



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : Biologie Animale.....: قسم

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Immunologie et Oncologie

Intitulé :

Etude épidémiologique du cancer du sein chez la femme jeune

Présenté et soutenu par : Boumenkar Wissem Racha

Le : 17/06/2015

Jury d'évaluation :

Président du jury : DJEKKOUN Rachid (Professeur en oncologie - Université Constantine III).

Rapporteur : MECHATI Chahinez (Maitre assistante - UFM Constantine).

Examinatrice : TEBIBEL Soraya (Professeur - UFM Constantine).

*Année universitaire
2014 – 2015*

REMERCIEMENT:

Je remercie Allah, Dieu le tout-puissant pour m' avoir donné :

Des parents affectueux,

Des enseignants consciencieux,

Des concitoyens croyants et aimables.

Je remercie en particulier, M^{elle} Mechaty Chahinez, pour la patience, la gentillesse et la générosité qu' elle m' a prodiguée au cours de l' encadrement de cette modeste recherche.

Le Pr. Djekkoun R., pour sa générosité scientifique, sa confiance et son encouragement pendant toute la durée du stage et d' être aussi le président de jury.

Je souhaiterais exprimer ma gratitude à l' égard du Pr. Tebibel S. pour avoir accepté d' examiner mon travail.

Mes remerciements sont réservés aussi à tous les enseignants et enseignantes qui ont parcouru toute ma vie éducative.

Enfin, je remercie toute personne qui m' a aidé par sa sympathie, par ses conseils.

DÉDICACE:

Avec beaucoup de plaisir, je dédie ce modeste fruit de mes 18 ans d'études
à :

- ❖ Mes grands-parents pour leur aide et prières et en particulier **KHOUYA.**
- ❖ Mes parents pour leur confiance et présence.
- ❖ Mes chers frères Oussama et Ayoub, d'être toujours ma raison de sourire,
- ❖ Ma chère Meryem d'être la sœur que je n'ai jamais eue.
- ❖ Mes oncles et mes tentes, mes cousins et mes cousines.
- ❖ Je n'oublierais jamais les moments passés avec mes amis.

Sommaire:

Les abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction1

Partie théorique

Chapitre I : anatomie et physiologie du sein

1. Embryologie du sein2

2. L'histologie du sein.....3

3. L'anatomie générale du sein5

 3.1. La plaque aréolo-mamelonnaire7

 3.2. La glande mammaire7

 3.3. Vascularisation du sein.....8

 3.4. Le drainage lymphatique10

4. Innervation du sein.....11

5. Physiologie et rôle du sein11

6. Le contrôle hormonal de la glande mammaire13

Chapitre II : maladie du sein

1. La glande mammaire anormale.....21

2. Maladies bénignes du sein21

3. Les tumeurs malignes21

 3.1. Classification.....22

3.1.1. Classification par l'OMS	22
3.1.2. Carcinome in situ	23
3.1.3. Carcinome invasifs.....	24
3.2. La classification anatomo-clinique	26
3.3. La classification moléculaire	30

Chapitre III : diagnostic et traitement

1. Dépistage et diagnostic	32
2. Les examens complémentaires	33
2.1. Examen d'imagerie.....	33
2.2. Biopsie.....	35
3. Traitements	37
3.1. Traitement chirurgical	40
3.2. Radiothérapie.....	42
3.3. Chimiothérapie	43
3.4. Hormonothérapie	44
3.5. Thérapie ciblée	46
3.6. Biphosphonate	46

Partie pratique

1. Méthodologie	48
2. Résultats et discussions.....	49
3. Conclusion	60
Bibliographie.....	61
Annexe	67

Liste des figures

Figure 1 : Évolution du bourgeon mammaire chez l'embryon. (2012)	2
Figure 2: lobes et lobules mammaire (2004)	3
Figure 3: Coupe sagittale d'une glande mammaire au repos (GX100) (2007).....	4
Figure 4 : segmentation du sein (2010)	5
Figure 5: schéma représente les quadrants du sein (2010)	6
Figure 6: Schéma d'une coupe sagittale de la glande mammaire (2010)	8
Figure 7 : Vascularisation de la glande mammaire (2010).....	9
Figure 8 : les niveaux de curage mammaire externe d'après Berg et les ganglions mammaires internent (2010).....	10
Figure 9 : Innervation de la glande mammaire (2010)	11
Figure 10: Principale étapes du développement de la glande mammaire (2007)	14
Figure 11: Les domaines structuraux et les domaines fonctionnels des protéines RE α et RE β (2007).....	15
Figure 12: voie génomique classique (2011).....	16
Figure 13 : voie génomique non classique (2011).....	17
Figure 14 : voie non génomique (2011).....	17
Figure 15 : Structure du PR (2005).....	18
Figure 16: Structure du récepteur ERBB (2005)	19
Figure 17 : Les voies de signalisation cellulaire par la liaison du ligand à l'HER2 (2000)	20
Figure 18 : La mise en évidence des récepteurs aux estrogènes par l'IHC (2011).....	38
Figure 19 : La mise en évidence des récepteurs aux progestérones par l'IHC (2011)	38
Figure 20 : Surexpression du récepteur HER2 (G X 400) (2011)	39
Figure 21 : Chirurgie mammaire conservatrice (2008)	40
Figure 22 : Mastectomie totale (2008).....	41

Figure 23 : Plan de sus/ sous claviculaire de radiothérapie	42
Figure 24 : Principe de thérapeutique pour les différents types de cancer du sein (2010)	47
Figure 25 : Histogramme représente la répartition des patientes selon l'âge	49
Figure 26 : Histogramme représente la répartition des patientes selon l'origine.....	50
Figure 27 : Répartition des patientes selon le statu social	51
Figure 28: Répartition des patientes selon les antécédents familiaux	51
Figure 29 : Histogramme montrant la répartition des patientes selon l'âge de ménarche.....	52
Figure 30 : Histogramme montrant la répartition des patientes selon l'âge de première grossesse	53
Figure 31 : Histogramme montrant la répartition des patientes selon la localisation tumorale....	53
Figure 32 : Répartition des patientes selon l'évolution de la maladie	54
Figure 33 : Répartition des patientes selon le type histologique	55
Figure 34 : Répartition des patientes selon le grade SBR.....	55
Figure 35 : Histogramme de répartition de patientes selon la taille tumorale (T).....	56
Figure 36 : Histogramme de répartition de patientes selon statut ganglionnaire (N).....	56
Figure 37 : Histogramme de répartition de patientes selon l'état métastatique (M).....	57
Figure 38: Histogramme de regroupement des récepteurs hormonaux	58
Figure 39 : La répartition de la chimiothérapie	59

Table de tableau :

Tableau 1: la macroscopie des cancers du sein (2004).....	21
Tableau 2 : Classification histologique par l'OMS (Organisation mondiale de la santé) 2003 (2003).....	22
Tableau 3: Classification proposée par l'OMS 2003 des lésions lobulaires (2003).....	23
Tableau 4 : classification du cancer du sein : système TNM (2013).....	27
Tableau 5 : classification PEV (2009).....	28
Tableau 6 : classification par stade des tumeurs par l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) (2013)	29
Tableau 7 : Récapitulation des profils moléculaires (2007)	31
Tableau 8: Classification ACR proposée par l'ANAES (2005)	33-34
Tableau 9 : Récapitulation des techniques utilisées pour le diagnostiques d'une lésion mammaire par mammographie (2006).....	36
Tableau 10 : Critère d'intensité du marquage des membranes cellulaire (2004).....	39
Tableau 11 : type d'hormonothérapie utilisée (2013)	45
Tableau 12 : Résumé les traitements utilisé pour le cancer du sein	60

Abréviation:

Ac: Anticorps.

AC : Adriamycine-cyclophamide.

ACE: Antigène carcino-embryonnaire.

AcM: Anticorps monoclonal.

ACR: American College of Radiology.

ADN: Acide Désoxyribo- Nucléique.

ADP: Adénopathie.

AG: Activité génitale.

AJCC : American Joint Committee on Cancer.

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé.

BCO : Biopsie chirurgicale ouverte.

B.E.G : Biopsie écho-guidées.

BP : Biophosphanate.

CA : Curage axillaire.

CA15-3 : Carbohydate 15-3.

CAK : Carcinome adénoïde kystique.

CCI : Carcinome canalaire infiltrant.

CCIS : Carcinome canalaire in situ.

CI : Carcinome infiltrant.

CIC : Carcinome intra-canalaire.

CLI : Carcinome lobulaire infiltrant.

CLIS : Carcinome lobulaire in situ.

CT : Chimiothérapie.

DBD: DNA binding domain.

DVH: Dose Volume histogram.

EGF: Epidermal Growth Factor.

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor.

erbB: avian erythroblastosis oncogene B.

FEC : épirubicine-5-fluoro—uracile-cyclophamide.

FNS: Formule de numérotation sanguine.

FOX-A : Forkhead box de type A.

G : Grossissement.

GATA-3 : GATA binding protein 3.

Gy : Gray.

HER2: Human epidermal growth factor receptor 2.

hPL : Human placental lactogen, peptide d'origine placentaire.

HSP90 : Heat Shock Protein ou Protéine de choc thermique.

IHC : Immunohistochimie.

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LBD: Ligand binding domain.

LIN/ NIL : Néoplasie intra lobulaire.

M : Métastase.

MFK : Maladie fibrokystique

MO : Microscope optique.

N : Nodes.

NRG : Neureguline.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

P53 : Protein masse of 53KDa.

PAM : Plaque aréolomammaire.

PEV : Poussé évolution.

QSE : Quadrant supéro-externe.

QSI : Quadrant supéro-interne.

QIE : Quadrant inféro-externe.

QII : Quadrant inféro-interne.

PB : Biphodphanate

RE : Récepteur d'œstrogène.

RH : Récepteur hormonaux.

RP : Récepteur de progestérone.

RT: Radiothérapie.

SBR: Scraff, Bloom and Rischmond.

T : Tumeur primaire.

TAC : taxotère-adrimycine-cyclophamide.

TNM : Tumor Node Metastasis

Introduction

Le cancer du sein occupe aujourd'hui une place primordiale en cancérologie, car il constitue un problème majeur de santé publique malgré les progrès thérapeutiques et l'apparition de thérapie ciblée qui ont abouti à une amélioration de la survie globale. Le cancer reste la maladie numéro 1 dans le monde et parmi les causes principales de mortalité en Algérie après les maladies cardio-vasculaires. Le cancer est devenu un fardeau lourd pour la société et la santé publique mais on constate ces dernières décennies que les données de survie reflètent une efficacité des systèmes de prise en charge dans notre pays (Senhadji R., et al. 2010).

Dans ce travail, on va s'intéresser aux cancers du sein qui touchent les jeunes femmes de 35 ans et moins. Ce type de cancer est rare (1%) mais commence à prendre place dans la société (Bouزيد N., et al. 2013). Pour cela il faut doubler l'effort pour bloquer sa progression dans cette tranche d'âge sensible et proposer de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Ce type de pathologie est généralement traité par une chirurgie, une chimiothérapie et radiothérapie mais cela ne suffit plus dans plusieurs cas et on assiste à des rechutes tumorales locales ou à distances ce qui conduit à un échec thérapeutique.

D'un point de vue épidémiologique, c'est la question de prédisposition génétique qui se pose. Cependant, il est constaté qu'il y a d'autres causes majeures qui ont pour rôle de développer cette maladie mortelle.

C'est pour cette raison que nous avons réalisé ce travail pour éclaircir les points obscurs et de cerner les facteurs de risque, en réalisant une étude épidémiologique.

Donc l'objectif de cette étude est :

- D'analyser les données épidémiologiques, cliniques, biologiques et pronostiques pour se rapprocher sur un profil idéal du cancer du sein de la jeune femme. Cette étude, réalisée au niveau du centre anti-cancer du CHU Ben Badis de la wilaya de Constantine, traite une population de 271 patientes.



PARTIE
THÉORIQUE



Chapitre I:

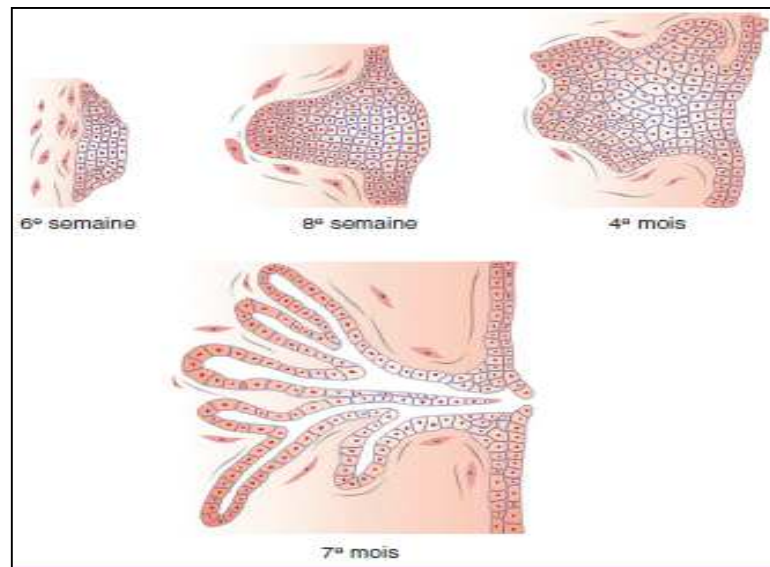
ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DU SEIN

1. L'embryologie du sein

A partir de la 4^e semaine, il y a l'apparition des crêtes mammaires ; ce sont deux épaissements ectoblastiques symétriques sur la paroi ventrale depuis l'aisselle jusqu'à l'aîne.

Lors de la 6^{ème} semaine, les crêtes régressent après avoir donné 5 à 7 nodules épithéliaux, on les appelle bourgeons mammaires. Chaque bourgeon sera entouré dans le fascia superficiel, va donner une prolifération des cordons épithéliaux qui s'enfoncent dans le mésenchyme sous-jacent.

Il y a entre 15 à 20 cordons épithéliaux qui vont donner naissance aux glandes mammaires. 10 à 12 de ces derniers vont être développés pour donner ce qui est connu par la dépression mammaire ; c'est l'origine des ramifications effectuées vers la profondeur et qui prend une invagination du point original, ce développement est continu tout au long de la vie fœtale puis pendant l'enfance, aussi bien chez l'homme que chez la femme (fig.1) (Chavoïn.J.P, Col. 2012).



Crête mammaire → **bourgeons mammaires** → **glande mammaire**

Figure 1 : Évolution du bourgeon mammaire chez l'embryon (Chavoïn.J.P, Col. 2012).

Le changement commence en arrivant à l'âge de 9 ans, où l'action de l'œstrogène commence par des taux faibles, et donne la croissance de la glande, cette croissance va diviser le fascia superficiel en deux feuillets : antérieur et postérieur. La glande est suspendue dans le derme par les ligaments de Cooper. Après, la plaque aréolo-mamelonnaire (**PAM**) va se

pigmenter et la glande mammaire va augmenter de volume pour donner à la fin une glande mammaire mature (Chavoïn.J.P, Col. 2012).

2.L'histologie du sein

L'histologie mammaire est caractérisée par trois phases :

* **le sein hors la gestation ou la lactation** : (au repos), il contient un contingent de tissu conjonctif que le tissu épithélial.

L'aréole est constituée d'épiderme pigmenté, remplie par les tubercules de Morgagni contenant des glandes sébacées dépourvues de follicules pileux et aussi les glandes de Montgomery.

