

*République Algérienne Démocratique Et Populaire*  
*Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique*  
*Université Abbès Laghrour- Khenchela*  
*Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie*  
*Département de Biologie Moléculaire et Cellulaire*



**Mémoire présenté pour l'obtention du diplôme de Master Académique en Biologie**

**Filière : Sciences biologiques**

**Option : Génétique**

**Thème**

***Cancer du sein: évaluation à partir des  
diagnostics des années 2015 - 2019 à  
Khenchela***

*Soutenu : le 07 /07/2019*

*Présenté par :*

***GHENIMI RIMA et CHARRAD KENZA***

**Devant le jury :**

**Présidente : Pr Bendjemana Katia Professeur Université Abèss Laghrour- Khenchela**

**Examinatrice : Dr Sebihi Fatima ZMCB Université Abèss Laghrour- Khenchela**

**Encadreur : Dr Derouiche Faouzia MCB Université Abèss Laghrour- Khenchela**



***Année Universitaire 2018-2019***

## Remerciements

*Tout d'abord nous remercions dieu le tout puissant de nous avoir données la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.*

*On tient particulièrement à remercier :*

*Dr. Derouiche faouzia : qui nous a suivies dans ce travail et qui nous a dirigées et conseillées, et grâce à qui ce mémoire est devenue possible.*

*Nous la remercions pour la qualité de son encadrement exceptionnel, pour sa souplesse et sa patience durant la préparation du notre mémoire.*

*Nous remercions également*

*Dr. Sbihi fatima et Pr. Katia bendjemana d'avoir acceptés de juger notre travail.*

*Nous remercions aussi les professeurs de tout notre parcours qui nous ont transmis les valeurs de la science.*

*Nous remercions mes collègues de la promotion «Master 2 génétique 2018 2019»*

*Nous adressons mes remerciements à l'ensemble du personnel du laboratoire d'anatomopathologie privé et de l'hamma et de L'hôpital Ahmed ben Bella Khenchela Plus particulièrement les médecins : Bouteraa, Riche, bekrone, Salam pour leurs aides et leurs facilités durant la période de notre études pratique.*



## Dédicace

*A ma chère « أمي »*

*A mon cher « أبي »*

*qui m'ont donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance.*

*Ce travail est le fruit de la rigueur de leur éducation.*

*J'espère qu'ils y trouveront toute ma reconnaissance*

*et tout mon amour.*

*De celle qui reste, quelque part en eux*

*et quelque part en elle,*

*leur fille,*

*merci tout simplement d'être mes parents*

*A mes tres chère frères Zouhir et saïfe eddine*

*Merci d'être toujours à mes côtés par votre présence et votre amour*

*pour donner du goût et du sens à notre vie de famille.*

*A mes chères sœurs et leurs enfants*

*A la femme de mon frère Hinde*

*Au fils de mon cher frère ghoulam*

*A la plus belle tante dans le mande Rabiaa et son fils Athman*

*A ma tante fatiha*

*A mes oncles Rachide et Kamel et toutes la famille khoualdi*

*A mon fiancé Zouhir Ben Ghalia et sa précieuse famille.*

*A ma grande famille Ghenimi et mes proches relatives*

*A mes amis et tous qu'ils ont été derrière moi,*

*Qui m'ont soutenu,*

*Et m'ont toujours aidé.*

Rima



## Dédicace

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

*A mon très cher Père Amor*

*Papa aujourd'hui c'est notre grand jour*

*Le jour que tu as tant attendu*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime,*

*Le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour toi. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation.*

*Je t'aime PAPA*

*A ma mère rhoua*

*Merci maman Je te remercie pour tous les efforts et sacrifices consentis pour nous tes enfants. Merci pour tes prières. Que Dieu puisse te garder longtemps à nos côtés.*

*Je t'aime maman*

*A mes frères Farouk, Choab, A mes sœur Meriem, Mahbouba qui sont toujours là pour moi, et qui donné a moi un magnifique modèle de labeur et de persévérance. A mes fils de mon frères Akram, Djaber*

*A toute ma famille du côté paternel et maternel je vous aime*

*A mes camarades de la promotion et mes enseignants*

*A mon binôme yasmine je te souhaite une vie plein de bonheur, de prospérité et de résiste.*

*A tous ceux, qui d'une manière ou d'une autre ont contribué à l'aboutissement de ce travail.*

**Kenza**

*Cancer du sein: évaluation à partir des diagnostics des années 2015 – 2019 à Khenchela.*

**Résumé**

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme. Il se situe au premier rang des cancers du sexe féminin. C'est une maladie multifactorielle. Cela signifie que plusieurs facteurs influent sur le risque de sa survenue. Le but de cette étude est d'évaluer ce type de cancer sur une population de 287 femmes âgées de 15 à 80 ans vis-à-vis de l'étude anatomopathologique et enquête familiale à partir des diagnostics durant les années 2015 à 2019 au niveau des secteurs de santé étatiques et privés. Les résultats ont montré une augmentation en nombre des cas selon les années avec une dominance des tumeurs malignes par rapport aux tumeurs bénignes. Une dominance de type de prélèvement microbiopsie et type histologique carcinome canalaire infiltrant selon l'âge, ainsi que le grade SBRI ont été observées. L'influence de plusieurs paramètres tels que : l'âge, l'apparition du cancer et sa localisation, l'allaitement, la puberté, les antécédents, le traitement hormonal, la ménopause et le poids a été marquée .

**Mots- clés :** Cancer ; Sein ; hérédité ; Diagnostic ; Anatomie; Histologie ; Traitement.

**Breast cancer: evaluation from the 2015-2019 diagnoses in Khenchela.**

**Abstract**

Breast cancer is the most common cancer in women. It is at the forefront of female cancers. It is a multifactorial disease. This means that several factors influence the risk of its occurrence. The purpose of this study is to evaluate this type of cancer in a population of 287 women aged 15 to 80 years with respect to the pathological study and family from the diagnoses during the 2015 to 2019 years in the state and private health sectors. The results showed an increase in the number of cases according to the years with a dominance of the malignant tumors compared to the benign tumors. A dominance of microbiopsy sampling type and histological invasive ductal carcinoma according to age, as well as guard SBRI were observed. The influence of several parameters such as: age, the appearance of cancer and its location, breastfeeding, puberty, antecedents, hormonal treatment, menopause and weight was marked.

**Keywords:** Cancer; Breast; heredity; Diagnostic; Anatomy; Histology Treatment.

### سرطان الثدي: التقييم انطلاقاً من تشخيص 2015-2019 في خنثلة.

#### ملخص

سرطان الثدي هو أكثر أنواع السرطان شيوعاً بين النساء. إنه في طليعة السرطانات الأنثوية. هو مرض متعدد العوامل هذا يعني أن هناك عدة عوامل تؤثر على خطر حدوثه ، والغرض من هذه الدراسة هو تقييم هذا النوع من السرطان لدى السكان البالغ عددهم 287 امرأة تتراوح أعمارهن بين 15 و 80 عاماً فيما يتعلق بالدراسة وتحليل الأمراض والأسرة من خلال تشخيصات السنوات 2015 إلى 2019 في القطاعين الصحي الحكومي والخاص. وأظهرت النتائج زيادة في عدد الحالات وفقاً لهذه السنوات مع هيمنة الأورام الخبيثة مقارنة مع الأورام الحميدة. ولوحظت هيمنة أخذ عينات من نسيج الثدي وزيادة نوع سرطان القنوات الغازية النسيجية حسب العمر وكذلك درجة SBRI. تأثير العديد من العوامل مثل: العمر ، وظهور السرطان وموقعه ، وضع علامة على الرضاعة الطبيعية ، والبلوغ ، والعوامل الوراثية ، والعلاج الهرموني ، وانقطاع الطمث والوزن.

**الكلمات المفتاحية:** سرطان الثدي؛ الوراثة؛ التشخيص ؛ علم التشريح؛ الأنسجة؛ العلاج.

**Abréviations**

<b>AA</b>	Acide Aminé
<b>ACR</b>	American Collège of Radiologique
<b>ADN</b>	Acidedésoxyribonucléique
<b>ANAES</b>	agence national d'accréditation et d'évaluation en santé
<b>ATM</b>	Ataxiatelangiectasiamutated
<b>BRCA1</b>	Breast cancer gene1
<b>BRCA2</b>	Breast cancer gene2
<b>BRCT</b>	BRCA1 C-Terminus
<b>C LIS</b>	Carcinome lobulaire in situ
<b>CA15-3</b>	CarborydrateAntigen 15-3
<b>CCI</b>	Carcinome canalaire infiltrant
<b>CCIS</b>	Carcinome canalaire in situ
<b>CDB</b>	Cassure double-brin
<b>CDH1</b>	cadherin1
<b>Chek2</b>	<i>Check point kinase 2</i>
<b>CLI</b>	Carcinome Lobulaire Infiltrant
<b>CLIS</b>	Carcinome Lobulaire In Situ
<b>CS</b>	Cancer du sein
<b>EGF</b>	EpidermalGrow Factor (facteur de croissance de l'épiderme)
<b>ER</b>	Oestrogenereceptor
<b>HER-2</b>	Human Epidermal growth factor Receptor 2
<b>HER-2/neu</b>	Human Epidermal growth factor Receptor Neuro/glioblastoma2
<b>His</b>	Histidine
<b>HR</b>	Homologous Recombination
<b>IgG1</b>	Immunoglobuline G1
<b>IgG2</b>	Immunoglobuline G2
<b>IHC</b>	Immunohistochimie
<b>IRM</b>	Imagerie par résonance magnétique
<b>JAK2</b>	janus kinase 2
<b>kb</b>	Kilobase
<b>Ki 67</b>	Kiel, clone 67: cell cycle related nuclear protein
<b>LH RH</b>	Luteinizing Hormone Releasing Hormone
<b>LKB1</b>	liver kinase B1
<b>LOD score</b>	Logarithm of odds score
<b>LOH</b>	perded'hétérozygotie
<b>miR</b>	microARN
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>P</b>	Bras court de chromosome
<b>PALB2</b>	Partener And Localizer of BRCA2
<b>PAM50</b>	ediction analysis of microarraypr

---

<b>PR</b>	Progesteronereceptor
<b>PTEN</b>	phosphatase and tensin homolog
<b>q</b>	Bras long de chromosome
<b>RAD50/51</b>	rad50/51 homolog
<b>Rb</b>	Rétinoblastome
<b>RE</b>	Récepteurs aux oestrogènes
<b>RH</b>	Récepteurs Hormonaux
<b>RING</b>	Really Interesting New Gene
<b>RP</b>	Récepteurs à la progestérone
<b>RR</b>	Risque Relatif
<b>SBR</b>	Grade histopronostique de Scarff Bloom Richardson
<b>SLF</b>	Syndrome de Li et Fraumeni
<b>STAT</b>	Signal Transducei andActivators of Transcription
<b>STK11</b>	serine/threonine kinase11
<b>THS</b>	traitement hormonal substitutif
<b>TN</b>	Triple Négatif
<b>TNM</b>	Tumor, Node, Metastasis
<b>TP53</b>	Tumor protein p53
<b>UTR</b>	UnTranslateRegion (région non traduite)
<b>VEGF</b>	VascularEndothelialGrowth Factor

Listes des figures

Figure 01. Coupe sagittale de sein.....	04
Figure 02. Structure de la glande mammaire.....	06
Figure 03. Base moléculaire de la carcinogénèse.....	13
Figure 04. Mécanisme de dérégulation épigénétique.....	14
Figure 05. Coupe histologique d'un carcinome canalaire in situ (CCIS).....	17
Figure 06. Coupe histologique d'un carcinome lobulaire in situ (CLIS).....	18
Figure 07. Coupe histologique d'un carcinome canalaire infiltrant (CCI).....	18
Figure 08. Coupe histologique d'un carcinome lobulaire infiltrant (CLI).....	19
Figure 09. Ensemble des cas du cancer du sein.....	27
Figure 10. Différence entre un cancer sporadique et un cancer familial.....	28
Figure 11. Schéma de gène BRCA1 et BRCA2.....	29
Figure 12. carte génétique de chromosome 17 porteur de gène de prédisposition au cancer du sein BRCA1 (17q21).....	30
Figure 13. Structure primaire de la protéine BRCA1.....	31
Figure 14. Interactions de BRCA1 avec des microARN.....	34
Figure 15. carte génétique de chromosome 13 porteur de gène de prédisposition au cancer du sein BRCA2 (13q12-13).....	35
Figure 16. Structure primaire de la protéine BRCA2.....	36
Figure 17. Clichés échographiques.....	45
Figure 18. IRM mammaire d'un cancer du sein.....	46
Figure 19. Scores de l'immunohistochimie de la protéine HER2.....	49
Figure 20. Tumorectomie et Mastectomie.....	50
Figure 21. Recensement des cas en 2015; 2016 ; 2017 et 2018.....	62
Figure 22. Nombre des cas selon le type de tumeur.....	63
Figure 23. Nombre des cas selon le sexe.....	63
Figure 24. Nombre des patientes selon l'âge en 2015; 2016 ; 2017 et 2018.....	64
Figure 25. Nombre des patientes selon la nature de prélèvement en 2015 à 2018.....	65
Figure 26. Nombre des patientes selon l'histologie en 2015 à 2018.....	66
Figure 27. Nombre des patientes selon le grade SBR en 2015 à 2018.....	67
Figure 28. Évaluation des critères de l'enquête en 2019.....	68
Figure 29. Arbre généalogique de la famille de la patiente AO.....	69
Figure 30. Coupes histologiques des lésions malignes réalisées.....	70

Liste des tableaux

<b>Tableau 01. classification des tumeurs malignes du sein selon l’OMS.....</b>	<b>.21</b>
<b>Tableau 02.Les stades de la maladie.....</b>	<b>22</b>
<b>Tableau 03.caractéristiques des familles présentant des cas de cancer du sein ; héréditaire, familial et sporadique.....</b>	<b>28</b>
<b>Tableau 04.classification ACR proposée par L’ANAES.....</b>	<b>44</b>

**Table des matières**

Résumé.....	<b>I</b>
Abstract.....	<b>II</b>
ملخص.....	<b>III</b>
Abréviations.....	<b>V</b>
Liste des figures.....	<b>VI</b>
Liste des tableaux.....	<b>VII</b>
Introduction.....	<b>1</b>
<b>CHAPITRE I : Anatomopathologie</b>	
<b>I. Généralités sur le sein.....</b>	<b>4</b>
<b>I.1. Anatomie du sein .....</b>	<b>4</b>
<b>I.1.1. Peau et plaque aréolo mamelonnaire.....</b>	<b>5</b>
<b>I.1.2. Glandes mammaires .....</b>	<b>5</b>
<b>I.1.3. Ganglions lymphatique.....</b>	<b>5</b>
<b>I.2. Histologie du sein .....</b>	<b>6</b>
<b>I.3. Développement de la glande mammaire.....</b>	<b>7</b>
<b>I.3.1. Etape prénatale.....</b>	<b>8</b>
<b>I.3.2. Puberté .....</b>	<b>8</b>
<b>I.3.3. Période de gestation et lactation.....</b>	<b>8</b>
<b>I.3.4. Ménopause .....</b>	<b>9</b>
<b>CHAPITRE II : cancer de sein et génétique</b>	
<b>II. Cancer du sein.....</b>	<b>11</b>
<b>II.1. Cancérogénèse .....</b>	<b>11</b>
<b>II.1.1. Mutation génétique .....</b>	<b>11</b>
<b>II.1.2. Dérégulation épigénétique.....</b>	<b>13</b>
<b>II.2. Différentes formes du cancer .....</b>	<b>14</b>
<b>II.2.1. Lymphomes .....</b>	<b>14</b>
<b>II.2.2. Carcinomes .....</b>	<b>14</b>
<b>II.2.3. Sarcomes .....</b>	<b>14</b>
<b>II.3. Pathologies du sein.....</b>	<b>15</b>

<b>II.3.1. Tumeurs mammaires.....</b>	<b>15</b>
<b>II.3.1.1.Tumeurs bénignes .....</b>	<b>15</b>
<b>II.3.1.2.Tumeurs malignes .....</b>	<b>17</b>
<b>II.3.1.2.1.Epithéliales non infiltrantes.....</b>	<b>17</b>
<b>II.3.1.2.2.Epithéliales infiltrantes .....</b>	<b>18</b>
<b>II.3.3.Autres .....</b>	<b>19</b>
<b>II.4.Symptômes.....</b>	<b>20</b>
<b>II.5.Classification des tumeurs du sein.....</b>	<b>21</b>
<b>II.5.1.Classification histologique selon OMS .....</b>	<b>21</b>
<b>II.5.2.Classification histopronostique SBR.....</b>	<b>21</b>
<b>II.5.3.classification TNM .....</b>	<b>22</b>
<b>II.5.4.Classification moléculaire.....</b>	<b>22</b>
<b>II.5.4.1. Sous-type moléculaire de tumeurs mammaires.....</b>	<b>23</b>
<b>II.5.4.1.1. Limunal.....</b>	<b>23</b>
<b>II.5.4.1.2.HER2 .....</b>	<b>23</b>
<b>II.5.4.1.3.Basal-like.....</b>	<b>23</b>
<b>II.5.4.1.4.Normal breast-like.....</b>	<b>24</b>
<b>II.6. Les facteurs de risques de cancer du sein .....</b>	<b>24</b>
<b>II.6.1. Facteurs extrinsèques .....</b>	<b>24</b>
<b>II.6.1.1. Facteurs constitutionnels .....</b>	<b>24</b>
<b>II.6.1.1.1. Age .....</b>	<b>24</b>
<b>II.6.1.1.2. Sexe .....</b>	<b>24</b>
<b>II.6.1.2. Antécédents familiaux .....</b>	<b>24</b>
<b>II.6.1.3. facteur de risque hormonal .....</b>	<b>25</b>
<b>II.6.1.3.1. Endogène.....</b>	<b>25</b>
<b>II.6.1.3.2.Exogène .....</b>	<b>25</b>
<b>II.6.1.4. Tumeurs bénignes de sein .....</b>	<b>26</b>
<b>II.6.1.5. Facteurs liées au mode de vie .....</b>	<b>26</b>
<b>II.6.1.6. Facteurs environnementaux .....</b>	<b>26</b>
<b>II.6.2. Facteurs intrinsèque .....</b>	<b>27</b>
<b>II.6.2.1. Simple susceptibilité familiale.....</b>	<b>29</b>
<b>II.6.2.2. Prédisposition génétique forte .....</b>	<b>29</b>

II.6.2.2.1. Les gènes responsable de la maladie .....	29
II.6.2.2.1.1. BRCA1 et BRCA2 .....	29
II.6.2.2.1.1.1. BRCA1 .....	30
II.6.2.2.1.1.1.1. Structure de protéine BRCA1 .....	30
II.6.2.2.1.1.1.2. Fonction de protéine BRCA1 .....	31
II.6.2.2.1.1.1.3. Mécanismes de Perte de fonction de BRCA1 .....	31
II.6.2.2.1.1.1.3.1. Mutations germinales.....	31
II.6.2.2.1.1.1.3.2 Méthylation du promoteur .....	32
II.6.2.2.1.1.1.3.3. Interaction avec les microARN .....	33
II.6.2.2.1.1.2. BRCA2 .....	34
II.6.2.2.1.1.2.1. Structure de protéine BRCA2 .....	35
II.6.2.2.1.1.2.2. Fonction de protéine BRCA2.....	36
II.6.2.2.1.1.2.3. Mécanismes de perte de fonctions de BRCA2 .....	37
II.6.2.2.1.1.2.3.1. Mutations germinales .....	37
II.6.2.2.1.2. PALB2 .....	37
II.6.2.2.2. Les gènes retrouvés dans les autres maladies .....	37
II.6.2.2.2.1. Les gènes syndromiques associé à un risque élevé .....	37
II.6.2.2.2.1.1. PTEN .....	37
II.6.2.2.2.1.2. TP53 .....	38
II.6.2.2.2.1.3. STK11/LKB1.....	38
II.6.2.2.2.1.4. CDH1.....	39
II.6.2.2.2.2. Autres.....	39
<b>Chapitre III : Diagnostic et traitement</b>	
III.1. Diagnostic du cancer de sein	42
III.1.1. Dépistage du cancer du sein .....	42
III.1.1.1. les différents types de dépistage .....	42
III.1.2. Diagnostic clinique .....	43
III.1.3 Diagnostic radiologique .....	43
III.1.3.1. la mammographie.....	43
III.1.3.2. l'échographie .....	45
III.1.3.3. Imagerie par résonance magnétique IRM .....	45

III.1.3.4. Bilan d'extension .....	46
III.1.4.Diagnostic histologique .....	47
III.1.4.1.la cytologie .....	47
III.1.4.1.1.La cytoponction.....	47
III.1.4.2.l'histologie.....	47
III.1.4.2.1.Biopsie percutanée.....	47
III.1.4.2.2. Micro biopsies.....	47
III.1.4.2.3Macro biopsie.....	48
III.1.5.l'immunohistochimie.....	48
III.1.5.1. Récepteurs hormonaux .....	48
III.1.5.2. statut HER2 .....	48
III.1.5.3.Ki 67 .....	49
III.2. traitement de cancer du sein .....	50
III.2.1.traitement chirurgical .....	50
III.2.1.1. Mastectomie total .....	50
III.2.1.2. Mastectomie partielle.....	51
III.2.1.3. Curage axillaire .....	51
III.2.1.4.Ganglion sentinelle axillaire .....	51
III.2.2. traitement adjuvante .....	52
III.2.2.1. Radiothérapie .....	52
III.2.2.2. chimiothérapie.....	52
III.2.2.3.l' hormothérapie .....	53
III.2.2.4. la thérapie ciblée .....	54
III.2.2.4.1. Anticorps monoclonaux .....	54
<b>CHAPITRE IV : Méthodologie expérimentale</b>	
IV.1.Objectif de l'étude.....	56
IV.2.Lieu et Population d'étude.....	56
IV.3.Critères d'inclusion.....	56
IV.4.Diagnostic.....	56
IV.5.Techniques de prélèvement des échantillons.....	57
IV.5.1.Technique Histologique.....	57

IV.5.1.2.Réception.....	57
IV.5.1. 3.Fixation.....	57
IV.5.1.4.Mensuration et description des pièces.....	57
IV.5.1.5.Mise en cassettes.....	57
IV.5.1. 6.Déshydratation.....	57
IV.5.1.7. Inclusion en paraffine.....	58
IV.5.1.8.Coupe au microtome.....	58
IV.5.1.9.Coloration.....	58
IV.5.1.10.Analyse des coupes au microscope photonique.....	59
VI.6. Bilan préthérapeutique.....	59
VI.6.1. Bilan biologique.....	59
VI.6.2. Bilan radiologique.....	59
VI.7.Traitement ..... .	59
VI.9. Traitement complémentaire.....	60
<b>CHAPITRE V : Résultats</b>	
V.1. Nombre total des cancéreux recensés en 2015; 2016 ; 2017 et 2018.....	62
V.2. Répartition des malades selon le type de tumeur.....	62
V.3. Répartition des malades selon le sexe.....	63
V.4. Répartition des patientes selon l'âge e en 2015; 2016 ; 2017 et 2018.....	64
V.5. Répartition des patientes selon la nature de prélèvement en 2015 à 2018.....	65
V.6.Répartition des patientes selon le type histologique en 2015 à 2018.....	66
V.7. Répartition des patientes selon le grade SBR en 2015 à 2018.....	67
V.8. Répartition des patientes selon les critères de l'enquête en 2019.....	68
V.9 Arbre généalogique de la famille de la patiente AO à partir de l'enquête.....	69
V.10. Evaluation histologique des lésions malignes du sein.....	70
<b>CHAPITRE VI</b>	
VI. Discussion.....	72
<b>CHAPITRE VII</b>	
VII. Conclusion.....	76
<b>CHAPITRE VIII</b>	
Références bibliographiques.....	79

# **Introduction**

### **Introduction**

Un cancer résulte d'un dérèglement de certaines cellules qui se multiplient et forment le plus souvent une masse appelée tumeur. Il en existe différents types qui n'évoluent pas de la même manière. Certains sont « agressifs » et évoluent très rapidement, d'autres plus lentement. Les cellules cancéreuses peuvent rester dans le sein. Elles peuvent aussi se propager dans d'autres organes ce qui est une situation encore plus menaçante. On parle alors de métastases. Dans la majorité des cas, le développement d'un cancer du sein prend plusieurs mois, voire plusieurs années [1].

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme. Il représente plus du tiers de l'ensemble des nouveaux cas de cancer chez la femme. Dans le monde il est estimé qu'un million de femmes sont diagnostiquées d'un cancer du sein chaque année et plus que 400000 vont mourir de cette pathologie [2]. L'incidence du cancer du sein, sa mortalité et son coût sont considérables [3]. Dans les pays sous-développés et en voie de développement, en l'absence d'infrastructure et de moyens de dépistage, l'incidence et la mortalité du cancer du sein sont particulièrement en augmentation [2]. Le cancer du sein chez l'homme est rare, moins de 1 %. Et plus de 99% des cancers du sein touchent les femmes, mais les symptômes, l'évolution de la maladie et la prise en charge (diagnostic, traitement, suivi) sont sensiblement identiques chez l'homme et chez la femme [2].

En Algérie, Le cancer du sein vient en tête des cas de cancer recensés avec 6625 nouveaux cas diagnostiqués en 2012 [4]. C'est le premier cancer de la femme et prend des proportions épidémiques renseignant sur les obligations en matière de prise en charge tant sur le plan préventif que curatif. Son incidence connaît une progression exponentielle alarmante depuis environ 25 ans. A partir des années 1990, il est devenu plus fréquent que le cancer du col de l'utérus. Les données du registre d'Alger illustrent bien cette augmentation réelle et régulière. En effet, l'incidence est passée de 14,5 nouveaux cas par 105 habitants en 1993 à 70,2 par 105 en 2012 [5]. Le cancer du sein affecte de manière relativement importante la femme jeune. L'âge médian est à 47 ans selon les données du registre d'Alger de 2012 [5].

Différents types de traitements peuvent être utilisés pour traiter un cancer du sein : la chirurgie, la radiothérapie, l'hormonothérapie, la chimiothérapie et les thérapies ciblées [2].

Le cancer du sein est une maladie multifactorielle. Cela signifie que plusieurs facteurs de risque influent sur le risque de sa survenue, tels que l'âge, antécédents personnels, antécédents familiaux, prédispositions génétiques et modes de vie[5].

L'objectif de cette étude est d'évaluer le cancer du sein à Khenchela durant les années 2015 ; 2016 ; 2017 ; 2018 et 2019 à partir des diagnostics réalisés portant sur différents critères.

Le travail est réparti en une introduction sur le cancer du sein, trois chapitres concernant l'anatomopathologie et la cancérogénèse du sein et enfin son diagnostic et traitement. Une partie expérimentale menée sur une population d'étude diagnostiquée entre 2015 à 2019 suivie d'une discussion et conclusion.

# **Chapitre I**

## **Généralités sur le sein**

I. Généralités sur le sein

I.1. Anatomie du sein

Les seins sont des organes de nature glandulaire dont la fonction est de produire du lait. Ils se situent en avant des muscles pectoraux qui les soutiennent. Chaque sein se divise en 15 à 20 secteurs appelés lobes. Chacun de ces lobes se divise en nombreux lobules, plus petits, qui s'achèvent en douzaines de minuscules bulbes à capacité sécrétoire, de morphologie très variable selon le sexe et la phase de la vie génitale [6]. Mais dont le phénotype glandulaire n'est réellement présent qu'au moment de la grossesse et de la lactation. Ces structures, quelle que soit la nature canalaire ou lobulaire, sont limitées par une membrane basale tapissée par une couche discontinue de cellules myoépithéliales, assurant l'interface avec les cellules du stroma (tissu conjonctif, cellules endothéliales, cellules inflammatoires) et contractiles, matures et non proliférantes, et une couche continue de cellules épithéliales. Les lobes, lobules et bulbes sont reliés entre eux par les canaux galactophores qui collectent le lait (Figure 01). Ceux-ci aboutissent au mamelon, situé au centre d'une zone pigmentée, l'aréole. La plus grande partie du sein est constituée de tissus graisseux qui comblent l'espace situé entre les différentes structures du sein [7].

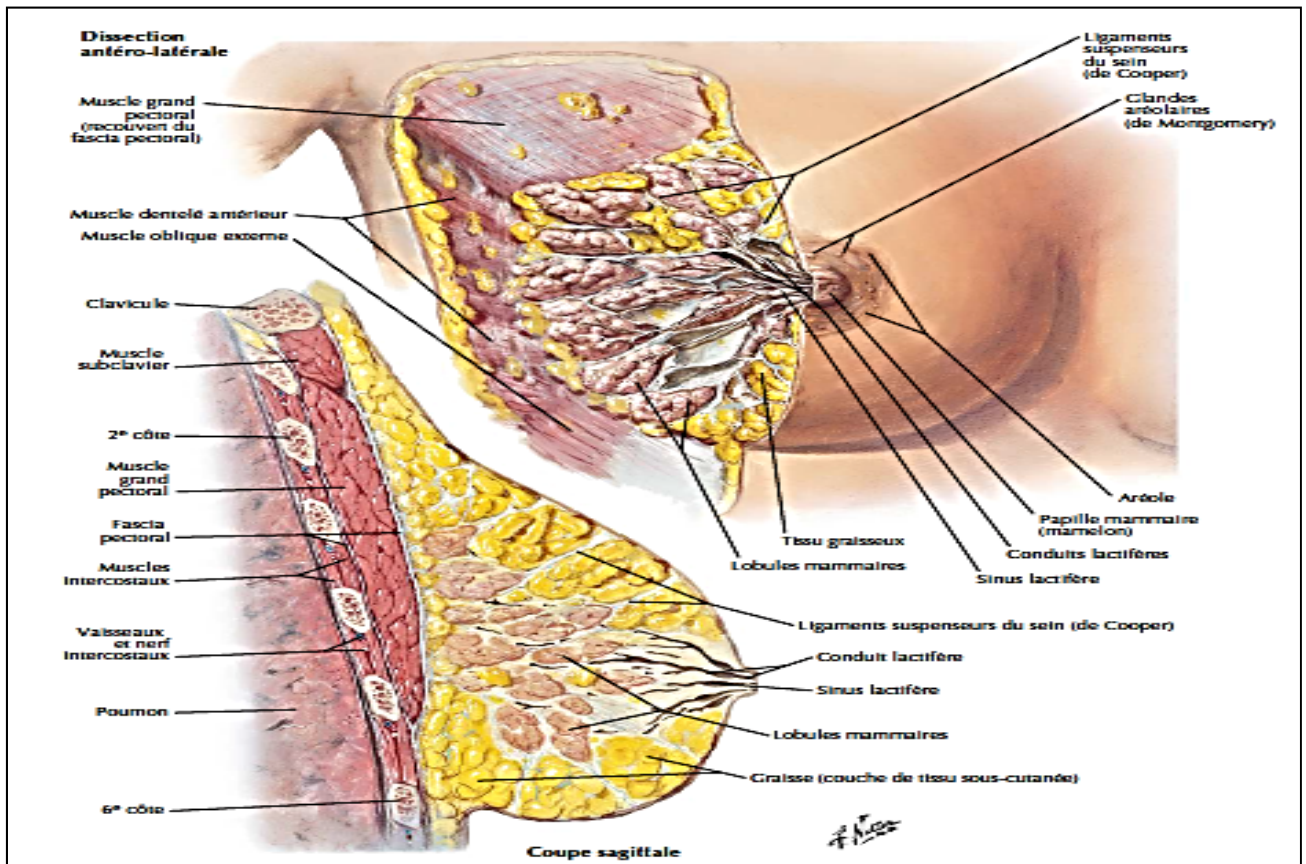


Figure 01. Coupe sagittale de sein [8]

**I.1.1. Peau et plaque aréolomamelonnaire**

Le mamelon est cylindrique, pigmenté, séparé de l'aréole par un sillon. A la surface du mamelon, les orifices d'abouchement (les pores) des canaux galactophores sont disposés de façon circonférentielle. L'aréole est un disque cutané, de 15 à 30 mm de diamètre plus ou moins pigmenté. Sa surface est irrégulière, on y observe de petites saillies (12 à 20), les tubercules de Montgomery correspondant à des glandes sébacées. Le revêtement cutané est épais en périphérie et s'amincit au voisinage de l'aréole. La peau adhère intimement à la glande par les ligaments de Cooper. Elle est séparée de la glande par le muscle mamillaire, constitué essentiellement de fibres circulaires. La contraction de ce muscle sous l'influence du froid, de stimulations sexuelles, de la succion, réduit la surface aréolaire et projette le mamelon en avant, c'est le thélotisme[9].

