, en massif et en formation glandulaire (figure 3) (Loriot et Mordant, 2011).



**Figure 3.** Représentation schématique des différents types de cancer du sein (Bicar, 2018).

### 2.2.2.2. Adénocarcinome lobulaire infiltrant

Les cellules carcinomateuses sont agencées en file indienne, avec un aspect en cible autour des canaux galactophores (5 à 10 % des cas). Les noyaux sont réguliers. Le nombre de mitoses est faible. (Loriot et Mordant, 2011).

### 2.2.3. Adénocarcinome tubuleux

Les cellules carcinomateuses s'agencent uniquement en formations glandulaires, les noyaux sont réguliers et le nombre de mitoses est faible. C'est un cancer du bon pronostic (Loriot et Mordant, 2011).

### 2.2.4. Carcinome médullaire

Le stroma est riche en lymphocytes. Il n'existe pas de glandes où de lésions de carcinome intracanalaires. C'est un cancer du bon pronostic (Loriot et Mordant, 2011).

### 2.2.5. Maladie de Paget

C'est un carcinome canalaire *in situ* qui peut se propager à l'aréole ou au tissu du sein plus profond, cliniquement elle se présente comme une croûte qui se forme au niveau du mamelon et de l'aréole avec un érythème sous-jacent (comme pour un eczéma) (**Loriot et Mordant, 2011**).

## 2.3. Histoire du cancer du sein

### 2.3.1. Cancer, une vieille maladie

Le cancer du sein est une pathologie qui existe dans presque toutes les périodes de l'histoire, il est donc aussi ancien que l'existence humaine. Mêmes à l'époque de la préhistoire, nous pouvons trouver des traces de cancers sur les anciens squelettes, sur des momies en Egypte. Cette découverte précoce est due au fait que le sein est l'un des organes le plus facile à voir et à manipuler lors d'une consultation médicale. En effet, la plupart du temps, le cancer du sein se manifeste par des gonflements assez visibles à l'œil nu. Ainsi, la mise en évidence des situations pathogéniques au niveau des seins remontent à l'antiquité (**Bicar, 2018**).

Ce sont les Égyptiens qui ont découvert cette maladie en premier. Les premières descriptions du cancer du sein ont été réalisées en Egypte, inscrit sur des papyrus notamment les papyrus découverts par Edwin Smith et George Ebers. Il s'agit de deux papyrus médicaux bien distincts mais qui proviennent de la même tombe : la nécropole de Thèbes. Ces textes très anciens, décrivent le cancer du sein comme un gonflement qui ne possède pas de traitement. Tout d'abord, le papyrus d'Ebers est l'un des plus anciens, rédigé pendant le règne d'Amenhotep. Il contient de nombreuses informations concernant la pratique de la médecine générale. Il est actuellement conservé à Leipzig. En ce qui concerne le papyrus d'Eden Smith, nous savons que pendant longtemps, il n'a pas été étudié jusqu'à ce qu'il fût offert à la New York Historical Society (NYHS) où James Breasted, un célèbre archéologue mais aussi directeur de l'institut oriental de Chicago traduit ce papyrus médical qui contient la description et le traitement de nombreuses pathologies tels que les plaies, les fractures du crâne, les blessures au niveau du visage, du nez, de la tempe. Ce traité basé sur la traumatologie mais aussi sur la chirurgie contient également la description de la circulation sanguine et donc des notions de physiologie. Il identifie aussi le système digestif avec le foie et la rate mais aussi le système urinaire avec la vessie, les uretères et les reins. Il contient également une pharmacopée rédigée principalement à partir des plantes. « Chaque observation débute par une description clinique suivie du diagnostic et du verdict puis de la

thérapeutique à adopter ». Il est même dit que ce papyrus contient la description de traitement de 8 cas de cancers du sein, guéri en brûlant les boutons au niveau des seins par du feu. Il contient aussi une classification du cancer du sein en détail et même une distinction de cette pathologie avec les maladies inflammatoires (**Bicar, 2018**).

Cependant, il est bien précisé qu'il n'existe pas de traitement pour le cancer du sein. Évidemment, il existe de nombreux autres papyrus apparus à différents moments de l'histoire (Hearst, Berlin, Leyde...) qui ont permis de faire avancer la médecine.

En Inde, il a été également retrouvé lors des fouilles archéologiques, des objets, des documents montrant que de nombreuses recherches concernant les pathologies du sein ont déjà été effectuées à cette époque. Il a même été découvert, qu'à l'époque, les hindous, appliquaient de l'arsenic sur les tumeurs afin de les détruire. La plupart du temps, les personnes mourraient empoisonnées par l'arsenic. Des études sérieuses ont par la suite été lancées pour essayer de comprendre comment cela marchait. Il a été mis en évidence « que l'arsenic détruisait l'oncoprotéine appelée PML/RARA responsable de la maladie, cela provoquait l'élimination des cellules souches leucémiques » (**Bicar, 2018**).

### 2.3.2. Cancer dans l'antiquité

Durant l'antiquité, les choses deviennent plus sérieuses avec les travaux de grands médecins, chercheurs et philosophes de l'époque.

Le père de la médecine moderne, Hippocrate est celui qui a réalisé la description du cancer du col de l'utérus, de la peau, de l'estomac mais aussi de celle du sein. Même le mot « cancer » (en grec *karkinos* et en latin *cancer*) que nous employons toujours au 21<sup>ème</sup> siècle est un terme inventé par Hippocrate au V<sup>ème</sup> siècle avant Jésus-Christ. C'est lui qui en donne donc la première définition. « Il compare le cancer à un crabe par analogie à l'aspect des tumeurs du sein avec cet animal lorsqu'elles s'étendent à la peau. La tumeur est en effet centrée par une formation arrondie entourée de prolongements en rayons semblables aux pattes d'un crabe ». Le mot cancer vient donc du fait de sa ressemblance aux pâtes de crabes lorsqu'ils se propagent au niveau du corps. « Il décrit le carcinome comme étant une tumeur envahissante, conduisant à une mort inéluctable ». Ainsi, le père de la médecine pensait à cette époque que le cancer pouvait toucher la totalité du corps, pouvait se propager et ne pouvait pas être guéri, donc le patient devait mourir de façon inéluctable. D'ailleurs, d'après lui, la chirurgie n'était pas efficace pour traiter cette pathologie. « Les seuls traitements à l'époque consistaient en la

cautérisation, c'est-à-dire l'utilisation de la chaleur ou de produits chimiques pour brûler et détruire les cellules affectées ; et de divers onguents (pommade) » (**Bicar, 2018**).

Cependant, pendant longtemps, l'ablation de tumeur a été réalisée pour traiter les cancers, au début sans anesthésie et sans respect des règles de stérilisation indispensables pour éviter les infections ultérieures. Il est évident que c'était voué à l'échec puisque la plupart des cancers se propagent dans le corps et forment des métastases et lorsque les règles d'asepsie sont négligées, si le patient ne mourrait pas de métastases, il mourrait d'infections, de douleurs...

C'est Leonides (180 ap.J.-C), qui réalise la première mastectomie en découpant avec un scalpel les tissus sains autour du mamelon rétracté. C'est d'ailleurs, lui qui a découvert que la rétraction du mamelon est un signe du cancer du sein (**Bicar, 2018**).

La technique de chirurgie de Leonides fut améliorée par d'autres par la suite comme Mondeville qui écrivit en 1320 « aucun cancer ne guérit, à moins d'être radicalement extirpé tout entier. En effet, si peu qu'il en reste, la malignité augmente dans la racine. »

Avant Leonides, Aulus Cornelius Celsus (25 av. J.-C - 50 ap. J.-C) a réalisé une classification des cancers localisées au niveau des membres supérieurs en fonction de leurs degrés d'évolution. Il définit donc en quelque sorte les stades de la maladie. Pour les cancers du premier degré, il écrivit que ce sont les seuls à pouvoir être traités par chirurgie et les nomma « cacoethes ». Pour ceux qui sont du deuxième et troisième degré et donc pour les carcinomes sans ulcération et les carcinomes avec lésion exubérante, il écrivit qu'il ne fallait pas pratiquer la chirurgie, ni la cautérisation, car cela peut accélérer leurs croissances. Il définit donc les moyens de traitements (excision, cautérisation ou onguent) en fonction du stade du cancer et insiste sur le fait que la chirurgie ne doit être appliquée que pour un stade précoce du cancer du sein (**Bicar, 2018**).

À son tour Galien (130-201 ap. J.-C), un médecin d'Alexandrie, a fait de nouvelles découvertes concernant le cancer du sein. D'après sa théorie, le cancer était dû à un excès de bile noire et donc d'humeur. Ainsi, le traitement passe par l'alimentation, « en l'administration de purges pour dissoudre la bile solidifiée. ». Il conseillait tout de même de passer à la chirurgie si les lésions ne régresaient pas petit à petit. Les théories de Galien furent admises et acceptées telles qu'une doctrine avec très peu d'évolution pendant près de mille ans (**Bicar, 2018**).

### 2.3.3. Médecine arabe et notions de cancer

Les médecins arabes confirmèrent les théories et les observations des grands médecins de l'antiquité.

Tout d'abord, Avicenne ou Ibn Sina, (980-1037), médecin et philosophe, observa également que le cancer se propageait dans le corps en touchant les tissus sains avoisinants. Ceci aboutissait à une perte de sensibilité du membre atteint.

Puis Abdulcassis (1033-1106) conseillait de pratiquer la chirurgie lorsque le cancer est à un stade précoce en n'omettant pas de cautériser les tissus sains qui entourent la tumeur. Il déconseille aussi comme Celsus toute pratique de chirurgie sur une lésion. Il conseille la purge et la saignée (**Bicar, 2018**).

## 2.4. Etapes de la cancérogenèse

Les cancers du sein se développent à partir de l'épithélium du canal galactophore terminal précédant le lobule ou unité ductulolobulaire. Sa genèse est identique à celle des autres cancers (**Housni Alaoui, 2011**).

### 2.4.1. Initiation tumorale

Elle comprend l'intervention d'agents physiques (radiations ionisantes) et de facteurs de prédisposition génétique (gènes BRCA1 et 2) induisant schématiquement deux types de mutations. Il peut s'agir de l'activation d'un protooncogène (gène HER-2) ou l'inhibition d'un anti-oncogène (gène de la p53) (**Housni Alaoui, 2011**).

### 2.4.2. Agents de promotion

Ils favorisent la progression tumorale. Il s'agit de l'état hormonal (essentiellement le taux d'œstrogènes circulants), la contraception hormonale et la nutrition. En effet, plusieurs agents jouent un rôle promoteur dans la genèse des cancers du sein. Ils agissent vraisemblablement en modifiant le terrain hormonal et paraissent susceptibles d'avoir un effet non seulement sur la fréquence de ces cancers, mais aussi sur leur agressivité.

### 2.4.3. Progression tumorale

Les lésions bénignes sont décrites, constituant les étapes successives conduisant au cancer invasif. Il s'agit des états précancéreux. On distingue :

- Hyperplasie simple ou augmentation des assises cellulaires,
- Hyperplasie atypique où on retrouve des anomalies cytologiques,

- Cancer in situ, de type canalaire ou lobulaire, respectant la membrane basale.

L'étape ultime est le franchissement de la membrane basale, définissant les cancers invasifs. La dissémination métastatique est l'évènement le plus important de l'histoire des cancers du sein car elle conditionne la stratégie thérapeutique (Cabarro, 2000).

## **2.5. Modalités d'extension des cancers mammaires**

Le diagnostic des cancers du sein est fait à une date variable selon le siège profond ou superficiel de la tumeur, le volume de la glande, la morphologie de la patiente et la qualité du dépistage. La taille de la tumeur primitive au moment du diagnostic est un facteur important dans la survenue de métastases et le pronostic global de la maladie. Le siège habituel des cancers du sein est le quadrant supéro-externe dans 38,5% des cas, suivi de la région centrale.

### **2.5.1. Extension locale**

À partir des ductules, 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).

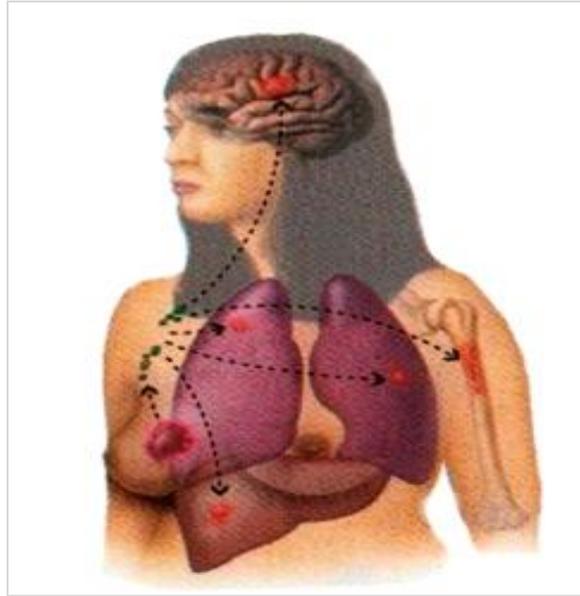
### **2.5.2. Envahissement ganglionnaire**

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

### **2.5.3. 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 (figure 4) (Iwatsuki *et al.*, 2010).

Les îlots cellulaires disséminés dans l'organisme qui sont à l'origine des métastases, constituent la maladie résiduelle infraclinique. Ce concept de cancer du sein, maladie générale, soutient l'utilité des traitements systémiques adjuvants en complément de la chirurgie et de la radiothérapie (Cabarro, 2000).



**Figure 4.** Adénocarcinomes métastasent (Singletary *et al.*, 2003).

## 2.6. Classification TNM

La lettre **T** désigne la tumeur et en décrit l'extension. Il faut préciser que le « T » désigne la classification clinique et non pathologique.

La lettre **N** concerne les ganglions et précise leur atteinte ou non et l'importance de cette atteinte (figure 5).

La lettre **M** indique la présence ou l'absence de métastases à distance (figure 5).

Pour chaque tumeur deux classifications peuvent être données, la classification clinique TNM ou c TNM et la classification histopathologique post-opératoire pTNM (Davin, 2002).

