

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RACHECHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOULOUD MAMMERI DE TIZI OUZOU
FACULTE DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET DES SCIENCES AGRONOMIQUE
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE ANIMALE ET VEGETALE



MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

En vue d'obtention du diplôme d'études supérieures en biologie

Option : Biologie et physiologie de la reproduction

Thème

*Etude rétrospective sur le Cancer de Sein dans la Wilaya de
Tizi-Ouzou réalisé au niveau du service de l'Oncologie
médicale du CHU de Tizi-Ouzou (2017-2018)*

****Promotrice** : Mme ZERROUKI .N..... Professeur

****Mr** : KHALDI Billal

****Mr** : ROSTANE Abdelkader

Membre de jurys :

****Présidente** :..... Mme : AMROUN.T..... Maitre Assistante A

****Examineur** :..... Mme : AKDADER.S..... Maitre Assistante A

Promotion :

2017/2018

Remerciements

Tout d'abord louange à Allah, sans sa miséricorde ce travail n'aura pas aboutit.

Le travail que nous présentons ici nous a fourni l'opportunité de faire de multiples rencontres et l'échanges, qui nous ont apporté des connaissances, de l'aide, des conseils, des encouragements. La liste des noms et des sujets de connaissances serait bien trop longue à dresser pour figurer de manière exhaustive. Bien conscientes de faire d'importants oublis, nous tenons à exprimer ce qui suit :

-A notre promotrice Mme ZARROUKI-DAOUDI N, pour l'aide et les orientations qu'elle n'a pas manqué de nous prodiguer lors de la réalisation de ce travail et de nous avoir éclairé par ses compétences scientifique et professionnelle.

-Un grand remerciement au Professeur SEDKAOUI, Chef de Service d'oncologie du CHU de Tizi-Ouzou, qui nous a permis d'effectuer notre stage au sein de son service et d'apporter son soutien le long de notre séjour. Nos vifs remerciement à Mme AMROUN T. chargé de cours à la Faculté des Sciences Biologiques de l'UMMTO et présidente de jury, ainsi que tous les membres de jury en l'occurrence M^{me} AKDADER, de nous avoir honoré par leur présence.

Nos remerciements vont également à tout le personnel de Service d'oncologie du CHU de Tizi-Ouzou.

Et à tous ceux qui ont contribué pour la réussite de notre travail on vous remerciant.



*A la prunelle de mes yeux, celle qui ma soutenu jour et nuit pour qu'elle me voit
toujours*

au sommet et comme une étoile filante : A toi ma chère mère.

*A mon très cher père en reconnaissance de son affection de son soutien illimité, de sa
gentillesse et de son amour : pour moi vous êtes le meilleur papa du monde.*

A ma très chère grande mère que j'aime beaucoup.

A mes chères sœurs : Nassima, Lydia, Nina

*A toutes mes tantes et à tous mes oncles qui ont contribué chacun à sa manière pour
ma réussite*

A toute la famille Louali et mes beaux parents : Tahar et Hamida en particulier

Ma chère épouse Lydia

A toute ma famille de prêt ou de loin,

A tous mes amis et camarades de la spécialité : Physiologie de la Reproduction

A mon cher binôme KADER pour son amitié et sa patience

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

BILLAL



*A la prunelle de mes yeux, celle qui ma soutenu jour et nuit pour qu'elle me voit
toujours*

*Au sommet et comme une étoile filante : **A toi ma chère mère.***

***A mon très cher père** en reconnaissance de son affection de son soutien illimité, de sa
gentillesse et de son amour : **pour moi vous êtes le meilleur papa du monde.***

A la mémoire de mon frère : Ahmed

A mon cher petit frère : Hmitoche

A ma très chère grande mère que j'aime beaucoup.

***A toutes mes tantes et à tous mes oncles** qui ont contribué chacun à sa manière pour
ma réussite*

A toute ma famille de prêt ou de loin,

A tous mes amis et camarades de la spécialité : Physiologie de la Reproduction

***A mon cher binôme BILLAL** pour son amitié et sa patience*

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

ABDELKADER

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique.

ADP : Adénopathie

AES: Auto-examen des seins.

AMM : Autorisation de mise sur le marché.

AMP: Adénosine mono phosphate.

ANAES : Agence national d'accréditation et d'évaluation en santé.

ARN: Acide ribonucléique.

BRCA 1: Breast cancer gene 1

BRCA 2 : Breast cancer gene 2

CCI : Carcinome canalaire infiltrant

CCIS : Carcinome canalaire in situ

CHU : Centre hospitalier universitaire.

CIRC : Centre international de Recherche sur le Cancer.

CLI : Carcinome lobulaire infiltrant

CLIS : Carcinome lobulaire in situ

CTH : Chimiothérapie

CXCR4 : récepteur membranaire de la protéine CXCL12

EGF: Epidermal Growth Factor.

ER: Œstradiol.

FSH: Follicle Stimulating Hormone.

Gn-RH: Gonadotropin Releasing Hormone.

HER-2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor-2.

HIF-1: (Hypoxia inductible factor-1).

HTH: Hormonothérapie

IGF1: insulin-like growth factor-1.

IMC : Indice de masse corporelle

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique.

IVD: Intra veineuse directe.

Ki67: marqueur de prolifération.

LH: Luteinizing Hormone.

LH-RH: Luteinizing Hormone Releasing Hormone.

PI3K / Akt / mTOR et MAPK : voies de signalisation intracellulaire jouant un rôle-clé dans l'homéostasie cellulaire.

PIF: Prolactine Inhibitor Factor.

PR : Progestérone.

PRL : Prolactine.

RE : Récepteurs à l'œstrogène.

REG: Réticulum endoplasmique granuleux.

RH : Récepteurs hormonaux

RP : Récepteurs à la progestérone.

RTH : Radiothérapie

SBR : Scarf-Bloom et Richardson

TGF- α : Tumor Growth factor α .

TGF- β : Tumor Growth factor β .

THS : traitement hormonale substitutif.

TN : triple négative

TNM : Tumeurs Node Métastase.

UICC : Union Internationale Contre le Cancer.

UTLD : Unité terminale ducto-lobulaire.

VEGF : Le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (Vascular endothelial growth factor).

Smt : semestre.

Néo : nouveau.

Liste des figures

Partie bibliographique

Figure. 1 : Anatomie du système génital féminin.

Figure. 2 : Organes génitaux internes de la femme.

Figure. 3 : Photomicrographie d'une section transversale de l'utérus.

Figure. 4 : Structure histologique de l'ovaire.

Figure. 5 : Structure histologique de la glande mammaire.

Figure. 6 : Vascularisation de l'utérus. Le médaillon montre les détails histologiques des vaisseaux sanguins de l'endomètre.

Figure. 7 : Résumé du déroulement de l'ovogenèse.

Figure. 8 : Contrôle hormonal, l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique.

Figure. 9 : Développement du follicule, ovulation e formation du corps jaune.

Figure. 10 : Mécanisme hormonal de l'ovulation.

Figure. 11 : Résumé des interactions hormonales dans les cycles ovarien et menstruel.

Figure. 12 : L'axe hypothalamo-hypophysaire.

Figure 13 : Différents stades du cancer du col utérin.

Figure 14 : Classification histologique des lésions.

Partie expérimentale

Figure 15 : Photo de l'hôpital Chahids Mahmoudi de TIZI-OUZOU.

Figure 16 : Fréquence des cancers gynéco-mammaires.

Figure 17 : Répartition des malades en fonction de l'âge.

Figure 18 : Répartition des patientes selon l'âge des premières règles.

Figure 19 : Répartition des patientes selon leur statut marital.

Figure 20 : Répartition des malades en fonction de l'âge du début d'activité sexuelle.

Figure 21 : Répartition des malades en fonction de l'âge de la 1^{ère} grossesse.

Figure 22 : Répartition des malades selon la parité.

Figure 23 : Répartition des patientes selon les méthodes de contraception.

Figure 24 : Répartition des patientes selon l'antécédent d'infections génitales à répétition.

Figure 25 : Répartition des patientes selon le statut hormonal.

Figure 26 : Répartition des patientes selon les circonstances de découverte.

Figure 27 : Répartition des patientes selon les stades.

Liste des tableaux

Tableau 1: Classification TNM du cancer du sein.

Tableau 2: Fréquence du cancer du sein selon les régions de la wilaya de Tizi-Ouzou.

Tableau 3: Répartition des patients en fonction des périodes

Tableau 4: Répartition des patientes selon l'âge de la ménarche.

Tableau 5: types de pathologies associées aux patients atteints de cancer de sein

Tableau 6: Répartition des patientes selon les antécédents familiaux

Tableau 07: Répartition des patients atteint du cancer du sein en fonction du sexe

Tableau 08: Répartition des patients en fonction du sein atteint.

Tableau 09: Répartition des types histologiques en fonction des tranches d'âge

Tableau 10: Répartition des patients en fonction la classification SBR

Tableau 11: Répartition des patients selon les types de métastases

Tableau12:Répartition des patients en fonction du grade tumoral « T »

Tableau13: Répartition des patients en fonction du grade ganglionnaire « N »

Tableau14: Répartition des patients en fonction du grade Métastatique « M ».

Tableau15: Répartition des patients en fonction de la surexpression de l'oncogène HER2

Tableau16: Répartition des patients selon le taux des RH

Tableau 17: Répartition des patientes selon le statu hormonal et l'âge de la ménopause

Tableau18: Répartition des patientes atteintes du cancer de sein selon IMC.....

Sommaire

Abréviation

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

Chapitre I : Rappels antomo-histo-physiologiques de la glande mammaire

I- Rappels Anatomo-histologique...	03
1. Anatomie...	03
1.1. Peau.....	.04
1.2. Mamelon	04
1.3. Aréole	.04
1.4. Arbre galactophorique	05
1.5. Vascularisation.....	.06
1.6. Système lymphatiques.....	06
1.7. Innervation.....	07
2. Histologie	.07
2.1. Cellules épithéliales luminales.....	.07
2.2. Cellules myoépithéliales	.06
2.3. La membrane basale.....	.08
2.4. Fibroblastes.....	08
2.5. Le tissu conjonctif	08
2.6. Le tissu adipeux	09
2.7. Cellules souches et carcinogénèse de la glande mammaire	09
II- Développement et contrôle hormonal de la glande mammaire.....	11

1. À la puberté	12
2. En période d'activité génitale « au repos »	12
3. Pendant la grossesse	12
4. Lors de l'allaitement	13
4.1. Lactogenèse	13
4.2. Les tétées	14
5. Après le sevrage	15
6. Après la ménopause	16

Chapitre II: Epidémiologie et physiopathologie de la glande mammaire

1. Epidémiologie	17
1.1 Fréquence et Incidence.....	17
1.2 Facteurs de Risques.....	19
1.2.1 Age et Sexe	19
1.2.2 Antécédents Familiaux	19
1.2.3. Facteurs Génétiques	20
1.2.4. Facteurs Hormonaux.....	20
▪ Facteurs Hormonaux (endogènes et exogènes)	20
1.2.5 Le Surpoids et Les Habitudes de la Vie.....	21
▪ L'Obésité.....	21
▪ Le Diabète	21
▪ La Sédentarité	21
▪ L'Alcool	22
▪ Le Tabac	22
▪ La Nutrition	22
1.2.6 Les Pathologies Bénignes	22

2. Physiopathologie du cancer de sein	23
2.1. Définition	23
2.2. Carcinogénèse	23
▪ Phase d'initiation	23
▪ Phase de promotion	25
▪ Phase de progression	25
▪ Phase de l'invasion	26
▪ Angiogénèse et la lymphangiogénèse	26
2.3. Pathologie de la glande mammaire	27
3.2.1. Pathologies bénignes	27
2.3.2. Adénofibrome	27
2.3.3. Kystes	27
2.3.4. Mastopathie fibrokystique	28
2.4. Carcinomes mammaires	28
2.4.1. Carcinome non infiltrant (ou in situ)	28
2.4.2. Carcinome canalaire in situ (CCIS)	30
2.4.3. Carcinome lobulaire in situ (CLIS)	30
2.4.4. Carcinome infiltrant (invasif)	30
2.4.5. Carcinome canalaire infiltrant (CCI)	30
2.4.6. Carcinome lobulaire infiltrant (CLI)	31
2.4.7. Carcinomes mucineux ou colloïdes	31
2.4.8. Carcinomes médullaires	31
2.4.9. Carcinome tubuleux	32
2.4.10. Carcinome adénoïde kystique ou cylindrome	32

2.4.11. La maladie de Paget du mamelon	32
2.5. Processus métastatique.....	33
2.5.1. La cascade métastatique.....	33
▪ Invasion	34
▪ Migration.....	34
▪ Métastase du cancer du sein	34
2.6. Classification TNM de cancer du sein	35
2.7. Grade de la tumeur.....	40
2.8. Etude et classification moléculaire des cancers du sein.....	40

Chapitre III : Symptômes, Dépistage, Diagnostic et Traitements

1. Symptômes	44
2. Dépistage.....	44
3. Diagnostic	45
3.1. Examen <i>clinique</i>	46
3.1.1. Interrogatoire.....	46
3.1.2. Examen physique	46
▪ Inspection	46
▪ Palpation	46
3.2. Imagerie	47
3.2.1. Mammographie	47
3.2.2. Echographie.....	47
3.2.3. Doppler couleur	47
3.2.4. Tomodensitométrie	47
3.2.5. IRM (Imagerie par Résonance Magnétique)	48

3.2.6. Galactographie.....	48
3.3. Cytologie	48
4. Traitement	48
4.1. Traitements locorégionaux.....	49
4.1.1. Chirurgie	49
4.1.2. Radiothérapie.....	50
4.1.3. Curiethérapie	51
4.2. Traitements généraux	52
4.2.1. Hormonothérapie.....	52
▪ Les antis-ostrogéniques	52
▪ Anti aromatises	52
4.2.2. Chimiothérapie	53
4.3. Traitements ciblés	55
4.3.1. Traitement du récepteur HER2	55
4.3.2. Traitement anti-angiogénique	56

Chapitre IV : Partie Expérimentale

1. Objectif de l'étude	57
2. Matériels et méthodes	57
2.1. Matériel.....	57
2.2. Méthode.....	57
3. Résultats et discussions	58
3.1. Fréquence du cancer du sein selon les régions de la wilaya de Tizi-Ouzou	59
3.2 .Fréquence du cancer de sein par rapport aux autres types de cancers	60

3.3. Répartition des patients en fonction des périodes.....	61
3.4. Répartition des patients selon les tranches d'âge.....	62
3.5. Répartition des patientes selon l'âge de la ménarche.....	63
3.6. Répartition des patients selon les pathologies associées.....	64
3.7. Répartition des patients selon les antécédents familiaux.....	65
3.7. Répartition des patients en fonction du sexe	66
3.8. Répartition des patients en fonction du sein atteint.....	67
3.9. Répartition des patients selon les types histologiques	67
3.10. Répartition des types histologiques en fonction des tranches d'âge	68
3.11. Répartition des patients en fonction la classification SBR.....	70
3.12. Répartition des patients en fonction de la présence ou de l'absence de métastases	71
3.13. Répartition des patients selon les types de métastases.....	71
3.14. Répartition des patients en fonction de la TNM	72
3.15. Répartition des patients en fonction de la surexpression de l'oncogène HER2	75
3.16. Répartition des patients en fonction des Récepteurs Hormonaux	76
3.17. Répartition des patientes selon le statu hormonal et l'âge de la ménopause	77
3.18. Répartition des patients selon l'indice de masse corporelle (IMC)	78
Conclusion	80
Références bibliographiques	81

Introduction

Le cancer du sein représente la première cause de morbidité et de mortalité par cancer chez la femme et la deuxième cause de décès dans le monde (**ANONYME, 2004**). Ce cancer peut aussi apparaître chez l'homme, mais c'est extrêmement rare (moins de 1% des cancers du sein)

Il se caractérise par son extrême fréquence réalisant un véritable problème de santé publique. Dans le monde, plus de 700 000 nouveaux cas sont dénombrés chaque année. En Algérie, le cancer du sein est en nette progression passant de 9,6 cas pour 100 000 habitants en 2003 à 19,44 cas pour 100 000 habitants en 2005. (Agence national d'accréditation et d'évaluation en santé (**ANAES, 2005**). Marqueurs sériques dans les cancers du sein et les cancers colorectaux. Recommandations et références médicales. Septembre 2005).

Il prend naissance des cellules épithéliales qui tapissent l'unité terminale ductulo-lobulaire et on peut le classer comme carcinome invasif ou non invasif selon le franchissement ou non de la membrane basale. Le carcinome invasif est divisé en deux principales catégories : le carcinome canalaire infiltrant qui constitue 80 % des cas, et le carcinome lobulaire qui constitue 10 à 15 % des cas. Certaines tumeurs montrent des aspects de proliférations et des morphologies cellulaires différentes et elles sont classées en se basant sur ces caractéristiques comme par exemple le tubulaire, le mucineux, le médullaire, le papillaire et le cribriforme (**BOYLE, 2005**).

Il existe suffisamment de preuve permettant d'affirmer que la susceptibilité génétique, l'exposition à des facteurs environnementaux et à des facteurs liés au style de vie jouent un rôle important dans l'étiologie de cette maladie.

Le cancer du sein est exceptionnel avant 25ans, très rare avant 30ans, son incidence augmente de façon exponentielle jusqu'à l'âge de 45-50 ans où elle ralentit, pour continuer d'augmenter ensuite de manière sensible surtout dans les pays à risque élevé. L'incidence maximale est observée entre 60 et 69 ans, supérieure à 320/100 000 (**REMONTET et al., 2003**). Les taux d'incidences diminuent légèrement ensuite pour atteindre 245/10 000 à 85 ans.

L'âge précoce de la première menstruation, la ménopause tardive, les antécédents familiaux de cancer du sein, certaines mutations génétiques, sont associés à un risque accru du cancer du sein.

Introduction Générale

La maternité précoce, la multiparité, l'activité physique régulière, l'allaitement et le maintien de l'équilibre énergétique réduisant ce risque (**ANDRE *et al.*, 2005**). Les facteurs cliniques et pathologiques comme le type histologique, le grade histologique, les métastases ganglionnaires peuvent servir comme facteurs pronostiques et prédictifs de la réponse à une thérapie adjuvante (**TAVASSOELI *et al.*, 2003**).

Cependant, les nouveaux facteurs pronostiques et prédictifs telle que les récepteurs hormonaux et l'HER2 sont nécessaires pour distinguer des sous groupes des carcinomes qui apparaissent homogènes selon les critères cliniques et pathologiques classiques, mais qui ont des aspects biologiques différents (**ALMASRI *et al.*, 2005**).

L'objectif de notre travail est d'estimer la fréquence et l'évolution du cancer du sein dans la wilaya de Tizi-Ouzou, est d'en ressortir les facteurs de risques prédisposant à ce cancer.

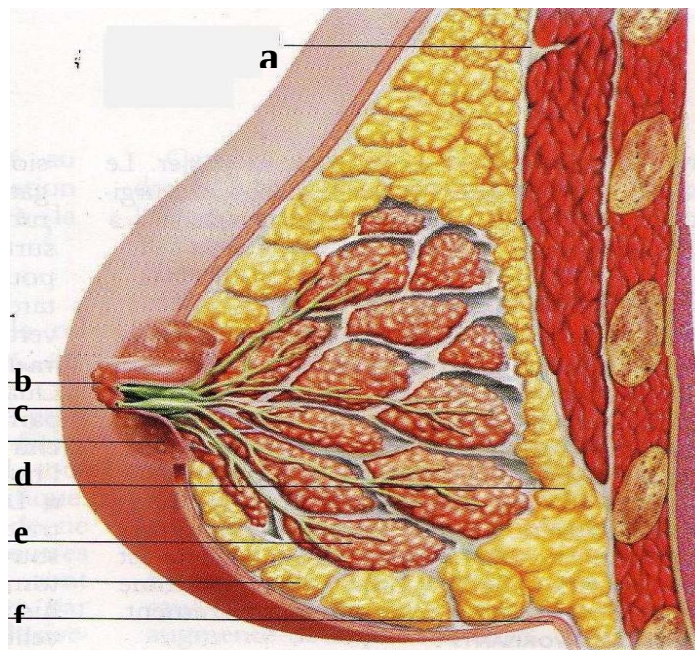
Notre mémoire est structuré comme suite :

-  Une partie bibliographique ; qui est une synthèse des connaissances sur l'histologie et la physiologie du sein, les différents aspects épidémiologiques, physiopathologiques, le diagnostic et les différents traitements proposés.
-  Une seconde partie qui consiste à une étude rétrospective au niveau du service d'oncologie médicale de CHU de Tizi-Ouzou.

I- Rappels Anatomo-histologiques:

1. Anatomie

Chez la jeune femme le sein correspond à une éminence arrondie mesurant en moyenne de 10 à 11 cm de hauteur sur 12 à 13 cm de largeur et pouvant peser de 150 à 200 g (**BEAUTHIER ET LEFEVRE, 1993**). Il se constitue de trois parties, à savoir la peau, la graisse et la glande mammaire, à proprement parler, incluse dans cette graisse (**LAURENT, 2003**).



a : aponévrose du muscle grand, **b** : mamelon, **c** : canal galactophore **d** : aréole

e : graisse rétro-mammaire, **f** : glande mammaire, **g** : graisse pré-mammaire, **h** : sillon sous mammaire.

Figure01 : Anatomie du sein (Anonyme, 2006)

Chaque sein s'étend horizontalement du bord externe du sternum à la ligne axillaire antérieure et verticalement de la troisième à la septième côte. (**HAMLADJI, 2006**). Il repose pour plus de sa moitié sur le fascia du muscle grand pectoral et pour le reste sur les fascias des muscles droits de l'abdomen, dentelé antérieur et oblique externe de l'abdomen. Par

l'intermédiaire de ces fascias, le sein répond successivement au muscle petit pectoral et à son fascia clavi-pectoral, au gril costal et au delà de ce dernier, à la plèvre et au poumon.

Le sein est maintenu par la peau, il représente une zone périphérique lisse et souple, une zone moyenne ou aréole du sein et une zone centrale ou mamelon (**Figure 01**). Il est utile de noter qu'il est de forme variable, en fonction de l'âge, de la parité ainsi que la race (**BEAUTHIER ET LEFEVRE, 1993**).

1.1. Peau

Le revêtement cutané du sein n'est pas homogène ; il est épais en périphérie et mince au centre, au contact de l'aréole et du mamelon où la peau s'adhère intimement à la glande pour assurer sa stabilité et présente une pigmentation plus intense que la peau avoisinante. (**DE BRUX, 1979**). Le sein est maintenu par la peau et ses ligaments suspenseurs constitués par les septums fibreux qui solidarisent les lames pré-mammaire et rétro-mammaire. Le corps mammaire est enveloppé par une lame pré-mammaire et une lame rétro-mammaire, dédoublement du fascia superficiel du thorax (**BEAUTHIER ET LEFEVRE, 1993**).

1.2. Mamelon

Les seins sont centrés par une surélévation cylindrique de 10 à 12 mm de long et de 9 à 10 mm de large appelée mamelon (**HAMLADJI, 2006**). Il est peu développé chez l'homme et chez la jeune fille et il s'allonge chez la femme en particulier au cours de la grossesse. Au sommet du mamelon s'ouvrent des orifices qui servent de débouchés aux conduits lactifères appelés canaux galactophores (**Figure 01**), ces derniers se singularisent, après une dilatation ampullaire fusiforme appelée sinus lactifère (**COLIBN, 1996**) vers l'intérieur du sein. Le mamelon est cerné d'une zone circulaire appelée aréole (**HAMLADJI, 2006**).

1.3. Aréole

L'aréole correspond à une surface annulaire entourant le mamelon (**Figure 01**). Elle fonce et grossit avec la puberté, puis un peu plus lors d'une grossesse et pendant la lactation. Elle servirait de repère visuel au bébé pour qu'il prenne toute l'aréole dans sa bouche pas seulement le mamelon pour obtenir du lait (**COX et al., 1999**). En périphérie de l'aréole sont situés les tubercules (glandes) de Montgomery. Ces derniers contiennent des pores de glandes sébacées et de glandes lactifères. Les tubercules de Montgomery sécrètent une substance lubrifiante et antiseptique qui protège le mamelon et l'aréole une infime quantité

de lait est également sécrétée par ces tubercules. On y trouve aussi des glandes sudoripares et des follicules pileux (BEAUDRY *et al.*, 2006).

1.4. Arbre galactophorique

Sur le plan structural la glande mammaire s'organise sous une forme en grappe, constituée de 15 à 20 canaux galactophores drainant des lobes (en nombre égal aux canaux galactophores) subdivisés eux même en lobules et acini.

De façon très dense, les acini s'assemblent autour d'un canal alvéolaire. Plusieurs canaux alvéolaires nommés encore canaux galactophores de troisième ordre ou canalicules intra-lobulaires, se joignent pour donner un canal lobulaire aussi appelé canal galactophore de deuxième ordre ou canalicule extra-lobulaire. Cette structure représente alors le lobule.

A leurs tours plusieurs canaux lobulaires se réunissent pour donner naissance à un canal galactophore de premier ordre. L'ensemble des lobules que draine le canal galactophore, forme un lobe (SYLVAIN, 2004 ; LAURENT, 2003) (Figure 02).

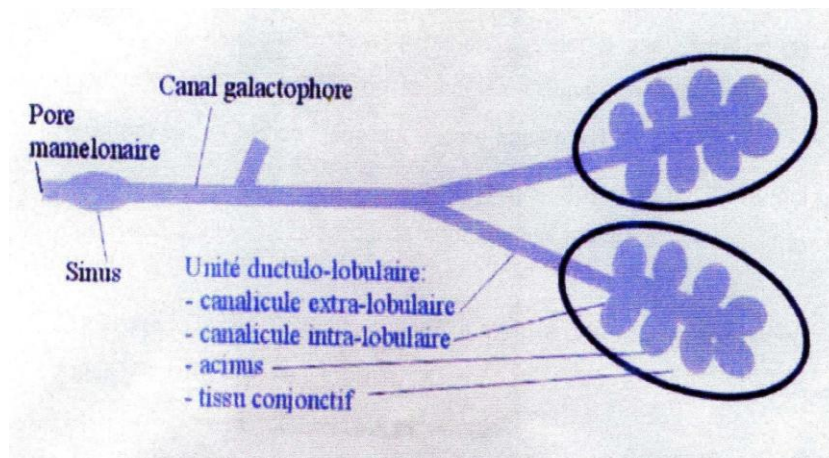


Figure 02 : Schéma de l'arbre galactophorique (Laurent, 2003).

1.5. Vascularisation

Les Vaisseaux sanguins qui pénètrent dans la glande proviennent de plusieurs origines, se ramifient dans le stroma et se terminent dans le plexus capillaires autour des canaux, des lobules ainsi que leurs acini. L'aspect vasculaire devient beaucoup plus riche dans la glande active.

❖ Système veineux

Le drainage veineux se fait selon deux voies, à savoir une voie profonde dans laquelle les veines se rendent aux veines thoraciques externes en dehors, à la veine thoracique en dedans et aux veines intercostales en arrière. **(ROUVIERE et DALMAS, 2002)**, ainsi qu'une voie superficielle (ou sous cutanée) aboutissant sur le plan latéral dans la veine thoracique externe ou sur le plan sagittal dans la veine thoracique interne **(SYLVAIN, 2004)**.

❖ Système artériel

L'irrigation de la glande mammaire s'effectue par les branches perforantes de l'artère thoracique interne, qui traversent les six espaces intercostaux pour assurer la vascularisation de la partie interne de la glande mammaire. Les parties externe et inférieure reçoivent leurs artères des artères thoraciques externes, scapulaire inférieure, thoraco- acromiale et thoraciques supérieures, branches de l'artère axillaire. Enfin la glande mammaire reçoit encore quelques rameaux des artères intercostales. La majeure partie des artères aborde la glande mammaire par sa face superficielle **(ROUVIERE et DALMAS, 2002)** *(Figure 03)*.

1.6. Système lymphatiques : *(Figure 03)* :

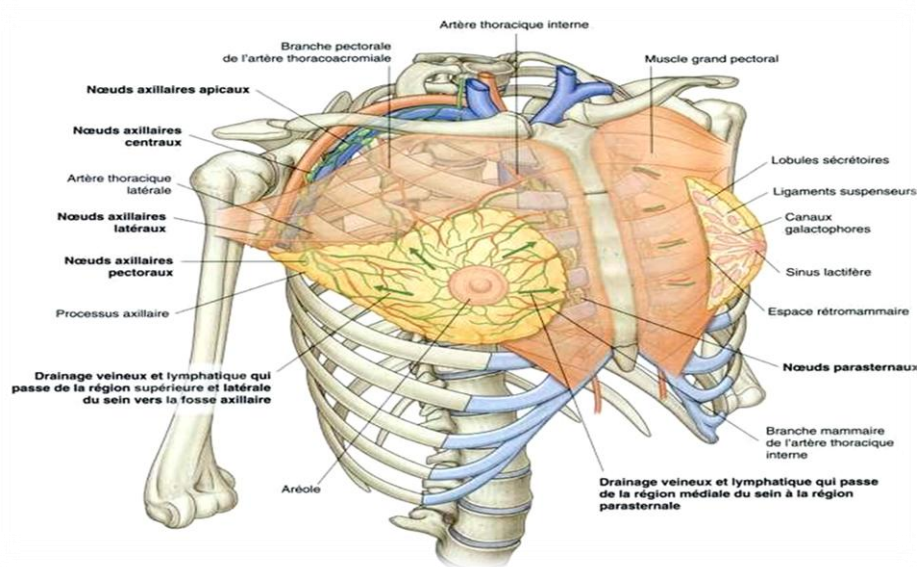


Figure 03 : Anatomie descriptive du sein (Richard et al. 2004).

Les tissus mammaires baignent dans des liquides lymphatiques, qui permettent d'éliminer les déchets, les cellules mortes et autres débris. Les voies de drainage lymphatique mammaire semblent s'organiser de la manière suivante : un premier réseau lymphatique superficiel (**SAPPEY, 1885**) drainant le parenchyme glandulaire superficiel jusque dans les lympho-noeuds (ganglions) axillaires, et un réseau profond (**HIDDEN et ARVY, 1973**), drainant le parenchyme glandulaire profond jusque dans les chaînes mammaires interne (**OLIVIERA et al., 2006**). Ce drainage s'effectue à 75% vers l'aisselle, le reste (25%) vers la chaîne mammaire interne ou thoracique (**BANNISTER et al., 1995**) et accessoirement vers les ganglions sus-claviculaire (**PELTIER et GUINEBERTIERE, 1998**). Le nombre de ganglions axillaires varie de 20 à 30. Ils se divisent en cinq groupes à savoir groupe latéral, groupe antérieur (pectoral), groupe postérieur (sus-claviculaire), groupe central et groupe apical (**ELLIS, 2007**).