**I.1.2. Glandes mammaires**

Dans chaque sein, la glande mammaire est une masse de densité variable, discoïde aplatie d'avant en arrière, de contour irrégulier. Elle est organisée en une vingtaine de lobes. Chaque lobe est composé de 20 à 40 lobules. Et chaque lobule contient 10 à 100 alvéoles. L'unité de base est l'acinus ou alvéole. L'alvéole est une cavité arrondie en forme de cul de sac qui constitue la partie sécrétrice de la glande. Chaque acinus se draine par un canal intralobulaire ou alvéolaire. Les acini et les canaux intralobulaires forment un lobule qui se draine par un canal interlobulaire (canal galactophore de deuxième ordre). Plusieurs lobules se réunissent pour former un lobe glandulaire qui se draine par un canal galactophore de premier ordre. Les canaux galactophores convergent vers le mamelon, ils s'élargissent pour former le sinus lactifères, puis se rétrécissent et débouchent au niveau des pores du mamelon [10].

**I.1.3. Ganglions lymphatiques**

Le sein contient de nombreux vaisseaux sanguins et lymphatiques. Les vaisseaux lymphatiques sont des tubes minces semblables aux vaisseaux sanguins. Ils recueillent et transportent la lymphe loin du sein jusqu'à de petites masses de tissu lymphatique en forme de haricot appelées ganglions lymphatiques, qui entourent la région mammaire. Les vaisseaux et les ganglions lymphatiques font partie du système lymphatique, qui aide à combattre les infections. Plusieurs groupes de ganglions lymphatiques évacuent la lymphe de chaque sein. On les trouve des deux côtés du corps [11].

- ✓ Les ganglions sus-claviculaires se trouvent au-dessus de la clavicule.
- ✓ Les ganglions infra-claviculaires, ou sous-claviculaires, se trouvent sous la clavicule.

- ✓ Les ganglions mammaires internes se trouvent à l'intérieur du thorax, autour du sternum
- ✓ Les ganglions lymphatiques axillaires se trouvent à l'aisselle (creux axillaire). On en compte de 30 à 50 par aisselle. Ils sont répartis en 3 niveaux selon leur proximité au large muscle du thorax appelé grand pectoral

**I.2.Histologie du sein**

Le sein est composé d'un tissu adipeux et d'une glande mammaire (Figure 02). (se trouve en profondeur sur le muscle de grand pectoral) [12]. La glande mammaire est une glande exocrine. Comme la plupart des glandes composées, elle est formée d'un système canaux, de lobes eux-même subdivisés en lobules [13]. Cette dernière comporte un système ramifié de canaux excréteurs intra lobulaires et inter lobulaires qui s'étendent dans le tissu fibro-adipeux du sein. Les canaux galactophore sont bordés par une double assise cellulaire : interne constitué de cellule cylindrique ou cubique, externe constitué par une couche discontinue de cellules myoépithéliales (qui se trouvent entre les cellules luminales et la membrane basale). Ces canaux sont entourés par un tissu conjonctif lâche contenant des vaisseaux sanguins et des lymphatiques [13].

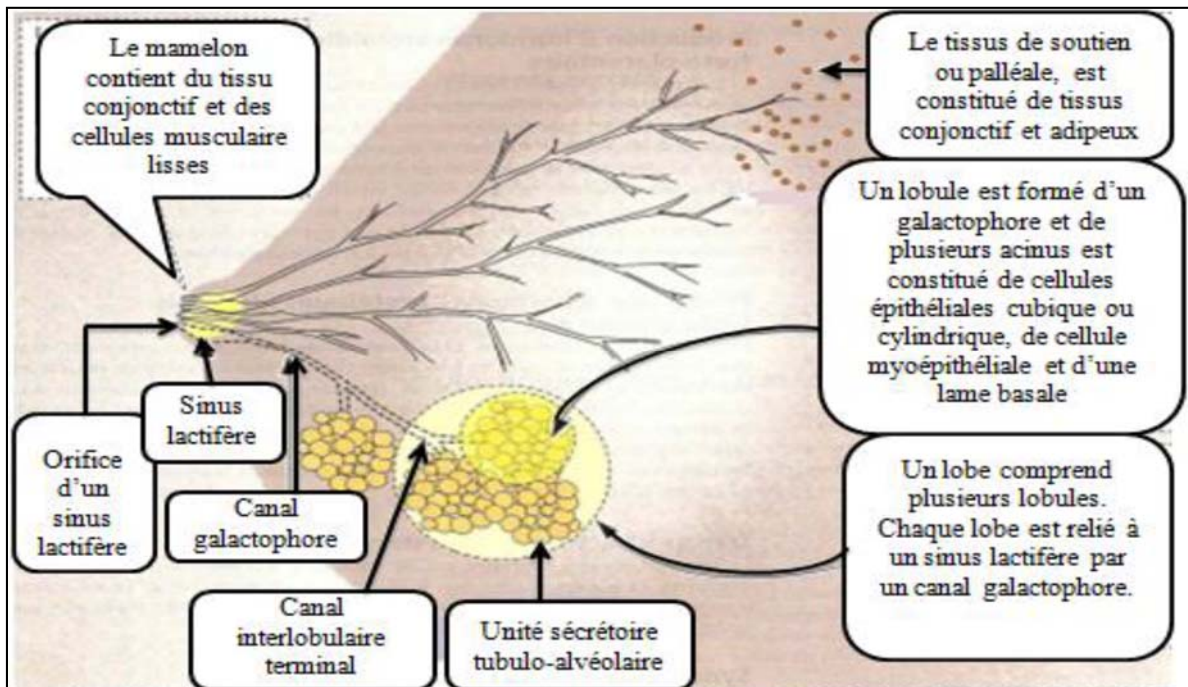


Figure 02. Structure de la glande mammaire [13].

**I.3.Développement de la glande mammaire**

Les glandes mammaires existent dans les deux sexes, mais elles ne sont pas fonctionnelles chez le mâle. Dans le sein de la femme pubère, elles prennent l'aspect de glande en grappes tubuloacineuses. Le tissu mammaire subit des variations durant les différents stades de la vie in utéro et postnatale, sous la dépendance de différents stimuli physiologiques affectant les composantes épithéliales et conjonctives. La glande mammaire se développe et fonctionne sous l'influence des hormones sexuelles fabriquées par les ovaires[14]. Ces hormones sont de deux types :

- ✓ Les œstrogènes : sont des hormones stéroïdes sexuelles synthétisées principalement dans les ovaires qui sont des glandes endocrines, mais aussi, dans une moindre mesure, dans les tissus périphériques. Les œstrogènes endogènes existent sous trois formes : l'œstradiol, l'œstrone et l'oestriol. L'œstrone est d'origine placentaire, l'oestriol est uniquement détecté dans le liquide folliculaire pendant la phase lutéinique et l'œstradiol est le principal œstrogène ovarien [14], permettant notamment le développement des seins au moment de la puberté et jouent un rôle important tout au long de la grossesse ; les œstrogènes ont pour effet de stimuler la croissance des canaux galactophores, élèvent l'index mitotique à l'extrémité du canal, entraînant la pigmentation de l'aréole. Ils stimulent la différenciation et le développement de l'épithélium galactophorique[15].
- ✓ La progestérone : est synthétisée à partir du cholestérol sous l'action de l'hormone lutéinisante dans les ovaires [16]. L'action directe de la progestérone sur la glande mammaire ne semble pouvoir s'exercer que si celle-ci a été préalablement préparée par les œstrogènes. Elle entraîne une prolifération alvéolo-acineuse, son action complète celle des œstrogènes pour qu'elle limite la croissance des canaux galactophoriques. Elle permet le développement des acini [17]. L'effet indirect de la progestérone semble résulter d'une production de la prolactine. Au niveau du sein la progestérone s'oppose à l'augmentation de la perméabilité capillaire provoquée par les œstrogènes, elle diminue donc les phénomènes œdémateux[17]. L'ovaire est responsable de la croissance pubertaire, du maintien avec modulation périodique de la glande durant la reproduction. L'ovariectomie totale chez la petite fille supprime le développement des seins au moment de la puberté, par contre à l'âge adulte elle entraîne une faible modification de volume des seins [17].

**I.3.1. Etape prénatale**

Le sein s'ébauche au cours de la 4<sup>ème</sup> semaine du développement embryonnaire sous la forme d'une crête mammaire correspondant à un épaississement de l'ectoderme qui s'étend de la future région axillaire à la future région inguinale. Le long de cette crête apparaît une paire symétrique d'épaississement, les bourgeons mammaires primitifs. La crête mammaire disparaît à la 6<sup>ème</sup> semaine et seuls subsistent les bourgeons mammaires [18]. Le bourgeon primaire ainsi formé par un épaississement ectodermique, qui envahit le mésoderme sous-jacent, donne naissance à un bourgeon secondaire au 4<sup>ème</sup> mois. Celui-ci se ramifie en suite en profondeur et se creuse d'une cupule à sa surface vers le 6<sup>ème</sup> mois [19]. A la naissance, la glande mammaire est réduite à un cours système tubulaire [18]. Les ramifications ectodermiques profondes, au nombre de 15 à 20, se creusent d'une lumière qui s'ouvre au niveau d'un mamelon ombiliqué à la surface de la peau. Autour de ce mamelon, une pigmentation cutanée définit l'aréole. Un tissu conjonctif s'organise en profondeur, autour des canaux ectodermiques, futurs canaux galactophores, formant des travées qui les individualisent. A ce stade, la glande non fonctionnelle est identique chez l'homme et chez la femme. Elle reste sous cette forme immature chez l'homme ; chez la femme, son évolution reprend à la puberté sous l'effet des hormones sexuelles [19].

**I.3.2. Puberté**

A la puberté, les œstrogènes circulants stimulent le développement des galactophores et l'hypertrophie du tissu adipeux environnant [13]. Les cellules épithéliales bordant les galactophores contiennent des récepteurs oestro-géniques cytosoliques et nucléaires. La progestérone stimule la formation de nouveaux bourgeons alvéolaire, remplaçant les anciens bourgeons en régression, qui disparaissent ultérieurement en fin de cycle menstruel, ces modifications cycliques s'observent à chaque cycle [13].

**I.3.3. Période de gestation et lactation**

Une forte activité mitotique des cellules épithéliales caractérise les vingt premières semaines de la gestation. Ce développement s'explique par les effets hormonaux combinés des œstrogènes et de la progestérone qui induit l'augmentation de l'expression des récepteurs de l'Epidermal Growth factor (EGF) et de la prolactine [20]. Le rôle de la prolactine semble double, induisant un effet pro-mitotique par une voie encore mal connue ainsi qu'une résistance à l'apoptose par la voie de signalisation JAK2-Stat [21]. Grace aux signaux hormonaux, la glande mammaire poursuit son développement au cours de la gestation, puis la lactation. Ces signaux provoquent la prolifération des cellules souches, induisant l'extension des canaux galactophores et la différenciation des acini. La grossesse

s'accompagne donc d'un développement des conduits lactifères aux dépend du tissu conjonctif. Toutes ces variations se traduisent par une augmentation du volume du sein [18].

#### **I.3.4.Ménopause**

La ménopause se caractérise par une disparition progressive des acini et la réduction de deux tiers des structures canalaire [19], suite à une chute des taux d'œstrogènes et de progestérones. Les cellules épithéliales et myoépithéliales s'atrophient alors que la membrane basales'épaissit. Le tissu conjonctif subit aussi une évolution avec altération des fibres élastiques et collagènes aboutissant à une ptose mammaire. Le sein de la femme ménopausée devient essentiellement constitué de tissu adipeux [22].

# **Chapitre II**

## **Cancer du sein**

**II. Cancer du sein****II.1. Cancérogénèse**

Le cancer correspond à une prolifération désordonnée de cellules d'un tissu ou d'un organe. Or, la plupart des cellules de notre organisme sont en renouvellement constant. C'est le cas par exemple des cellules de la peau, de la moelle osseuse, du tube digestif, ou des os [23]. La cancérogénèse est un processus complexe, caractérisé par l'accumulation progressive d'altérations génétiques et épigénétiques qui résultent de l'instabilité du génome et qui conduisent à la dérégulation de l'expression de toute une cascade de gènes et de voies de signalisation (Figure 03). Ces changements aboutissent à l'obtention de cellules néoplasiques ayant acquis plusieurs avantages sélectifs [24,25].

Elles acquièrent de plus la capacité de susciter l'angiogénèse (processus de croissance de nouveaux vaisseaux sanguins à partir des vaisseaux existants). La masse tumorale se vascularise, apportant ainsi l'oxygène et les nutriments nécessaires à la survie des cellules cancéreuses) et la capacité d'invasion ou d'infiltration des tissus environnants ou distants. Les cellules cancéreuses sont en effet capables de passer à l'intérieur d'un vaisseau sanguin afin d'être transportées dans un autre organe où elles vont générer une seconde tumeur (métastase) [26].

**II.1.1. Mutation génétique**

Une mutation est une modification de l'information génétique portée par notre génome. Les mutations apparaissent de manière aléatoire le long du génome. Leur fréquence d'apparition peut être augmentée suite à l'exposition à certaines substances dites mutagènes. Parmi les agents mutagènes notoires, on trouve l'exposition aux radiations ionisantes qui peuvent induire entre autres leucémies, lymphomes, mais également des cancers de la thyroïde, du sein et du poumon [27]. On trouve également des produits chimiques tels que les composés de type dioxines, majoritairement synthétisés à partir de procédés de combustion comme l'incinération des déchets ou des feux de forêts, ou encore certains procédés industriels tels que la production de pâtes papier [28]. D'autre part, les mutations intervenant dans les cellules reproductrices ou gamètes seront transmises à la descendance. Les mutations sont ainsi le principal moteur de l'évolution puisqu'elles favorisent la diversité moléculaire et phénotypique [28].

Un gène est appelé proto-oncogène s'il a le potentiel de stimuler le développement d'une tumeur. Dans une cellule normale, les fonctions des proto-oncogènes sont relatives, entre autres, à la division et à la prolifération cellulaire, ainsi qu'à la différenciation [29]. Un proto-oncogène peut ainsi être activé suite à l'apparition d'une mutation qui modifie

son expression ou sa régulation ; à la suite de son activation, un proto-oncogène est alors appelé oncogène. Les oncogènes vont alors favoriser localement le développement tumoral en stimulant, entre autres [29].

La synthèse de facteurs de croissance, de facteurs de transcription, et la prolifération des cellules tumorales. Les proto-oncogènes peuvent être exprimés dans une large variété de tissus et types cellulaires. C'est pourquoi on les retrouve mutés dans de nombreux types de cancers. Ainsi, les trois gènes de la famille RAS, appelés respectivement K-RAS, H-RAS, et N-RAS, semblent être des acteurs prépondérants au cours du développement tumoral[30]. Les gènes suppresseurs de tumeurs ont quant à eux le rôle de gardien de l'intégrité des processus cellulaires. Ces gènes sont normalement exprimés en cas de stress cellulaire provoqué par exemple par des dommages sur l'ADN. Ils interviennent sur le contrôle de la croissance cellulaire. Dans certains cas, par exemple si les dégâts occasionnés à une cellule sont trop importants, certains ont la capacité d'induire le processus de mort cellulaire programmée, appelé apoptose. Le gène suppresseur de tumeur le plus connu aujourd'hui est sûrement P53. Dans un contexte normal, p53 est exprimé en réponse à un stress cellulaire. Il stoppe alors la croissance cellulaire, le temps que d'autres mécanismes (de réparation de l'ADN par exemple) se mettent en place. P53 peut également induire l'apoptose. Les mutations de p53 peuvent altérer ses fonctions. Lorsque p53 ne peut plus exercer son rôle, les dégâts sur l'ADN cellulaire s'accumulent et conduisent à un phénotype cancéreux [31, 32].

Des mécanismes de réparation de l'ADN existent et peuvent être classés en quatre catégories : Réparation par excision d'une base, Réparation par excision d'un nucléotide, Réparation des mésappariements et Réparation des cassures double-brins. Ce type de réparation peut intervenir via différents processus tels que celui de la recombinaison homologue, ou celui de la ligation non-homologue. Ces mécanismes sont essentiels au maintien de l'intégrité de l'ADN cellulaire, et font intervenir de très nombreux gènes. Leur altération conduit à une accumulation des erreurs sur l'ADN, pouvant conduire à une inactivation d'autres gènes, ou à une instabilité génomique à l'origine du développement tumoral [33].

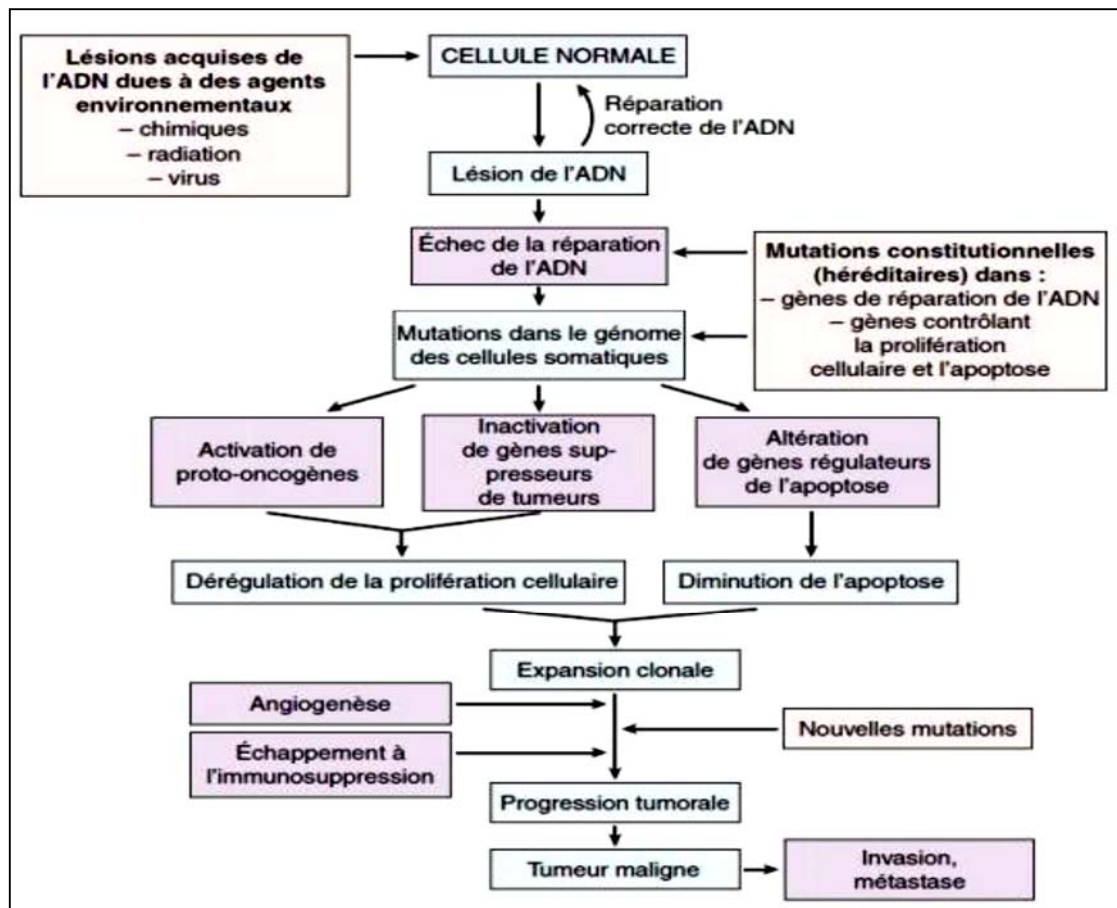
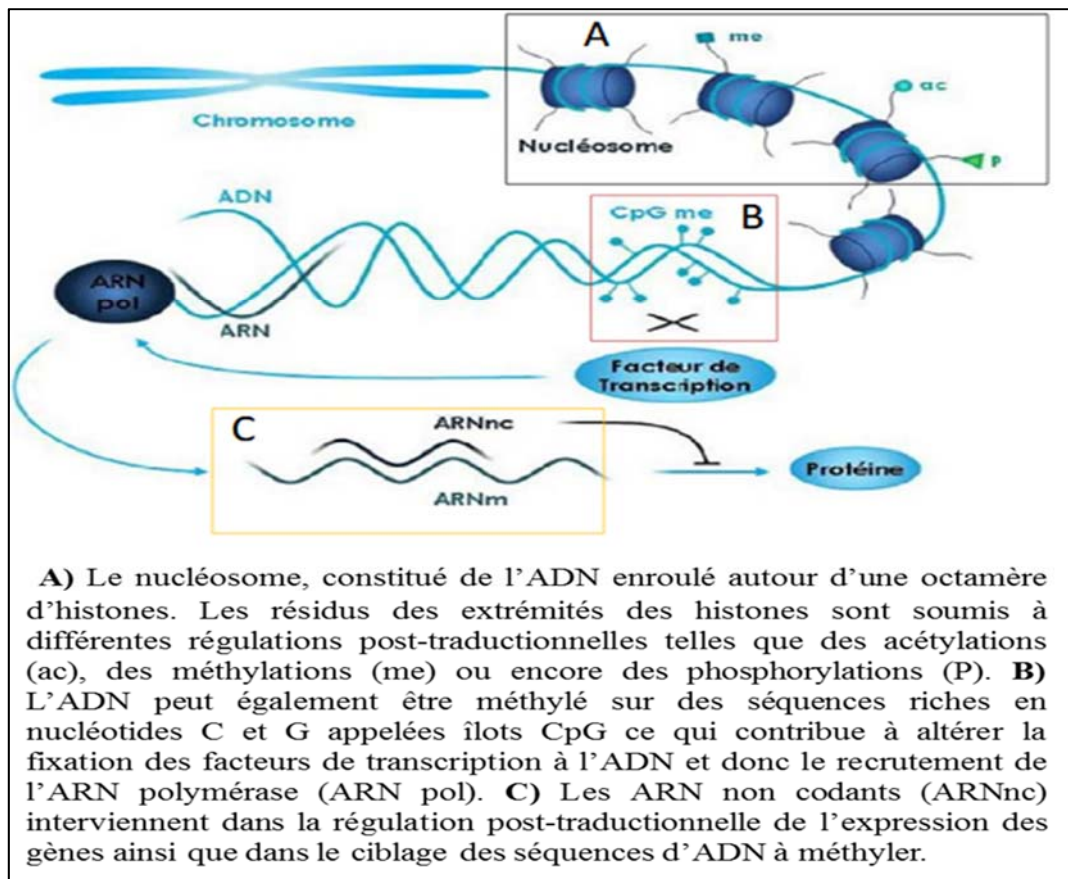


Figure 03. Base moléculaire de la carcinogénèse[33].

### II.1.2. Dérégulation épigénétique

L'épigénétique est définie comme l'étude des changements transcriptionnels transmissibles lors de la division cellulaire, mais qui ne découlent pas de modifications dans la séquence d'ADN [34]. La plupart des processus épigénétiques sont basés sur des modifications de la chromatine, au niveau de l'ADN ou des histones, qui sont régulées de façon dynamique (Figure 04) [34].

L'épigénétique joue un rôle important dans le maintien de la normalité du génome. Le développement et la progression des maladies observées chez les êtres humains se manifestent par la perturbation des processus épigénétiques favorisant la transformation des cellules saines en cellules cancéreuses [35,36]. De manière générale, le début et la progression du cancer se manifestent par des anomalies ou altérations épigénétiques [37]. En effet, les anomalies ou altérations épigénétiques induisent l'activation d'oncogènes (leur surexpression favorise la cancérogenèse) et ou l'inhibition des gènes suppresseurs de tumeurs ou parfois peuvent toucher les enzymes responsables des marquages épigénétiques ce qui favorise le développement d'un cancer [38, 39,40].



**Figure 04. Mécanisme de dérégulation épigénétique [41].**

## II.2. Différentes formes du cancer

### II.2.1. Lymphomes

Ce terme désigne différentes formes de maladies cancéreuses des lymphocytes. Contrairement aux leucémies, les cellules cancéreuses n'envahissent pas la circulation sanguine mais touchent en particulier les ganglions lymphatiques. On distingue la maladie de Hodgkin et quelque vingt formes de lymphomes non hodgkiniens [42].

### II.2.2. Carcinomes

C'est une tumeur qui se développe à partir des cellules d'un épithélium et représente 85% des tumeurs, par opposition au sarcome. Un carcinome est aussi qualifié de tumeur solide puisqu'il forme un bloc de cellules plus ou moins soudées entre elles par opposition aux cellules leucémiques qui se déplacent librement dans le sang [42].

### II.2.3. Sarcomes

Famille de tumeur maligne qui se développe à partir des cellules du tissu conjonctif, cellules assurant le lien entre les éléments d'un même organe et occupant une

fonction de remplissage et de soutien (armature). Les sarcomes représentent environ 10% de tous les cancers [42].

### **II.3. Pathologies du sein**

Le cancer du sein est une tumeur maligne qui se développe au niveau du sein. C'est un cancer multigénétique, multifactoriel, hétérogène à l'arrivée du fait de l'instabilité génétique mais aussi un cancer du sein ou (carcinome mammaire) se définit comme une prolifération anarchique et incontrôlée des cellules épithéliales de sein [43]. Chez la femme, le sein est une glande sécrétrice hypertrophiée. Durant la lactation, des amas de lobes en forme de grains de raisin (gland mammaire ou acini) produisent le lait qui remplit et enflé un système de canalisations particulièrement ramifiées. Environ 90% des cancers du sein trouvent leur origine dans les cellules épithéliales des canaux galactophores (carcinome canalaire), comme ils peuvent se développer aussi à partir des cellules des lobules (carcinome lobulaire) de la glande mammaire. Ils sont dits « in situ » lorsque les cellules cancéreuses sont confinées aux canaux et lobules. Cependant il est dit « infiltrant » lorsque les cellules cancéreuses sont présentes dans les tissus qui les entourent [44].

Comme pour l'ensemble des cancers, en l'absence de traitement les cellules cancéreuses prolifèrent et vont se disséminer tout d'abord dans les vaisseaux lymphatiques de la région sous le bras et au-dessous de la clavicule, puis dans d'autres organes (foie, poumons) [45].

#### **II.3.1. Tumeurs mammaires**

##### **II.3.1.1. Tumeurs bénignes**

Les tumeurs bénignes du sein se développent au détriment des structures épithéliales conjonctives et parfois des deux. La généralisation du dépistage du cancer du sein, que ce soit le dépistage individuel ou un dépistage de masse organisé, amène à découvrir beaucoup de lésions ou tumeurs bénignes uniquement détectable par la radiologie notamment à cause des microcalcifications qui les accompagnent [46,47,48,49,50] :

##### **✓ Les adéno-fibromes ou fibroadénomes**

Ce sont les tumeurs bénignes les plus fréquentes. Elles apparaissent préférentiellement chez la femme jeune entre 15 et 30 ans et est découverte le plus souvent avant 30 ans. Ce sont des tumeurs nodulaires d'origine mixte, épithéliale glandulaire (adéno) et conjonctive (fibrome) de tailles diverses, uniques ou multiples.

**✓ Les kystes**

Les kystes sont les lésions mammaires parmi les plus fréquentes. Ils se présentent comme solitaires de grande taille ou comme kystes multiples. Ils sont remplis de liquide sécrété par les cellules d'un ou plusieurs canaux galactophores fermés. Leur transformation maligne est rare. Ils disparaissent classiquement au moment de la ménopause.

**✓ Tumeur phyllode**

La tumeur phyllode représente 0,3 à 4% des tumeurs du sein chez la femme. Il s'agit le plus souvent d'une masse bénigne molle, bosselée ou polylobée, mobile. Elle refoule les tissus avoisinants et est parfois responsable d'anomalies inquiétantes de la peau, quand elle est de grande taille. Elle est exceptionnelle chez la jeune fille avant 20 ans contrairement au fibroadénome, lésion strictement bénigne appartenant à la même famille des tumeurs fibro-épithéliales.

**✓ Adénome**

L'adénome est une prolifération épithéliale pure (adénome lacté chez la femme jeune avant 40 ans enceinte ou allaitante, ou adénome tubuleux). Il ne présente pas de risque de dégénérescence cancéreuse.

**✓ Lipome**

Le lipome est une prolifération bénigne, assez rare, du tissu conjonctif graisseux; elle est entourée d'une capsule qui la limite du tissu adipeux ou fibreux normal. Il s'agit d'une masse molle et mobile ne nécessitant aucun traitement. Il ne présente pas de risque de dégénérescence cancéreuse.

**✓ Papillome intracanalair**

Le papillome intracanalair est une tumeur bénigne développée à partir du canal galactophore et qui croît dans la lumière du canal à la manière d'un bourgeon ou d'une végétation.

**✓ Calcifications**

Les calcifications sont composées par un dépôt de sels de calcium dans les tissus (phosphate ou oxalate de calcium). Ces calcifications peuvent apparaître en cas de modification des sécrétions au niveau cellulaire avec une concentration plus élevée en sels calciques qui précipitent par exemple dans la lumière d'un canal ou d'un kyste[46, 47, 48, 49,50].

### II.3.1.2. Tumeurs malignes

#### II.3.1.2.1. Epithéliales non infiltrantes

##### ✓ Carcinome canalaire in situ (CCIS)

Encore appelé carcinome intracanaire, ou carcinome intraductal, il est défini par une prolifération de cellules épithéliales malignes de type canalaire, confinées à l'intérieur des structures canalaire. Il peut s'étendre aux lobules et à l'épiderme mamelonnaire sans signe d'invasion du tissu mammaire adjacent (Figure 05). Il s'agit d'un groupe de lésions hétérogènes de traductions clinique et radiologique très variées :

- ✓ Tumeur palpable ou visible radiologiquement sous la forme de micro calcifications : mode de révélation de plus en plus fréquent grâce au dépistage systématique
- ✓ Lésion cutanée du mamelon, écoulement mamelonnaire parfois a classification des CCIS était anciennement basée sur l'architecture des lésions, sans valeur pronostique. Elle distinguait les formes massives, papillaires, cribriformes, micropapillaires et les comédocarcinomes. L'hétérogénéité architecturale de ces lésions intracanaire aboutit fréquemment à un type mixte associant différents types architecturaux dans la même lésion.

Actuellement il existe une évolution vers une classification plus pronostique basée sur l'évaluation du grade nucléaire (haut, bas ou intermédiaire) et la présence ou non de nécrose, l'architecture étant secondaire [48, 51, 52].

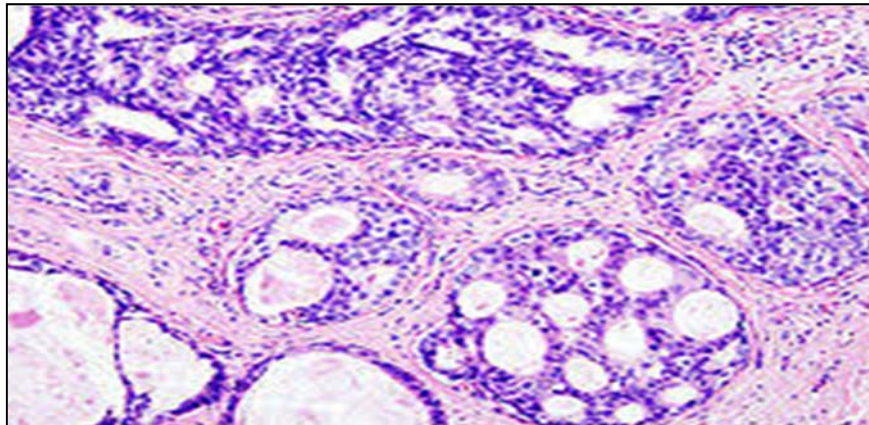
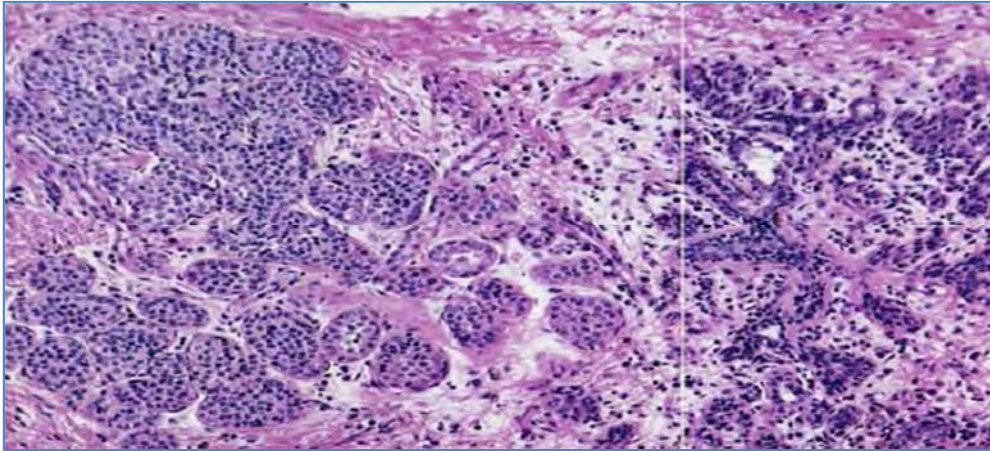


Figure 05. Coupe histologique d'un carcinome canalaire in situ (CCIS) [49].

##### ✓ Carcinome lobulaire in situ (CLIS)

Carcinome intéressant, les canalicules intralobulaires qui sont comblés et distendus par une prolifération de cellules peu jointives sans envasement du tissu conjonctif voisin. Les cellules sont en général assez régulières et de taille petite ou modérée. Les cellules

tumorales peuvent se propager dans les canaux extralobulaires et remplacer les cellules de l'épithélium canalaire, cette lésion n'est souvent qu'une découverte microscopique formette dans un fragment de tissu mammaire(Figure 06)[47, 51, 52, 53].