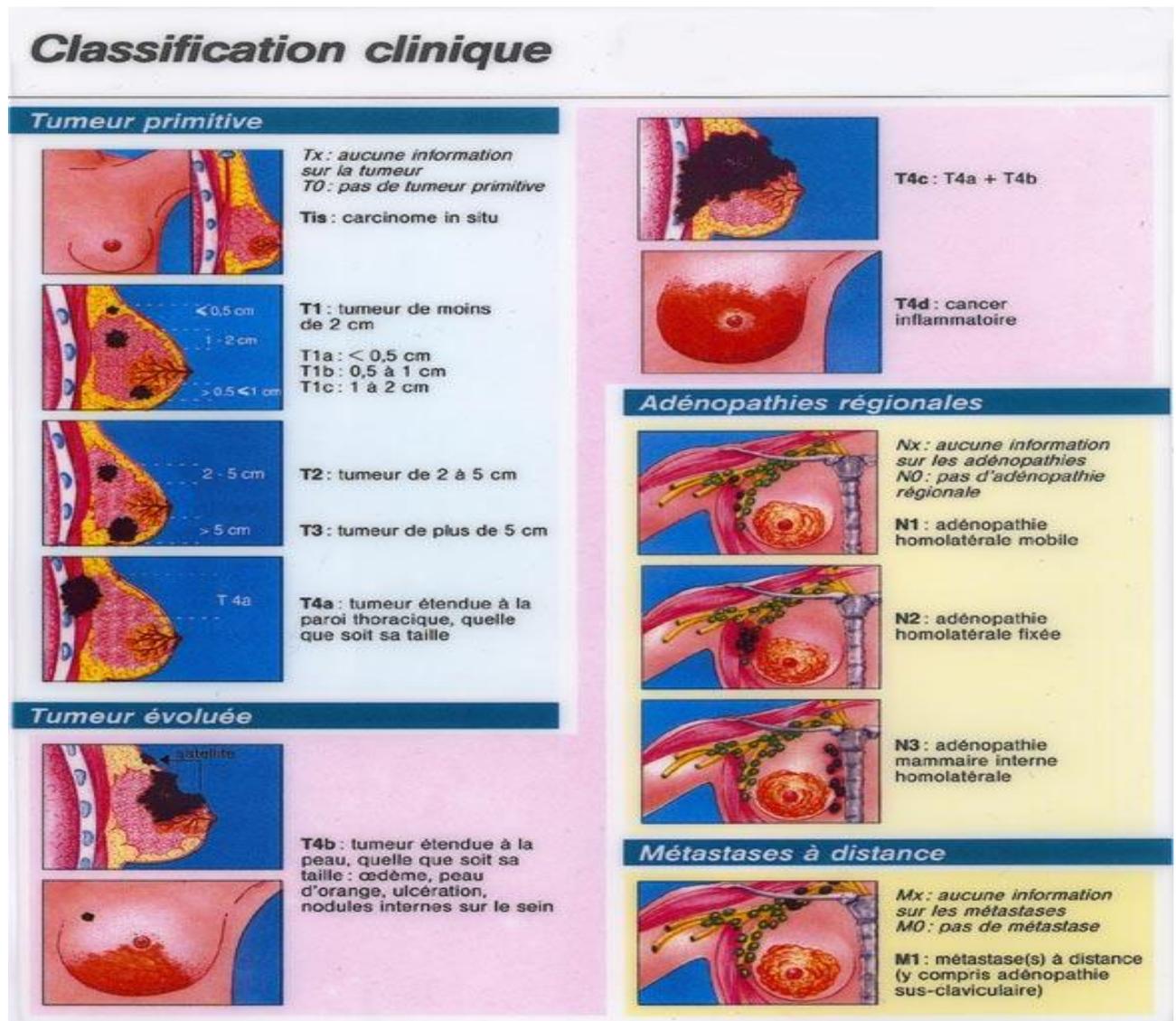


Figure 5. Classification TNM du cancer du sein (Davin, 2002).

### 2.6.1. Classification clinique cTNM

La classification cTNM s'appuie sur les données disponibles en pré-thérapeutique, basées sur l'examen clinique, les biopsies et les examens complémentaires (endoscopie, imagerie). Cette classification permet le choix du traitement (Davin, 2002). Elle permet aux médecins de décrire le stade d'une tumeur au moment du diagnostic.

### 2.6.2. Classification histopathologie post-opératoire pTNM

La classification pTNM complète la classification TNM en tenant compte des renseignements supplémentaires apportés par le geste chirurgical et l'examen histopathologique de la pièce opératoire. Le médecin doit prendre en compte le pT le plus élevé si deux résultats sont à disposition. La définition du pN implique une exérèse appropriée

des ganglions concernés. La classification pM implique un examen histologique de la métastase.

La classification pathologique est utilisée pour décider du choix d'un traitement adjuvant, pour évaluer le pronostic et l'évolution.

### **2.6.3. Classification par stade UICC**

La combinaison TNM indique les stades. Plusieurs stades sont définis dans le cancer du sein (figure 6) :

#### **Au stade «0»:**

La tumeur reste localisée au niveau du canal où elle a pris naissance,

La tumeur est non infiltrante, elle n'a pas dépassé la membrane basale (Tis NOM0).

#### **Au stade « I » :**

La tumeur a 2 cm de diamètre ou moins (T1),

La tumeur ne semble pas s'être étendue au-delà des limites du sein,

Aucun ganglion n'est pas touché (N0),

Il n'y a pas de métastase à distance (M0).

#### **Au stade « II » :**

La tumeur a plus de 2 cm de diamètre et moins de 5 cm (T2) et/ou elle s'est étendue aux ganglions lymphatiques dans l'aisselle du même côté du cancer du sein (N1),

Les ganglions lymphatiques ne sont pas collés (fixés) les uns aux autres. Ils n'adhèrent pas aux tissus avoisinants,

Il existe les stades IIA et IIB.

#### **Au stade « III » :**

La taille de la tumeur a plus de 5 cm de diamètre, soit la tumeur s'est étendue à des ganglions lymphatiques de l'aisselle qui sont collés les uns aux autres ou sont fixés aux tissus avoisinants,

La tumeur, quelque soit sa taille, s'est étendue à la peau, à la paroi du thorax ou aux ganglions lymphatiques mammaires internes (situés derrière le sternum),

Il n'y a pas de signes d'extension aux organes à distance, ni aux ganglions lymphatiques éloignés du sein comme ceux situés sous la clavicule (M0),

Le cancer du sein inflammatoire est classé au stade III, sauf s'il s'est étendu aux organes à distance ou aux ganglions lymphatiques éloignés du sein (stade IV),

Il existe les stades IIIA, IIIB et IIIC.

#### Au stade « IV » :

Le cancer, sans considération de la taille de la tumeur (T1 à T4), a métastasé dans des organes distants comme les os, les poumons ou les ganglions lymphatiques éloignés du sein. (Infocancer, 2018).

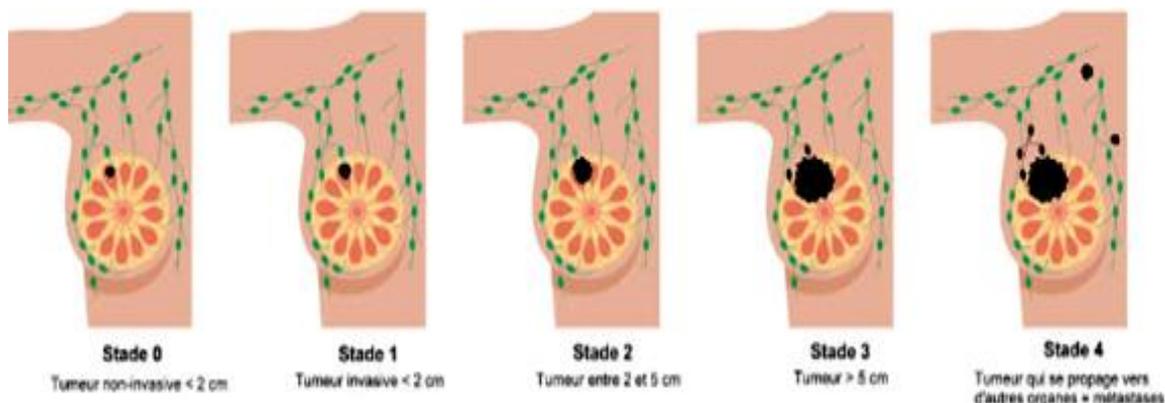


Figure 6. Classification par stade UICC (Thiébaux, 2021).

Les différentes caractéristiques des stades sont résumées dans le tableau 01.

Tableau I. Classification par stade UICC.

Stades UICC	Classifications TNM englobées
Stade 0	Tis N0 M0
Stade I	T1 N0 M0
Stade II A	T0 N1 M0 ; T1 N1 M0 ; T2 N0 M0
Stade II B	T2 N1 M0 ; T3 N0 M0
Stade III A	T0 N2 M0 ; T1 N2 M0 ; T2 N2 M0 ; T3 N1 M0 ; T3 N2 M0
Stade III B	T4 N0 M0 ; T4 N1 M0 ; T4 N2 M0
Stade III C	Tous T N3 M0
Stade IV	Tous T Tous N M1

## 2.7. Grade histologique

Le type histologique du cancer infiltrant a une valeur pronostique reconnue. Le rôle du grade histologique est maintenant largement admis pour les cancers infiltrants ; le système le plus utilisé est le « grade de Scarff Bloom Richardson » (SBR) (Amat *et al.*, 2002), revu par le groupe de Nottingham (Ellis *et al.*, 1992) et repris par l'European Community Working group for Breast Pathology (Puddu et Tafforeau, 2005).

La méthode du *grading* SBR consiste à évaluer trois paramètres morphologiques:

- La formation de tubules
- Le pléomorphisme nucléaire
- La fréquence des mitoses.

Un score allant de 1 à 3 est attribué à chacun de ces paramètres. Les différents scores sont additionnés pour obtenir le grade histologique global.

Grade I = score 3-5,

Grade II = score 6-7,

Grade III = score 8-9.

## 2.8. Facteurs de risque

On connaît aujourd'hui un certain nombre de facteurs de risque du cancer du sein même s'il existe encore des incertitudes quant à l'implication et au poids de plusieurs de ces facteurs (Grosclaude, 2016).

### 2.8.1. Facteurs génétiques Ou héréditaires

Ils Jouent un rôle déterminant dans le risque d'avoir ce cancer. Par exemple, les mutations sur les gènes BRCA1 et BRCA2 (Cayol et Leroy, 2021).

#### 2.8.1.1. Mutation des gènes BRCA1 et BRCA2

On estime qu'environ 2 femmes sur 1000 sont porteuses d'une mutation du BRCA1 ou du BRCA2. Ces deux gènes participent à la réparation des lésions que l'ADN subit régulièrement. La présence de mutations dans l'un de ces deux gènes perturbe cette fonction et fait augmenter fortement le risque de cancer du sein et de l'ovaire. Néanmoins, toutes les femmes porteuses de ces mutations génétiques ne développeront pas systématiquement un jour un cancer du sein.

La mutation de ces gènes augmente le risque de développer :

- Un cancer du sein à un âge jeune, habituellement avant la ménopause. Chez une femme porteuse d'une mutation du BRCA1 ou du BRCA2, le risque de cancer du sein varie de 40% à 80% au cours de la vie, selon les études, le type de gène concerné, l'histoire familiale de cancer du sein, et l'âge.
- Un cancer dans les deux seins (cancer du sein bilatéral) .
- Un cancer de l'ovaire, essentiellement à partir de 40 ans. Ce risque varie selon le gène et l'histoire familiale.

Plus précisément, les mutations des gènes BRCA augmentent les risques de cancers de la manière suivante (**Antoniou *et al.*, 2003**).

### **2.8.2. Antécédents familiaux de cancer du sein**

Quand il y a des antécédents familiaux de cancer du sein, cela signifie qu'une ou plusieurs proches parentes par le sang ont eu ce type de cancer. Il arrive qu'on observe dans certaines familles plus de cas de cancer du sein que ce à quoi on s'attend par hasard. Parfois on ne sait pas exactement si cette disposition familiale est attribuable au hasard, à un mode de vie que des membres de la famille ont en commun, à des gènes transmis des parents à leurs enfants ou bien à une association de ces facteurs (**Nait Behloul, 2018**).

### **2.8.3. Facteurs non génétiques**

#### **2.8.3.1. Âge précoce des premières menstruations**

De nombreuses études montrent que la survenue des premières règles avant l'âge de 12 ans augmente le risque de cancer du sein. Le fondement biologique de cette association correspond à l'exposition précoce et prolongée à l'imprégnation hormonale qui existe durant la période d'activité des ovaires. Cette exposition est considérable lorsque les cycles menstruels sont réguliers. Une telle hypothèse concorde avec les taux d'œstrogènes élevés après les règles, que l'on observe chez les femmes qui ont eu leurs menstruations précocement (**Nait Behloul, 2018**).

#### **2.8.3.2. Ménopause**

Les femmes qui ont leur ménopause après 50 ans présentent un risque accru de cancer du sein, en comparaison avec celles dont les menstruations cessent précocement. Le risque de cancer du sein augmente d'environ 3 %, pour chaque année supplémentaire, à partir de l'âge présumé de la ménopause. Cette association entre l'âge et le risque de cancer du sein est

similaire, que la ménopause soit survenue naturellement, ou qu'elle résulte d'une ovariectomie bilatérale. Le mécanisme par lequel la ménopause tardive augmente le risque de cancer du sein semble le fait d'une production prolongée des hormones ovariennes (**Nait Behloul, 2018**).

### **2.8.3.3. Contraceptifs oraux**

Le risque de cancer du sein est augmenté d'environ 25 % chez les femmes utilisant couramment les contraceptifs oraux. Cependant, cet accroissement de risque chute dès l'arrêt de la consommation, de sorte que, l'utilisation de ces médicaments, tard dans la vie reproductive, entraîne une augmentation relative du risque de cancer du sein au moment où le risque naturel devient appréciable. Ainsi, plus les contraceptifs oraux seront utilisés tardivement, plus le nombre de cas de cancer du sein qui en résulteront sera important (**Nait Behloul, 2018**).