Le corps mammaire est composé de lobes mammaires, chaque lobe concorde à une glande tubulaire, cette dernière se joint à la surface par un canal galactophore contenant une dilatation appelée sinus lactifère ou il va se terminer en cul-de-sac sans atteindre la surface (Chavoïn.J.P, Col. 2012) (fig.2 et 3).

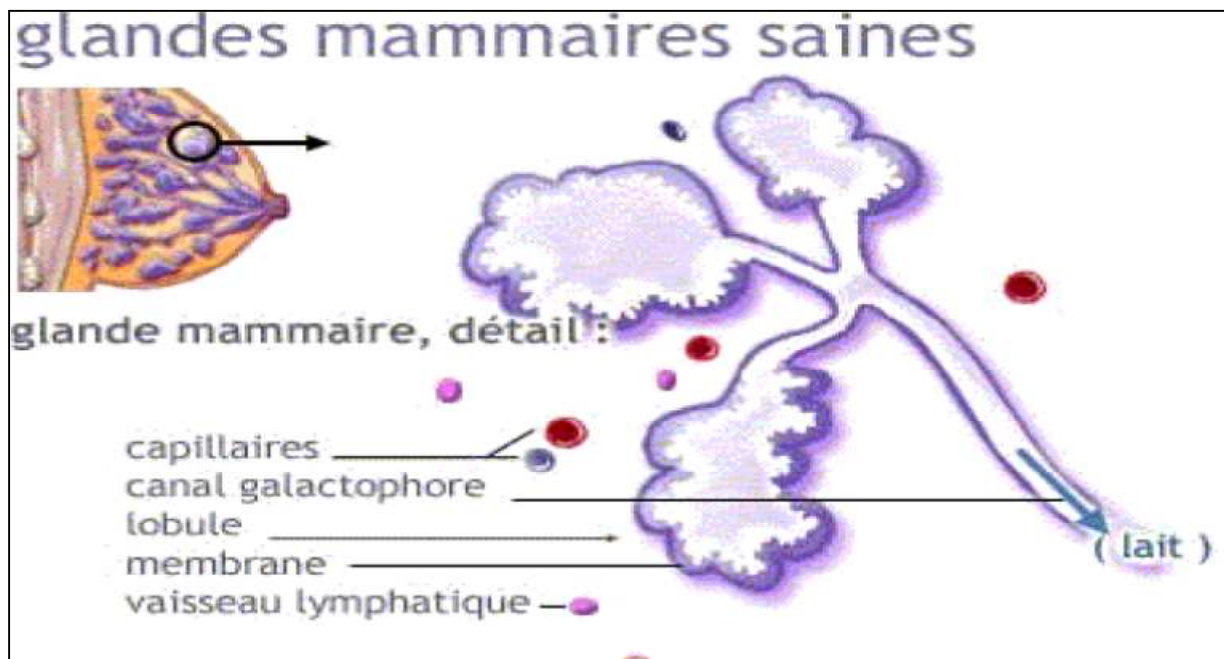


Figure 2: Lobes et lobules mammaire (Pujol, et al.2004).

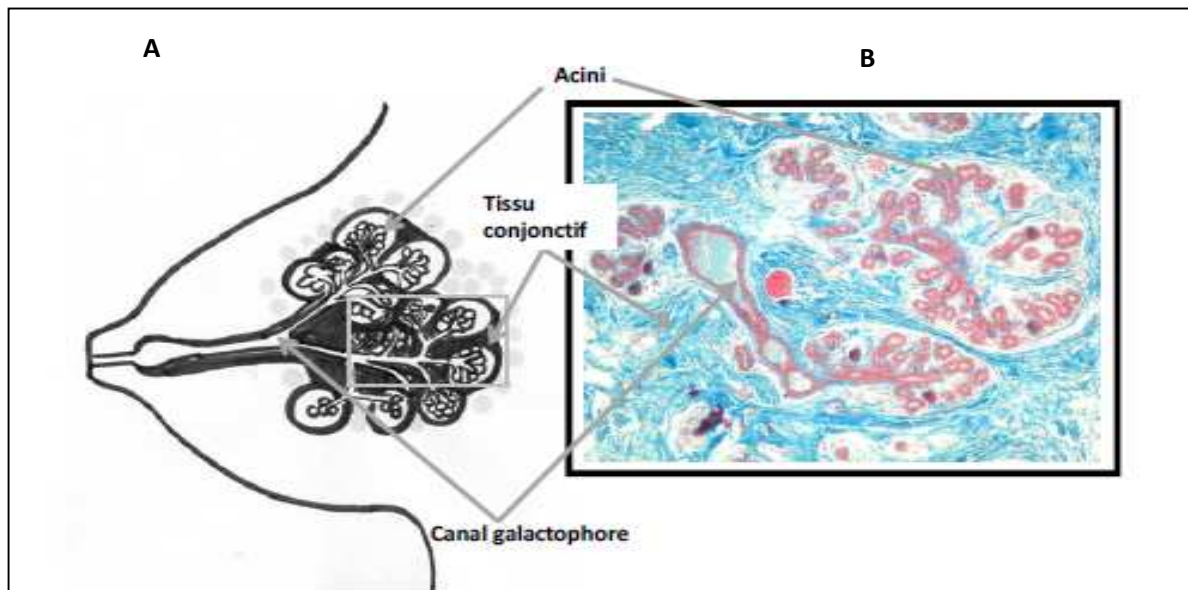


Figure 3: Coupe sagittale d'une glande mammaire au repos.

A : Le schéma à gauche représente la glande observée en microscope optique (grossissement x100)

B : le bleu indique le collagène du tissu conjonctif, les acini et les canaux apparaissent en rose (Collins.L.C, et al. 2007).

***sein lactant :** dite aussi **période gestionnelle**, où les tissus épithéliaux et conjonctifs vont s'inverser. Dans cette période, le sein est une glande, et il va passer par deux phases :

- la mammogenèse : une phase est sous action d'estrogène placentaire et ovarien, cela va augmenter le volume des lobules qui ont des dilatations (une genèse d'une alvéole glandulaire) et aussi la taille de la glande.

- la lactogenèse : une phase sous l'action de la prolactine et de la progestérone sur les cellules épithéliales glandulaires qui vont donner les colostrums dont le rôle est la dilatation de la lumière. La délivrance sera l'élément déclencheur de la montée de lait. Après 24 à 48 heures, la lactation va se produire et les alvéoles sont bordés par un épithélium cubique (repose sur une membrane basale), cela va affecter sur la production de la progestérone et l'œstrogène qui va diminuer par contre la production de la prolactine va augmenter.

***sein en période ménopausée :** dans cette phase et après le remplacement de tissu glandulaire, le tissu adipeux commence lui aussi à diminuer (Chavoin.J.P, Col. 2012).

3.L'anatomie générale du sein :

Le sein est une glande exocrine d'origine ectodermique, constitué de canaux galactophores qui vont être regroupés dans des lobes, qui vont s'aboucher au niveau du mamelon et l'aréole (Couturaud. B, Col. 2011).

Situé de part et d'autre du sternum, le sein se projette sur la face antérieure du thorax de la 3^e à la 7^e côte et du bord latéral du sternum à la projection verticale de la ligne axillaire antérieure. Elle associe le tissu glandulaire, peau et une entité anatomique qui se trouve à son sommet: la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM) (Chavoin.J.P, et al. 2012).

Le sein décrit quatre segments en dehors de la PAM (fig.4):

- segment I : de la clavicule au sillon sus mammaire ;
- segment II : du sillon sus mammaire à la PAM ;
- segment III : de la PAM au sillon sous-mammaire ;
- segment IV : segment thoracique sous-mammaire.

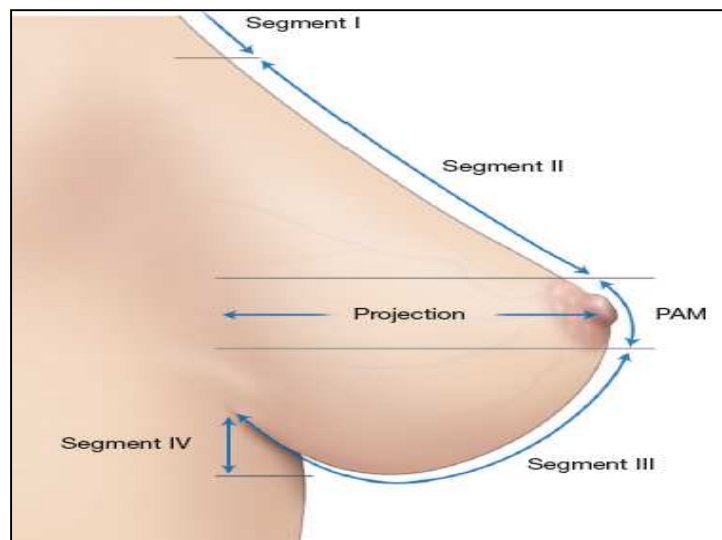


Figure 4 : segmentation du sein (Courturaud. B, et al.2011).

Cliniquement, le sein est divisé en quatre quadrants centrés sur la PAM, ces derniers sont une façon de repérage seulement (fig.5) :

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

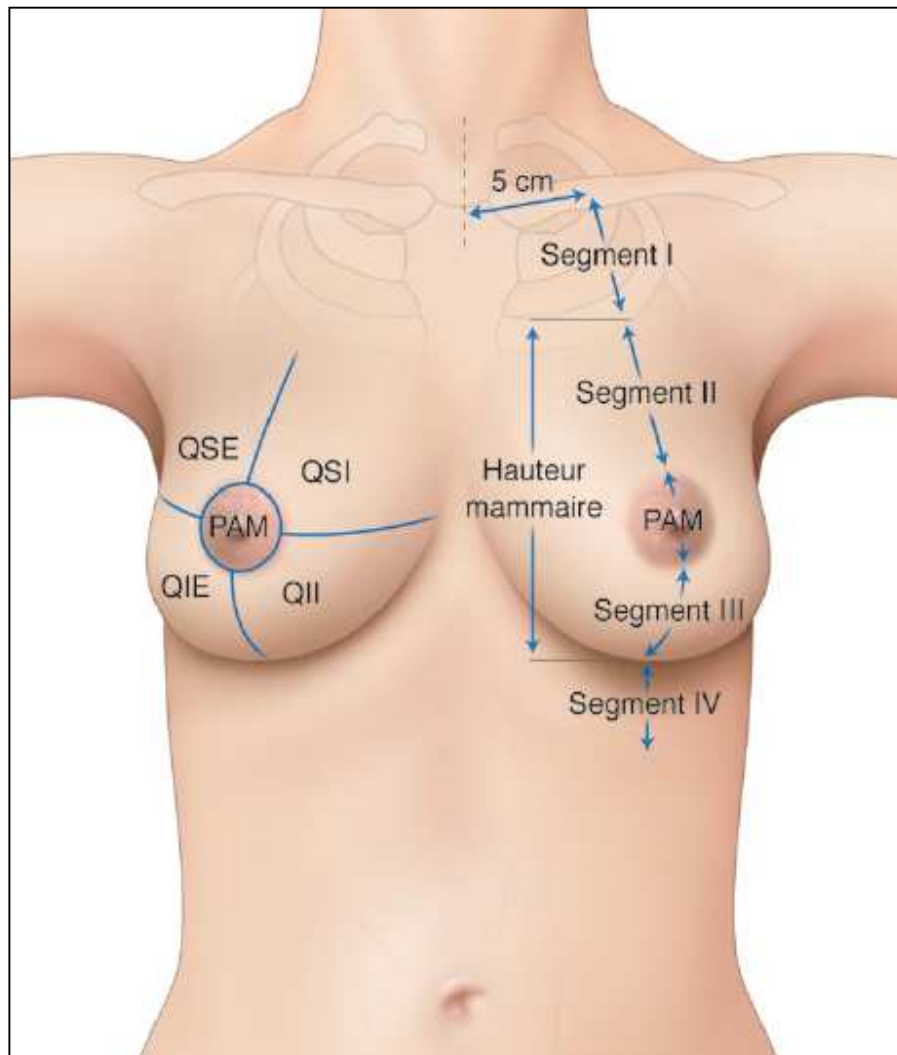


Figure 5: schéma représente les quadrants du sein (Courturaud. B, et al.2011).

3.1. La plaque aréolo-mamelonnaire

La plaque aréolo-mamelonnaire est composée de :

3.1.1. Le mamelon

Il a une forme cylindrique ou conique avec un diamètre de 3 à 5 mm, il est tapissé à sa profondeur par le muscle mamillaire et peut-être invaginé à cause des cloisons fibreuses interlobulaires et canaux galactophores qui le parcourent (Chavoïn.J.P, et al. 2012).

3.1.2. L'aréole

L'aréole a un diamètre qui varie entre 3.5 à 5 cm avec une couleur dépendante de la couleur de la peau et aussi en fonction de l'âge. Elle est couverte d'une peau fine contenant des glandes sébacées, tapissée à sa profondeur par le muscle sous-aréolaire, ce dernier est séparé de la glande mammaire avec une couche de tissu adipeux, et étroitement lié au muscle mamillaire (Chavoïn.J.P, et al. 2012).

3.2.La glande mammaire

Dans chaque sein, la glande mammaire est une masse de densité variable, discoïde aplatie d'avant en arrière, de contour irrégulier. Elle est organisée en une vingtaine de lobes. Chaque lobe est composé de 20 à 40 lobules et chaque lobule contient 10 à 100 alvéoles (Chavoïn.J.P, et al. 2012).

La glande est attachée à la paroi thoracique sur le muscle grand pectoral, et elle est adhérente à la PAM car elle ne contient pas de tissu graisseux dans la partie la plus centrale (Courturaud. B, et al.2011) (fig.6).

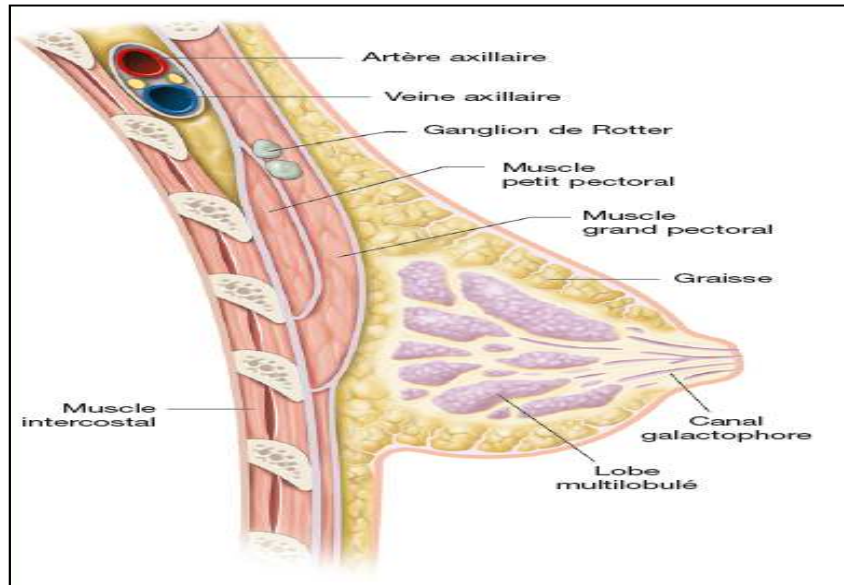


Figure 6: Schéma d'une coupe sagittale de la glande mammaire

(Courturaud. B, et al.2011).

- L'unité de base est l'acinus ou alvéole (est une cavité arrondie en forme de cul-de-sac qui constitue la partie sécrétrice de la glande).

- Chaque acinus se draine par un canal intralobulaire ou alvéolaire ou canal de troisième ordre.