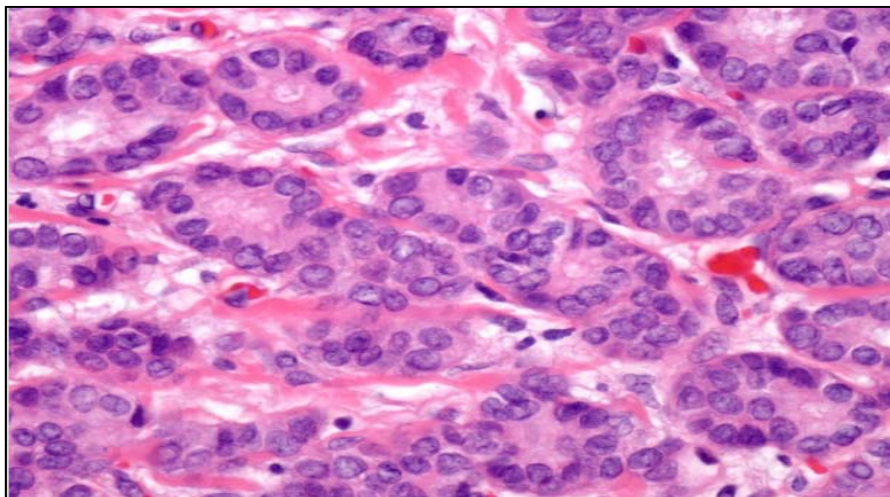


**Figure 06. Coupe histologique d'un carcinome lobulaire in situ (CLIS) [49].**

#### **II.3.1.2.2. Epithéliales infiltrantes**

##### **✓ Carcinome canalaire infiltrant**

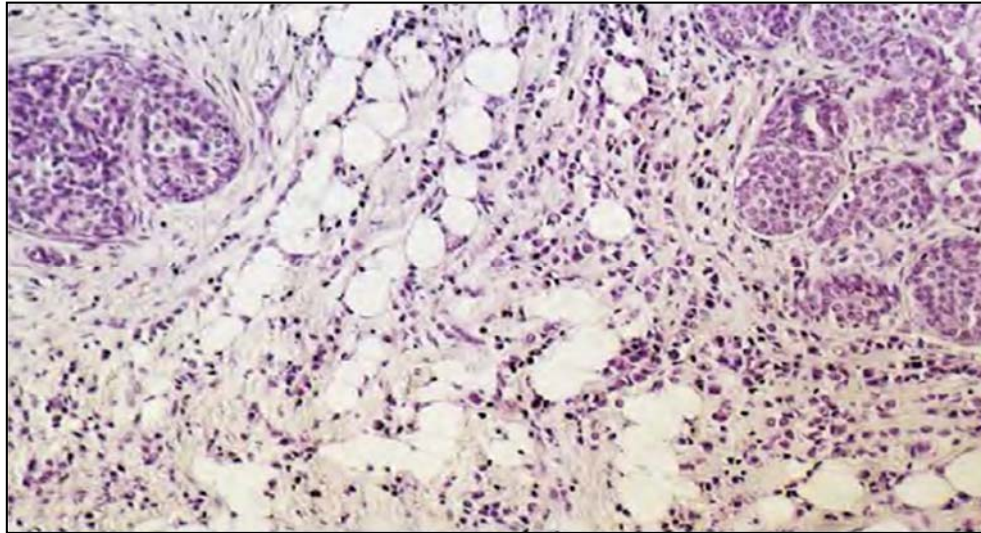
C'est la forme la plus fréquente de tumeur maligne du sein, elle n'entre dans aucune des autres catégories de carcinome mammaire infiltrant. Les aspects macro-et microscopiques sont extrêmement variables. Les cellules tumorales se disposent généralement en ilots, en travées ou en formation glonduliformes. Il peut apparaître des foyers de carcinome intracanalair(Figure 07)[52].



**Figure 07. Coupe histologique d'un carcinome canalaire infiltrant (CCI) [51].**

**✓ Carcinome lobulaire infiltrant**

Formé des cellules régulières ressemblant à celles du carcinome lobulaire in situ et ayant en général un faible taux des mitoses. Typiquement, les cellules s'ordonnent en file ionienne, s'alignent ou apparaissent individuellement englobées dans du tissu fibreux. Le stroma peut être assez abondant pour donner un aspect squirreux tant macroscopiquement que microscopiquement. Les cellules infiltrantes se disposent souvent concentriquement (Figure 08) [49].



**Figure 08. Coupe histologique d'un carcinome lobulaire infiltrant (CLI) [49].**

**II.3.3. Autres****✓ Carcinome tubuleux**

C'est un type spécial de carcinomes mammaires, qui se caractérise par un pronostic favorable. Il est composé de structures tubulaires bien différenciées, tapissées par une seule couche de cellules épithéliales. C'est une entité rare qui représente moins de 2 % des cancers du sein [54-55].

**✓ Carcinome médullaire**

Le carcinome médullaire représente de 1 à 7 % des cancers du sein. C'est un carcinome bien circonscrit composé de cellules peu différenciées disposées en nappes, sans aucune structure glandulaire, un stroma peu abondant et un important infiltrat lymphoplasmocytaire [54-55].

**✓ Carcinome mucineux**

Le carcinome colloïde du sein appelé aussi mucineux ou gélatineux est défini comme un carcinome contenant de larges quantités de mucus extracellulaire dans lesquelles sont disposées des amas de cellules carcinomateuses. Il en existe deux formes histologiques : pur et impur ou mixte qui selon la présence ou non de carcinome intracanalair associé, de

pronostic différent. C'est une entité histologique rare, constituant 2 % de tous les cancers du sein[54-55].

✓ **Carcinome adénoïde kystique ou cylindrome**

C'est un carcinome très rare dont l'aspect histologique est comparable aux tumeurs de même type des glandes salivaires. Macroscopiquement c'est une tumeur à contours généralement assez nets, dure à la coupe. Microscopiquement, se distingue généralement par l'association d'un contingent de cellules basaloïdes et un contingent de cellules épithéliales. L'agencement épithélial se fait sur un mode cribriorme, tubulaire, trabéculaire ou massifs[54-55].

✓ **Carcinome inflammatoire**

C'est une forme particulière de carcinome mammaire avec une présentation clinique secondaire à une obstruction lymphatique à partir d'un carcinome infiltrant sous-jacent. La majorité des cas présente une infiltration lymphatique dermique proéminente par la tumeur. Le carcinome inflammatoire est une forme des carcinomes mammaires avancés. L'invasion lymphatique dermique sans l'image clinique caractéristique est insuffisante pour poser le diagnostic[55].

✓ **Maladie de Paget du mamelon**

Cliniquement, elle se présente comme un eczéma du mamelon. La maladie de paget du mamelon est la présence de cellules épithéliales glandulaires malignes dans l'épithélium malpighien du mamelon, elle est presque toujours associée à un carcinome intracanalair sous-jacent, qui évolue habituellement plus qu'un canal lactifère avec ou sans infiltration profonde du sein. La maladie de Paget du mamelon sans carcinome sous-jacent est rare. L'incidence est estimée à 1 à 4,3 % des cancers du sein[54].

#### **II.4.Symptômes [56]**

Les cancers du sein entraînent peu de signes cliniques durant les premiersstades de leur développement. Lorsqu'ils sont plus avancés, ils peuvent être responsables de :

- ✓ Une grosseur ou une masse dans le sein.
- ✓ Un changement dans la symétrie ou la taille du sein.
- ✓ Un changement de la peau tel qu'un épaissement ou l'apparition de rides, une desquamation autour de mamelon, un aspect peau d'origine ou des ulcères.
- ✓ Un écoulement ou suintement inhabituel du sein.
- ✓ Un changement dans le mamelon tel que des démangeaisons, des sensations de brûlure, une érosion ou une rétraction.
- ✓ Un bras qui enfle.

- ✓ Des doubleurs (en cas de tumeur à un stade avancé).
- ✓ Un changement dans la température ou la couleur de la peau (une zone chaude, brûlante ou rosée).

**II.5.Classification des tumeurs du sein**

**II.5.1.Classification histologique selon OMS**

La classification histologique actuellement utilisée est celle de l’OMS. Les tumeurs épithéliales malignes ou carcinomes représentent la presque totalité des tumeurs malignes de sein. Les tumeurs malignes non carcinomateuses (sarcomes, lymphomes malins non hodgkiniens primitifs, métastases intramammaires) sont rares (moins de 1% des cancers du sein)(Tableau 01) [57].

**Tableau 01.Classification des tumeurs malignes du sein selon l’OMS [57].**

<b>Tumeurs épithéliales malignes</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Carcinome non infiltrants(in situ)</li> <li>▪ Carcinome intracanaire sans autre indication (SAI)</li> <li>▪ Carcinome lobulaire in situ</li> <li>▪ Carcinomes infiltrants</li> <li>▪ Carcinome canalaire infiltrant de forme commune</li> <li>▪ Carcinome canalaire infiltrant avec composante intracanaire prédominante</li> <li>▪ Carcinome lobulaire infiltrant</li> <li>▪ Autres carcinomes : mucineux (colloïde), médullaire, papillaire, tubuleux, adénoïde, kystique, sécrétant (juvénile), apocrine, métaplasiques, riche en glycogène, à cellules en bague à chatons, à cellules riches en lipides, à différenciation neuro- endocrine, maladie de Paget du mamelon.</li> </ul>
<b>Tumeurs malignes mixtes épithéliales et conjonctives</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sacroméphylloïde</li> <li>▪ Carcinosarcome</li> </ul>
<b>Autres tumeurs malignes</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mélanome</li> <li>▪ Angiosarcome</li> <li>▪ Autres sarcomes ( sans autre indication)</li> <li>▪ Lymphomes</li> </ul>
<b>Métastases intramammaires</b>

**II.5.2.Classification histopronostiqueSBR (Score de Scarff, Bloom et Richardson)**

Actuellement, le score SBR modifié par Elston et Ellis est le grading le plus utilisé. C’est un facteur pronostique important et indépendant pour le risque métastatique et la survie des patientes [58]. Le grade histologique est classé en trois niveaux : I - faible agressivité, III - forte agressivité et II - agressivité intermédiaire de la tumeur[59]. 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 [60].

### II.5.3.classification TNM

La stratégie de traitement la plus appropriée pour un cancer donné dépend de sa classification T.N.M (Tableau 02). Cette classification est définie en fonction de : la taille de la tumeur (T). Elle est classée de T0 (tumeur non palpable) à T4 (tumeur en extension à la paroi thoracique et/ou à la peau) ; l'atteinte ganglionnaire (N) : on la note de N0, lorsque le cancer n'a pas d'extension aux ganglions voisins de l'aisselle (dit ganglions axillaires), jusque N2-3 lorsque la tumeur a atteint ces derniers et/ou ceux présents dans la cage thoracique ; la présence (M1) ou non (M0) de métastases. Au final, le bilan permet d'établir un classement des cancers : du stade I le plus précoce au stade IV le plus avancé. Chacun de ces stades nécessite la mise en place d'un protocole de traitement spécifique. [61].

**Tableau 02.Les stades de la maladie [62]**

<b>T0</b> Pas de preuve de tumeur
<b>T1</b> Tumeur jusqu'à 2 cm
<b>T2</b> Tumeur comprise entre 2 et 5 cm
<b>T3</b> Tumeur de plus de 5 cm
<b>T4</b> Extension de la tumeur a la peau ou a la paroi du thorax
<b>Tx</b> Impossible d'évaluer l'extension de la tumeur
<b>N0</b> Les ganglions lymphatiques ne sont pas touchés.
<b>N1</b> La tumeur a atteint des ganglions lymphatiques dans l'aisselle.
<b>N2-3</b> La tumeur a atteint des ganglions lymphatiques dans l'aisselle et/ou dans la région des grands vaisseaux de la cage thoracique.
<b>Nx</b> Impossible d'évaluer l'atteinte des ganglions lymphatiques
<b>M0</b> Aucune métastase
<b>M1</b> Métastases dans d'autres organes (dans les os ou les poumons par exemple)
<b>Mx</b> Impossible de constater la présence de Métastases.

### II.5.4.Classification moléculaire

Une nouvelle classification des cancers du sein dite moléculaire est apparue. Cette classification est utilisée en conjonction avec l'analyse histopathologique traditionnelle.

Les cancers du sein peuvent être séparés en deux grandes catégories : les tumeurs qui expriment le récepteur des oestrogènes (RE) (tumeurs dites lumineales ou RE+) et celles qui ne l'expriment pas (tumeurs RE-), qui correspondent à des entités bien distinctes en terme de biologie tumorale [63], d'évolution clinique et de réponse au traitement [64,65].

Au début des années 2000, les travaux fondateurs [66] ont montré que les cancers du sein pouvaient être classés en sous-groupes moléculaires (luminalA, luminal B, HER2, basal-like et normal breast-like) définis par leur profil d'expression génique [67, 68].

#### **II.5.4.1. Sous-type moléculaire de tumeurs mammaires**

##### **II.5.4.1.1. Luminal**

Les tumeurs de type luminal (combinaison des tumeurs lumineales A et B) sont les seules qui expriment le récepteur ER et elles sont associées au taux de survie le plus long des patientes [69,70]. De plus, les cellules cancéreuses lumineales sont les plus différenciées [71, 66, 70, 72]. Parmi les tumeurs lumineales, celles de la catégorie A (bon pronostic) se distinguent de celles de la catégorie B (mauvais pronostic) à trois niveaux: elles expriment plus fortement ER [70,73], les cellules cancéreuses qui les composent prolifèrent beaucoup moins rapidement [74] et le délai avant l'apparition des métastases est plus long [75,76]. Ainsi, la présence des récepteurs aux œstrogènes dans les tumeurs est associée à un pronostic favorable sur le plan clinique [75].

##### **II.5.4.1.2. HER2**

Caractérisé par la surexpression et l'amplification du gène HER2. La surexpression de la protéine HER-2 est trouvée dans près de 25 à 30 % des carcinomes mammaires. Chez l'être humain, la surexpression de l'HER-2 n'a pas été observée dans le tissu mammaire normal, ni dans les lésions bénignes y compris les hyperplasies, mais elle est habituellement observée dans les carcinomes canalaire in situ, pratiquement le double de ce qui est observé dans les carcinomes invasifs [77].

##### **II.5.4.1.3. Basal-like**

Les tumeurs appartenant au sous-type basal expriment un niveau basal qui n'expriment ni les récepteurs hormonaux (RE-/RP-), ni HER2 qui ont un index de prolifération élevé mais expriment un certain nombre de gènes des cellules basales de l'épithélium [78, 73,76]. C'est au sein de ce sous-groupe que sont classées les tumeurs appelées triple-négatives, c'est-à-dire ER-, PR- et avec faible ou nulle expression. Le diagnostic de tumeurs du sein de type triple négatif, à l'instar de l'ensemble des tumeurs basales, est associé à un mauvais pronostic pour deux principales raisons :

- ✓ la grande agressivité des tumeurs (rapidité de prolifération cellulaire et propension marquée pour l'invasion et la métastase) [79].
- ✓ l'absence de cibles thérapeutiques efficaces, telles que les récepteurs à l'oestrogène et à la progestérone [79].

#### **II.5.4.1.4. Normal breast-like**

Les tumeurs du sous-type normal se distinguent par la forte expression de gènes caractéristiques du tissu adipeux et d'autres types de cellules non-épithéliales, ayant un profil d'expression similaire à celui du tissu mammaire sain [80,81]. Environ la moitié d'entre elles expriment l'un ou l'autre des récepteurs à l'oestrogène et à la progestérone et toutes expriment un faible niveau de gène associé à la voie de RE [78].

### **II.6. Les facteurs de risques de cancer du sein**

#### **II.6.1. Facteurs extrinsèques**

##### **II.6.1.1. Facteurs constitutionnels**

###### **II.6.1.1.1. Age**

Le risque d'avoir un cancer du sein augmente avec l'âge. Il reste rare avant 40 ans mais demeure beaucoup plus fréquent entre 60 et 65 ans. Le facteur âge représente le risque le plus important car on constate qu'après 40 ans le risque de développer un cancer du sein se multiplie par une fois et demie tous les dix ans [82].

###### **II.6.1.1.2. Sexe**

Le cancer du sein est un cancer quasi exclusif de la femme. Il est 100 fois moins fréquent chez l'homme. La mortalité liée au cancer du sein chez l'homme est proche de celle induite par le cancer des glandes salivaires. Le pronostic est identique à celui des cancers de la femme à stade et à âge égal [83].

###### **II.6.1.2. Antécédents familiaux**

Il existe une certaine prédisposition familiale à développer certaines maladies chroniques comme le cancer. 20-30 % des femmes font état d'une histoire familiale de cancer du sein. [84]. Avoir un antécédent matri ou patrilinéaire de cancer du sein est un facteur de risque pour présenter à son tour la même maladie. Le risque estimé est dépendant de l'âge d'apparition du cancer dans la famille, du degré et du type de parenté, du statut pré ou post ménopausique ainsi que du caractère bilatéral [85,86].

**II.6.1.3. facteur de risque hormonal****II.6.1.3.1. Endogène**

De nombreuses études montrent que la survenue des premières règles avant l'âge de 12 ans augmente le risque de cancer du sein [87]. 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'oestrogènes élevés après les règles, que l'on observe chez les femmes qui ont eu leurs menstruations précocement [88].

D'une manière générale, les femmes qui ont leur ménopause après 50 ans environ présentent un risque accru de cancer du sein par rapport à celles dont les menstruations cessent précocement. Le risque augmente d'environ 3% pour chaque année supplémentaire, à partir de l'âge présumé de la ménopause. Le mécanisme par lequel la ménopause tardive augmente le risque de cancer du sein semble le fait d'une production prolongée des hormones ovariennes [89].

**II.6.1.3.2. Exogène****✓ Contraceptifs oraux**

Le risque de cancer du sein est augmenté d'environ 25 % chez les femmes utilisant couramment les contraceptifs oraux [90]. Le risque ne change pas de manière significative avec la durée d'utilisation et est indépendant du type d'oestrogène ou de la combinaison des préparations utilisées. L'utilisation de ces médicaments, tard dans la vie reproductive, entraîne une augmentation relative du risque de cancer du sein. Ainsi, plus les contraceptifs oraux seront utilisés tardivement, plus le nombre de cas de cancer du sein qui en résulteront sera important [90].

**✓ Traitement hormonal substitutif (THS)**

Le THS de la ménopause est prescrit pour pallier la diminution du niveau des hormones ovariennes circulantes. Les femmes sous THS présentent un risque augmenté de cancer du sein, si on les compare aux femmes qui ne l'ont jamais utilisé [89,91], et le risque de cancer du sein augmente avec la durée d'utilisation. Les femmes exposées aux THS ont un risque augmenté de 26% à 35 % comparé aux femmes non-exposées. Le risque relatif est de deux chez les femmes utilisant une association oestroprogestative, tandis qu'il n'est augmenté que de 30 % chez les femmes recevant un traitement oestrogénique seul [89,91].

**II.6.1.4. Tumeurs bénignes de sein**

Il convient de différencier les types de maladies bénignes du sein. Les lésions bénignes non-prolifératives, présentes dans les deux tiers des cas, sont associées à un faible risque de cancer du sein. Les lésions prolifératives non atypiques, sont associées à un risque plus élevé. Les lésions prolifératives atypiques qui représentent 4 % des maladies bénignes du sein sont quant à elles fortement associées au risque de cancer du sein. Ces lésions constituent en réalité un stade précurseur de cancer du sein [92].

**II.6.1.5. Facteurs liées au mode de vie****✓ Alimentation**

Certaines habitudes alimentaires comme la consommation excessive de graisses semble augmenter le risque de survenue du cancer du sein selon certains auteurs, cependant d'autres études ne retrouvent pas cette tendance[93].

Toutefois, l'apport riche en vitamines, oligoéléments, fruits et légumes paraît être bénéfique et avoir un effet protecteur[94,95].

**✓ Obésité**

Plusieurs études américaines ont montré que l'obésité accroît le risque de développer un cancer du sein chez des femmes âgées de plus de 50 ans particulièrement. D'autres facteurs tels que l'inactivité physique, l'allaitement maternel, la consommation importante de viandes rouges peuvent également augmenter le risque d'apparition d'un cancer du sein ou alors accélérer son développement[96].

**✓ Consommation d'alcool**

Une consommation régulière d'alcool est plus souvent observée dans les pays occidentaux. Elle a été récemment liée à une augmentation du risque de développer un cancer du sein. Pour chaque consommation de 10 grammes supplémentaires par jour le risque de cancer du sein augmenterait de 7%. L'alcool serait responsable de 4% des cancers du sein dans les pays développés[97,98].

**✓ Consommation de tabac**

Il existe peu d'études sur le sujet. Quelques équipes ont montré un plus grand risque de cancers du sein chez les fumeuses [99], d'autres une implication du tabagisme passif [100].

**II.6.1.6. Facteurs environnementaux**

Une exposition à des agents exogènes comme les métaux lourds (cadmium) ou bien à certains pesticides tels le DDT ou DDE accroîtrait de risque de développer un cancer du sein. D'autre part, l'exposition fréquente aux radiations ionisantes, considérées comme agents cancérigènes, contribuerait au développement d'un cancer mammaire. D'autres

facteurs environnementaux tels le stress, pourraient contribuer à un risque plus élevé de développer un cancer mammaire [101].

### II.6.2. Facteurs intrinsèque

Pour les oncologues, le cancer familial se réfère habituellement à un cancer qui frappe plusieurs membres de la famille sans pour autant être héréditaire; alors qu'un cancer héréditaire décrit les cancers qui sont transmissibles et, dans certaines cas, familiaux (Figure 09). Dans la plupart des syndromes de cancers héréditaires et dans la quasi-totalité des formes sporadiques, plusieurs mutations dans une cellule somatique sont nécessaires pour le démarrage et le développement d'un cancer (Figure 10) [102]. Parmi ces cancers survenant à l'intérieur d'une même famille, on considère comme «héréditaires» ceux pour lesquels une mutation d'un gène de susceptibilité est connue, ou qu'une telle mutation est suspectée sur la base du risque élevé retrouvé dans la famille. Le terme «familial» est quant à lui utilisé lorsque le cancer est retrouvé chez au moins deux parentes au premier et/ou au second degré, sans que la transmission mendélienne d'une susceptibilité soit apparentée) [103].

Dans la majorité des cas, les cancers sont sporadiques, c'est à dire résultant de l'accumulation de mutations somatiques dans une cellule. A l'inverse, les cancers familiaux sont la résultante de la présence d'une altération constitutionnelle dans un gène de prédisposition au cancer suivie de l'accumulation de mutations somatiques dans une cellule (Tableau 03). De fait, les cancers familiaux ont généralement un âge de survenue plus précoce) [104].

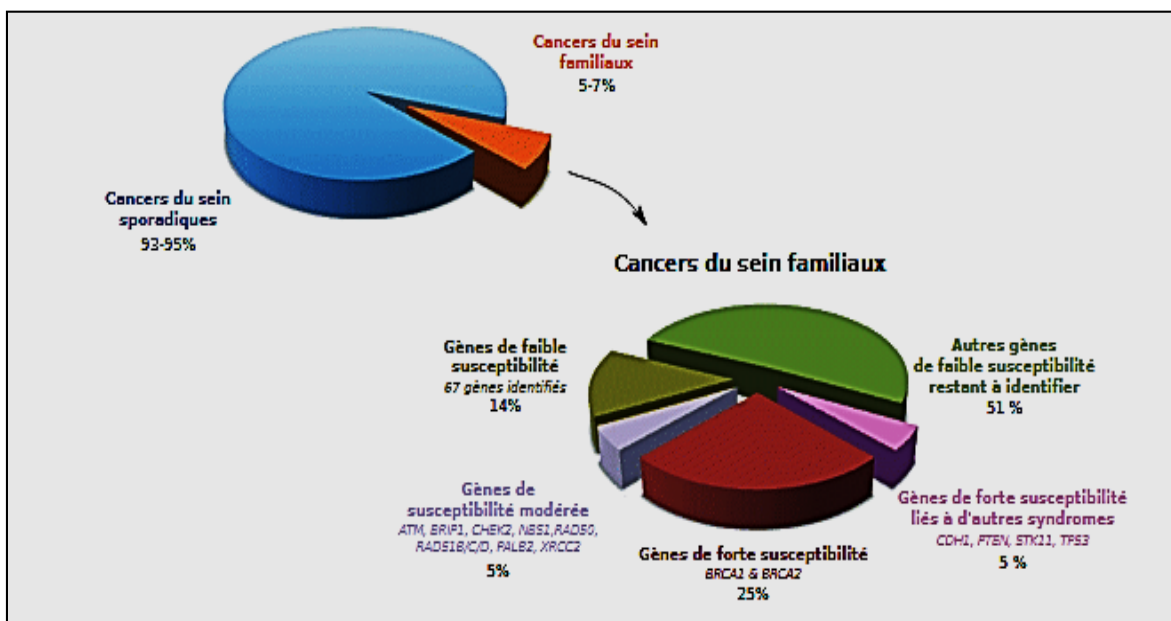


Figure 09. Ensemble des cas du cancer du sein [103].

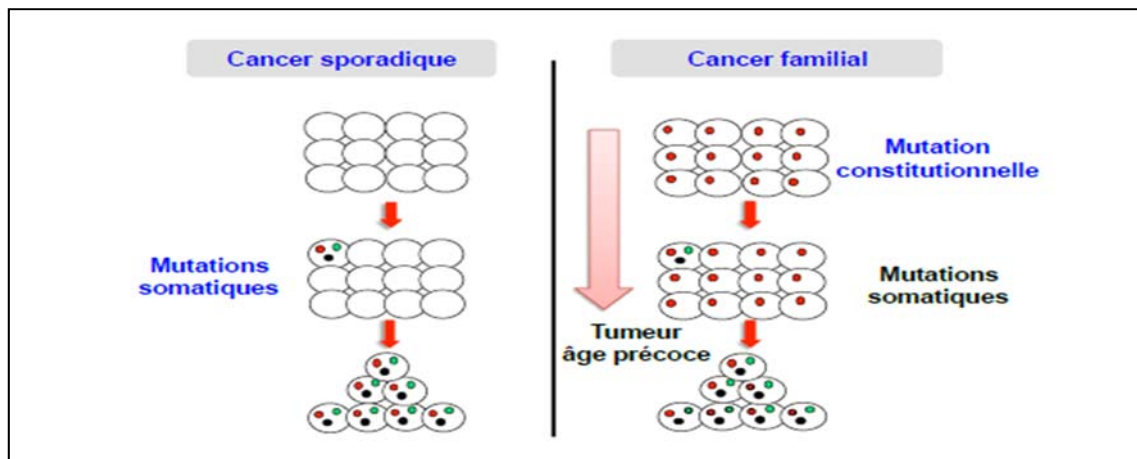


Figure 10. Différence entre un cancer sporadique et un cancer familial [104].

Tableau 03. Caractéristiques des familles présentant des cas de cancer du sein ; héréditaire, familial et sporadique [103].

Classification des familles	Caractéristiques
<b>Cancer héréditaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Transmission autosomique dominante apparente de type spécifique de cancer</li> <li>•Âge plus jeune au diagnostic du cancer que ce qui est attendu</li> <li>•Multiples cancers primaires chez un même individu</li> <li>•Regroupement de cancers rares</li> <li>•Cancer bilatéral ou multifocal</li> <li>•Parents au premier degré des individus atteints ont un risque de 50% d'être porteurs de la même mutation</li> <li>•Pénétrance incomplète et expression variable, de telle façon que les porteurs obligatoires de la mutation familiale peuvent ne pas être affectés par le cancer et que l'âge au diagnostic du cancer parmi les parents sera variable</li> <li>•Les individus qui n'ont pas la mutation familiale ont le même risque que la population générale de développer un cancer.</li> </ul>
<b>Cancer Familial</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Plus de cas d'un ou plusieurs type(s) de cancer(s) à l'intérieur d'une même famille que ce qui est statistiquement attendu, mais pas de patron d'hérédité clair</li> <li>•Âge variable au diagnostic</li> <li>•Peut résulter du regroupement par chance de cas sporadiques</li> <li>•Peut résulter de facteurs génétiques communs, d'un environnement et/ou d'habitudes de vie similaires</li> <li>•Ne présente pas habituellement les caractéristiques classiques des syndromes de cancers héréditaires.</li> </ul>
<b>Cancer sporadique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Les cancers dans la famille sont probablement dus à des causes non héréditaires</li> <li>•Âge du diagnostic typique</li> <li>•Même s'il y a plus d'un cas dans la famille, il n'y a pas de patron de transmission héréditaire clair</li> <li>•La probabilité est très basse que la recherche de mutations de gènes de susceptibilité sera positive, le test génétique n'offrira pas d'information supplémentaire sur le risque de cancer.</li> </ul>

### II.6.2.1. Simple susceptibilité familiale

On retrouve plusieurs cas dans la famille, mais sans transmission systématique. Il s'agit plutôt de transmission de certains facteurs de risque : hypo fécondité, tendance à avoir une mastopathie bénigne, obésité... Dans ces familles, les risques sont multipliés par 2 à 3[104].

### II.6.2.2. Prédisposition génétique forte

Les prédispositions génétiques aux cancers du sein constituent un groupe hétérogène. Parmi elles, les prédispositions transmises selon un mode monogénique sont à l'origine de 5 % des cancers du sein [105,106].

#### II.6.2.2.1. Les gènes responsable de la maladie

##### II.6.2.2.1.1. BRCA1 et BRCA2

Les mutations germinales de BRCA1 et BRCA2 entraînent respectivement un risque relatif cumulé de 60% et 55% pour le cancer du sein à l'âge de 70 ans, de 59% et 16,5% pour le cancer de l'ovaire et de 83% et 62% pour les cancers du sein controlatéraux[107].

Les risques de cancers du sein et de l'ovaire sont augmentés dans de plus faibles proportions dans le cas des mutations de BRCA2 mais on y retrouve une proportion plus importante de cancers mammaires masculins. En plus du risque de cancer du sein et de l'ovaire, les mutations de BRCA1 et BRCA2(Figure 11)sont aussi associées à un risque accru de cancers de localisations différentes (cancer du pancréas et BRCA2) [108].

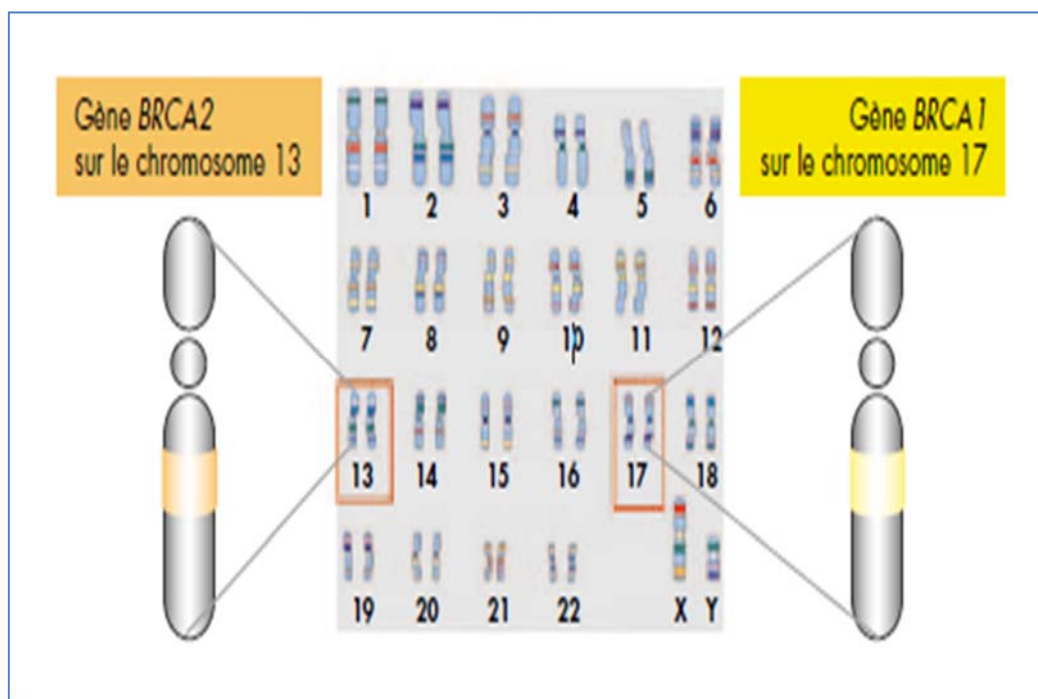


Figure 11. Schéma de gène BRCA1 et BRCA2[107].

### II.6.2.2.1.1.1.BRCA1

BRCA1 fut le premier gène identifié comme gène de susceptibilité au cancer du sein. Localisé en 1990 sur le chromosome 17, en 17q12-2, par analyse de liaison dans une trentaine de familles à risque(Figure 12)[109], il a été caractérisé en 1994 [110] : il compte 83 kilo bases (kb) dont 5,7 kb de séquences codantes réparties sur 24 exons dont 2 non codants (E1 et E4). L'exon 11 est le plus grand exon et est souvent site de mutations essentiellement germinales.