### **2.8.3.4. Traitement hormonale substitutif (THS)**

Le THS de la ménopause est prescrit pour pallier la diminution du niveau des hormones ovariennes circulantes. Les femmes sous THS présentent un risque augmenté de cancer du sein, si on les compare aux femmes qui ne l'ont jamais utilisé et le risque de cancer du sein augmente avec la durée d'utilisation. Cependant, le risque attribuable (effet réel du THS) diminue dès l'arrêt du traitement. Un des mécanismes par lesquels le THS influence le risque de cancer du sein est qu'il retarde les effets de la ménopause (**Nait Behloul, 2018**).

## **2.8.4. Facteurs sociodémographiques**

### **2.8.4.1. Age et sexe**

Le risque d'avoir un cancer du sein augmente avec l'âge même s'il peut atteindre des femmes à des âges très différents. Le risque de cancer du sein chez les jeunes femmes est peu élevé. Environ 10% des cas de cancer du sein se manifestent chez les femmes âgées de moins de 35 ans et près de 20% avant 50 ans. Le cancer du sein se développe le plus souvent autour de 60 ans. Près de 50% des cancers du sein sont diagnostiqués entre 50 et 69 ans et environ 28% sont diagnostiqués après 69 ans. Plus de 99 % des cancers du sein sont diagnostiqués chez les femmes (**VIDAL, 2020**).

### **2.8.4.2. Consommation de TABAC**

La consommation de TABAC est associée à une augmentation du risque de plusieurs cancers dont le cancer du sein. De récentes études ont montré que des femmes exposées au

tabagisme passif (dont l'entourage consomme du tabac) ont un risque de cancer du sein inférieur à celles qui sont exposées au tabagisme actif (qui consomme elle-même du tabac) mais tout de même plus élevé que le risque de femmes jamais exposées au tabac. (**Afsset, Inserm, 2008**).

#### **2.8.4.3. Consommation d'alcool**

La consommation de boissons alcoolisées est associée à une augmentation du risque de plusieurs cancers dont le cancer du sein. Elle augmenterait les taux d'œstrogène qui joue lui-même un rôle important dans le développement des cellules du cancer du sein. L'augmentation de risque de cancers du sein est significative dès une consommation moyenne d'un verre par jour. Des études de référence attribuent 17% des cancers du sein à la consommation d'alcool régulière, même modérée (**Institut National du Cancer, 2021**).

#### **2.8.4.4. Activité physique**

Est associée à une diminué L'activité physique, qu'elle soit professionnelle, domestique ou de loisirs joue un rôle protecteur reconnu dans la survenue du cancer du sein Sur le plan biologique, l'activité physique permet la réduction de la production d'œstrogènes et le maintien de l'équilibre énergétique. L'activité physique modérée (30 à 60 minutes au moins 4 fois par semaine) diminue le risque de cancer du sein d'environ 35 %, surtout chez les femmes ménopausées (**Nait Behloul, 2018**).

#### **2.8.4.5. Alimentation**

L'alimentation pourrait aussi jouer un rôle dans le risque de développer un cancer du sein. On va éviter autant que possible ce qui va concourir à l'obésité, au syndrome métabolique, au diabète (sucres rapides, graisses transformées...). L'idéal est d'opter pour un régime modérément calorique, plutôt de type méditerranéen, riche en légumes, en fibres, en flavonoïdes et en bons acides gras (**David et al., 2020**).

#### **2.8.4.6. Obésité et Indice de masse corporelle (IMC)**

L'obésité est défini par un indice de masse corporelle  $> 30 \text{ kg/m}^2$ ) a un effet controversé, elle augmente le risque de cancer du sein d'environ 50 % chez les femmes ménopausées, la production d'estrogènes est stoppée dans les ovaires mais elle se poursuit dans les tissus adipeux. L'excès de tissu adipeux entraîne l'augmentation de la production et le prolongement du temps d'exposition aux hormones stéroïdiennes Le tissu adipeux est également un site de stockage et de métabolisme des stéroïdes sexuels. Après la ménopause, l'aromatation des

androgènes dans le tissu adipeux est l'une des plus considérables sources d'estrogènes circulants (Nait Behloul, 2018).

## 2.9. Diagnostic

Diagnostic et dépistage du cancer du sein regroupent les mêmes techniques puisque le dépistage permet le diagnostic du cancer du sein. En effet, le dépistage permet un diagnostic précoce du cancer du sein mais cela n'est pas suffisant pour classer un cancer et mettre en place un protocole de prise en charge. Il faut d'autres méthodes afin de « confirmer » le diagnostic d'un cancer du sein. Il y a deux bilans qui sont réalisés lorsqu'un patient consulte son médecin avec l'inquiétude d'avoir un cancer du sein : le bilan initial et le bilan d'extension comportant chacun différents examens permettant de confirmer le diagnostic du cancer du sein, de déterminer son agressivité, de connaître les facteurs de risque des patientes mais aussi leur situation actuelle (maladies, traitements...) qui pourraient éventuellement contre-indiquer certains traitements. Ainsi, ces examens permettront surtout de déterminer le traitement le plus approprié au patient afin d'assurer une prise en charge optimale.

Le bilan initial est celui qui débute avec une consultation médicale, des examens de mammographies et d'échographies, des biopsies, des examens anatomopathologiques mais aussi une IRM mammaire dans certains cas.

Le bilan d'extension est celui qui permettra de confirmer l'agressivité d'un cancer du sein en recherchant des métastases avec des examens tels qu'une scintigraphie osseuse, une IRM, le TEP-Scan, des analyses sanguines (Bicar, 2018).

### 2.9.1. Consultation médicale

Suite à un test de dépistage qui a permis d'identifier des anomalies au niveau des seins, que ce soit par mammographie de dépistage ou alors par l'autopalpation, le patient doit consulter un médecin spécialisé dans ce domaine. Cette consultation se déroule en deux étapes : un entretien et un examen clinique.

Lors de l'entretien, le médecin va essayer de collecter le maximum d'informations qui pourront l'aider dans l'identification d'une éventuelle tumeur. Il va interroger la patiente au sujet de ses symptômes, des facteurs de risque qu'il a (prise d'alcool, surpoids, tabac, prise de pilule, alimentation), ses antécédents personnels et familiaux. Tout ce questionnement lui permettra de définir le contexte, l'évolution de la tumeur. Le médecin essaiera également de dater la tumeur à partir de ces informations. Si une forme familiale est détectée, il orientera la patiente vers une consultation oncogénétique (Bicar, 2018).

Suite à l'entretien, le médecin effectue un examen clinique qui lui permettra de définir la taille, la mobilité, la localisation de la tumeur mais aussi l'aspect de la peau et la forme du mamelon et de l'aréole. Il essaiera également de rechercher des ganglions anormaux et une éventuelle formation de métastases qui se manifestent essentiellement par des douleurs osseuses pour le cancer du sein.

Par ailleurs, cette consultation médicale doit être réalisée chaque année pour toutes les femmes à partir de 25 ans en guise de dépistage du cancer du sein (**Bicar, 2018**).

### 2.9.2. Mammographie

Il s'agit d'une technique qui, en utilisant les rayons X permet d'obtenir des clichés du sein. Elle permet en effet d'observer l'intérieur du sein et donc de détecter la présence d'anomalies. Cette radiographie des seins peut être effectuée non seulement en dépistage (comme nous l'avons vu un peu plus haut) mais aussi en diagnostic. La mammographie de dépistage est effectuée tous les deux ans à partir de 50 ans même en l'absence de symptômes, donc dans le cadre d'un programme de dépistage.

La mammographie de diagnostic est celle qui est réalisée lorsque les patientes présentent des symptômes du cancer du sein ou ont des « boules » au niveau de leurs seins. Le but est de rechercher si ce nodule est un simple kyste ou alors une tumeur. S'il ne s'agit pas de kyste, une biopsie sera effectuée par la suite pour confirmer le cancer du sein (**Bicar, 2018**).

### 2.9.3. Échographie mammaire

Il s'agit d'un examen simple, fiable, rapide, non irradiant et donc non invasif qui complète la mammographie. Elle est en général effectuée lorsque des lésions sont identifiées avec une mammographie ou lorsque la patiente possède des seins denses ou encore si elle est jeune. Chez la femme enceinte, il s'agit également de la technique de référence puisqu'elle n'expose pas aux rayons X. Certains médecins, chercheurs, estiment même qu'il s'agit d'un examen qui doit être effectué de façon systématique d'autant plus que certaines tumeurs sont parfois identifiées par l'échographie et non la mammographie.

L'échographie permet de distinguer le solide du liquide et d'établir par la suite une classification des lésions. Ainsi, elle fera la différence entre un kyste et un nodule, donnera des indications sur l'anomalie (hypo ou hyperéchogène) et permet aussi d'observer une tumeur dans ses trois dimensions (**Bicar, 2018**).

#### **2.9.4. Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)**

Il s'agit d'un examen non-irradiant qui est utilisé en seconde intention dans le cas où la mammographie et l'échographie ne suffisent pas à diagnostiquer un cancer du sein. Ce sont des ondes électromagnétiques qui permettent d'obtenir un cliché de la zone que l'on veut étudier. Ces clichés sont transmis à un ordinateur qui permet le diagnostic (**Bicar, 2018**).

#### **2.9.5. Biopsie**

La plupart des techniques de diagnostic du cancer du sein ne sont pas à elles-mêmes suffisantes pour confirmer la présence d'une tumeur. Lorsque les radiologues ne sont pas sûrs de l'interprétation des clichés, il faut effectuer une biopsie. C'est elle qui confirmera ou alors infirmera l'hypothèse d'un cancer du sein. Il existe plusieurs biopsies, et le type de biopsie à pratiquer dépendra à chaque fois de l'aspect de la tumeur mais aussi de la situation clinique de la patiente. Le but étant à chaque fois d'observer les lésions avec un microscope (**Bicar, 2018**).

#### **2.10. Traitement**

Le traitement du cancer du sein nécessite une coordination étroite entre différentes disciplines médicales et paramédicales car il associe, en fonction des besoins, chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie et nouveaux traitements ciblés. Ces différents traitements peuvent être utilisés seuls ou, plus souvent en association.

Le choix d'un traitement particulier dépend de différents facteurs, dont les plus importants sont :

- Le type de cancer du sein ;
- L'envahissement ou non des ganglions ;
- La présence ou non de récepteurs hormonaux à la surface des cellules cancéreuses
- La présence ou non de métastases dans d'autres organes
- L'âge de la personne et son état général (**Petiot et Herisson, 2002**).

##### **2.10.1. Traitement locorégionale**

Chez des patientes en état de rémission de leur maladie métastatique, un traitement locorégional du sein peut être envisagé par chirurgie et/ou radiothérapie. Des études rétrospectives ont montré que l'exérèse de la tumeur mammaire chez des patientes métastatique sélectionnerait améliorerait la survie (**Badwe et al., 2013**).

## 2.10.2. Traitement chirurgical

Concernant le traitement chirurgical, la conservation mammaire est privilégiée, le choix entre une mastectomie partielle ou totale étant fait en fonction des possibilités d'exérèse en berges saines. En cas de mastectomie totale, la reconstruction mammaire immédiate n'est pas recommandée si une radiothérapie ou une chimiothérapie postopératoire est prescrite. L'exploration chirurgicale des ganglions axillaires est systématique en cas de cancer invasif (Gustave Roussy, 2014).

### 2.10.2.1. Chirurgie conservatrice

Mastectomie partielle (tumorectomie ou quadrantectomie) (figure 7). Elle consiste à retirer la tumeur et une petite quantité des tissus qui l'entourent, de façon à conserver la plus grande partie du sein. Un ou plusieurs clips radio-opaques sont laissés en place lors de l'intervention et permettent de guider l'irradiation postopératoire (Gustave Roussy, 2014).

### 2.10.2.2. Chirurgie non conservatrice

Mastectomie totale (figure 7), elle consiste à retirer la totalité du sein, y compris l'aréole et le mamelon. La femme est informée des modalités techniques de la reconstruction mammaire. En cas de mastectomie totale, si une radiothérapie et/ou chimiothérapie postopératoires sont indiquées, la reconstruction immédiate n'est pas recommandée (Gustave Roussy, 2014).

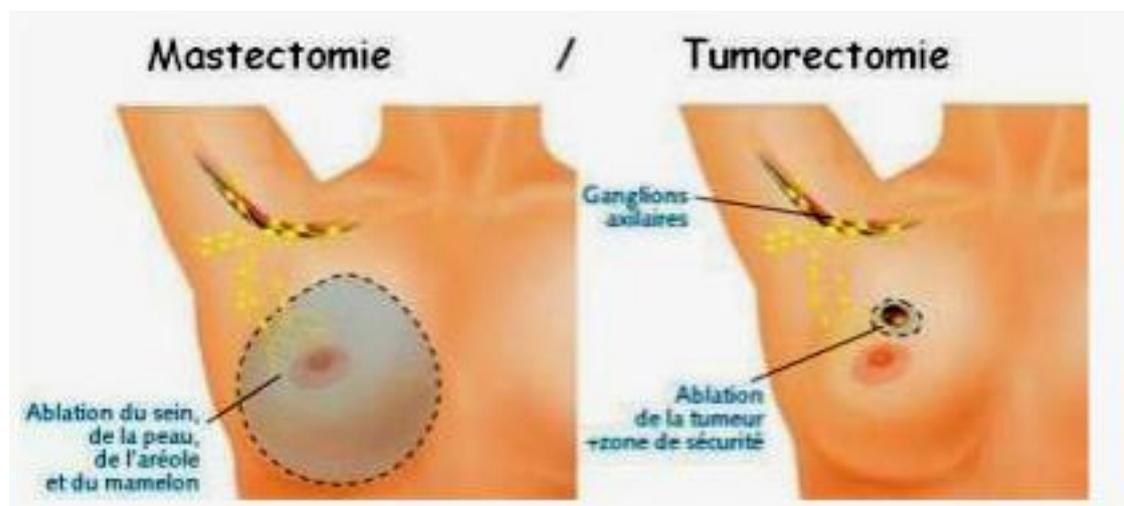


Figure 7. Tumorectomie et Mastectomie (Couturaud *et al.*, 2011).

### 2.10.2.3. Radiothérapie

La radiothérapie fait parties du traitement locorégional habituel du cancer du sein. Elle est aussi utilisée pour le traitement des métastases osseuses ou cérébrales de ce cancer. Les radiations induisent la formation de radicaux libres au sein du matériel cellulaire, ces radicaux libres induisent eux-mêmes des coupures sur les brins d'ADN et donc une mort cellulaire. Elle est fragmentée en séances quotidiennes a raison de quatre a cinq séances par semaine ; la radiothérapie se déroule donc généralement sur une période de six a sept semaines (**Laueriere, 2006**).