Les acini et les canaux intralobulaires forment un lobule qui se draine par un canal interlobulaire (canal galactophore de deuxième ordre)

- Plusieurs lobules se réunissent pour former un lobe glandulaire qui se draine par un canal galactophore de premier ordre. Les canaux galactophores convergent vers le mamelon, ils s'élargissent pour former les sinus lactifères, puis se rétrécissent et débouchent au niveau des pores du mamelon (Courturaud. B, et al.2011).

3.3.Vascularisation du sein

La glande mammaire repose sur un réseau rétro glandulaire et un autre antérieur, donc elle est cutanée et aussi glandulaire (Courturaud. B, et al.2011). Elle comporte:

• **un réseau cutané sous dermique** : une vascularisation très étendue d'artères thoraco-acromiales, ces derniers cheminent leurs trajets vers la profondeur de la région mammaire pour être en contact avec les branches des artères pré-glandulaires.

• **un réseau pré-glandulaire** : qui est l'origine de deux sources principales :

- pédicule supéro-externe composé de l'artère thoracique latérale, ou artère externe principale.

- pédicule interne composé de branche de division de l'artère thoracique interne.

• **réseau rétro-glandulaire** : constitué des artères postérieures, issue des 3^e, 4^e, 5^e et 6^e artères intercostales, et accessible à la face postérieure de la glande.

• **vascularisation de la PAM** : elle se fait à partir :

- d'un réseau profond qui vascularise la PAM en suivant les canaux galactophores.

- d'un réseau très superficiel sous dermique

Ces deux réseaux alimentent un réseau vasculaire anastomotique sous dermique construit le cercle péri-aréolaire (Chavoïn.J.P, et al. 2012) (fig.7).

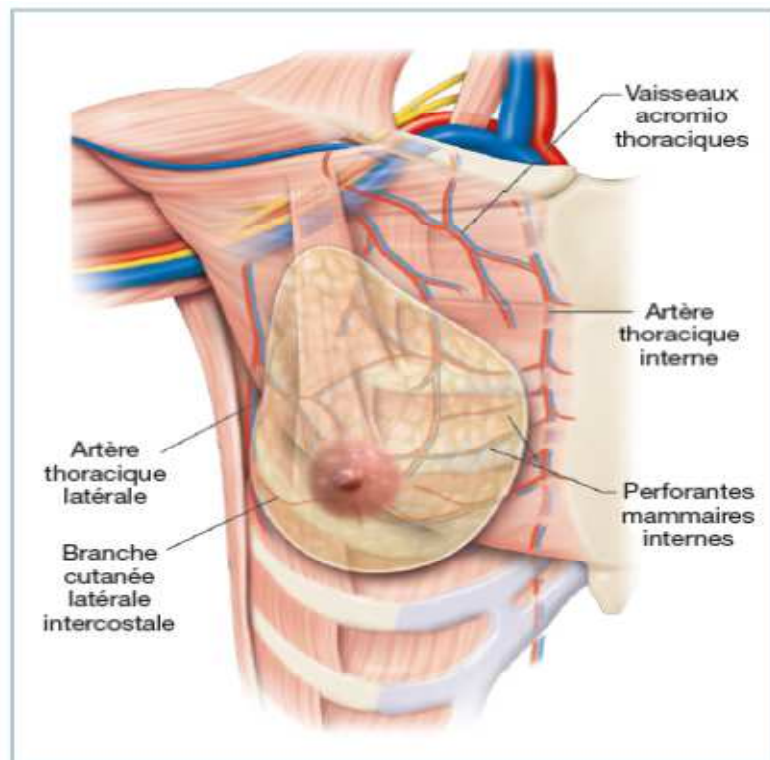


Figure 7 : Vascularisation de la glande mammaire (Courturaud. B, et al.2011).

3.4.Le drainage lymphatique

Pour éliminer les déchets, les cellules mortes et aussi tous les débris, les tissus mammaires baignent dans un liquide appelé liquide lymphatique qui circule dans les vaisseaux lymphatiques, cette dernière qui verse dans 35 ganglions lymphatiques situés dans le creux de l'aisselle ou aux alentours (Chavoïn.J.P, et al. 2012).

Il y a trois localisations des ganglions lymphatiques dans le sein (Chavoïn.J.P, et al. 2012):

- ⇒ Au niveau de l'aisselle (creux axillaire) ou ganglions axillaires.
- ⇒ Au-dessus de la clavicule ou ganglions sus-claviculaires.
- ⇒ A l'intérieur du thorax, autour du sternum ; ce sont les ganglions mammaires internes (fig.8).

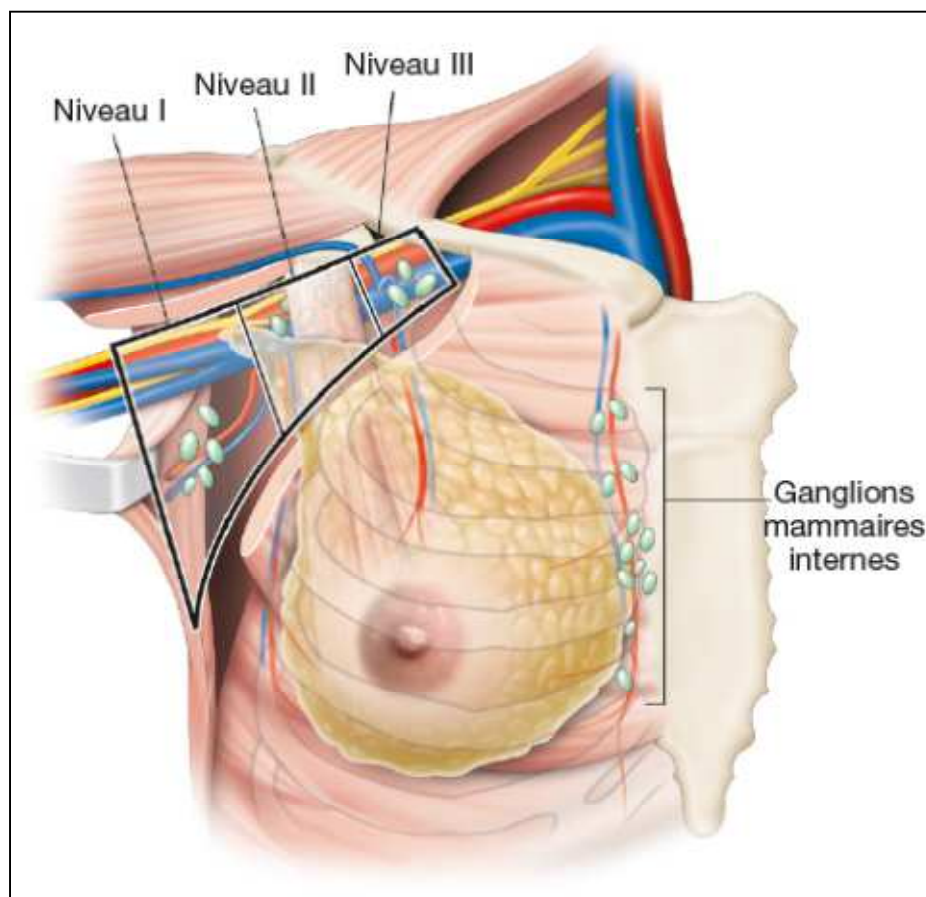


Figure 8 : les niveaux de curage mammaire externe d'après Berg et les ganglions mammaires interne (Courturaud. B, et al.2011).

4. Innervation du sein:

L'innervation du sein provient de deux réseaux principaux :

- ⇒ Les rameaux perforants cutanés latéraux.
- ⇒ Les rameaux perforants cutanés antérieurs.

En plus, les branches inférieures du plexus cervical superficiel participent aussi à l'innervation de la partie supérieure du sein (fig.9) (Courturaud. B, et al.2011).

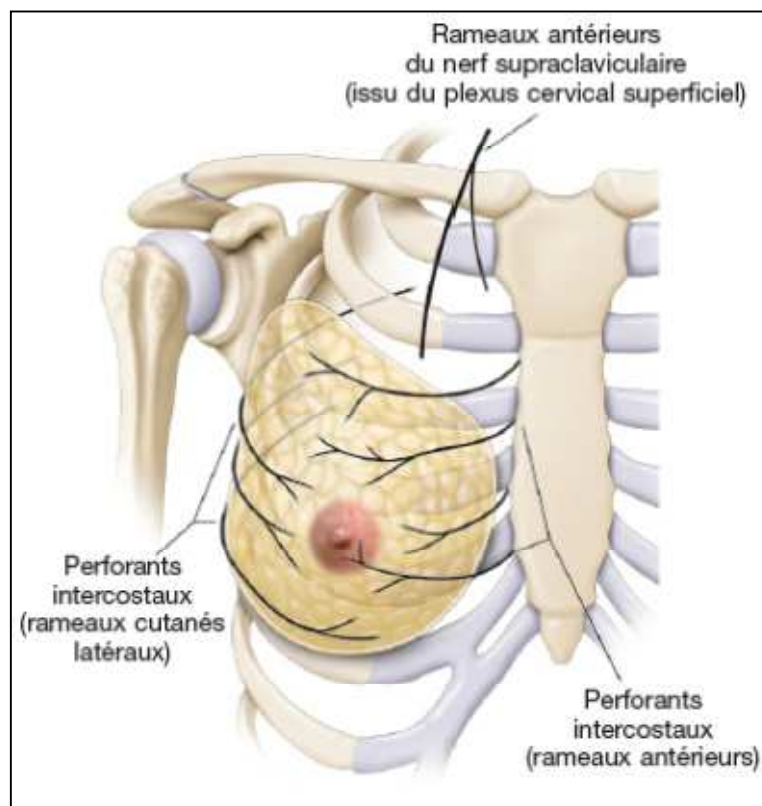


Figure 9 : Innervation de la glande mammaire (Courturaud. B, et al.2010).

5. Physiologie et rôle du sein

Pendant la grossesse, le fœtus reçoit tous ses besoins à travers le placenta. Après sa naissance, c'est le rôle du sein à cause de la formation du lait maternel (**galactopoïèse** ou **lactation**).

À fin de pouvoir en procéder des nutriments essentiels du nouveau-né, la glande mammaire va subir des modifications et des régulations lors de la grossesse (Pocock.G, et al. 2004).

- Développement de la glande mammaire

- le sein immature appelé ainsi avant la puberté car il est constitué de structure canaliculaire (**canaux galactophores** ou **lactifères**).

- après la puberté, l'hypophyse antérieure commence à sécréter de grandes quantités de **gonadotrophines** et cela sous l'influence des œstrogènes sécrétés par les ovaires, d'autre part les canalicules commencent à se proliférer.

- une fois les cycles menstruels débutent, la sécrétion de la progestérone lors de la phase lutéale stimule la formation de petites masses sphériques de cellules granuleuses à l'extrémité de chaque canule ; appelées **alvéoles immatures** (en cas de grossesse, ces alvéoles seront les sécréteurs de lait).

- pendant l'adolescence, la disposition de tissu adipeux et le tissu conjonctif en parallèle avec la croissance du système canalaire va engendrer une augmentation de la taille du sein. on peut compter 15 à 20 lobes séparés par la graisse et ils sont formés d'amas de cellules granuleuses qui sculptent le fond des canaux galactophores, ces derniers vont se dilater à proximité de l'**aréole** (une zone entourée de petites **glandes sébacées** dites **glandes de Montgomery**, observée dans le corps par sa pigmentation de couleur brune qui enveloppe le mamelon) (Pocock.G, et al. 2004).

- Développement de la glande mammaire lors de la grossesse

- Dans les premiers quatre mois, on distingue des modifications structurales de la glande mammaire.

- Après le quatrième mois (mi-grossesse), on constate que le système lobulaire des canaux et des alvéoles qui avait été mis en place durant l'adolescence s'hypertrophie, ce qui rend la glande mammaire développée et prête pour sécréter du lait.

- Une prolifération des canaux, maturation d'alvéoles et aussi les amas de cellules granulaires deviennent creux. Ces modifications parviennent grâce au placenta, qui produit: des stéroïdes sexuels (œstradiol et progestérone), hPL (Human placental lactogen), et le tissu adipeux qui va se poser entre les lobules de la glande mammaire au début de la grossesse ce qui va augmenter la taille et le poids du sein (Pocock.G,et al. 2004).

- Modification d'alvéole, le site primaire de la production du lait

Sa maturation se fait par la baie de la progestérone placentaire, la prolactine et hPL. La paroi alvéolaire est formée d'une simple couche de cellules épithéliales pour construire des colonnes, après l'accouchement la glande va sécréter du lait, qui va s'accumuler dans la lumière de l'alvéole et cela va aplatir les cellules.

Les cellules épithéliales sont des cellules sécrétoires qui synthétisent et sécrètent le lait. Elles possèdent des microvillosités sur la surface et leur cytoplasme contient des mitochondries, appareil de Golgi, réticulum endoplasmique rugueux, granules sécrétoires et gouttelettes lipidiques.

On trouve aussi des cellules dites, myoépithéliales, entre les cellules alvéolaires adjacentes liées l'une à l'autre et la membrane basale. Ces cellules contractiles ont comme rôle la progression du lait dans les canaux galactophores avant son éjection par le mamelon (Pocock.G, et al. 2004).

- Lactation :

Après l'accouchement, un bouleversement hormonal arrive et va mener à l'activation de la glande mammaire pour mieux fonctionner grâce à la production de taux élevés la prolactine (Pocock.G, et al. 2004).

6.Le contrôle hormonal de la glande mammaire

Le tissu mammaire contient de nombreux récepteurs de l'œstrogène (RE) et de la progestérone (RP), donc c'est un tissu hormono dépendent. Le nombre de récepteurs varie avec l'âge, où la femme jeune le nombre est faible, par contre chez la femme ménopausée le nombre est plus élevé (Dixon.A.M, et al. 2004) (fig.10).

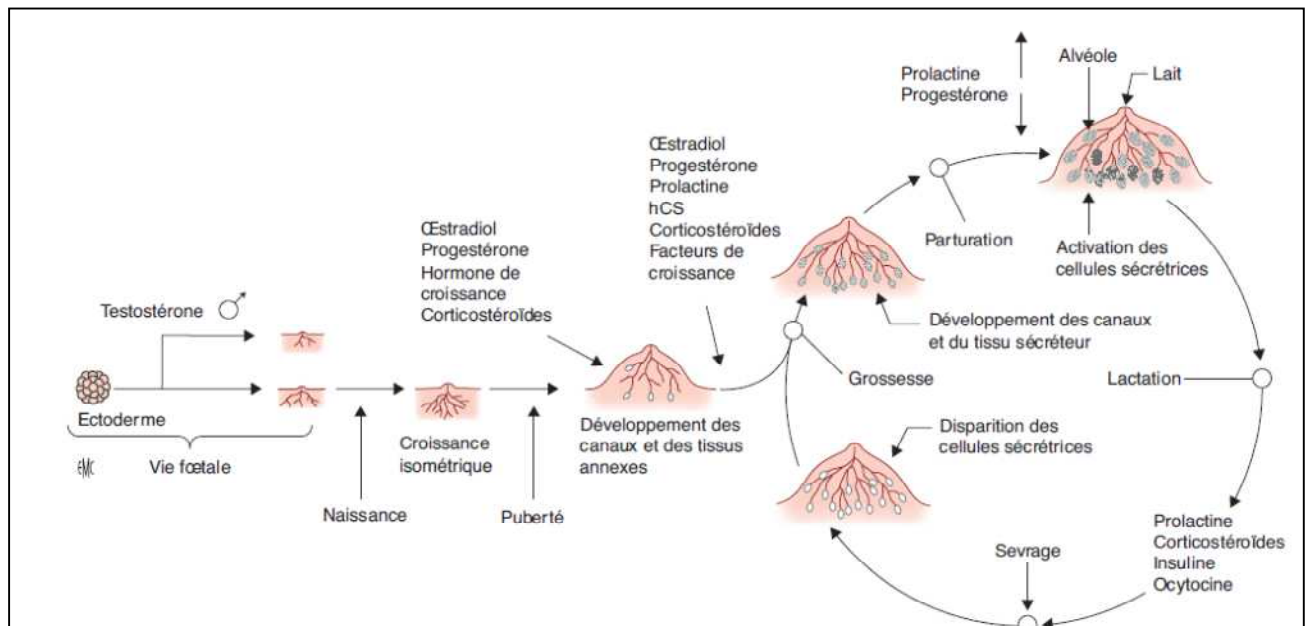


Figure 10: Principale étapes du développement de la glande mammaire

(Houdebine. M.L.2007).