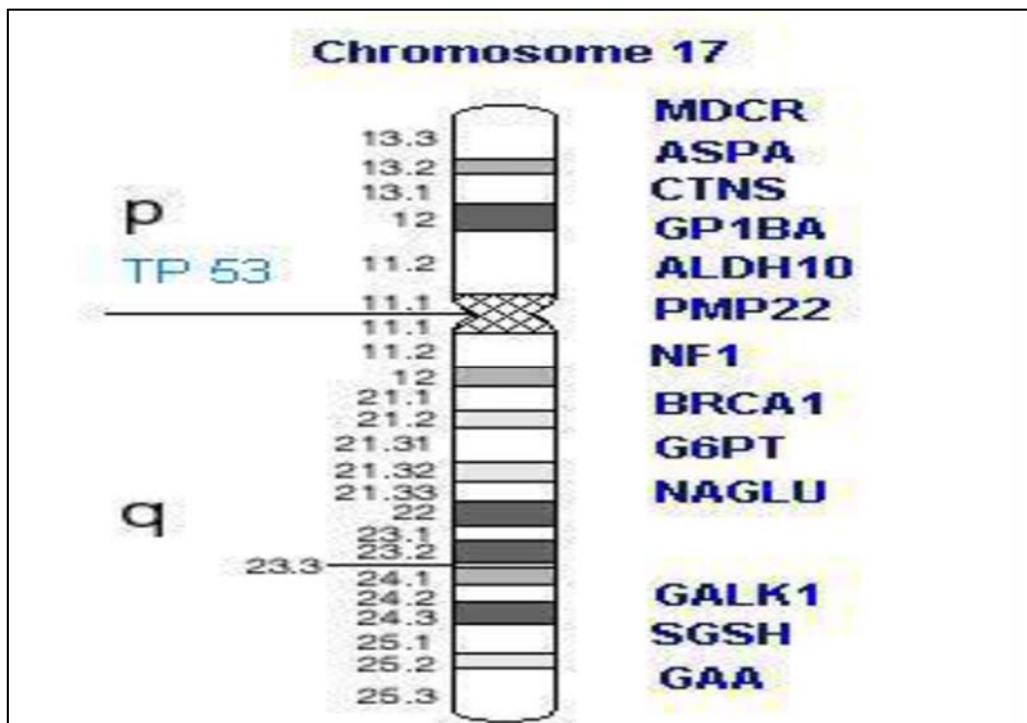


Figure 12. carte génétique de chromosome 17 porteur de gène de prédisposition au cancer du sein BRCA1(17q21)[110].

### II.6.2.2.1.1.1.1. Structure de protéine BRCA1

La protéine BRCA1 est composée de plusieurs domaines ayant chacun un rôle bien déterminé: le domaine RING de BRCA1 est localisé au niveau des exons 2 à 7 de BRCA1 (acides aminés 1 à 109) permet la liaison avec la protéine BARD1 pour activer les fonctions d'ubiquitine ligase de BRCA1 ; les deux domaines BRCT (BRCA1 C-Terminal) permettent l'interaction de la protéine avec des partenaires impliqués dans les mêmes voies biologiques; les deux domaines NLS (Nuclear Localization Sequence) assurent la localisation de la protéine au noyau et le domaine SCD (séquence de sérines et de thréonines) est préférentiellement phosphorylé par ATM(Figure 13)[111].

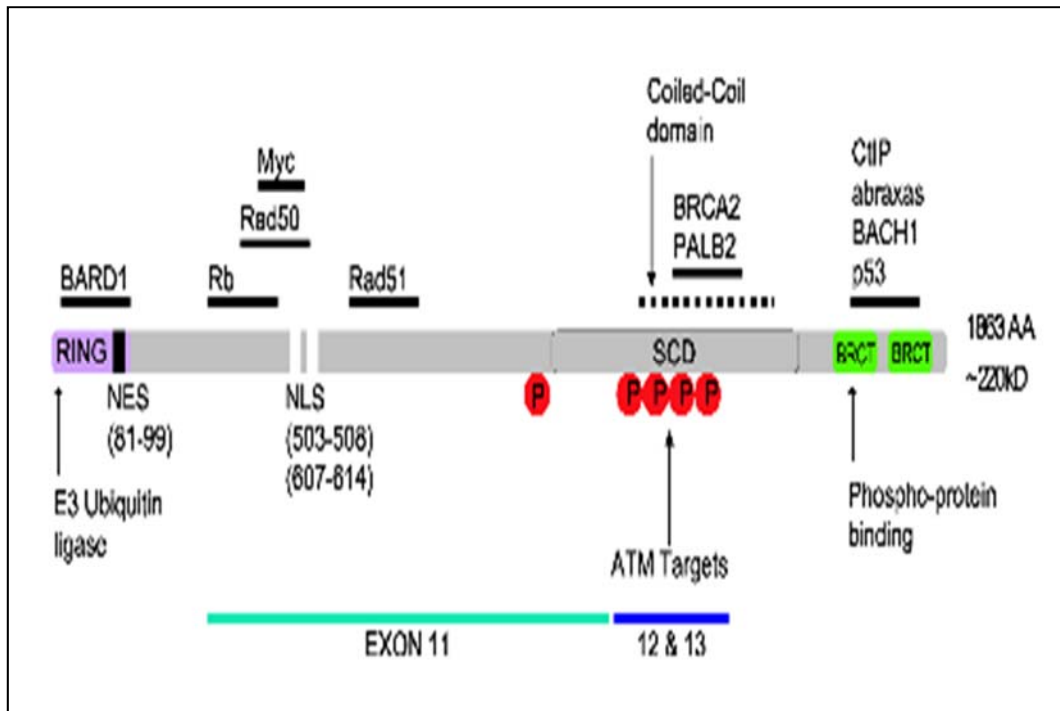


Figure 13. Structure primaire de la protéine BRCA1 [112].

#### II.6.2.2.1.1.1.2.Fonction de protéine BRCA1

BRCA1 est une protéine clé dans la détection de lésions de différentes natures, cassures simple et double brin, anomalies nucléotidiques, dans l'adaptation du cycle cellulaire à la phase de réparation ainsi que dans la mobilisation des protéines de réparation proprement dites[113].

#### II.6.2.2.1.1.1.3.Mécanismes de Perte de fonction de BRCA1

Les acquis récents sur les gènes BRCA1 et BRCA2 suggèrent que la prédisposition au cancer du sein, liée aux mutations germinales de l'un de ces deux gènes, serait une maladie de la réponse aux lésions génotoxiques. Des mutations germinales des gènes BRCA1 (breast cancer 1) et BRCA2 (breast cancer 2), rendent compte respectivement d'environ la moitié des syndromes de cancers du sein familiaux, alors que les mutations de BRCA1 sont associées à la quasi-totalité des syndromes de cancers familiaux incluant à la fois des cancers du sein et de l'ovaire [114].

#### II.6.2.2.1.1.1.3.1.Mutations germinales

La majorité des mutations constitutionnelles qui touchent les gènes BRCA1 et BRCA2 sont de type « perte de fonction », de transmission autosomique dominante. La théorie des deux événements de Knudson, explique le processus de tumorigenèse, par l'inactivation successive des deux allèles d'un gène suppresseur de tumeurs dans une

même cellule. Il suppose l'existence d'une première mutation constitutionnelle, héritée ou de novo, sur l'un des allèles du gène, puis la survenue d'une seconde mutation somatique sur l'autre allèle. Ces deux mutations successives entraînent une inactivation du gène avec, pour conséquence, l'initiation du processus de cancérogenèse[114].

La plupart des mutations identifiées sont des mutations ponctuelles ou des petites insertions ou délétions. Cependant, environ 10 % des mutations sont des grandsréarrangements, tels que des pertes ou des duplications d'exons [115]. Environ une trentaine de réarrangements est répertoriée, le plus connu étant la duplication de l'exon 13 (ins6kbEx13) [116]. Bien que pouvant être silencieuse, faux-sens, non-sens, ou entraînant une modification d'épissage, la plupart des mutations identifiées à ce jour entraîne un décalage du cadre de lecture. Elles résultent alors en un codon stop prématuré, et ont pour conséquence une protéine tronquée.[117].

#### **II.6.2.2.1.1.3.2 Méthylation du promoteur**

La méthylation de l'ADN est peut-être la modification épigénétique la plus étudiée chez les mammifères. Elle a un rôle important dans la régulation de l'expression des gènes et de l'architecture de la chromatine. Elle est impliquée dans les mécanismes de réparation et sert dans l'initiation de la réplication de l'ADN ainsi que dans l'activation de la transcription [118]. La méthylation de l'ADN est la substitution d'un hydrogène (H) par un groupe méthyle (CH<sub>3</sub>) sur une des bases azotées constituant l'ADN. La cytosine est la base azotée la plus fréquemment méthylée dans les dinucléotides CpGs. Les îlots CpGs (de 0,2 à 2 kilobases) sont des séquences riches en teneur C (cytosine) située à côté d'un résidu G (guanine) en majorité à l'extrémité 5' des gènes et répartie d'une manière homogène dans le génome humain [119]

L'initiation et la progression du cancer sont accompagnées par de profonds changements dans la méthylation de l'ADN qui ont été les premières altérations épigénétiques identifiées dans le cancer [120, 121, 122]. Depuis longtemps, une différence de profil de méthylation entre cellules normales et cellules cancéreuses était soulignée [121,123]. Un épigénome du cancer est marqué par l'échelle de l'hypométhylation globale du génome et l'hyperméthylation régionale [124].

L'hypométhylation est un événement qui arrive au stade précoce de la tumorigénèse, induit une augmentation de l'instabilité génomique, et plus précisément l'activation transcriptionnelle des oncogènes [118], tandis que l'hyperméthylation

régionale au niveau des îlots CpGs du promoteur de certains gènes est responsable de l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs telle que BRCA1 et BRCA2 [125].

Le statut de méthylation BRCA1 pourrait constituer un bon marqueur prédictif dans les cancers du sein. D'autre part, la méthylation du promoteur BRCA1 est très étudiée et particulièrement dans les cancers du sein. La méthylation du promoteur BRCA1 pourrait constituer un marqueur pronostique puisque des études ont montré que le statut de méthylation du promoteur BRCA1 dans les globules blancs (sang périphérique) reflètera le statut de méthylation dans la tumeur. De plus, l'expression de l'ARNm et de la protéine BRCA1 est réduite quand le promoteur BRCA1 est méthylé[126].

### **II.6.2.2.1.1.3.3. Interaction avec les microARN**

Les micro-ARNs (mi-ARNs) sont de courts acides ribonucléiques (ARN) simple brin non codant qui régulent l'expression des gènes par le "silencing" post-transcriptionnel de gènes cibles. Les mi-ARNs jouent un rôle dans le maintien (contrôle) des processus biologiques, tels que la prolifération cellulaire, l'apoptose et la différenciation(Figure 14) [127].

Comme gènes normaux, l'expression des mi-ARNs peut être régulée par des mécanismes épigénétiques[128]. En outre, les mi-ARNs peuvent également moduler les mécanismes de régulations épigénétiques à l'intérieur d'une cellule en ciblant les enzymes responsables de la méthylation de l'ADN et les modifications des histones [129].

Ces molécules régulent l'expression de BRCA1 en interagissant avec son extrémité 3' non traduite (3'UTR) comme par exemple le miR-146a, miR-205. Parallèlement BRCA1 peut réguler l'expression de certains miR (miR155, miR29). En effet, BRCA1 régule la biosynthèse du micro ARN via un son interaction avec Drosha[130,131].

Une perturbation de l'équilibre BRCA1-miR peut conduire au développement tumoral. En effet, l'expression réduite de BRCA1 peut induire une augmentation de certains miR caractérisés comme oncogéniques. Par ailleurs, le changement du niveau d'expression de certains miRs peut affecter le niveau d'expression de BRCA1 et aboutir à une instabilité génomique[130,131].

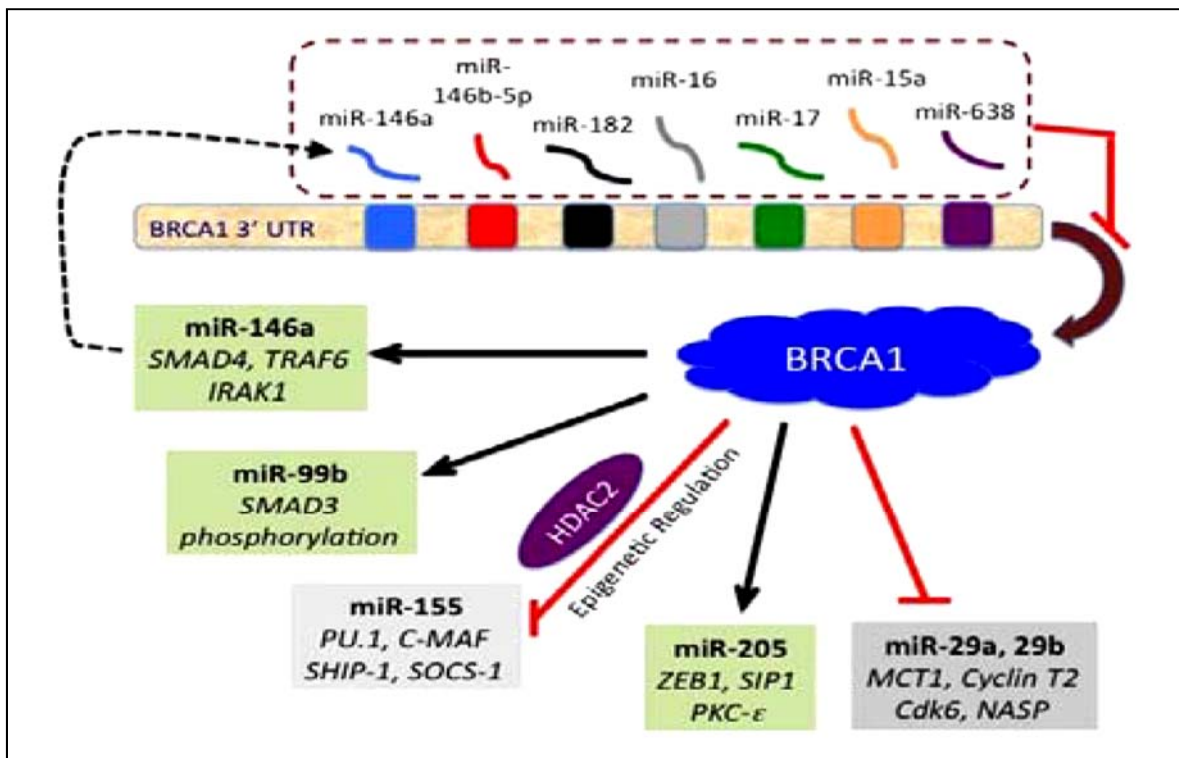


Figure 14. Interactions de BRCA1 avec des microARN [130].

#### II.6.2.2.1.1.2. BRCA2

Les premières analyses de liaison génétique suggéraient déjà l'existence d'un deuxième gène majeur de prédisposition au cancer [132,133]. Le gène BRCA2, localisé sur le chromosome 13 en q12-13, a été isolé en 1995 (Figure 15) [133,134]. Il présente certaines similarités avec BRCA1 dont la taille, la structure et l'expression tissulaire. Il s'agit d'un très grand gène comprenant 26 exons codants dont 3 de grande taille (exons 10, 11 et 27) [135]. Sa séquence codante est distribuée sur près de 70 kb d'ADN génomique et donne naissance à un transcrite de 10,4 kb. Il est exprimé dans les mêmes tissus que BRCA1 [135].

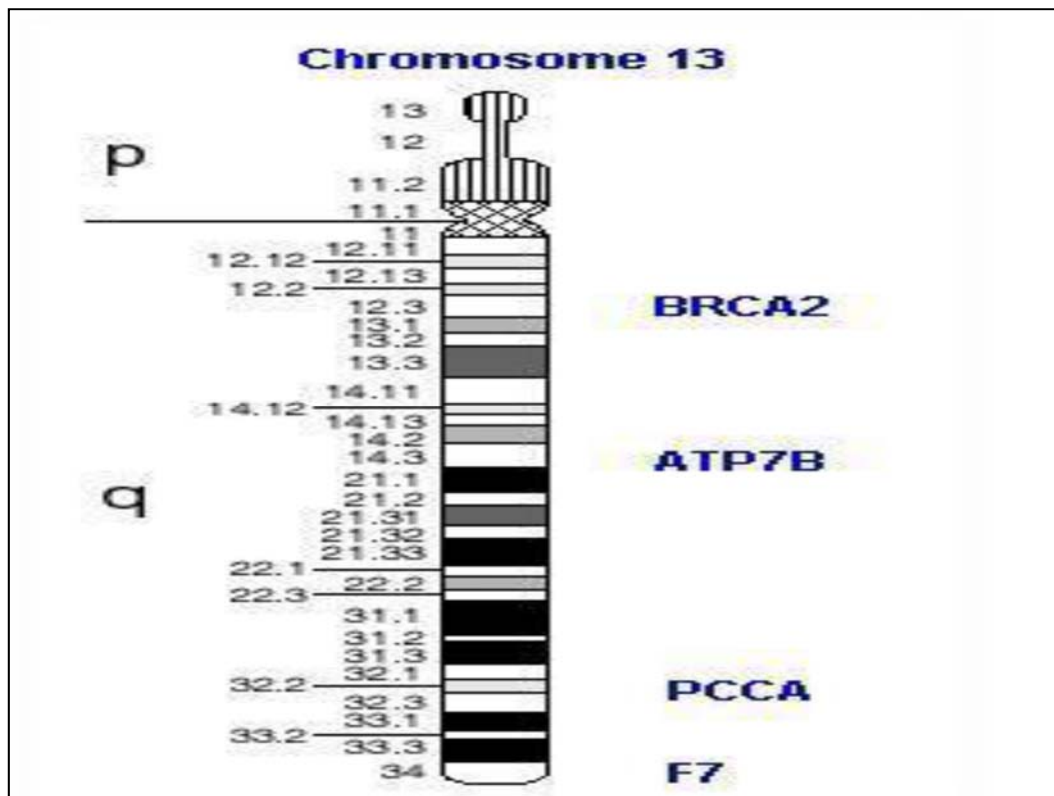


Figure 15. carte génétique de chromosome 13 porteur de gène de prédisposition au cancer du sein BRCA2(13q12-13)[135].

#### II.6.2.2.1.1.2.1. Structure de protéine BRCA2

La protéine BRCA2, de 384 kDa formée de 3 418 acides aminés, sans homologie avec la protéine BRCA1, comprend [136,137,138] : (1) un domaine de liaison à l'ADN, constitué d'un domaine hélicoïdal (H), de trois domaines de liaison aux oligonucléotides (OB), et d'un domaine en tour (T), qui permet sa liaison à l'ADN simple-brin ; (2) deux domaines NLS (signaux de localisation nucléaire) et un site de phosphorylation par des CDK (kinases cyclines-dépendantes) en C-terminal, auxquels se lie RAD51. Huit répétitions BRC, dans sa partie centrale, permettent également son interaction avec RAD51. Une molécule de BRCA2 peut lier six molécules RAD51 au niveau de son domaine central et de son domaine C-terminal(Figure 16)[136].

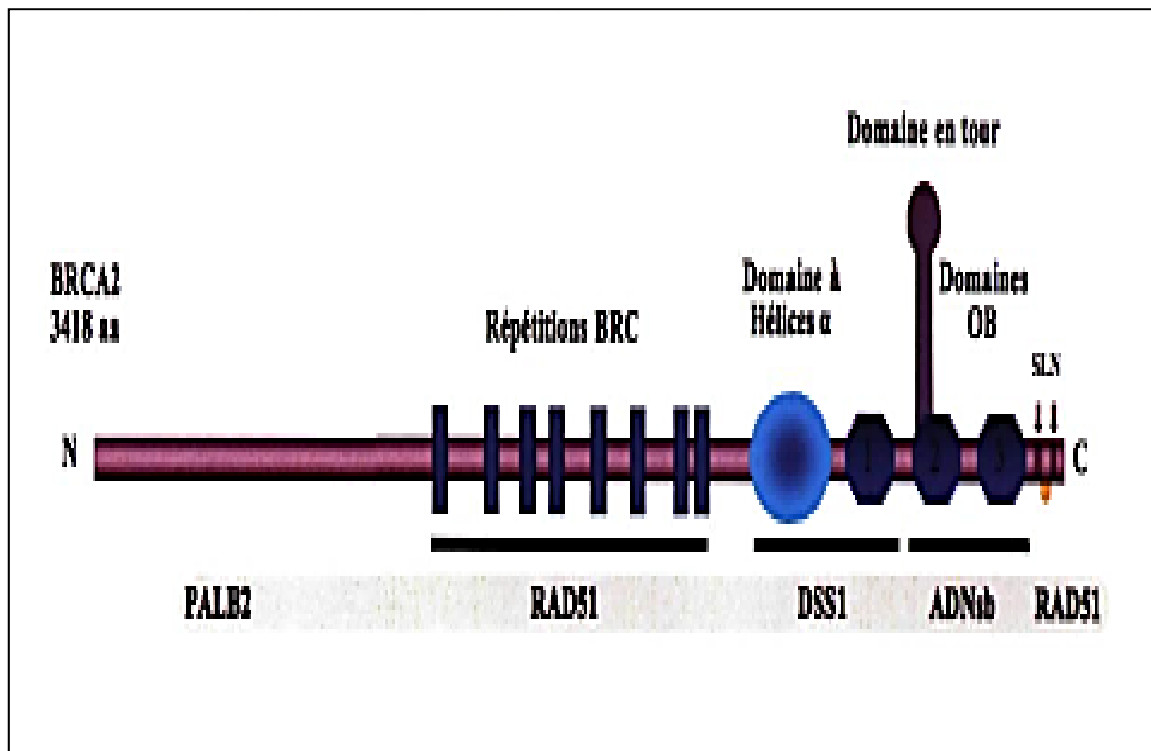


Figure 16. Structure primaire de la protéine BRCA2 [136].

#### II.6.2.2.1.1.2.2. Fonction de protéine BRCA2

La protéine BRCA2 est également impliquée dans la réparation des cassures doubles-brin de l'ADN en maintenant la protéine RAD51 inactivée. L'interaction du domaine BRC de BRCA2 avec RAD51 maintient inactive cette dernière et régule sa fixation avec BRCA1 [139]. BRCA2 est essentielle au fonctionnement de la recombinaison homologue par son interaction RAD51 [140] après activation par des kinases telles ATM et ATR [119]. La protéine BRCA2 par ses domaines BRC et le domaine de liaison en C-terminal contrôle la formation de filaments RAD51 pour la réparation des cassures de l'ADN ou le redémarrage de la fourche de réplication, puis leur désassemblage pour permettre la poursuite du cycle cellulaire [141, 142, 143]. BRCA2 interagit également avec PALB2 (Partner and localizer of BRCA2) grâce à son domaine situé en position N-terminale. L'absence de PALB2, dans les cellules induit une perte de la localisation de BRCA2 et de RAD51 aux cassures double brin d'où son nom de partenaire de localisation de BRCA2 [144]. BRCA2 intervient également dans le maintien de l'intégrité génomique en protégeant l'ADN nouvellement formé [145]. Elle intervient dans le contrôle du cycle cellulaire. BRCA2 et PALB2 interviennent indépendamment de BRCA1 en maintenant l'arrêt en G2/M après la lésion de l'ADN en interrompant l'activation des kinases jusqu'à la réparation de l'ADN endommagé [146]. Le rôle de BRCA2 dans le remodelage de la

chromatine est suggéré par le rôle co-activateur de BRCA2 sur la transcription des gènes régulés par le récepteur des androgènes[147].

### **II.6.2.2.1.1.2.3.Mécanismesde perte de fonctions de BRCA2**

#### **II.6.2.2.1.1.2.3.1.Mutations germinales**

Les porteuses de mutations sur les gènes BRCA1 ou BRCA2 ont un risque de cancer du sein 10 à 30 fois plus élevé que les femmes de la population générale [148].

Plus de 100 mutations réparties sur toute la séquence codante ont été décrites [149]. Les microdélétions semblent prédominer. Comme précédemment, il est difficile de faire la différence entre mutations faux sens à effet délétère et polymorphismes. De même, les mutations tronquantes de l'exon 27 n'emportent que la fin de la protéine et ne rendent pas compte de la pathologie de façon certaine [150]. Certaines mutations fréquentes ou récurrentes ont été décrites comme pour BRCA1 et notamment une mutation dans la population juive ashkénaze (exon 1) : 61 74delT [149]. Un effet fondateur a clairement été démontré en Islande où la majorité des familles présente la même mutation (exon 9 : 999del5).

#### **II.6.2.2.1.2.PALB2**

Le gène PALB2 est situé sur le chromosome 16. Il constitue avec *BRCA2* un médiateur de la recombinaison homologue, contribuant aux mécanismes de réparation de l'ADN et à la suppression des tumeurs [151,152]. Une mutation bi-allélique de PALB2 est à l'origine d'une anémie de Fanconi, à l'instar de ce qui a été observé pour une mutation bi-allélique de BRCA2[153,154]. La fréquence allélique globale, estimée sur une population de près de 100 000 cas de cancers du sein, est de 1 % ; elle varie cependant de 0,2 à 2,5 % selon les cohortes étudiées. Les études estimant le risque de cancer du sein chez les femmes porteuses de mutations du gène *PALB2* rapportent un risque très élevé, voisin de celui observé chez les femmes porteuses de mutations des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*[155,156].

### **II.6.2.2.2.Les gènes retrouvés dans les autres maladies**

#### **II.6.2.2.2.1. Les gènes syndromiques associant à un risque élevé**

##### **II.6.2.2.2.1.1. PTEN**

Le gène *PTEN* (phosphatase and tensin homolog) est un gène suppresseur de tumeur localisé sur le chromosome 10, en 10q23.3 [157]. *PTEN* s'oppose normalement à l'activation de la signalisation phosphatidylinositol 3'kinase (PI3K)-AKT. Le *PTEN* intervient dans la prédiction de la résistance au traitement par trastuzumab qui lie le récepteur HER2. Le HER2 stabilise et active les *PTEN*, ce qui entraîne une régulation

négative de la signalisation[158]. Un dysfonctionnement de *PTEN* empêche l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose et conduit à une survie anormale des cellules [159].

La maladie de Cowden est une maladie génétique rare à transmission autosomique dominante liée à des mutations du gène *PTEN* [160]. Elle est caractérisée par une macrocéphalie, une ataxie cérébelleuse progressive, des tumeurs bénignes et une augmentation du risque de cancer du sein, de la thyroïde et de l'endomètre [161]. Le gène *PTEN* n'explique que 80% des cas atteints de la maladie [162]. L'estimation du risque de cancer du sein dans ce syndrome indiquait jusqu'à présent un risque cumulé sur la vie de 50% [161].

#### **II.6.2.2.2.1.2. TP53**

Le gène *TP53* est situé sur le chromosome 17p13.1 est un gène suppresseur de tumeur qui code pour une protéine impliquée dans de multiples voies cellulaires qui se chevauchent et qui contrôlent la prolifération cellulaire et l'homéostasie, comme le cycle cellulaire, l'apoptose et la réparation de l'ADN[163]. L'expression du gène *TP53* est activée en réponse à différents signaux de contraintes, y compris des dommages à l'ADN [164]. Le syndrome de Li-Fraumeni est un syndrome héréditaire autosomique dominant causé par des mutations délétères dans le gène *TP53*[165]. Les tumeurs les plus caractéristiques associées à ce syndrome sont les ostéosarcomes, les sarcomes des tissus mous, les leucémies ou lymphomes, les tumeurs cérébrales et également le cancer du sein. En effet, le risque de cancer du sein est de 15% à 15 ans et de 80% à 50 ans en présence d'une mutation de *TP53*[166].

#### **II.6.2.2.2.1.3. STK11/LKB1**

Le syndrome de Peutz-Jeghers est une polypose hamartomateuse de l'ensemble du tube digestif, qui s'accompagne d'une lentiginose labiale de la muqueuse buccale, de la sphère anale et des doigts. Il s'agit d'un syndrome rare dont l'incidence est estimée entre 1/50000 à 200000 individus [167]. Les pertes d'hétérozygotie observées dans les polypes d'individus atteints du syndrome de Peutz-Jeghers ont aidé à établir en 1997 une liaison pour 12 familles sur le chromosome 19p, conduisant rapidement en 1998 à l'identification du gène en cause par clonage positionnel [168,169]. Le gène *STK11*, également appelé *LKB1* (pour Liver kinase B1) est un gène suppresseur de tumeur. Il code en effet pour une sérine/thréonine kinase contrôlant la polarité cellulaire, inhibant la prolifération cellulaire et interagissant avec la voie de signalisation *TOR* [170]. Les mutations constitutionnelles du gène *STK11* confèrent un risque élevé de cancer pour le tube digestif et la glande mammaire mais également pour le pancréas, les ovaires (cellules de la granulosa), les

testicules (cellules de Sertoli), le col utérin et les poumons, nécessitant la mise en place d'une surveillance spécifique [167]. Le risque de développer un cancer du sein en cas de syndrome de Peutz-Jeghers est effectivement élevé avec un risque cumulé compris entre 30 et 50% [171,172].

#### **II.6.2.2.2.1.4. CDH1**

CDH1(Cadherin-1) est un gène localisé sur le chromosome 16 en position 16q22.1, long de plus de 102 kb, comportant 16 exons(Figure 10)et codant pour une protéine de 882 acides aminés: la cadhérine 1[173].La cadhérine 1 (ou E-Cadhérine) est une protéine transmembranaire assurant le maintien de la polarité cellulaire et l'adhésion de cellules les unes aux autres au sein du tissu épithélial [173].Les anomalies de cette protéine induisent de fait une diminution de la force d'adhésion cellulaire dans un tissu, induisant l'augmentation de la motilité cellulaire, permettant aux cellules cancéreuses de franchir la membrane basale pour envahir les tissus adjacents dans un premier temps puis distants[174].CDH1est à l'origine d'un syndrome cancéreux familial transmis de façon autosomique dominante appelé cancer gastrique diffus héréditaire. L'absence de la cadhérine E empêche l'adhésion intercellulaire et explique l'aspect diffus, à cellules isolées, de ces cancers de l'estomac. Les personnes concernées sont également à risque de développer un cancer du sein de type lobulaire, caractérisé par un aspect diffus de cellules isolées [175].

#### **II.6.2.2.2.2.Autres**

##### **✓ CHEK2**

Le gène *CHEK2*, localisé sur le chromosome 22q12.1, code une autre protéine kinase jouant un rôle central dans la médiation de la réponse aux dommages causés à l'ADN. Elle est-elle même activée par ATM en cas de cassure double-brin de l'ADN pour activer à son tour d'autres protéines clés impliquées dans la réparation et le contrôle du cycle cellulaire telles que P53 et BRCA1 [176]. Les mutations de *CHEK2*, et particulièrement la mutation c.1100delC augmente le risque de cancer du sein avec un risque relatif estimé à au moins 3 et un risque absolu de 29 % à l'âge de 80 ans avec des cancers souvent bilatéraux, récidivants et de mauvais pronostic [177]. Cependant, les mutations de *CHEK2* ont montré qu'elles étaient trop fréquentes dans la population générale (environ 1%) pour être en cause dans le syndrome de Li-Fraumeni[178].

##### **✓ ATM**

En 1999, une équipe américaine a mis en évidence une interaction entre deux gènes de l'organisme dont les mutations simultanées pourraient être à l'origine de 10 % de tous les cancers du sein. Ces deux gènes sont BRCA1 et ATM [179]. Le gène ATM se trouve sur le chromosome 11q22-23. ATM est une protéine kinase impliquée dans la réponse aux ruptures d'ADN bi-caténares dans une voie qui comprend TP53, BRCA1 et CHEK2, dans le contrôle du cycle cellulaire et dans la mobilisation de protéines de réparation [180].

Des mutations bialléliques inactivatrices d'*ATM* sont responsables de l'ataxie-télangiectasie [181]. L'ataxie-télangiectasie (A-T) est une pathologie héréditaire, transmise selon le mode autosomique récessif due à des mutations homozygotes dans *ATM*, qui associe dégénérescence cérébelleuse, déficit immunitaire, hypersensibilité aux radiations ionisantes et prédisposition aux tumeurs, en particulier hématologiques, apparaissant souvent dès l'enfance [182].

#### ✓ **RAD51**

La protéine RAD51 joue un rôle essentiel dans la recombinaison homologue de l'ADN. Plusieurs études ont montré l'implication des paralogues de RAD51, RAD51C [163], RAD51D et XRCC2132, dans la prédisposition au cancer du sein [183]. Les études estimant le risque de cancer ovarien chez les femmes porteuses de mutations des gènes RAD51C et RAD51D rapportent un sur risque du même ordre que celui connu pour le gène BRCA2 [184,185]. Les recommandations concernant les gènes RAD51C et RAD51D sont identiques, mais distinctes de celles du gène RAD51B [185].