1.7. Innervation

(**COOPER, 1840**) a montré que les deuxième, troisième, quatrième, cinquième et sixième nerfs intercostaux innervent le sein. La distribution de ces nerfs est complexe et variable (**DONNA et GEDDES, 2007**). Les nerfs cutanés sont fournis par la branche sus-claviculaire du plexus cervical superficiel par le rameau cutané antérieur de nerfs intercostaux et par le rameau cutané latéral des deuxième, troisième, quatrième, cinquième et sixième nerfs intercostaux. Tous ces nerfs renvoient de nombreuses ramifications à la plaque aréolo-mamelonnaire qui est de ce fait une des régions les plus sensibles de l'organisme (**DE BRUX, 1979 ; DONNA et GEDDES, 2007**).

2. Histologie

Le tissu mammaire est formé d'une variété de types cellulaires (**OLIVIER-BOUSQUET et DEVINOY, 2005**) (*Figure 04*).

2.1. Cellules épithéliales luminales

Les cellules luminales constituent la couche interne des structures de la glande mammaire.

Sous l'influence d'hormones ou de facteurs de croissance, ces cellules sont responsables de la production du lait lors de la lactation. Les cellules luminales sont classiquement caractérisées par l'expression des récepteurs hormonaux à l'œstradiol (ER), à la progestérone

(PR) et à la prolactine (PRL) ainsi que par la production des protéines du lait comme les caséines et la lactalbumine-alpha durant la lactation (**DULBECCO *et al.*, 1982**).

2.2. Cellules myoépithéliales

Les cellules myoépithéliales sont des cellules épithéliales présentant des caractéristiques de cellules musculaires lisses et dont le rôle est de favoriser le transport du lait à travers les galactophores, des acini jusqu'au mamelon. Ces cellules de forme allongée ou étoilée sont réparties en une couche plus ou moins discontinue en périphérie des cellules luminales, et possèdent de longs prolongements cytoplasmiques qui constituent un réseau contractile.

Elles sont également riches en protéines spécifiques des cellules musculaires lisses et responsables de leurs propriétés contractiles, telles que des myofilaments projetés dans le stroma dont notamment l'actine alpha du muscle lisse ou la myosine (**GAO *et al.*, 2008**).

Les cellules myoépithéliales contribuent à la formation et au maintien de la membrane basale par l'expression de fibronectine, de collagène IV et de laminine (**WARBURTON *et al.*, 1982**).

2.3. La membrane basale

Il s'agit d'une structure membranaire soutenant l'épithélium, synthétisée par les cellules épithéliales. La membrane basale est une zone d'échange et de contact entre les structures épithéliales et le tissu conjonctif. En cancérologie, la membrane basale s'oppose au passage des cellules cancéreuses. Au-delà, se situe le tissu palléal ou manteau (**ROSEMARY, 2007**).

2.4. Fibroblastes

Elles contribuent à l'organisation de la matrice extracellulaire sur laquelle repose l'épithélium mammaire. Un dysfonctionnement de ces fibroblastes contribue à la désorganisation de cette matrice et peut permettre aux cellules de migrer hors de la couche épithéliale (**MORRONI *et al.*, 2005**).

2.5. Le tissu conjonctif

Le tissu conjonctif inter lobulaire est habituellement dense et peu cellulaire, tandis que celui du lobule est lâche, très cellulaire et s'accompagne d'un tissu adipeux pauvre, de quelque lymphocyte et d'un riche réseau capillaire.

Ce tissu conjonctif intra lobulaire est également appelé **tissu palléal**. Il s'agit d'un tissu conjonctif "spécialisé", sensible aux modifications hormonales ;

- ✚ il facilite la prolifération et la croissance des alvéoles de la glande mammaire au cours de la grossesse.
- ✚ Il assure la protection et la nutrition aux structures glandulaires (**WHAETER et al., 1979**).

2.6. Le tissu adipeux

Il est moins abondant lors de la gestation et la lactation, mais il reprend son volume après le tarissement. Les adipocytes fabriquent les acides gras insaturés contribuant ainsi à la prolifération et l'organisation des cellules épithéliales, augmentant la vascularisation de la glande mammaire et favorisant également la ramification des canaux mammaires (**DOLLE, 2005**).

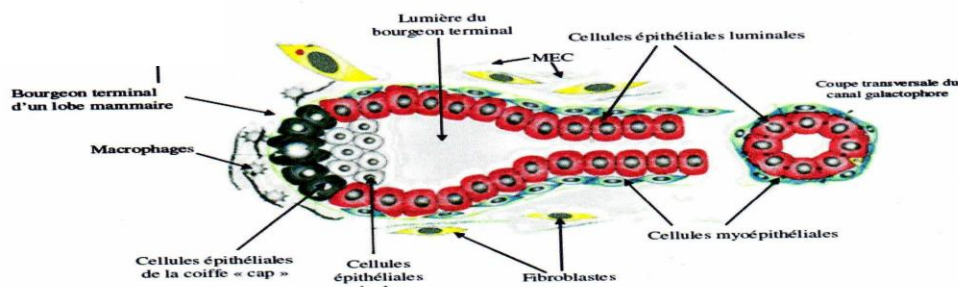


Figure 04 : Structure schématisée du microenvironnement stromal organisé autour du bourgeon épithélial terminal et des différents types cellulaires qui le compose (**Cowin et al. 2005**).

2.7. Cellules souches et carcinogénèse de la glande mammaire

L'unité terminale ducto-lobulaire (UTLD) a été définie à l'origine comme la partie de l'arbre galactophorique contenant la dernière ramification d'un canal galactophore et le lobule qu'elle dessert (**WELLING et al., 1975**). Depuis, la littérature semble parfois réduire l'UTLD au lobule (**VILLADSEN, 2005 ; MCKIAN et al., 2009 ; JOSHI et al., 2012 ; XIAOHONG et al., 2013**). L'UTLD est reconnue comme l'unité fonctionnelle de la glande mammaire. C'est à partir de cette unité qu'au moment de la grossesse et de la lactation vont se développer de nouvelles UTLD, de nouveaux lobules et les alvéoles. Il est aussi admis que c'est à partir de

cette unité que proviennent la plupart des tumeurs bénignes et malignes de la glande mammaire.

Les cellules souches qui permettent le renouvellement des structures sont localisées au niveau de l'assise basale entre les cellules myoépithéliales. Les cellules souches capables de reproduire de nouvelles UTLD se trouvent au niveau des canaux terminaux extra lobulaire (**figure 05**). Ce sont des cellules multipotentes (progéniteurs précoces) capables de donner naissance aux deux types de cellules : luminales et myoépithéliales.

Il existe d'autres cellules progénitrices plus tardives qui vont se trouver au niveau du lobule (**figure 05**). Cependant ces cellules progénitrices tardives sont plus engagées dans le processus de différenciation et ne pourront renouveler qu'un seul des deux types cellulaires luminal ou myoépithélial, elles sont unipotentes. Les cellules multipotentes des canaux terminaux sont des cellules quiescentes qui ne se mettent en division que lorsque le stock de cellules progénitrices tardives lobulaires est épuisé ou ne suffit pas, par exemple lors de la grossesse et de la lactation. Ces cellules sont donc la plupart du temps hors cycle. Les cellules progénitrices tardives des lobules sont des cellules qui régulent l'homéostasie quotidienne et qui sont donc en cycle et prolifèrent activement (**VILLADSEN et al., 2007; JOSHI et al., 2012**).

En ce qui concerne l'émergence des tumeurs, il est proposé que la transformation des cellules souches précoces ou tardives soit à l'origine des populations tumorales initiales (cellules souches cancéreuses) capables de générer tous les phénotypes carcinomateux que l'on observe dans les cancers mammaires. Certain émettent l'hypothèse par exemple que les cancer ER positifs (ER+) proviendraient de progéniteurs ER+ et les carcinomes ER négatifs (ER-) de progéniteur ER- (**JOSHI et al., 2012**). Par ailleurs, il a été montré récemment, que le risque de cancer du sein décroît avec l'involution du lobule et plus précisément qu'il était proportionnel au nombre d'acini par lobule et à la taille des lobules (**MCKIAN et al., 2009**).

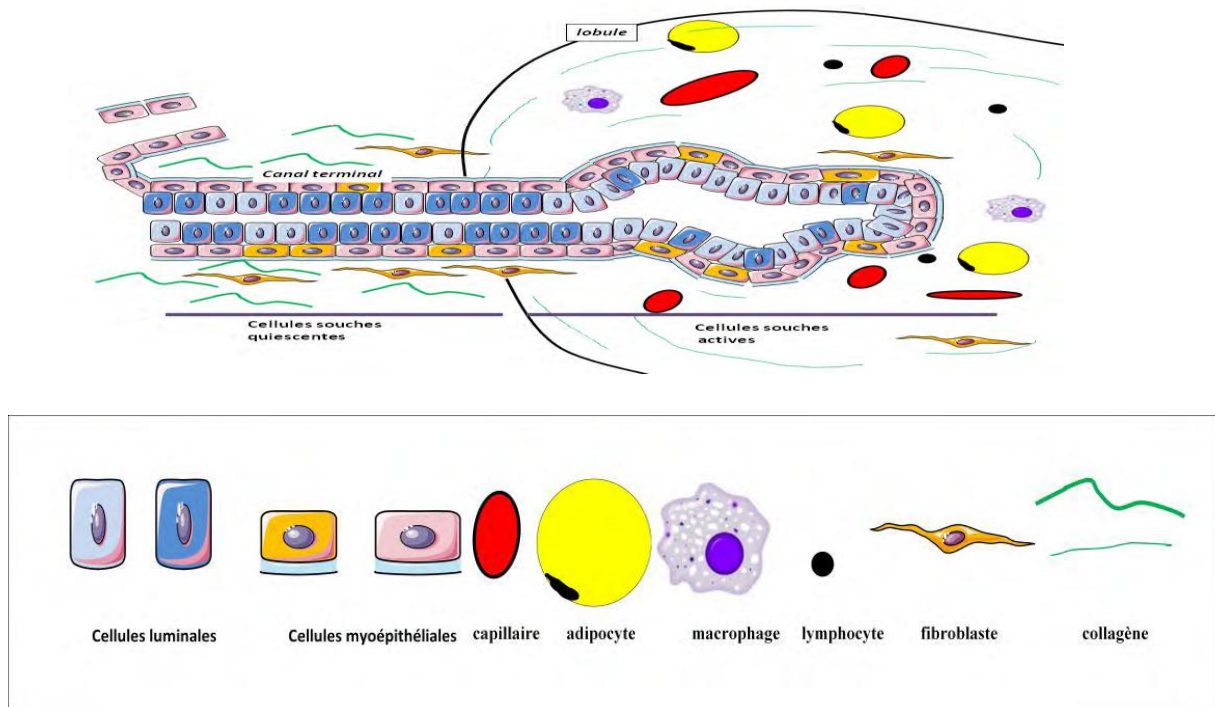


Figure 05 : Représentation schématique de la localisation des cellules souches quiescentes et actives : Les cellules souches quiescentes sont dans le canal galactophore extra-lobulaire et les cellules souches actives sont dans les structures épithéliales lobulaires (canaux galactophores intra lobulaire et acini).

II- Développement et contrôle hormonal de la glande mammaire: (Figure 08)

Le sein de la femme est à l'évidence un organe hormono-dépendant et hormono-sensible. Les hormones interviennent à chacune des étapes du développement de la glande mammaire et tout au long de la vie génitale.

La régulation de la croissance et la maturation de la glande mammaire dépendent essentiellement de l'action synergique de l'œstrogène et de la progestérone (principales hormones sécrétées, de façon cyclique, par l'ovaire) (**ESPIE et GORINS, 1995**)

Chez l'embryon la glande mammaire dérive des deux crêtes mammaires primitives, épaissement épiblastique visible à la septième semaine, qui régresse rapidement sauf au niveau du thorax. Le bourgeon mammaire restant émet dans la profondeur des cordons cellulaires qui se creusent en canaux au cours du huitième mois. Ces canaux débouchent dans une dépression épithéliale qui se surélève en mamelon après la naissance (**TUCHMANN-DUP et al., 1979**).

Après l'accouchement, la crise génitale du nouveau-né intéresse tout aussi bien le garçon que la fille. A la faveur de taux élevé de prolactine par la sécrétion hypophysaire directe et suite à la chute des œstrogènes circulants d'origine maternelle, la glande mammaire rudimentaire particulièrement sensible, peut se congestionner et émettre une sécrétion colostrale appelée « lait de sorcière » (**COLIBN, 1996**).

1. À la puberté :

A la puberté, la sécrétion hypothalamique de Gn-RH entraîne la sécrétion par l'adéno-hypophyse de FSH et de LH. Ces dernières déterminent des modifications ovariennes qui seront responsables de celles portant sur les voies génitales (cycle menstruel). Lors des premiers cycles menstruels, sous l'influence de la sécrétion des œstrogènes ovariens, les glandes mammaires se développent : la prolifération canaliculaire s'accompagne d'un important développement du tissu conjonctif inter-lobaire et inter-lobulaire ainsi que d'une multiplication des cellules adipeuses.

2. En période d'activité génitale « au repos » :

En dehors de la grossesse et de l'allaitement, les glandes mammaires restent « au repos ». Seuls quelques tubulo-alvéoles peuvent se développer au cours de la deuxième partie du cycle sous l'influence de la progestérone. En l'absence de grossesse, ces tubulo-alvéoles involuent.

La glande mammaire humaine normale subit durant le cycle menstruel une séquence bien définie de modifications histologiques tant dans les structures épithéliales que dans le stroma. La matrice extracellulaire joue un rôle central en modulant une grande variété d'événements cellulaires, comme la prolifération, la différenciation et expressions de gènes.

3. Pendant la grossesse

La sécrétion du lait, est physiologiquement liée à l'allaitement du nouveau-né et du nourrisson par sa mère : elle a pour finalité de nourrir le nouveau-né et d'assurer sa défense immunitaire. En dehors du cas particulier des nourrices, l'allaitement est donc chronologiquement lié au post-partum.

Au cours de la grossesse, les tubulo-alvéoles de la glande mammaire se développent et sécrètent le colostrum. Pendant la première moitié de la grossesse, sous l'influence des

stéroïdes sexuels et tout particulièrement de la progestérone, les ramifications terminales du système canaliculaire prolifèrent et de très nombreux tubulo-alvéoles glandulaires se développent.

Dès les premiers mois de la grossesse, sous l'influence de la sécrétion de prolactine, les cellules glandulaires des tubulo-alvéoles commencent à sécréter un produit riche en protéines et pauvre en lipides : le colostrum.

Le rôle des facteurs de croissance produits localement, agissant de manière auto / paracrine, est particulièrement important dans le contrôle du développement mammaire.

Une modulation de la réceptivité des cellules épithéliales permet également une croissance mammaire tout en freinant l'induction de la sécrétion lactée. Ainsi l'EGF et son homologue le TGF- α réduisent le nombre de récepteurs à la prolactine.

Le tissu conjonctif et en particulier sa matrice extracellulaire jouent un rôle important :

- ✚ Les adipocytes sécrètent des facteurs favorisant la ramification des canaux excréteurs et l'organisation des tubulo-alvéoles.
- ✚ la matrice extracellulaire induit l'organisation polarisée des cellules épithéliales mammaires.
- ✚ la sécrétion d'inhibiteurs des collagénases par les cellules myoépithéliales favorise la stabilisation de la matrice extracellulaire. Cette stabilité inhibe la prolifération épithéliale. L'action des œstrogènes favorisant la dégradation de la matrice extracellulaire par les protéases, lève donc cette inhibition ce qui permet la multiplication des cellules épithéliales (ANDRE et al., 2007).

4. Lors de l'allaitement

Pendant la grossesse, la sécrétion lactée est inhibée par la progestérone ainsi que par l'EGF et le TGF- β produits localement.

4.1. Lactogenèse :

La lactogenèse, ou « montée de lait » s'effectue dans les jours qui suivent l'accouchement, grâce à l'accroissement de la sécrétion de prolactine et au renversement de l'équilibre progestérone/ prolactine.

On assiste à la transformation des cellules pré-sécrétrices en cellules sécrétrices, sous l'effet principalement de la prolactine.

Jusqu'à l'accouchement, l'action de maturation de la prolactine sur les cellules épithéliales mammaires est inhibée par l'action de l'hormone placentaire lactogène et des

stéroïdes sexuels d'origine placentaire. D'autre part, la production de PIF (Prolactine Inhibitor Factor) par l'hypothalamus inhibe également la production de prolactine adéno-hypophysaire.

Au moment de l'accouchement, l'action de la prolactine est libérée par arrêt des sécrétions placentaires et inhibition de la synthèse du PIF, inhibition entretenue par la tétée.

Dans les cellules épithéliales tubulo-alvéolaires, sous les effets de la prolactine associée à l'hormone de croissance, à l'insuline, à l'IGF1 et au cortisol, les organites intracellulaires (REG, Golgi, mitochondries) deviennent plus nombreux. Les jonctions à l'apex des cellules épithéliales deviennent serrées et l'augmentation de l'AMP cyclique intracellulaire entraîne une augmentation de la transcription en ARN et la phosphorylation des protéines du lait par activation des protéines kinases. La production lactée de l'ordre de 1 à 2 litres par 24 heures est principalement sous le contrôle de la prolactine hypophysaire, cependant l'insuline est nécessaire à la production de la partie protéique (caséines) (ANDRE et al., 2007).

4.2. Les tétées :

La succion des mamelons lors des tétées a une double conséquence réflexe :

- ✚ **Sécrétion de prolactine** : l'entretien de la sécrétion lactée pendant la période d'allaitement (galactopoïèse) est lié à un réflexe neuro-hormonal dont le point de départ est la succion du mamelon et le résultat une sécrétion de prolactine par l'adénohypophyse (*figure06*).

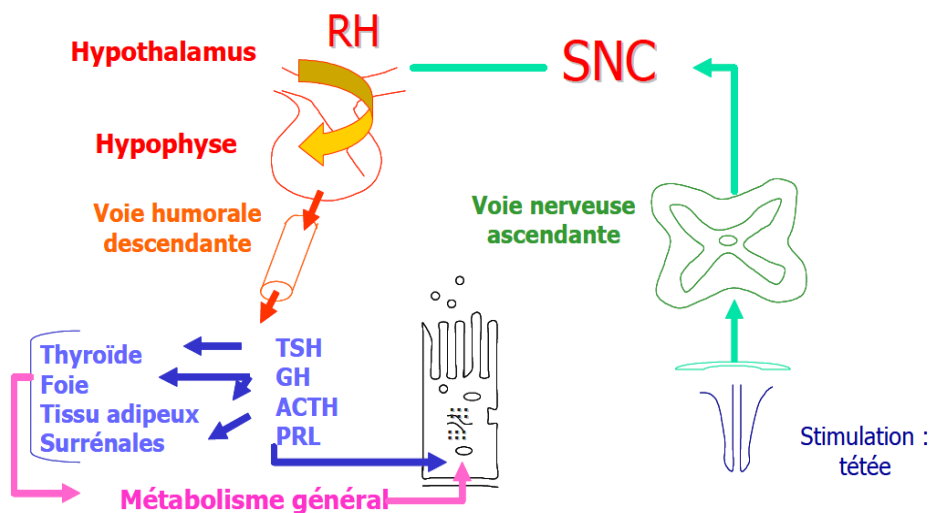


Figure 06: Le réflexe neuroendocrinien d'entretien de la lactation.

✚ **Sécrétion d'ocytocine** : la succion du mamelon déclenche la sécrétion réflexe d'ocytocine par l'hypothalamus. L'ocytocine entraîne la contraction des cellules myoépithéliales entourant les cellules sécrétrices et donc l'éjection du lait lors des tétées (*figure07*).

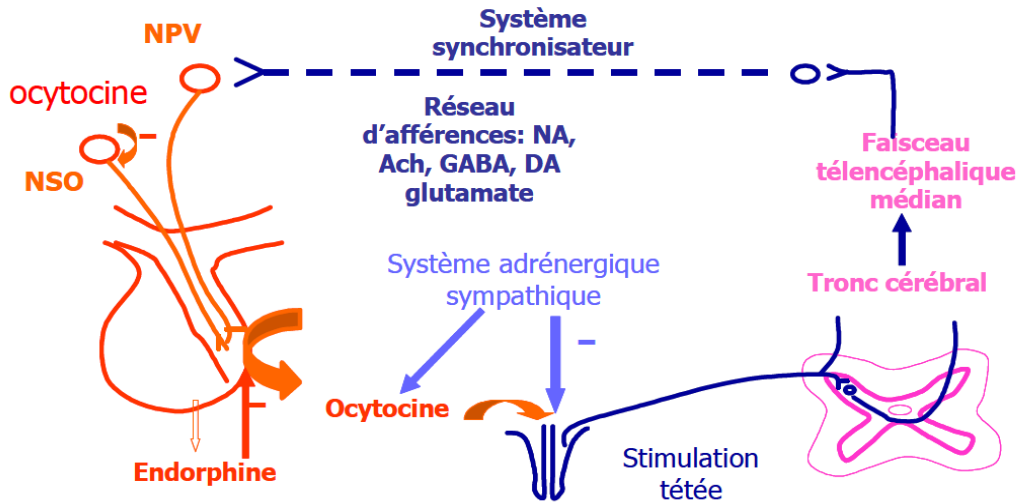


Figure 07: Le réflexe neuroendocrinien d'éjection du lait.

5. Après le sevrage

L'involution de la glande mammaire se produit lors du sevrage. La production lactée se maintient pendant le temps où ont lieu des tétées (plusieurs mois, voire plusieurs années).

La suppression des tétées entraîne l'arrêt de la production réflexe de prolactine ; d'autre part, l'engorgement par accumulation de lait diminue l'accessibilité des cellules myoépithéliales à l'ocytocine.

Enfin, un facteur protéique s'accumulant dans le lait inactive transitoirement les cellules épithéliales. Du fait de l'accumulation du lait, l'épithélium mammaire se disloque, des enzymes protéolytiques et en particulier des gélatinases sont activées.

La matrice extracellulaire est démantelée et les cellules épithéliales s'engagent dans un processus d'apoptose. L'arrivée massive de macrophages termine la dégradation du tissu sécréteur. Après quelques jours, la glande mammaire a repris sa structure de repos, sans toutefois retrouver exactement son état antérieur, car beaucoup des tubulo-alvéoles formés pendant la grossesse ne disparaissent pas entièrement.

6. Après la ménopause

Il se produit une involution progressive du système canaliculaire et des tubulo-alvéoles restants. Le tissu conjonctif devient plus dense et homogène, l'épithélium s'atrophie et une dilatation kystique des canaux persistants survient fréquemment (ANDRE et al., 2007).

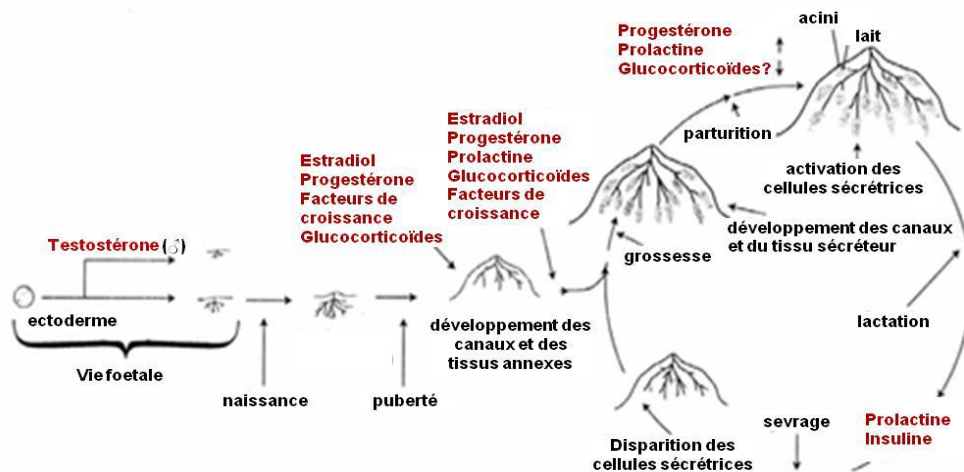


Figure 08 : Hormones et facteurs de croissance impliqués dans les différentes étapes de développement du sein. Les hormones et facteurs de croissance sont indiqués en rouge (Espie, 2007).

Epidémiologie

1. Fréquence et incidence :

Le cancer du sein représente un problème de santé publique, La fréquence de ce cancer est très variable d'un pays à l'autre, cette répartition géographique a fait évoqué le rôle du mode de vie dans la genèse du cancer de sein.

En 2001, plus d'1 million de nouveaux cas et 372 969 décès attribuables au cancer de sein ont été enregistrés dans le monde selon (**NKONDJOK et GHARDRIAN, 2005**).

Des études épidémiologiques ont révélé une nette variation de l'incidence du cancer mammaire à travers le monde, le taux de détection du cancer de sein (corrigé en fonction de l'âge) aux USA et en Europe du Nord, en Australie et en Nouvelle Zélande avoisine les 130 cas pour les 100 000 femmes par contre en Afrique de l'Ouest et dans l'Est de l'Asie son incidence est approximativement de 20 pour 100 000 femme (**ANONYME, 2001**)

En USA le cancer de sein reste après le cancer des poumons la seconde cause de mortalité des femmes causant plus de 40 000 décès par an (anonyme, 2007)

En France le cancer de sein occupe le premier rang de mortalité par cancer chez les femmes, il augmente régulièrement depuis une trentaine d'années, 25 000 à 30 000 nouveaux cas de cancer de sein sont diagnostiqués chaque année avec une incidence annuelle de décès de 20 à 25 pour 100 000 femmes (**UZAN et al. 1998, TUBIANA (2002)** signalant que 32.2 % de l'ensemble des cancers sont des cancers du sein

Aujourd'hui, Le Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC), l'agence spécialisée de l'Organisation mondiale de la santé sur le cancer, publie aujourd'hui les dernières données sur l'incidence, la mortalité et la prévalence du cancer dans le monde. La nouvelle version de la base de données en ligne du **CIRC, GLOBOCAN 2012**, donne les estimations les plus récentes pour 28 types de cancers dans 184 pays et offre un aperçu complet du fardeau mondial du cancer (**FERLAY et al., 2013**).

Selon **GLOBOCAN 2012**, on estime à 14,1 millions le nombre de nouveaux cas de cancer et à 8,2 millions le nombre de décès liés au cancer survenus en 2012, par rapport à 12,7 millions et 7,6 millions en 2008, respectivement. Les estimations de la prévalence pour 2012 montrent qu'on comptait 32,6 millions de personnes vivantes (âgées de plus de 15 ans) chez qui l'on avait diagnostiqué un cancer au cours des cinq années précédentes (**ANONYME.,2013**)

Bien que l'incidence soit en augmentation dans la plupart des régions du monde, il y a d'énormes inégalités entre les pays riches et les pays pauvres. Les taux d'incidence demeurent les plus élevés dans les régions les plus développées, mais la mortalité est beaucoup plus élevée relativement dans les pays pauvres, faute de détection précoce et d'accès aux traitements, en Europe occidentale, par exemple, l'incidence du cancer du sein est supérieure à 90 nouveaux cas pour 100 000 femmes par an, par rapport à 30 pour 100 000 en Afrique de l'Est. En revanche, les taux de mortalité dans ces deux régions sont presque identiques à environ 15 pour 100 000, ce qui pointe clairement le diagnostic tardif et une survie beaucoup moins bonne en Afrique de l'Est (Ferlay J, Soerjomataram I, 2003).

En Algérie en 2008, le nombre est estimé à plus de 1.4 millions de nouveaux cas de femmes atteintes et de 460 00 décès selon GUENDOUIZ *et al.*, 2011), et près de 40 000 nouveaux cas de cancer sont diagnostiqués chaque année avec plus de 25 000 décès, le taux d'incidence et de mortalité du cancer de sein tendent à augmenter en Algérie et dans les pays en développement, cela sera dû au style de vie qui s'occidentalisent de plus en plus (vu les situations de : stress, expositions aux effets délétères de l'industrialisation, hygiène alimentaire...) (ANONYME, 2003).

La figure ci-dessous illustre la répartition géographique des différents cancers dans le monde. On remarque que le cancer du sein est le plus répandu, il est très fréquent en Amérique du Nord, au Canada, en Europe et en Afrique du Nord, en Inde, en Chine et en Afrique du Sud, le cancer du sein est moins fréquent et dans ces dernières contrées c'est le cancer de l'utérus qui occupe le premier ordre.

Les cancers les plus fréquents chez la femme

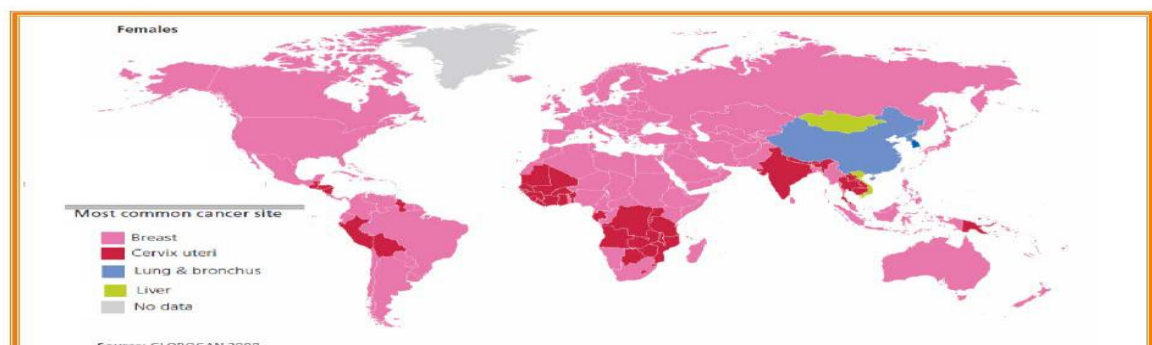


Figure 9: Répartition du cancer de sein dans le monde (MAHNANE *et al.*, 2012)

2. Les facteurs de risque

Le cancer est une maladie multi-étape et multifactorielle, il n'y a donc jamais de cause unique du développement d'un cancer. On connaît un certain nombre de facteurs de risque du cancer du sein même s'il existe encore aujourd'hui des incertitudes quant à l'implication et au poids de plusieurs de ces facteurs. Le fait que le cancer n'apparaisse que plusieurs années après l'exposition augmente les difficultés à établir la relation causale entre l'agent et le cancer. Malgré une connaissance accrue des facteurs de risque il reste impossible de prédire individuellement qui développera un cancer, selon les risques auxquels il est exposé.