6.1. Les récepteurs hormonaux sur la glande mammaire :

6.1.1. Les récepteurs des œstrogènes (RE) :

Le récepteur RE est de la superfamille de récepteurs nucléaires (Senchez-Deneux.M, et al. 2003). Il agit comme un régulateur de la transcription nucléaire, composé de six domaines fonctionnaires (d'A à F) et il a deux isoformes RE α et RE β transcrit des gènes 6q25 et 14q22-24 (Speirs.S, et al. 2007) (fig.11).

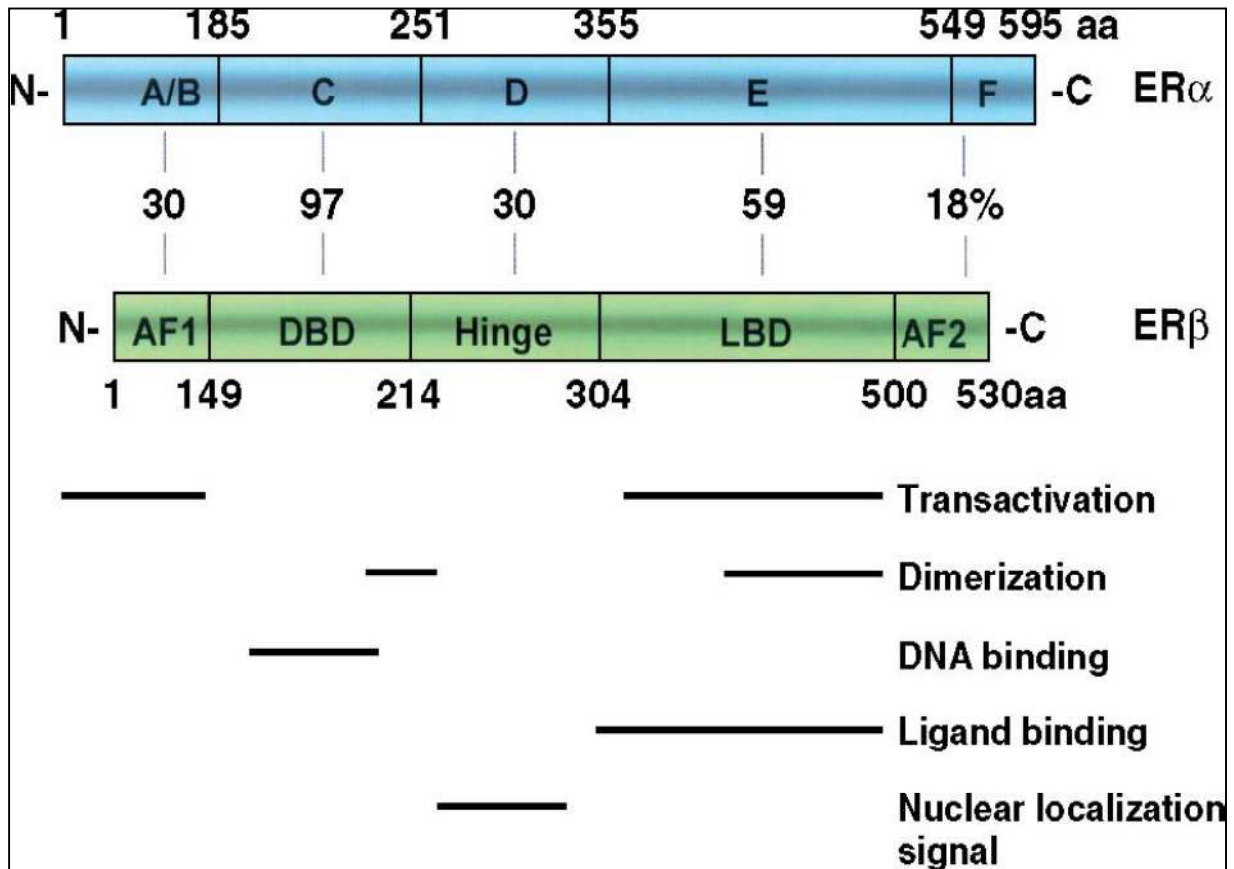


Figure 11: Les domaines structuraux et les domaines fonctionnels des protéines RE α et RE β (Speirs.S, et al. 2007).

L'activité du RE est classée en :

- Action génomique

Dans l'état inactif, le RE synthétisé est lié aux protéines chaperonnes HSP90 (Heat Shock Protein ou protéine de choc thermique) mais sa liaison avec le ligand entraîne sa phosphorylation et la dissociation du chaperon, des changements conformationnels de la protéine et une dimérisation (Borgquist.S, et al. 2008) (fig.12).

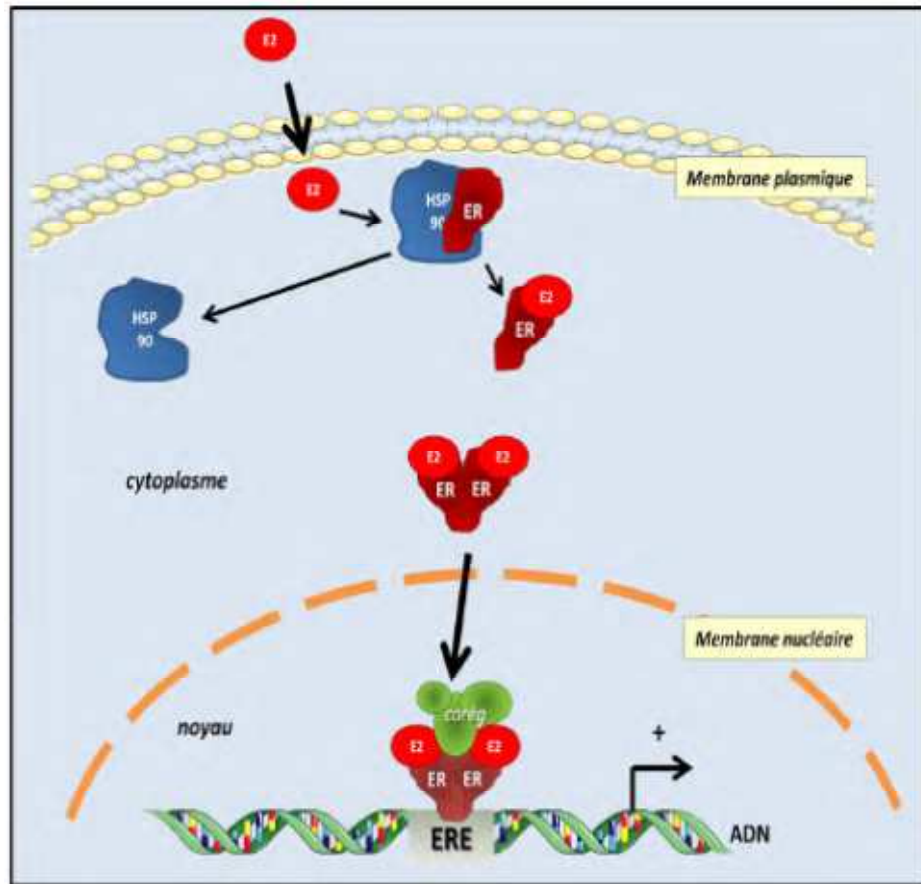


Figure 12: voie génomique classique (Le Romencer, et al. 2011).

C'est la voie classique, pour la voie non classique le RE rentre dans la transcription de certains nombres de gènes (Badve.S, et al. 2009) (fig.13).

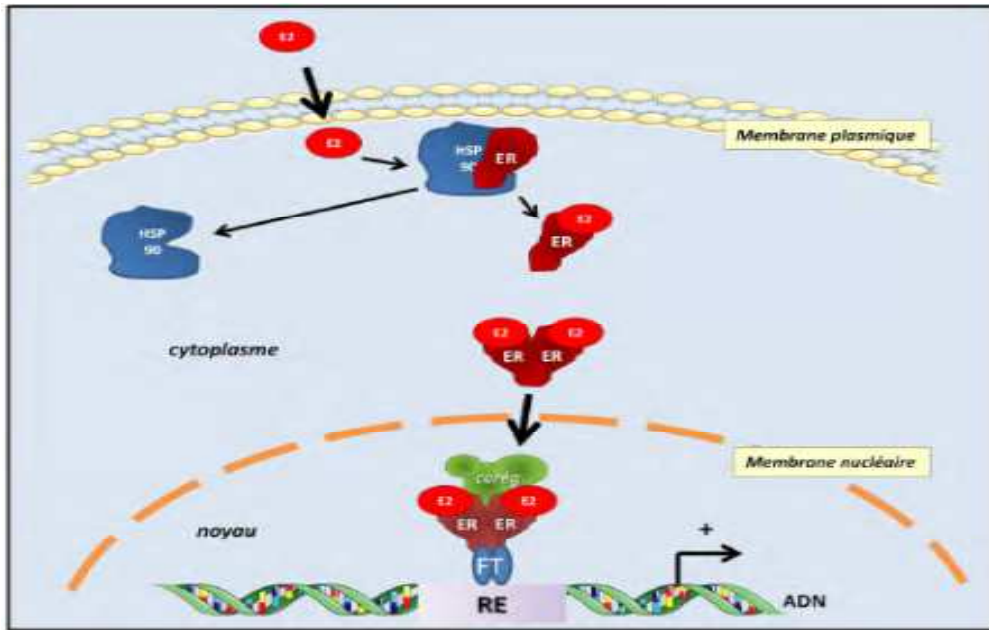


Figure 13 : voie génomique non classique (Le Romencer, et al. 2011).

- Action non génomique :

Les RE Interviennent dans l'activation des molécules préexistantes dans la cellule (Le Romencer, et al. 2011) (fig.14).

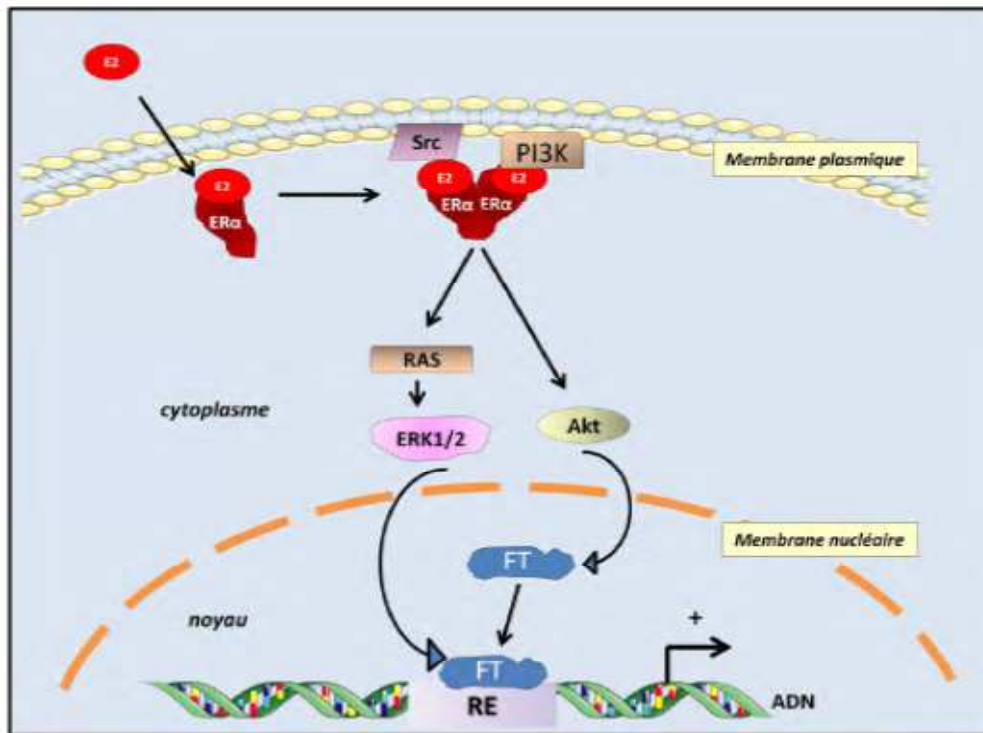


Figure 14 : voie non génomique (Le Romencer, et al. 2011).

Pathologiquement, il est connu que les œstrogènes sont des facteurs de croissances puissantes des cellules cancéreuses mammaires, mais ils ont aussi été utilisés dans la thérapie ciblée (Speirs.S, et al. 2007).

6.1.2. Récepteurs de la progestérone (RP)

Ces récepteurs sont des protéines de la superfamille des récepteurs nucléaires, liés seulement à l'hormone stéroïde « la progestérone», il a deux isoformes RPA et RPB transcrites du gène 11q22 (Xiaojiang Cui, et al. 2005) (fig.15).

Ce sont des récepteurs stimulés par l'œstrogène c'est pour cela ils se trouvent sur la même cellule ayant les REs, de cela, il a le même mécanisme. Donc quand le RP est en mode inactif il est lié aux HSP, et dans le mode actif, après liaison aux progestérones, il y aura une dissociation du HSP et il va se transloquer dans le noyau et peut agir sur la transcription des gènes (Chauchereau.A, et al. 2000).

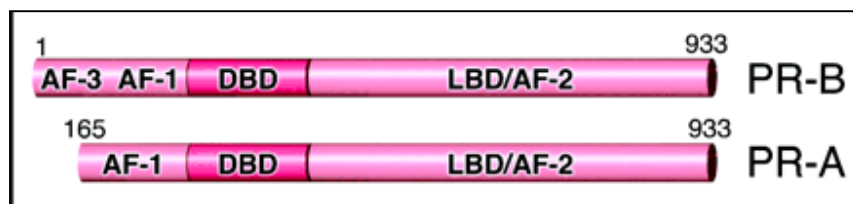


Figure 15 : Structure du RP

DBD: DNA binding domain; LBD: ligand binding (Xiaojiang.C, et al. 2005).

Pathologiquement, la production accrue du PRB peut engendrer un cancer du sein et l'augmentation de l'expression de RPA et RPB augmente la résistance au Tamoxifène (Hopp.T.A, et al. 2004).

6.1.3. Récepteur à HER2 :

C'est un récepteur codé par le proto-oncogène « neu » sur le chromosome 17q21 (Appelé aussi erbB2). C'est un des récepteurs de la famille de récepteurs transmembranaires à activité tyrosine kinase (RTK).

La forme monomérique du récepteur (est la forme inactive), est activée suite à sa liaison au ligand, et entrainer sa liaison avec l'erbB3 (fig.16).