**Chapitre III**  
**Diagnostic et traitement**

**III. Diagnostic et traitement****III.1.cancer du sein et dépistage**

L'OMS définit le dépistage comme consistant à identifier de manière présomptive, à l'aide de tests appliqués de façon systématique et standardisée, les sujets atteints d'une maladie ou d'une anomalie passée jusque-là inaperçue [186]. Ainsi, le dépistage est une démarche qui vise à détecter au plus tôt, en l'absence de symptômes, des lésions susceptibles d'être cancéreuses ou d'évoluer vers un cancer. L'intérêt du dépistage est de pouvoir détecter le plus précocement un cancer pour gagner du temps sur la maladie, assurer une meilleure chance de guérison, bénéficier de traitements moins lourds et d'une meilleure qualité de vie [187,188]. Le test de dépistage du cancer du sein peut être un examen clinique ou radiologique appliqué à une population de femmes cibles. Un bon test de dépistage doit être sensible et spécifique. L'objectif du dépistage du cancer du sein est de détecter des lésions précancéreuses à un stade de meilleure curabilité en vue de diminuer la mortalité liée à cette maladie, en utilisant des tests abordables, fiables, sans danger et acceptés par la majorité des femmes cibles. La détection précoce des tumeurs de petite taille par le dépistage est donc un outil important de la lutte contre le cancer du sein [189,190].

**III.1.1. les différents types de dépistage**

Il existe trois type de dépistage sont les suivants:

**✓ Le dépistage individualisé**

Le dépistage sur prescription individuelle ou opportuniste [191] appelé aussi spontané consiste en une approche personnelle de mise en œuvre dans le cadre d'une demande de soins et opportuniste au sens où il consiste à profiter d'un acte médical pour rechercher une affection [192].

**✓ Le dépistage ciblé**

Concernant aux populations à risque familial ou héréditaire [194].

**✓ Le dépistage organisé**

Le dépistage organisé du cancer du sein invite les femmes ciblées à risque moyen à partir de 50 ans et jusqu'à 74 ans à effectuer un examen clinique des seins et une mammographie avec deux clichés par sein et un cliché complémentaire, si nécessaire. Toute mammographie jugée normale est systématiquement relue par un deuxième radiologue [193].

Le dépistage organisé doit rester une référence de qualité et de sécurité, mais doit s'inscrire dans le cadre d'une approche plus personnalisée pour chaque femme qui

bénéficiera d'un temps dédié de dialogue avec son médecin. Le dépistage organisé doit aussi voir son accessibilité améliorée : au plus près des femmes, avec une meilleure information, sans frein financier, dans de meilleures conditions de réalisation, avec une restitution des résultats plus rapide. Qui constitue une action de santé publique vers une population apparemment saine et asymptomatique. La mise en place d'un dépistage organisé (DO) doit répondre à un ensemble de critères définis (selon L'OMS) : la maladie doit représenter un problème de santé publique, l'histoire naturelle de la maladie doit être connue, le traitement au stade précoce doit avoir prouvé son bénéfice en terme d'espérance de vie et de qualité de vie [194].

### **III.1.2. Diagnostic clinique**

L'examen clinique est réalisé systématiquement lors d'un dépistage et il est précédé d'un interrogatoire médical cherchant à recueillir des informations à propos de la patiente ; antécédents personnels et/ou familiaux, éventuels facteurs de risque [195].

L'examen consiste en une palpation bilatérale des seins de manière symétrique et comparative, et ce, dans plusieurs positions (assise, debout, bras levés...). Le médecin va rechercher la présence d'un symptôme clinique visuel ou bien, lors du toucher rechercher une masse, un durcissement, une sensibilité, voire une douleur. Il effectue également une palpation des zones axillaires, à la recherche d'éventuelles adénopathies. Si une anomalie est découverte, il doit alors évaluer sa taille, sa localisation, sa consistance et sa mobilité, pour ensuite consigner le plus précisément possible sur un schéma toutes les caractéristiques du nodule. En cas d'anomalie, des examens complémentaires sont à effectuer [195].

### **III.1.3 Diagnostic radiologique**

#### **III.1.3.1. la mammographie**

Une mammographie est une radiographie des seins. Elle permet d'obtenir des images de l'intérieur du sein à l'aide de rayons X et de détecter ainsi d'éventuelles anomalies. La mammographie est l'examen para clinique de référence pour le diagnostic de cancer du sein, elle permet de mettre en évidence des cancers de petite taille, à un stade précoce, avant l'apparition de symptômes. Elle sera au mieux réalisée pendant la deuxième semaine du cycle. En effet, en période prémenstruelle, il existe un certain degré de congestion mammaire qui va limiter la compression radiologique. La densité mammographie sera alors plus forte et par conséquent les anomalies plus difficiles à dépister et à classer [196]. Elle permet de mettre en évidence les anomalies (calcifications, opacités, déformations, architecturales) qui vont orienter vers une pathologie bénigne ou

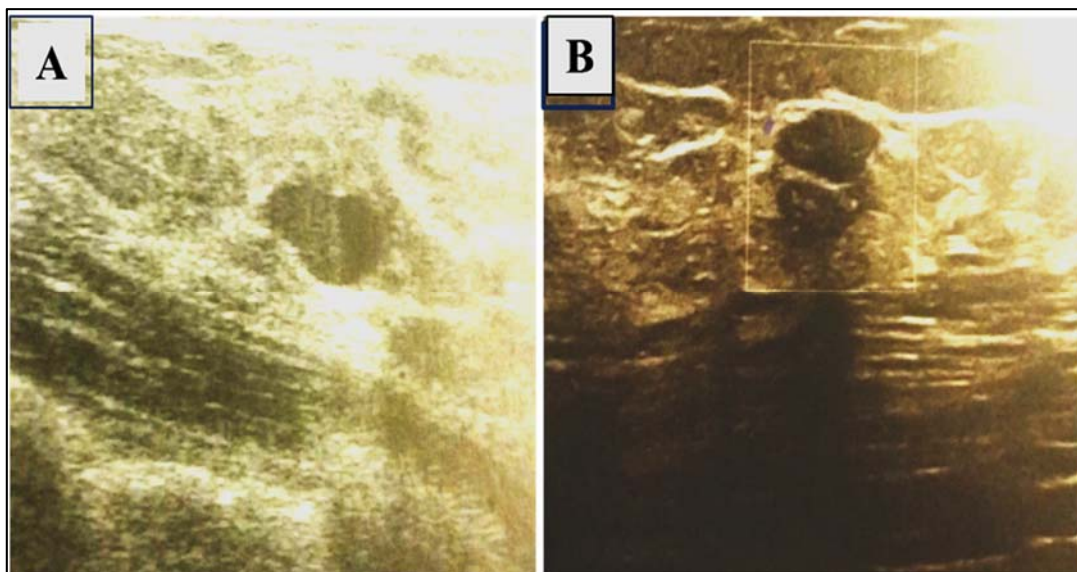
maligne [197]. Elle utilise un système de classification qui mène vers la compréhension exacte de la pathologie, c'est le système ACR (American college of Radiology) proposée par L'ANAES, 2005 (agence nationale d'Accréditation et d'Evaluation en santé) (tableau1) [198].

**Tableau 04. Classification ACR proposée par L'ANAES [198].**

ACR0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Des investigations complémentaires sont nécessaires.</li> <li>• Comparaison avec les documents antérieurs, incidences complémentaires, clichés centrés comprimés, agrandissement de microcalcifications, échographie, etc. c'est une classification d'attente, qui s'utilise en situation de dépistage ou dans l'attente d'un second avis, avant que le second avis soit obtenu ou que le bilan d'imagerie soit complété et qu'il permet une classification définitive.</li> </ul>
ACR1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mammographie normale</li> </ul>
ACR2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Il existe des anomalies bénignes ne nécessitent ni surveillance ni examen complémentaires.</li> <li>• Opacité ronde avec macrocalcifications (adénofibrome ou kyste) ;</li> <li>• Ganglion intramammaire</li> <li>• Opacité(s) ronde (s) correspondant à un (des) kyste (s) typique(s) en échographie ; image(s) de densité grasseuse ou mixte (lipome, hamartome, galactocèle, kyste, huileux) ;</li> <li>• Cicatrice (s) connue(s) et calcification(s) sur matériel de suture ; macrocalcifications adiponécrose, ectasie canalaire sécrétante, calcifications vasculaires,</li> <li>• Macrocalcifications annulaires ou arciformes, semi-lunaires, sédimentées, rhomboédriques ;</li> <li>• Calcifications cutanées et calcifications punctiformes régulières diffuses.</li> </ul>
ACR3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Il existe une anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme est conseillée.</li> <li>• microcalcifications rondes ou punctiformes régulières ou pulvérulentes, peu nombreuses, en petit amas rond isolé ;</li> <li>• petit (s) amas rond(s) ou ovale de calcifications amorphes, peu nombreuses, évoquant un début de calcification d'adénofibrome ;</li> <li>• opacité(s) bien circonscrite(s), ronde(s) ovale(s) ou discrètement polycyclique(s), sans microlobulation, non calcifiée(s), non liquidienne(s) en échographie ;</li> <li>• asymétrie focale de densité à limites concaves et mélange à la graisse</li> </ul>
ACR4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Il existe une anomalie indéterminée ou suspecte qui indique une vérification histologique.</li> <li>• opacité(s) bien circonscrite (s), ronde(s), ovale(s) ou discrètement polycyclique(s) sans microlobulation, non calcifiée(s), non liquidienne(s) en échographie ;</li> <li>• asymétrie focale de densité à limites concaves et mélange à la graisse.</li> </ul>
<u>ACR5</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Il existe une anomalie évocatrice d'un cancer.</u></li> <li>• <u>Microcalcifications vermiculaires, arborescentes ou microcalcifications irrégulières, ou granulaires, nombreuses et groupées ;</u></li> <li>• <u>Groupement de microcalcifications quelle que soit leur morphologie, dont la topographie est galactophorique ;</u></li> <li>• <u>Microcalcifications associées à une anomalie architecturale ou à une opacité ;</u></li> <li>• <u>Microcalcifications groupées ayant augmenté en nombre ou microcalcifications dont la morphologie et la distribution sont devenues plus suspectes ;</u></li> <li>• <u>Opacité mal circonscrite aux contours flous et irréguliers ;</u></li> <li>• <u>Opacité spiculée à centre dense.</u></li> </ul>

### III.1.3.2. l'échographie

Il s'agit d'un examen simple, fiable, rapide, non irradiant et donc non invasif qui complète la mammographie [199]. 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. L'échographie mammaire est un examen qui peut être réalisée à n'importe quel moment de la journée, qui ne nécessite donc pas d'être à jeun, ni d'arrêter ses médicaments [199]. Il n'y pas de produits de contrastes à utiliser, il est juste demandé aux patients de venir propre. C'est le radiologue qui réalise cet examen en appliquant tout d'abord un gel hypoallergénique au niveau du sein de la patiente [199]. Puis, il fait glisser une sonde au niveau du sein et prends en même temps des photos des zones qu'il juge utile. Une fois qu'il a détecté une anomalie (Figure 17), le médecin décidera de réaliser ou non une biopsie afin de confirmer s'il s'agit bien d'un cancer car l'échographie à lui seul n'est pas suffisante pour dire si une anomalie est cancéreuse ou pas, elle ne permet que de la détecter [199].



**Figure 17. Clichés échographiques [200,201]**

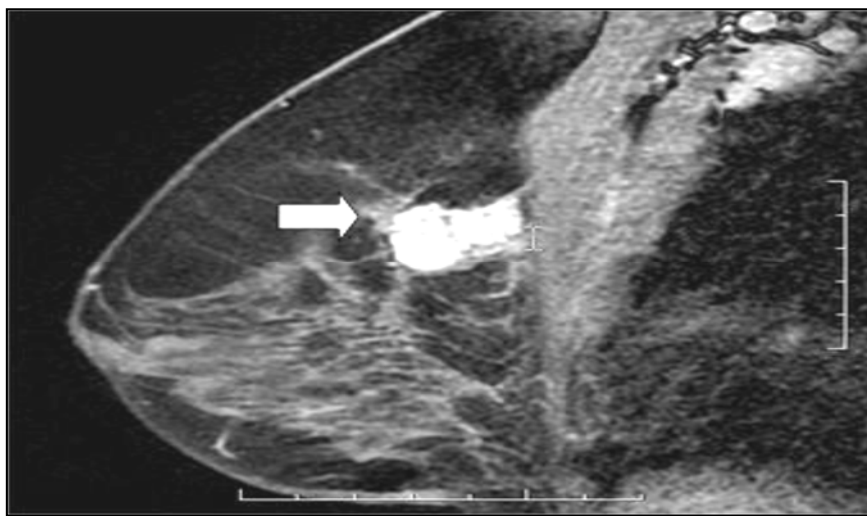
**A.** Kystes compliqués avec niveau liquide, **B.** Masse de forme ovale de contours nets

### III.1.3.3. 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 (Figure 18) [202].

Les indications de l'IRM sont nombreuses puisqu'elle permet de détecter même une tumeur de très petite taille. Elle est surtout indiquée pour la recherche d'éventuelles récurrences chez les femmes qui ont eu recours à une chirurgie conservatrice du sein. Elle est également utilisée pour distinguer une anomalie bénigne d'une anomalie maligne chez les femmes qui présentent des mutations BRCA, qui sont donc à haut risque, utilisée aussi avant une chirurgie en cas des soupçons de cancers bi ou multifocal. D'après L'INCA (Institut National du Cancer), l'IRM est aussi utilisée pour guider un prélèvement par biopsie, dans le cadre du bilan d'extension, « pour évaluer la réponse aux thérapeutiques néo-adjuvantes, pour vérifier l'état d'implants mammaires [202].



**Figure 18. IRM mammaire d'un cancer du sein [203]**

#### III.1.3.4. Bilan d'extension

Un certain nombre d'examens doivent être conduits pour savoir si la maladie s'est étendue à d'autres parties de l'organisme, comme les ganglions lymphatiques voisins, mais aussi les poumons, le foie, les os ou le cerveau. Tous ces examens constituent le bilan d'extension. Il comporte selon les cas des analyses de sang, une radiographie thoracique, une échographie abdominale et éventuellement pelvienne, une scintigraphie osseuse et/ou un bilan biologique, avec notamment un dosage des marqueurs tumoraux (par exemple le marqueur CA15-3). L'IRM n'est pas proposée de manière systématique dans le bilan d'un cancer du sein. Elle peut cependant être proposée dans certains cas [204]. Grâce aux résultats de l'ensemble de ces examens, le médecin peut évaluer le stade de la maladie, et ainsi élaborer une stratégie thérapeutique [204].

**III.1.4. Diagnostic histologique**

Tous les cancers ne sont pas détectés par une mammographie ou une échographie mammaire, on a recours à un prélèvement afin de réaliser un examen anatomopathologique qui donne des informations précises sur le type de cancer du sein et ses caractéristiques grâce à l'analyse au microscope des cellules et des tissus prélevés au niveau d'une anomalie du sein. On distingue deux types d'examen au microscope :

**III.1.4.1. Cytologie (examen cytopathologique)****III.1.4.1.1. Cytoponction**

La cytoponction se pratique avec une seringue montée d'une aiguille fine (21 ou 22 Gauge), le plus souvent sous contrôle échographique. Cette technique de prélèvement est indiquée en cas d'image kystique ou de nodule palpable. Très opératoire et cytologiste dépendante, elle peut être utilisée pour confirmer une cellularité anormale sur image très suspecte ACR5 [205].

**III.1.4.2. Histologie (examen histopathologique)****III.1.4.2.1. Biopsie percutanée**

Il s'agit d'un examen que le médecin décide de pratiquer lorsqu'il observe des changements au niveau des tissus du sein. Elle est réalisée sous anesthésie locale [207]. Lors de l'examen, le médecin utilise une aiguille fine avec laquelle il pique la peau au niveau du sein atteint. En se guidant grâce à une sonde d'échographie ou sous scanner, il prélève un échantillon du tissu anormal. Cet échantillon est ensuite analysé sous microscope et confirme ou non la nature cancéreuse de la lésion et son degré d'extension local, in situ ou infiltrant [206]. Contrairement aux cytoponctions qui permettent de prélever des liquides, les biopsies enlèvent des fragments de tissu mammaire [206]. La patiente n'a pas besoin d'être à jeun le jour de l'examen, il lui suffit d'enlever ses bijoux et de venir propre, sans crème ou parfum appliqués sur la peau juste avant l'examen. Signaler la prise d'aspirine ou alors d'anticoagulant au radiologue pour que des précautions soient prises afin d'éviter des saignements ultérieurs [206].

**III.1.4.2.2. Microbiopsies**

La micro biopsie transcutanée est une technique de prélèvement plus lourde que la cytoponction, car elle nécessite une anesthésie locale et un matériel plus sophistiqué : une aiguille plus grosse (18 à 14 Gauge) prélevant une « carotte » tissulaire. Elle est réalisée sous contrôle échographique en cas de lésion individualisable à l'échographie [205].

**III.1.4.2.3. Macro biopsie**

La macro biopsie percutanée est réalisée avec une aiguille plus grosse (8 à 11 Gauge). Un système d'aspiration permet d'améliorer la quantité de tissu prélevée. Elle est indiquée pour le prélèvement sous guidage stéréotaxique de microcalcifications isolées et dans le cas de nodules tissulaires sous échographie que l'on souhaite échantillonner de manière exhaustive ou prélever en totalité [207].

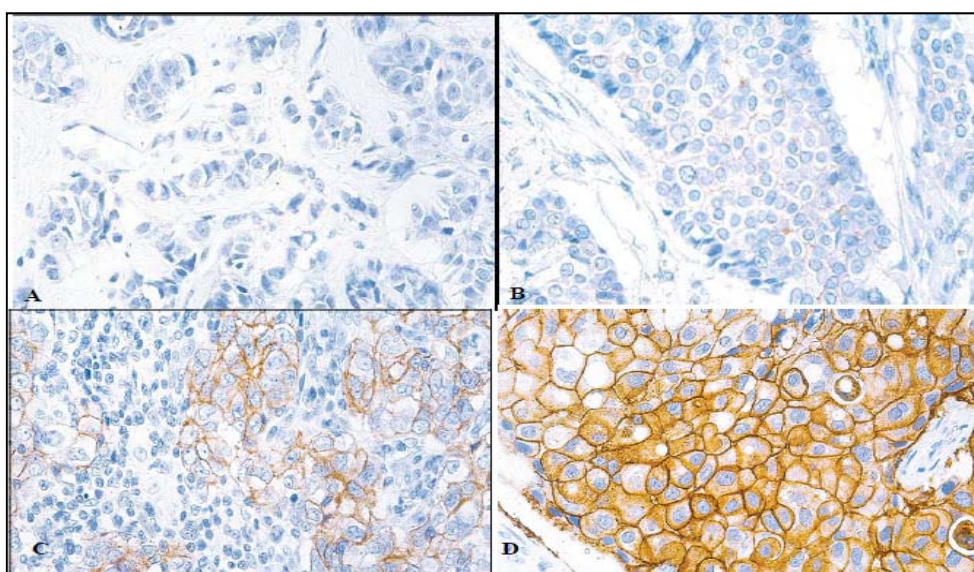
**III.1.5. Immunohistochimie****III.1.5.1. Récepteurs hormonaux**

L'œstrogène et la progestérone sont des hormones femelles. Elles peuvent favoriser la croissance de certaines cellules, dont celles du cancer du sein. Ils existent des récepteurs d'œstrogènes (ER) et de progestérone (PR) à la surface ou à l'intérieur de noyau ou d'autres composants des cellules normales du sein et de certains types de cellules du cancer du sein. C'est sur ces récepteurs que les hormones se fixent aux cellules. Une fois qu'elles s'y sont fixées, les hormones peuvent affecter le comportement ou la croissance des cellules. Les cellules du cancer du sein qui ont des récepteurs ER et PR ont besoin de ces hormones pour croître et se diviser [208]. La recherche de récepteurs aux œstrogènes (RE), puissants facteurs de croissance des cellules tumorales mammaires, et des récepteurs à la progestérone (RP) par immunohistochimie (IHC) fait partie du bilan systématique du cancer du sein. L'immunohistochimie permet un dosage quantitatif via des molécules radio marquées se liant avec une très haute affinité aux récepteurs hormonaux [208]. L'expression des récepteurs aux œstrogènes (RE) et à la progestérone (RP) définit par conséquent le statut hormonal. Cette évaluation tient compte de l'intensité du marquage nucléaire (réparti en absent, faible, intermédiaire et fort) et du pourcentage de cellules tumorales, marquées à l'aide d'anticorps monoclonaux pour former un score dit d'Allred [209]. Le statut des récepteurs hormonaux n'est pas un facteur pronostique puissant mais l'existence d'une tumeur hormonosensible, aussi bien pour les RE que pour les RP, est le facteur prédictif le plus important pour déterminer la réponse à une hormonothérapie adjuvante [209].

**III.1.5.2. Statut HER2**

Appartenant à la famille des récepteurs de facteurs de croissance épidermique (ERB), le Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) est impliqué dans les voies de signalisation intracellulaire contrôlant notamment la prolifération cellulaire. Le gène codant pour la protéine HER2 est amplifié dans 18 à 20% des cancers du sein non métastatique [210, 211]. La recherche de la surexpression de HER2 est

systematique et est déterminée au niveau du carcinome infiltrant. L'immunohistochimie met en évidence une surexpression semi quantitative de la protéine HER2 dont le gène a été identifié sur le chromosome 17 ; le marquage est réalisé à partir d'un anticorps monoclonal qui reconnaît la protéine. L'évaluation est ensuite effectuée en combinant l'analyse de l'intensité et du pourcentage de cellules marquées et est cotée en nombre de croix (1+,2+,3+) [212]. Le trastuzumab, anticorps monoclonal murin humanisé, a démontré en 2001 son efficacité en situation métastatique avec un bénéfice important en survie globale [213] puis, en situation adjuvante [214] pour les CS surexprimant l'HER2 (Figure19) [215].



**Figure19. Scores de l'immunohistochimie de la protéine HER2 [216].**

A : score 0 (négative), B : score 1+ (négative),  
C : score 2+ (douteux), D : score 3+ (positif).

### III.1.5.3.Ki 67

Ki67 est une protéine nucléaire et nucléolaire codée par le gène MKI67 sur le chromosome 10q25. Elle est impliquée dans les phases précoces de la synthèse des ARN ribosomiaux dépendante de la polymérase I et est exprimée dans les phases G1, S, G2 et M du cycle cellulaire [217]. Son expression est détectée en IHC, le plus souvent avec le clone MIB1. L'interprétation des immunomarquages Ki67 en pourcentage de cellules tumorales marquées fait l'objet de multiples travaux, notamment dans le but de standardiser les techniques et méthodes de lecture [218,219]. Les recommandations les plus récentes issues d'un groupe de travail international sur le Ki67 établissent clairement que la mesure du Ki67 par IHC est actuellement la méthode de choix pour évaluer la prolifération tumorale en pratique courante [218].

L'index Ki67 est corrélé au type histologique, au compte mitotique [220] et au grade histologique [221]. Le seuil de positivité au-delà duquel on considère une tumeur comme hautement proliférante. Par ailleurs, le Ki67, en association avec l'analyse de l'expression des RE, des RP et de HER2, permet de proposer une classification moléculaire des CS en pratique clinique. En effet, Cheang et al [222]. Ont montré que le taux de Ki67 était corrélé avec la signature PAM50 et le sous-type moléculaire luminal A (Ki67 bas) ou B (Ki67 élevé) avec un seuil discriminant de 13,25 % [222].

### III.2. Cancer du sein et traitement

#### III.2.1. Traitement chirurgical

La chirurgie est le traitement standard pour les patients de tous les âges ayant un cancer du sein à un stade précoce. La chirurgie est, le plus souvent, réalisée en premier et ciblée dont l'hormonothérapie. Elle a pour objectif d'enlever les tissus qui sont atteints par les cellules cancéreuses [223]. Deux types de chirurgies peuvent être pratiqués, le choix dépend de la tumeur et de la patiente :

##### III.2.1.1. Mastectomie total

Elle consiste à enlever le sein où se situe la tumeur dans sa totalité, y compris l'aréole et le mamelon, les glandes mammaires, le tissu gras, et de la peau (Figure 20). La mastectomie peut vous être proposée si la tumeur est trop volumineuse par rapport à la taille de votre sein, si sa position implique une déformation trop importante du sein pour envisager un retrait par chirurgie conservatrice, ou encore si plusieurs tumeurs sont présentes dans le même sein [224]. Lorsque le cancer est diagnostiqué, on parle de mastectomie totale [224]. Une mastectomie radicale modifiée est effectuée lorsqu'un ou plusieurs ganglions lymphatiques sont retirés pour être analysés [224].

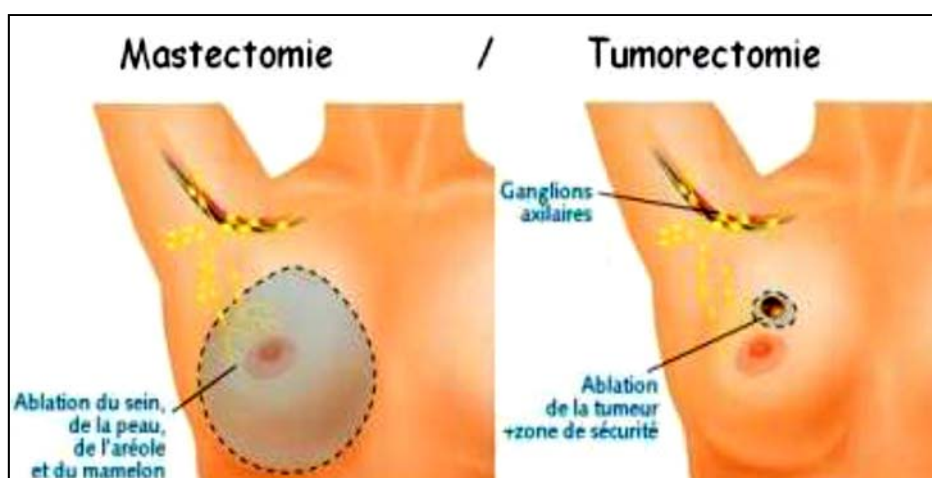


Figure 20. Tumorectomie et Mastectomie [225].

**III.2.1.2. Mastectomie partielle (Tumorectomie)**

Elle consiste à retirer la tumeur et une marge de tissus dite de sécurité tout en conservant la plus grande partie du sein (Figure 20) [226]. Elle est toujours accompagnée d'une radiothérapie. La tumorectomie est possible si la taille de la tumeur n'est pas trop conséquente par rapport à celle du sein. Il faut pouvoir ôter une marge de tissus sains suffisante tout en ayant un résultat esthétique satisfaisant [226]. Les complications spécifiques aux tumorectomies sont en particulier :

- ✓ Une asymétrie de volume conséquente à l'intervention, variable selon la taille de la lésion et la taille préexistante des seins,
- ✓ Une déformation résiduelle du sein opéré,
- ✓ Une cystostéatonecrose, nécrose partielle ou totale de la glande mammaire,
- ✓ Une invagination de la cicatrice, attirée vers l'intérieur du sein,
- ✓ Un épanchement lymphatique.

**III.2.1.3. Curage axillaire**

Technique la plus ancienne pour l'évaluation des ganglions axillaires, le curage consiste en l'ablation monobloc de toute l'atmosphère graisseuse comblant la cavité de l'aisselle, les ganglions contenus dans cette graisse étant séparés ensuite ex vivo par le pathologiste. Actuellement, le curage axillaire correspond à l'ablation du premier et de la moitié inférieure du deuxième étage de berg [196]. Ce curage a un objectif curatif en faisant l'exérèse de métastases ganglionnaires palpables ou infra cliniques susceptibles d'interférer sur le taux de rechute locale et la survie globale et, un objectif pronostique en définissant l'état métastatique ou non des ganglions axillaires [196].

Le curage axillaire emporte la lame ganglionnaire situé sous la veine axillaire et entre le nerf du grand dentelé et le pédicule vasculonerveux du grand dorsal. Tout ganglion suspect doit être prélevé [196].

**III.2.1.4. Ganglion sentinelle axillaire**

La technique du ganglion sentinelle permet de proposer un traitement conservateur des ganglions de l'aisselle chez des patientes présentant un cancer du sein de petite taille [227]. Le principe de la technique est de ne prélever qu'un ganglion, dit « sentinelle », qui reflète de manière fiable le statut ganglionnaire de l'aisselle. Le repérage de ce ganglion nécessite son marquage préalable par un produit lymphophile (colorant et/ou isotope). Trois méthodes de détection ont été proposées : colorimétrique, isotopique, ou combinée. L'objectif essentiel est de diminuer la morbidité du membre supérieur liée au curage

axillaire [227]. S'il est négatif, on ne pratique pas de curage, alors que l'envahissement ganglionnaire fait poser l'indication d'un curage ganglionnaire complémentaire [228].

### **III.2.2. Traitement adjuvante**

#### **III.2.2.1. Radiothérapie**

La radiothérapie utilise des rayonnements ionisants rayons X qui ciblent la zone à traiter tout en essayant de préserver les organes et tissus sains avoisinants. La radiothérapie permet une destruction locorégionale des cellules cancéreuses en les irradiant par des rayons X [229]. Ceci a pour conséquence de générer des radicaux libres instables et très réactifs qui induisent des coupures sur les brins d'ADN et provoquant une mort cellulaire immédiate, soit une mort cellulaire retardée, apparaissant au bout de plusieurs mitoses (cas le plus fréquent). L'effet de la radiothérapie peut néanmoins être diminué lorsque les tumeurs sont hypoxiques (diminution de l'apport en oxygène). En effet, l'oxygène, en interagissant avec les radicaux libres produit par la radiolyse de l'eau, augmente les dommages causés à l'ADN et les rend irréversibles. La dose totale est divisée et étalée dans le temps afin d'éviter l'apparition de toxicités. Généralement, cette thérapeutique s'échelonne sur cinq à huit semaines [229]. On distingue deux types de radiothérapie :

- ✓ La radiothérapie externe par un accélérateur linéaire générateur de rayons pour détruire les cellules à travers la peau [230].
- ✓ La curiethérapie utilisant des sources radioactives placées dans la tumeur et à son voisinage pour des tumeurs accessibles et de petit volume [230].

La radiothérapie est appliquée généralement après la chirurgie pour détruire d'éventuelles cellules tumorales résiduelles et pour diminuer le risque de récurrence locale. Les sites irradiés peuvent être le sein opéré et conservé, le lit tumoral, les aires ganglionnaires (axillaires, sus claviculaires), la paroi thoracique et certaines localisations métastatiques [230].

#### **III.2.2.2. Chimiothérapie**

Les tumeurs du sein sont considérées comme des maladies sensibles aux chimiothérapies [231]. Les molécules cytotoxiques inhibent la prolifération des cellules et en particulier des cellules tumorales [231]. Certains médicaments empêchent la division cellulaire et d'autres bloquent le cycle de croissance des cellules [232]. La chimiothérapie peut être utilisée en situation adjuvante, complétant alors la chirurgie, ou néo-adjuvante, lorsque la chirurgie ne peut être réalisée d'emblée de façon carcinologique (taille tumorale élevée) ou afin de diminuer le risque métastatique d'une tumeur très évolutive comme le sont les cancers du sein inflammatoires [233].

### III.2.2.3. Hormothérapie

C'est le premier exemple de thérapie ciblée, définie en fonction d'une caractéristique biologique définie après analyse de la tumeur [234]. La présence de récepteurs hormonaux dans les cellules cancéreuses peut en effet être détectée et dosée à partir de biopsie tumorale. Ces récepteurs une fois stimulés favorisent la prolifération des cellules qui seront qualifiées de cellules hormono-dépendantes. La stratégie consiste ici à empêcher l'accès de ces récepteurs aux hormones oestrogéniques en utilisant une molécule antagoniste qui s'y liera à leur place [234]. Il est établi que les œstrogènes favorisent la croissance du cancer du sein, des travaux fondamentaux ont permis de mettre en évidence des récepteurs hormonaux type œstradiol et/ou progestérone au sein du cancer mammaire, leur blocage entraîne une inhibition de la prolifération cellulaire [235]. On distingue :

✓ **Hormonothérapie suppressive**

Visé à supprimer de l'organisme les hormones qui stimulent la croissance hormonale. Cette suppression peut être obtenue soit chirurgicalement par ovariectomie ou par castration radicale ou chimique. C'est une thérapie qui a prouvé son efficacité indépendamment de l'âge et de l'atteinte ganglionnaire [236].

Les agonistes de LH-RH. Elle est discutée chez les femmes jeunes non ménopausées, car ils permettent d'obtenir une castration qui est temporaire et de même efficacité que celle obtenue par ovariectomie avec moins d'effets secondaires et évitant le traumatisme psychologique produit par la castration définitive chez la femme jeune [236].

✓ **Hormonothérapie compétitive**

Par les anti-œstrogènes type tamoxifène chez les femmes non ménopausées [235]. Qui agissent par compétition en s'opposant à la fixation des œstrogènes naturels sur leurs récepteurs [236].

✓ **Hormonothérapie additive**

Par un traitement progestatif ou androgène mais ils sont abandonnés à cause de leurs complications [235].