Néanmoins, la connaissance de ces facteurs de risque permet la mise en œuvre de mesures adaptées de prévention des cancers et de dépistages ciblés.

Les facteurs de risque établis pour le cancer aujourd'hui incluent : l'âge, le sexe, antécédents personnels familiaux, facteurs génétiques, les facteurs hormonaux, les pathologies bénignes et le surpoids et les habitudes de vie.

2.1 Age et sexe

Le sexe est le principal facteur de risque du cancer de sein puisqu'il concerne 99% des femmes contre 1% des hommes (**JEMAL *et al.* .2008 . YONEY *et al.*, 2009**).

L'âge est le facteur de risque le plus important vis-à-vis du cancer du sein.

L'incidence de ce cancer augmente avec l'âge, la maladie est rare en dessous de 30 ans et augmente entre 45 et 70 ans, puis diminue progressivement.

En général le cancer de sein atteint des femmes a des âges différents, mais il se développe le plus souvent autour de 50 ans (**ANONYME, 2007**).

2.2 Antécédents Familiaux

Les antécédents familiaux sont également importants a connaitre car Le risque de diagnostiquer le cancer chez une parente du premier degré (mère, sœur ou fille) de 50 ans ou plus correspond à 1.8, alors que chez une parente du premier degré de moins de 50 ans, il équivaut à 3.3, si les deux parentes du premier degré sont affectées le risque relatif augmente à 3.6 (**PIC ,2009**).

2.3 Facteurs génétiques

L'hérédité joue aussi un rôle important, une femme sur 500 serait porteuse d'une anomalie au niveau d'un ou plusieurs gènes de prédisposition familiale au cancer du sein, d'après **(BERLINER *et al.*, 2007)** 5 à 10 % des cancer de sein sont dus à une prédisposition génétique, plusieurs gènes sont associés à un risque accru de cancer de sein quand ils portent des mutations, il s'agit alors des gènes **BRCA1 et BRCA2** localisés respectivement sur les chromosomes **7 et 13** et ces derniers sont définis comme des gènes suppresseurs de tumeur et ont un rôle dans le contrôle du développement des cellules malignes **(ANONYME. ,2013)**. La transmission de la mutation est autosomique dominante, elle doit être recherchée lorsque plusieurs cas de cancer du sein sont diagnostiqués dans une même famille.

Etre porteur d'une mutation germinale de ces 2 gènes, confère un risque cumulé élevé de développer un cancer de sein estimé entre 60% à 85 % **(BONADONA *et al.*, 2003. WOOSTER *et al.*, 2003)**.

2.4 Facteurs hormonaux

De nombreuses études montrent que la survenue des premières règles avant l'âge de 12 ans augmente le risque de cancer du sein **(MEDINA, 2005)**.

Les femmes qui ont leur ménopause après 50 ans présentent un risque accru de cancer du sein, en comparaison avec celles dont les menstruations cessent précocement. Le risque de cancer du sein augmente d'environ 3 % pour chaque année supplémentaire, à partir de l'âge présumé de la ménopause, cette association entre l'âge et le risque de cancer du sein est similaire, que la ménopause soit survenue naturellement, ou qu'elle résulte d'une ovariectomie bilatérale **(LACROIX et BURKE, 1997 ; MCPHERSON *et al.*, 2000)**.

Le risque de cancer du sein est augmenté d'environ 25 % chez les femmes utilisant couramment les contraceptifs oraux. Plus les contraceptifs oraux seront utilisés longtemps, plus le nombre de cas de cancer du sein qui en résulteront sera important **(MCPHERSON *et al.*, 2000 ; NKONDJOCK et GHADIRIAN, 2005 ; MERVIEL *et al.*, 2011)**.

2.5 Facteurs hormonaux (endogènes et exogènes)

Selon le même principe, les femmes sous traitement hormonal substitutif (THS) de la ménopause qui prescrit pour pallier la diminution du niveau des hormones ovariennes circulant considéré comme un facteur hormonal important du cancer de sein, si on compare les femmes ayant utilisé le THS aux femmes qui ne l'ont jamais utilisé **(NKONJOK, 2005)**.

D'après certaines travaux physiologiques, les femmes qui ont mené une grossesse à terme avant l'âge de 30ans présente au moyen un risque de cancer de sein diminué de 25% par rapport aux femmes nullipare (**BAUGHMAN *et al.*, 1989**).Ce risque augmente progressivement à partir de l'âge de la première grossesse ,en effet, les grossesses tardives (survenant après 35ans) pour certaines femmes est un facteur de risque.

La lactation produit des changements hormonaux endogènes en particulier une réduction d'œstrogène et une augmentation de la production de la prolactine qui sont supposées diminuer l'effet cumulative aux œstrogènes chez la femme par conséquent, la lactation réprimerait l'apparition et le développement du cancer du sein car l'allaitement permet la réduction de la production d'œstrogène (pendant au moins 25 mois), donc l'excrétion d'agents carcinogène qui est l'œstrogène.

L'absence de l'impact des THS de la ménopause ou de la contraception orale est remise en cause, en particulier en fonction de la durée d'exposition. (**MATHELIN *et al.*, 1997**).

2.7 Le surpoids et les habitudes de vie

➤ **l'obésité** : est associée à un risque de cancer du sein multiplié par 2 chez les femmes ménopausées, il en est de même pour les femmes ayant un surpoids de plus de **20 kg** à partir de l'âge de **18 ans**. L'excès de tissus adipeux entraîne l'augmentation de la production et du temps d'exposition aux hormones stéroïdiennes, de plus, après la ménopause, l'aromatisation des androgènes dans le tissu adipeux est l'une des plus considérables sources d'œstrogènes circulants (**RENHAN, et al. ,2010**).

➤ **Le diabète** de type 2 est un grave problème de santé publique qui touche plus de 7% des adultes dans les pays développés. D'après la revue de la littérature de **Wolf et al.** le diabète de type 2 pourrait augmenter de 10 à 20% le risque relatif de développer un cancer du sein. Ceci serait dû notamment à une surproduction du récepteur à l'insuline causée par une plus grande concentration de cette hormone. Le complexe insuline/récepteur induit par des réactions en cascades, une diminution de l'apoptose et entraîne une plus forte prolifération cellulaire (**RENHAN, et al. ,2010**).

➤ **La sédentarité** : l'absence d'activité physique régulière, de l'ordre de 30 à 60 minutes au moins 4 fois par semaine, pourtant recommandée par tous les experts de la santé, représente un facteur de risque, en particulier chez les femmes ménopausées.

➤ **L'alcool** : est le seul facteur nutritionnel établi de risque du cancer du sein. Ce risque augmente d'environ 7% pour une consommation moyenne d'une boisson alcoolique par jour (**LU et al ,2014**)

➤ **Le tabac** : est une importante source de substances carcinogènes, il est associé à la survenue de diverses maladies incluant de nombreux cancers, pourtant la cigarette n'est pas considérée comme un facteur de risque établi du cancer du sein car les résultats d'études sont discordants jusqu'ici. (**COTTERCHIO, 2014**).

➤ **La Nutrition** : Concernant l'apport en graisses dans l'alimentation, il semblerait que diminuer les graisses totales, les graisses saturées et polyinsaturées permettent de diminuer le risque ultérieur de survenue d'un cancer du sein. Cependant la diminution des graisses mono-insaturées ne jouerait pas sur la décroissance du risque. Outre l'effet protecteur éventuel sur le cancer du sein de cette diminution, elle sera bénéfique dans la prévention d'autres pathologies notamment cardio-vasculaires (**BRETTES et al., 2007**).

La consommation élevée de produit dérivé du soja diminuerait le risque de cancer du sein. Mais certaines études semblent montrer que seule une consommation importante pendant l'adolescence protégerait de cette pathologie. En effet, l'incidence est plus basse dans certains pays asiatiques, fort consommateurs de soja par rapport à l'Amérique du nord et à l'Europe. Mais il ne faut pas perdre de vue que l'alimentation traditionnelle asiatique n'est pas seulement riche en soja mais également riche en poissons et en fibres et pauvre en graisses et protéines animales. Néanmoins en France, l'Afssaps, en collaboration avec l'Afssa, a émis une alerte de vigilance en avril 2005. Les phyto-estrogènes ont un effet pro-estrogénique ou anti-estrogénique en fonction des différents tissus ou organes concernés, chez un même individu. Elle déconseille de les consommer forte dose et de façon prolongée dans les populations à risque. Il faut savoir que chez une femme ayant eu un cancer du sein, les phyto-estrogènes pourraient augmenter le risque de prolifération des cellules tumorales. (**ESPIE, GORINS ,2014**).

2.8 Les pathologies bénignes

Certaines lésions du sein sont des facteurs de risques, le risque varie selon les auteurs de 2.2 à 13.le risque est léger pour les hyperplasies épithéliales modérées et reconnu pour les hyperplasies canalaire et lobulaires (**TUBIANA-MATHIEU, 2002**).

2. Physiopathologie de la glande mammaire

2.1. Définition

Le cancer de sein est une tumeur maligne caractérisée par la prolifération anarchique et anormale des cellules qui envahissent les structures voisines et qui a tendance à produire des tumeurs secondaires à distance (stade métastatique) les tumeurs sont différentes tant du point de vue histologique (morphologie et architecture tissulaire microscopique), que leur potentialités évolutives (ANONYME., 2005) .

2.2. Carcinogénèse

La transformation d'une cellule normale en cellule maligne (la carcinogénèse) comporte au moins 4 phases distinctes : initiation, promotion, progression et invasion.

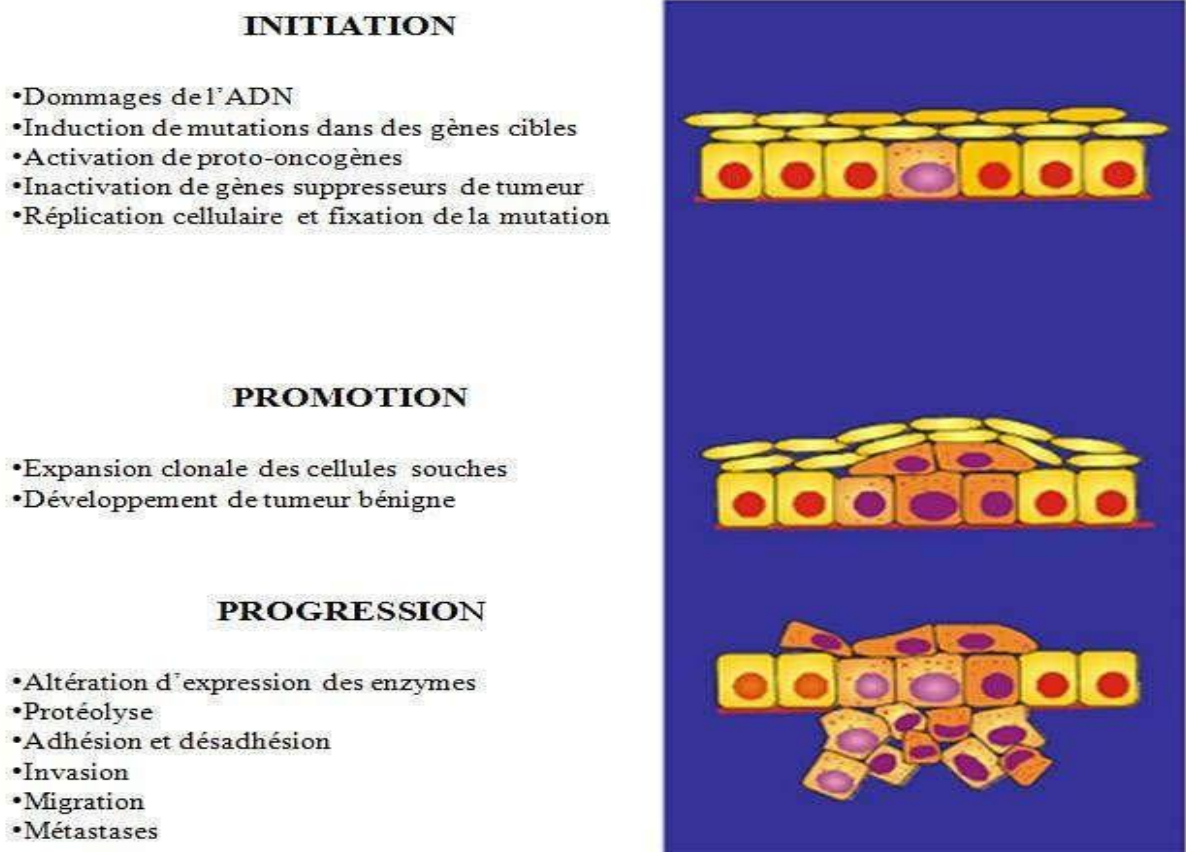


Figure 10 : Les différentes phases de la cancérogénèse (Jakóbisiak *et al.*, 2003).

➤ **Phase d'Initiation** : C'est la première phase de la cancérogénèse, elle ne concerne qu'une seule cellule, ainsi "initiée" sur la voie de la cancérisation. Cette phase correspond à l'introduction dans l'ADN d'une ou plusieurs lésions, transmissibles au génome des cellules filles (**figure 10**).

Chapitre II : Epidémiologie et physiopathologie de la glande mammaire

Ces modifications sont dues soit à une erreur au cours de la multiplication de la cellule, soit à d'autres facteurs qui lui sont toxiques, ils sont dits **génotoxiques** et peuvent être d'origine chimique, physique ou biologique. Il existe des systèmes capables d'effectuer des réparations de l'ADN qui sont fidèles dans la majorité des cas, cependant ils peuvent se révéler infidèles ou fautifs, et dans ce cas réparer des lésions en insérant d'autres erreurs. L'accumulation des anomalies génétiques aboutit alors à des mutations de gènes importants dans le maintien de l'intégrité et des caractéristiques de chaque type cellulaire (**FUTURA et al., 1998**).

L'initiation, ou transformation cellulaire, comporte deux éléments majeurs : **l'immortalisation et la perte d'homéostasie**. L'homéostasie est normalement caractérisée par un équilibre divisions/morts qui assure le maintien de la taille et de la fonctionnalité d'un organe. Les cellules cancéreuses perdent la sensibilité aux signaux qui régulent la prolifération. Les mutations peuvent toucher des zones non-codantes de l'ADN ou des gènes. Parmi ces derniers, on peut trouver les gènes responsables de la métabolisation des cancérogènes chimiques, du contrôle de réparation ou des réactions biochimiques du cycle cellulaire. Deux classes de gènes ont un rôle fondamental en cancérogénèse : les proto-oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeur (**WEINBERG, 1996**).

Les proto-oncogènes codent pour des protéines de régulation des signaux de transduction, des facteurs de croissance, des protéines kinases et stimulent la croissance cellulaire. Les proto-oncogènes mutés (*RAS* et *FOS*) deviennent parfois des oncogènes actifs. La mutation peut entraîner un gain de fonction, il y a alors stimulation de la prolifération et/ou dérégulation de la différenciation cellulaire (**HARRIS, 1990**).

Certains oncogènes déclenchent une surproduction de facteurs de croissance comme le TGF α (Transforming Growth Factor- α) qui peut provoquer la prolifération des cellules qui les ont produits. D'autres oncogènes perturbent la cascade des signaux cytoplasmiques, par exemple, le gène *Ras* muté code pour des protéines constitutivement actives, ou les oncogènes *myc* perturbent l'activité des facteurs de transcription (**WEINBERG, 1996**).

Quant aux gènes suppresseurs de tumeur, ils font l'objet d'événements génétiques qui entraînent une perte de fonction, ces gènes codent pour des protéines régulant négativement la prolifération cellulaire. Par exemple, le gène p53, dont le rôle est d'arrêter le cycle cellulaire afin d'effectuer les réparations de l'ADN, code pour une protéine dont les mutations sont fréquentes dans les cancers humains et favorisent la croissance cellulaire tumorale (**GASCO et al., 2002**). Par ailleurs, certaines cellules cancéreuses deviennent insensibles au

Chapitre II : Epidémiologie et physiopathologie de la glande mammaire

facteur TGF β qui bloque habituellement la croissance codant pour un des récepteurs de ce facteur (**Weinberg, 1996**).

Les cellules initiées peuvent alors rester dans cet état quiescent durant plusieurs années ou peuvent passer à l'état de prolifération cellulaire sous l'effet d'un agent promoteur.

➤ **Phase de Promotion :** est appelée "transformation cellulaire", cette phase recouvre la réception par la cellule initiée de facteurs de prolifération qui vont entraîner les divisions. Ces signaux vont donc pérenniser les anomalies au cours des divisions et ainsi assurer la descendance de la cellule anormale par prolifération clonale, qui va de surcroît accumuler de nouvelles anomalies génétiques. A un stade précoce, ce phénomène peut être réversible (**figure10**).

Les promoteurs tumoraux ont un rôle spécifique au niveau d'un tissu donné, exemple: les œstrogènes jouent un rôle de promoteur au niveau du sein, mais pas au niveau du côlon (**MARPONT, 1991**). Les mécanismes de la promotion tumorale sont de nature épigénétiques et participent à la régulation de la prolifération et de la différenciation cellulaire. La surexpression des oncogènes et/ou la répression des gènes suppresseurs de tumeur provoquent une stimulation de la croissance des cellules initiées. La perturbation des systèmes de signalisation cellulaire (facteurs de croissance, hormones, récepteurs, protéines cytoplasmiques) joue un rôle prépondérant dans la phase de promotion, de même que l'inhibition de la communication intercellulaire. Le résultat de l'altération de l'expression de ces gènes consiste généralement en une cellule qui continue de se diviser indépendamment des signaux physiologiques qui contrôlent la croissance normale (**RIFKIND et al. 1996**).

➤ **Phase de Progression :** correspond à la période au cours de laquelle les phénomènes amorcés vont évoluer vers un état d'irréversibilité. A ce stade, il y a émergence et croissance d'une tumeur maligne. Cette phase correspond à l'acquisition de l'indépendance de la croissance tumorale et de l'expression phénotypique de la malignité. La cellule a totalement échappé aux mécanismes de régulation gérés par l'organisme, des événements génétiques comme les translocations, les recombinaisons, les remaniements génétiques et un nombre important de mitoses instaurent une grande instabilité génomique qui s'accroît avec le temps et aboutit à une sélection de clones de plus en plus diversifiés (**SOLOMON et al. 1991**) (**figure10**).

➤ **Phase de L'invasion :** se traduit par une infiltration de cellules tumorales dans les tissus avoisinants. Les cellules tumorales doivent d'abord détruire l'adhésion existante entre elle ainsi que celle de la matrice extracellulaire. La famille des cadhérines a été documentée pour son rôle important dans l'adhésion cellulaire et il est désormais démontré qu'elle joue un rôle prédominant dans l'établissement de métastases de cancer du sein (**LI et FENG, 2001**). La E-cadhérine, qui maintient les jonctions intercellulaires est inhibée lors de l'invasion tumorale du cancer du sein (**WENDT et al. 2011**) ce qui résulte la perte d'adhésion entre les cellules tumorales épithéliales et les cellules épithéliales environnantes. En revanche, la N-cadhérine, qui est étroitement associée à la transition de cellules épithéliales en cellules mésenchymateuses, est surexprimée dans les cellules tumorales (**MEGO et al., 2010**) elle permet ainsi l'adhésion des cellules tumorales aux cellules du stroma et donc petit à petit de l'invasion des cellules tumorales dans le stroma. L'adhérence des cellules tumorales à la matrice extra-cellulaire se fait ensuite grâce aux intégrines (**MEGO et al. 2010**) qui sont des récepteurs membranaires trouvés à la surface des différents composants de la matrice, tels que les fibronectines, laminines, collagènes (**LI et FENG, 2001**) L'invasion se poursuit par la dégradation de cette matrice réalisée principalement par les métalloprotéinases (MMPs) et le système uPA (urokinase plasminogen activator) qui est une sérine-protéase (**DANO et al., 2005**)

➤ **Angiogenèse et la Lymphangiogenèse (Figure 11)**

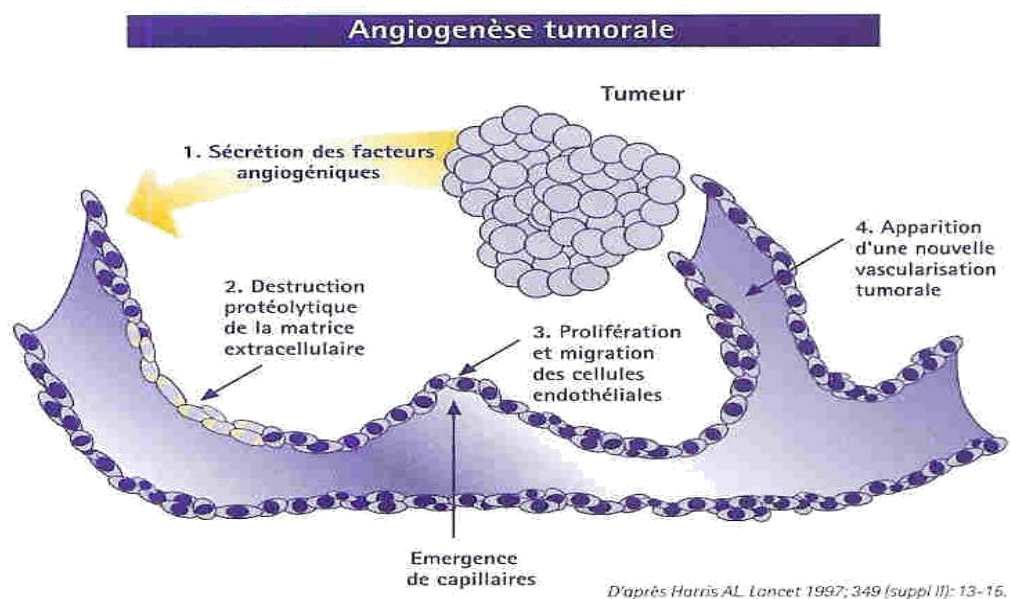


Figure 11 : Les différentes étapes de l'angiogenèse tumorale (**Harris.,1997**)

Chapitre II : Epidémiologie et physiopathologie de la glande mammaire

Ce sont d'autres phénomènes vitaux pour la progression de la tumeur et intrinsèquement reliés à l'invasion, il s'agit du développement de nouveaux capillaires sanguins et lymphatiques.

L'environnement tumoral est critique à ce moment, des mutations génétiques, un stress mécanique, processus inflammatoires, expression tumorale des protéines angiogéniques .

L'hypoxie serait à la base de l'angiogénèse (**FAN et al. 2012**). Les néo-vaisseaux sont insuffisants à l'apport nécessaire en oxygène ce qui cause l'hypoxie tumorale et encouragent les programmes d'invasion et de métastase. De plus, les conditions d'hypoxie permettent à des facteurs, tel que l'HIF-1 (Hypoxia inductible factor-1) de déclencher la production de protéines angiogéniques. Parmi elles VEGF (vascular endothelial growth factor) et son récepteur VEGFR ont été largement étudiés. Via leurs récepteurs les différents VEGF stimulent généralement l'angiogénèse et la lymphangiogénèse, mais VEGF stimule également la prolifération, l'invasion et la migration des cellules endothéliales et augmente la perméabilité microvasculaire (**DVORAK, 2002**) (**Figure 11**).

2.3. Pathologie de la glande mammaire

2.3.1. Pathologies bénignes

Les tumeurs bénignes du sein se développent au détriment des structures épithéliales, conjonctives parfois des deux. Les lésions bénignes du sein les plus fréquentes sont les adénofibromes, les kystes et la mastopathie fibrokystique (**COURBIERE et CARCOPINO, 2007**).

2.3.2 Adénofibrome

Tumeur bénigne qui se développe sur une glande et est constituée d'une prolifération d'éléments glandulaires (adénome) et de tissu conjonctif fibreux (fibrome) ,Il est composée de deux contingents épithéliaux lobulaire et conjonctif, présent surtout chez la femme jeune âgée entre 20-30 ans (**SAVEY, 2002**).

2.3.3. Kystes

Ce sont des tumeurs rondes, bien limitée, bordées d'un épithélium aplati, dérivées de l'unité lobulocanalaire et sont remplis d'un liquide aqueux, apparaissant souvent en période prémenstruelle (**STEVENS et LOWE, 1997**)

2.3.4.-Mastopathie fibrokystique

Qui est une inflammation aigue et chronique de la glande mammaire, elle est en général d'apparition plus tardive, composé d'une prolifération du tissu conjonctive et une hyperplasie de cellules épithéliales des canaux galactophoriques (**COURBIERE et CARCOPINO, 2007**).

2.4. Carcinomes Mammaires

Les tumeurs malignes du sein sont des tumeurs généralement mal délimitées, infiltrant ou détruisant les tissus voisins et formant souvent des métastases (**ou tumeur secondaires**) leurs architecture histologique est anarchique par rapport a celle du tissu dont il est issue.

On distingue diverses tumeurs malignes du sein et plusieurs critères sont à considérer :

- Origine anatomique, c'est-à-dire le point de départ du cancer, canalaire, lobulaire ou autre
- Effraction ou non de la membrane basale du tissu conjonctif pour classer en tumeur infiltrant ou en tumeur non infiltrant
- Différenciation cellulaire de la tumeur pour le classement en différents grades et il faut savoir que les tumeurs peu différenciées sont de moins bon pronostic.
- Envahissement local des vaisseaux sanguins et lymphatiques (**ANONYME, 2003**)

La classification histologique standard des carcinomes mammaires a été établie par l'Organisation Mondiale de la Santé (**OMS**) en 1981

Les carcinomes représentent 98% des tumeurs malignes de sein, il s'agit essentiellement d'adénocarcinomes : carcinomes non infiltrant et carcinomes infiltrant.

2.4.1. Carcinomes non infiltrant (ou in situ)

Le carcinome in situ appelé également intra-épithélial représente 15 à 30% des cancers du sein. Il est caractérisé par le non-envahissement de la lame basale et qui reste localisé à l'intérieur de l'arbre galactophorique et du lobule sans franchir la lame basale et sans envahir le tissu conjonctif ils sont toujours multicentrique ou bilatéraux. En effet, la présence de la membrane basale empêche tout contact avec les vaisseaux et le tissu conjonctif

Chapitre II : Epidémiologie et physiopathologie de la glande mammaire

environnant, d'où un risque métastatique nul. (ANONYME, 2003 ; RONCHIN et CHELLE, 2004) (Figure 12,13).

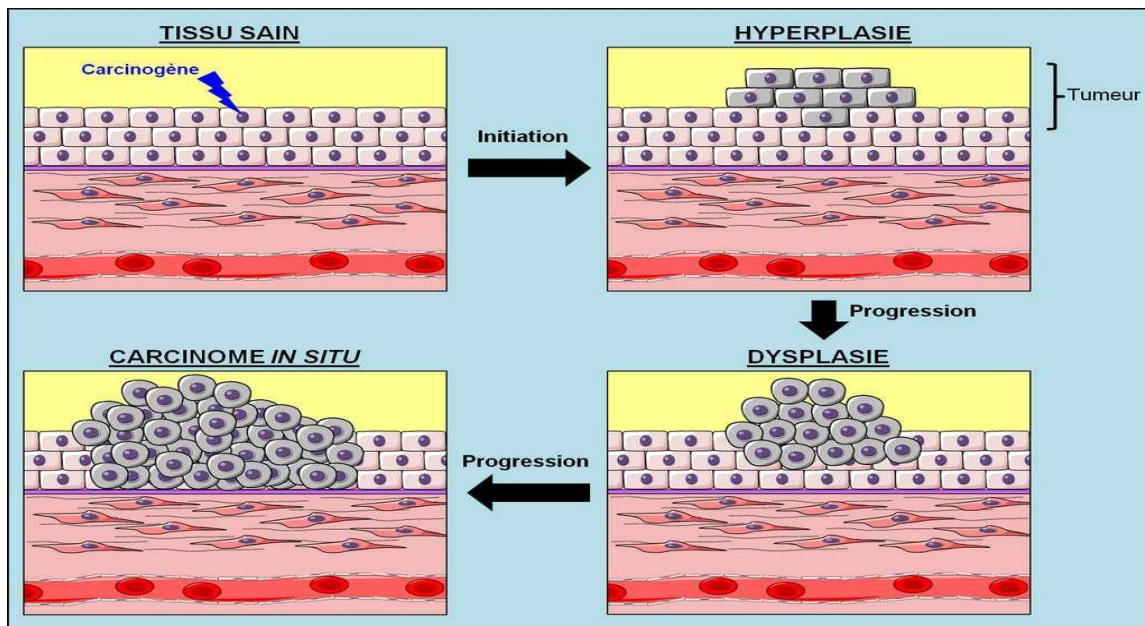


Figure12 : Etapes de formation d'un carcinome non infiltrant (in situ) (ANONYME.,2016)

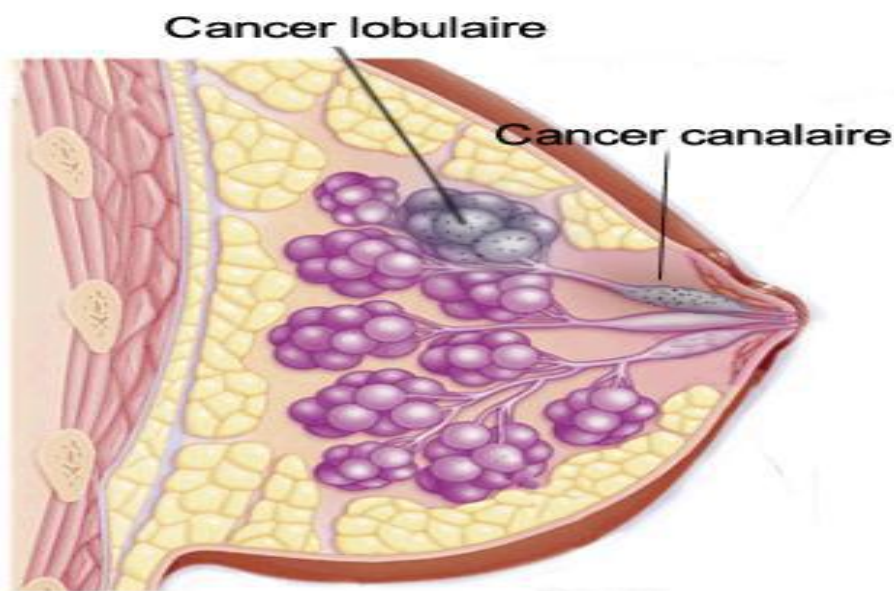


Figure 13 : Possibles localisations de cancer du sein (TAVASSOLI., 2008)

2.4.2. Carcinome canalaire in situ (CCIS)

Il se caractérise par une prolifération épithéliale maligne, qui se développe dans les canaux galactophores. Lorsque plusieurs foyers de carcinomes sont séparés par du tissu conjonctif, ils seront dénommés carcinomes canaux in situ multicentriques. Il peut parfois être découvert par palpation ou par écoulement mamelonnaire, mais il l'est le plus souvent par mammographie. Il paraît être bilatéral chez 10 à 15% des patients. Le pronostic après traitement est excellent mais sans traitement, il évolue vers une forme infiltrant dans 25 à 50% des cas (ANONYME, 2003. RONCHIN et CHELLE, 2004) (Figure13).