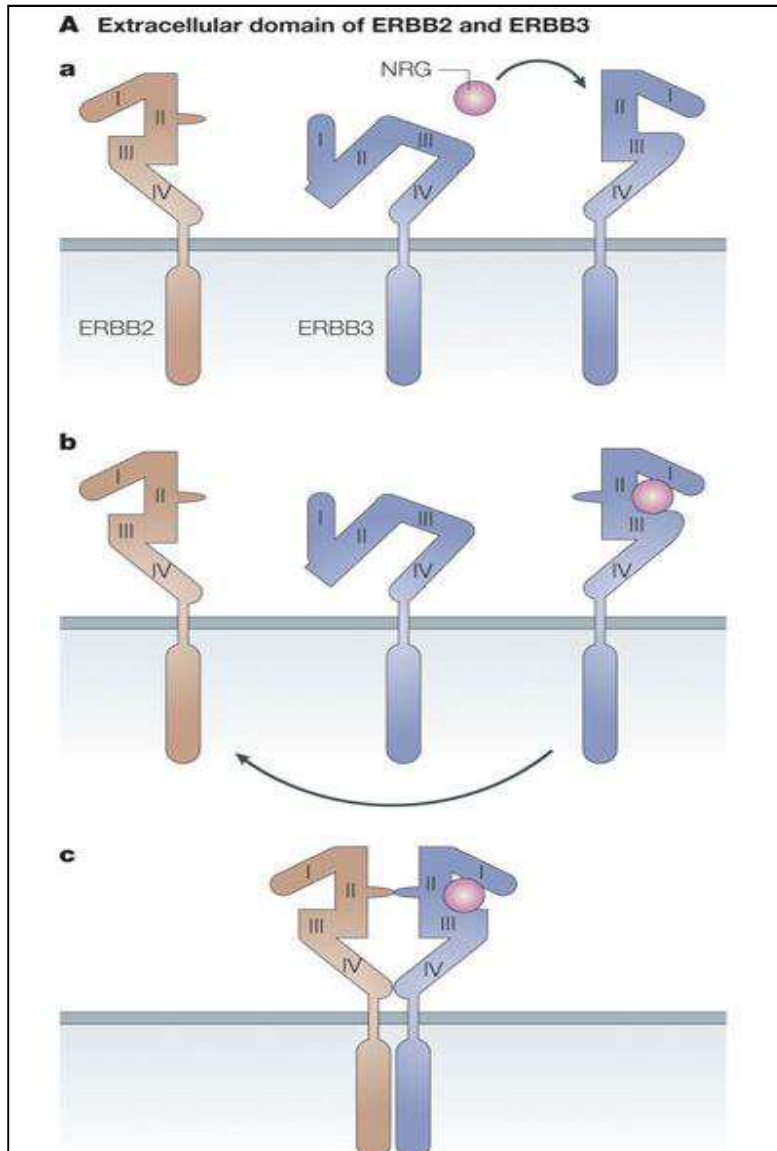


Figure 16: Structure du récepteur ERBB.

La région extracellulaire de chaque ERBB est composée de 4 domaines (I-IV). En absence de ligand, l'ERBB3 a une structure particulière (a). Quand les domaines I et III lient la neureguline (NRG), le bras de dimérisation du domaine II est exposé (b) ce qui entraine une réaction récepteur-récepteur (c). L'ERBB2 a une conformation fixe qui ressemble à l'état de l'ERBB3 activé par le ligand 5 (Hynes N.E, et al. 2005).

Une fois le récepteur est activé suite à sa liaison avec le ligand, la voie de transduction va se dérouler dans deux grandes voies : la voie MAP kinase, et la voie de phospholipase C. Ces deux derniers vont conduire à l'activation de protéines impliquées dans la prolifération cellulaire, l'angiogénèse et les différenciations ou survie cellulaire (fig.17).

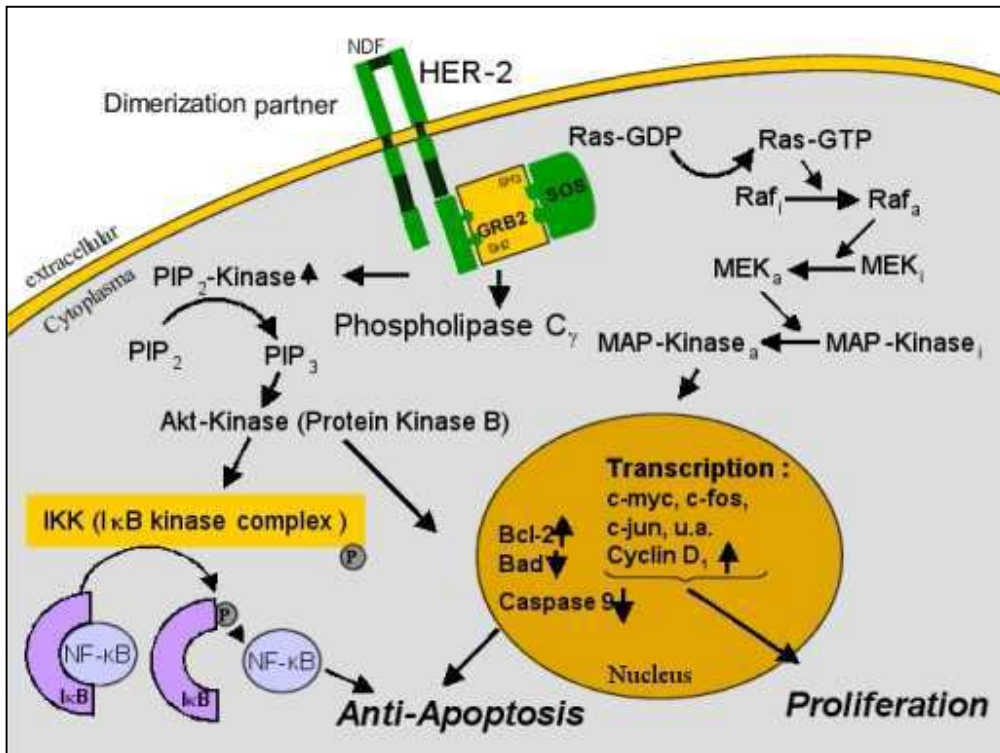


Figure 17 : Les voies de signalisation cellulaire par la liaison du ligand à l'HER2 (Sedlacek, 2000).

Pathologiquement, la surexpression de HER2 a un rôle dans la carcinogénèse.



Chapitre II

Le cancer du sein

1.La glande mammaire anormale

Plusieurs lésions peuvent toucher le sein et la majorité sont au niveau de l'unité terminale ducto-lobulaire. On dit tumeur du sein sur toutes sortes de tumeurs soit malignes soit bénignes, mais lorsqu'on dit cancer du sein, là c'est de la malignité dont on va parler, donc le cancer du sein c'est toute sorte de néoplasie de la glande mammaire (Saten, et al. 2005).

2.Maladies bénignes du sein





Ce sont des tumeurs locales et bien limitées :

- Mastalgie ;
- Maladie fibrokystiques (MFK) ;
- Maladie fibroadénome ;
- Ecoulement mamelonnaire ;
- Inflammation, infection et abcès.

3.Les tumeurs malignes

Représentent la majorité des carcinomes, ce sont des tumeurs développées à partir des cellules épithéliales, des canaux et des lobules mammaires. Ce sont des lésions avec des masses palpables et macroscopiquement représentées sous différentes formes (fig.18) (Bouté.V, et al. 2004).

Tableau 1: la macroscopie des cancers du sein (V. Bouté, et al. 2004)

Macroscopie	Fréquence	Type histologique	Diagnostic différentiel
	40 %	Forme commune	Cicatrice radiaire
	15 %	Médullaire, mucineux	Fibroadénome Sarcome Métastase
	30 %	Carcinome lobulaire infiltrant	
	10 %	Intracanaulaire (vermiottes)	Galactophorite
rien	5 %		Mastose

3.1. Classification

On trouve plusieurs méthodes de la classification :

3.1.1. Classification histologique par l’OMS

La classification la plus utilisée celle de l’organisation mondiale de la santé (OMS, 2003). Elle est basée sur l’aspect histologique des cellules vues au microscope et on constate que les tumeurs épithéliales malignes représentent la majorité des carcinomes (Tavassoli.F.A., et al, 2003) (Tableau.2).

Tableau 2 : Classification histologique par l’OMS (Organisation mondiale de la santé) 2003 (Tavassoli.F.A., et al, 2003)

Carcinomes Infiltrant	Carcinomes non infiltrant
-Carcinome infiltrant de forme commune. -Carcinome canalaire infiltrant avec composant intra-canalaire prédominante. -Carcinome lobulaire infiltrant (CLI). -Carcinome mucineux. -Carcinome papillaire. -Carcinome médullaire. -Carcinome tubuleux. -Carcinome adénoïde kystique. -Carcinome apocrine. -Carcinome sécrétant juvénile. -Carcinome métaplasique de type épidermide. -Carcinome métaplasique de type cellules fusiformes. Carcinome métaplasique de type chondroïde et osseux. Carcinome métaplasique mixte. Maladie de Paget de mamelon.	-Carcinome canalaire in situ (CCIS). -Carcinome lobulaire in situ (CLIS).

3.1.2.Carcinome in situ

Appelé également «carcinome intra canalaire » (CIC). C'est une prolifération au sein des structures épithéliales qui reste localisée à l'intérieur de l'arbre galactophorique et du lobule sans franchir la membrane basale, il existe en deux types (Bouté.V, et al. 2004) :

3.1.2.1.Carcinome canalaire in situ (CCIS)

Ce type représente 15% des cancers du sein, découvert par une masse palpable, écoulement mamelonnaire et la présence de micros-calcification. Il a plusieurs types histologiques, basés sur l'architecture : type massif, papillaire, cribriforme, comédocarcinome, crampon ; ces types sont gradés histologiquement selon deux critères « nécrose » et « atypie » en trois grades (bas, intermédiaire et élevé).

Il y a une forte possibilité de récurrence pour le type comédocarcinome en grade élevé et peut même redevenir un carcinome infiltrant (Bouté.V, et al. 2004).

3.1.2.2.Carcinome lobulaire in situ (CLIS)

Ou dite aussi néoplasie intra lobulaire (NIL), c'est une lésion microscopique représentée par une prolifération homogène de cellules épithéliales malignes.

Tableau 3: Classification proposée par l'OMS 2003 des lésions lobulaires (Tavassoli.F.A, et al. 2003)

LIN 1	Remplacement partiel ou complet, ou déplacement des cellules épithéliales normales des acini à l'intérieur d'un ou plusieurs lobules par la prolifération de cellules généralement uniformes, qui peuvent remplir, mais non distendre, les lumières acineuses atteintes, comparé aux acini adjacents non atteints.
LIN 2	Prolifération plus abondante de cellules identiques remplissant et distendant certains ou tous les acini. Les bordures acineuses restent distinctes et séparées avec persistance de stroma entre les différents acini. Quelques lumières acineuses résiduelles peuvent persister.
LIN 3	-Type 1. Prolifération de cellules identiques, mais parfois des cellules plus atypiques peuvent prédominer. Un paramètre important est le degré massif de distension des acini de telle façon que les acini peuvent apparaître confluent. Le stroma interacineux est rarement visible (macroacinar LIN) CLIS. -Type 2. Cellules proliférantes de type « bague à chaton » ou pléiomorphe. Dans ce cas-là, une distension acineuse importante peut ne pas être présente (signet ring cell LIN, pleomorphic LIN). -Type 3. Distension acineuse avec nécrose centrale (necrotic LIN).

3.1.3.Carcinomes invasifs

Ce sont les tumeurs les plus fréquentes, dans ce type les cellules cancéreuses vont rejoindre le tissu mammaire environnant et ne restent plus confinées aux canaux et lobules mammaires, donc ce sont des adénocarcinomes franchissant la membrane basale et envahissant le tissu conjonctif (métastases ganglionnaires précoces possibles), ce carcinome est constitué de stroma qui est l'élément indispensable pour la croissance tumorale car il est responsable de l'apport de nutriments, d'éléments inflammatoires et contient aussi un tissu fibreux (responsable de la dureté de la tumeur) (Bouté.V, et al. 2004).

3.1.3.1.Carcinome canalaire infiltrant (CCI)

C'est le type le plus fréquent chez les femmes, en mammographie, il se voit sous forme spéculaire ou stellaire, mais aussi il peut apparaître sous une image moins typique avec des opacités nodulaires et des bords plus au moins nets (Chérel.P, et al. 2005).

3.1.3.2.Carcinome canalaire infiltrant commun

Appelé aussi CCI avec fibrose, c'est un carcinome infiltrant avec des foyers de CIC. Cliniquement, il est traduit par une masse palpable, en mammographie elle se présente par une masse ferme, mal limitée et peu mobile (Tavassoéli.F.A, et al. 2003).

3.1.3.3.Carcinome canalaire infiltrant avec composante intracanaulaire prédominante :

Il s'agit d'un carcinome intracanaulaire présentant des foyers d'infiltration du tissu conjonctif (Pathol.A, et al. 1994).

3.1.3.4.Carcinome lobulaire infiltrant (CLI)

Il représente 5 à 15%, macroscopie palpable peut-être bien définie, mais mal délimitée, c'est un regroupement de cellules non cohésives, fils indiens et infiltrant un stroma (Bouté.V, et al. 2004).

Sur le plan génétique, il est connu par l'expression membranaire de l'E-cadhérine –une protéine qui intervient dans l'adhésion cellulaire- (Tavassoéli.F.A, et al. 2003).

3.1.3.5.Carcinome tubuleux

Représente 2% des carcinomes infiltrants. C'est un CCI sous forme de petites masses étoilées composé de structures tubulaires bien différenciées, tapissées par une seule couche de cellules épithéliales (Bouté.V, et al. 2004).

3.1.3.6.Carcinome médullaire

C'est un carcinome bien défini, composé de cellules peu différencié dans un stroma peu abondant et un important infiltrat lymphocytaires. Pour mieux le définir le carcinome médullaire typique de celui qui est atypique (à un contour irrégulier plus ou moins spéculé), on a cinq critères histologiques :

- Une architecture syncytiale dans plus de 75% des cas.
- Des contours macroscopiquement nets et non infiltrants.
- Un infiltrat mononuclé diffus.
- Des atypies nucléaires modérées ou marqués.
- Absence de différenciations glandulaires (Tavassoéli.F.A, et al. 2003).

3.1.3.7.Carcinome mucineux

Le carcinome mucineux (ou carcinome colloïdes), est présent avec une fréquence de 2%. Il existe sous deux formes histologiques « pur » et « impur » ou dite mixte, cela dépend de la présence ou non de CIC, associé de pronostic différent (Bouté.V, et al. 2004).

3.1.3.9.Carcinome adénoïde kystique (CAK)

C'est une tumeur rare (0.1%), ne touche que les femmes adultes. Macroscopiquement, ce carcinome à un contour net et dur, alors que microscopiquement, il se distingue par l'association d'un contingent de cellules épithéliales (Trabelsi.A, et al. 2008).

3.1.3.10.Carcinome apocrine

Le carcinome apocrine est un carcinome rare qui présente les caractères cytologiques et immunohistochimiques des cellules apocrines. Macroscopiquement, il se présente avec une masse bien limitée (Tavassoéli.F.A, et al. 2003).

3.1.3.11.Carcinome métaplasique

Ce sont des tumeurs rares, représentant 1% des carcinomes invasifs (Schnitt.S.J, et al. 2000). Ils regroupent selon la classification de l'OMS différents types, ce qui rend le pronostic ambigu et obscur où il est marqué par les récurrences locales et les métastases à distance (Chraïbi.M, et al. 2010).