### 2.10.3. Traitements systémiques

En phase métastatique, les choix du traitement sont guidés par :

- ✓ Le statut HER et des récepteurs hormonaux de la tumeur et des métastases ;
- ✓ La durée de l'intervalle libre sans rechute ;
- ✓ L'existence de symptômes ou pas ;
- ✓ Les traitements antérieurs effectués ;
- ✓ L'état général du patient, ses préférences.

#### 2.10.3.1. Chimiothérapie

La chimiothérapie est l'utilisation de médicaments anticancéreux agissant sur les mécanismes de la division cellulaire. Elle est prescrite pour les carcinomes *in situ* en détruisant ou en empêchant les cellules cancéreuses de se multiplier. En fonction des substances utilisées, il existe différents modes d'action : certains médicaments empêchent la division cellulaire et d'autres bloquent le cycle de croissance des cellules. Ces médicaments sont administrés aux patientes par voie orale, ou par perfusion intraveineuse. Elle doit être débutée 2 à 6 semaines après la chirurgie. Les études ont montré qu'au delà de 8 semaines, la chimiothérapie serait moins efficace (**Arnaud et al., 2013**).

##### 2.10.3.1.1. Chimiothérapie adjuvante

Une chimiothérapie adjuvante est classiquement recommandée après le traitement chirurgical quand il existe au moins l'un des facteurs péjoratifs suivants : une atteinte métastatique ganglionnaire axillaire, une taille tumorale supérieure ou égale à 2 cm, un grade histologique élevé (SBR II ou III), l'absence d'expression des récepteurs hormonaux, un âge au diagnostic de moins de 35 ans (**Arnaud et al., 2013**).

### 2.10.3.1.2. Chimiothérapie néo-adjuvante

C'est une chimiothérapie qui précède l'acte chirurgical. Elle est réalisée en cas de tumeur trop volumineuse afin de diminuer la taille tumorale et permettre une chirurgie conservatrice ou en cas de tumeur inflammatoire. Le type de protocoles est à adapter à l'âge physiologique de la patiente (Arnaud *et al.*, 2013).

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

- ✓ Prise de poids, fatigue ;
- ✓ Anémie, leucopénie, thrombopénie, perturbation du bilan hépatique ;
- ✓ Perte d'appétit, nausées ou vomissements, constipation ou diarrhée,
- ✓ Stomatites, aphtes ;
- ✓ Ongles abîmés ;
- ✓ Perturbation du cycle menstruel, aménorrhée, infertilité ;

### 2.10.3.2. Hormonothérapie

Une hormonothérapie est indiquée dans le traitement adjuvant des cancers du sein hormonosensibles. Une tumeur est considérée comme hormonosensible (RH+) lorsque les cellules tumorales expriment des récepteurs pour les œstrogènes (RE+) et/ou pour la progestérone (RP+). Environ 70% des tumeurs du sein sont hormonosensibles (Namer *et al.*, 2005).

#### 2.10.3.2.1. TAMOXIFÈNE

L'hormonothérapie adjuvante de référence a longtemps été le TAMOXIFÈNE (TAM) aussi bien chez la femme non ménopausée que chez la femme ménopausée. Le TAM est un anti estrogène prescrit à la dose de 20mg/j. L'efficacité de cette molécule est étudiée régulièrement depuis 20 ans. Le TAM permet une diminution du risque annuel de rechute de 41%, risque annuel de décès de 34% observée encore 15 ans après le diagnostic, indépendamment de l'âge, du statut ménopausique, du statut ganglionnaire et de l'administration d'une chimiothérapie adjuvante. Le TAM en adjuvant permet également une diminution de 39% du risque de cancer controlatéral. Récemment, le TAM a été mis au second plan chez les patientes ménopausées par l'arrivée des inhibiteurs de l'aromatase (Geffroy, 2010).

### 2.10.3.2.2. Inhibiteurs de l'aromatase

L'aromatase est l'enzyme responsable de la conversion des précurseurs stéroïdiens sexuels en œstrogènes. Les inhibiteurs de l'aromatase (IA) inhibent puissamment la conversion des précurseurs surrenaliens en œstrogènes au niveau des tissus périphériques. Les molécules commercialisées sont les suivantes :

- ✓ ANASTROZOLE (ANA) 1mg/J
- ✓ LETROZOLE (LET) 2,5mg/j
- ✓ EXEMESTANE (EXE) 25mg/j

L'ensemble des études publiées à ce jour) montre que les IA sont supérieurs au TAM en terme de survie sans récurrence et de survie sans métastase chez les patientes ménopausées, qu'ils soient prescrits d'emblée ou après 5 ans de TAM (**Geffroy, 2010**).

Les arthralgies et l'ostéoporose ont été les principaux effets secondaires observés (**Bergerat, 2007**).

### 2.10.3.3. Les soins palliatifs

Les soins palliatifs sont des soins actifs délivrés dans une approche globale de la personne atteinte d'une maladie grave, évolutive ou terminale. Ils visent à améliorer la qualité de vie et non pas à obtenir la guérison. Les soins palliatifs et l'accompagnement sont pluridisciplinaires. Médecins, infirmiers, psychologues, kinésithérapeutes, assistants sociaux, sont notamment amenés à intervenir et leur coordination est indispensable. Ils s'adressent au malade en tant que personne, à sa famille et à ses proches, à domicile ou en institution (**Ferhat, 2016**).

### 2.10.4. Thérapies ciblées

Les thérapies ciblées sont une classe innovante de médicaments anticancéreux : à l'inverse de la chimiothérapie, elles agissent spécifiquement sur les cellules cancéreuses en ciblant une caractéristique propre à celles-ci, ou plus fréquente chez elles que dans les cellules saines. Ce type de traitement permet d'obtenir une meilleure efficacité, tout en réduisant le risque d'effets indésirables. Les molécules sont le trastuzumab (Herceptin®) ou le lapatinib (qui ciblent les cellules cancéreuses qui produisent en trop grande quantité la protéine **HER2** ou Human Epidermal Growth Factor Receptor-2), le bévécizumab (qui bloque les récepteurs **VEGFR** (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor) qui favorisent le développement des néovaisseaux).

Les thérapies ciblées sont utilisées seules, après une radiothérapie, ou en association avec 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 (**EPS, 2015**).

# *Chapitre II*

## *Matériel et Méthodes*



## 1. Matériel et méthodes

Notre travail expérimental a été réalisé au niveau du service d'oncologie médical de l'établissement hospitalier Dr Benzerdjeb Ain Témouchent durant une période s'étalant de 03/04/2021 à 15/04/2021. Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive de 50 cas de cancer du sein métastatique répartis en 50 femmes.

## 2. Recueil et nature des données

La collecte des données à partir de dossiers médicaux nous a permis de déterminer les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et anatomo-pathologiques des cancers du sein métastatique.

Les patientes atteintes de cancer du sein ont été prises en charge au service d'oncologie médicale pour subir différents modes thérapeutiques, principalement la chimiothérapie. Les variables étudiées ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des malades à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie, cette dernière a fait l'objet d'une analyse statistique par le biais d'un logiciel spécialisé dans le traitement des données expérimentales "EXCEL".

Les résultats obtenus sont présentés dans les différents tableaux et figures selon les paramètres considérés à savoir : âge de la patiente, profession, niveau d'étude, situation familiale, âge des premières règles, âge de la ménopause, pathologies mammaire, antécédents familiaux, type histologique de la tumeur, classification TNM et classification SBR.

## 3. Étude histopathologique

La tumeur et/ou les ganglions, retirés suite à une intervention chirurgicale, sont transmis au service d'anatomopathologie pour être analysés.

L'examen macroscopique est une des étapes essentielles de l'examen anatomopathologique d'un prélèvement de chirurgie thoracique. il 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'examen microscopique permet la confirmation du type de la tumeur.

Les échantillons examinés au laboratoire d'anatomie pathologique représentent des biopsies ou bien des prélèvements réalisés sur des pièces opératoires, dans les deux cas les prélèvements tissulaires doivent être préalablement fixés. Le fixateur le plus couramment utilisé est le formol dilué à 10%. Le but de cette étape est de garder les constituants cellulaires

dans un état aussi voisin de l'état vivant. La fixation devrait être immédiate ou au moins très rapide après l'acquisition de l'échantillon. Ensuite les échantillons sont déshydratés par le passage dans sept bains d'alcool à degré croissant. Puis ils sont éclaircis dans trois bains de xylène, et inclus dans deux bains de paraffine liquide à 56°C. Enfin, les échantillons sont mis en bloc pour fournir un support externe pendant et après la coupe avec le microtome.

Les blocs solides de paraffine contenant le tissu sont coupés grâce à un microtome, les coupes forment un ruban de 5 µm d'épaisseur qui sera étalé par la suite dans un bain marie à 44°C, enfin le ruban étalé est récupéré directement sur une lame codée qui sera déparaffinée à l'étuve à 62°C pendant deux heures.

La préparation des échantillons pour l'examen microscopique se fait par le biais d'une double coloration à l'hématoxyline-éosine (tableau 02). L'Hématoxyline est une solution basique qui donne une couleur bleue-violette au noyau, par contre, l'éosine est une solution acide qui colore le cytoplasme en rose.

**Tableau II.** Coloration à l'hématoxyline-éosine (Snell et Watson, 2006).

	Durée de chaque bain
<b>Déparaffinage</b> Xylène ou Toluène	2 min
<b>Réhydratation</b> Alcool à 100°	2 min
Alcool à 95°	2 min
Alcool à 75°	2 min
<b>Rinçage</b> Eau distillée	10 sec
<b>Coloration</b> Hématoxyline de Harris	5 min
<b>Rinçage</b> Eau distillée	10 sec
<b>Décoloration</b> Acide chlorhydrique	8 sec
Carbonate de lithium	10 sec
<b>Rinçage</b> Eau distillée	10 sec

Alcool à 95°	1 min
<b>Coloration</b> Eosine alcoolique à 100°	10 sec
<b>Déshydratation</b> Alcool à 100° Alcool à 100°	2 min 2 min
<b>Eclaircissement</b> Xylène ou Toluène	2 min

Le montage lame/lamelle sert à protéger les coupes histologiques colorées, la lamelle est fixée grâce à une colle biologique appelée Eukitt (figure 8). Enfin, l'analyse microscopique des lames est pratiquée par un médecin anatomopathologiste.



**Figure 8.** Montage lame lamelle (Sadouk et Menad, 2019).

# *Chapitre III*

## *Résultats et Discussion*



## 1. Description de la population étudiée

### 1.1. Année de diagnostic

D'après nos résultats (figure 9), le nombre maximal des cas a été enregistré en 2020 avec 58% suivi de 2019 avec 28%, enfin nous avons noté que 20% de notre série de cas a été hospitalisée en 2021.

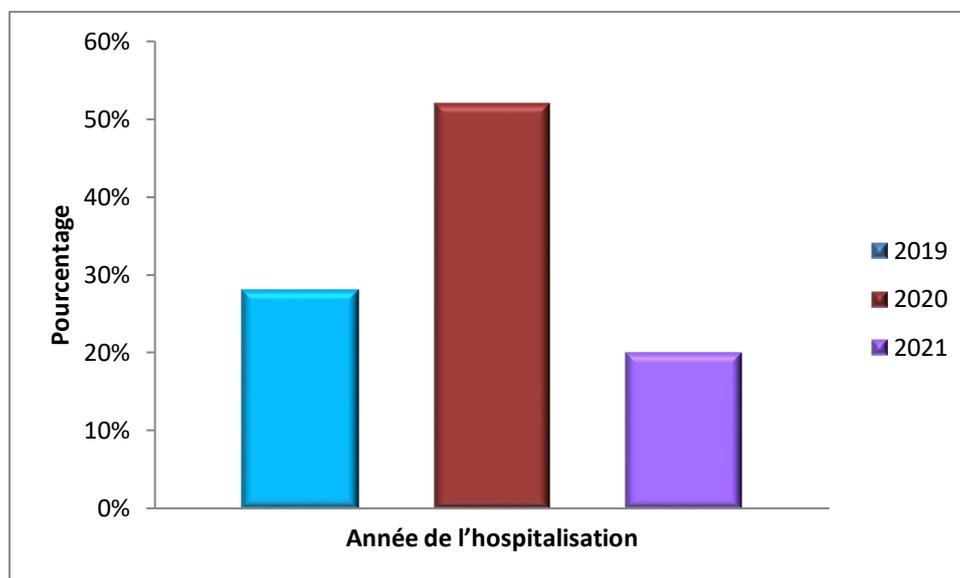
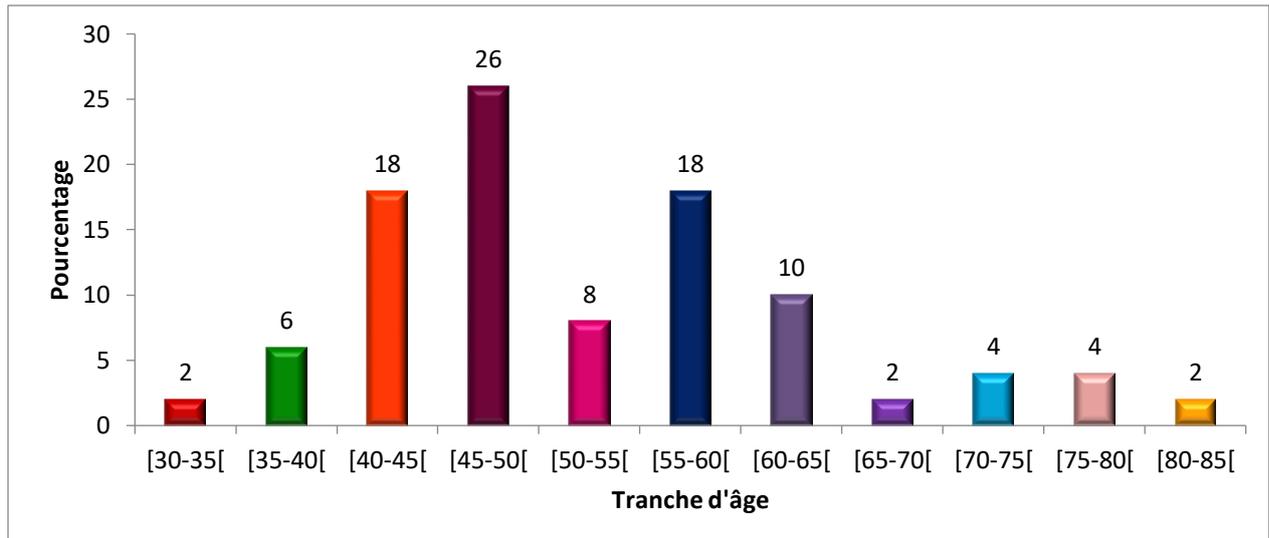


Figure 9. Répartition des cas selon l'année d'hospitalisation.