2.4.3. Carcinome lobulaire in situ (CLIS)

Appelé aussi « **néoplasie intra-lobulaire** » qui prennent naissance au niveau des lobules mammaires, sont aussi définies comme un carcinome intéressant les canalicules intra-lobulaires comblés et distendus par une prolifération de cellules peu jointives, sans envahissement du tissu voisin .Cependant, la présence d'un carcinome lobulaire in situ, implique une multifocalité et une bilatéralité fréquente, avec un risque de survenue d'un cancer infiltrant (BREMONDE,1987)

2.4.4. Les carcinomes infiltrant (invasifs)

Le carcinome infiltrant, passe la lame basale, envahissant le tissu conjonctif et peut donner naissance a des métastases, et par conséquent le risque métastatique n'est plus nul. On distingue plusieurs types de carcinomes infiltrants.

2.4.5. Les Carcinome canalaire infiltrant (CCI)

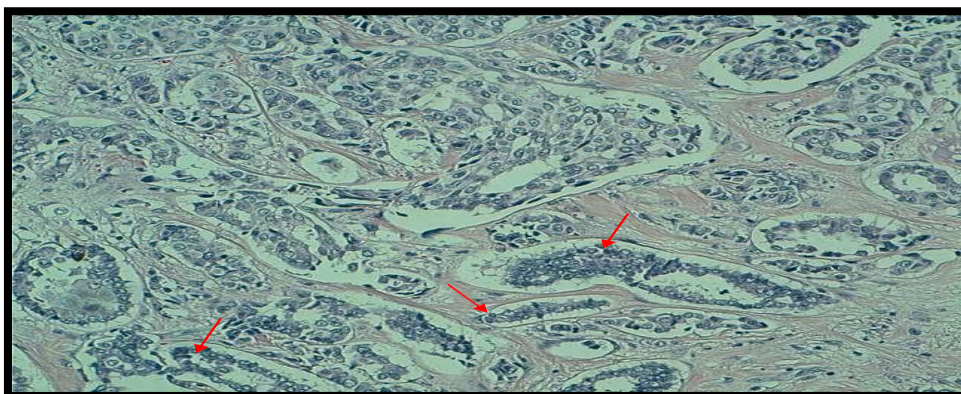


Figure 14: Schéma représentatif d'un carcinome canalaire infiltrant grade II de SBR (D'après : afblum.be/bioafb/cancsein/sein.JPG)

Qui sont les plus fréquents des tumeurs malignes du sein et il représente 78% de tous les carcinomes infiltrants (**CHEVALLIER, 2000**), il s'agit aussi d'un adénocarcinome plus au moins différencié réalisant tantôt des tubes tantôt massifs, tantôt des travées. Le stroma est fibreux et souvent inflammatoire (**Figure 14**).

2.4.6. Les Carcinome lobulaire infiltrant (CLI)

Ils sont retrouvés dans 5 à 15% des carcinomes infiltrants, et sont fréquemment associés à des foyers de carcinomes lobulaires in situ (**MOUSSEAU, GARNIER, 2002**) (**Figure15**).

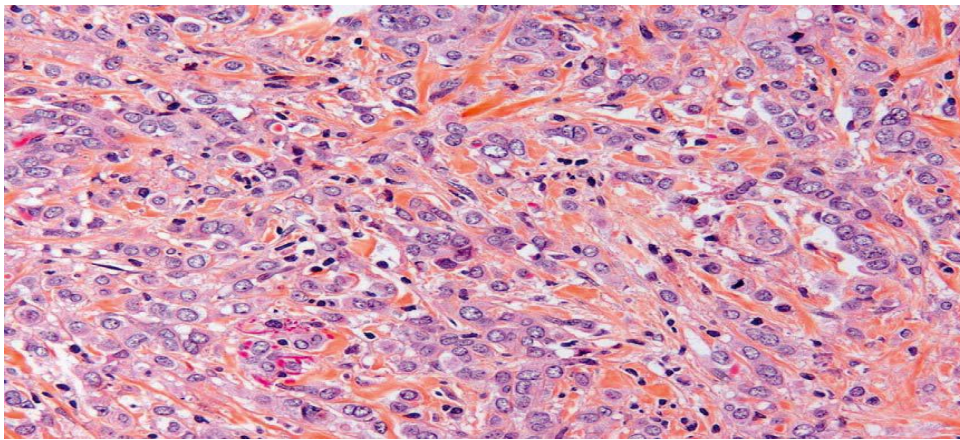


Figure 15: Aspect histologique d'un carcinome lobulaire infiltrant (**PAGE et al., 2003**)

2.4.7. Les carcinomes mucineux ou colloïdes

Le carcinome mucineux infiltrant, encore appelé « **colloïde muqueux** », est retrouvé le plus souvent chez la femme de plus de 60 ans mais il est relativement rare puisqu'il ne représente que 3% des cancers infiltrants du sein. Cette tumeur est généralement palpable et de bon pronostic (**ANONYME, 2003 ; www.cancer-sein.fr, 2008**).

2.4.8. Les carcinomes médullaires

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 (**TAVASSOÉLI et al, 2003., EPU sein, 2007**).

2.4.9. Le carcinome tubuleux

Cette forme représente 3 à 5% de l'ensemble des cancers mammaires infiltrants.

Macroscopiquement, il s'agit d'une tumeur à contours irréguliers, stellaires, de petites taille, souvent inférieure à 1cm de diamètre. Sur le plan clinique, il est rarement perceptible en raison de sa petite taille. Seules les localisations superficielles se présentent sous forme de granulations indurées, à contours irréguliers (**ROUESSE, 2002**)

2.4.10. Carcinome adénoïde kystique ou cylindrome:

C'est un carcinome très rare dont l'aspect histologique est comparable aux tumeurs des glandes salivaires de même type.

Macroscopiquement c'est une tumeur à contours généralement assez nets, dure à la coupe, microscopiquement, elle 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 cribriforme, tubulaire, trabéculaire ou massif (**KELSEY et HORN-ROSS, 1993., EWERTZ et al, 1990**).

La fréquence des différents types de carcinomes infiltrants du sein est la suivante :

- ❖ Carcinome canalaire : 75 à 80%
- ❖ Carcinome lobulaire infiltrant : 10%
- ❖ Carcinome mucineux : 3%
- ❖ Carcinome tubuleux : 2%
- ❖ Carcinome médullaire : 1 à 3%
- ❖ Carcinome papillaire : 2%
- ❖ Autres: 5%.

2.4.11. La maladie de Paget du mamelon

Elle correspond à la dissémination de l'épiderme du mamelon d'un carcinome sous-jacent (intracanaire ou aire infiltrant).

Son pronostic est en fonction du carcinome mammaire associé. La prolifération est constituée de cellules isolées et claires au niveau de l'épiderme (**ROUESSE, 2002**).

2.5. Processus métastatique

Les métastases sont des foyers tumoraux secondaires, issus de la tumeur primitive, et dont le développement autonome se réalise à distance du foyer initial. La disposition d'une tumeur primitive à disséminer ses cellules malignes dépend principalement, d'une part de l'instabilité génotypique et donc phénotypique de ses cellules, et d'autre part de l'incapacité du système immunitaire à réaliser la destruction des cellules tumorales (**FIDLER *et al.*, 2003**).

2.5.1. La cascade métastatique : comprend une série d'étapes successives et limitantes (**Figure16**). Le phénomène de dissémination métastatique commence par l'invasion locale des tissus environnants le foyer initial, les cellules tumorales continuent alors leur invasion jusqu'à la rencontre d'un vaisseau sanguin ou lymphatique. Le passage des membranes basales vasculaires fait intervenir les processus déjà décrits pour l'invasion locale de la tumeur primitive, on parle alors d'intravasation. Les cellules tumorales sont ainsi disséminées vers des tissus cibles distants, où elles adhèrent aux cellules endothéliales afin de retraverser la paroi des vaisseaux par extravasation. Durant toutes ces étapes les cellules tumorales doivent également échapper au système immunitaire de l'hôte et aux signaux apoptotiques. Si les cellules tumorales parviennent à franchir toutes ces étapes elles pourront alors proliférer dans l'organe et ainsi développer une tumeur secondaire, ou métastase et ce phénomène pourra être répété, produisant plusieurs métastases (**TALMADGE *et al*, 2010**) (**Figure16**).

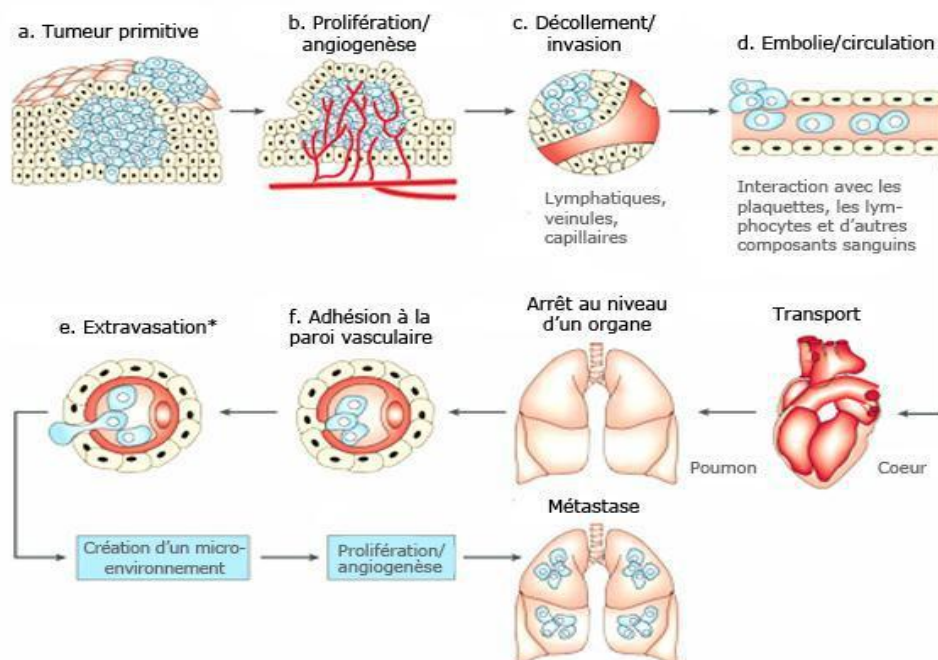


Figure 16 : Principales étapes de la formation d'une métastase (**Fidler et al. 2003**)

Les étapes sont les suivantes :

- **L'invasion** : elle met en jeu des molécules d'adhésion telles que les cadhérines, les intégrines, et des protéases capables de dégrader la matrice extracellulaire.
- **La migration** des cellules tumorales du site primaire tumoral est nécessaire à l'établissement de leur phénotype invasif. Une étape critique est la transition des cellules épithéliales en cellules mésenchymateuses (**MEGO et al., 2010**).

Cette transition débute par la désintégration de l'adhésion cellulaire suite à l'altération des protéines d'adhérence comme les cadhérines et les intégrines, et l'expression de marqueurs mésenchymateux. La polarité cellulaire est également altérée à travers des changements morphologiques reposant sur le cytosquelette d'actine. Enfin, des enzymes protéolytiques sont activées et l'adhésion à la matrice cellulaire est modifiée (**IWATSUKI, 2010**) (**Figure16**).

➤ **Métastases du cancer du sein**

Le microenvironnement des cellules tumorales métastatiques est critique pour leur prolifération. De nombreuses cellules spécialisées différentes, incluant les fibroblastes, les cellules immunitaires, les cellules endothéliales et les cellules murales des vaisseaux sanguins et lymphatiques, avec la matrice extracellulaire doivent former un microenvironnement approprié, nécessaire à la croissance tumorale ainsi qu'à la progression métastatique. Les cellules malignes sont en interaction constante avec ces cellules et semblent pouvoir influencer l'établissement de cet environnement favorable (**BORSIG et al. 2014**).

Ainsi l'on retrouve des sites préférentiels de métastases du cancer du sein (**Figure17**). La dissémination métastatique du cancer du sein se fait principalement via les néovaisseaux lymphatiques, dans ce cas les chaînes ganglionnaires sont rapidement envahies avec des localisations au niveau des ganglions axillaires, mammaires internes, sus-claviculaires et ceux de la région du cou, et un envahissement régional peut aboutir à l'atteinte de la paroi thoracique. La dissémination métastatique se fait également via le nouveau réseau de vaisseaux sanguins et provoque généralement l'apparition des foyers secondaires au niveau des os, des poumons, du foie, du sein controlatéral, ou encore du cerveau. (**BORSIG et al. 2014**).

Le "homing" des cellules tumorales dans certains tissus cibles implique en partie les chimiokines. Par exemple, les tissus tumoraux du sein expriment fortement le récepteur à

chimiockine 4 (CXCR4), tandis que son ligand CXCL12 est majoritairement exprimé dans les ganglions lymphatiques, les poumons, le foie et la moelle osseuse, et est faiblement exprimé dans le petit intestin, les reins, le cerveau, la peau et les muscles (**BORSIG *et al.* 2014**).

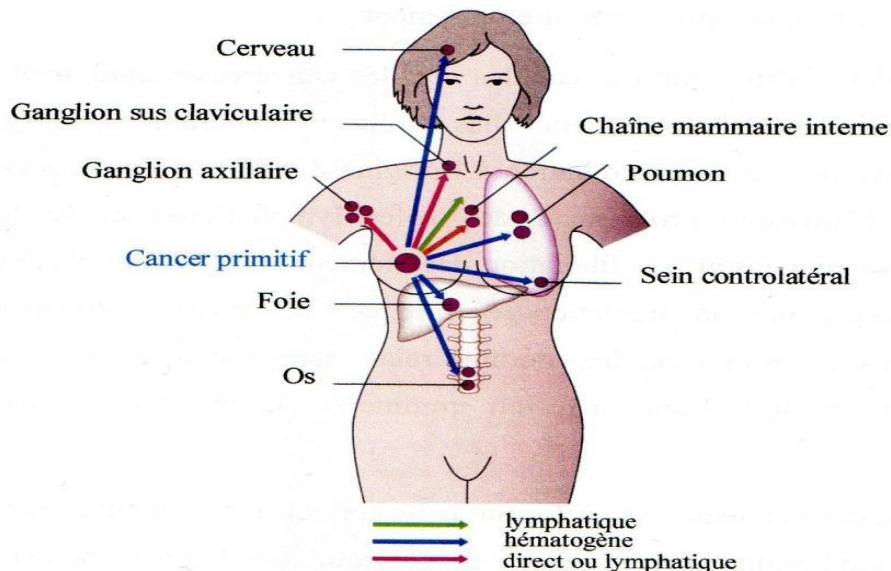


Figure17 : Principaux sites métastatiques du cancer du sein (**ANONYME., 2003**)

2.6. Classification TNM de cancer du sein

Le tableau suivant représente la classification clinique des cancers du sein de l'UICC (**Union Internationale Contre le Cancer, 2013**). Elle a pour but de stadifier les carcinomes selon leur extension clinique et histopathologique, ce qui contribue à déterminer le traitement et l'évaluer du pronostic de la maladie tumorale (**UEHIRO *et al.*, 2013**).

La classification TNM prend en compte la taille tumorale (T), l'atteinte ganglionnaire (N) et l'existence éventuelle de métastases (M). Cette classification distingue le stade clinique pré-thérapeutique noté "cTNM" et le stade anatomopathologique post-chirurgical noté "pTNM".

A partir de la classification TNM, l'**American Joint Committee (AJCC, 1959)** à élaboré une classification simplifiée par stades, notée stades UICC (**Tableau1**).

Ces stades correspondent à un regroupement des TNM de l'UICC de pronostic identique. Cette classification permet de différencier d'une part, les stades précoces (stades I et II) des stades avancés (stades III et IV) et d'autre part, les cancers du sein opérables (stades I, II et IIIA) des cancers du sein inopérables (IIIB, IIIC et IV) (**Figure 18**).

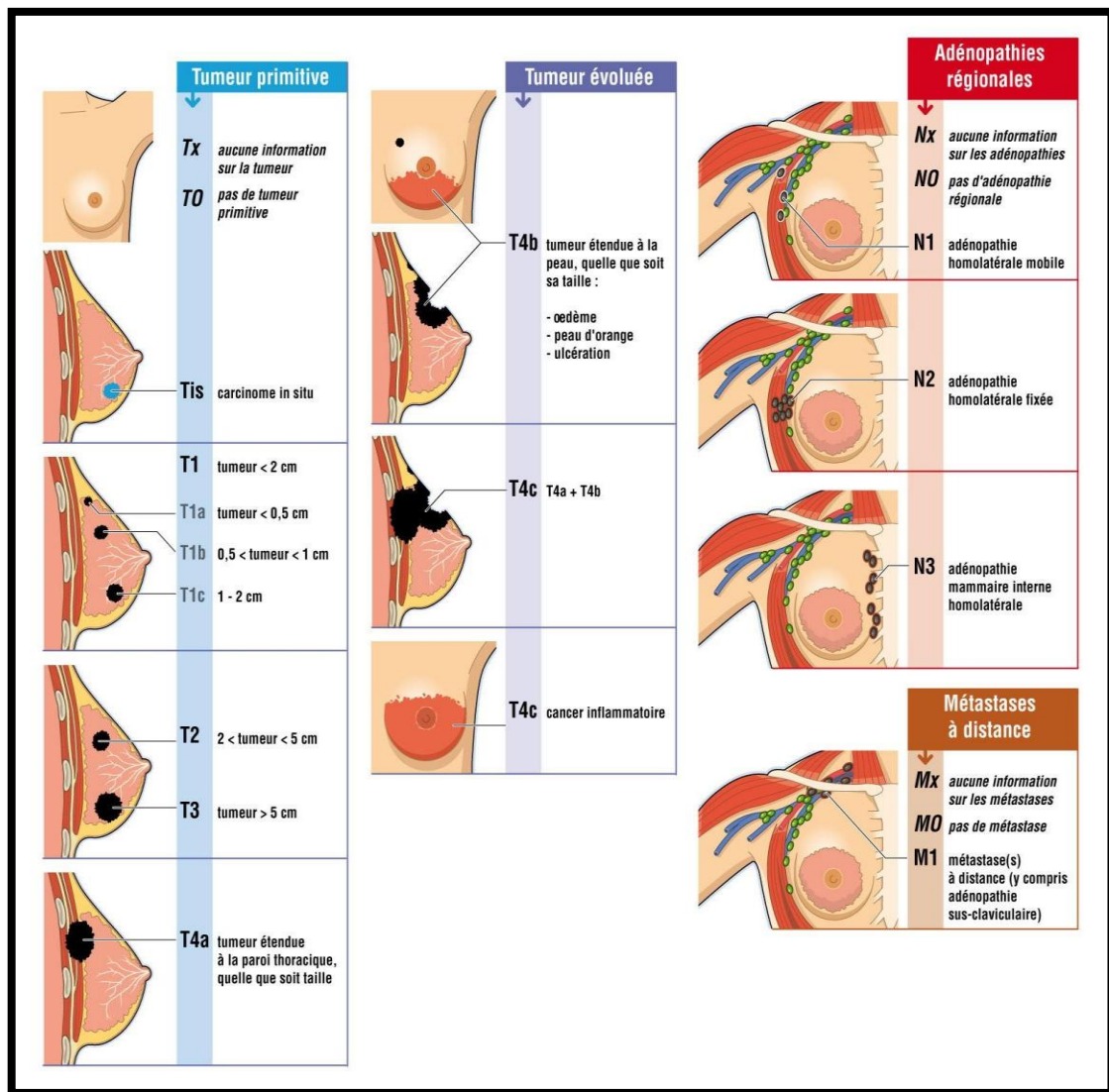


Figure18: Schéma représentatif de la classification TNM du cancer du sein. (D'après : <http://www.natomimages.com/22317-thickbox/classification-tnm-du-cancer-du-sein.jpg>)

Tableau 1: Classification TNM du cancer du sein, (7^e édition 2010)

Tx : La tumeur primitive ne peut pas être évaluée	
➤	T0 : La tumeur primitive n'est pas palpable
✚	Tis : Carcinome in situ
✚	Tis (DCIS) : Cancer intra-canaliare in situ
✚	Tis (LCIS) : Cancer lobulaire in situ
✚	Tis (Paget) : Maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente
➤	T1 : Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
	T1mic : Micro-invasion ≤ 1 mm dans son plus grand diamètre
✚	T1a : $1 \text{ mm} < \text{tumeur} \leq 5 \text{ mm}$ dans sa plus grande dimension
✚	T1b : $5 \text{ mm} < \text{tumeur} \leq 1 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension
✚	T1c : $1 \text{ cm} < \text{tumeur} \leq 2 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension
➤	T2 : $2 \text{ cm} < \text{Tumeur} \leq 5 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension
➤	T3 : Tumeur $> 5 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension
➤	T4 : Tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe à la paroi thoracique (a) ou à la peau (b)
✚	T4a : Extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral
✚	T4b : Œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein
✚	T4c : T4a + T4b
✚	T4d : carcinome inflammatoire

anglions lymphatiques régionaux Pn

Nx : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement).

- **N0** : Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées.

✚ **N0(i-)** : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC)

✚ **N0(i+)** : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires $\leq 0,2$ mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)

✚ **N0(mol-)** : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : reverse transcriptase polymérase chain reaction)

✚ **N0(mol+)** : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)

N1mi : micro-métastases $> 0,2$ mm et ≤ 2 mm

- **N1** : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et/ou envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

✚ **N1a** : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires

✚ **N1b** : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

✚ **N1c** : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b)

- **N2** : Envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

✚ **N2a** : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm

✚ N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

✚ N3 : Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI

déecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

✚ N3a : Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires

✚ N3b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI déecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

✚ N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux.

Métastases à distance (M)

➤ **Mx** : Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance

✚ M0 : Absence de métastases à distance

✚ M1 : Présence de métastase(s) à distance

2.7. Grade de la tumeur

Tous les cancers de sein n'ont pas la même agressivité, c'est l'examen anatomopathologique d'un échantillon de tumeur (biopsie) qui permet d'évaluer le type exacte du cancer et de définir son grade. Le grade de la tumeur permet de comparer l'agressivité d'un cancer par rapport à un autre.

Pour déterminer le grade de la tumeur, le pathologiste examine au microscope l'aspect des cellules qui forment la tumeur. Ainsi, selon certains critères visuels, il classifie le cancer en 3 catégories de I à III plus le grade est élevé (**ex : III**), plus la tumeur grandit rapidement et présente donc un plus grand risque de propagation (**ZOLLIKON, 2010**).

2.8. Etude et classification moléculaire des cancers de sein

L'étude de l'expression génique permet de proposer une nouvelle classification dite moléculaire en classes ou sous-types dans le cancer du sein.

Perou et al., 2000, Ont été les premiers en 2000 à subdiviser les cancers du sein en sous-groupes selon leur profil d'expression génique basé sur l'analyse de plus de 40 000 gènes. Ils ont individualisé tout d'abord deux groupes principaux en fonction de l'expression des récepteurs aux estrogènes (RE) puis Ils ont identifié cinq sous-types de carcinomes en les comparant au tissu normal : **Luminal A, Luminal B, HER2, basal-like et normal-like** (**PEROU et al., 2000 ; SORLIE et al., 2001**).

✓ **Luminal A**

Ce groupe comprend des tumeurs **RE+** dont l'expression génique est proche de celle des cellules épithéliales lumorales dont le profil immunohistochimique est caractérisé par l'expression de certaines cytokératines, CK8/18 et CK19.

Le sous-type Luminal A représente 50 à 55 % des cancers du sein, il est caractérisé par une expression élevée des gènes des **RE**, une expression élevée de gènes régulés par RE (**GATA- 3, FOXA1, etc.**), une faible expression des gènes liés à la prolifération, une absence de surexpression de HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor-2).

Chapitre II : Epidémiologie et physiopathologie de la glande mammaire

Le gène TP53 est muté dans 13 % des cas. Sur le plan du phénotype, en pratique clinique, ce type correspond à des carcinomes tubuleux, et à des cancers canauxaires infiltrants ou cancers lobulaires infiltrants de grade I ou II, avec index de prolifération faible (Ki67 < 14 %, interprété en technique d'immuno-histochimie) (VALENTIN *et al.*, 2012; BOISSERIE-LACROIX *et al.*, 2013).

✓ **Luminal B**

IL représente environ 20 % cancers du sein. Par comparaison avec le groupe luminal A, il se caractérise par une expression plus faible des gènes des RE, une expression moindre de gènes régulés par RE (GATA-3, FOX A1, etc.), et une expression élevée des gènes liés à la prolifération. Le gène TP53 est muté dans 66 % des cas. Sur le plan du phénotype, en pratique clinique, ce type correspond à des carcinomes infiltrants de grade II ou III, exprimant les RE (RE+), avec Her2 Score 0, 1+, 2+ non amplifié, avec fort index de prolifération (Ki67 > 14 %). Les carcinomes survenant dans le cadre de mutations du gène **BRCA2** appartiennent souvent à ce type moléculaire (BOISSERIE-LACROIX *et al.*, 2013).

✓ **HER2**

Il représente 15-20 % des cancers du sein. Il est caractérisé par l'absence d'expression des gènes liés aux RE, l'expression élevée des gènes de l'amplicon HER2 (GRB7, etc.), l'expression élevée des gènes liés à la prolifération. Le gène TP53 est muté dans 71 % des cas. Sur le plan du phénotypique, en pratique clinique, ce type correspond à des carcinomes infiltrants de grade II ou III, n'exprimant pas les RE (RE-), avec Her2 Score 3+ ou 2+ en immuno-histochimie, amplifié en FISH, quel que soit le Ki67 (BOISSERIE-LACROIX *et al.*, 2013).

✓ **Basal-like**

Les tumeurs de type basal-like sont caractérisées par l'expression de gènes identiques à ceux exprimés par les cellules basales myoépithéliales de la glande mammaire, d'où le nom de « basal-like ». Il représente 10-15 % des cancers du sein et 56 à 85 % des cancers Triple Négatif (TN) (Les cancers TN représentent 7 à 16 % de tous les cancers et 70 % des tumeurs survenant chez des femmes **BRCA1** mutées). Ils sont caractérisés par une absence complète d'expression du gène des RE et à la progestérone et de HER2 (« triple négativité »). Le sous-type basal-like exprime les cytokératines (CK) de haut poids moléculaires ou CK basales (ainsi dénommées à cause de leur expression dans les cellules basales ou myoépithéliales des canaux galactophores normaux). Il est caractérisé par l'absence d'expression des RE, l'expression des gènes de kératines de haut poids moléculaire (CK5, CK14, CK17), laminine et FAB7, l'expression élevée des gènes liés à la prolifération (surexpression de l'EGFR). On observe une mutation du gène TP53 dans 82 % des cas. En pratique clinique, ce type correspond à un phénotype histologique déterminé : cancer canalaire infiltrant de grade III, peu différencié, RH-, HER2-, avec infiltrat lymphocytaire, zones de nécrose tumorale, zone centrale fibrosée, et contours pushing (front continu de poussée tumorale, sans stromaréaction).

Il s'agit d'un groupe hétérogène regroupant 85 % des tumeurs **BRCA1** mutées, les cancers médullaires et métaplasiques (FOULKES *et al.*, 2003 ; VALENTIN *et al.*, 2012 ; VINCENT- SALOMON *et al.*, 2010 ; BOISSERIE-LACROIX *et al.*, 2013).

✓ **Normal-like**

L'expression génique est proche de celle du tissu mammaire normal, phénotype « normal ». Il s'avère que cette catégorie identifiait en fait des artefacts de dilution des ADN tumoraux par les ADN du tissu mammaire normal. En revanche, trois nouvelles catégories ont été identifiées au sein des tumeurs RE négatives :

Les tumeurs basses en claudin « claudin-low » dont le phénotype se rapproche de celui des cellules souches (HENNESSY *et al.*, 2009), qui rassemblent la majorité des carcinomes à

Chapitre II : Epidémiologie et physiopathologie de la glande mammaire

cellules fusiformes ou métaplasiques ; le groupe « apocrine moléculaire » présentant une activation du récepteur aux androgènes (Farmer et al., 2005) et un groupe « interféron rich » exprimant en particulier STAT1 (Transducteur de signal et activateur de la transcription 1) (Hu et al., 2006). La valeur pronostique et l'utilité clinique des ces trois derniers groupes reste à déterminer (**VALENTIN *et al.*, 2012**).

Cette classification moléculaire a clairement amélioré la compréhension de la maladie en démontrant son hétérogénéité moléculaire.

1. Symptômes :

La détection précoce du cancer de sein améliore le pronostic et augmente la chance de la guérison. il est donc important de surveiller attentivement toutes modification du sein.

Chez la femme le cancer se signale généralement par une masse suspecte a l'un des seins (plus rarement aux deux). A la palpation, la masse paraît dure, non douloureuse, male délimitée, et elle ne glisse pas sur les plans qui l'entourent (**MOUSSEAU et GARNIER, 2002**). Cependant, toute anomalie récente doit également attirer l'attention comme l'apparition d'une fossette ou d'une ride creusant la surface du sein, changeant la taille ou de la forme du sein ainsi que son aspect de peau d'organe, toute déformation du mamelon le rétractant vers l'intérieur (mamelon inversé) et changement de sa couleur qui devient rouge, crouteuse, ou érodée. Un écoulement du mamelon peut être également observé, surtout s'il est sanglant ou noirâtre (**ANONYME, 2008**).

Au stade avancé, on peut observer l'apparition des ganglions axillaires, des métastases a distance telles que les douleurs osseuses et les difficultés respiratoires.