3.1.3.12.Maladie de Paget du mamelon

Décrite par Sir Paget en 1874; c'est une lésion eczématiforme du mamelon liée à un cancer sous-jacent.

Elle se caractérise par la présence de cellules épithéliales glandulaires malignes dans l'épithélium malpighien du mamelon (Lansac.J, et al. 2009).

3.2.La classification anatomo-clinique

Les différents types de carcinomes du sein sont classés selon des stades bien définis basés sur l'apparence des cellules, on trouve :

3.2.1.L'indice TNM

C'est l'indice qui résume le stade de la maladie où : la lettre T réfère à la taille de la tumeur primaire, la lettre N réfère aux adénopathies (ADP) et la lettre M réfère à la présence ou non de métastases. Ci suivant c'est la classification TNM établie en 2010 :

Tableau 4 : classification du cancer du sein : système TNM (Davidson.N, et al.2013).

Taille de la tumeur : T (le plus grand diamètre)	
TX	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée
T0	Pas de signe de tumeur primitive
Tis Tis (CCIS) Tis (CLIS) Tis (Paget)	Carcinome in situ Carcinome canalaire in situ Carcinome lobulaire in situ Maladie de Paget du mamelon <i>non</i> associée à un carcinome invasif et/ou carcinome in situ (CCIS et/ou CLIS) dans le parenchyme mammaire sous-jacent. Les carcinomes dans le parenchyme mammaire associé à la maladie de Paget sont catégorisés sur la base de la taille et des caractéristiques de la maladie parenchymateuse, la présence de la maladie de Paget devant encore être mentionnée
T1	Tumeur ≤ 20 mm dans sa plus grande dimension
T1mi	Tumeur ≤ 1 mm dans sa plus grande dimension
T1a	Tumeur > 1 mm mais ≤ 5 mm dans sa plus grande dimension
T1b	Tumeur > 5 mm mais ≤ 10 mm dans sa plus grande dimension
T1c	Tumeur > 10 mm mais ≤ 20 mm dans sa plus grande dimension
T2	Tumeur > 20 mm mais non ≤ 50 mm dans sa plus grande dimension
T3	Tumeur > 50 mm dans sa plus grande dimension
T4	Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique ou à la peau (comprend le carcinome inflammatoire)
Implications ganglionnaires : N (statut ganglionnaire)	
NX	Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent pas être évalués (parce qu'éliminés ou non éliminés)
N0	À l'histologie, pas de métastase dans les ganglions régionaux
N1	Métastases dans des ganglions axillaires de niveaux I, II, homolatéraux et mobilisables
N2	Métastases dans des ganglions axillaires de niveaux I, II, homolatéraux qui sont non mobilisables et agrégés; ou ganglions mammaires internes homolatéraux détectés cliniquement* en l'absence de métastases cliniquement évidentes dans les ganglions axillaires.
N3	Métastases dans les ganglions sous-claviculaires homolatéraux (niveau axillaire III) avec ou sans implication ganglionnaire axillaire de niveaux I, II; ou dans des ganglions mammaires internes homolatéraux détectés* cliniquement avec des métastases ganglionnaires axillaires cliniquement évidentes de niveaux I et II, ou des métastases dans des ganglions lymphatiques supraclaviculaires homolatéraux avec ou sans envahissement ganglionnaire mammaire interne ou axillaire
N3a	Métastases dans des ganglions sous-claviculaires homolatéraux
N3b	Métastases dans des ganglions mammaires internes homolatéraux et dans des ganglions axillaires
N3c	Métastases dans les ganglions supraclaviculaires homolatéraux
Métastases : M	
M0	Pas de signe clinique ou radiographique de métastases à distance
cM0(i+)	Pas de signe clinique ou radiologique de métastases à distance, mais des cellules tumorales sont détectées par des marqueurs moléculaires ou en microscopie dans le sang, la moelle osseuse ou d'autres tissus ganglionnaires non régionaux qui ne mesurent pas plus de 0,2 mm chez une patiente sans symptômes ou signes de métastases
M1	Métastases à distance décelables par des moyens cliniques et radiographiques classiques et/ou prouvées histologiquement, et de taille supérieure à 0,2 mm
* Par <i>détection clinique</i> , on entend une détection, par imagerie (hors lymphoscintigraphie) ou par examen clinique, de signes très suspects de malignité ou de macrométastase (présence d'amas de cellules néoplasiques de plus de 2 mm [NdT]) présumée sur la base de cytoponction avec examen cytologique.	
Source : AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. New York : Springer-Verlag; 2010.	

Il y a des symboles supplémentaires utilisés (Broeders.M, et al. 2000) :

- cTNM : classification clinique.
- pTNM : en cas de classification histopathologique postopératoire.
- yTNM : c'est la classification établie pendant ou après un traitement initiale.
- rTNM : pour la récurrence.

3.2.2. Classification PEV :

Elle donne des renseignements sur l'état évolutif de la tumeur et on trouve (tableau 5) (Saglier J., et al. 2009) :

Tableau 5 : classification PEV (Saglier J., et al. 2009).

PEV 0	absence de signe évolutif
PEV 1	existence d'une tumeur à temps de croissance rapide
PEV 2	signes inflammatoires localisés
PEV 3	signes inflammatoires étendus à l'ensemble du sein (mastite carcinomateuse)

3.2.3. Groupement en stades

Le stade se définit par la présence ou non de ganglions malins et de métastases (Hammonal, et al. 2003).

Stade 1 : où la tumeur représente < 2cm sans une atteinte des ganglions axillaires.

Stade 2 : dans ce stade les ganglions axillaires sont mobiles.

Stade 3 : c'est la présence d'une tumeur de taille >5cm et des ganglions fixes au niveau de l'aisselle.

Stade 4 : ce stade est caractérisé par la présence de métastases locorégionales.

Tableau 6 : classification par stade des tumeurs par l’American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2013.

	Extension locale	Envahissement des ganglions	Développement de métastases
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1	N0	M0
Stade IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stade IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stade IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Stade IIIC	Tous T	N3	M0
Stade IV	Tous T	Tous N	M1

3.2.4. Grade histopronostique SBR

La classification la plus utilisée est celle de Scraff, Bloom et Rischmond (SBR). Elle est basée sur trois paramètres morphologiques :

- La formation de tubules ou degré de différenciation.
- Le pléomorphisme nucléaire ou degré d’anisonucléose.
- La fréquence des mitoses.

Et il y a trois grades :

- Grade I : ce sont les tumeurs les moins agressives.
- Grade II : ce sont les tumeurs moyennement agressives.
- Grade III : ce sont les tumeurs les plus agressives (Amat, et al. 2002) .

3.3.Classification moléculaire

Les autres classifications sont devenues classiques, pour cela il était nécessaire de faire la mise à jour des méthodes de diagnostic par cette nouvelle méthode dite la **classification moléculaire**, qui utilise les techniques génomique et moléculaire (puce à ADN) qui ont facilité l'identification des gènes par des altérations tumorales. Elles sont classées selon leurs profils d'expression génomique (Charaf-Jaufret, et al. 2007) (tableau II-):

3.3.1.Type luminal A

Phénotypiquement, ce type correspond au carcinome tubuleux, CCI ou CLI de grade I ou II, il exprime les récepteurs d'œstrogènes (RE+) avec un index de prolifération faible, et un bas grade à l'analyse histologique en plus il exprime plusieurs autres gènes (FOX-A, GATA3, et autres) [(Boisserie-Lacroix.M, et al. 2014), (Uzan.C, et al. 2009) et (Sorlie.T, et al. 2001)].

3.3.2.Type luminal B

Phénotypiquement, il correspond au CI de grade II ou III avec un fort index de prolifération et une expression de RE+, mais aussi une faible expression des gènes exprimés par le type luminal A (Perou.C.M, et al. 2000).

3.3.3.Type HER2+

Une forte expression des gènes de l'amplicon ERBB2, les carcinomes liés à ce type sont des RE+ ou RE- (Sorlie.T, et al. 2001).

3.3.4.Type « basal-like »

Une faible expression des RE, ERBB2, avec une forte expression des gènes cytokératines 5, 6,17, C-KIT, EGFR (Sorlie.T, et al. 2001). Ces carcinomes représentent plusieurs altérations et pertes chromosomiques à cause des mutations dans le gène P53 (Manie.E, et al. 2009).

Ils sont généralement du type canalaire de grade III, peu différenciés avec infiltrat lymphocytaire, pas d'expression des récepteurs hormonaux (RH-) (triple zéro) et une forte expression de cytokines EGF, KIT (Livasy.C.A, et al. 2006).

3.3.5.Type « triple négatif » (TN)

C'est le type le plus agressif des carcinomes précédents. Ils sont invasifs de grade II ou III car ils n'expriment ni RH et HER2, les femmes acquièrent une mutation BRCA1 sont celles les plus susceptibles à atteindre un triple négatif, et aussi les patientes qui ont ce type de carcinome, elles ont une forte possibilité de développer des métastases cérébrales (Krizmanich-Conniff.K, et al. 2012).

Tableau 7: Récapitulation des profils moléculaires (Herschkowitz.J.I., et al. 2007 ; Guedj.M., et al. 2012).

Profils moléculaires	Fréquence	Status ER/HER		
		ER	PR	HER2
Luminal A	50-60 %	ER+	PR+	HER2-
Luminal B	10-20 %	ER+/-	PR+/-	HER2-/+
HER2+	10-15 %	ER-	PR-	HER2+
Basal-like	10-20 %	ER-	PR-	HER2-
Claudin-low	12-14 %	ER-	PR-	HER2-
Normal-like	5-10 %	ER-/+	PR-	HER2-



Chapitre III

Diagnostic et traitement

1. Dépistage et diagnostic

Le dépistage doit être organisé car il se base sur l'invitation des femmes de certains âges à faire une mammographie chaque 2ans, dans le but principal est la détection des cancers de petites tailles (< 10mm) sans atteinte ganglionnaire afin de diminuer la mortalité et effectivement on a constaté une réduction de 30% (Houdebine.S, et al. 2014). Il comporte :

- un interrogatoire,
 - un exam clinique,
 - une mammographie,
 - une interprétation par un radiologue agréé,
 - un bilan de diagnostic immédiat (IRM, cliché complémentaire, échographie et prélèvement percutané).
- pour les femmes à haut risque, elles vont bénéficier d'un dépistage annuel qui contient une mammographie, échographie, exam clinique, IRM des deux seins.

Concernant **le diagnostic**, il commence par un diagnostic précoce qui est fait par soi-même, grâce :

-à l'autopalpation dite aussi l'auto-examen, fait par une palpation des deux seins avec la paume de la main en cherchant des anomalies et cela ce fait chaque mois à la fin des règles.

-aux symptômes: en palpant les seins aussi, on va observer aussi tous ce qui est couleur de peau, de mamelon, la taille des deux seins, et aussi s'il y a un liquide qui s'échappe du mamelon.

Une fois une anomalie est trouvée, la patiente doit directement voir un spécialiste qui va faire son propre diagnostic qui se traduit par une consultation médicale et des examens complémentaires.

-La consultation médicale est conseillée dès l'âge de 20 ans et spécialement si la femme trouvera une anomalie ou une boule (nodule) dans son sein ou dans les aisselles. Elle contient :

*Interrogatoire sur la patiente, ses antécédents personnels, familiaux et chirurgicaux, et sur les symptômes.

Examen physique ; le médecin va inspecter le sein en requête d'anomalie, il va examiner : l'aspect de la peau, forme du mamelon et de l'aréole, localisation de la tumeur, la taille, la mobilité, et il sera complété par des **examens complémentaires**.

2.Les examens complémentaires

2.1.Examen d'imagerie

2.1.1.Une mammographie bilatérale

La technique la plus performante doit être couplée à l'examen clinique. Elle permet de mettre en évidence les anomalies (calcifications, opacités, déformations architecturales) qui vont orienter vers une pathologie bénigne ou maligne (Vierasu.B., et al. 2012).

C'est un examen radiologique, qui donne une imagerie où la face et oblique pour mieux visualiser le tissu glandulaire (Bourgnoux.A.R., et al. 2011). Elle utilise un système de classification qui mène vers la compréhension exacte de la pathologie, c'est le système ACR (American College of Radiology) proposée par l'ANAES, 2005 (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé) (Tableau 7).

Tableau 8: Classification ACR proposée par l'ANAES (Balu-Maestro.C., et al. 2005).

ACR0	Des investigations complémentaires sont nécessaires. -Comparaison avec les documents antérieurs, incidences complémentaires, clichés centrés comprimés, agrandissement de microcalcifications, échographie, etc. C'est une classification « d'attente », qui s'utilise en situation de dépistage ou dans l'attente d'un second avis, avant que le second avis soit obtenu ou que le bilan d'imagerie soit complété et qu'il permet une classification définitive.
ACR1	Mammographie normale
ACR2	Il existe des anomalies bénignes ne nécessitent ni surveillance ni examen complémentaires. -opacité ronde avec macrocalcifications (adénofibrome ou kyste) ; -ganglion intramammaire ; -opacité(s) ronde(s) correspondant à un (des) kyste(s) typique(s) en échographie ; -image(s) de densité grasseuse ou mixte (lipome, hamartome, galactocèle, kyste huileux) ; -cicatrice(s) connue(s) et calcification(s) sur matériel de suture ; macrocalcifications

	<p>sans opacité (adénofibrome, kyste, -adiponécrose, ectasie canalaire sécrétante, calcifications vasculaires, etc.) ;</p> <p>-microcalcifications annulaires ou arciformes, semi-lunaires, sédimentées, rhomboédriques1 ;</p> <p>-calcifications cutanées et calcifications punctiformes régulières diffuses.</p>
ACR3	<p>Il existe une anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme est conseillée.</p> <p>-microcalcifications rondes ou punctiformes régulières ou pulvérulentes, peu nombreuses, en petit amas rond isolé ;</p> <p>-petit(s) amas rond(s) ou ovale(s) de calcifications amorphes, peu nombreuses, évoquant un début de calcification d'adénofibrome ;</p> <p>-opacité(s) bien circonscrite(s), ronde(s), ovale(s) ou discrètement polycyclique(s) sans microlobulation, non calcifiée(s), non liquidienne(s) en échographie ;</p> <p>-asymétrie focale de densité à limites concaves et/ou mélangée à de la graisse.</p>
ACR4	<p>Il existe une anomalie indéterminée ou suspecte qui indique une vérification histologique.</p> <p>-opacité(s) bien circonscrite(s), ronde(s), ovale(s) ou discrètement polycyclique(s) sans microlobulation, non calcifiée(s), non liquidienne(s) en échographie ;</p> <p>-asymétrie focale de densité à limites concaves et/ou mélangée à de la graisse.</p>
ACR5	<p>Il existe une anomalie évocatrice d'un cancer.</p> <p>-microcalcifications vermiculaires, arborescentes ou microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, nombreuses et groupées ;</p> <p>- groupement de microcalcifications quelle que soit leur morphologie, dont la topographie est galactophorique ;</p> <p>- microcalcifications associées à une anomalie architecturale ou à une opacité ;</p> <p>- microcalcifications groupées ayant augmenté en nombre ou microcalcifications dont la morphologie et la distribution sont devenues plus suspectes ;</p> <p>- opacité mal circonscrite aux contours flous et irréguliers ;</p> <p>- opacité spiculée à centre dense.</p>

2.1.2.Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) mammaire

C'est une technique qui utilise une antenne dédiée, va donner un résultat découvrant les deux seins, injectés avant avec un produit de contraste, des séquences dynamiques avant et après injection vont s'effectuer afin de pouvoir analyser la morphologie, la cinétique du tissu et aussi les lésions du sein.