✓ **Hormonothérapie inhibitrice :**

Inhibition de la transformation des androgènes en œstrogènes en périphérie par l'aromatase chez les femmes ménopausées, en utilisant les antiaromatases [235].

#### III.2.2.4. Thérapie ciblée

Le terme « thérapeutique ciblée » désigne l'ensemble des thérapeutiques capables de cibler et d'inhiber les voies moléculaires pro-oncogéniques. Le récepteur de type 2 (HER2) est un récepteur transmembranaire possédant une activité tyrosine kinase. Il est codé par le proto-oncogène HER2/neu et joue un rôle dans la régulation de la prolifération cellulaire [237]. L'amplification ou la surexpression de ce proto-oncogène confère à la cellule tumorale un caractère plus agressif; tumeurs peu différenciées, taux de prolifération plus élevé, absence d'expression des récepteurs hormonaux. Ainsi chez les femmes atteintes d'un cancer du sein infiltrant, les cellules cancéreuses ont la particularité de présenter une quantité très importante de protéines HER2 ; on dit de ces tumeurs qu'elles surexpriment HER2 [237].

##### III.2.2.4.1. Anticorps monoclonaux

La découverte des anticorps monoclonaux utilisés dans la prise en charge du cancer du Sein est le Trastuzumab, HERCEPTIN\* il s'agit d'un anticorps monoclonal recombinant Humanisé à 95%, dirigé contre le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique Humaine (HER2). Sa liaison au récepteur empêche l'activation de HER2, ce qui inhibe la Prolifération des cellules tumorales surexprimant cet oncogène [238].

Ce médicament est généralement bien toléré, cependant l'apparition d'une cardiotoxicité temporaire et réversible à l'arrêt du traitement peut être révélée. Cela impose donc une surveillance cardiaque régulière *via* la mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) par échographie ou scintigraphie cardiaque avant toute administration du produit, puis tous les 3 mois pendant le traitement, et 6 mois après la fin du traitement. En cas de diminution de la FEVG, il faut alors suspendre le traitement et ne le reprendre que lorsque la valeur sera revenue à la normale [238]. Plusieurs molécules sont utilisées telles que :

- ✓ Le trastuzumab (HERCEPTINE\*) est un anticorps monoclonal humanisé (IgG1) qui cible les cellules cancéreuses exprimant à leur surface la protéine HER2, prescrit en situation adjuvante et métastatique si HER2+++ [239].
- ✓ Le bevacizumab (AVASTIN\*) est un anticorps monoclonal (IgG2) se lie au VEGF et inhibe la liaison à ses récepteurs, il est indiqué en première ligne métastatique, en cas de HER2- ou évolutivité sous trastuzumab [240].
- ✓ Le lapatinib (TYVERB\*) est un inhibiteur de tyrosine kinase anti HER2, il est indiqué chez les patientes HER2+ après échec du traitement par HERCEPTINE [241].

**Chapitre IV**  
**Méthodologie expérimentale**

**IV. Méthodologie expérimentale****IV.1. Objectif de l'étude**

Notre étude est menée sur le dépistage du cancer du sein dans la wilaya de Khenchela durant les années 2015 à 2019. Des données statistiques, une étude diagnostique (échographie et mammographie), une analyse anatomopathologique ainsi qu'une enquête familiale ont été traitées en vue d'une compréhension précise de cette maladie à Khenchela.

**IV.2. Lieu et Population d'étude**

L'étude a inclus en premier lieu pour une estimation globale toutes les patientes de Khenchela atteintes de cancer du sein et enregistrés au (DDS) de la wilaya durant les années 2015 ; 2016, 2017 ; 2018 par captation de tous les cas au site national de captation de cas globaux. L'étude statistique selon différents critères a concerné 257 femmes âgées de 15 à 80 ans ayant été dépistées pour avoir été soupçonnées d'avoir une tumeur du sein sur une période de 04 ans allant de 2015 à 2018 au niveau de l'hôpital Ahmed Ben Bella (service d'oncologie, laboratoire et le service de la chirurgie des femmes); laboratoire privé d'anatomie et cytologie pathologique (Docteur Riche A spécialiste en anatomie pathologique), laboratoire d'anatomopathologie d'El-Hamma et cabinet de radiologie privé (DR Salem .N.). L'enquête familiale est menée sur 30 patientes hospitalisées au sein de service d'oncologie durant la période allant de mars à juin 2019.

**IV.3. Critères d'inclusion**

Nous avons inclus tous les comptes rendus anatomopathologiques des cas de carcinomes mammaires infiltrants ou in situ et les tumeurs bénignes de tous les groupes d'âges diagnostiqués sur microbiopsie ou sur pièce opératoire entre 2015 et 2018 dans les deux services d'anatomie pathologique concernés.

**IV.4. Diagnostic**

La consultation était le plus souvent motivée par l'apparition soit d'un nodule soit d'une tuméfaction diffuse d'un sein accompagnée d'une douleur locale, une rétraction du mamelon, écoulement de sang et un phénomène de "peau d'orange".

Pour une tumeur du sein, il peut paraître paradoxal qu'une large majorité des patients consultent à un stade très évolué de la maladie. Les pesanteurs socio-économiques et culturelles sont si importantes dans nos sociétés, qu'elles suffisent à expliquer les raisons de ce retard. Pour ces malades, l'hôpital ne constitue que le dernier recours thérapeutique dans l'espoir de se débarrasser de cette tumeur.

**IV.5. Techniques de prélèvement des échantillons**

Les tumeurs mammaires étudiées dans ce mémoire sont prélevées par exérèse sur des malades provenant de l'hôpital Ahmed ben Bella et analysées auprès du laboratoire d'Anatomopathologie privé ou de laboratoire d'El-Hamma

**IV.5.1. Technique Histologique**

Les tumeurs récupérées sont immédiatement mises dans un liquide fixateur. Au cours de l'examen macroscopique, la pièce opératoire est pesée, mesurée et éventuellement photographiée. Des prélèvements numérotés, identifiant différentes zones, sont faits pour l'examen microscopique en suivant les étapes suivantes :

**IV.5.1.2. Réception**

Identification, enregistrement et vérification des prélèvements

**IV.5.1. 3. Fixation**

Afin de protéger les pièces de toute atteinte extérieure (infection) et de maintenir les constituants cellulaires des tissus étudiés aussi proche que possible de leur état naturel, les pièces sont fixées dans du Formol 10% pendant 4 à 6 h pour les biopsies et 24 h au moins pour les pièces opératoires.

**IV.5.1.4. Mensuration et description des pièces**

Les biopsies sont mesurées et mises en cassettes en totalité. Les pièces opératoires sont mesurées, pesées pour certaines et décrites. En particulier, il est utile de noter la taille, l'aspect et la consistance des lésions tumorales ainsi que leur rapport avec le tissu sain avoisinant et les limites d'exérèse.

**IV.5.1.5. Mise en cassettes**

Echantillonnage pertinent des lésions, du tissu avoisinant, des limites d'exérèse.

**IV.5.1. 6. Déshydratation**

Cette étape prépare les tissus à l'inclusion en paraffine. Elle est réalisée dans un automate. Les pièces fixées sont placées dans l'automate dans 12 réceptions : 01 formole, 06 éthanol, 03 xylène et deux paraffine à raison d'19h à une température de 60°C.

**IV.5.1.7. Inclusion en paraffine**

L'inclusion se fait dans des cassettes spéciales, la paraffine chauffée par un distributeur à une température de 56 à 60°C pendant ½ H à 1 heure est préalablement filtrée puis versée dans le moule, la pièce étudiée après avoir été orientée est alors immergée dans la paraffine et entièrement recouverte, les blocs démoulés sont étiquetés afin de les référencer.

**IV.5.1.8. Coupe au microtome**

Le bloc de paraffine contenant le tissu est coupé en fins rubans à l'aide d'un microtome réglé à 5  $\mu$  puis sont déposées sur des lames histologiques préalablement numérotées. Les lames sont alors séchées afin d'assurer une bonne adhésion à la lame des tissus avant coloration

#### **IV.5.1.9. Coloration**

La coloration utilisée est une coloration de type Hématoxyline-Eosine (HE), largement utilisée en histologie. Elle consiste à plonger les coupes portées sur les lames dans trois bains de xylène avec un temps de 5 mn pour à chaque bain pour dissoudre la paraffine. Ensuite les coupes sont immergées successivement dans quatre bains d'éthanol de concentrations différentes : éthanol 100% pendant 2 minutes, éthanol 100% pendant 2 minutes, éthanol 80% pendant 2 minutes, éthanol 80% pendant 2 minutes. Les coupes sont ensuite rincées dans un bain d'eau distillée.

La coloration correspond à l'imprégnation des cellules par les deux colorants spécifiques, les lames sont d'abord trempées dans l'hématoxyline pendant 2 mn (ce dernier est un colorant basique, il colore le noyau en bleu), suivi d'un lavage dans l'eau courante pendant 5 mn, les coupes sont ensuite immergées dans l'éosine (solution acide qui colore le cytoplasme et le nucléole en rose). L'excès d'éosine est éliminé par un lavage abondant à l'eau courante. Puis les lames sont immergées une autre fois dans les quatre bains d'éthanol de concentrations opposées : éthanol 80% pendant 2 minutes, éthanol 80% pendant 2 minutes, éthanol 100% pendant 2 minutes, éthanol 100% pendant 2 minutes, puis -plonger les coupes dans les trois bains de xylène 5 min pour chaque bain.

La phase de montage représente la dernière phase de la coloration. Elle consiste à couvrir la coupe par une lamelle soigneusement posée sur une grosse goutte de leucite, des petites pressions sur la lamelle permettent l'élimination complète des bulles d'air, qui entravent l'observation au microscope. Par montage entre lame et lamelle alors la coupe prête pour la Microscopie.

#### **IV.5.1.10. Analyse des coupes au microscope photonique**

Cette seule coloration permet le diagnostic de la grande majorité des lésions tumorales et non tumorales. Dans environ 20% des cas, des analyses spécialisées (colorations spéciales, immunohistochimie, hybridation in situ, PCR) sont requises.

### **VI.6. Bilan préthérapeutique**

#### **VI.6.1. Bilan biologique**

- ✓ Hépatique [TGO ; TGP] ; Rénale [Urée enzymatique ; (Creatinine) ; Sanguin [FNS] ; Marqueurs tumoraux [ACE ; CA15-3].

**VI.6.2.. Bilan radiologique**

- ✓ Ecocardiographe

**VI.7.Traitement**

Différents types de traitements peuvent être utilisés pour traiter un cancer du sein: la chirurgie(une exérèse locale de la tumeur, une mastectomie avec ou sans curage ganglionnaire), une radiothérapie, une hormonothérapie, une chimiothérapie et les thérapies ciblées. Nos patientes n'ont pas bénéficié de la radiothérapie sauf que hors wilaya.

Il arrive parfois qu'un seul type de traitement soit nécessaire. Dans d'autres cas une association de traitement pour mieux maîtriser la maladie par exemple réaliser une chirurgie et compléter en suite le traitement uniquement par une chimiothérapie.

**VI.9. Traitement complémentaire**

Ordonnance pour les effets secondaires de la chimiothérapie

- ✓ Un antiémétique
- ✓ Anti-anémiques
- ✓ Antibiotiques
- ✓ Antidiarrhéiques
- ✓ Des crèmes hydratants
- ✓ Anti allergiques

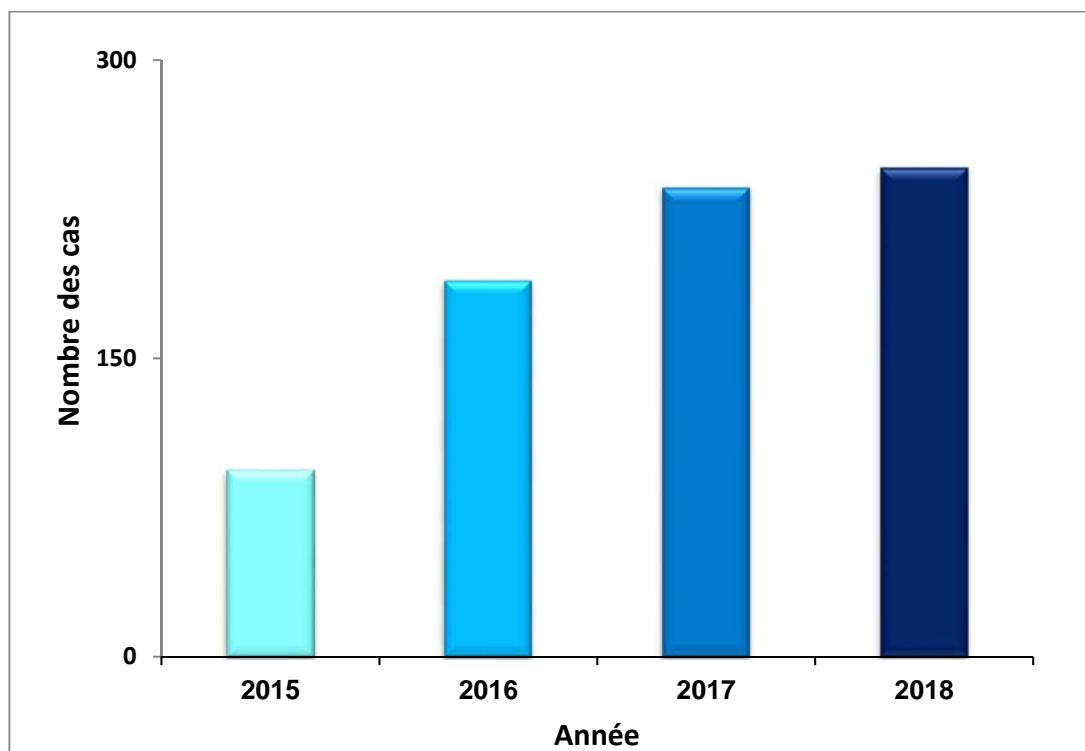
# **Chapitre V**

## **Résultats**

## V. Résultats

### V.1. Nombre total des cancéreux recensés en 2015; 2016 ; 2017 et 2018

Le nombre total des malades ayant le cancer du sein dans la population durant les années 2015; 2016 ; 2017 et 2018 recensés à partir du site national de captation de cas globaux des cancéreux de la wilaya au niveau de la direction des Services de Santé (DDS) est représenté sur la figure 21.



**Figure 21. Recensement des cas en 2015; 2016 ; 2017 et 2018**

Les résultats montrent que le nombre total des cancéreux recensés en 2015; 2016 ; 2017 et 2018 de la population à Khenchela varie d'une année à l'autre, il a doublé de 2015 (12%) en 2016 (25%) et presque le même entre 2017 (31%) et 2018 (32%).

### V.2. Répartition des malades selon le type de tumeur

La répartition des malades selon le type de tumeur soit tumeur bénigne ou tumeur maligne durant les années 2015 à 2018 est démontrée sur la figure 22 au dessous.

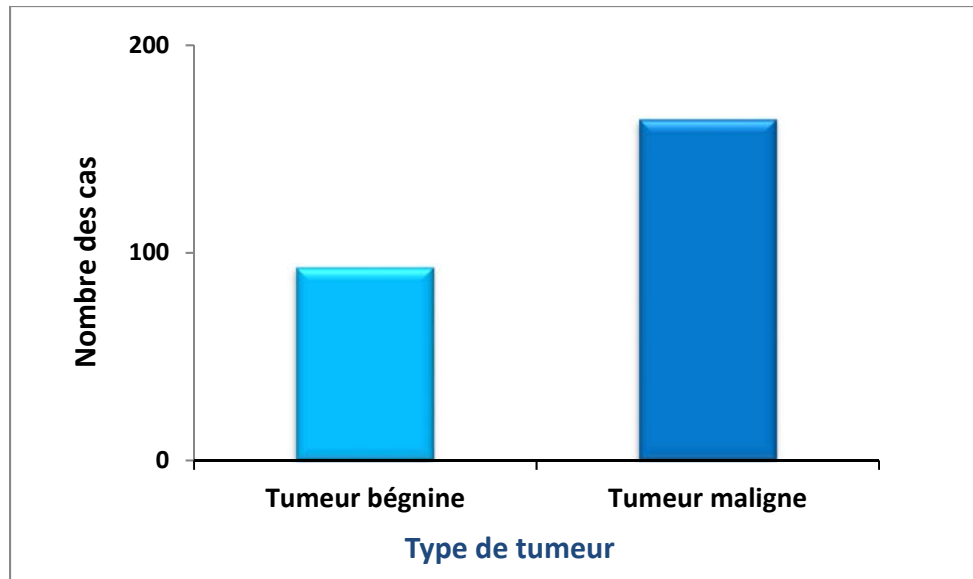


Figure 22. Nombre des cas selon le type de tumeur.

L'évaluation de type de tumeur sur un nombre total de 257 malades, a montré que 64% (164 cas) ont une tumeur maligne par rapport à 36% (93 cas) représentant une tumeur bénigne.

**V.3. Répartition des malades selon le sexe**

La répartition des malades selon le sexe vis-à-vis de tumeur maligne durant les années 2015 à 2018 est représentée sur la figure 23.

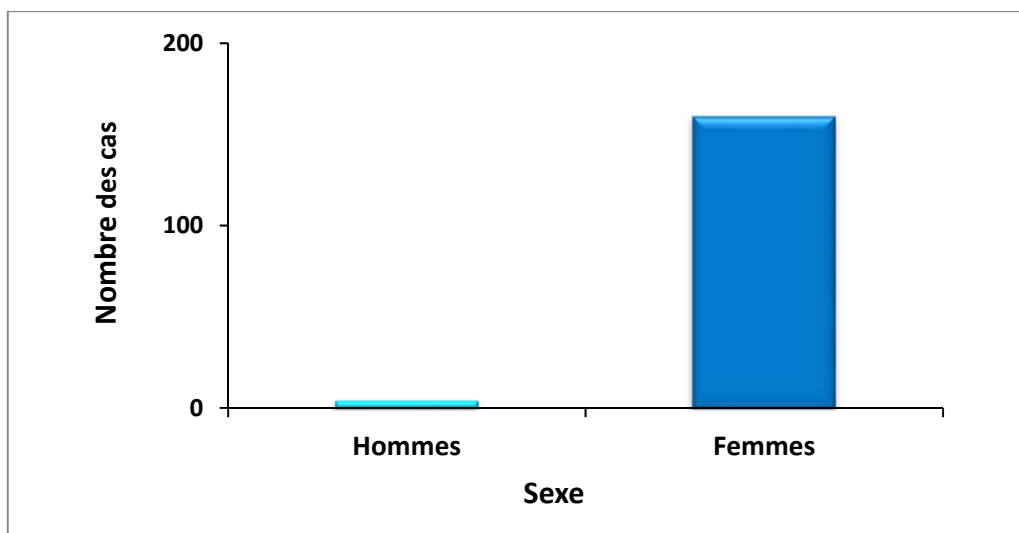


Figure 23. Nombre des cas selon le sexe.

Les données ont montré une prédominance du sexe féminin 98% (160 cas) par rapport au sexe masculin 2% (4 cas).

V.4. Répartition des patientes selon l'âge en 2015; 2016 ; 2017 et 2018

La répartition des patientes selon l'âge durant les années 2015 à 2018 est démontrée sur les histogrammes de la figure 24 au dessous.

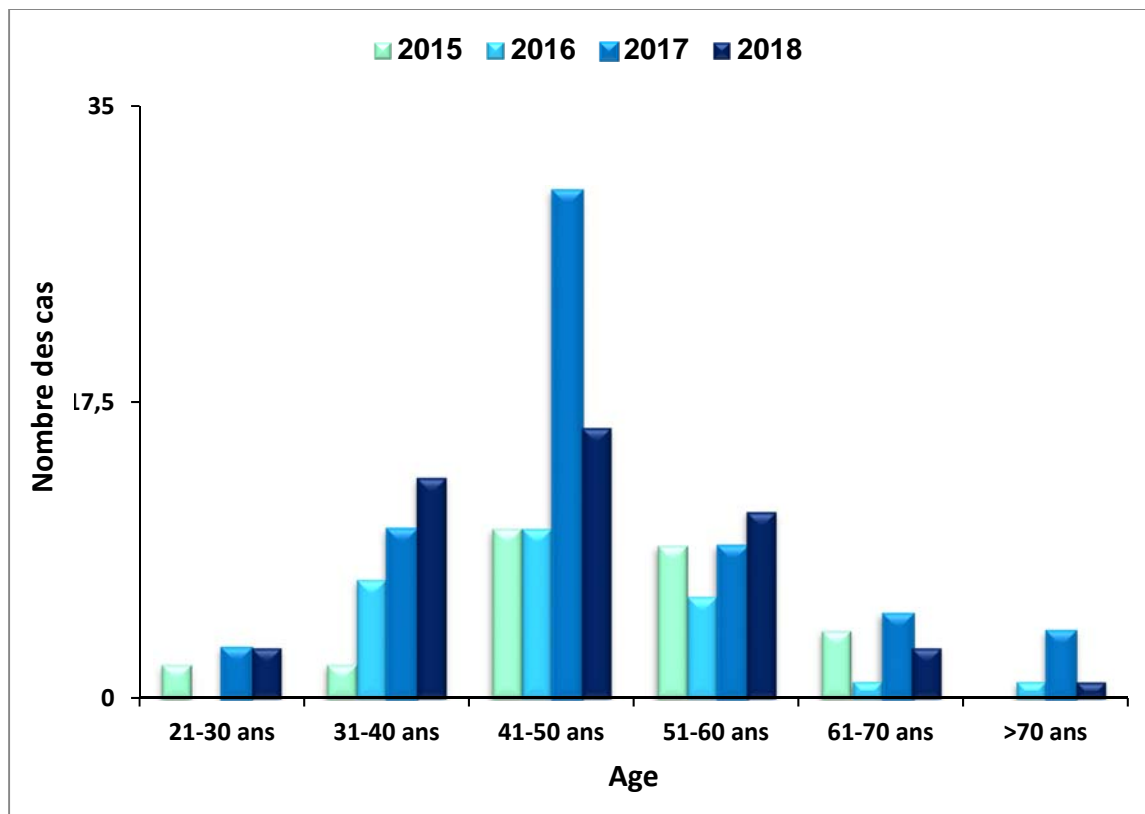
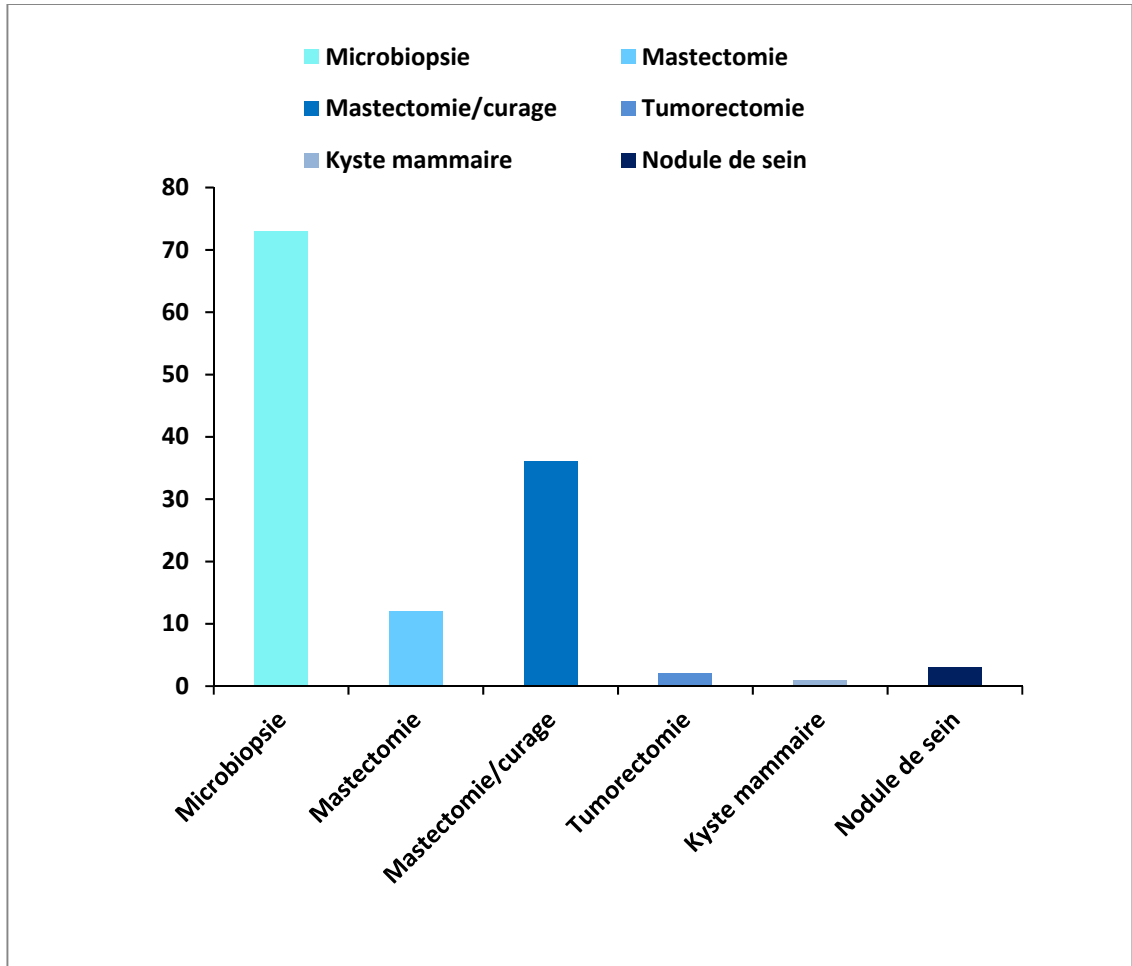


Figure 24. Nombre des patientes selon l'âge en 2015; 2016 ; 2017 et 2018

Les résultats démontrent une différence en nombre des patientes selon l'âge durant les années 2015 à 2018. La tranche d'âge entre 41-50 ans est la plus touchée en 2017 suivie de 2018 avec égalité en 2016 et 2015. En deuxième position c'est la tranche d'âge entre 31-40 ans qui est plus touchée en 2018, puis en 2017, suivi en 2016 sauf en 2015. En troisième ordre c'est la tranche d'âge 51-60 ans respectivement pour l'année 2018, 2017, 2015 et en dernier en 2016. En dernier ordre respectivement les tranches d'âges 61-70 ans, 21-30 ans et en fin > 70 ans.

**V.5. Répartition des patientes selon la nature de prélèvement en 2015 à 2018**

Les patientes sont réparties selon la nature de prélèvement en 2015 à 2018 sur la figure 25.



**Figure 25. Nombre des patientes selon la nature de prélèvement en 2015 à 2018**

La nature de prélèvement la plus exercée est la microbiopsie (58%) suivie de la mastectomie/curage (28%), puis la mastectomie (9%) le nodule de sein (2%), la tumorectomie (2%) et en dernier le kyste mammaire (1%).

V.6.Répartition des patientes selon le type histologique en 2015 à 2018

Les patientes sont réparties selon le type et âge en 2015 à 2018 sur la figure 26.

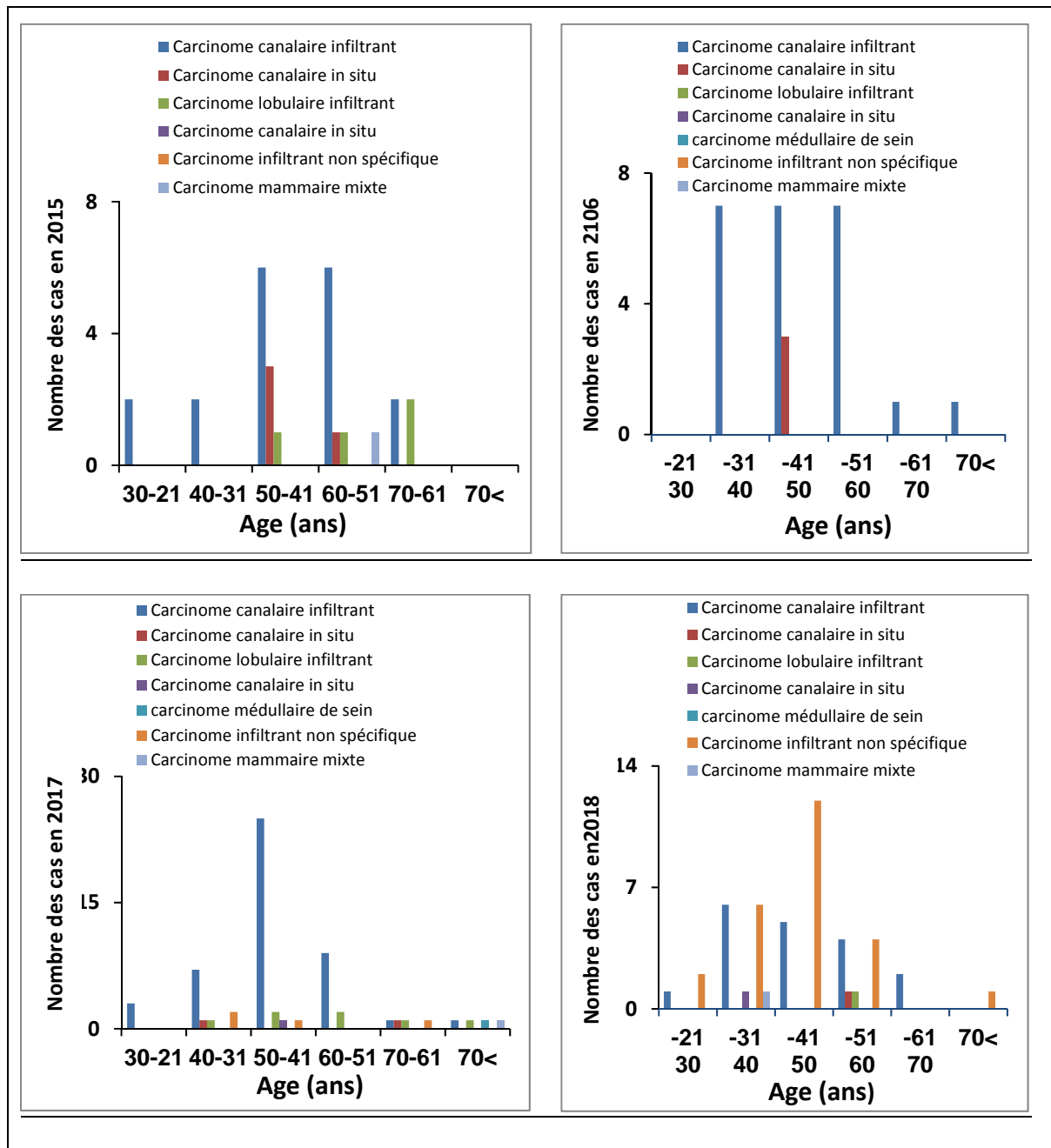


Figure 26. Nombre des patientes selon l’histologie en 2015 à 2018

En 2015 le carcinome canalaire infiltrant est le plus élevé chez les tranches d’âge en particulier entre 41-50 ans et 51-60 ans , suivi de carcinome canalaire in situ et en fin le carcinome lobulaire infiltrant en particulier chez la tranche d’âge 61-70 ans, puis 51-70 ans et 51-40 ans.

En 2016, le carcinome canalaire infiltrant est observé à titre d'égalité supérieur pour les tranches d'âge 31-40 ans, 41- 50 ans, et en fin égale est beaucoup moins élevé de 60- >70 ans. Le carcinome canalaire in situ est observé uniquement entre 41-50 ans.

En 2017, le carcinome canalaire infiltrant plus élevé 41-50 ans, puis 51-60 ans, ensuite 31-40 ans et en fin 21-30 et beaucoup moins entre 61- >70 ans. Le carcinome infiltrant non spécifique entre 31- 40 ans et moins 51-40 et 61-70 ans de même pour le carcinome lobulaire infiltrant.

En 2018, le carcinome infiltrant non spécifique est le plus dominant pour la tranche d'âge entre 41-50 ans, suivi de 31- 40 ans, puis 51- 60 ans et enfin 21-30 ans et en dernier >70. Le carcinome canalaire infiltrant est en deuxième position en particulier chez celles entre 31-40 ans, 41-50 ans puis 51-60 ans et enfin 61-70 ans ensuite 21- 30 ans. Le carcinome canalaire in situ est uniquement observé entre 51-60 ans.

**V.6. Répartition des patientes selon le grade SBR en 2015 à 2018**

Les patientes sont réparties selon le grade SBR et âge en 2015 à 2018 sur la figure 27.