2. Dépistage :

Selon **PETER et al. (2012)**, le dépistage est un examen d'un groupe de personnes afin de détecter une anomalie ou de trouver celles a risque accru de développer une anomalie.

Son objectif est de dépister le cancer a un stade précoce au mieux infra-clinique et surtout avant l'atteinte ganglionnaire, afin d'améliorer le taux de survie.

D'après **TUBIANA (2002)**, le premiers dépistage proposé a chaque femme est l'auto-examen des seins (**AES**). Cette méthode consiste a apprendre aux femmes l'auto inspection et l'autopalpation mensuelles des seins, en tant que habitude routinière d'hygiène de santé ; les femmes parviennent ainsi a reconnaître parfaitement leur seins , afin d'y détecter ultérieurement toute anomalie. cet apprentissage sous peine d'être anxiogène, doit être doublé d'une information sécurisante sur le cancer du sein (**Figure19**).

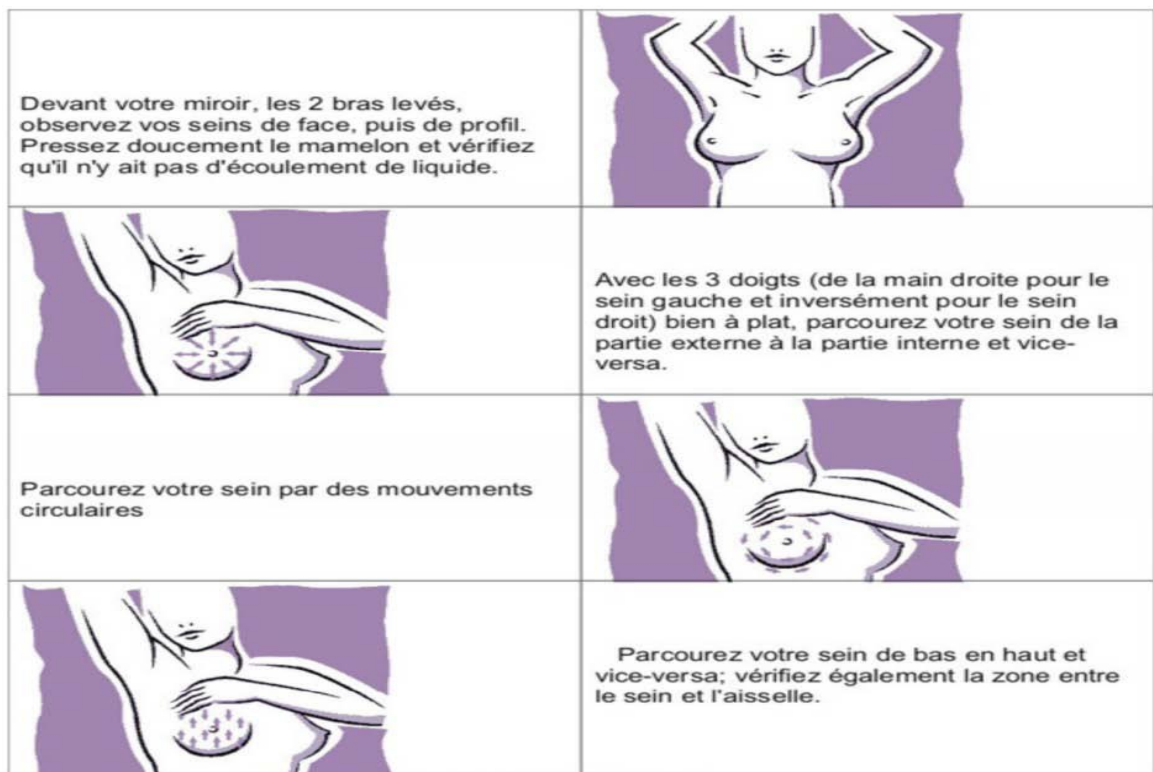


Figure 19: Autopalpation du sein (BELHAFIANE, 2015)

3. Diagnostic :

Il n'existe pas de symptômes spécifiques du cancer du sein, le signe le plus commun est l'apparition d'une masse mammaire. Après la manifestation initiale reconnue par la patiente, le processus diagnostiqué est souvent complexe (SAGLIER *et al.*, 2003).

Entre la reconnaissance d'une plainte par la patiente et la première consultation médicale s'écoule un délai qualifié de retard diagnostique. Ce dernier est préjudiciable à la précocité d'action qui conditionne le pronostic. Les causes d'un tel délai sont matérielles, socioéconomiques, psychologiques ou une inadéquate prestation du thérapeute consulté. Mais la vitesse avec laquelle la patiente consulte un médecin dépend surtout de la gêne de l'anomalie observée: la consultation est plus rapide par exemple dans le cas de lésion palpable. Une douleur marque quant à elle rarement le début d'un cancer (PUDDU et TAFFOREAU, 2004).

Le diagnostic repose principalement sur le triplet : Examen clinique, imagerie et cytologie.

3.1. Examen clinique :

L'examen clinique reste primordial lors de toute consultation d'une patiente. Il se déroule en deux parties dont l'interrogatoire et l'examen physique.

3.1.1. Interrogatoire :

Il s'agit d'une enquête classique sur l'histoire personnelle de la malade, visant à rechercher un quelconque facteur de risque de survenue d'un cancer du sein. L'interrogatoire fait préciser l'âge de la patiente, ses antécédents personnels et familiaux de cancer du sein, la date et les résultats des examens antérieurs. Le nombre d'enfants (parité), s'ils ont été allaités, l'âge de la première grossesse et la situation hormonale (régularité des cycles, ménopause, traitement hormonal substitutif...) sont également demandés. Il est indispensable de cerner, au cours l'interrogatoire, le profil psychologique de la patiente (**FROUGE et al., 1998**).

3.1.2. Examen physique :

Après l'interrogatoire, l'examen physique, basé sur l'inspection et la palpation, aura lieu. Il se fait de préférence et idéalement en début de cycle pour les femmes jeunes et sera compléter par un examen gynécologique et général précisant le contexte. Cet examen comporte la palpation et l'inspection (**ESPIE et GORINS, 1995 ; SAGLIER, 2003**).

❖ Inspection :

L'inspection s'effectue en position assise, bras levés, buste droit puis penché en avant, des deux seins, afin de rechercher des signes cutanés caractéristiques dont voussure, attraction cutanée ou simple ride peuvent témoigner d'une tumeur. Etat cutané parfois inflammatoires, au maximum peau d'orange, rétraction éventuelle, croûte ou ulcération récentes d'un mamelon précisent l'examen (**ESPIE et GORINS, 1995**). L'inspection des mamelons recherche une invagination ou une maladie de Paget. Cette lésion paranéoplasique eczémateuse est rare mais permet la détection précoce du cancer (**FROUGE et al., 1998**).

❖ Palpation :

Elle est réalisée, quadrant par quadrant, en position assise et couchée, en insistant sur les quadrants externes où siègent le plus souvent les tumeurs. Elle doit également concerner les zones « aveugles » en mammographie dont les quadrants supéro-internes et les sillons sous-mammaires (**FROUGE et al., 1998**). La palpation des aires ganglionnaires axillaires et sus-claviculaires s'effectuera mieux sur une femme en position assise, doigts en crochet.

3.2. Imagerie:

3.2.1. Mammographie:

La mammographie est la technique la plus efficace pour détecter des tumeurs de moins de 1,27 cm de diamètre. Il s'agit d'un examen radiologique durant lequel le sein est placé entre une plaque photographique horizontale et un tube émetteur de rayons X. La mammographie détecte les augmentations de densité cellulaire ainsi que les micro- calcifications (petits dépôts de calcium), témoins du développement d'une tumeur **(COUDERC et al. 2007)**.

3.2.2. Echographie:

L'échographie est une technique qui produit des images par ultra-sons **(COUDERC et al., 2007)**. Elle complète les renseignements fournis par la mammographie qui reste l'examen de première intention. C'est dans les zones de densité accrue que l'échographie apporte le plus de renseignements. L'expression échographique typique d'un cancer du sein est celle d'une lésion solide, hypoéchogène, plus ou moins hétérogène, à contours irréguliers et dont le grand axe est, en général, vertical par rapport à la peau. Une ombre postérieure est présente dans environ un tiers des cancers. Cependant, l'échographie dépend beaucoup de l'opérateur, elle ne visualise pas les foyers isolés de micro calcifications, elle est de spécificité médiocre dans les seins adipeux. Elle permet souvent de réaliser une ponction écho guidée **(ANDRIEU et COLONNA, 1997)**.

3.2.3. Doppler couleur:

L'échotomographie doppler à codage couleur allie la rapidité du doppler couleur à la haute précision du doppler pulsé. Les résultats obtenus sont très dépendants de l'appareil utilisé. Le doppler pulsé permet de calculer des index de résistance qui sont théoriquement effondrés en pathologie maligne. Le doppler couleur permet d'étudier la vascularisation des tumeurs mammaires. Leur présence au centre de la tumeur est évocatrice de malignité **(ANDRIEU et COLONNA, 1997)**.

3.2.4. Tomodensitométrie:

Par son absence totale de spécificité, elle ne présente aucune indication pour le diagnostic de la lésion elle-même. Son rôle est limité aux rares cas d'atteinte pariétale lorsque la lésion se situe dans le sillon sous-mammaire. Elle est intéressante pour les radiothérapeutes qui peuvent réaliser des dosimétries prévisionnelles (scanner hélicoïdal et reconstruction 3D à l'étude) **(ANDRIEU et COLONNA, 1997)**.

3.2.5. IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) :

L'IRM, en particulier après injection de gadolinium, a certainement une place actuellement dans l'étude des récidives et l'évaluation du suivi des plasties mammaires. Les micro-calcifications sont invisibles. La lésion elle-même est souvent de contours irréguliers à limites imprécises, polycycliques, spéculées (**ANDRIEU et COLONNA, 1997**).

3.2.6. Galactographie:

C'est l'opacification du galactophore par un produit iodé. Elle est indiquée devant tout écoulement uni-orificiel spontané ou provoqué. L'intérêt essentiel de la galactographie est le repérage préchirurgical du secteur drainé par le galactophore dans sa topographie et son étendue (**ANDRIEU et COLONNA, 1997**).

3.3. Cytologie :

On peut schématiquement distinguer deux types de prélèvements : **les prélèvements cytologiques** qui recueillent des cellules et ne donnent aucune information sur l'organisation des tissus et donc sur le type exact du cancer, et **les prélèvements histologiques** qui ramènent un fragment de tissu suspect. La cytoponction permet d'extraire d'une zone supposée pathologique du matériel cellulaire afin d'y rechercher la présence de cellules malignes. **La cytoponction à l'aiguille** est indiquée en cas de tumeur palpable suspecte, de lésion inflammatoire ou encore pour évacuer un kyste douloureux. **La cytoponction sur lésion non palpable** est possible mais nécessite d'être réalisée sous contrôle d'imagerie. Elle n'a d'insert qu'en cas de positivité (**LAUERIERE, 2006**). **Les micro-biopsies** peuvent être réalisées à l'aiguille Tru-Cut, par forage (drill biopsie) ou par une aiguille de gros calibre reliée à un système d'aspiration (mammotome), sous anesthésie locale. Trois à cinq micro-biopsies sont généralement réalisées, elles permettent l'analyse anatomopathologique des lésions et donc un diagnostic précis (**LAUERIERE, 2006**).

4. Traitement :

Le traitement du cancer du sein est un traitement multidisciplinaire. Il repose souvent sur une stratégie associant plusieurs traitements : La chirurgie, La chimiothérapie, La radiothérapie et L'hormonothérapie Cette stratégie est décidée en fonction du stade initial de la tumeur, de son état général, du bilan d'extension de la maladie et des facteurs histopronostiques de la tumeur (**VOOGD et al., 2001**).

Le traitement du cancer du sein a **deux buts**: d'une part contrôler la tumeur primitive et

les territoires ganglionnaires de drainage, c'est le traitement locorégional, d'autre part traiter une éventuelle dissémination infra-clinique à distance, c'est le traitement général.

4.1. Traitements locorégionaux :

4.1.1. Chirurgie :

La chirurgie reste l'acte principal qui permet d'enlever la tumeur, dans un grand nombre de cas, l'ablation du sein (mastectomie) peut être évitée et on enlève alors largement la tumeur(tumorectomie),en gardant le reste de la glande mammaire. Mais lorsqu'il s'agit d'une tumeur trop volumineuse ou multiple, la mastectomie devient nécessaire.

Le traitement par chirurgie doit répondre à trois conditions : une survie identique à celle obtenue par la mastectomie, un risque de récurrence locale faible et un résultat esthétique satisfaisant.

Ainsi, la chirurgie conservatrice est indiquée devant **(QUENTIN *et al.*, 2015):**

-  Lésion unifocale T1 ou T2 < 3cm
-  Tumeurs < 5cm si le rapport taille tumorale / volume mammaire le permet
-  Lésions bifocales (T1 ou T2 < 3cm) si elles sont dans le même quadrant et accessibles à une exérèse monobloc en limites saines

Ces indications peuvent même être élargies aux tumeurs > 5cm après chimiothérapie néo-adjuvante, la multifocalité et multicentricité, la radiothérapie irréalisable, et les tumeurs inflammatoires **(CLASSE *et al.*, 2010).**

La prise en charge chirurgicale doit être faite non pas en fonction de l'âge, mais en fonction des caractéristiques cliniques de la tumeur et du rapport entre taille tumorale et volume du sein, cependant, le souci esthétique est important chez la femme, cela explique l'orientation des patientes atteintes vers le traitement conservateur. **(VOOGD *et al.*, 2001).**

4.1.2. Radiothérapie :

La radiothérapie est un traitement qui utilise des rayons a haute énergie (rayon X) pour détruire les cellules tumorales et de les empêcher de se multiplier. Ce traitement est appliqué généralement après la chirurgie pour détruire d'éventuelles cellules tumorales résiduelles et pour diminuer le risque de récurrence locale (**ESPIE, 2001**) (**Figure 20**).

L'effet biologique des radiations ionisantes s'explique par la production des radicaux libres instables et chimiquement très réactifs qui induisent des coupures sur les brins d'ADN et donc à l'origine d'une mort cellulaire retardés (**ABAHSSAIN et al., 2010**).

La radiosensibilité est différente entre tissu sain et cancéreux, elle se traduit par la mort préférentielle des cellules tumorales. Ce traitement est appliqué sur le sein, si ce dernier n'a pas été enlevé ou sur la paroi après l'ablation complète du sein.

L'efficacité de la radiothérapie après une mastectomie est connu plus d'une quarantaine d'années. la réduction globale du nombre de récurrences locorégionales est de l'ordre de 60 à 70 % dans de nombreuses études (**NIELSEN et al., 2006 ; SAUTTER et al., 2008**).

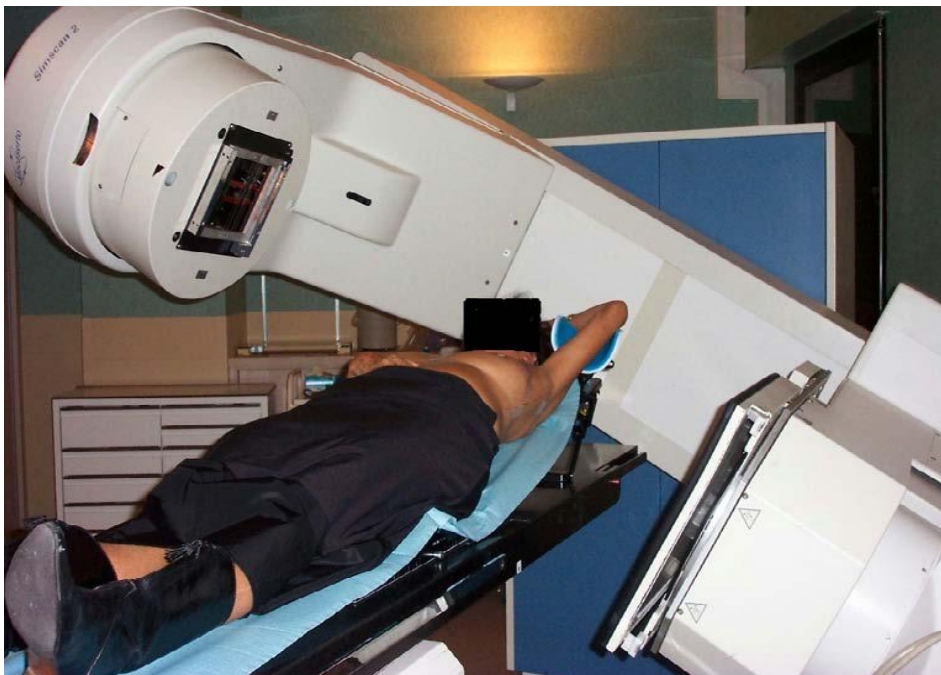


Figure 20: Radiothérapie externe du sein gauche par accélérateur linéaire chez une patiente cancéreuse (**BELHAFIANE, 2015**)

4.1.3. Curiethérapie :

C'est une technique de radiothérapie utilisant des rayons gamma émis par des sources radioactives scellées, introduites dans l'organisme afin d'y détruire des cellules cancéreuses (**Figure 21**).

La curiethérapie reste la meilleure technique d'irradiation pour délivrer une forte dose dans un petit volume surtout lorsque le contrôle local de tumeur est corrélé avec l'escalade de la dose. Dans le cadre du cancer du sein, sous réserve que la curiethérapie soit réalisée conformément aux règles d'implantation communément admises, les résultats en termes de taux de contrôle local demeurent excellents (forte dose) avec des taux de complications comparables, voire meilleurs, que ceux obtenus après radiothérapie externe (petit volume) (**CHAND *et al.*, 2013 ; QUERO *et al.*, 2014**).

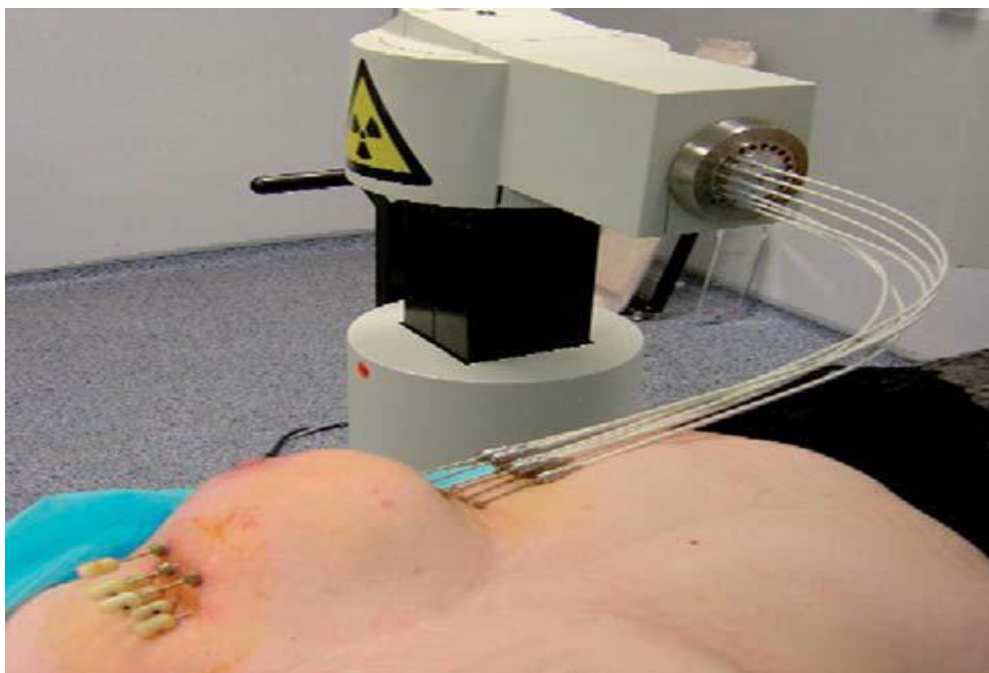


Figure 21: Irradiation partielle du sein par curiethérapie (**BELHAFIANE, 2015**)

4.2. Traitements généraux :

4.2.1. Hormonothérapie :

L'hormonothérapie est indiquée si le cancer du sein est hormono-dépendant, c'est-à-dire que les cellules tumorales présentent des récepteurs hormonaux **(RH)**, soit des récepteurs à l'œstrogène et/ou **(RE)** à la progestérone **(RP)**.

Plusieurs hormonothérapie sont proposés comme les antihormones qui sont des médicaments bloquants les récepteurs hormonaux sur les cellules tumorales, ou bien diminuant la synthèse naturelle de ces hormones. La principale anti-hormone utilisée en oncologie est un anti-œstrogène qui agit sur la liaison compétitive aux récepteurs ostrogéniques au niveau des cellules mammaires. Cette hormone augmente la durée de la phase **G1** du cycle cellulaire des cellules cancéreuses du sein en bloquant ainsi certaines cellules dans cette phase **(PIVOT et al., 2006)**.

- **En post-ménopause :** il est indiqué de traiter par des anti-aromatases qui sont des médicaments agissant en inhibant la conversion des stéroïdes surrénaliens en œstrogène dans les tissus périphériques.
- **En pré-ménopause :** la suppression de la production d'œstrogènes des ovaires s'effectue par l'ablation chirurgicale ou par radiothérapie. Actuellement par un traitement chimique (agoniste de LH-RH) qui bloque la fonction des ovaires pendant une durée déterminée **(ANONYME, 2012)**.

❖ Les anti-œstrogéniques :

Ce sont médicament de référence très utilisé en oncologie, il s'agit des inhibiteurs compétitifs des œstrogènes (ex : **Tamoxifène**) au niveau des récepteurs ayant une affinité plus importante, le récepteur nucléaire se lie préférentiellement aux anti-œstrogènes car ces derniers possèdent une affinité quatre fois plus forte que les œstrogènes natifs pour ces récepteurs **(PUHALLA et al., 2009)**.

❖ Anti aromatises :

L'anti-aromatises agissent en inhibant l'aromatisation périphérique des androgènes en œstrogène, car après la ménopause, les androgènes d'origine surrénalienne (androstenedione et testostérone) sont convertis en œstrogènes par l'aromatase présente dans le foie, le muscle, le follicule pileux, le tissu adipeux et les cellules tumorales.

Les anti-aromatases inhibent cette activité, elles ne sont pas indiquées chez la femme non ménopausée (**PUHALLA *et al.*, 2009**).

Il existe deux types d'anti-aromatases de troisième génération : l'inhibiteur stéroïdien irréversible (**exémestane**) et les inhibiteurs non stéroïdiens réversibles (**létrozole et anastrozole**). Les deux molécules sont considérées comme équivalentes en efficacité et en profil de toxicité qui sont utilisées en traitement adjuvant et en traitement des formes avancées ou métastatiques chez la femme ménopausée, après échec ou intolérance aux anti-œstrogènes (**MADELAINE et FAURE, 2003**).

Nous devons noter que la molécule la plus utilisée est l'Aminoglutétimide (**Orimétène**) qui est l'anti-aromatase de première génération, il est préférable de l'associer systématiquement à l'hydrocortisone compte tenu de l'effet anticorticosurrénalien. Les effets secondaires de cette molécule surviennent souvent en début de traitement et ils sont d'ordre osseux (**ostéoporose**), ou à type rashs cutanés et de nausées.

❖ Fulvestrant :

Il est indiqué dans le traitement du cancer du sein, localement avancé ou métastatique, chez la femme ménopausée possédant des récepteurs aux œstrogènes positifs. Il est également prescrit en cas de récurrence pendant ou après un traitement adjuvant par un anti-œstrogène ou de progression de la maladie sous traitement par anti-œstrogène.

Plusieurs études ont montré l'équivalence d'efficacité avec l'**exémestane** après échappement à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien, ainsi que l'équivalence d'efficacité en deuxième ligne métastatique avec l'**anastrozole** (**MAURIAC *et al.*, 2003 ; CHIA *et al.*, 2008**)

4.2.2. Chimiothérapie :

La chimiothérapie traite l'ensemble du corps avec une combinaison de médicament contre le cancer. Son but est de détruire les cellules cancéreuses qui se seraient propagées du sein dans le sang. Les médicaments pourront être administrés par une injection intraveineuse (**IVD**) par perfusion ou sous forme de comprimés. On peut résumer les objectifs de traitement de la chimiothérapie comme suite :

- ✚ Eradiquer les micro-métastases et ainsi prévenir le risque de rechute.
- ✚ Réduire les tumeurs de grande taille grâce à la chimiothérapie néo-adjuvante et ainsi augmenter les possibilités d'un traitement conservateur.

Ce traitement peut être administré en deux périodes :

- ❖ **Avant la chirurgie** : On parle de **chimiothérapie néo-adjuvante** dans laquelle la décision du traitement dépend de la taille de la tumeur et de sa localisation dans le sein, ses avantages théoriques reposent sur différentes hypothèses : **(DIERAS et al., 2002)**.
 - ✚ Action plus rapide sur la croissance des micrométastases, ce qui devrait entraîner une augmentation de la survie des patientes.
 - ✚ Réduction du volume tumoral, ce qui donnerait la possibilité d'augmenter le taux de conservation mammaire et d'opérer les tumeurs initialement inopérables.
 - ✚ Evaluation de la réponse tumorale in vivo.
 - ✚ Ainsi, la CTH néo-adjuvante est indiquée pour les tumeurs classées T4 et/ou N2-N3, pour les tumeurs T2/T3 et N0/N1 en vue d'un traitement conservateur et pour les tumeurs inflammatoires.
- ❖ **Après la chirurgie** : On parle de **chimiothérapie adjuvante** qui se base sur les caractéristiques de la tumeur et l'atteinte ou non des ganglions axillaires **(ANONYME, 2007)**.

La chimiothérapie adjuvante a essentiellement pour but de réduire le risque d'extension métastatique. La décision de chimiothérapie reposera d'une part sur l'évaluation de ce risque au vu des facteurs histopronostiques, et d'autre part sur l'état général de la patiente et la présence éventuelle de comorbidités qui pourraient contre-indiquer ce traitement **(GUNTER et SIBYLLE, 2015)**.

Ces facteurs histopronostiques déterminants pour l'indication de chimiothérapie sont :

- ✚ Taille de la tumeur
- ✚ Grade SBR
- ✚ Statut des récepteurs hormonaux
- ✚ Statut HER2
- ✚ Indice de prolifération (en particulier Ki67)
- ✚ Statut ganglionnaire

4.3. Traitements ciblés :

4.3.1. Traitement du récepteur HER2 :

Dans le cas de la surexpression de l'oncogène HER2, il est indispensable de traiter avec des anticorps monoclonaux qui peuvent bloquer ces récepteurs. Un anticorps monoclonal humanisé est identifié qui vise sélectivement le domaine extracellulaire du récepteur **HER2** en le bloquant. Ce médicament est le plus souvent associé à une chimiothérapie pour améliorer le pronostic du cancer (**SPIRIG et al., 2008**).

HER est un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase. A l'exception d'**HER2**, les autres membres de cette famille (HER 1, 3 et 4) ont des ligands connus. Leur homo ou hétéro-dimérisation permet l'activation de voies de signalisation intracellulaires (PI3K / Akt / mTOR et MAPK) impliquées dans la prolifération, la migration et l'apoptose cellulaire. HER2 est surexprimé dans 20 à 25% des cancers mammaires (**UNTCH et al., 2010**).

❖ **Transtuzumab :(Herceptin)**

Le **Trastuzumab** est le premier anticorps développé ciblant HER2 et ayant reçu une autorisation de mise sur le marché (**AMM**) en adjuvant et néo-adjuvant pour une durée totale de traitement d'un an, ainsi qu'en phase métastatique, cet anticorps se dirige contre le domaine extracellulaire du HER2 en le bloquant. En association avec la chimiothérapie(**le Paclitaxel**) le taux de réponse objective passe de 25% (**le Paclitaxel seul**) à 57% (**le Paclitaxel + Herceptine**). L'intérêt du trastuzumab a été mis en évidence par 2 études principales avec des gains en termes de réponse histologique et survie sans récurrence (**BUZDAR et al., 2007 ; GIANNI et al., 2010**).

4.3.2. Traitement anti-angiogénique :

Les cellules tumorales secrètent des facteurs stimulant la vascularisation de la tumeur et favorisant ainsi sa croissance. Le facteur principal est dénommé **VEGF** (Vascular Epithelial Growth Factor).il est indiqué de traiter par un médicament qui peut bloquer ce facteur et inhiber aussi la vascularisation de la tumeur. Des études ont mentré l'intérêt d'associer ce médicament à des chimiothérapies a base de taxane (**DANSEREAU et FERRON, 2006**).

1. Objectif de l'étude

Le cancer de sein est devenu un problème majeur de la santé publique qui correspond à une affection fréquente et qui prend de l'ampleur menaçant ainsi des milliers de patientes dans le monde notamment celle prédisposées (antécédents personnels et familiaux).

Le but de notre étude est d'analyser les différentes données épidémiologiques, anatomo-pathologiques, et pronostic pour en tirer des conclusions caractérisant l'identification des facteurs de risque ainsi la prise en charge des patients atteints.

2. Matériels et méthodes

2.1. Matériel

Cette étude représente une contribution à la connaissance du cancer de sein et de son incidence dans la wilaya de Tizi-Ouzou, il s'agit d'une étude rétrospective concernant des données recueillies à partir des dossiers des patients consultants et/ ou hospitalisés au service d'oncologie médicale du centre Hospitalo- Universitaire de Tizi-Ouzou (Hôpital Belloua).

Notre étude est réalisée sur **17** Mois (allant de (**1^{er} Janvier 2017- 1^{er} Mai 2018**), et d'après le registre du service nous avons dénombré **1612** cas du cancer dont **412** cas ont un cancer de sein, les **1200** autres sont représentés respectivement par : cancer du Colon-rectal, poumons, prostate chez l'homme, vessie, estomac....

Remarque

On signale que les dossiers des **412** cas du cancer du sein ne sont pas tous disponibles, il y'a eu un manque des dossiers pour des raisons inconnues.

Certaines fiche de renseignements sont incomplètes pour certains paramètres, c'est la raison pour laquelle nos effectifs sont différents d'un paramètre a un autre, pour cela, nous avons signalé devant chaque tableau l'effectif considéré.

2.2. Méthode

Concernant les cas de la néoplasie du sein, nous avons eu accès aux dossiers des patients atteints dont nous avons tenu compte de toute les informations notés sur chaque dossier a savoir : les numéro des dossiers, la région, le sexe, l'âge, leur poids, taille, l'adresse des patients et leur contact ainsi que les pathologies associées.