Elle est utilisée pour son excellente sensibilité pour le dépistage chez les femmes à haut risque, et aussi lors d'une difficulté des arguments forts de bénignité (Vierasu.B., et al. 2012).

2.2.Biopsie

Une fois la mammographie confirme la présence d'un nodule ou d'une anomalie, le médecin va prescrire un prélèvement qui va déterminer l'origine de l'anomalie, si elle est bénigne ou maligne, et fournir les informations précises sur le type et le stade.

Il y a plusieurs types de prélèvements :

2.2.1.Prélèvements percutanés

C'est de prélever à travers la peau, et on a trois techniques :

***Cytoponction ou ponction à l'aiguille**

Utilisée pour les lésions mammaires palpables, donc elle peut déterminer si la lésion est kystique ou solide. Elle est faite avec une aiguille avec un calibre de 21-23 Gauge, elle va récupérer des cellules et non pas des tissus.

La cytoponction ne permet pas d'étudier la taille de la tumeur ni la présence ou non des infiltrations, donc il est préférable de passer à un diagnostic tissulaire, une micro-biopsie ou macro-biopsie (Helbrch.T.H, et al. 2004).

***Micro-biopsie**

Elle permet de réaliser des prélèvements histologiques et de donner des résultats précis. Elle nécessite une anesthésie locale et des aiguilles fines avec un calibre de 16-14 Gauge pour prélever un fragment de tissu de 3-5 mm, elle est connue aussi sous le nom de B.E.G (biopsie échoguidées). Elle donne des informations qui aident à préciser le traitement convenu et aussi la recherche des facteurs histo-pronostics : le grade SBR, les récepteurs hormonaux, HER2 (Sever.A.R., et al. 2005).

***Macro-biopsie**

Appelée aussi mammectomie, est une technique fiable car elle prélève du tissu mammaire au siège de lésion non palpable. Ce sont de grands fragments avec l'aide d'aiguille avec un calibre de 7-8 ou 11 Gauge avec un concept d'aspiration de fragments (Lomoschitz.F.M., et al. 2004).

2.2.2.Prélèvements chirurgicaux ou mammaires

Biopsie excisionnelle ou biopsie chirurgicale ouverte (BCO). C'est une technique réalisée sous une anesthésie générale avec un prélèvement d'un bloc tissulaire incluant la région atteinte et guidée par un examen d'imagerie. Elle est parfaite pour les lésions trop superficielles et trop rapprochées de la paroi thoracique (Deshéner.L., et al. 2006).

Tableau 9 : Récapitulation des techniques utilisées pour le diagnostiques d'une lésion mammaire par mammographie (Deshéner.L., et al. 2006).

TECHNIQUE	GUIDAGE USUEL	CALIBRE DE L'AIGUILLE (DIAMÈTRE DU SPÉCIMEN)	LIEU DE L'EXAMEN	ÉQUIPEMENT REQUIS
Biopsie excisionnelle	Stéréotaxie pour insertion d'un harpon	Ne s'applique pas (spécimen > 20 mm)	Hôpital	Salle d'opération
Cytoponction	Échographie	18-20 G (< 1 mm)	Clinique médicale	Aiguille et seringue
Biopsie percutanée au trocart	Stéréotaxie, échographie	14 ou 11 G (1,6 ou 2,4 mm)	Salle d'examen spécialisée	Mammographe standard ou table de biopsie
Macrobiopsie mammaire par aspiration (ex. : Mammotome®)	Stéréotaxie, échographie	11 G (2,4 mm)	Salle d'examen spécialisée	Mammographe standard ou table de biopsie, matériel de succion
Biopsie avec trocart de très gros calibre (ex. : ABBI®)	Stéréotaxie, échographie	(5 à 20 mm)	Salle d'examen spécialisée	Généralement table de biopsie

3.Traitements

Une fois les résultats du prélèvement et de la mammographie confirment la malignité de l'anomalie, la patiente va se diriger vers le médecin qui va prescrire le traitement adéquat, après que la patiente termine son examen para-clinique comportant :

- une échographie abdomino-pelvienne (Ab/P) ;
- une scintigraphie osseuse ;
- une échographie thoracique ;
- un bilan biologique :

-FNS (Formule de numérotation sanguine);

-ACE (Antigène carcino-embryonnaire) : c'est une glycoprotéine située à la surface cellulaire, sa valeur normale varie entre 3-5-10 ug /L (Espié.M, et al. 2014). Joue un rôle dans les contacts cellulaires et aussi le processus de différenciation cellulaire, et il est trouvé aussi qu'il a un rôle dans la résistance aux chimiothérapies (Riedinger.J.M, et al. 2010).

-CA15-3 (Carbohydate Antigen 15-3) : c'est une glycoprotéine de la famille des mucines circulantes dans le sang, codée par le gène *mucl*, exprimée dans l'état normal dans les canaux et les acini avec une valeur de 25–35 KUI/litre et elle sera surexprimée en cas d'un cancer du sein par les cellules tumorales (Espie.M, et al. 2014).

Cet antigène est connu comme marqueur par son immuno-réactivité avec deux anti-corps monoclonaux (AcM): AcM 115D8 (dirigés contre la membrane des globules graisseux du lait) et AcM DF3 (dirigé contre l'épitope de membrane de cellules tumorales mammaires) (Riedinger.J.M, et al. 2010).

-dosage des récepteurs hormonaux : ce sont les récepteurs les plus recherchés par la technique d'immunohistochimie (IHC), ils ont une valeur pronostique et thérapeutique importante, pour la technique IHC, on prend comme anticorps (Ac) primaire ; pour les REs ; l'Ac antirécepteur aux estrogènes (monoclonal antibody estrogenic receptor) et pour les PRs, l'Ac antirécepteur aux progestérones (monoclonal antibody progesterone receptor), l'Ac secondaire marqué et dirigé vers l'Ac primaire. Le substrat est ajouté et la réaction enzymatique qui donnera une coloration généralement brunâtre. Après les lames sont mis pour une contre

coloration par l'hématoxyline de Mayer, les résultats de colorations sont présentés par la figure 18 et 19 (El Gnaoui.N., et al. 2011).

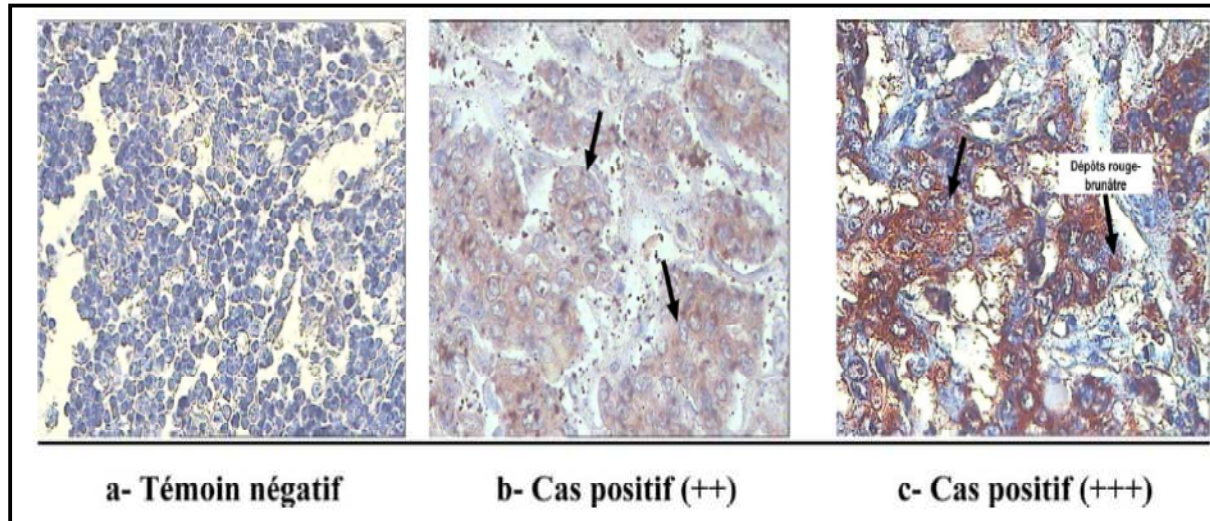


Figure 18: La mise en évidence des récepteurs aux œstrogènes par l'IHC (G X 400) (El Gnaoui.N., et al. 2011).

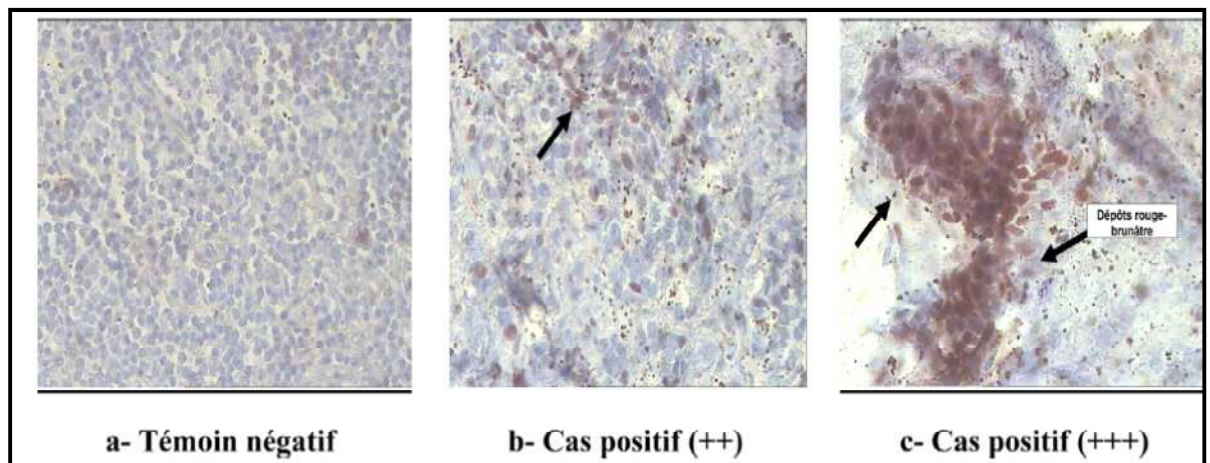


Figure 19 : La mise en évidence des récepteurs aux progestérones par l'IHC (G X 400) (El Gnaoui.N., et al. 2011).

-Dosage de récepteur HER2

C'est un test incontournable pour la prise en charge et traitement de la pathologie. Pour la mise en évidence de l'HER2, on utilise l'Herceptest, c'est une IHC semi-quantitative qui va déterminer la surexpression de la protéine HER2 dans le tissu. Les lames sont marquées, fixées

par formole et paraffinées ayant une intensité de marquage représenté dans la figure 20 et le tableau 9 (El Gnaoui.N., et al. 2011).

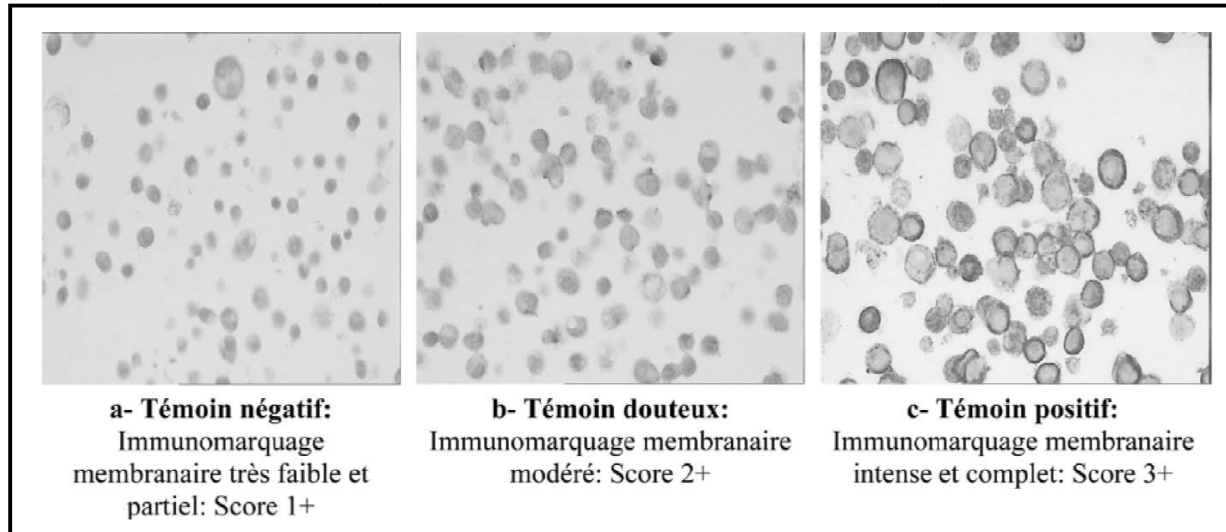


Figure 20 : Surexpression du récepteur HER2 (G X 400) (El Gnaoui.N., et al. 2011).

Tableau 10 : Critère d'intensité du marquage des membranes cellulaire (Ellis.I.O., et al. 2004).

Caractéristiques du marquage	Score	Évaluation de la surexpression de protéine HER2
Aucun marquage observé ou marquage dans moins de 10 % des cellules tumorales	0	Négatif
Marquage faible à peine perceptible de la membrane dans plus de 10 % des cellules tumorales. Cellules marquées uniquement sur une partie de leur membrane	1+	Négatif
Marquage membranaire faible ou modéré et complet observé dans plus de 10 % des cellules tumorales	2+	Faiblement positif (douteux)
Marquage membranaire intense et complet observé dans plus de 10 % des cellules tumorales	3+	Fortement positif

Ces bilans sont indispensables au cours du traitement.

Le traitement commence généralement par :

- la chirurgie ;
- suivie après 3 à 4 semaines par la chimiothérapie (CT) ;

- la radiothérapie (en général après la chirurgie ou à la fin de la chimiothérapie);
- l'hormonothérapie (en général après la chirurgie ou à la fin de la chimiothérapie) ;
- thérapie ciblée ;
- biphosphanate.

Il reste à noter que le choix de l'ordre des traitements est déterminé par l'équipe médicale en fonction du stade de la maladie et de l'état général de la patiente.

3.1.Le traitement chirurgical

C'est le premier acte thérapeutique, il a pour but de retirer complètement la tumeur localisée au sein et à l'aisselle. Il comprend trois types :

*Chirurgie partielle ou conservatrice

Elle consiste à retirer la tumeur et une partie de tissu qui l'entoure pour conserver le sein. Cette chirurgie est généralement suivie d'une radiothérapie (Arnaud.A, et al, 2013) (fig.21).

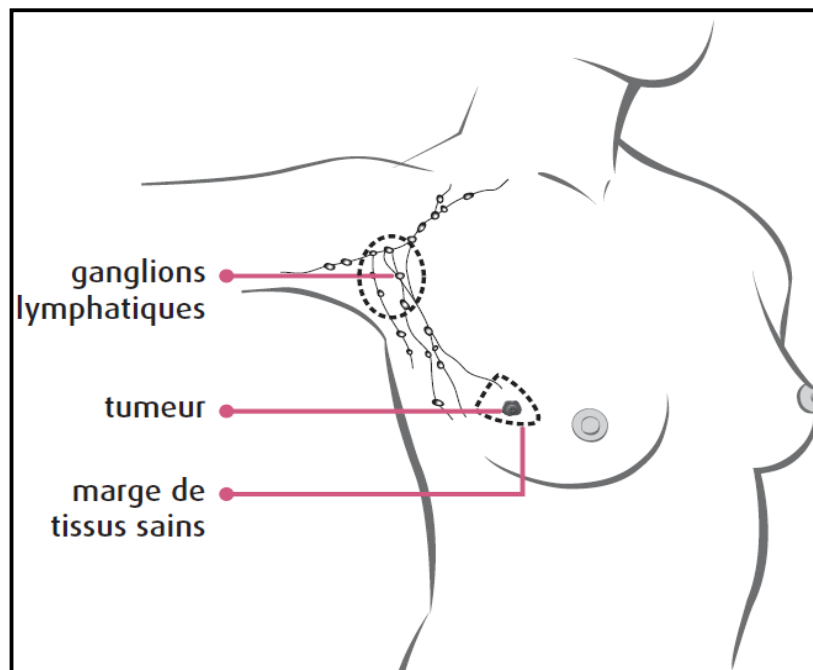


Figure 21 : Chirurgie mammaire conservatrice (Canadian Cancer Society, 2008).