### 1.2. Âge

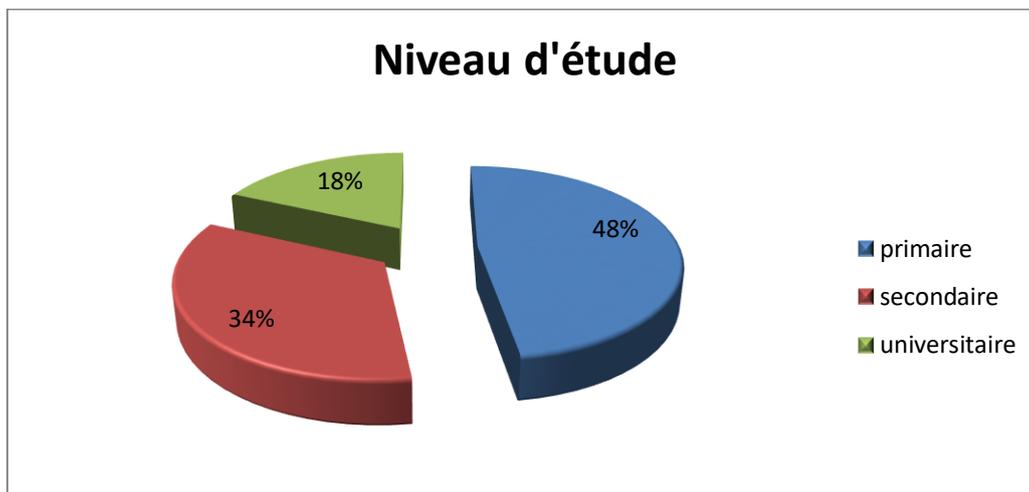
Le cancer du sein est une maladie qui affecte le plus souvent les femmes âgées en raison de l'accumulation de nombreux facteurs contributifs tels que l'hormonothérapie substitutive et l'obésité. La figure 10 représente la répartition des patientes par tranche d'âge avec des extrêmes allant de 32 à 82 ans. Nous avons noté que la tranche d'âge la plus touchée est de 45 à 50 ans avec 26%, suivie de 40 à 45 et 55 à 60 ans avec 18% pour chaque classe. Nos résultats sont cohérents avec l'étude réalisée au Mali par **Traoré (2008)**, qui avait conclu que la tranche d'âge la plus touchée est de 45 à 54 ans avec 23% des patientes. **Mansouri (2017)** avait noté que la tranche d'âge la plus touchée est de 40 à 50 ans est l'âge médian de sa série d'étude est de 47 ans. Selon **Khaldi (2018)**, la tranche d'âge la plus touchée était observée chez les patientes ayant plus de 40 à 59 ans avec 63,4%. **Sibih (2019)** avait enregistré une moyenne d'âge de 54,1 ans avec une tranche d'âge la plus touchée de 50 à 60 ans.



**Figure 10.** Répartition des cas par tranche d'âge.

### 1.3. Niveau d'étude

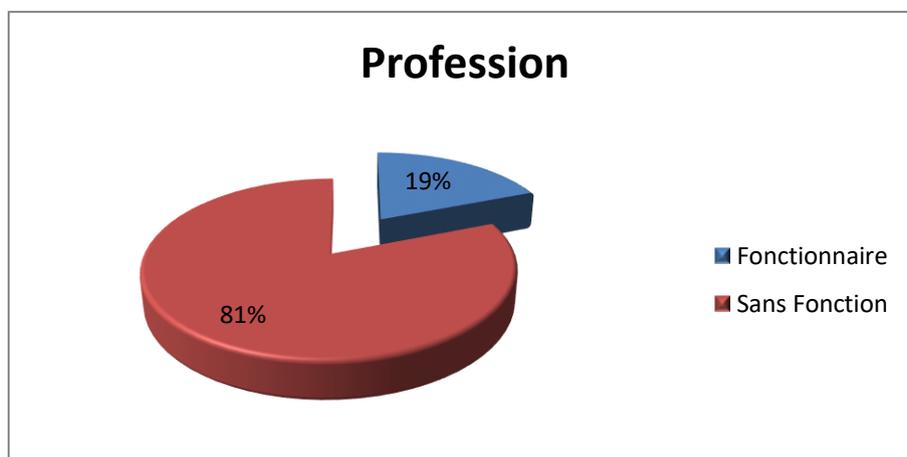
Le niveau d'étude enregistré pour la moitié des patientes est le niveau primaire avec 48%, suivi du niveau secondaire avec 34%, tandis que le niveau d'études universitaire a représenté le plus faible pourcentage avec 18% (figure 11). Une série de cas de cancer métastatique étudiée au Maroc par **Sibih (2019)** avait montré que 13 patientes étaient illettrées (68,4 %) contre 6 patientes (31,6%) ayant un niveau primaire ou collège.



**Figure 11.** Répartition des patientes en fonction du niveau d'étude.

#### 1.4. Profession

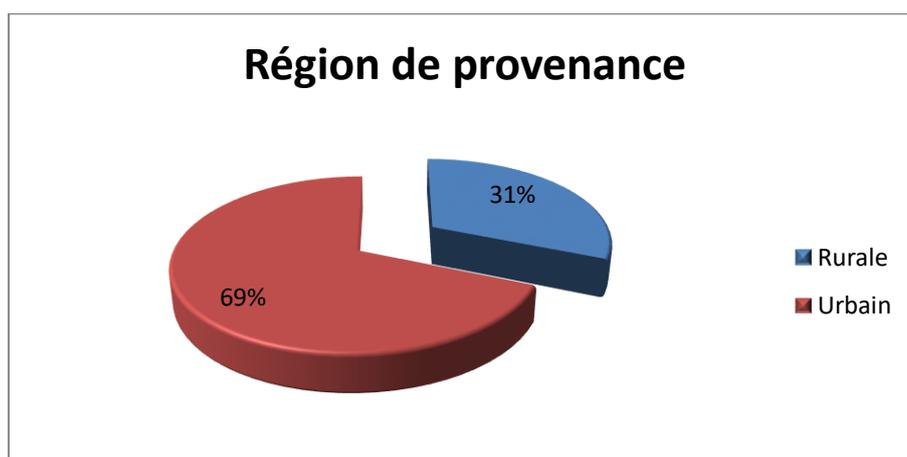
Dans notre étude, le nombre des cas de cancer du sein chez les patientes sans fonction était le plus élevé avec 81% par rapport des patientes fonctionnaire avec 19%. Nos résultats corroborent l'étude malienne de **Keita (2018)** qui a conclu que le nombre des patientes fonctionnaires était de 13,26%.



**Figure 12.** Répartition des patientes selon la profession.

#### 1.5. Région de provenance

D'après notre étude, le nombre des cas du cancer du sein chez les patientes d'origine urbaine est supérieur (69%) à celui des patientes d'origine rurale (31%) (figure 13). **Mansouri (2017)** avait enregistré une prédominance rurale estimée avec 53%. Nos résultats sont en accord avec l'étude marocaine de **Larhzil (2019)** qui avait conclu que les patientes d'origine urbaine représentaient 56,25% des cas, par contre les patientes d'origine rurale étaient de 43,75%.



**Figure 13.** Répartition des patientes en fonction de la région de provenance.

## 1.6. Statut matrimonial

Dans notre série de cas, le nombre de femmes mariées atteintes d'un cancer du sein métastatique est de 98%, il est plus élevé que celui des femmes célibataires avec 8%, par ailleurs le nombre de femmes divorcées est quasi inexistant avec 2% (figure 14). Les résultats que nous avons enregistrés concordent avec l'étude de **Bouaalloucha (2012)** qui a conclu que le nombre des femmes mariées était de 79,9%, et le nombre des femmes célibataires était de 8,1%. Ces pourcentages sont très proches des résultats que nous avons obtenus. **Mansouri (2017)** avait remarqué que le nombre de femmes mariées était de 37 (82%) et les patientes célibataires étaient au nombre de 2 (5%).

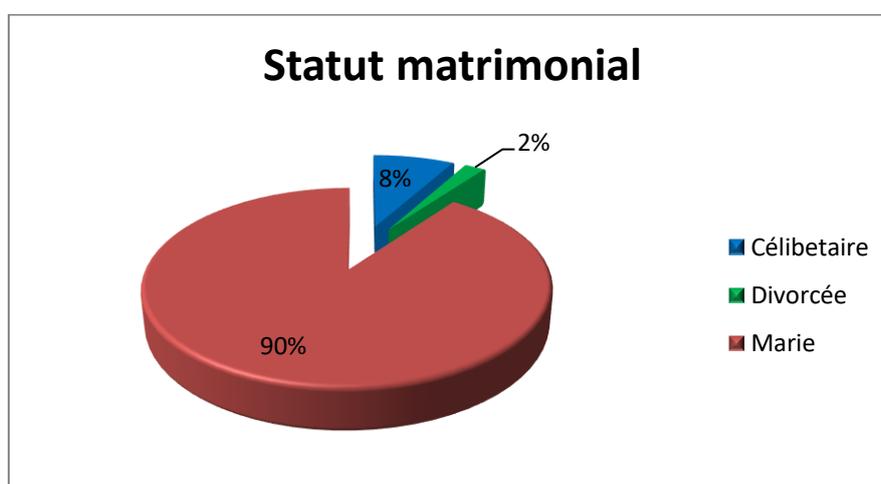
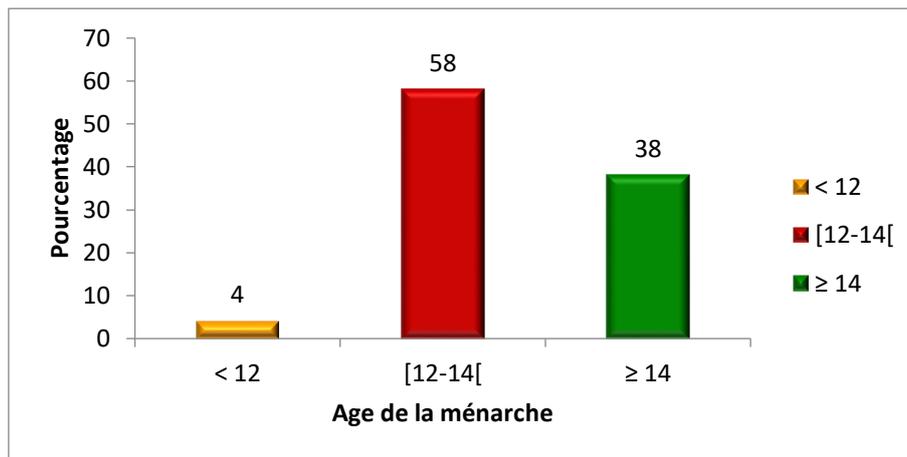


Figure 14. Répartition des patientes en fonction du statut matrimonial.

## 1.7. Facteurs de risques

### 1.7.1. Age des premières règles

La survenue des premières règles avant 12 ans augmente le risque de cancer du sein à l'âge adulte par l'augmentation de la durée d'exposition aux œstrogènes, par l'exposition à une période inhabituelle et par une augmentation des taux d'œstrogènes circulants chez les femmes réglées précocement (**Levêque, 2008**). La figure 15 représente la répartition des cas selon l'âge de la ménarche. Nous avons noté que l'âge du cycle menstruel des femmes atteintes d'un cancer du sein entre 14 et 12 ans est de 58%, alors que les femmes dont l'âge de ménarche est strictement inférieur à 12 ans ne représentent que 4% de la série de cas. En théorie, la menstruation précoce est un facteur de risque qui peut être étroitement lié à la survenue d'un cancer du sein. Nos résultats sont cohérents avec l'étude de **Keita(2018)** qui avait conclu que le premier cycle menstruel de la tranche d'âge de 12 à 14 ans était le plus important avec 58,33%.



**Figure 15.** Répartition des cas selon l'âge des premières règles.

### 1.7.2. Âge de la ménopause

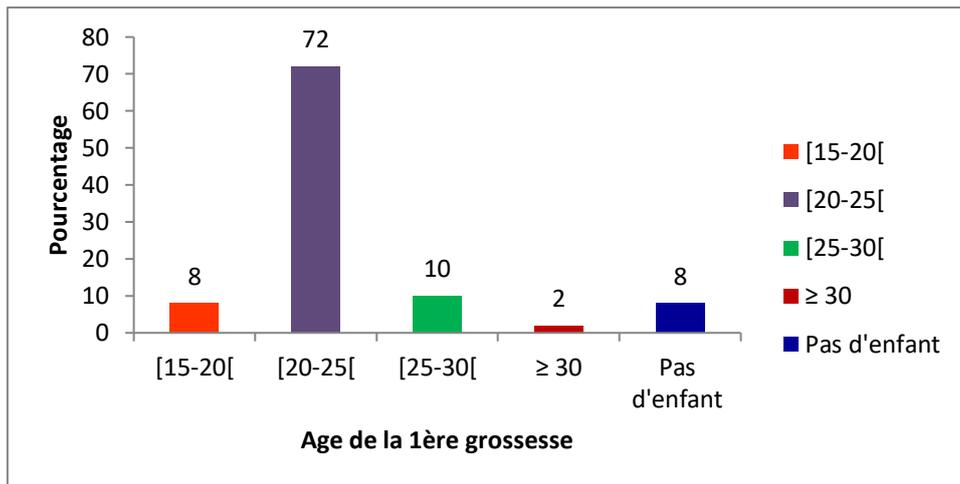
Dans notre série de cas, 34% des femmes ont été ménopausées à l'âge de 45 à 50 ans, la tranche d'âge de 50 à 55 ans n'a représenté que 18%. Les patientes toujours en activité génitale au moment du diagnostic ont représenté 46% des patientes (tableau 03). **Mansouri (2017)** avait noté que l'âge de la ménopause était compris entre 36 ans et 63 ans, avec une moyenne d'âge de 50,21 ans. **Sibih (2019)** avait remarqué que l'âge moyen de survenue de la ménopause était de 50,4 ans avec un pic de fréquence entre 50 et 52 ans.