Des lettres d'orientation établis par les médecins traitants et une fiche de renseignements remplie par un médecin de service, cette fiche nous renseigne sur les caractéristiques des patients en principe :

- ✓ Caractéristiques générales et sociales (nom, prénom, âge, adresse, situation familiale....).
- ✓ Antécédents personnels (physiologique, médicaux, chirurgicaux) et familiaux
- ✓ Contexte hormonal au moment du diagnostic : traitement substitutif hormonal, statu ménopausique.
- ✓ L'âge de la ménarchie, du mariage et de la première grossesse.
- ✓ Localisation anatomique de la tumeur, unilatérale ou bilatérale.
- ✓ Localisation anatomopathologique des tumeurs types histologique, taille et grade de Scarff bloom Richardson (**SBR**), nombre de ganglions métaplasiques.
- ✓ Les organes touchés par les métastases à distance.
- ✓ La surexpression de l'oncogène **HER2**, la présence des récepteurs hormonaux (**RP et RO**).

Les représentations graphiques (tableaux et figures) des résultats obtenues ont été réalisées en utilisant le logiciel **Microsoft Office Excel 2007**, en outre, les fréquences saisies ont été calculées à partir des effectifs pris en considérations dans chaque paramètre étudiés.

3. Résultats et discussions

Les patients atteints du cancer du sein ont été pris en charge au service d'oncologie médicale pour subir différents mode thérapeutiques principalement la chimiothérapie, nous avons consulté les dossiers de ces patients pour mener notre étude rétrospective.

Les résultats obtenus sont présentés dans les différents tableaux et figures selon les paramètres considérés a savoir : les régions , le sexe , le sein atteint , IMC, âge de la ménarche et de la ménopause, l'année d'admission au service d'oncologie , tranches d'âge , pathologies associées ,antécédents familiaux, type histologique de la tumeur , présence ou absence de métastase , récepteurs hormonaux , surexpression de l'oncogène **HER2** , classification **SBR** , la mesure « **T** » et la classification **TNM**.

3.1. Fréquence du cancer du sein selon les régions de la wilaya de Tizi-Ouzou.

Concernant la répartition géographique, les résultats présentés dans le tableau 2 montrent que 22.05% des patients atteints du cancer du sein sont de la région de Tizi-Ouzou ville (Centre).

Tableau 2: Fréquence du cancer du sein selon les régions de la wilaya de Tizi-Ouzou

Région	Effectifs	Fréquences (%)
Tizi Ouzou Ville	82	22,05
Azazga	30	8,22
Draa El Mizene	29	8,05
DBK	27	7,44
Ouadhia	24	6,32
Ain El Hamam	23	6,35
Ouagnoune	21	5,87
Larbaa Nath Irathen	20	5,59
Tigzert	19	5,28
Beni Douala	17	4,71
Bouzeguen	15	4,46
Boughni	14	3,80
Mekla	14	3,80
Azeffoun	12	3,16
Hors wilaya	10	2,77
Maatkas	7	1,91
TOTAL	364	100%

Les patients originaires d’Azazga et de Draa El Mizane occupent des fréquences avoisinantes qui sont de 8,22% et 8,05% et les patientes natives de Draa Ben Khada, Ain El Hammam et des Ouadhias représentent respectivement 7,44%, 6,35% et 6,32%, la faible fréquence est occupée par des patientes venant de la région de Maatkas avec 1.9%. A partir de ces résultats, on constate une répartition inégale du cancer du sein u niveau de la wilaya (figure 22).

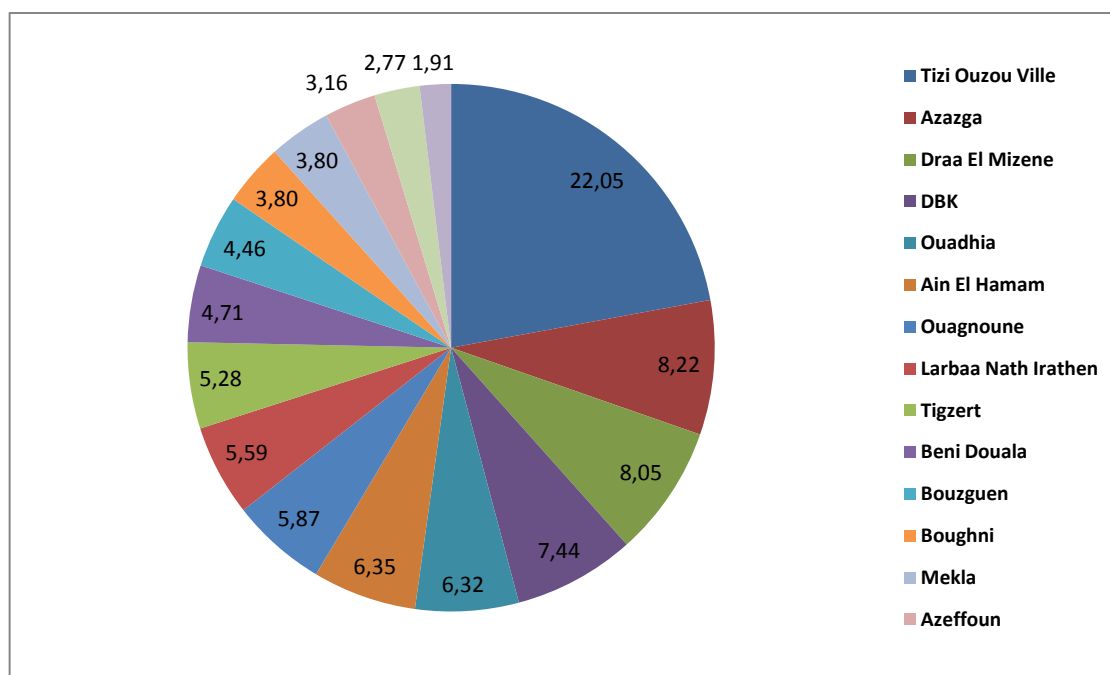


Figure 22: Répartition des patients cancéreux selon les régions de Tizi-Ouzou

3.2 .Fréquence du cancer de sein par rapport aux autres types de cancers

D'après notre étude, le cancer de sein est présenté comme une pathologie importante dans le service d'oncologie du CHU de Tizi-Ouzou avec une fréquence de 25,56% sur l'ensemble des cas des cancers.

Les autres types de cancers (74.44%), concernent principalement le colon-rectum, poumons, prostate chez l'homme, vessie, estomac... (Figure 23)

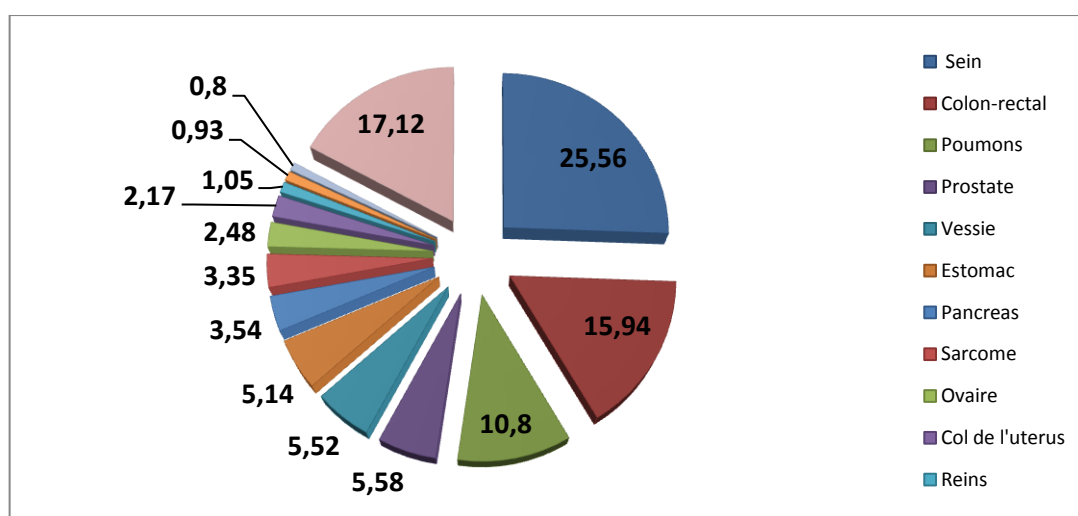


Figure 23: Les types de cancers recensés au niveau du service d'oncologie du CHU de Tizi-Ouzou.

Nos résultats sont comparables à ceux obtenus dans le même service en 2013 par **EDJEKOUANE et MOHAMMED ARAB** avec une fréquence de 25.05%. Ces taux sont considérablement inférieur à celui obtenu à Constantine en 2010 et qui est de 43.3% (**ANONYME, 2010**).

3.3. Répartition des patients en fonction des périodes

D'après les résultats ainsi montrés dans le tableau ci-dessous, nous constatons que les fréquences de la néoplasie du sein sont approximativement semblables sur les trois semestres étudiés, elles représentent 34.95% des cas diagnostiqués durant le 1^{er} semestre de l'année

Tableau 3: Répartition des patients en fonction des périodes

Périodes de temps	Effectifs	Fréquences (%)
De janvier à juin 2017	144	34,95
De juillet à décembre 2017	147	35,65
De janvier à mai 2018	121	29,36
Total	412	100%

Sur le nombre de cas recensés (412), nous constatons que les fréquences de la néoplasie du sein sont approximativement semblables pour les deux semestres de l'année 2017 (35%) (Tableau 3), alors qu'on enregistre une diminution de la fréquence de ce type de cancer au cours du premier semestre 2018 (29, 3%). Ces chiffres indiquent que la prévalence du cancer de sein dans la région de Tizi Ouzou est en régression comparé aux données de 2017 (figure 24).

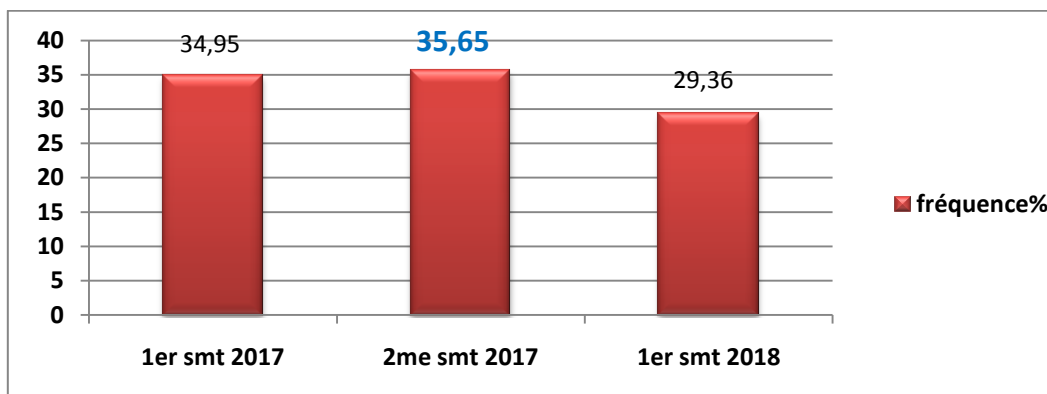


Figure 24: nombre de cas enregistrés sur la période (2017-2018)

3.4. Répartition des patients selon les tranches d'âge

La Figure10 représente la répartition des patients atteints du cancer de sein par tranche d'âge.

A partir de ces données, nous constatons que les fréquences du cancer du sein les plus importantes sont comprises entre les deux classes d'âge de **(40-49) et (50-59)**, avec **31,56 % et 31,84% respectivement**.

Le nombre de cas recensés dans la tranche d'âge située entre **(30 et 39) ans** est de **51** avec une fréquence de **14,24%**. Ces valeurs importantes seraient du au fait, que ces patients présentent des facteurs de risques a savoir : antécédents familiaux et personnels, tels que la présence de kyste bénin non traité, de ménarchie précoce ou encore de mariage tardif.

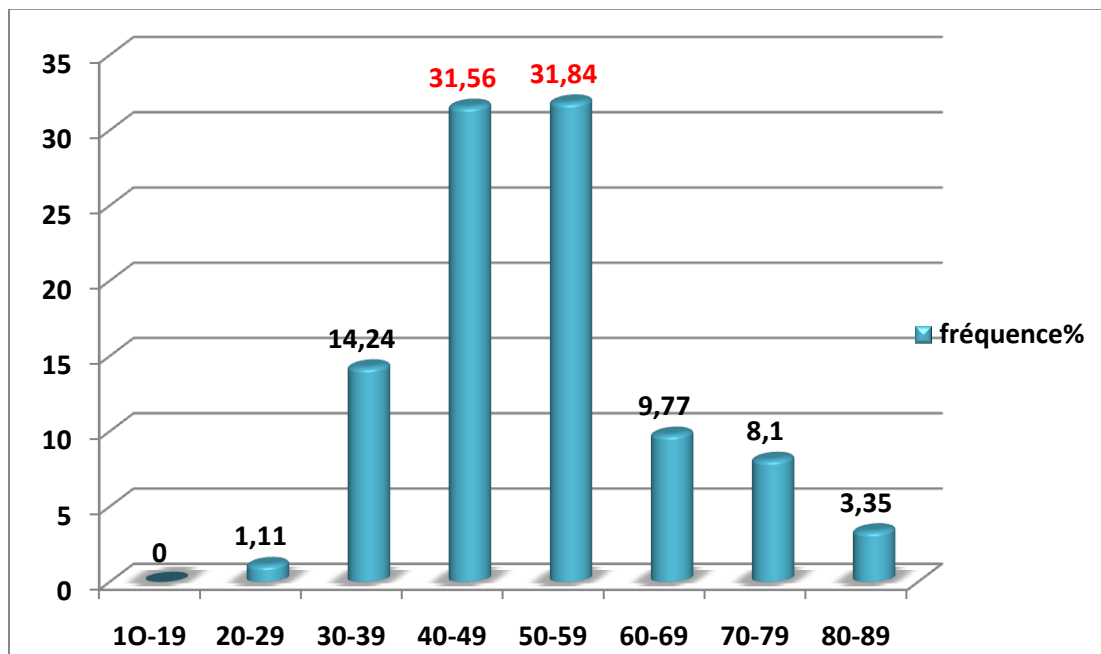


Figure 25 : Répartition des patients atteints de cancer du sein en fonction de l'âge.

Les fréquences élevées calculées chez les patients âgés de **(40 à 59) ans** pourraient être expliquées par une ménopause tardive, qui constitue un facteur de risque pour développer un cancer de sein. Ceci est associé au fait que la densité de la glande mammaire est moins importante à cet âge, justifiant aussi l'examen (mammographie) demandé pour les patientes à partir de 40 ans pour le dépistage (NKONDJOCK., PARVIZ GHADIRIAN, 2005).

Les faibles effectifs mentionnés pour les tranches d'âges **(10-19) et (80-89)** montrent que ces tranches d'âges extrêmes sont moins touchées par la néoplasie du sein, en effet :

Si le cancer du sein chez la femme jeune (**10-19 ans**) est rare, quand il existe, il est plus agressif car les cellules sont plus proliférantes, plus actives, plus jeunes, néanmoins la fréquence nulle enregistrée est peut être due à une faible activité hormonale ovarienne. Concernant les patientes âgées de (**80-89 ans**), le cancer de sein est d'autant plus faible en raison de l'absence de l'activité ovarienne (réserve ovarienne totalement épuisée), récemment il a été démontré que le risque de cancer du sein décroît avec l'involution du lobule et plus précisément qu'il était proportionnel au nombre d'acini par lobule et à la taille des lobules (MCKIAN *et al.*, 2009).

3.5. Répartition des patientes selon l'âge de la ménarche

L'âge de la ménarche a été précisé chez 227 patientes. 204 d'entre elles ont eu une ménarche à un âge > 12 soit 62,19% du total des cas, alors que 23 patientes seulement ont eu leurs à un âge ≤ 12 soit 7,01% (**tableau 4**).

Tableau 4: Répartition des patientes selon l'âge de la ménarche

Age de la ménarche	Effectifs	Fréquences (%)
≤ 12 ans	23	7,01
> 12 ans	204	62,19
Non précisé	101	30,79
Total	328	100

Ces résultats diffèrent avec la théorie apportée par **Key et al. (2001)**, qui montrent que la survenue des premières règles avant l'âge de 12 ans augmente le risque du cancer du sein. Le fondement biologique de cette association correspond à l'exposition précoce et prolongée à l'imprégnation hormonale qui existe durant la période d'activité des ovaires. Cette exposition est considérable lorsque les cycles menstruels sont réguliers.

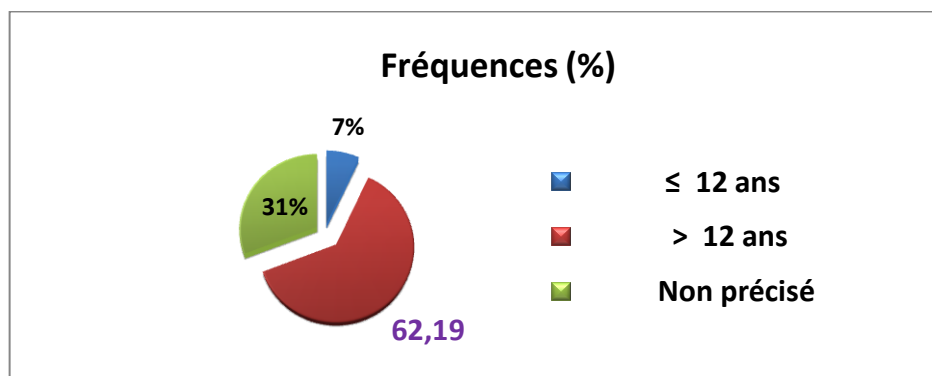


Figure 25: Répartition des patientes selon l'âge de la ménarche

3.6. Répartition des patients selon les pathologies associées

L'analyse des données concernant la relation entre le cancer du sein et les différentes pathologies des patients recensées dans leurs dossiers montre que la majorité des patients (282) inscrit sont indemnes de maladies associées au cancer de sein, représentant 68,4% (figure 26). Par ailleurs, un effectif non négligeable qui est de 130 patients ont des affections variantes associées au cancer de sein qui diffèrent d'une patiente à une autre et d'un état à un autre (31,6%).

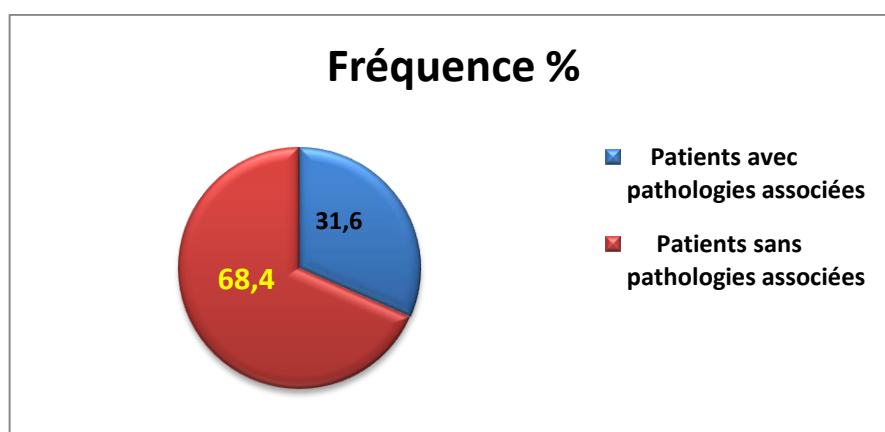


Figure 26: Répartition des patients selon l'association ou pas d'autres pathologies

La classification graduelle des différentes pathologies a été réalisée selon la fréquence des patients atteints. Le tableau 5 ci-dessous montre la répartition des différents types de pathologies associées aux patients atteints de cancer de sein.

Tableau 5: types de pathologies associées aux patients atteints de cancer de sein

Types de pathologies	Effectifs	Fréquences (%)
Hypertension artérielle (HTA)	59	28,92
Diabète (types I & II)	40	19,61
Dysthyroïdie	39	19,12
Cardio-vasculaire	8	3,92
Colon	4	1,96
Mastite	9	4,41
Arthrose	10	4,9
Rhumatisme	4	1,96
Neurologique	7	3,43
Voies Génitales	5	2,45
Maladie de Paget	1	0,49
Autres	18	8,82
Total	204	100

L'hypertension artérielle est recensée chez de nombreuses patientes atteintes du cancer de sein avec une fréquence de 28,92%, suivi du diabète (**types I & II**) et de la Dysthyroïdie avec des fréquences comparables de 19,61 % et 19,12%.

Les patientes atteintes de la maladie de Paget associé au cancer du sein représentent fréquence la plus faible (0,49%). D'autres types de pathologies sur les patientes sont signalés avec une fréquence de 8,82%, ce qui reflète la diversité des affections acquises.

3.7. Répartition des patients selon les antécédents familiaux

Un recensement a été réalisé à partir certains dossiers ou nous avons récolté des informations chez 147 patientes concernant l'existence d'un parent proche affecté d'un type de cancer donné (tableau 6).

Tableau 6: Répartition des patientes selon les antécédents familiaux

Antécédents familiaux	Effectifs	fréquence(%)
Cancer du Sein	77	52,38
Cancer du poumon	8	5,44
Cancer colon-rectum	12	8,16
Cancer de Sang	3	2,04
Cancer Cérébral	5	3,04
Cancer Génital	11	7,48
Cancer Hépatique	6	4,08
Non identifié	8	5,44
autres	17	11,51
Total	147	100

Après l'analyse des résultats montrés ci-dessus dans le tableau 9, nous constatons qu'un antécédent familial d'un cancer de sein a été retrouvé chez 77 patientes soit 52,38%des cas, suivi des cancers colon-rectum et voies génitales pour un fréquence% de 7,48 à 8,16% respectivement. Par ailleurs nous avons noté une proportion répartie sur autres types de cancer et cela pour une estimation de11, 51% (figure27).

Les patientes présentant un cancer du sein font état d'une histoire familiale dans 20 à 30% des cas.

Un antécédent matri ou patrilinéaire du cancer du sein augmente le risque ultérieur de développer un cancer du sein. Le risque est d'autant plus important que l'antécédent familial est apparu jeune, qu'il est bilatéral ou qu'il s'est déclaré chez une parente de 1er degré (sœur, mère, fille) (LA VECCHIA et al., 2011)

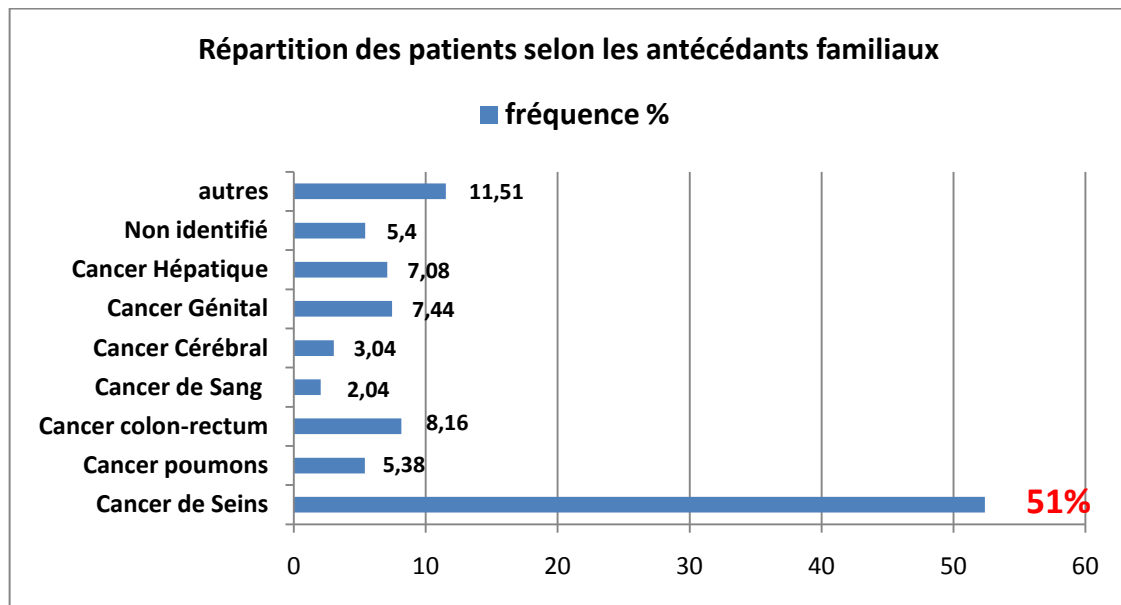


Figure27: Répartition des patientes selon les antécédents familiaux

3.7. Répartition des patients en fonction du sexe

Concernant la répartition des malades en fonction du sexe, nos résultats sont représentés dans le tableau 7. D'après nos résultats, le sexe féminin est le plus touché avec une fréquence de 99,27%, soit un effectif de 409 patientes parmi les 412 recensés. Cependant de sein n'est pas fréquent chez l'homme, il ne représente que 0,72%.

Tableau 07: Répartition des patients atteint du cancer du sein en fonction du sexe

sexe	Effectifs	Fréquence (%)
Féminin	409	99,27
Masculin	3	0,72

Ces résultats sont similaires à ceux obtenus par MAHNANE et al. (2012) et RAHARISOLO VOLOLONANTENAINA et al. (2002) à Madagascar, qui signalent respectivement que 96,92% et 95% des cancers du sein touchent les femmes.

Cette fréquence élevée s'expliquerait par le facteur hormonal (progestérone et œstrogène) qui varie de la puberté à la ménopause, ainsi que l'utilisation de contraception hormonale pendant longtemps

3.8-Répartition des patients en fonction du sein atteint

Les résultats obtenus sur la répartition des patients en fonction du sein atteint sont illustrés dans le tableau8.

Tableau 08: Répartition des patients en fonction du sein atteint.

Sein atteint	Effectifs	Fréquence (%)
Droit	152	46,06
Gauche	172	52,12
Droit + Gauche(Bilatéral)	6	18,12
Total	330	100

D'après ces résultats, le sein gauche serait plus touché que le sein droit, car parmi 330 cas étudiés, 52,12% des cas de cancers se localisent dans le sein gauche et 46,06% dans le sein droit. Ces résultats sont similaires à ceux obtenus par **BEN AHMED et al. (2002)** qui constatent que **52%** des tumeurs touchent le sein gauche et **46.5%** touchent le sein droit, seulement **1.5%** des cas où les deux seins sont atteints (bilatéral).

3.9-Répartition des patients selon les types histologiques

La figure28 résume la répartition des patients selon les types histologiques. Les résultats ci-dessous montrent que le carcinome canalaire infiltrant est le plus fréquent (**80,44%**), résultats similaires à ceux signalés par **CHEVALLIER, (2000)** avec une fréquence de **78,82%**, ainsi que celle obtenue par **ABADIE et al. (2002)** qui est de **83,5%**, suivi par le carcinome lobulaire infiltrant avec une fréquence de **7,82%**. Le carcinome canalaire in situ est décrit en 3ème position avec une fréquence de **4,18%**.

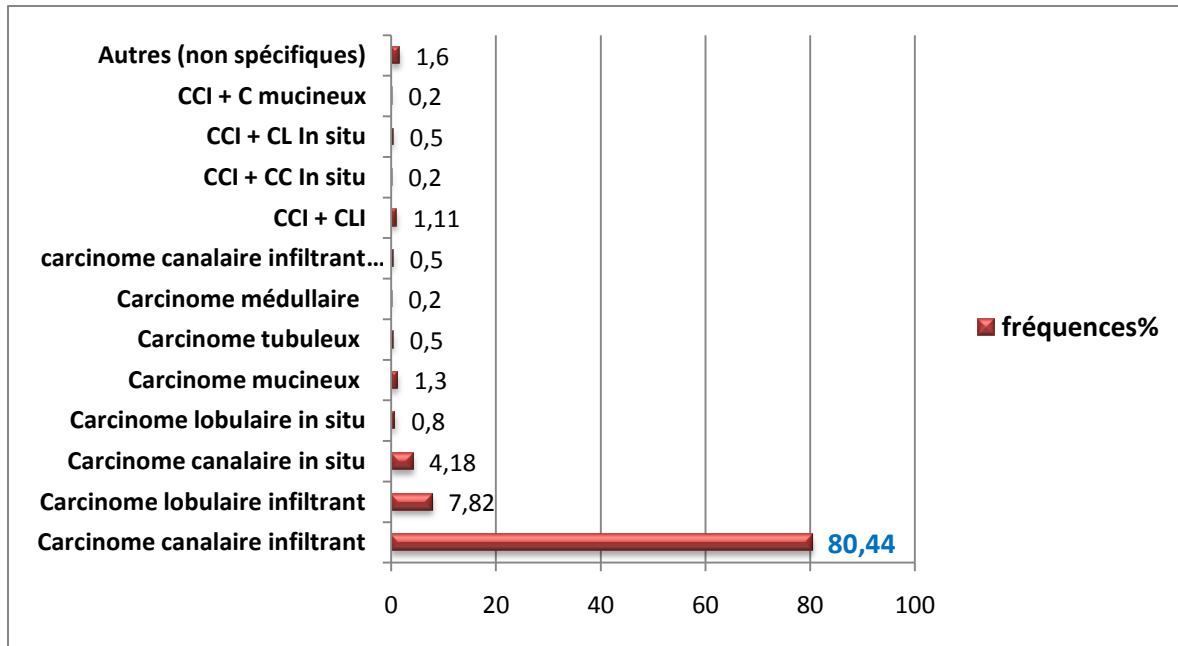


Figure 28: Répartition des patients selon les types histologiques

Pour les autres types histologiques, ils sont plus rares et représentent des fréquences basses qui se situent entre **1,6 – 0,2%**. Le carcinome médullaire représente **0,2%**, ce résultat est inférieur à celui enregistré par **TAVASSOELI et al. (2003)** qui varie de **1 à 7%**.

La fréquence élevée du carcinome canalaire infiltrant peut s'expliquer par le diagnostic tardif des patientes.

3.10. Répartition des types histologiques en fonction des tranches d'âge

La répartition des types histologiques en fonction des tranches d'âge est représentée dans le tableau suivant :

Tableau 09: Répartition des types histologiques en fonction des tranches d'âge

	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89
Carcinome canalaire infiltrant (CCI)		04	34	90	96	31	26	07
Carcinome lobulaire infiltrant (CLI)			05	11	09	02	01	
Carcinome canalaire in situ (CCIS)			02	07	03	02		01
Carcinome lobulaire in situ (CLIS)			01	01	01			
Carcinome mucineux (CM)			02	01			01	01
Carcinome tubuleux (CT)			02					
Carcinome médullaire (CM)					01			
carcinome canalaire infiltrant polymorphe (CCIP)			01		01			
CCI + CLI			02					02
CCI + CC In situ				01				
CCI + C mucineux							01	
CCI + CL in situ					02			
Autres (non spécifiques)			02	02	01			01
Total		4	51	113	114	35	29	12

Le carcinome canalaire infiltrant est le carcinome le plus fréquent, il concerne toutes les tranches d'âge mais avec une inégalité remarquable, puisque les tranches d'âge les plus touchées sont celles de **(40 – 49) et (50 – 59) ans**, ceci pourrait être expliqué par la ménopause (pré et ménopause tardive). Le mécanisme par lequel la ménopause tardive augmente le risque du cancer du sein semble le fait d'une production prolongée des hormones ovariennes.