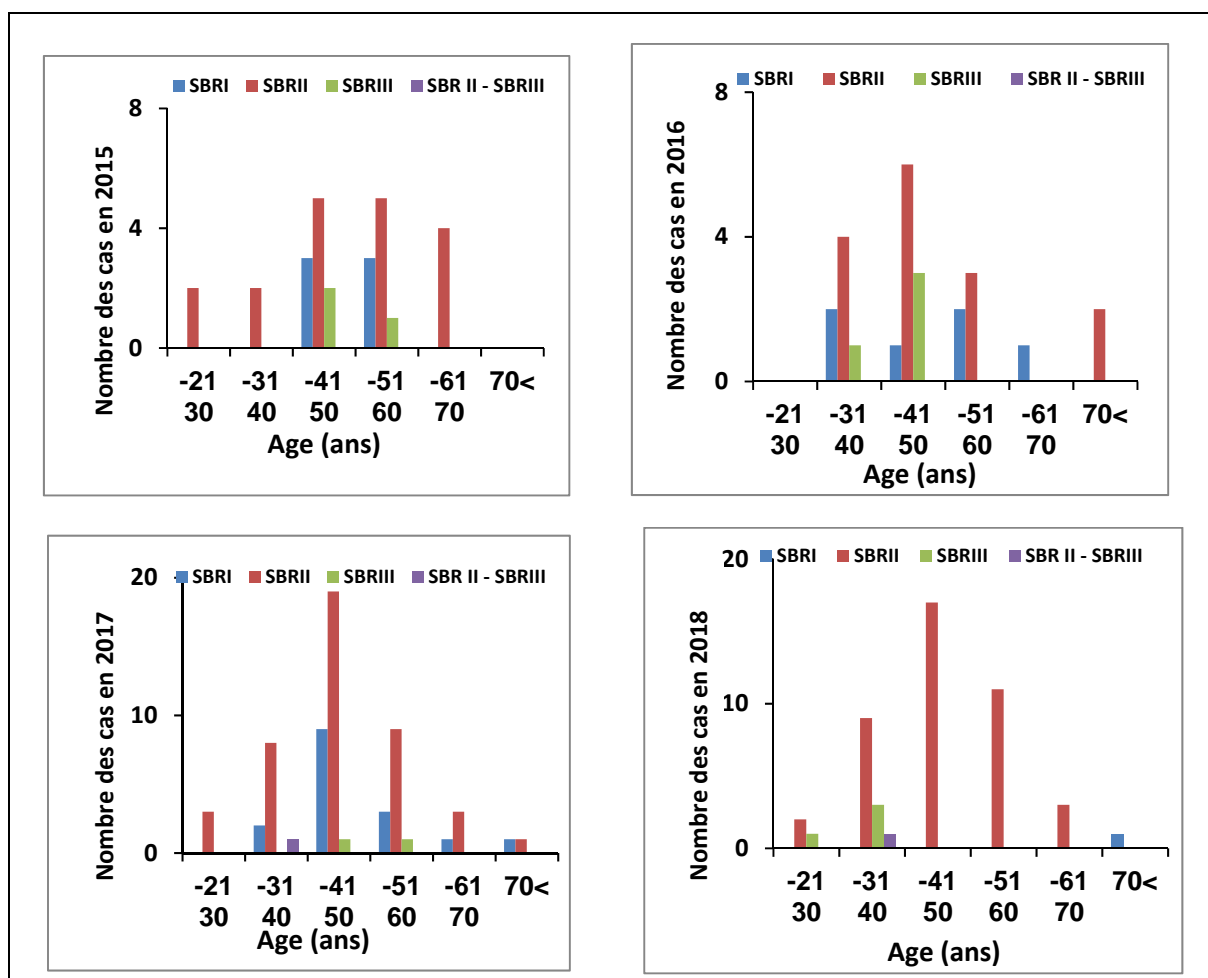


Figure 27. Nombre des patientes selon le grade SBR en 2015 à 2018

Les données de la répartition des patientes selon le grade SBR ont montré la dominance de grade SBR II pour la tranche d'âge 41-50 ans durant toutes les années suivi de grade SBRI pour les années 2015 ; 2016 et 2017 et le grade SBRIII pour l'année 2018 pour la tranche 31- 40 ans. Le grade SBRII-SBRIII n'est observé que pour les tranches d'âge entre 31-40 ans en 2017 et 2018.

**V.7. Répartition des patientes selon les critères de l'enquête en 2019**

Les résultats de l'enquête en 2019 portée sur 30 patientes concernant certains critères sont représentés sur les histogrammes de la Figure 28 suivante :

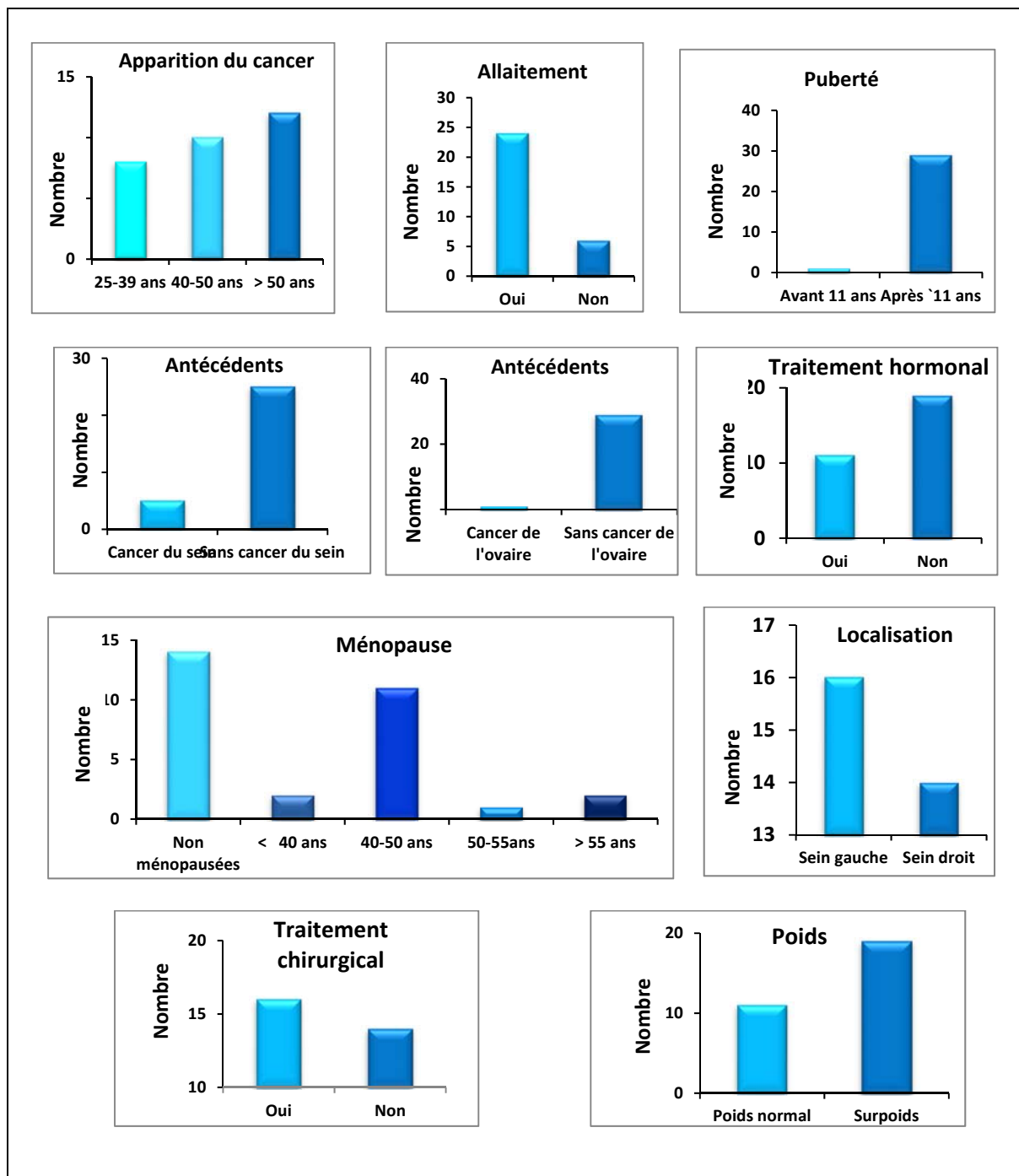


Figure 28. Évaluation des critères de l'enquête en 2019

L'enquête menée sur les 30 patientes a révélée l'association des plusieurs critères avec le cancer du sein, l'apparition du cancer est plus élevée pour les femmes de plus de 50 (40%) ans suivi de celles entre 40-50 (33%) ans et en fin celles entre 25-39 (27%) ans. Les patientes qui allaitent sont plus que celles qui n'allaitent pas (80% par rapport à 20%). La puberté est généralement après 11(97%) ans. Les antécédents avec cancer du sien sont moins dominants (17%) de même pour le cancer de l'ovaire (3%), les patientes en recourt à un traitement hormonal sont plus élevées (63%) La ménopause survient entre 40-50 ans mais le pourcentage de patientes non ménopausées est plus élevé (46%). Le cancer est plus localisé en sein gauche que sein droit. Les patientes ont subi un traitement chirurgical sont beaucoup plus et aussi la majorité sont en surpoids.

**V.8. Arbre généalogique de la famille de la patiente AO à partir de l'enquête 20**

La Figure 29 représente l'arbre généalogique de la famille de la patiente AO à partir de l'enquête menée chez des cancéreuses en 2019.

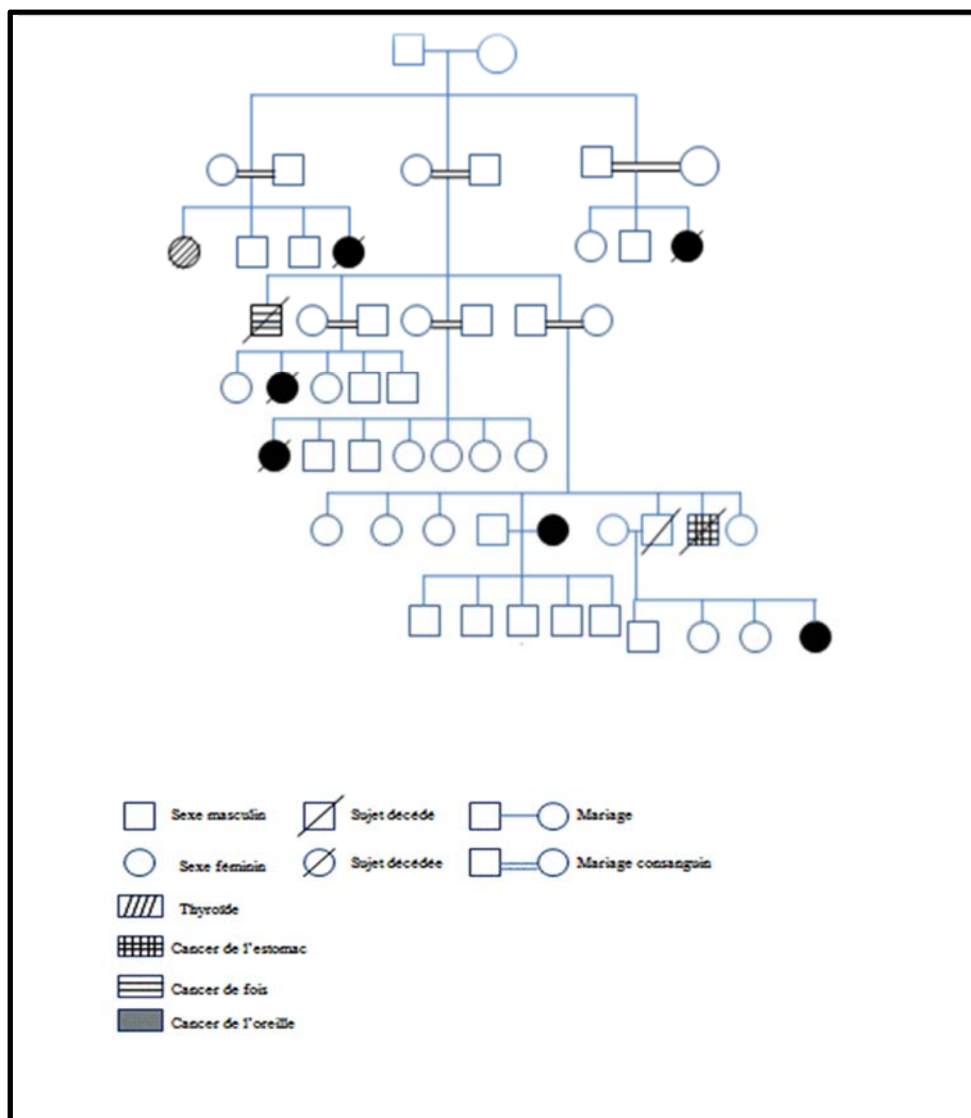
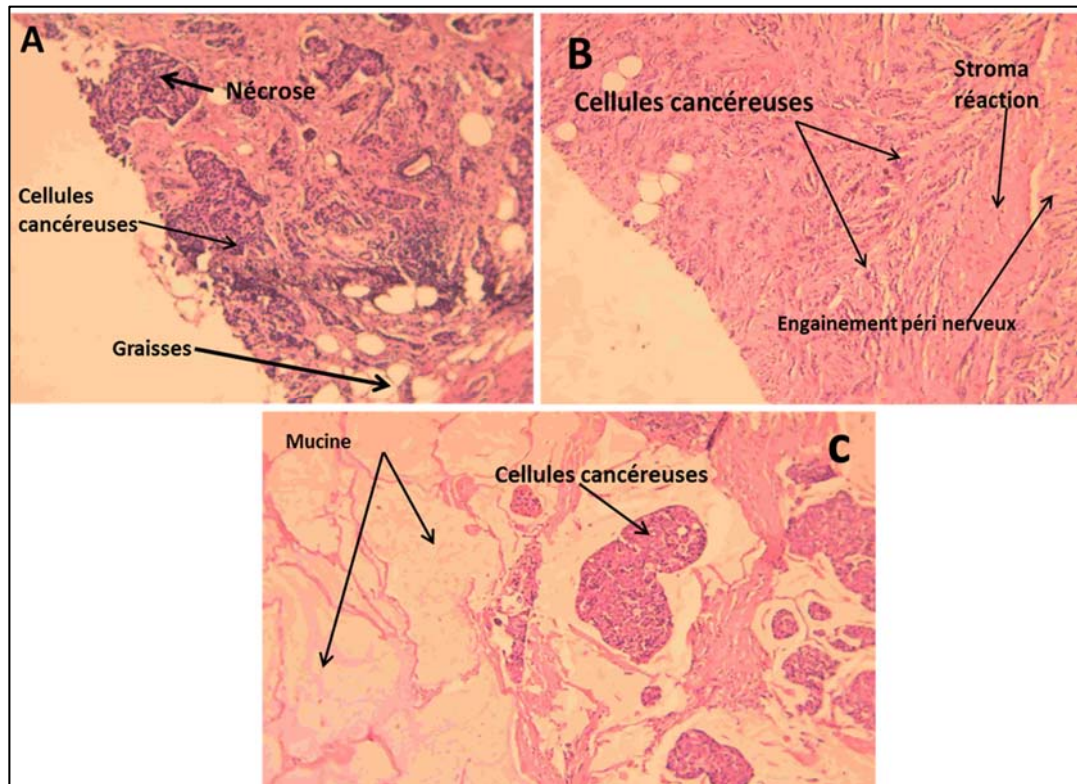


Figure 29. Arbre généalogique de la famille de la patiente AO .

L'arbre généalogique de la famille de la patiente AO atteinte de cancer du sein selon le questionnaire en 2019 a montré un lien génétique avec ses antécédants, ainsi que d'autres cancers (estomac, foie oreille) dans la famille y compris le mariage consanguin.

**V.9. Evaluation histologique des lésions malignes du sein**

La figure 30 (GX40) montre l'évaluation histologique des lésions malignes du sein à partir des biopsies prélevées.



**Figure 30. Coupes histologiques des lésions malignes réalisées.**  
**A) Carcinome canalaire infiltrant, B) Carcinome lobulaire infiltrant**  
**C) Carcinome mucineux**

Les résultats des coupes histologiques des lésions malignes du sein à partir des biopsies ont révélés une dominance de carcinome canalaire infiltrant dont la figure 30 a montré un amas des cellules cancéreuses avec nécrose et cellules graisseuses en dépôt. Le carcinome lobulaire infiltrant illustré en figure 30B vient en deuxième position de perturbation histologique observée de même avec ses cellules cancéreuses. Le carcinome mucineux est bien figuré avec mucines entouré de cellules cancéreuses.

# **Chapitre VI**

## **Discussion**

**VI. Discussion**

En Algérie, le cancer du sein est classé au deuxième rang en termes d'incidence [2,4 intro]. Les trois cancers les plus fréquemment diagnostiqués dans le monde sont ceux du poumon (avec 1,8 million de cas, soit 13,0 % du total), du sein (1,7 million de cas, ou 11,9% du total) et le cancer colorectal (1,4 million de cas, ou 9,7% du total) [3].

Selon le Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC), agence spécialisée de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) les nouveaux cas de cancer sont estimés à 14,1 millions en 2012 et les décès par cancer à 8,2 millions, par rapport à 12,7 millions et 7,6 millions en 2008. On estime à 32,6 millions le nombre de personnes vivantes (âgées de plus de 15 ans) chez qui l'on avait diagnostiqué un cancer au cours des cinq années précédentes [1].

L'étude que nous avons réalisé à partir des diagnostics des années 2015 ; 2016 ; 2017; 2018a montré que le nombre des cas globaux présentant un cancer du sein dans la wilaya de Khenchela est en augmentation d'une année à une autre (Figure 21), cela peut être expliqué par la prise de conscience des femmes à se faire dépister et la sensibilisation vis-à-vis de cette pathologie d'une part, et d'autre par la disponibilité de programme de dépistage récemment établi dans la wilaya de Khenchela. De plus le cancer du sein est en augmentation en Algérie et dans le monde entier ce qui conforme avec nos résultats [1].

Les résultats ont aussi montré pour notre population d'étude de 257 malades, une dominance des tumeurs malignes par rapport aux tumeurs bénignes ainsi qu'une dominance des femmes touchées vis-à-vis des hommes (Figure 22, 23). En effet ces résultats sont en accord avec les données de la littérature [2].

L'âge semble avoir un effet sur l'apparition de ce type de cancer dont nous avons constaté dans l'ensemble des 160 cas durant ces quatre années de 2015 à 2018 que les femmes âgées entre 41-50 ans sont les plus touchées, ensuite entre 51-60 ans et en dernière position les femmes les plus jeunes (21-30 ans) et les plus vieilles (> 70 ans) (Figure 24). Selon la bibliographie l'âge médian est à 47 ans selon les données du registre d'Alger [5].

Plusieurs types de prélèvement sont conduits selon les diagnostics de patientes dont la dominance de microbiopsie, puis respectivement, la mastectomie/curage, mastectomie, le nodule de sein, la tumorectomie et le kyste mammaire (Figure 25) cela reflète la diversité et l'efficacité des diagnostics.

L'analyse cytologique (Figure 26) a montré que le type histologique varie selon l'âge et les années chez la population étudiée. Une dominance de carcinome canalaire infiltrant pour les femmes entre 41-60 ans en 2015 et 41-50 ans respectivement en 2016 et 2017 par contre est moins dominante entre 61- >70 ans de même pour le carcinome lobulaire infiltrant, mais le carcinome infiltrant non spécifique est le plus dominant pour la tranche d'âge entre 41-50 ans en 2018. Le carcinome canalaire in situ est uniquement observé entre 51-60 ans en 2016. Le carcinome mammaire mixte est aussi observé entre 51-60 ans en 2017 mais reste inaperçu pour les autres années. Le carcinome médullaire de sein n'a pas été observé. Il a été montré que le carcinome canalaire infiltrant est la forme la plus fréquente de tumeur maligne du sein [52].

La classification par le grade SBR (Figure 27) est fonction d'âge et années, le grade SBRII est en dominance chez les femmes entre 41-50 ans, suivi du grade SBRI pour la même tranche d'âge, puis le grade SBRIII pour les femmes de 31-40 ans (2018). Le grade SBRII-SBRIII est rare (2017 ; 2018) pour les femmes de 31-40 ans. Actuellement, le score SBR est le grading le plus utilisé. C'est un facteur pronostique important et indépendant pour le risque métastatique et la survie des patientes [54].

L'étude a aussi montré l'influence de plusieurs paramètres (Figure 28) chez 30 patientes en 2019 tels que l'âge d'apparition du cancer et sa localisation, l'allaitement, la puberté, Les antécédents (cancer du sein et d'ovaire), le traitement hormonal et chirurgical, la ménopause et le poids. Le cancer du sein est d'origine multifactorielle avec des interactions de plusieurs facteurs [5].

L'étude histologique a confirmé la présence des altérations cellulaires, en effet plusieurs types histologiques cancéreux chez les patientes allant en premier lieu de carcinome canalaire infiltrant, le carcinome lobulaire infiltrant, le carcinome mucineux et d'autres. Il existe plusieurs types de cancer du sein. Chaque type présente des caractéristiques biologiques différentes. La réponse aux traitements est, elle aussi, différente d'un type à l'autre. Il est donc essentiel d'établir une cartographie des types de cancer du sein. Ce type de cancers reste facilement évitable si l'on procède à un dépistage non tardif. En Algérie le ministère de la santé a établi un programme national selon lequel il est recommandé de faire une mammographie chez les femmes à partir de 35 ans [197].

Lorsqu'une anomalie est découverte lors d'un examen de dépistage ou qu'une personne présente des symptômes, plusieurs examens doivent être réalisés. C'est l'examen anatomopathologique des tissus prélevés au niveau de l'anomalie qui établit le diagnostic

de cancer du sein. Ce prélèvement au niveau de l'anomalie est le plus souvent réalisé par micro ou macrobiopsies à travers la peau [206].

Un cancer du sein résulte d'un dérèglement de certaines cellules qui se multiplient et forment le plus souvent une masse appelée tumeur. Il en existe différents types qui n'évoluent pas de la même manière. Certains sont « agressifs » et évoluent très rapidement, d'autres plus lentement. Les cellules cancéreuses peuvent rester dans le sein. Elles peuvent aussi se propager dans d'autres organes ce qui est une situation encore plus menaçante. On parle alors de métastases. Dans la majorité des cas, le développement d'un cancer du sein prend plusieurs mois, voire plusieurs années [1].

Cette étude nous a permis de se familiariser avec les techniques de dépistage histologiques ainsi que l'interprétation des résultats, néanmoins Le dépistage du cancer sein dans la wilaya de Khenchela a ses limites comme le manque des moyens développés pour l'orientation spécifique des femmes vers les traitements adaptés.

Différents types de traitements peuvent être utilisés pour traiter un cancer du sein : la chirurgie, la radiothérapie, l'hormonothérapie, la chimiothérapie et les thérapies ciblées [2]. Il arrive parfois qu'un seul type de traitement soit nécessaire. Dans d'autres cas, une association de traitements est utile pour mieux maîtriser la maladie. On peut ainsi, par exemple, réaliser une chirurgie et compléter ensuite le traitement uniquement par une chimiothérapie, ou uniquement par une radiothérapie. La mammographie et l'échographie sont les deux radiographies faites par nos patientes selon l'âge (échographie en cas d'âge jeune et mammographie en cas d'âge avancé et par fois la mammographie compléter par l'échographie). Dans des cas le médecin radiologue fait compléter cette mammographie par un prélèvement de l'anomalie (biopsie) pour suivre un examen anatomopathologique de tissus prélevés qui établit le diagnostic de cancer du sein. L'IRM et la radiographie n'ont pas été suffisamment pratiquées pour des raisons de coût et d'accessibilité. Pour nos patientes, seulement quelques-unes ont été diagnostiquées par IRM [197, 202].

# **Chapitre VII**

## **Conclusion**

**VII. Conclusion**

En Algérie, Le cancer du sein vient en tête des cas de cancer recensés [4]. C'est le premier cancer de la femme et prend des proportions épidémiques renseignant sur les obligations en matière de prise en charge tant sur le plan préventif que curatif. Son incidence connaît une progression exponentielle alarmante depuis environ 25 ans.

Le cancer du sein constitue un véritable problème de santé publique dans le monde, et surtout dans les pays en voie de développement où il constitue la cause majeure de décès dus au cancer chez la femme. Il touche habituellement les femmes entre 30 et 55 ans.

Les hommes possèdent également des seins qui sont toutefois moins développés que ceux des femmes. Le cancer du sein chez l'homme est rare. Moins de 1 % de tous les cancers du sein affectent les hommes. Il est cependant important que les hommes sachent qu'ils peuvent être concernés par ce cancer, notamment afin de ne pas négliger les symptômes.

Les risques de cette pathologie sont liés principalement à plusieurs facteurs : les facteurs de risque lié à l'âge. En effet, près de 80% des cancers du sein se développent après 50 ans les facteurs de risque liés à nos modes de vie tels que la consommation d'alcool et de tabac, un surpoids ou encore pas ou peu d'activité physique peuvent favoriser l'apparition d'un cancer du sein, les facteurs de risque liés à certains antécédents médicaux personnels par exemple cancer du sein, de l'ovaire et/ou de l'endomètre, et familiaux comme le cancer de l'ovaire et les prédispositions génétiques. 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. Une personne qui possède un ou plusieurs facteurs de risque peut ne jamais développer de cancer. Inversement, il est possible qu'une personne n'ayant aucun facteur de risque soit atteinte de ce cancer.

En devenant cancéreuse, la cellule perd progressivement sa fonction d'origine, elle se met à se développer plus rapidement que les autres et finit par changer d'apparence. On dit alors qu'elle est indifférenciée, c'est-à-dire qu'elle a perdu toutes ses caractéristiques d'origine. Il y a plusieurs degrés de malignité. Plus une cellule cancéreuse ressemble aux cellules normales (elle est dite alors bien différenciée), moins elle est agressive. Plus une cellule s'est modifiée par rapport aux cellules normales (elle est alors indifférenciée), plus elle agressive.

Tous les cancers du sein n'ont pas la même agressivité. C'est l'examen anatomopathologique d'un échantillon de tumeur qui permet d'évaluer le type exact de cancer et de définir son grade. La plupart des femmes atteintes d'un cancer du sein ont un carcinome canalaire infiltrant. Les autres types de cancer du sein sont très rares.

Les méthodes thérapeutiques sont la chirurgie la radiothérapie et la chimiothérapie. Le traitement optimal dépend du stade, du volume tumoral et de l'atteinte ganglionnaire. La surveillance post thérapeutique est indispensable pour évaluer l'efficacité du traitement. Elle est surtout clinique Par notre étude menée, on peut conclure que le dépistage du sein à Khenchela est dans la norme mondiale avec prise de conscience des femmes. Plusieurs thérapies ciblées sont aujourd'hui utilisées pour lutter contre le cancer du sein. Ces thérapies (trastuzumab, bévacizumab, lapatinib, évérolimus) bloquent des mécanismes spécifiques des cellules cancéreuses.

# **Chapitre VIII**

## **Références bibliographiques**

1. **CIRC (2013).** Dernières statistiques mondiales sur le cancer En augmentation à 14,1 millions de nouveaux cas en 2012. 132(5):1133–1145.
2. **Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M et al (2015).** Cancer incidence and mortality worldwide 136(5):359-86.
3. **Bray F, McCarron P, Parkin DM (2004).** The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality; 6 (6):229-39
4. **Terki. N et col. (2015).** Incidence annuelle du cancer du sein dans la population Algérienne diagnostiquée au niveau des centres de référence d'anatomopathologie en Algérie.46: 2344-2356.
5. **Registre du cancer d'Alger. Année 2012**
6. **Rouesse J. (2011).** Une histoire du cancer du sein en Occident. 978-2817801865.
7. **Antoine, M., M. F. Teilhac, B. Poulet, and J. Cros (2010).** De La Cellule Mammaire Normale À La Cellule Cancéreuse.34(1):1422.
8. **Frank H. Netter, MD (2015) ;** Atlas d'anatomie humaine par Masson. 6ème édition.978-2294741241.
9. **Del Turco MR, Ponti A, Bick U et al. (2010).** Quality indicators in breast cancer care.46: 2344-2356.
10. **GUPTA SK; DOUGLAS, JONES AG; FENN N ; MORGAN JM;MANSEL RE. (1997).** The clinical behavior of breast carcinoma is probably determined at the preinvasive stage. 80, 1740-1745.
11. **Puglisi F, Follador A, Minisini AM, et AL. (2005) .**Baseline staging tests after a new diagnosis of breast cancer. ;16:263-266.14.
12. **Moinfar F. (2007).** Essentials of diagnostic breast pathology.496p. 978-3-540-45117-4
13. **Kirszenbaum L. (2006).** Histologie et biologie cellulaire. Rue de Minimes 39, B-1000. P617.
14. **Mosselman, s.,polman,j . & dijkema , R. (1996).** identification and characterization of a novel human estrogen receptor. 49-53 :392.
15. **Sounlé théophane traoré (2007).** Cancer du sein au Mali. 84(2):175-7.
16. **O'Malley, b .w. (1984).** Steroid hormone action in eukaryotic cells. 74, 307-12.
17. **Bishop HM, Blamer RW. (1979).** A suggested classification of breast pain. 55 (5): 59-60.

18. **le Dolle L. (2003).** Stimulation autocrine de la croissance des cellules de cancer du sein par le nerve growth factor. ,51 : 3304-3310.
19. **Julien S. (2004).** L'antigène sialy-Tn dans le cancer du sein. 210:96-106
20. **Lange CA, Richer JK, horwitz KB. (1999).** hypothesis: progesterone primes breast cancer cells for cross-talk with proliferative or antiprolifertive signals. 13:829-36.
21. **Briskin C, Kaur S, Chavarria TE, Binart N, Sutherland RL, Weinbergkelly , PA, Ormandy CJ. (1999).** prolactin contrôlas mammary gland développement via direct and indirect mechanisms. , 96-106:210.
22. **Tavassoli FA. (1992).** Normal development and anomalies . Pathology of the breast. Appleton and Lange, 1-24
23. **Tambourin P (1990).** Oncogènes et oncogénèse. Médecine/sciences, 6: 340-342.
24. **Hanahan D, Weinberg RA .(2000).** The hallmarks of cancer . Cell; 100:57-70.
25. **Hanahan D, Weinberg RA (2011).** Hallmarks of cancer: the next generation. Cell; 144(5): 646-74
26. **Boulle N. (2010).** Mécanismes moléculaires de l'oncogénèse.0-8153-4078-8.
27. **Wakeford R. (2004).** The cancer epidemiology of radiation . Oncogene, 23(38):6404–6428.
28. **Mates J. M., J. A. Segura, F. J. Alonso, and J. (2010).** Marquez. Roles of dioxins and heavymetals in cancer and neurological diseases using ros-mediated mechanisms.49(9):1328–1341.
29. **Lee E. Y. H. P. and W. J. Muller. (2010).** Oncogenes and tumor suppressor genes. Cold Spring Harbor perspectives in biology, 2(10):003236.
30. **Spandidos. D. A. (2007).**Oncogenes and tumor suppressor genes as paradigms in oncogenesis. 82: 2382-90.
31. **Suzuki. K and H . Matsubara. (2011).** Recent advances in p53 research and cancer treatment. 82 (7), 1348.
32. **Brosh R. and V. Rotter. (2009).**When mutants gain new powers.p53, 9(10):701–713.
33. **Ricceri. F, G. Matullo, and P. Vineis. (2012).**Is there evidence of involvement of dna repair polymorphisms in human cancer. 736(1–2):117–121.