**Tableau III.** Âge de la ménopause.

Tranche d'âge	Non ménopausée	Ménopausée		
	/	[40-45[	[45-50[	[50-55[
<b>Effectif</b>	23	1	17	9
<b>Pourcentage (%)</b>	46	2	34	18

### 1.7.3. Age de la première grossesse

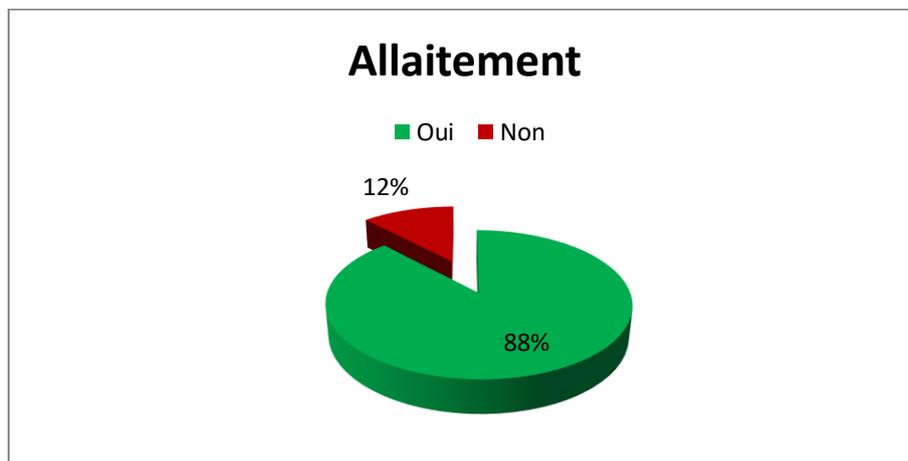
La figure 16 représente la répartition des cas selon l'âge de la première grossesse. Nous avons constaté que 72% des femmes ont eu leurs premiers enfants à un âge de 20 à 25 ans. Ces résultats sont comparables à ceux obtenus par **Krim et al., (2017)** ; qui avait conclu que l'âge de la première grossesse entre 20 et 27 ans était de 69,76%.



**Figure 16.** Répartition des cas selon l'âge de la 1<sup>ère</sup> grossesse.

#### 1.7.4. Durée de l'allaitement

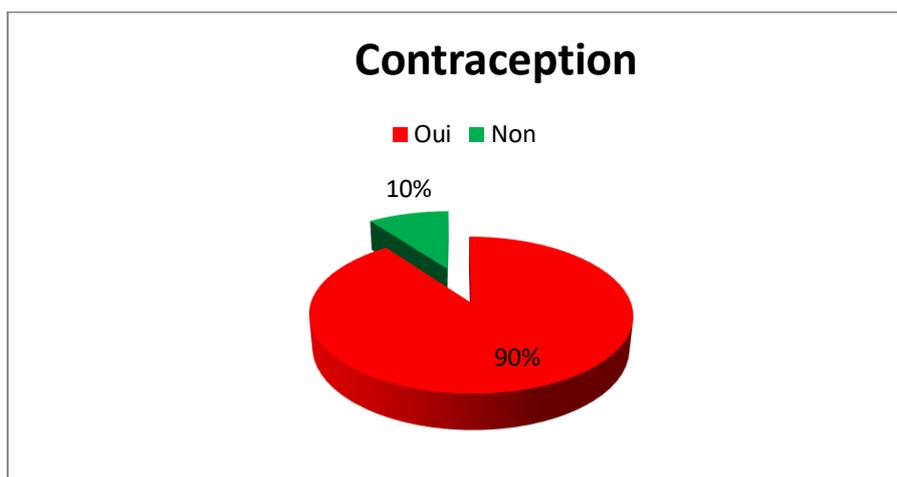
Notre étude vise à analyser la relation entre la fréquence du cancer du sein métastatique et l'allaitement maternel. Nos résultats montrent que la fréquence la plus élevée est estimée chez les femmes qui allaitent avec 88% contre 12% chez des femmes qui n'allaitent pas où n'on pas encore eu un accouchement à terme (figure 17). Ces résultats concordent avec d'autres travaux réalisés par **Krim et al., (2017)** chez 43 cas de cancer du sein, les femmes ayant allaité avaient représenté 58 % et celles qui n'avaient pas allaité étaient de 42 %.



**Figure 17.** Répartition des patientes en fonction de l'allaitement.

### 1.7.5. Méthode de contraception

Notre enquête a été portée sur 50 patientes, dont 45 ont confirmé la prise de contraceptifs oraux avec une fréquence du cancer du sein respective de 90%. Alors que 5 patientes (10%) affirment n'avoir jamais eu recours à un moyen de contraception, ce sont les femmes célibataires (figure 18). Nos résultats corroborent l'étude malienne de **keita (2018)** qui avait rapporté que la majorité des patientes était sous contraception avec 55%.



**Figure 18.** Répartition des cas en fonction des méthodes de contraception.

### 1.7.5. Antécédents

#### 1.7.5.1. Antécédent médicaux

À partir de nos résultats, nous avons constaté que l'hypertension artérielle (12 cas) et le diabète (7 cas) influencent clairement l'incidence du cancer du sein métastatique (tableau 04). Le diabète fait gonfler les tumeurs, ce qui augmente la production d'enzymes et d'acide gras, ce qui contribue au risque du développement d'un cancer du sein. Quant à l'hypertension artérielle, elle affecte une protéine liée au cancer du sein (**Weiyue 2019**). **Larhzil (2019)** avait conclu que le pourcentage des patientes diabétiques était de 25%, et le nombre des patientes hypertendues était de 18%.

**Tableau IV.** Antécédents médicaux.

Antécédents médicaux	Effectif	Pourcentage (%)
Hypertension artérielle	12	54
Diabète	7	24
Diabète/Hypertension artérielle	4	14
Aucun antécédent	27	8

### 1.7.5.2. Antécédents familiaux

Tous les cancers sont des maladies génétiques. En effet, au niveau cellulaire, ils résultent de l'accumulation de mutations et de dérèglements de l'expression de certains gènes impliqués dans des processus essentiels à la carcinogenèse (Viassolo *et al.*, 2016). Pour parler d'une forme héréditaire de cancer, il faut que l'une des mutations soit présente au niveau de la lignée germinale et donc déjà présente à la naissance : ce sont les mutations constitutionnelles ou germinales. Le cancer est donc une maladie du patrimoine génétique au niveau cellulaire, mais il est rarement d'origine héréditaire (Viassolo *et al.*, 2016).

En analysant le tableau 05, nous avons constaté que le risque de cancer du sein chez les femmes ayant un parent au premier degré (38%) est plus important que chez les femmes ayant des antécédents familiaux au deuxième degré (8%). Les patientes pour lesquelles nous n'avons enregistré aucun lien de parenté ont représenté 52% de la série de cas. Traoré (2008) avait conclu que les antécédents familiaux et personnels de cancer du sein ne sont pas associés à l'incidence de cancer.

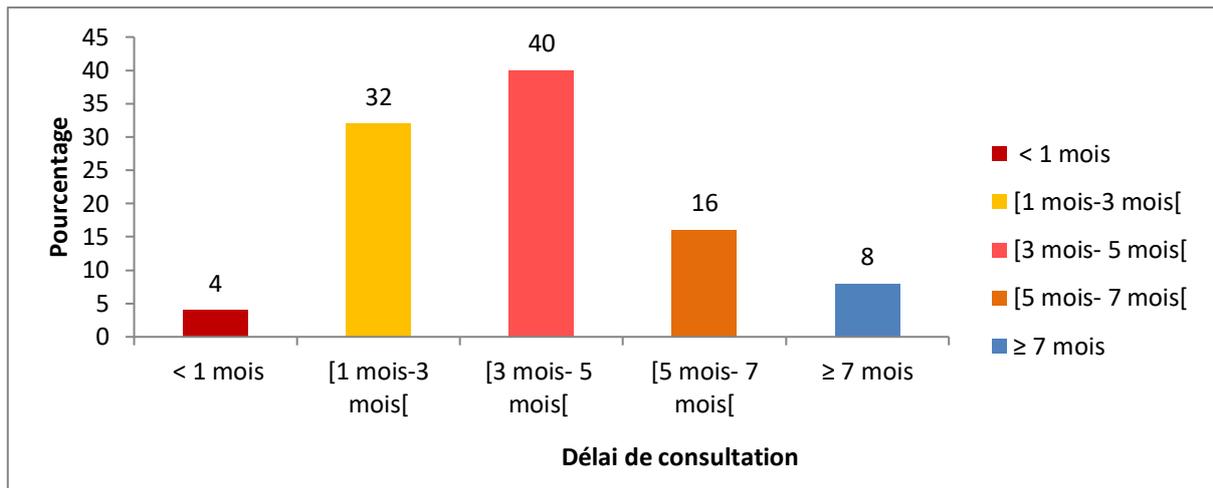
**Tableau V.** Antécédents familiaux. Tapez une équation ici.

Antécédents familiaux	Effectif	Pourcentage (%)
Aucun antécédent familial	26	52
Mère	19	38
Sœur	4	8
Mère, Sœur	1	2

## 2. Données diagnostiques

### 2.1. Délai de consultation

Le délai de consultation dans notre série est compris entre 5 jours et 7 mois dès la constatation de l'anomalie mammaire. La majorité des patientes ont consulté leurs médecins entre 3 mois à 5 mois (40 %), soit 20 cas (figure 19). Ces résultats sont à rapprocher de ceux de Elhadri (2018) qui avait noté que 22 patientes ont eu un délai de consultation supérieur à 3 mois, soit 62,85 % des cas.



**Figure 19.** Répartition des patients selon le délai de consultation.

## 2.2. Circonstances de diagnostic

### 2.2.1 Signes révélateurs

Dans notre série, le motif de consultation le plus représenté est la constatation d'un nodule au niveau du sein pour 41 patientes, tandis que de mamelon rétracté est enregistré chez une seule patiente (tableau 06). Nos résultats concordent avec l'étude marocaine de **Larhazil (2019)**, qui avait conclu que le nodule du sein était rencontré chez 62,5% des cas, par contre le mamelon rétracté était enregistré chez 6,25%. Selon l'étude réalisée par **Sibih (2019)**, le nodule du sein était de 63,1%, et le pourcentage de mamelon rétracté était de 10,5%.

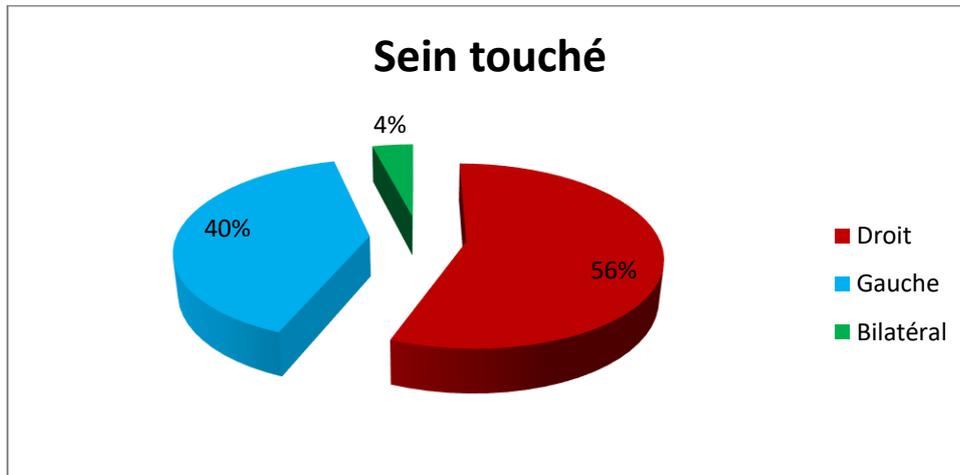
**Tableau VI.** Répartition des cas en fonction des signes révélateurs.

Signe révélateur	Effectif
Mamelon Rétracté	1
Nodule du sein	41

### 2.2.2. Sein touché

Ce cercle relativiste (figure 21) expose le siège de la tumeur chez les patientes de notre population. Le sein droit a été touché pour 56% des cas, en revanche 40% des femmes ont développé un cancer dans le sein droit. Pour le reste de la population (4%) nous avons enregistré une atteinte des deux seins. nos résultats ne corroborent pas le travail réalisé par **khaldi et al., (2018)**, qui avait conclu que le sein gauche était le plus touché avec 52% et le

sein droit avec 46%. **Elhadri (2018)** avait noté que les deux seins étaient atteints chez 5% des cas.

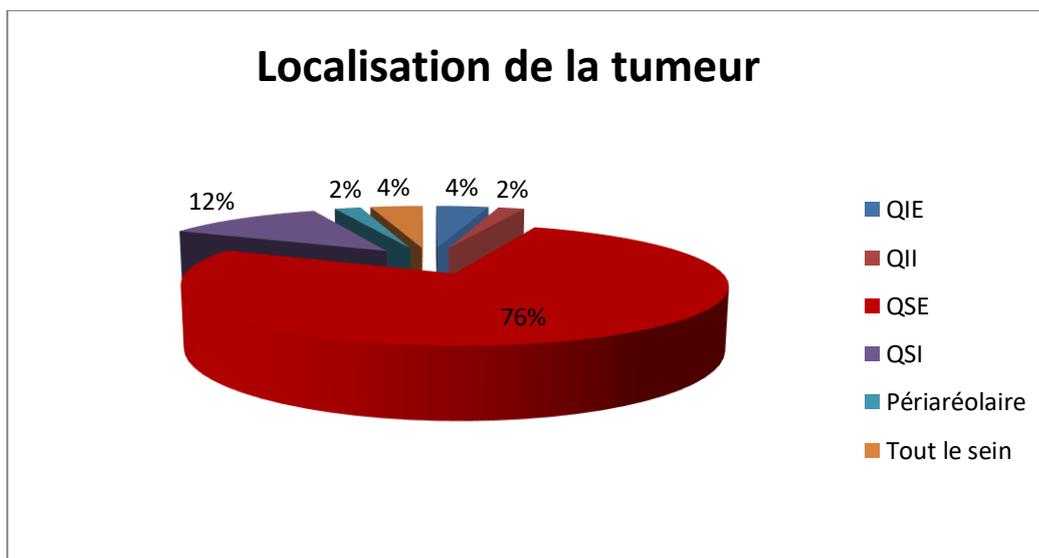


**Figure 20.** Répartition des patients selon le sein touché.

### 2.2.3. Localisation de la tumeur

Chez toutes nos patientes la tumeur était unifocale, prédominante au niveau du quadrant supéro-externe(QSE) avec un taux de 76 % contre 12% pour le quadrant supéro-interne(QSI) (figure 21). Chez une patiente, la tumeur est située au niveau de quadrant inféro-interne (QII), 4% des patientes présentent une tumeur au niveau du quadrant inféro-externe (QIE).