3.11. Répartition des patients en fonction la classification SBR

La répartition des patients en fonction la classification SBR est résumée dans le tableau14 et la figure29

Tableau 10: Répartition des patients en fonction la classification SBR

Classification SBR	Effectifs	Fréquence (%)
Grade I	32	10,67
Grade II	191	63,66
Grade III	77	25,66
Total	300	100%

Parmi les 300 dossiers inscrits où sont enregistré les grades histologiques, 63,66% des tumeurs du sein sont de grade II, les grades I et III représentent respectivement 10,67 et 25,66% (figure29).

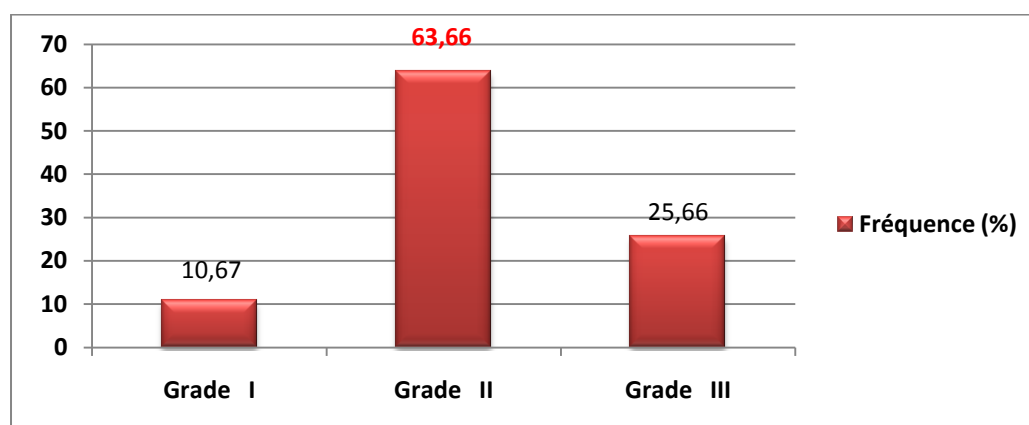


Figure29: Répartition des patients en fonction de la classification SBR.

Ces résultats sont comparables à ceux obtenus par **BERRADA et al. (2007)** au Maroc où le grade I était retrouvé dans 10% des cas, le grade II dans 62% et le grade III dans 28% des cas. À travers ces données, nous constatons que les grades II et grade III sont les plus dominants.

3.12-Répartition des patients en fonction de la présence ou de l'absence de métastases

Parmi les 170 cas recensé, 22,35% des patients présentent un état métastatique, ceci peut être expliqué par la consultation tardive des patients à cause du manque de dépistage et de sensibilisation. Ces résultats rejoignent ceux de **PIVOT et al. (2006)** qui affirment que 20 à 40% des cancers du sein sont métastatiques.

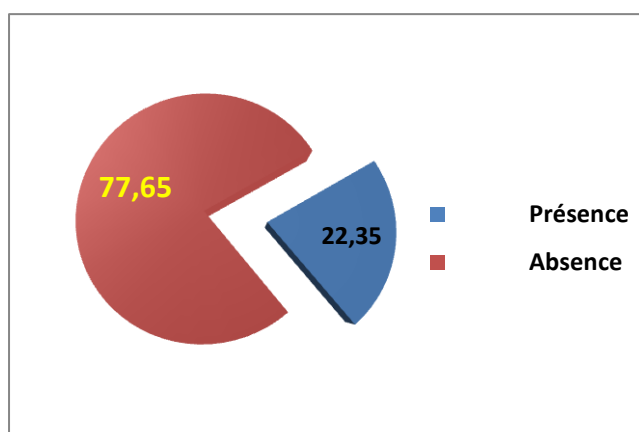


Figure30: Répartition des patients en fonction de la présence ou de l'absence de métastases.

3.13. Répartition des patients selon les types de métastases

Parmi les dossiers traités, seulement 54 présentent des informations sur les localisations des tumeurs secondaires (métastases). Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau15.

Tableau 11: Répartition des patients selon les types de métastases.

Types de métastases	Effectifs	Fréquences (%)
Osseuses	25	46,3
Pulmonaires	12	22,22
Hépatiques	9	16,67
Cutanées	4	7,41
Encéphaliques	1	1,85
Pleurales	1	1,85
Non identifiées	2	3,7
Total	54	100

Nos résultats sont comparables à ceux obtenus par **CABARROT (2000)** qui rapportent 31% des cancer de l'os à, 19% pour les cancers des Poumons , 9% pour le Foie, 7% pour la, peau et 12% pour les plèvres.

Plusieurs organes sont atteints avec des proportions inégales, qui serait due au fait que les cellules cancéreuses préfèrent atteindre primordialement la structure osseuse ainsi que les poumons puis les autres organes cités précédemment.

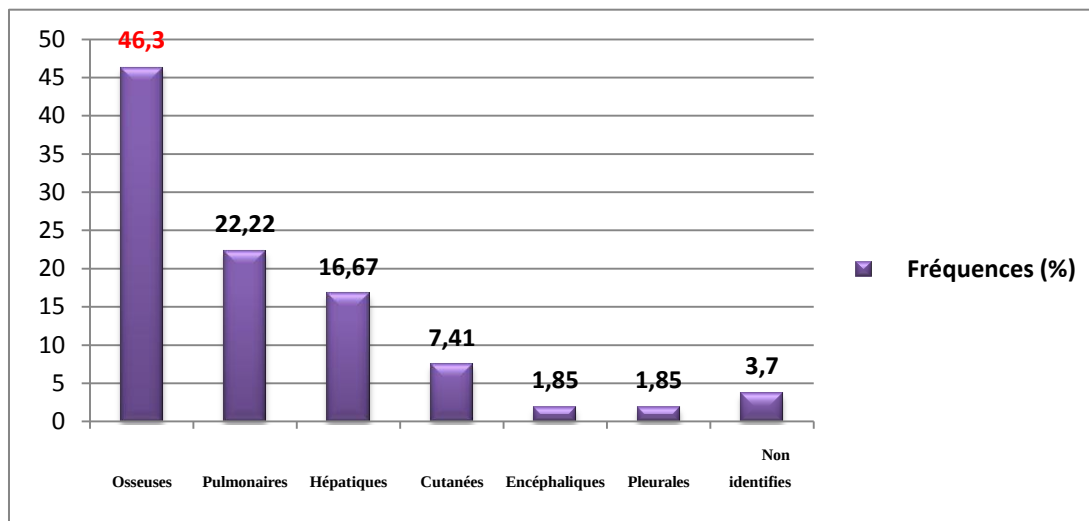


Figure31: Répartition des patients selon les types de métastases.

3.14. Répartition des patients en fonction de la TNM

Dans notre série, les tumeurs classées **T2** étaient prédominante avec un taux de **42.94%**, suivie des tumeurs **T4 (T4a, b, c, d)** ou sa valeur est de **32.92%**. Contrairement de la **T1** qui ne présente que **15.88%**, la classe **T3** venant en dernier avec une proportion de 8.23%, ces résultats peuvent être dues au diagnostique tardif des patientes atteintes (absence de dépistage précoce) et le manque de visite médicale.

Tableau12: Répartition des patients en fonction du grade tumoral « T »

	T1	T2	T3	T4a	T4b	T4c	T4d	Total
Effectifs	27	73	14	7	22	6	21	170
Fréquences (%)	15,88	42,94	8,23	4,11	12,94	3,52	12,35	100

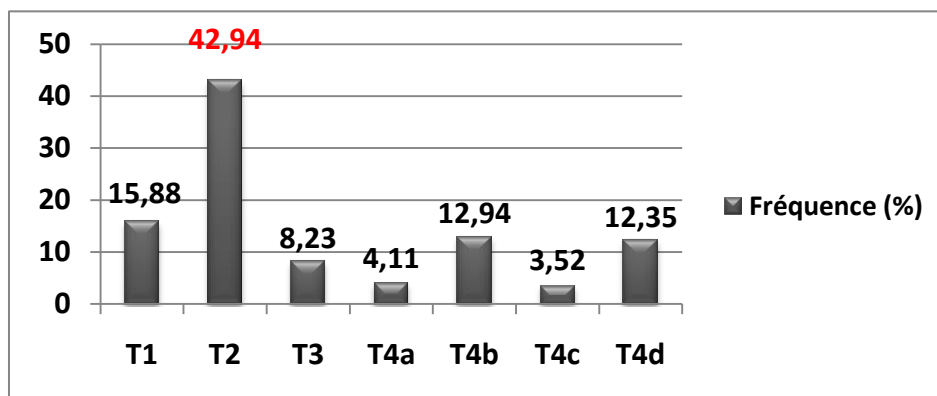


Figure.32: Comparaison du «T» de la classification **TNM** entre les séries

✚ Répartition des patients selon l'envahissement ganglionnaire « N »

Le curage ganglionnaire a été réalisé chez toutes les patientes, respectivement **52.23%** des patientes avaient des ganglions non envahis **N0**. Les métastases ganglionnaires étaient classées en **N1** chez de nombreuses patientes, soit **30%** des cas recensés, l'envahissement ganglionnaire **N2** est retrouvé chez **13.32%** des patientes, alors que le **N3** ne représente que **4.11%**.

Tableau13: Répartition des patients en fonction du grade ganglionnaire « N »

	N0	N1	N2	N3	Total
Effectifs	89	51	23	7	170
Fréquences (%)	52,23	30	13,52	4,11	100

Les formes **N0** et **N1** étaient plus fréquentes chez la femme jeune (**de moins de 40ans**) selon plusieurs auteurs tels que **BOUFETTAL(2010)** qui a obtenu **47%** pour **N0**, et **35%** pour la catégorie **N1**, ce qui concorde avec nos résultats obtenus à partir des dossiers consultés.

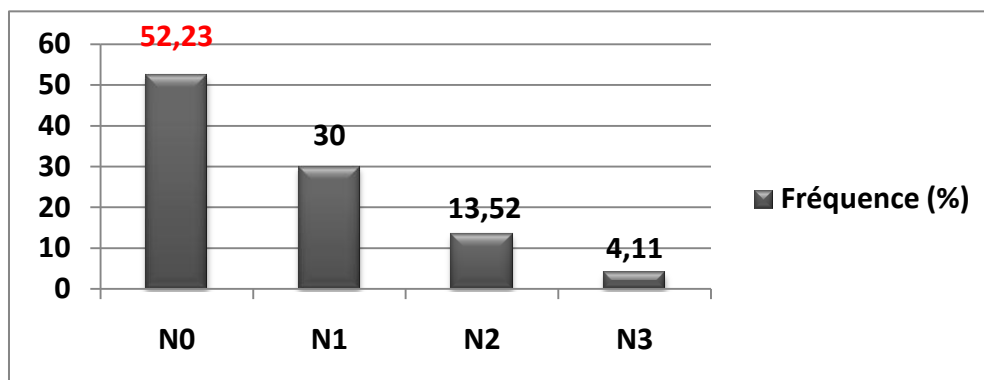


Figure33: Comparaison du «N» de la classification **TNM** entre les séries.

✚ Classification des patients atteints de cancer du sein selon le stade Métastatique « M »

D'après nos résultats la forme métastatique a distance **M1** est représentée par un fréquence% considérable par rapport a la totalité des patientes recensée et qui de **22.35%**, tandis que le reste **77.64%** est de la classe **M0** qui signifie l'absence de métastase a distance était pour la majorité des patients enregistrée.

Tableau14: Répartition des patients en fonction du grade Métastatique « M ».

	M0	M1	Total
Effectifs	132	38	170
Fréquences (%)	77,64	22,35	100

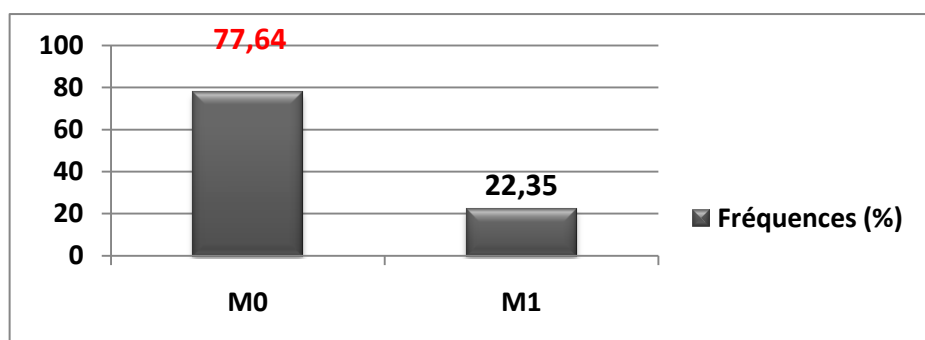


Figure34: Comparaison du «M» de la classification **TNM** entre les séries

3.15. Répartition des patients en fonction de la surexpression de l'oncogène HER2

Parmi les **282** patientes identifiées dans le Tableau15, la protéine **Her2** est négative dans **226** cas soit **80.14%**, ou moment qu'elle est positif dans **56** cas à raison de **19.86%**.

Ces résultats sont comparables a ceux obtenus par **BEKKOUCHE et al., (2007)** dont l'oncogène est positif (+) dans **27%** des cas, et négatives (-) dans **72%** des cas.

Tableau15: Répartition des patients en fonction de la surexpression de l'oncogène HER2

Oncogène HER2	Effectifs	Fréquence (%)
Positif	56	19,86
Négatif	226	80,14
Total	282	100%

Ces résultats concordent avec d'autres travaux réalisés par Dendukuri et ses collaborateurs (**DENDUKURI et al., 2007**) qui ont montré que, pour une population de cas de cancer du sein, près des trois quarts 73,1 % des patientes n'exprimait pas l'oncogène HER2. Quant à la proportion de patientes sur exprimant la protéine HER2, elle est estimée dans la présente évaluation avec 13,7 % (**DENDUKURI et BROPHY, 2006**).

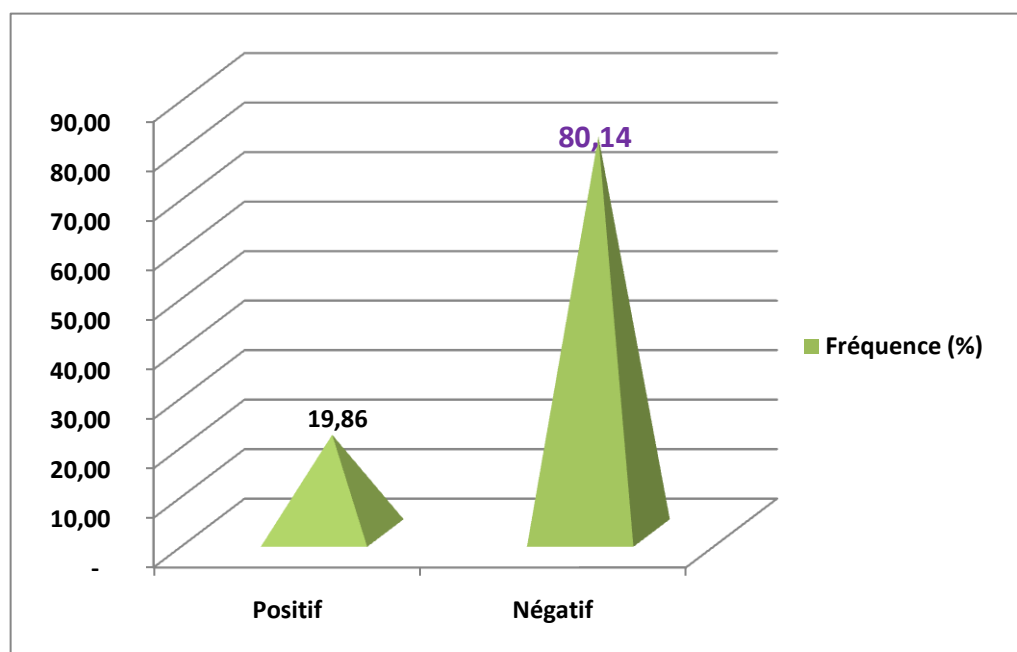


Figure35: Répartition de l'échantillon selon l'expression du HER2

Les tumeurs montrant une surexpression de la protéine HER2 sont de mauvais pronostic, donc la distinction des différents sous-types biologiques bases sur le statut RH/HER2 et l'établissement des caractéristiques biologiques et clinico-pathologiques sont nécessaires pour assurer une meilleure prise en charge des patients.

3.16. Répartition des patients en fonction des Récepteurs Hormonaux

A partir des données recuillis, les RH sont positifs dans 144 cas soit 54.54%, 120 cas soit 45.44% sont négatifs.

Tableau16: Répartition des patients selon le taux des RH

Récepteurs	Positif	Fréquence%(%)	Négatif	Fréquence%(%)
Estrogène	96	36.36	53	20.07
Progestérone	48	25.37	67	18.18
TOTAL	144	54.54%	120	45.44%

Les tumeurs RH+ sont moins agressives et moins susceptibles de se propager que les tumeurs dont les récepteurs hormonaux sont négatifs (RH-).

Ce statut des récepteurs hormonaux (RH+ ou RH-) est d'autant plus important qu'il conditionne à lui seul la possibilité de proposer ou non une hormonothérapie à la patiente.

C'est uniquement lorsque les récepteurs sont présents (RH+) qu'une hormonothérapie est proposée.

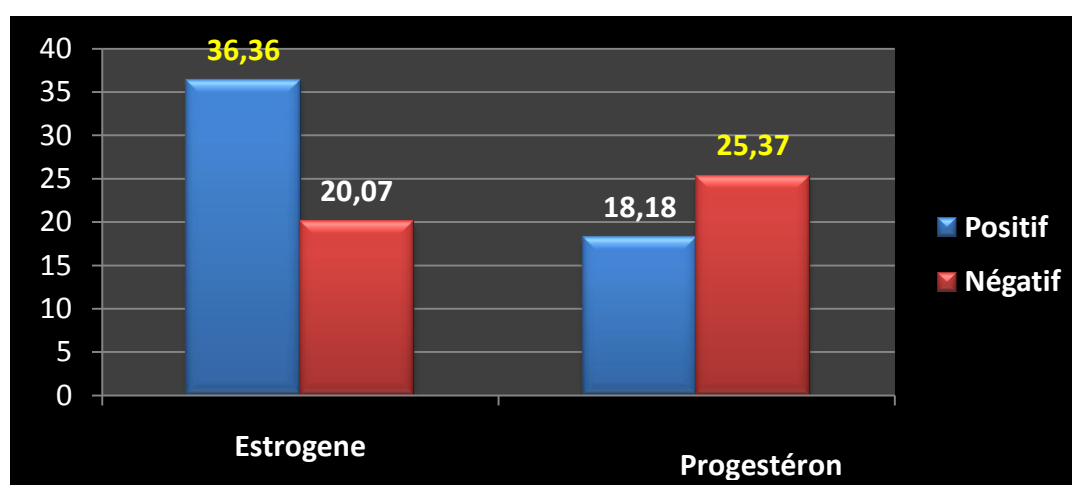


Figure36: Répartition des patients selon le taux des RH

L'expression des récepteurs hormonaux est un facteur prédictif de ce cancer (**GRANN et al, 2005 ; DUNNWALD et al., 2007**) et les tumeurs montrant une surexpression de la protéine HER2 sont de mauvais pronostic ; donc la distinction des différents sous-types biologiques bases sur le statut **RE/RP/HER2** et l'établissement des caractéristiques biologiques et clinico-pathologiques sont nécessaires pour assurer une meilleure prise en charge des patientes.

3.17. Répartition des patientes selon le statu hormonal et l'âge de la ménopause

Les résultats résumés dans les tableaux17 et la figure37 montrent une nette prédominance des patientes ménopausées qui sont atteintes du cancer du sein, elles représentent 79,77% des cas étudiés, alors que les patientes qui sont toujours en activité sexuelle (non ménopausée), le taux est de 20,22%.

L'âge moyen de ménopause chez les patientes est de 45 ans avec des extrêmes de 46-51 ans et dans d'autres cas >52 ans.

Tableau 17: Répartition des patientes selon le statu hormonal et l'âge de la ménopause

Statu Hormonal	Ménopausées	Non ménopausée	Total
Effectifs	217	55	272
Fréquence	79,77	20,22	100

Les patientes qui ont leur ménopause après 50 ans présentent un risque accru de cancer du sein, en comparaison avec celles dont les menstruations cessent précocement. Le risque de cancer du sein augmente d'environ 3 %, pour chaque année supplémentaire, à partir de l'âge présumé de la ménopause (**Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. 1997**) . Cette association entre l'âge et le risque de cancer du sein est similaire, que la ménopause soit survenue naturellement, ou qu'elle résulte d'une ovariectomie bilatérale (**Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. 1997**).

Le mécanisme par lequel la ménopause tardive augmente le risque de cancer du sein semble le fait d'une production prolongée des hormones ovariennes

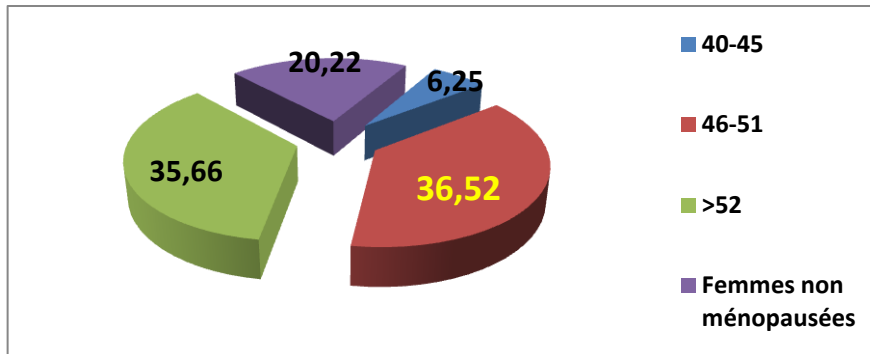


Figure37: Répartition des patientes selon le statu hormonal et l'âge de la ménopause

3.18. Répartition des patients selon l'indice de masse corporelle (IMC)

L'indice de masse corporelle a pu être recueilli chez 257 patientes. Ainsi, une légère prédominance du surpoids a été observée chez 34.6% des patientes, suivie de 30.7% des patientes avec une corpulence normale, alors que l'obésité a été notée chez 25.3% des cas (tableau18).

Tableau18: Répartition des patientes atteintes du cancer de sein selon **IMC**

	Effectifs	Fréquence (%)
Maigreur (16,5 à 18,5)	24	9,33
Poids normal (18,5 à 25)	79	30,74
Surpoids (25 à 30)	89	34,63
Obésité (>30)	65	25,29
Total	257	100

Le surpoids et l'obésité diminuent le risque avant la ménopause, mais l'augmentent au-delà. Les femmes ménopausées ayant un IMC > 30 ont un sur-risque de 31 %. A partir de 18 ans, une prise de poids supérieure à 10 kg augmente le risque de cancer du sein après la ménopause de 18 %, et une prise de poids de plus de 25 kg de 45 % (**MERVIEL et al, LA VECCHIA., 2001**).

Ceci pourrait être expliqué par l'existence d'interactions réciproques entre cellules mammaires et adipeuses, se traduisant par des modifications du comportement des différents types cellulaires présents dans le microenvironnement et pouvant jouer un rôle clé dans la progression de la cancérogenèse mammaire (DELOR *et al.*, 2014).

Dans notre série, le surpoids et l'obésité ont été notés chez 60% des patientes (figure38)

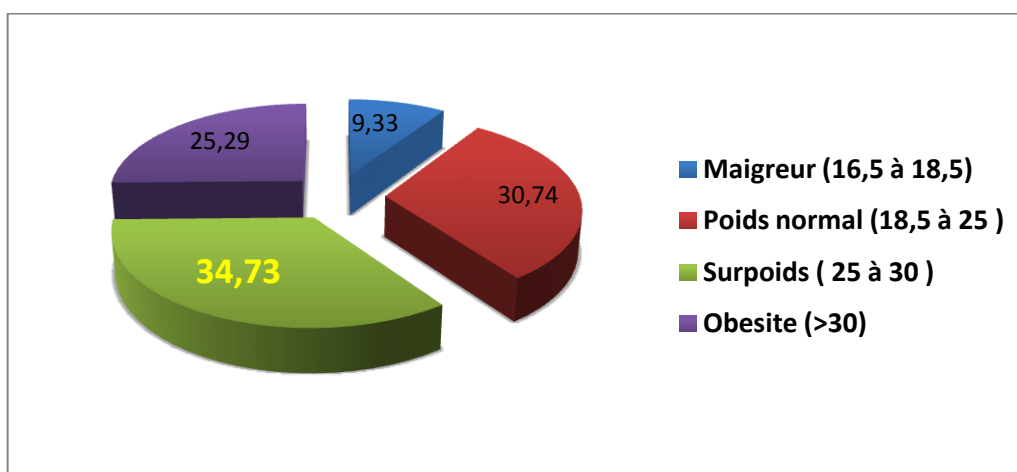


Figure38 : Répartition des patientes selon l'IMC

Conclusion Générale

Conclusion

Le cancer de sein est une maladie grave dont l'incidence chez la femme est en constante augmentation.

A travers notre étude rétrospective effectuée dans le service d'oncologie médicale de **CHU** de la wilaya de Tizi-Ouzou, nous a permis de :

Déterminer que le cancer de sein occupe une place importante dans les pathologies cancéreuses ou nous avons enregistré son importante fréquence par rapport aux autres types de cancers avec **25.56%** soit **412** cas atteints du cancer du sein allant de : **1 Janvier 2017 au 1 Mai 2018** sur une totalité de **1612** cas recensés dont les **1200** cas soit **74.44%** sont représentés par d'autre types de cancer. La proportion régionale la plus élevée était observée dans la région de **Tizi-Ouzou ville avec 22.05%** parmi les cas recensés suivi par les régions d'**Azazga** et **Draa El Mizene** avec une fréquence similaire qui est de **8%** environ, dont il touche à la fois les hommes et les femmes mais avec une plus grande fréquence chez le sexe féminin avec une proportion de **99%**.

D'après nos résultats, les patientes ayant un âge compris entre **40-59** ans sont les plus touchées, alors que les âges extrêmes sont moins concernés par cette pathologie.

La tumeur affecte plus le sein gauche que le sein droit qui serait légèrement atteint, mais cela maintien que la fréquence du cancer de sein est en progression importante.

Les organes les plus envahis par les métastases sont respectivement : l'**Os**, **Poumons**, **Foie** et la **Peau**.

Dans la plupart des dossiers consultés, le carcinome canalaire infiltrant est le type histologique le plus répondu avec une fréquence de **80.44%**, ainsi que la majorité des tumeurs sont de grade **II** et **III** qui sont de mauvais pronostic, car les patientes consultent généralement à un stade tardif du cancer.

Il est souhaitable d'encourager et de soutenir les patientes à réaliser un dépistage précoce, à avoir une alimentation équilibrée, une activité physique et les aider à perdre du poids en ca d'excès, en revanche une politique nationale de dépistage précoce des lésions cancéreuses, doit être instaurée pour essayer de diminuer le taux des cancers notamment les tumeurs invasives.

Enfin, la prévention, l'apprentissage des techniques de l'auto-examen des seins et l'organisation des journées de sensibilisation et de dépistage pourront fléchir la courbe de fréquence du cancer du sein.

A

Abadie, C., Aminot I., Dupuy, E. et Degre, A. (2002). Cancer Du Sein Situation Epidémiologique en aquitaine : Revue Médicale de l'assurance maladie, (Volume33) N°3.Pp173-181.

Abahssain, H., Lalya, I., Tazi, M., Mrabet, F., Ismaili, N., Mrabti, H. et Al. La Place De La radiothérapie dans la prise en charge du cancer du sein chez la femme de moins de 35 ans cancer radiother 2010 ; 14:621.

Almasri, n. M. Et *al*, (2005). Immunohistochemical evaluation of human epidermal growth factor receptor 2 and estrogen and progesterone receptors in breast carcinoma. In Jordan Breast Cancer Research; 7. p598-604.

Andre nkondjock ., Parviz Ghadirian, M. S. (2005).Facteurs de risque du cancer du sein. Médecine science; 21. p175-180.

Andre., Jean-Michel., Jacques Poirier. Et Martin Catala. (2007). Université Pierre et Marie Curie : Histologie : organes, systèmes et appareils 75-79/102p.

Andrieu, JM. Et Colonna, P. (1997). Cancers : évaluation, traitement et surveillance. Ed. ESTEM, Paris.

Anonyme. (2001). Internation Agency for Research on Cancer, 2001.

Anonyme. (2005). Physiologie.Edition Elsevier .P 340.

Anonyme. (2007). American Cancer Society, 2007.

Anonyme. (2003). Les Cancers Du Sein Chez La Femme. Prescrire, Octobre 2003 ; Tome 23, N°243 : 680-87.

Anonyme.(2003). Uganda Brest Cancer Working Group, 2003.

Anonyme.(2016). Le Cancer Et Les Mécanismes De Croissance Tumorale, Cours 12-13/2016.

Anonyme.(2004). Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov). SEER*Stat Database: Incidence-SEER 9 Regs Public Use, Nov 2004 Sub

(1973-2002), National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch. April 2005, based on the November 2004 submission.

Anonyme.(2010). Organisation Mondiale De La Santé. 2010.

B

Bannister, L.H., Berry, M.M., Collins, P., Dyson, M. et Dussek, J.E. (1995). Gray's anatomy, 38th ed. New York: Churchill Livingstone 417-424.

Baughman, A., Webster, L., Layde, P., et Al. The Independent Associations Of Parity, Age At First Full Term Pregnancy, And Duration Of Breastfeeding With The Risk Of Breast Cancer. Cancer and Steroid Hormone Study Group. *J Clin Epidemiol* 1989; 42: 963-973.

Beaudry, D M., Chiasson, S. et Lauzière, J. (2006). Biologie de l'allaitement. Edition : Presses de l'université de Québec.

Beauthier, DJP. Et Lefevre, P. (1993). Traité d'anatomie, de la théorie à la pratique palpatoire. Tête et tronc Propédeutique viscérale. De Bœck Université. breast cancer évolution. *APMIS* 113: 903-21.