- 
34. **Deltour S, Chopin V, Leprince D. (2005).** Modifications épigénétiques et cancer, Vol 21, p.405-411
35. **Hanahan D, Weinberg RA. (2000).** The hallmarks of cancer. Cell. 100(1):57-70.
36. **Esteller.M.(2008).** Epigenetics in cancer . 358(11):1148-59.
37. **Shen H, Laird PW. (2013) .** Interplay between the cancer genome and epigenome. 153(1):38-55.
38. **Lodish H, Berk A, Zipursky SL, Matsudaira P, Baltimore D, Darnell J. (2000).** Molecular cell biology 4th edition.0-7167-8875-6
39. **Christophe G, Valérie M et Rousseaux S. (2014).** Epigénétique émission La tête au carré.339: 990-5.
40. **Herceg. Z, Ushijima T. (2010).** Epigenetics and cancer .70:1-23.
41. **Pereira V, Ferrier J, Balayssac D, Libert F, Busserolles J (2013).** Mécanismes épigénétiques impliqués dans la douleur chronique.26(4):234-40.
42. **Habour Nouar N. (2007).** Etude épidémiologique et anatomopathologique du cancer du sein dans l'Ouest Algérien et recherche de quelque facteur de risque. 85:616-28.
43. **Belkacem Souhila Hacherfi (2011):** Recherche de mutations récurrentes sur le gène BRCA1 impliqué dans la prédisposition au cancer du sein héréditaire chez des jeunes patientes de l'ouest Algérien. 82 : 2382-90.
44. **Julie Lecarpentier. (2012).** Etude des facteurs modificateurs du risque de cancer du sein des femmes à risque génétique élevé. 339: 990-5.
45. **Dr. Marc Espie. (2010).** Guide Affection longue durée, Cancer du sein.125 : 861 70.
46. **American College of Radiology. (1998).** Breast imaging reporting and data system. 40, 186-193.
47. **Feig SA, D'Orsi CJ, Hendrick RE, Jackson VP, Kopans DB, Monsees B et al. (1998).** American College of Radiology guidelines for breast cancer screening.171(1):29-33.
48. **SACCOMANDI E; GLOUGH B ; MOSSERI V; VIEH P; LEGAL M ET AL.(1995).** Cancers du sein révélés par des microcalcifications sans tumeur palpable.24 1291-1995
49. **Tenselo.R.E.1.J.ETAL.(1974).** Type histologie de tumeurs cutanées. 178, 1245 – 1250.
50. **Matue G. ET AL. (1976).** classification histologique et cytologique des maladies néoplasique des tissus hématopoiétique et lymphoid.29(6), 427-435.
-

- 51. Page DL, Ellis IO, Elston CW. (1995).** Histologic grading of breast cancer. Let's do it. *Am J Clin Patol* ; 103:123-4.
- 52. Bornstein BA, Recht A, Connolly JL, Schnitt SJ, Cady B, Koufman C et al. (1991).** Results of treating ductal carcinoma in situ of the breast with conservative surgery and radiation therapy. *67(1):7-13*.
- 53. Cutuli B, Lemanski C, Fourquet A, de LB, Giard S, Meunier A et al. (2009).** Breastconserving surgery with or without radiotherapy vs mastectomy for ductal carcinoma in situ. *100(7):1048-54*.
- 54. Tavassoéli F.A, Devilee P. WHO. (2003).** Pathology and genetics. *79(11):1045-53*.
- 55. Fowble B, Hanlon AL, Fein DA, Hoffman JP, Sigurdson ER, Patchefsky A et al. (1997).** Results of conservative surgery and radiation for mammographically detected ductal carcinoma in situ. *38(5):949-57*.
- 56. Veronesi U, Boyle P, Goldhirsch A, Orechia R, Viale G. (2005).** Breast cancer. *365: 1727-41*.
- 57. Rouëssé J. (2002).** Cancer du sein : étape pré-thérapeutique. *93(10):1122-7*.
- 58. Sigal-Zafrani B., Mac Grogan G., Vincent-Slomon A., Arnould L.(2007).** Enseignement post universitaire de pathologie mammaire. *247. (11):1045-53*.
- 59. Elston CW, Ellis IO. (1991).** Pathological prognostic factors in breast cancer. *19: 403-10*.
- 60. Amat S, Penault-Llorca F, Cure H, Le Bouedec G, Achard JL, Van Praagh I, Feillel V, Mouret-Reynier MA, Dauplat J, Chollet P. (2002).** Scarff-Bloom- Richardson (SBR) grading. *20:791-796*.
- 61. A. Fitoussi, B.Couturaud. (2011).** Chirurgie du cancer du sein. *45(5):536-43*.
- 62. Edge.SB, Byrd. DR, Compton. CC, et al. (2010).** Breast. In *AJCC Cancer Staging Manual*. *328(22):1581-6*.
- 63. Camille Franchet, Raphaëlle Duprez-Paumier, Magali Lacroix-Triki. (2015).** Cancer du sein luminal et apport des classifications intrinsèques moléculaires *102: 34–46*.
- 64. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, et al. (2003).** Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *100:10393-8*.
- 65. Hugh J, Hanson J, Cheang MC, et al. (2009).** Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer. *27:1168-76*.

66. Marsden J, Sacks NP. (1996). Hormone replacement therapy and breast cancer. *Endocr relat cancer*, 3:81-97.
67. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. (2000). Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*; 406:747-52.
68. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, Hastie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS et al. (2001). Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *98(19):10869-10874*.
69. Perou, CM. et al. (2000). Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 406, 747–752.
70. Perou, C.M., et al. (2000). Molecular portraits of human breast tumours . *Nature* .406(6797): p. 747-52.
71. Loi, S. (2008). Molecular analysis of hormone receptor positive (luminal) breast cancers .44(18):2813-8.
72. Platet, N., Cathiard, A.M., Gleizes, M., and Garcia, M. (2004). Estrogens and their receptors in breast cancer progression: a dual role in cancer proliferation and invasion .51(1): p. 55-67.
73. Neve, R.M., et al. (2006). A collection of breast cancer cell lines for the study of functionally distinct cancer subtypes .10(6): 515-27.
74. Sorlie, T., et al. 2003. , Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100(14): 8418-23.
75. Yang, X.R., et al. (2012). Analysis of terminal duct lobular unit involution in luminal A and basal breast cancers. 14(2): 64.
76. Platet, N., Cunat, S., Chalbos, D., Rochefort, H., and Garcia, M. (2000). Unliganded and liganded estrogen receptors protect against cancer invasion via different mechanisms .14(7): 999-1009.
77. Yang, X.R., et al. (2007). Differences in risk factors for breast cancer molecular subtypes in a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prey*, 16(3): 439-43.
78. Yarden Y, Sliwkowski MX. (2001). Untangling the ErbB signalling network. 2:127–37.
79. Reis-Filho, J.S. and Pusztai, L. (2011). Gene expression profiling in breast cancer .378(98):1812-23.
80. Akashi, S., et al. (2011). Fine needle aspiration cytology of triple-negative basal-like breast cancer. 247(2):315-9.
81. Yu, K.D., Shen, Z.Z., and Shao, Z.M. (2009). The immunohistochemically "ERnegative,

PR-negative, HER2-negative, CK5/6-negative, and HER1-negative" subgroup is not a surrogate for the normal-like subtype in breast cancer. 118(3): 661-3.

**82. Florian Scotte, et al. (2002).** Cancérologie , édition Marketing S.A, Paris. 16(2):441-52.

**83. Tulinius H, Sigvaldason H, Olafsdottir G, Tryggvadottir L. (1992).** Epidemiology of breast cancer in families in Iceland. 29:158-64.

**84. Lancet. (2001).** Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer.27; 358(9291):1389-99.

**85. Offit K, Brown K. (1994).** Quantitating familial cancer risk: a resource for clinical oncologists .12 (8): 1724-36.

**86. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. (2012).** Menarche, menopause, and breast cancer risk.13(11): 1141-51.

**87. Nkondjock A, Ghadirian P. (2005).** Facteurs de risque du cancer du sein.21(2):175–180.

**88. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. (2001).** Epidemiology of breast cancer . 2133- 40.

**89. Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. (1997).**Breast cancer and hormonal replacement therapy.350: 1047-59.

**90. Collaborative group on hormonal factors in breast. (1996).** cancer Breast cancer and hormonal contraceptives.347: 1713-27.

**91. Jama. (2002).** Writing group for the Women’s Health Initiative investigators. 288: 321-33.

**92. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, Ghosh K, Vierkant RA, Maloney SD, Pankratz VS, Hillman DW et al.(2005).** Benign breast disease and the risk of breast cancer. 353(3):229-237.

**93. Elmore JG, Armstrong K, Lehman CD, Fletcher SW. (2005).** Screening for breast cancer. 293(10):1245–56.

**94. Boetes C, Strijk SP,Holland R et al. (1997).** False-negatives MR imaging of malignant breast tumors. 7:1231-34

**95. Vargas C, Kestin L, Go N, Krauss D, Chen P, Goldstein N et al. (2005).**Factors associated with local recurrence and cause-specific survival in patients with ductal carcinoma in situ of the breast treated with breastconserving therapy or mastectomy. 63(5):1514-21.

**96. Diallo S. (2006).** Etude des facteurs de risque du cancer de sein diagnostiqués dans les hôpitaux de Bamako et Kati. 104(9):1840-8.

97. **Hamajima N, Hirose K, Tajima K, et al. (2002).** Alcohol, tobacco and breast cancer cancer collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease . 87(11):1234-45.
98. **Johnson KC, Hu J, Mao Y, and The Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. (2000).** Passive and active smoking and breast cancer risk in Canada, 1994-
97. **Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer. (2001).** Le cancer du sein métastatique . 13, 103-9.
99. **Hamajima N, Hirose K, Tajima K, et al. (2002).** Alcohol, tobacco and breast cancer cancer collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease.87(11):1234-45.
100. **Johnson KC, Hu J, Mao Y, and the Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. (1994).** Passive and active smoking and breast cancer risk in Canada, -97. *Cancer Causes Control.* 11:211-21.
101. **O'Shaughnessy, J. et al. (2014).** Phase III study of iniparib plus gemcitabine and carboplatin versus gemcitabine and carboplatin in patients with metastatic triple-negative breast cancer .32(34).3840–7 .
102. **Pasternak J.J. (2003).** Génétique moléculaire humaine «une introduction aux mécanismes des maladies héréditaires». 511. 13(3):420-9
103. **Desjardins S. (2010).** Analyse de gènes candidats au cancer du sein impliqués dans les interactions avec BRCA1 et BRCA2. 27(19):3235-58.
104. **Pierre.F. (2017).** Identification de nouvelle bases moléculaires des cancers précoces par séquençage à haut débit. 76(4):245-54.
105. **Pharoah PD, Antoniou A, Bobrow M, Zimmern RL, Easton DF, Ponder BA. (2002).** Polygenic susceptibility to breast cancer and implications for prevention . 31:33-6.
106. **Bonadona V, Lasset C. (2003).** Inherited predisposition to breast cancer: after the BRCA1 and BRCA2 genes. 90:587
107. **Mavaddat, N. et al. (2013).** Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE.105, 812–822.
108. **Bartsch, D. K., Gress, T. M. & Langer, P. (2012).** Familial pancreatic cancer current knowledge.Nat. 9, 445–453.

109. **Hall JM, Lee MK, Newman B, et al. (1990).** Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q 21 . 250 : 1684–1689
110. **Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. (1994) .** A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*; 266: 66–71.
111. **Narod SA, Foulkes WD. (2004).** BRCA1 and BRCA2.4:665-76.
112. **Clark, S.L. et al. (2012).** Structure Function Of The Tumor Suppressor BRCA1. 63(5):1514-21.
113. **Antoniou AC, Sinilnikova OM, Simard J, Leone M, Dumont M, Neuhausen SL et al. (2007).** RAD51 135GC modifies breast cancer risk among BRCA2 mutation carriers: results from a combined analysis of 19 studies. 81: 1186-1200.
114. **Knudson AG. (1971).** Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. 68: 820-3.
115. **Mazoyer, S. (2005).** Genomic rearrangements in the BRCA1 and BRCA2 genes. 25, 415–422.
116. **The BRCA1 Exon 13 Duplication Screening Group (2000).** The exon 13 duplication in the BRCA1 gene is a founder mutation present in geographically diverse populations. 67, 207–212.
117. **Perrin-Vidoz, L., Sinilnikova, O.M., Stoppa-Lyonnet, D., Lenoir, G.M., and Mazoyer, S. (2002).** The nonsense-mediated mRNA decay pathway triggers degradation of most BRCA1 mRNAs bearing premature termination codons. 11, 2805–2814.
118. **Jackson-Grusby L, Beard C, Possemato R, Tudor M, Fambrough D, Csankovszki G, et al. (2001).** Loss of genomic methylation causes p53-dependent apoptosis and epigenetic deregulation. 27 (1):31-9.
119. **Bird A. (2002).** DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes & development*. 16(1):6-21.
120. **Wang Y, Sen GL. (2016).** Enhanc(er)ing Skin Stem Cells. 19(4):415-7.
121. **Rodriguez-Paredes M, Esteller M. (2011).** Cancer epigenetics reaches mainstream oncology .17(3):330-9.
122. **Sandoval J, Esteller M. (2012).** Cancer epigenomics: beyond genomics. 22(1):50-5.
123. **You JS, Jones PA. (2012).** Cancer genetics and epigenetics: two sides of the same coin? *Cancer Cell*; 22(1):9-20.

124. Jones PA, Baylin SB. (2002). The fundamental role of epigenetic events in cancer . 3(6):415-28.
125. Baylin SB. (2005). DNA methylation and gene silencing in cancer. 26(3):386-91.
126. Bosviel, R. et al. (2012). BRCA1 promoter methylation in peripheral blood DNA was Identified in sporadic breast cancer and controls. 36.1-6 .
127. Bartel DP. (2009). MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. 136(2):215-33.
128. Saito Y, Jones PA. (2006). Epigenetic activation of tumor suppressor microRNAs in human cancer cells . 5(19):2220-2.
129. Friedman JM, Liang G, Liu CC, Wolff EM, Tsai YC, Ye W, et al. (2009). The putative tumor suppressor microRNA-101 modulates the cancer epigenome by repressing the polycomb group protein EZH2. 69(6):2623-9.
130. Chang, S. & Sharan, S.K. (2012). BRCA1 and MicroRNAs: Emerging networks and potential therapeutic targets. Molecules and Cells , 34(5):425–432.
131. Kawai, S. & Amano, A., (2012). BRCA1 regulates microRNA biogenesis via the DROSHA microprocessor complex. Journal of Cell Biology, 197(2):201- 208.
132. Sobol H, Mazoyer S, Narod SA, Smith SA, Black DM, Kerbrat P, Jamot B, Salomon E, Ponder BAJ, Guerin D. (1992). Genetic heterogeneity of early onset familial breast cancer. 89:381-383
133. Wooster R, Bignè HG, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, CoHins N, Gregory S, Gumbs C, Micklem G. (1995). Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2 .378:789-92
134. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, et al. (1994). Localization of a breast cancer susceptibility gene , BRCA2, to chromosome 13 q12-13. 265: 2088–2090.
135. Tavtigian SV, Simard J, Rommens J, Couch F, Shattuck –Eidens D, Neuhausen S, Merajver S, Thorlacius S, Omt K, Stoppa-Lyonnet D, Belanger C, Bell R, Berry S, Bogden R, Chen Q, Davis T, Dumont M, Frye C, Hattier T, Jammulapali S, Janecki T, Jiang P, Kehrer R, Leblanc IF, Goldgar DE, et al. (1996). The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13 .12:10-4
136. Roy R, Chun J, Powell SN. (2011). BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. 12: 68–78.

137. Patel KJ, Yu VP, Lee H, et al. (1998). Involvement of Brca2 in DNA repair.1: 347–357.
138. Liu J, Doty T, Gibson B, Heyer WD. (2010). Human BRCA2 protein promotes RAD51 filament formation on RPA-covered single-stranded DNA. 17: 1260–1262.
139. Hashizume R, Fukuda M, Maeda I, Nishikawa H, Oyake D, Yabuki Y, Ogata H, Ohta T. (2001). The RING heterodimer BRCA1-BARD1 is a ubiquitin ligase inactivated by a breast cancer-derived mutation. 276: 14537-40.
140. Jensen RB, Carreira A, Kowalczykowski SC. (2010). Purified human BRCA2 stimulates RAD51-mediated recombination. 467(7316):678-83.
141. Esashi F, Christ N, Gannon J, Liu Y, Hunt T, Jasin M, et al. (2005). CDK-dependent phosphorylation of BRCA2 as a regulatory mechanism for recombinational repair.434 (7033):598-604.
142. Esashi F, Galkin VE, Yu X, Egelman EH, West SC. (2007). Stabilization of RAD51 nucleoprotein filaments by the C-terminal region of BRCA2 .14(6):468-74.
143. Carreira A, Kowalczykowski SC. (2011). Two classes of BRC repeats in BRCA2 promote RAD51 nucleoprotein filament function by distinct mechanisms. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 108(26):10448-53.
144. Xia B, Sheng Q, Nakanishi K, Ohashi A, Wu J, Christ N, et al. (2006). Control of BRCA2 cellular and clinical functions by a nuclear partner, PALB2 . 22(6):719-29.
145. Schlacher K, Christ N, Siaud N, Egashira A, Wu H, Jasin M. (2011). Double-strand break repair-independent role for BRCA2 in blocking stalled replication fork degradation by MRE11.145(4):529-42.
146. Menzel T, Nahse-Kumpf V, Kousholt AN, Klein DK, Lund-Andersen C, Lees M, et al. (2011). A genetic screen identifies BRCA2 and PALB2 as key regulators of G2 checkpoint maintenance. 12(7):705-12.
147. Shin S, Verma IM. (2003). BRCA2 cooperates with histone acetyltransferases in androgen receptor-mediated transcription .Proceedings of the National Academy of Sciences. 100(12):7201-6.
148. Antoniou AC, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL et al. (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.72: 1117-1130.

149. Mazoyer S, Dunning AM, Serova O, Dearden J, Puget N, Healey CS, Gayther SA, Mangion J, Strallon MR, Lynch HT, Goldgar DE, Ponder BA. (1996). A polymorphic stop codon in BRCA2. *Nat Genet* 14(3):253-4.
150. Neuhausen S, Gilewski T, Norton L, Tran T, McGuire P, Swensen J, Hampel H, Borgren P, Brown K, Skolnick M, Shattuck-Eidens O, Jhanwar S, Goldgar D, Offit K. (1996). Recurrent BRCA2 6174delT mutations in Ashkenazi Jewish women affected by breast cancer. *Am J Hum Genet* 58: 126-128.
151. Buisson R, Dion-Cote AM, Coulombe Y, et al. (2010). Cooperation of breast cancer proteins PALB2 and piccolo BRCA2 in stimulating homologous recombination. *PLoS One* 5: 1247–1254.
152. Buisson R, Niraj J, Pauty J, et al. (2014). Breast cancer proteins PALB2 and BRCA2 stimulate polymerase  $\eta$  in recombination-associated DNA synthesis at blocked replication forks. *PLoS One* 9: 553–564.
153. Reid S, Schindler D, Hanenberg H, et al. (2007). Biallelic mutations in PALB2 cause Fanconi anemia subtype FA-N and predispose to childhood cancer. *Am J Hum Genet* 81: 162–164.
154. Antoniou AC, Foulkes WD, Tischkowitz M. (2014). Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *Nat Genet* 46: 1651–1652.
155. Kurian AW, Ward KC, Hamilton AS, et al. (2018). Uptake, results, and outcomes of germline multiple-gene sequencing after diagnosis of breast cancer. *JAMA Oncol* 4: 1066–1072.
156. Cybulski C, Kluzniak W, Huzarski T, et al. (2015). Clinical outcomes in women with breast cancer and a PALB2 mutation: a prospective cohort analysis. *PLoS One* 10: 638–644.
157. Nelen MR, Padberg GW, Peeters EA, et al. (1996). Localization of the gene for Cowden disease to chromosome 10q22-23. *Nat Genet* 13: 114–116.
158. Popat, Sanjay, and Ian E. Smith. (2006). Breast Cancer. Update on Cancer Therapeutics 1 (2): 187–210.
159. Hopkins BD, Parsons RE. (2014). Molecular pathways: intercellular PTEN and the potential of PTEN restoration therapy. *Cancer Treat Res* 170: 5379–5383.
160. Nelen MR et al. (1999). Novel PTEN mutations in patients with Cowden disease: absence of clear genotype-phenotype correlations. *Am J Hum Genet* 65: 267-73.

161. **Pilarski R. (2009).** Risk perception among women at risk for hereditary breast and ovarian cancer. 18: 303-312.
162. **Marsh DJ, Coulon V, Lunetta KL, Rocca-Serra P, Dahia PL, Zheng Z et al.(1998).** Mutation spectrum and genotype-phenotype analyses in Cowden disease and Bannayan Zonana syndrome, two hamartoma syndromes with germline PTEN mutation.7: 507-515.
163. **Beckmann, Matthias W., Dieter Niederacher, Hans Georg Schnüren, Barry A. Gusterson, and Hans Georg Bender. (1997) .** Multistep Carcinogenesis of Breast Cancer and Tumor Heterogeneity. Journal of Molecular Medicine 75 (6): 429–39.
164. **Oldenburg, R. A., H. Meijers-Heijboer, C. J. Cornelisse, and P. Devilee. (2007).** Genetic Susceptibility for Breast Cancer. 63 (2): 125–49.
165. **Malkin D, Li FP, Strong LC, Fraumeni JF, Jr., Nelson CE, Kim DH, Kassel J, Gryka MA,Bischoff FZ, Tainsky MA, et al. (1990).**Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer,sarcomas, and other neoplasms. 250: 1233-8.
166. **Chompret A, Brugieres L, Ronsin M, Gardes M, Dessarps-Freichay F, Abel A, Hua D, LigotL, Dondon MG, Bressac-de Paillerets B, Frebourg T, Lemerle J, et al. (2000).** P53 germline mutations in childhood cancers and cancer risk for carrier individuals. British journal of cancer.82: 1932-7.
- 167.**GiardielloFM,TrimbathJD.(2006).**syndrome and management recommendations.4:408-15.
168. **Hemminki A, Markie D, Tomlinson I, et al.(1998).** A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome. 8; 391:184-7.
169. **Hemminki A, Tomlinson I, Markie D, et al. (1997).** Localization of a susceptibility locus for Peutz-Jeghers syndrome to 19p using comparative genomic hybridization and targeted linkage analysis. 15:87-90.
170. **Alessi DR, Sakamoto K, Bayascas JR. (2006).** LKB1-dependent signaling pathways . 75:137-63.
171. **Hearle N, Schumacher V, Menko FH, et al. (2006).** Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome.12:3209-15.

172. **Van Lier MG, Wagner A, Mathus-Vliegen EM, et al. (2010).** High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations. *105*:1258-64.
173. **Overduin M, Harvey TS, Bagby S, Tong KI, Yau P, Takeichi M, et al. (1995).** Solution structure of the epithelial cadherin domain responsible for selective cell adhesion. *Science*. Jan 20; 267(5196):386–9.
174. **Weinberg R. (2006).** *The Biology of Cancer*. 63(5):1514-21.
175. **Berx G, Cleton-Jansen AM, Nollet F, de Leeuw WJ, van de Vijver M, Cornelisse C, et al. (1995).** E-cadherin is a tumour/invasion suppressor gene mutated in human lobular breast cancers. *14*(24):6107–15.
176. **Staff S, Nupponen NN, Borg A, Isola JJ, Tanner MM. (2000).** Multiple copies of mutant BRCA1 and BRCA2 alleles in breast tumors from germ-line mutation carriers. *28*:432-42.
177. **Easton DF, Pharoah PD, Antoniou AC, et al. (2015).** Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. *372* : 2243-57.
178. **Popova T, Manie E, Stoppa-Lyonnet D, et al. (2009).** Genome Alteration Print (GAP): a tool to visualize and mine complex cancer genomic profiles obtained by SNP arrays. *10* :128.
179. **Tommiska J, Jansen L, Kilpivaara O, Edvardsen H, Kristensen V, Tamminen A, Aittomäki K, Blomqvist C, Børresen-Dale AL, Nevanlinna H. (2006).** ATM variants and cancer risk in breast cancer patients from Southern Finland. *6*:209.
180. **Stewart GS, Maser RS, Stankovic T et al. (1999).** The DNA double-strand break repair gene hMRE11 is mutated in individuals with an ataxia-telangiectasia-like disorder. *99*:577-87.
181. **Laloo, F, and D G Evans. (2012)** . Familial Breast Cancer. *Clinical Genetics* 82 (2): 105–14.
182. **Meindl A, Hellebrand H, Wiek C, Erven V, Wappenschmidt B, Niederacher D, Freund M, Lichtner P, Hartmann L, Schaal H, Ramser J, Honisch E, et al. (2010).** Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish RAD51C as a human cancer susceptibility gene. *42*: 410-4.
183. **Loveday C, Turnbull C, Ramsay E, Hughes D, Ruark E, Frankum JR, Bowden G, Kalmyrzaev B, Warren-Perry M, Snape K, Adlard JW, Barwell J, et al. (2011).** Germline mutations in RAD51D confer susceptibility to ovarian cancer. *43*: 879-82.

184. **Song H, Dicks E, Ramus SJ, et al. (2015).** Contribution of germline mutations in the RAD51B, RAD51C, and RAD51D genes to ovarian cancer in the population . 33: 2901-7.
185. **Sopik V, Akbari MR, Narod SA. (2015).** Genetic testing for RAD51C mutations: in the clinic and community.88: 303-12.
186. **Commission on Chronic Illness. (1957)** Chronic illness in the United States.1:45.
187. **INCA. (2013).** Dépistage du cancer du sein.12(1):25-32.
188. **INCA. (2014).** Octobre rose 2014 : 10 ans de mobilisation nationale contre le cancer du sein.26(3):386-91.
189. **MS, ALSLCC. (2011).** Guide de détection précoce du cancer du sein et du cancer du col. 14(3):754-63.
190. **IARCPress. (2004).**Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), OMS. 80(9):1798-802.
191. **Tubiana M. (1993).** Préface de l'ouvrage Dépistage du cancer par le praticien Paris Masson. 255(1-2), 35-47.
192. **Bénédicte G. (2011).** Les inégalités d'accès au dépistage organisé du cancer du sein en région Midi-Pyrénées.74 (3):703-10.
193. **Féthière C. (2013).** Les inégalités sociales dans le dépistage du cancer du sein, quand le système s'en mêle.160 (9):1798-802.
194. **Lebevre-LaCoeille C., Classe JM., Campone M. (2018).** chapitre : le dépistage 19(4):843-50.
195. **Houdebine S., doutriux. I., Geffroy D., Labbe C., Nenciu D., Meingan P., RicAaud M. (2014).** Dépistage du cancer du sein, Médecine Nucléaire, 38 (5) : 283D292.
196. **Morře J-F, Peanault-Llorca F, Aapro MS, Salmon R. (2008).** Le cancer du Sein. 69(3):703-10.
197. **Gunhan-BilgenI,UstunEE,MemisA. (2002) ;** Inflammatory breast carcinoma : mammographic,ultrasonographic,clinical,and pathologie findings 142cases.38 :223-829-206.
198. **Balu-Maestro,C., Ollivier, L., Leclere, J.(2005).** Imaging in evaluation of response to neoadjuvant breast cancer treatment. 5(1) :27.
199. **INCA. (2018).** Échographie mammaire . 17(1):81-8.
200. **Stinès J. (2018).** « Kystes compliqués avec niveau liquide » collection Elsevier Masson, « Imagerie du sein ».

- 201. Stinès J. (2018).** « Masse de forme ovale de contours nets » collection Elsevier Masson, « Imagerie du sein ».
- 202. INCA. (2018).** IRM mammaire. 11(4):242-7.
- 203.** « IRM mammaire d'un cancer du sein » disponible sur <http://www.dr-charlesbrami>
- 204. Fondation ARC. (2016).** Diagnostiquer un cancer du sein Les cancers du sein [Internet]. Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. 34(6):483-97.
- 205. WWW.HAS-SANTE.FR.** Place de l'IRM dans le bilan d'extension locorégionale préthérapeutique du cancer du sein. Rapport d'évaluation technologique, (2010).
- 206. INCA. (2018).** (Institut national du cancer), « Biopsie percutanée », disponible sur <http://www.ecancer>.
- 207. Tardivon A., El Khoury C., Meunier M., Thibaut F. (2004).** Imagerie interventionnelle en pathologie mammaire, Encycl Med Chir (Elsevier SAS, Paris). 34-810-10.
- 208. Allred DC, Harvey JM, Berardo M, Clark GM. (1998).** Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis.11(2):155.168.
- 209. Bardou V-J, Arpino G, Elledge RM, Osborne CK, Clark GM. (2003).** Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases. 21(10):1973-1979.
- 210. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. (1987).** Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene.235(4785):1771-182.
- 211. Ravdin PM, Chamness GC. (1995).** The c-erbB-2 proto-oncogene as a prognostic and predictive marker in breast cancer: a paradigm for the development of other macromolecular markers--a review. 159(1):19-27.
- 212. Penault-Llorca F, Balaton A, Sabourin J-C, Le Doussal V. (2002).** Groupe d'évaluation des facteurs pronostiques par immunohistochimie dans les cancers du sein. 22(2):150-157.
- 213. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. (2001).** Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2.344:783-92.
- 214. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong J-H, Davidson NE, Geyer CE, et al. (2011).** Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human

epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31.29: 3366–73.

**215. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, de Azambuja E, Procter M, Suter TM, et al. (2013).** 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer.382:1021–8.

**216. Hanna W,O'Malley FP, Barnes P, Berendt R, Gabouryl, Magliocco A. (2007).**Updated recommendations From the canadian National consensus Meeting n HER2/neu testing in breast cancer. 14(4) :149-53.

**217. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA. (2010).** Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential.11: 174-83.

**218. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R et al. (2011).** Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group.103: 1656-64.

**219. Luporsi E, Andre F, Spyrtos F et al. (2012).** Ki-67: level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review.132: 895-915.

**220. Aleskandarany MA, Green AR, Benhasouna AA et al. (2012).** Prognostic value of proliferation assay in the luminal, HER2-positive, and triple-negative biologic classes of breast cancer.14(3):754-63.

**221. Jalava P, Kuopio T, Juntti-Patinen L, Kotkansalo T, Kronqvist P, Collan Y. (2006).** Ki67 immunohistochemistry.48: 674-82.

**222. Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. (2009).** Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer.101:736–50.

**223. Solin LJ, Fourquet A, Vicini FA, Taylor M, Olivotto IA, Haffty B et al. (2005)** Long-term outcome after breast-conservation treatment with radiation for mammographically detected ductal carcinoma in situ of the breast.103(6):1137-46.

**224. Fisher et al. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al (2002).** Twenty-year followup of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. 347(16): 1233-1241.

- 225. Couturaud B., Fitoussi A., Delay A., Lntierl L. (2010).** Chirurgie du cancer du sein. 24 : 2-9.
- 226. Fitzal & Gnant, Fitzal F, Gnant M. (2006).** Breast conservation: evolution of surgical strategies. 12 :165-173
- 227. Benamor M, NOS C, Freneaux P, Clough K. (2004)** .Technique du ganglion sentinelle dans les cancers du sein *Encycl.* 69(3):703-10.
- 228. Gennari R, Rotmensz N, Perego E. (2004).**Sentinel node biopsy in elderly breast cancer patients *Surg Oncol.*13:193–196.
- 229. Saglier J, Beuzeboc P, Pommeyrol A, Toledano A. (2009).** Cancer du sein, Questions et réponses au quotidien. 80(9):1798-802.
- 230. Benzidane .N, (2004).** << cancer du sein, diagnostic et traitement>>,Alger,Opu.
- 231. Anthony Turpin. (2013).** Cancérologie, Module 10, Edition Vernazobres Grego,;1-384.
- 232. Arnaud A., Brossard A.M.,Charra C and al (2013).** Les traitements du cancer du sein, Institut National du Cancer ; 7 : 23-35.
- 233. Delcroix, Guerin du Masgenet (2001).** Décision en gynécologie obstétrique. 2ème édition. Paris: Maloine; 708 p.
- 234. Osborne ck et fuqua sa. (1994).** Mechanisms of tamoxifen resistance. *Breast cancer Restreat.*32 :49-55.
- 235. Dowsett M, Ashworth A. (2003).**New biology of the oestrogen receptor. 362(9380):260-262.
- 236. Aebi S. (2005).**Special issues related to the adjuvant therapy in very young women in university hospital bern Switzerland. 14 (6): 594-9.
- 237. Clippe C, Trillet-Lenoir V, Freyer G. (2003).** Traitement des cancers. *Rev Prat* 2003 ; 53 (2) : 187-98, 2003.
- 238. Mohamed A., Krajewski K., Cakar B., MA C.X. (2013).** Targeted Therapy for Breast Cancer, *The American Journal of Pathology*, 183 (4) : 1096D1112.
- 239. Romond EH, Perez EA, Bryant J ET AL.(2005).**Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer.353:1673-84
- 240. Miller K, Wang M, Gralow J ET AL. (2007).**Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer.357:2666-76
- 241. Geyer ET AL. (2006).** Lapatinib plus Capecitabine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. 355:2733-2743

**Master Académique**

**Option : Génétique Présenté par : GHENIMI RIMA et CHERRED KENZA**

**Thème : Cancer du sein: évaluation à partir des diagnostics des années 2015 - 2019 à Khenchela**

**Résumé**

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme. Il se situe au premier rang des cancers du sexe féminin. C'est une maladie multifactorielle. Cela signifie que plusieurs facteurs influents sur le risque de sa survenue. Le but de cette étude est d'évaluer ce type de cancer sur une population de 287 femmes âgées 15 à 80 ans vis-à-vis de l'étude anatomopathologique et enquête familiale à partir des diagnostics durant les années 2015 à 2019 au niveau des secteurs de santé étatiques et privés. Les résultats ont montré une augmentation en nombre des cas selon les années avec une dominance des tumeurs malignes par rapport aux tumeurs bénignes. Une dominance de type de prélèvement microbiopsie et type histologique carcinome canalaire infiltrant selon l'âge, ainsi que le grade SBRI ont été observées. L'influence de plusieurs paramètres tels que : l'âge, l'apparition du cancer et sa localisation, l'allaitement, la puberté, les antécédents, le traitement hormonal, la ménopause et le poids a été marquée.

**Mots- clés :** Cancer ; Sein; Diagnostic. ; Anatomie; Histologie ; Traitement.

**Mots clés :** Cancer ; Sein; Diagnostic. ; Anatomie; Histologie ; Traitement.

**Jury d'évaluation :**

**Présidente :** Pr Bendjemana Katia Professeur Université Abès Laghrour- Khenchela

**Examinatrice :** Dr Sebihi Fatima Z MCB Université Abès Laghrour- Khenchela

**Encadreur :** Dr Derouiche Faouzia MCB Université Abès Laghrour- Khenchela

**Lieu de travail :**

*Direction de la santé de la wilaya, l'hôpital Ahmed ben Bella, laboratoire privé d'anatomie et cytologie pathologique, laboratoire d'anatomopathologie de l'hamma, cabinet de radiologie privé*

**Année Universitaire 2018-2019**