Les résultats que nous avons obtenus concordent avec l'étude marocaine de **Larhzi (2019)** qui avait conclu que la localisation de la tumeur au niveau du (QSE) avait été enregistrée chez 62,5% des patientes. **Sibih (2019)** avait noté une localisation de tumeur prédominante au niveau du (QSE) avec un taux de 52,6%.



**Figure 21.** Répartition des patientes en fonction de la localisation de la tumeur.

### 2.3. Nature des métastases

D'après le tableau 07, l'effectif le plus élevée (32 cas) est celui des métastases osseuses. Cependant les métastases pulmonaires se sont manifestées chez une seule femme. Ceci peut être expliqué par la consultation médicale tardive à cause du manque de dépistage et de sensibilisation. Nos résultats sont comparables à ceux obtenus par **Khaldi et al., (2018)** qui avait rapporté 25 cas de métastases osseuses, et 12 cas de métastases pulmonaires et 9 cas de métastases hépatiques.

**Tableau VII.** Nature des métastases.

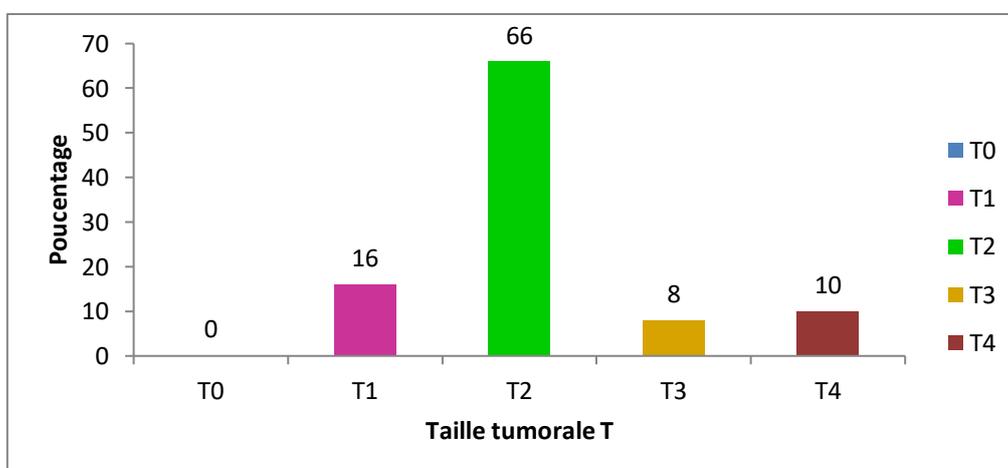
Nature des métastases	Effectif
Hépatiques	5
Osseuses	32
Hépatiques, Pulmonaires	1
Osseuses, Hépatiques	6
Osseuses, Hépatiques, Pulmonaires	4

### 2.4. Etude anatomo-pathologique

#### 2.4. 1. Classification TNM

##### 2.4.1.1. Taille de la tumeur

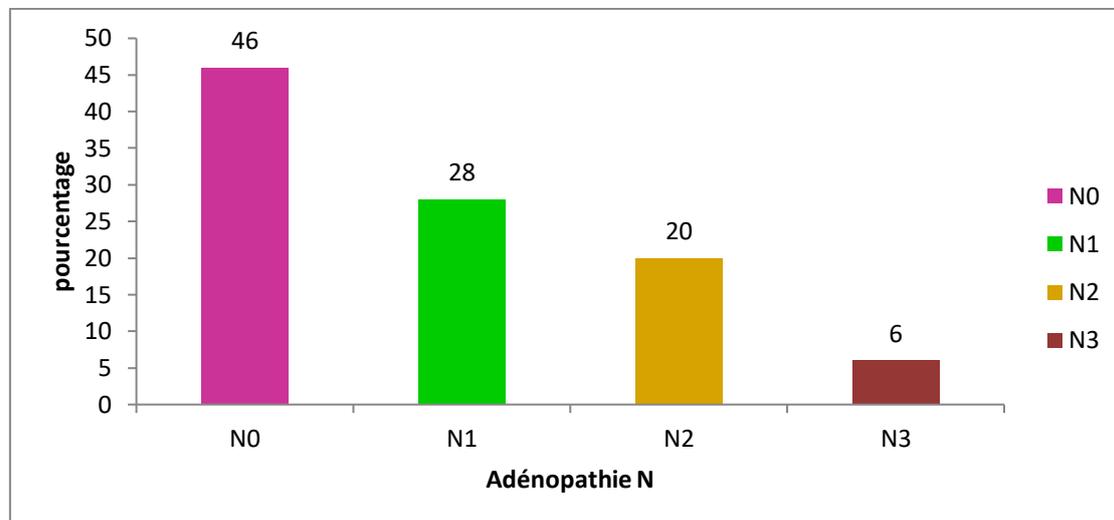
Dans notre étude on note que les tumeurs classées T2 sont prédominantes avec 66%, suivie des tumeurs T1 avec 16%. La classe T4 venant en dernier avec une proportion de 10%, et le T3 à 8% (figure 22).



**Figure 22.** Répartition des patients selon la taille tumorale « T ».

### 2.4.1.2. Statut des ganglions axillaires

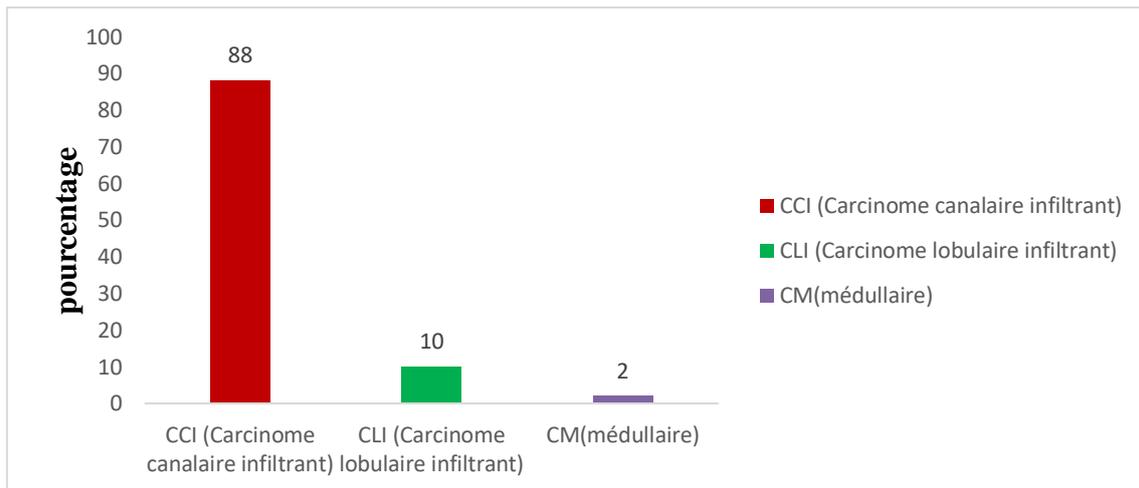
D'après nos résultats, nous remarquons, que le N0 est le plus fréquent avec 46%, les métastases ganglionnaires N1 ont représenté 28% des cas, suivie l'envahissement ganglionnaire N2 avec 20% des patients, alors que N3 ne représentait que 6% (figure 23).



**Figure 23.** Répartition des patients selon l'envahissement ganglionnaire «N».

### 2.4.2. Type histologique

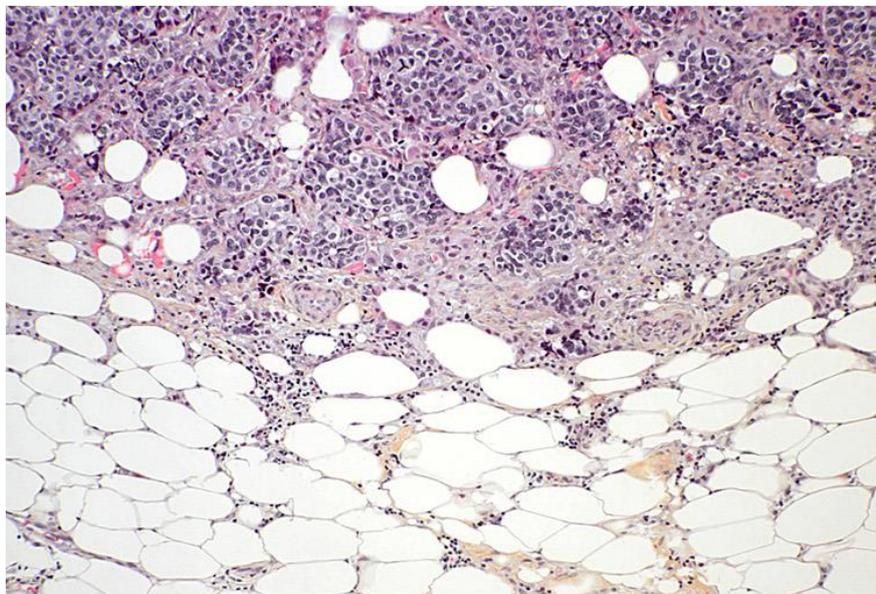
L'étude histopathologique de notre série a montré que le carcinome canalaire infiltrant de type non spécifique a prédominé avec 88% (figure 24), suivi du carcinome lobulaire infiltrant avec 10%, enfin le carcinome médullaire est décelé chez 2% des cas. Nos résultats sont en accord avec l'étude marocaine de **Sibih (2019)**, qui avait conclu que le carcinome canalaire infiltrant non spécifique était le type le plus fréquent avec 84,2%, suivi du carcinome lobulaire infiltrant avec 15,8%. Nos résultats rejoignent aussi les données obtenu par **Keita(2018)**, qui avait trouvé que le carcinome canalaire infiltrant de type non spécifique était enregistré chez 78,58% des cas, par ailleurs et le carcinome lobulaire infiltrant était de 3,06%.



**Figure 24.** Répartition des patientes selon le type histologique.

#### 2.4.2.1. Histologie du carcinome canalaire infiltrant

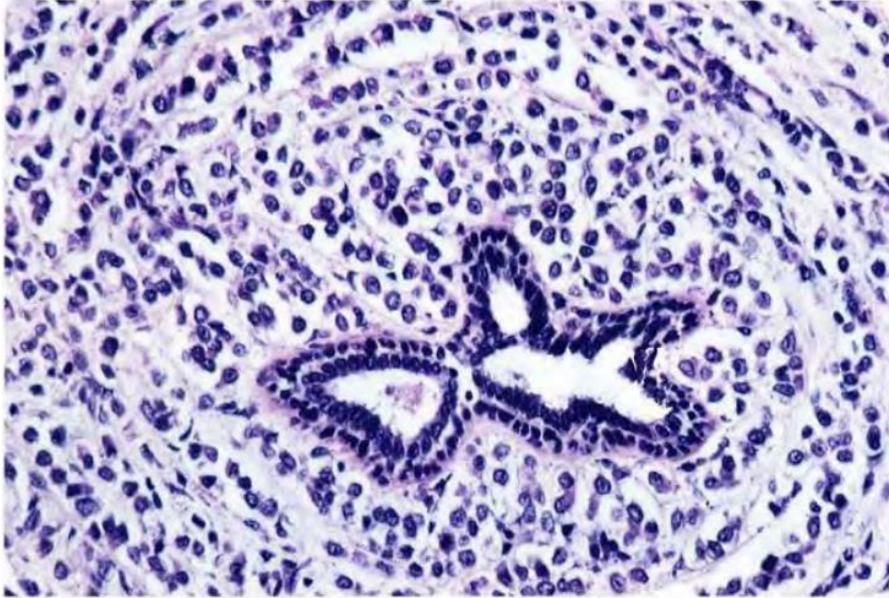
Le carcinome canalaire infiltrant commun de haut grade peut, dans certains cas, se révéler sous forme d'une masse de contour circonscrit. Cette présentation particulière serait liée à une vitesse de prolifération très rapide de la lésion, à l'origine d'une croissance concentrique de la masse et donc sa forme ronde ou ovale, mais également de l'absence de réaction stromale autour de la lésion (figure 25), expliquant l'interface brusque avec le tissu mammaire normal adjacent et donc le contour régulier (**Berment *et al.*,2014**) .



**Figure 25.** Carcinome canalaire infiltrant de grade III : prolifération carcinomateuse peu différenciée avec faible réaction stromale périphérique.

### 2.4.2.2. Histologie du carcinome lobulaire infiltrant

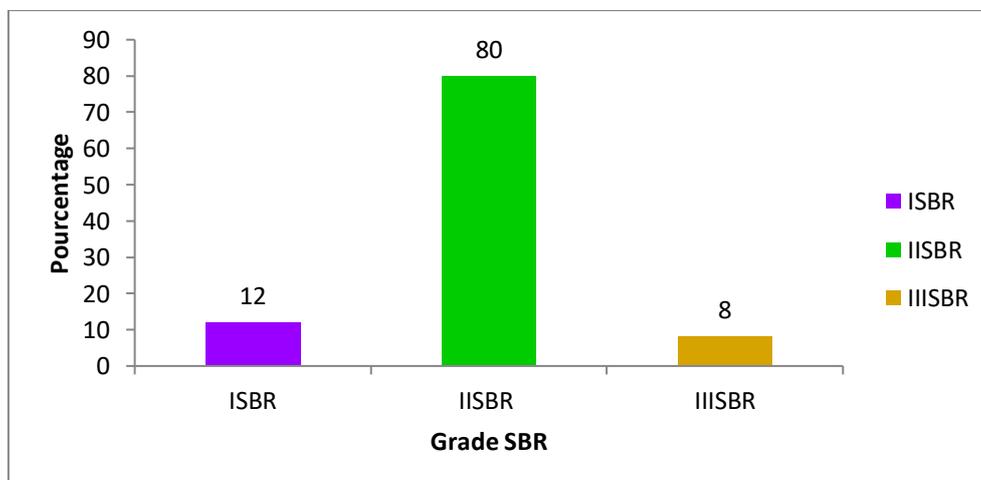
Le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) représente de 5 à 15 % des tumeurs mammaires infiltrantes **Sibih (2019)**. Les cellules tumorales infiltrent le tissu conjonctif autour d'un canal galactophore non envahi (figure 25) (**Gérard-Marchant et Contesso, 1981**).