Belhafiane, S. (2015). Cancer Dub Sein Chez Les Femmes Jeunes Moins De 40ans. Thèse Du Doctorat En Médecine : Marrakech : Université Cadi Ayyad Faculté De Médecine Et De Pharmacie Marrakech, 205 P.

Berliner, J. L., Fay, A M. (2007). Risk Assement And Genitic Counseling For Hereditary Breast And Ovarian Cancer: Recommandations Of The National Society Of Genetic Counselors,*J Genet Couns.*16(3) . P41-60.

Boisserie-Lacroix, M., G. Hurtevent-Labrot, S. Ferron, N. Lippa, H. Bonnefoi, Et G. Mac Grogan. 2013. « Correlation between Imaging and Molecular Classification of Breast

Bonadona, V., Lasset, C. (2003) Inherited Predisposition To Breast Cancer: After He Brc1 And Brc2 Genes,What Next *Bull Cancer.*90 (7). P587-594.

Borsig, L., Wolf, M. J., Roblek, M., Lorentzen, A. et Heikenwalder, M. (2014). Inflammatory Chemokines and Metastasis--Tracing the Accessory. *Oncogene* 33, 3217-24.

Boufettal, H., Noun, M., Samouh, N. (2010). Cancer Du Sein Chez La Femme Jeune Au Maroc Cancer/Radiothérapie ; 14:698–700.

Boyle, P. (2005). Breast cancer control: signs of progress, but more work required. Breast, 14,429–38.

Bray, F., Ren, J., Masuyer, E., Ferlay, J. (2013). Global Estimates Of Cancer Prevalence For 27 Sites In The Adult Population In 2008. *Int J Cancer*, 132(5). P1133–1145.
[Http://Dx.Doi.Org/10.1002/ijc.27711](http://dx.doi.org/10.1002/ijc.27711) Pmid: 22752881.

Brettes J-P, Mathelin, C., Gairard, B., Bellocq, J-P. Et Coll. (2007). Cancer Du Sein. Elsevier Masson. p358.

Buzdar, A., Valero, V., Ibrahim, N., Francis, D., Broglio, K., Theriault, R.I. et al. Neoadjuvant Therapy With Paclitaxel Followed By 5-Fluorouracil, Epirubicin, And Cyclophosphamide Chemotherapy And Concurrent Trastuzumab In Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Operable Breast Cancer: An Update Of The Initial Randomized Study Population And Data Of Additional Patients Treated With The Same Regimen Clin Cancer Res 2007; 13:228–33.

C

Chand, M., Rivera, S., Hennequin, C., Hannoun-Levi, J., Quero, L. (2013). Curiethérapie Du Cancer Du Sein Cancer/Radiothérapie ; 17. p125-129.

Chevallier, B., Roche, H., Olivier, J., Chollet, P. Hurteloup, P. (2000). Inflammatory Breast Cancer. Pilot Study of Intensive Induction Chemotherapy (Fechd) Results in a High Histologic Response Rate. Am J Clin Oncol 16, 223f8.

Chia, S., Gradishar, W., Mauriac, L., Double-Blind. (2008). Randomized Placebo Controlled Trial Of Fulvestrant Compared With Exemestane After Prior Nonsteroidal Aromatase Inhibitor Therapy In Postmenopausal Women With Hormone Receptor–Positive, Advanced Breast Cancer: Results From Efect. J Clin Oncol: 26. p1664-1670.

Classe, Jm., Sentilhes, L., Jaffre, I., Mezzadri, M., Lefebvre-Lacoeuille, C., Dejode, M. Et Al. (2010). Chirurgie Des Cancers Invasifs Du Sein (A L'exception De La Reconstruction Mammaire, Journal De Gynécologie Obstétrique Et Biologie De La Reproduction :39. p43-62.

Colibn, C. (1996). Guide de Sénologie- ellipses.

Cooper AP (1840). Anatomy of the breast. London: Longman, Orme, Green, Browne and Logmans.

Cotterchio, M., Mirea, L., Ozcelik, H. Et Kreiger, N. (2014). Active Cigarette Smoking, Variants In Carcinogen Metabolism Genes And Breast Cancer Risk Among Pre- And Postmenopausal Women In Ontario, Canada. *Breast J.* 20, 468-480.

Couderc, L., Dalaine, J., Duchartre, Y., Makki K. et Violet PC (2007). « Signalisation cellulaire» Université Bordeaux.

Courbiere B., Carcopino X. (2007) Gynécologie Obstétrique .Ed Verrazobres-Grego. p 387-408.

Cowin, P., Rowlands, TM. ET Hatsell, SJ. (2005). Cadherins and catenins in breast cancer. *Curr Opin Cell Biol*, 17-; 499.

Cox, D B., Kent, J C., Casey, T M., Owens, RA. et Hartmann, PE. (1999). Breast growth and the urinary excretion of lactose during human pregnancy and early lactation: Endocrine relationships, *Exp Physiol.* 84 (2). P421-434.

D

Danø, K. et al. Plasminogen activation and cancer. 676-681: (2005). Doi: 10.1160/Th05.

DE Brux, J. (1979). Histopathologie du sein. Edition Masson, Paris.

Delort, L., Bougaret, L., Billard, H., Mojallal, A., Damour, O., Vasson, M.P., et Al.(2014). Interaction Entre Cellules Mammaires Et Adipocytaires En Situation D'obésité : Implication Dans Le Cancer Du Sein : Nutrition Clinique Et Métabolisme; 28:154.

Dendukuri, N. Et Brophy, J. (2006). Testing for HER2 positive breast cancer: A cost-effectiveness analysis. Montréal, QC: McGill University Health Centre (MUHC).

Dendukuri, N., Khetani, K., Mcisaac, M., Brophy, J. (2007). Testing for HER2-positive breast cancer: A systematic review and cost-effectiveness analysis. *CMAJ*; 176(10):1429-34.

Dieras, V., Laurence, V., Pierga, J. (2002). Chimiothérapie Néoadjuvante Dans Les Cancers Du Sein. La Lettre Du Cancérologue - N° 5.

Doll, F., Pfeilschifter, J., Huwiler A (2005). The epidermal growth factor stimulates sphingosine kinase-1 expression and activity in the human mammary carcinoma cell line MCF7. Biochim Biophys Acta 1738(1-3),p72-81.

Donna, T. et Geddes, PHD. (2007). Inside the Lactating Breast: The Latest Anatomy Research. American College of Nurse-Midwives. Volume 52, N° 6.

DR Jean-Michel Andre., PR. Jacques Poirier. et PR. Martin Catala, (2007), Histologie : organes, systèmes et appareils. P 77-79 / 102 Université Pierre et Marie Curie (2007-2008).

Dulbecco, R., Henahan, M. Et al. (1982). "Cell types and morphogenesis in the mammary.

Dunnwald, L. K., Rossing, M. A. Li Ci. (2007). Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients. Breast Cancer Research: 9:R6.

Dvorak, H. F. (2002). Vascular Permeability Factor/Vascular Endothelial Growth Factor: A Critical Cytokine in Tumor Angiogenesis and a Potential Target for Diagnosis and Therapy. J. Clin. Oncol. 20, 4368-4380.

E

Ellis, H. (2007). Anatomy of the breast. Breast. Elsevier Ltd. 25; 6.p251-253.

Encyclopedia Canadienne Du Cancer. [07/01/2013], Epu Sein. (2007)

Espie, M. et Gorins A (1995). Le sein. Edition ESKA, Paris.

Espie, M., Cottu, P-H (2003). Cancer Du Sein De La Femme Jeune : Problèmes Et Questions Pathologie Biologie : 51.p391-392.

Espie, M., Gorins, A., (2007). Le Sein Du Normal Au Pathologique : Etat De L'art. France : Editions Eska, 3^e Ed. p1424.

Ewertz, M., Duffy, S., Adami, H., Kvale, G., Lund, E., Meirik, O., Mellemegaard, A., Soini, I., Tulinius, H. (1990). Age At First Birth, Parity And Risk Of Breast Cancer: A Meta-Analysis Of 8 Studies From The Nordic Countries. *International Journal of Cancer*: 46 (4). P 597-603.

F

Fan, F., Schimming, A., Jaeger, D. ET Podar K. (2012). Targeting The Tumor Microenvironment: Focus On Angiogenesis. *J. Oncol.* 2012, 281261.

Farmer., Pierre., Herve Bonnefoi., Veronique Becette., Michele Tubiana-Hulin., Pierre Fumoleau., Denis Larsimont., Gaetan Macgrogan., Et Al. 2005. « Identification Of Molecular Apocrine Breast Tumours By Microarray Analysis. » *Oncogene* 24 (29): 4660–71. Doi:10.1038/Sj.Onc.1208561.

Ferlay, J., Soerjomataram, I., Ervik, M., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D., Forman, D., Bray, F. (2013). Globocan 2012 V1.0, Cancer Incidence And Mortality Worldwide: Iarc Cancerbase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency For Research On Cancer; 2013. Available From: [Http://Globocan.Iarc.Fr](http://Globocan.Iarc.Fr).

Fidler, I. J. (2003). The Pathogenesis of Cancer Metastasis: The “Seed And Soil” Hypothesis Revisited. *Nat. Rev. Cancer* 3, 1f6.

Foulkes, William, D., Ingunn, M., Stefansson, Pierre, O. Chappuis, Louis R. Bégin, John R. Goffin, Nora Wong, Michel Trudel, Et Lars A. Akslen. 2003. « Germline Brca1 Mutations And A Basal Epithelial Phenotype In Breast Cancer. » *Journal Of The National Cancer Institute* 95 (19): 1482–85.

Frouge, C. Guinebretiere, JM., Juras ,J. Tristant,H. Et Dänhert, W. (1998). Cancer du sein (1). *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Radiodiagnostic-Urologie-Gynécologie*, 34-800-A-40, 43p.

Furuta, S., Jeng, Y., Zhou, L., Huang, L., Kuhn, I, Bissell, M., Lee Wh: Il-25 Causes Apoptosis Of Il-25r-Expressing Breast Cancer Cells Without Toxicity To Nonmalignant Cells. *Sci Transl Med*, 3(78):78ra31.

G

Gao. et al. (2008) RASSF1A Polymorphism A133S Is Associated with Early Onset Breast Cancer in *BRCA1/2* Mutation Carriers. *Boning Cancer Res*; 68(1):22–5] gland." *Proc Natl Acad Sci U S A* 79(23). P7346-7350.

Gasco, M., Shami, S. Et Crook, T. (2002). The Pathway in Breast Cancer. *Breast Cancer Res.* 4, 70f6.p53.

Gianni, L., Eiermann, W., Semiglazov, V., Manikhas, A., Lluch, A., Tjulandin, S., et al. (2010). Neoadjuvant Chemotherapy With Trastuzumab Followed By Adjuvant Trastuzumab Versus Neoadjuvant Chemotherapy Alone, In Patients With Her2-Positive Locally Advanced Breast Cancer (The Noah Trial): A Randomised Controlled Superiority Trial With A Parallel Her2-Negative Cohort Lancet. P375-377–84.

Grann, V. R. Et Al. (2005). Hormone receptor status and survival in a population-based cohort of patients with breast carcinoma. *Cancer*: 103:2241–2251.

Grann, Vr. Et al. (2005). Hormone Receptor Status and Survival In A Population-Based Cohort Of Patients With Breast Carcinoma. *Cancer*: 103. p2241–2251

Guendouz, H., Chetibi, W., Abdelouahab, A., Bendib, A. *Cancer Du Sein De La Femme De Moins De 35 Ans : Etude Rétrospective A Propos De 612 Cas. La Lettre Du Sénologue N° 52 - Avril-Mai-Juin 2011*

Gunter Von Minckwitz, Sibylle Loibl.(2015). Evolution of Adjuvant Chemotherapy For Breast Cancer The Lancet: 385. P1812-1814.

H

Hamladji , RM. (2006). Précis de sémiologie- Office des Publication Universitaires-Harris Al., Laneet. (1997):349 (Suppl Ii). P13-15.

Harris, C. C.(1991). Chemical and Physical Carcinogenesis : Advances and Perspectives For The 1990s Chemical And Physical Carcinogenesis : Advances And Perspectives For The 1990s1. (1991).

Hennessy. Bryan, T., Ana-Maria Gonzalez-Angulo., Katherine Stemke-Hale., Michael, Z., Gilcrease., Savitri Krishnamurthy., Ju-Seog Lee., Jane Fridlyand. Et Al. 2009 « Characterization of A Naturally Occurring Breast Cancer Subset Enriched In Epithelial- To-Mesenchymal Transition And Stem Cell Characteristics. » *Cancer Research* 69 (10): 4116–24. Doi:10.1158/0008-5472.Can-08-3441.

Hidden, G. et Arvy L. (1973). Remarques sur le drainage lymphatique de la glande mammaire humaine. *Bull Assoc Anat (Nancy)*; 57. P879–886.

Hu, Zhiyuan, Cheng Fan, Daniel S. Oh, J. S., Marron., Xiaping, H., Bahjat, F., Qaqish., Chad Livasy. Et Al. 2006. « The Molecular Portraits Of Breast Tumors Are Conserved Across Microarray Platforms. » *Bmc Genomics* 7: 96. Doi:10.1186/1471-2164-7-96. Interaction Entre

Cellules Mammaires Et Adipocytaires En Situation D'obésité : Implication Dans Le Cancer Du Sein Nutrition Clinique Et Métabolisme 2014 ; 28:154.

I

Iwatsuki, M. Et Al.(2010). Epithelial-Mesenchymal Transition In Cancer Development And Its Clinical Significance. Cancer Sci. 101, 293-9.

J

Jakóbsiak., Marek., Witold Lasek Et Jakub Gołab. (2003). « Natural Mechanisms Protecting Against Cancer. » Immunology Letters 90 (2-3): 103–122.

Jamal, A., Siegel, R., Ward,E., Et Al (2008) Cancer Statistics 2008,Ca Cancer J Clin . 58(2):71-96.

Joshi PA, DI Grappa MA, Khokha R. (2012).Active allies: hormones stem cells and the niche in adult mammopoiesis. Trends Endocrinol Metab 23. P 299-309.

K

Key, T. J., Vercasalo, P. K., Banks, E. (2001). Epidemiology of breast cancer. Lancet Oncol: 2. p133-140.

Kelsey, JI., Horn-Ross, Pl.(1993). Breast Cancer: Magnitude of the Problem and Descriptive Epidemiology. Epidemiologic Reviews: 15.P 7-16.

L

La Vecchia, C., Giordano, Sh., Hortobagyi, Gn., Chabner, B.(2011).Overweight, Obesity, Diabetes, And Risk Of Breast Cancer: Interlocking Pieces Of The Puzzl The Oncologist: 16.726 – 729.

Lacroix, A. Z., Et W. Burke.(1997). « Breast Cancer and Hormone Replacement Therapy.

Lancet350 (9084): 1042–43. Doi: 10.1016/S0140-6736(97)22041-6.

Larousse medical. (2006). Edition Antoine Caron.

Laueriere, C. (2006). Thèse sur: Organisation de la prise en charge du cancer du sein en picardie: Apport des bases de données à disposition de l'assurance maladie. Université de droit et de la santé. Lille 2, faculté de médecine Henri Warembourg. Lille.

Laurent, D. (2003). Thèse sur : Stimulation autocrine de la croissance des cellules du cancer du sein par le Nerve Growth Factor. Université de Lille I.

Li, D. M. ET Feng, Y.M. (2011). Signaling Mechanism Of Cell Adhesion Molecules In Breast Cancer Metastasis: Potential Therapeutic Targets. *Breast Cancer Res. Treat.* 128, 7f21.

M

Maronpot, R.(1991). Correlation of Data from the Strain A Mouse Bioassay with Long-Term Bioassays. *Exp Lung Res* 17(2):425f31.

Mathelin ,C., Brettes J.P. (1997) *Cancer De Sein : Diagnostic Et Traitements*.Edition Elsevier,Paris. P 344.

Mauriac, L., Pippen, Je., Quaresma Albano, J., Gertler S.z., Osborne, Ck., Fulvestrant (Faslodex™) Versus Anastrozole For The Second-Line Treatment Of Advanced Breast Cancer In Subgroups Of Postmenopausal Women With Visceral And Non-Visceral Metastases: Combined Results From Two Multicentre Trials *European Journal Of Cancer* 2003 ; 39:1228-1233.

Mckian, KP., Reynolds, CA., Visscher, DW, Nassar, A, Radisky, DC., Vierkant, RA., Degnim, AC., Boughey, JC., Ghosh, K., Anderson, SS. (2009). Novel breast tissue feature strongly associated withrisk of breast cancer. *J Clin Oncol.* 27. p5893–5898.

Mcpheerson, K., C. M. Steel, Et J. M. Dixon. (2000). « Abc of Breast Diseases. « *Breast Cancer- Epidemiology, Risk Factors, and Genetics.* » *Bmj(ClinicalResearchEd.)*321(7261): 624–628.

Medina, Daniel. (2005). « Mammary Developmental Fate and Breast Cancer Risk. »

Mego, M., Mani, S. A & Cristofanilli, M. (2010). Molecular Mechanisms of Metastasis In Breast Cancer- Clinical Applications. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 7, 693f701.

Merviel, P., Jouvance, O., Naepels, P., Fauvet, R., Cabry-Goubet, R., Gagneur, O. Et Al.(2011). Existe-T-Il Encore Des Facteurs De Risque De Survenue D'un Cancer Du Sein Gynécol Obstét Fertil : 39. p486–490.

Merviel, P., O. Jouvance, P. Naepels, R. Fauvet, R. Cabry-Goubet, O. Gagneur, Et J. Gondry. (2011). « Do There Still Exist Risk Factors For Breast Cancer. » *Gynécologie, Obstétrique & Fertilité* 39 (9): 486–90. Doi:10.1016/J.Gyobfe.2010.10.015.

Morrone, M., Giordano, A., Zingaretti M., Boiani, C., DE Matteis, R., Kahn, BR., Nisoli Mtaallah, M., Makhoulf, R., Chebbi, A., Boussen, H., Héchiche, M. and Rahal K. (2005) . Mammary tuberculosis: a retrospective study of 65 cases .*Gynécologie Obstétrique & Fertilité*

Mousseau M, Garnier C. Cancer Du Sein : Epidémiologie, Bilan Extension, Modalités Thérapeutiques. Médecine Nucléaire-Imagerie Fonctionnelle ET Métabolique: 2002; 26:7-21
Nielsen Hm, Overgaard M, Grau C, Jensen Ar., Overgaard J., Study of Failure Pattern Among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long term results from the danish breast cancer cooperative group dbcg 82 b and c randomized studies. j clin oncol 2006; 24:2268–75.

N

Nkondjock, André, Et Parviz Ghadirian. 2005. « [Risk Factors and Risk Reduction of Breast Cancer]. » Médecine Sciences: M/S21 (2): 175–80. Doi:10.1051/Medsci/2005212175.

Nkondjock., Parviz Ghadirian, M. S. (2005). Facteurs De Risque Du Cancer Du Sein. Médecine Science; 21:175-180.

O

Oliviera, JB., Verhaeghe, JL., Butarelli, M., Marchala, F. et Houvenaeghel G (2006). Functional anatomy of the lymphatic drainage of the breast: contribution of sentinel lymph node biopsy. Annales de chirurgie 131p 608–615.

Ollivier-Bousquet, M. et Devinoy, E (2005). Liv. Prod. Sci., 98, p163-173.

P

Page D, Schuyler Pa, Dupont Wd, Jensen Ra, Plummer Wd Jr, Simpson Jf. Atypical Lobular Hyperplasia As A Unilateral Predictor Of Breast Cancer Risk: A Retrospective Cohort Study. Lancet 2003; 361:125-9.

Peltier, E. et Guinebertiere, JM. (1998). Anatomie du sein normal et pathologique. Echographie mammaire: de l'image à la thérapeutique. Masson ; p6-14.

Perou, C. M., T. Sørli, M. B. Eisen, M. Van De Rijn, S. S. Jeffrey, C. A. Rees, J. R. Pollack, Et Al. 2000. « Molecular Portraits Of Human Breast Tumours. » Nature 406 (6797): 747–752. Doi: 10.1038/35021093.

Pic Emilie. (2009). Localisation Des Ganglions Sentinelles Au Moyen De Quantum Dots. Thèse De Doctorat De L'université Henri Poincaré-Nancy I Mention : Ingénierie.

Puddu, M. et Tafforeau, J. (2004). Opportunité de dépistage du cancer du sein chez les femmes

de 40 à 49 ans: Etat des connaissances et données disponibles pour le développement d'une politique de santé en Belgique Section d'Epidémiologie; Bruxelles (Belgique) Institut Scientifique de Santé Publique.

Puhalla, S., Brufsky, A., Davidson, N. (2009). Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Women with Breast Cancer Breast: 18:122-30

Q

Quentin, B., Tunon-De-Lara, C., Debled, M., Hurtevent, G., Bussières, J. (2015). Cancers Du Sein Localement Avancés : Facteurs Prédictifs De Mastectomie Après, Journal De Gynécologie Obstétrique Et Biologie De La Reproduction : 44. p483-484.

Quero, L., Taright, N., Guillermin, S., Michaud, S., Selz, J., Menard, J. (2014). Et Al. Boost Par Curiethérapie Ambulatoire De Haut Débit De Dose Dans Le Traitement Conservateur Du Cancer Du Sein : Résultats A 10 Ans Chez 621 Patientes Cancer/Radiothérapie. 18:583.

R

Remontet, L., Esteve, J. et al. (2003). Cancer incidence and mortality in France over the period 1978 2000, Rev Epidemiol sante publique: 51:3-30.

Renehan, A. G., et al. (2010). Incident Cancer Burden Attributable To Excess Body Mass Index In 30 European Countries. Int. J. Cancer 126, 692f702.

Richard, L., Wayne Vogl., Adam W.M. MITChell (2004). Gray's anatomie pour les étudiants 2006 Elsevier Masson SAS, Paris. 978-2-84299-774-8 P121/999.

Rifkind, R. A, Richon, V. M. & Marks, P. A. (1996). Induced Differentiation, the Cell Cycle, and the Treatment of Cancer. Pharmacol. Ther. 69, 97f102.

Ronchin, P., Chelle, C. (2004). Cancérologie Oncologie. Internat Médecine Editions Vernazobres-Grego Vg. p 394.

Rosemary, A. (2007). Use and assessment of diagnostic and predictive markers in breast pathology. *Current Diagnostic Pathology*; 13.p 126-134.

Rousse J. (2002) Cancer Du Sein, Etapes Pré Thérapeutiques .Edition John Libbey Eurotext. P 10.

Rouviere, H. et Dalmas, A. (2002). Anatomie humaine descriptive, topographique et fonctionnelle. Tome 3. Masson, Paris.

S

S. Ben Ahmed Et Al, Pronostic Du Cancer Du Sein Chez Les Femmes Tunisiennes : Analyse D'une Série Hospitalière De 729 Patientes, Santé Publique 2002/3, N° 14, P.231-241.

Saglier, J., Pommeyrol, A., Bouillet, T. et Hennebicque A-S (2003) .Cancer du sein, 2^{ème} édition. Paris : Masson, 173p.

Sappey, C. (1885). Description et iconographie des vaisseaux lymphatiques. Paris. Sci. USA, 101 (48).p16801-16806.

Sautter-Bihl, Ml. Souchon, R., Budach, W., Seldmayer, F., Feyer, P., Harms, W. Et Al.(2008). Degro Practical Guidelines for Radiotherapy of Breast Cancer Ii. Postmastectomy Radiotherapy, Irradiation of Regional Lymphatics And Treatment Of Locally Advanced Disease Strahlenther Onkol. 184:347–53.

Savey J. (2002) Cancer Du Sein,Etapes Pré Thérapeutiques.Edition :Esvier,Paris .Pp1-3 1-1120.

Solomon, E., Borrow, J., et Goddard, A D. (1991). Chromosome Aberrations and Cancer. Science 254, 1153f 60.

Sørlie, T., C. M. Perou, R., Tibshirani, T., Aas, S., Geisler, H., Johnsen, T., Hastie, Et Al.(2001).« Gene Expression Patterns Of Breast Carcinomas Distinguish Tumor Subclasses **With Clinical Implications.** » **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States Of America**98 (19): 1086974.Doi:10.1073/Pnas.191367098.

Stevens, A., Lowe, J. (1997). Histologie Humaine. Bruxelles. De Boeck Universit. p408.

Sylvain, J. (2004). Thèse sur : L'antigène Sialyl-Tn dans le cancer du sein : Etude de la O-glycosylation et de son influence sur la croissance de lignées cellulaires Sialyl-Tn positives. Lille 1. (PDF 50736).

T

Talmadge, J. E. Fidler, I. J.(2010). Aacr Centennial Series: The Biology Of Cancer Metastasis: Historical Perspective. Cancer Res. 70, 5649f69.

Tavassoéli F.A., Devilee, P., WHO.(2003); Pathology and Genetics. Tumors of the Breast and Femal Genital Organs.

Tavassoéli, F .A. Devilee, P., who.5 (2003). Pathology and genetics. Tumors of the breast and femal genital organs.

Tavassoli, F. A. (2008). Lobular And Ductal Intraepithelial Neoplasia. *Pathologie* 29 Suppl 2, 107f11.

Tubiana-Mathieu Nicole (2002) Cancer Prévention Et Dépistage : Edition Masson. p 115-125.

Tuchmann-Dup,H., lessis,O. ET Haegel,P. (1979). Embryologie-Travaux pratiques d'enseignements dirigés- Organogénèse. Masson, Paris.

U

Uehiro, N. Et Al. (2013). Validation Study of the Uicc Tnm Classification Of Malignant Tumors, Seventh Edition, In Breast Cancer. Breast Cancer 3f8. Doi: 10.1007/S12282-013-0453-7

Untch, M., Rezai, M., Loibl, S., Fasching, Pa., Huober, J., Tesch, H., Et Al. Neoadjuvant Treatment With Trastuzumab In Her2-Positive Breast Cancer: Results From The Geparquattro Study. J Clin Oncol 2010; 28:2024–31.

Uzan, R. Gaudet. Cancer Du Sein: Epidémiologie, Anatomie Pathologique, Dépistage, Diagnostic, Evolution, Principes Du Traitement, Revue Du Pratitien 1998; 48:788-96.

V

Valentin, Mev Dominguez, Sabrina Daniela Da Silva, Maud Privat, Moulay Alaoui-Jamali, Et

Villadsen, R. (2005) In search of a stem cell hierarchy in the human breast and its relevance to

Villadsen, R., Fridriksdottir, A., Rønnov-Jessen L., Gudjonsson, T., Rank, F., Labarge, MA., Bissell, MJ., Petersen OW. (2007). Evidence for a stem cell hierarchy in the adult human breast. J Cell Biol. 177. p 87-101

Vincent-Salomon, A., G. Macgrogan, E. Charaffe-Jauffret, J. Jacquemier, Et L. Arnould. 2010. « [Identification of Basal-Like Carcinomas in Clinical Practice: Triple Zero/Brca1-Like Carcinomas] ». Doi:10.1684/Bdc.2010.1062.

Voogd Ac, Nielsen M, Peterse JL, Et Al., Differences In Risk Factors For Local And Distant Recurrence After Breast Conserving Therapy Or Mastectomy For Stage I And Stage II Breast Cancer: Pooled Results Of Two Large European Randomized Trials. *J Clin Oncol* 2001; 19, P: 1688–1697.

W

Warburton, M. J ; Ferns, S.A., et al. (1982). "Enhanced synthesis of basement membrane proteins during the differentiation of rat mammary tumour epithelial cells into myoepithelial-like cells in vitro." *Exp Cell Res* 137(2). p373-38.

Weinberg, R.(1996). *Molecular Basis Of Carcinogenesis : Understanding The Cell Cycle Clock*. Cytokines Mol. Ther. 2(2):105-1.

Welling, SR., Jensen, HM. Marcum RG. (1975). An atlas of subgross pathology of the Human Breast with special reference to possible precancerous lesions. *J Natl Cancer Inst.* 55;p 231-273.

Wendt, M. K., Taylor, M. A, Schieman, B. J. Et Schieman, W. P.(2011). Down-Regulation Of Epithelial Cadherin Is Required To Initiate Metastatic Outgrowth Of Breast Cancer. *Mol. Biol. Cell* 22, 2423f35.

Whaeter, P. R., Burkitt, H.J., Daniels, V. G. (1979). *Histologie fonctionelle. Manuel et Atlas 2^{ème} edition. Medsi/Mc Graw-hill.*

Wheater P.R, Burkitt, H.G. et Daniels. V.G (1982). *Histologie fonctionnelle: manuel et atlas. MEDSI. Paris.*

Wooster, R., Weber, B.L. (2003) Breast And Ovarien Cancer, *N Engle J Med*:348(23). P39-47

X

Xiaohong, R., Yang., Jonine, D., Figueroa., Stephen, M., Hewitt., Roni, T., Falk., Ruth, M., Pfeiffer., Jolanta L., Beata Peplonska., Louise, A ., Brinton, Montserrat Garcia-Closas, Mark E. Sherman. (2013). Estrogen receptor and progesterone receptor expression in normal terminal duct lobular units surrounding invasive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 137. p837–847.

Y

Yoney, A., Kucuk, I. Unsal, M. (2009) Male Breast Cancer : A Retrospective Analysis , *Cancer Radiother.* 12(2) : 103-107 Edition Elsevier.Paris . Pp 1-10.

Yves-Jean Bignon. 2012. « Molecular Insights on Basal-Like Breast Cancer. » *Breast Cancer Research and Treatment* 134 (1): 21–30. Doi: 10.1007/S10549-011-1934-Z.

Z

Zollikan Med .Eva Ebnother (2010) Carcinome Mammaire,Ligue Contre Le Cancer Du Sein En Suisse .p 1-2.

Référence Internet

[Www.Cancer-Sein.Fr](http://www.Cancer-Sein.Fr),2008

[Http://Info.Cancer.Ca/Cceecc/Default.Asp?Cceid=185&Lang=F#Antécédents_Personnels](http://Info.Cancer.Ca/Cceecc/Default.Asp?Cceid=185&Lang=F#Antécédents_Personnels)

[Http://Globocan.Iarc.Fr](http://Globocan.Iarc.Fr).

[Http://Www.Natomimages.Com/22317-Thickbox/Classification-Tnm-Du-Cancer-Du-Sein.Jpg](http://Www.Natomimages.Com/22317-Thickbox/Classification-Tnm-Du-Cancer-Du-Sein.Jpg))