**Figure 26.** Carcinome lobulaire infiltrant x 240.

### 2.5. Grade histopronostique SBR

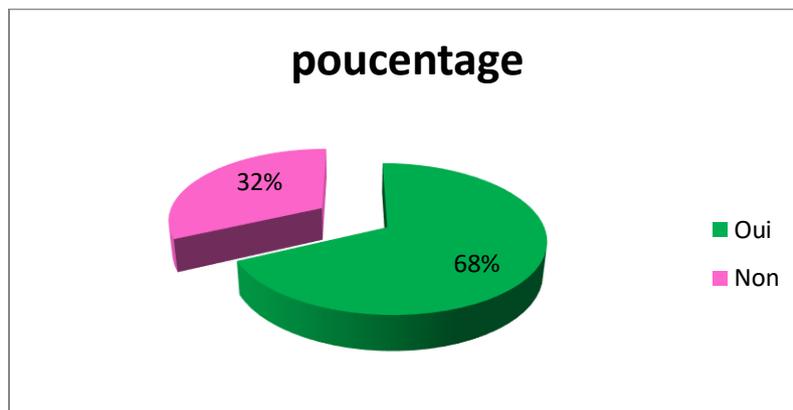
D'après nos résultats, nous avons noté une prédominance du grade II avec un taux de 80%, par contre le grade I est observé chez 12%, et le grade III chez 8% des cas (figure 27). Ces résultats sont à rapprocher de ceux de l'étude marocaine de **Bouaalloucha (2012)**, qui avait conclu que le grade II était le plus fréquent avec 50%, suivi du grade III avec 36%, et le grade I avec 8% des cas.



**Figure 27.** Répartition des cas selon le grade histopronostique SBR.

## 2.7. Emboles Vasculaires

Dans notre série, nous avons noté que 68% des femmes ont présenté des embolies vasculaires (figure 28). Nos résultats concordent avec l'étude marocaine de **Sibih (2019)** qui avait conclu que le pourcentage des femmes qui avaient des embolies vasculaires était de 68,4%, tandis que le pourcentage des femmes qui n'avaient pas d'embolies vasculaires était de 31,6%.



**Figure 28.** Répartition des patientes selon la présence d'embolie vasculaire.

## 3. Données du traitement

### 3.1. Traitement chirurgicale

D'après nos résultats, nous avons noté que 49 patientes ont subi une mastectomie, cependant la tumorectomie a été faite pour une seule patiente (tableau 08). Nos résultats concordent avec l'étude malienne de **Traoré (2008)**, qui avait conclu que le taux de mastectomie était de 47,7%, alors que le taux de tumorectomie était de 12%.

**Tableau VIII.** Types de traitement chirurgical.

	Tumorectomie	Mastectomie
effectif	1	49

# *Conclusion*



## Conclusion

Le cancer du sein occupe le premier rang des cancers féminins, devant le cancer colorectal et le cancer du poumon, c'est pourquoi il représente un problème de sante publique. En Algérie, le nombre de nouveaux cas ne cesse d'augmenter.

À la lumière de notre travail nous avons révélé que la prévalence de cancer du sein dans la wilaya d'Aïn Témouchent est plus fréquente que les autres types de cancer.

Notre travail de recherche correspond à une étude rétrospective à propos de 50 cas âgés de 32 à 82 ans, et recrutés au service d'oncologie de l'hôpital Dr Benzrjeb dans la wilaya d'Aïn Témouchent, durant une période de 3 ans allant de 2019 à 2021.

La prévalence est déterminée suite à l'analyse de plusieurs facteurs, en outre, l'âge (La tranche d'âge la plus touchée est 45 à 50 ans), la contraception orale (90%) qui augmente légèrement le risque de cancer du sein. En outre, l'étude histopathologique nous a permis de découvrir que le type histologique du cancer mammaire le plus fréquent est le carcinome canalaire infiltrant avec 88%. La classification histopronostique de Scarff Bloom Richardson est un facteur fondamental du pronostic, selon cette classification le grade II prédomine avec 78% des cas, et la nature de métastase est la plus fréquent au moment du diagnostic chez nos patientes.

Le présent travail ouvre quelques perspectives intéressantes telles que:

- L'élargissement de l'étude épidémiologique afin d'augmenter la taille de l'échantillon,
- L'apprentissage des techniques de l'auto-examen des seins et l'organisation des journées de sensibilisation et de dépistage pourront fléchir la courbe de fréquence du cancer du sein,
- L'installation d'un registre de cancer de sein au niveau de la wilaya d'Aïn Témouchent.

# *Références bibliographiques*



A

Adriaenssens, E., Vanhecke, E., Saule, P., Mougel, A., Page A., Romon R., Nurcombe, V., Le Bourhis, X., et Hondermarck, H. (2008). Nerve growth factor is a potential therapeutic target in breast cancer. *Cancer Res*, 68, 346-51.

Amat, S., Penault-Llorca, F., Cure, H., Le Bouedec, G., Achard, J.L., Van, P. I. et al. (2002). Scarff-Bloom- Richardson (SBR) grading : a pleiotropic marker of chemosensitivity in invasive ductal breast carcinomas treated by neoadjuvant chemotherapy. *Int J Oncol*, 20(4), 791-796.

Antoniou, A., Pharoah, P.D.P., Narod, S., Risch, H.A., Eyfjord, J.E. et Hopper, J.L. (2003). Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *The American Journal of Human Genetics* 72 (5), 1117-1130.

Arnaud, A., Brossard, A.M., Charra, C et al. (2013). Les traitements du cancer du sein. *Institut National du Cancer*, 7, 23-35.

B

Badwe, R., et al. (2013). Surgical removal of primary breast tumor and axillary lymph nodes in women with metastatic breast cancer at first presentation: a randomized controlled trial. *San Antonio Breast Cancer Symposium Abstract* S2-02.

Bergerat, J.P. (2007). Place actuelle des inhibiteurs de l'aromatase dans le traitement adjuvant des cancers du sein : reste-t-il des indications aux anti-oestrogènes de type tamoxifène ?. *Presse Med*, 36, 333-340.

Berment, H., Becette, V., Mohallem, M., Ferreira, F., et Chérel, P. (2014). Les masses en mammographie : quelles lésions anatomopathologiques sous-jacentes. *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle*, 95, 126—135.

Bicar, A. (2018). *Le cancer du sein chez la jeune femme et sa prise en charge* (Thèse doctorat, Université de Limoges). Repérée à <http://aurore.unilim.fr/theses/nxfile/default/7b22ab1b-ca22-4a8d-8a6a-5ac70e6f288f/blobholder:0/P20183322>.

C

Cabarrot, E. (2000). Histoire naturelle des cancers du sein. *Encycl Med chir, Gynécologie*, 865-A-10,17p.

Cancérogenèse. (s.d). Dans *Wikipédia, l'encyclopédie libre*. Repéré le 19 août 2018 à <https://fr.m.wikipedia.org/wiki/Canc%C3%A9rogen%C3%A8se>

Cayol, V., et Leroy, J.P. (2021). Cancer du sein. <https://www.nabla.com/blog/cancer-du-sein/>

Couturaud, B., Fitoussi, A., Delay, A., et Lntierl L. (2011). Chirurgie du cancer du sein. *Health Sciences*, 24 : 2-9.

## D

David, B., Constance, M., et Valentine, P. (2020). Les facteurs de risque du cancer du sein. Repérée à [https://www.doctissimo.fr/html/sante/mag\\_2000/mag1013/](https://www.doctissimo.fr/html/sante/mag_2000/mag1013/)

Davin, J.L. (2004). Classification TNM 2002 des tumeurs génito-urinaires : principes et nouveautés. *Prog. Urol*, 14, 879-880. Rapérée à <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/principes-de-la-classification-tnm-des-tumeurs-genito-urinaires>

## E

Ellis, I.O., Galea, M., Broughton, N., Locker, A., Blamey, R.W., et Elston, C.W. (1992). Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology*, 20(6), 479-489.

Examen clinique. (s.d). Dans *Wikipedia, l'encyclopédie libre*. Repéré le 1 mai 2021 à [https://fr.m.wikipedia.org/wiki/Examen\\_clinique](https://fr.m.wikipedia.org/wiki/Examen_clinique).

## F

Ferris, C. F., Kulkarni, P., Sullivan, J. M., Harder, J. A., Messenger, T. L., et Febo, M. (2005). Pup suckling is more rewarding than cocaine: evidence from functional magnetic resonance imaging and three-dimensional computational analysis. *The Journal of Neuroscience*, 25(1):149-156.

Fitoussi, A. (2010). *Chirurgie du Cancer du Sein, Traitement Conservateur, oncoplastie et reconstruction*. Elsevier Masson Paris. Techniques Chirurgicales Gynécologie, p4, 293.

## G

Gefroy, M. (2010). *Traitement Chirurgical des récidives mammaires après traitement conservateur initial du cancer du sein. Y a-t-il une place pour un second traitement conservateur?* (thèse de doctorat, Université Henri Poincaré Nancy).

## H

Houdebine, L.M. (1995). La physiopathologie du sein en dehors de la lactation et physiologie de la lactation. In : Espié, M., Gorins, A. *Le Sein. Paris, Eska*, 46-56.

Housni Alaoui, I. (2011). *Cancer du sein chez la femme âgée* (thèse de doctorat, Université Cadi Ayyad). Repérée à :<http://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2013.12.010>.

## I

Institut National du Cancer. (2021). *Cancer du sein : Facteurs de risque, Age*. Repérer à : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque/Age>

Iwatsuki, M. et al. (2010). Epithelial-mesenchymal transition in cancer development and its clinical significance. *Cancer Sci*, 101, 2939- 2930.

## K

Kané, S. M. (2006). *La pathologie tumorale bénigne du sein dans le service de chirurgie «B» de l'hôpital du Point « G »* (Thèse de doctorat, Université de Bamako). Repérée à <http://www.keneya.net/fmpos/theses/2006/med/pdf/06M343.pdf>

## L

Laueriere, C. (2006). thèse sur : organisation de prise en charge du cancer du sein en picardie :Apport des bases de données a disposition de l assurance maladie .université de droit et de la sante . lille 2, faculte de medecine Henri Waremboueg.lille.

Levêque, J., Lavoué, V., Rouquette, S., Morcel, K., Bendavid, C., Audrain C. (2008). Peut-on modifier le risque hormonal ? Cancer du sein : peut-on modifier les risques hormonaux endogènes ?. *30<sup>ème</sup> journées de la SFSPM, La Baule*.

Loriot, Y., et Mordant, P. (2011). *Cancérologie, cahiers des ECN, conférences de consensus*. Elsevier Masson, Paris.

M

Madden, B., Phadtare, M., et Ayoub, Z. (2015). Hemorrhagic shock from breast blunt trauma. *Int J Emerg Med. Dec*, 8(1), 83.

Mansouri, A. (2017). *Prise en charge du cancer du sein métastatique her2 positif expérience du centre d'oncologie et d'hématologie* (Thèse de doctorat en médecine, Université Cadi Ayyad). Repérée à <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/FT/2017/these216-17.pdf>

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., et Lantuejoul, S. (2019). Recommandations SFP pour la prise en charge macroscopique des pièces de résections de tumeurs pulmonaires Guidelines for the macroscopic management of surgically resected lung carcinoma. *Annales de Pathologie*, 39(6), 425-432. Repérée à <https://doi.org/10.1016/j.annpat.2019.05.008>.

Marina, P., et Jean, T. (2005). Opportunité de dépistage du cancer du sein chez les femmes. (thèse de docteur en pharmacie). Institut Scientifique de Santé Publique. Repérée à :

N.Daly-Schweitzer, Cancérologie clinique, les pages (102,103, 104, 110, 111, 112, 136, 137, 218), 2008, 3P e P édition, Masson, Paris.

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). Repérée à [https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full\\_html/2005/02/medsci2005212p175](https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2005/02/medsci2005212p175)

Namer M., Gligorov J., Luporsi E. (2005). Cancer du sein: Recommandations pour la pratique clinique. *Oncologie*.

P

Petiot, S. et Herisson, C (2002). *Cancer du sein traité et médecine de rééducation, problème en médecine de rééducation*. Elsevier-Masson.

Pons, J.Y. (1995). *Hormones et sein in << les mastopathies bénignes >> Eds Arnette Blackwell*. 17es Journées Nationales de la Société Française de sénologie et de pathologie Mammaire - Bordeaux.

## S

Sadouk, I., et Menad, N. (2019). *L'étude phénotypique du cancer mammaire* (Mémoire de master). Université Abdelhamid -Ibn -Badis Mostaganem. Repéré à <http://ebiblio.univmosta.dz/bitstream/handle/123456789/13371/MMR%20FINAL.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Sibih, S. (2019). *Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l'Hôpital Militaire Avicenne-Marrakech* (Thèse de doctorat, Université Cadi Ayyad). Repérée à <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/2019.htm>

Singleary, S.E., Allred, C., Ashley, P., Bassett, L.W., Berry, D., Bland, K.I. et al.(2003) Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer.

Snell, L., et Watson, P. H. (2006). Breast Tissue Banking:Collection, Handling, Storage andRelease of Tissue for Breast Cancer Research. *Methods Mol Med*, 120:3-24.

## V

Viassolo, V., et al. (2016). Cancer du sein : risque génétique. *Imagerie de la Femme*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.femme.2016.04.009>.