-Tumorectomie

Un type de chirurgie conservatrice qui correspond à l'exérèse de la lésion (nodule, opacité radiologique ou échographique) se trouvant dans le sein (Body.G., et al. 2013).

-Zonectomie

Corresponds à l'exérèse d'une lésion non palpable (micro-calcifications, opacité radiologique ou échographique) se trouvant dans le sein (Body.G., et al. 2013).

***Chirurgie non conservatrice ou radicale ou mastectomie**

Consiste à une ablation totale du sein atteint, y compris l'aréole et le mamelon.

Des fois, il est important d'éliminer aussi les ganglions lymphatiques atteints, et cette technique est appelée **le curage axillaire**, il a pour but de réduire toute possibilité qu'une cellule cancéreuse a pu atteindre les ganglions lymphatiques, et non seulement il va réduire le pourcentage de récurrence, mais aussi préciser si la maladie se propage ailleurs du sein ou non (Arnaud.A., et al. 2013) (fig.22).

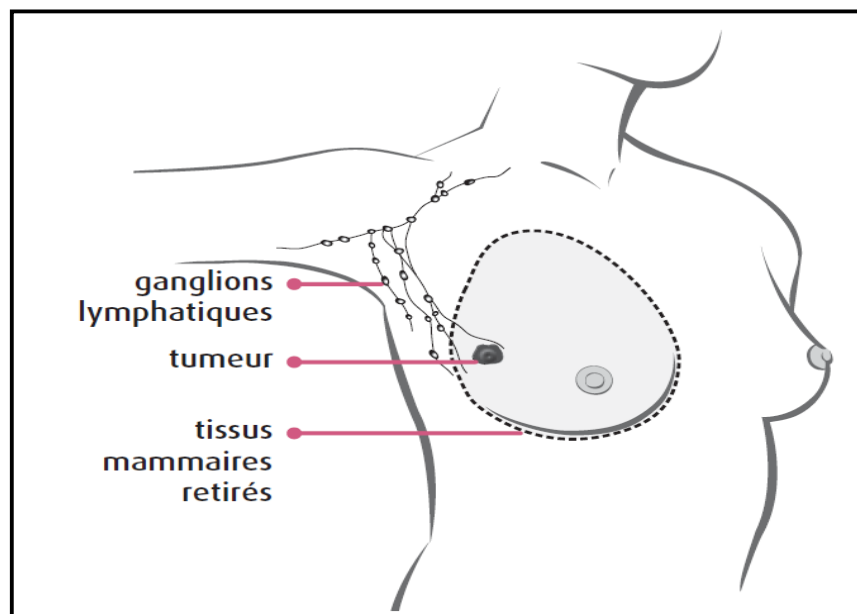


Figure 22 : Mastectomie totale (Canadian Cancer Society, 2008).

3.2.Radiothérapie

Un traitement complémentaire de la chirurgie, locorégional utilisé sur les tumeurs mammaires, on distingue la curiethérapie et la radiothérapie externe. La curiethérapie, est l'irradiation du sein après avoir injecté des radio-isotopes. Par contre la radiothérapie externe correspond à l'irradiation transcutanée (les rayons traversent la peau pour arriver à la zone ciblée) (Brennam.M., et al. 2005).

Elle utilise des rayonnements (ou radiations) ionisants, qui ont pour but de détruire les cellules cancéreuses et les empêchées de se multiplier. Elle est prescrite généralement pour les cancers du sein in situ et infiltrant, en plus des cancers métastatiques mais elle n'est pas vraiment efficace contre la formation de métastases (Brennam.M., et al. 2005)(fig.23).



Figure 23 : plan de sus/ sous claviculaire de radiothérapie.

Les différents types de radiothérapies utilisées pour les tumeurs mammaires :

➤ Radiothérapie du sein et paroi thoracique

Faite après chirurgie conservatrice ou non, le choix de l'irradiation est lié à l'épaisseur mammaire, la dose totale utilisée est de 50 Gy dans l'ensemble de la glande mammaire et la paroi thoracique. On ajoute un complément d'irradiation localisée et cela après une

tumorectomie, ou sur un reliquat tumoral où la dose délivrée sera de 1 à 15 Gy (Arnaud.A., et al. 2013).

➤ **Radiothérapie des aires ganglionnaires**

Son but est de diminuer au maximum les risques de récurrences et d'améliorer la survie (Arnaud.A., et al. 2013). On a trois types:

- radiothérapie sus/sous claviculaire est indiquée lors d'un envahissement axillaire ou curage par une dose fractionnée en 5 X 2 Gy ou de 45- 49.5 Gy fractionnée en 4 X 2.25 Gy/semaine.

- radiothérapie axillaire est indiquée lors d'absences de curage axillaire ou lors d'envahissements axillaires massifs, la dose introduite en cas de N0 est de 45-50 Gy et le complément de 15-20 Gy et cela en cas d'adénopathie palpable.

- radiothérapie mammaire interne est indiquée lors d'un risque intermédiaire métastatique dans les ganglions mammaires internes. La dose utilisée est de 50 Gy (Poortmans.P., et al. 2006).

3.3.Chimiothérapie

Pour la chimiothérapie, c'est l'utilisation de médicaments anticancéreux, qui agissent sur les mécanismes de la division cellulaire donc on conclut qu'elle est prescrite pour les carcinomes infiltrant et non pas les carcinomes in situ (Arnaud.A, et al, 2013), en les détruisant ou en les empêchant à se multiplier, ces médicaments sont administrés aux patientes par voie orale, ou par perfusion intra-vineuse (Mekrachi.E.H., et al, 2011).

On trouve deux types de chimiothérapie :

3.3.1. Chimiothérapie néo-adjuvante

Ce traitement vise notamment à diminuer la taille de la tumeur pour permettre de ne retirer que celle-ci lors de la chirurgie et conserver le sein. C'est un traitement dur en moyenne de 3 à 5 mois, qui comporte 6 cures la plupart des temps 3 cures FEC 100 (épirubicine-5-fluoro—uracile-cyclophosphamide) puis 3 cures de docétaxel-trastuzumab (Kaufmann.M., et al. 2003).

3.3.2 Chimiothérapie adjuvante

Ce traitement est prescrit après la chirurgie selon les caractéristiques de la tumeur et l'atteinte ou non des ganglions axillaires étudiés par le prélèvement du **ganglion sentinelle** ou par le **curage axillaire**. Elle vise à diminuer le risque de rechute. La durée du traitement est en moyenne de 5 à 6 mois, elle varie parfois de quelques semaines à deux ans (Petit T., 2006). Selon le type de la tumeur on constate :

- si la tumeur est HER2 négatives, le traitement va se varier entre 3 cures de FEC 100 suivi par 3 cures de taxotère pour les tumeurs N+ (Roché.H., et al. 2004) mais aussi pour les tumeurs N- avec des facteurs de risque (triple négatif, ambole lymphatique, grade SBR III) le traitement de 3 cures de FEC100, 3cures de Taxotère, 4 cures de AC suivit par 4 mois de Taxol hebdomadaire, 4 cures de Taxotère-endoxan (TC) sera prescrit (Jones.S.E., et al. 2006).

- si la tumeur est HER2 positif, le traitement comporte 3 cures FEC100 puis 3 cures de docétaxel associé au Trastuzumab (Jones.S.E., et al. 2006).

3.4.Hormonothérapie

C'est un traitement qui vise les cancers hormono-dépendants qui empêche l'action des hormones féminines (œstrogènes et progestérones) sur les cellules cancéreuses afin de ralentir ou stopper leur croissance (Arnaud.A., et al. 2013). Elle vise essentiellement les tumeurs du type luminal, les carcinomes infiltrants et métastatiques hormonaux sensibles (Delozier.T., et al. 2010). On distingue deux types :

- l'hormonothérapie suppressive vise la suppression de la production hormonale soit par une castration de l'organe producteur ou par une irradiation, soit par inhalation de médicaments qui inhibent la production de l'hormone. Ces types sont généralement prescrits pour le cancer du sein avancé ou métastatique.
- l'hormonothérapie additive qui consiste à l'addition d'hormones sexuelles, elle a comme but d'empêcher la fixation des œstrogènes sur les REs.

Voici ci suivant les types utilisés d'hormonothérapie (Arnaud.A., et al. 2013) :

Tableau 11 : type d'hormonothérapie utilisée (Arnaud A., et al. 2013) .

A.

TYPES D'HORMONOTHÉRAPIE UTILISÉS CHEZ LA FEMME MÉNOPAUSÉE ET NON MÉNOPAUSÉE, DANS LE CANCER DU SEIN NON MÉTASTATIQUE		
Type d'hormonothérapie	Femme non ménopausée	Femme ménopausée
Anti-œstrogènes	Le plus souvent proposé comme premier traitement pour une durée de 5 ans	<ul style="list-style-type: none"> ■ Pendant 2 à 3 ans, suivi d'un inhibiteur de l'aromatase, pour un total de 5 ans de thérapie hormonale ■ ou pendant 5 ans
Anti-aromatases		<ul style="list-style-type: none"> ■ Le plus souvent proposé comme premier traitement pour une durée de 5 ans ■ ou pendant 2 ans, suivi par un traitement par tamoxifène (pour un total de 5 ans de thérapie hormonale)
Agonistes de la LH-RH	Envisageable au cas par cas pour une durée de 3 à 5 ans	

B.

PRINCIPAUX MÉDICAMENTS D'HORMONOTHÉRAPIE AYANT ACTUELLEMENT UNE AMM (AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ*)		
Type d'hormonothérapie	Molécule	Forme
Anti-œstrogènes SERM*	<ul style="list-style-type: none"> ■ Tamoxifène ■ Toremifène 	Comprimés
Anti-œstrogènes SERD*	<ul style="list-style-type: none"> ■ Fulvestrant 	Injection intramusculaire
Anti-aromatases	<ul style="list-style-type: none"> ■ Letrozole ■ Anastrozole ■ Exémestane 	Comprimés
Agonistes de la LH-RH	<ul style="list-style-type: none"> ■ Goséréline ■ Leuproréline 	Injection sous-cutanée

3.5. Thérapie ciblée

La thérapie ciblée vise à mettre en évidence des médicaments qui freinent la croissance de la tumeur donc ils agissent sur les mécanismes de développement de la tumeur.

Généralement, le plus commercialisé c'est le Trastuzumab qui agit sur la voie de signalisation de l'HER2 (Heceptin*). Ce médicament est un AcM qui cible le récepteur HER2 et aussi bloque le processus de division cellulaire.

Il y a aussi dans le marché le Laptinib commercialisé sous le nom de Tyverb. C'est un inhibiteur des protéines kinase qui vont bloquer aussi la voie de signalisation de l'HER2 (Carey.L.A., et al. 2012).

3.6. Biphosphanate

Un traitement utilisé pour les métastases osseuses des cancers du sein, ils ont un effet anti-ostéoclastique, car ils contrôlent les poussés hypers calcémiques mais aussi ils freinent l'évolution des métastases osseuses.

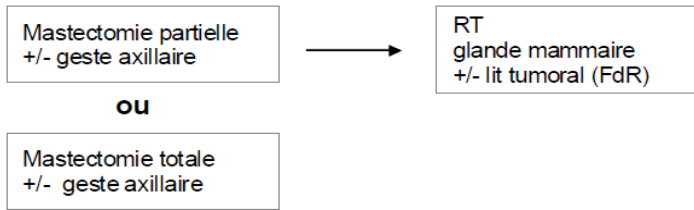
Ces molécules qui ont une synthèse analogue au pyrophosphate classé en deux classes pharmacologiques :

- L'étidronate, clodronate et tiludronate, ils n'ont pas de molécule d'azote et ont un effet sur l'ostéoclaste conduisant à la mort cellulaire, en plus ils inhibent les protéines tyrosines phosphatases.
- Les amino- biphosphanate qui contient : pamidronate, alendronate, ibandronate, zolédrone. Ces molécules inhibent la voie du mévalonate qui va engendrer la mort des ostéoclastes par apoptose.

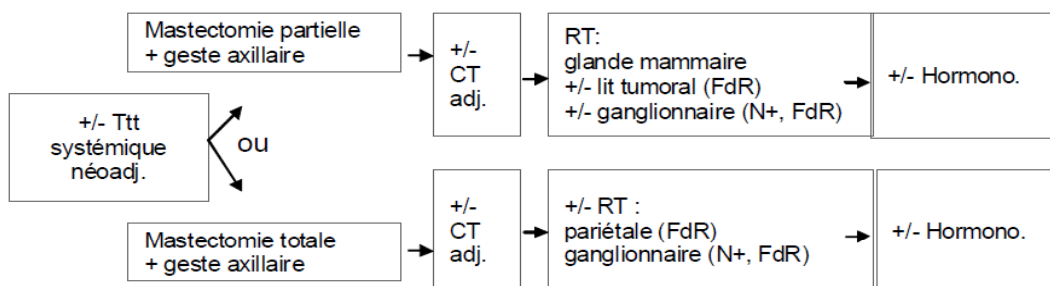
Il était démontré par des travaux de recherche que le traitement par biophosphanate agit sur l'adhésion des cellules tumorales sur le tissu osseux, entraîne la diminution de la croissance des cellules tumorales et l'augmentation de l'apoptose (Tubiana-Hulin.M., 2004).

Dans la figure 24 on constate le type de traitement pour chaque type de carcinomes (Verdoni.L., et al. 2010) :

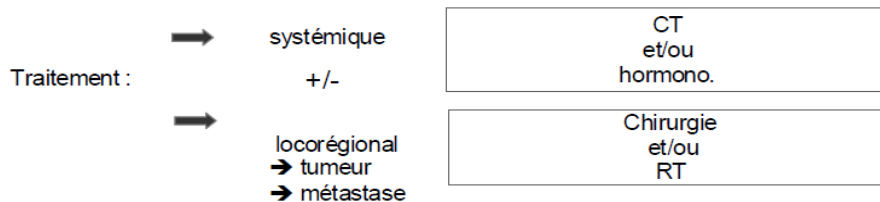
CARCINOME IN SITU



CARCINOME INFILTRANT *



MALADIE METASTATIQUE



* Hors cancer du sein inflammatoire

CT : chimiothérapie (incluant les thérapies ciblées)

RT : radiothérapie

Hormono. : hormonothérapie

Ttt : traitement

Néoadj. : néoadjuvant

FdR : indication discutée selon les facteurs de risque de récurrence

N+ : indication discutée selon l'envahissement

Figure 24 : principaux moyens thérapeutiques pour les différents types de cancer du sein.



PARTIE
PRATIQUE

1. Méthodologie

1.1. Méthode et patients:

Notre étude rétrospective a été effectuée au niveau du Centre Anti-Cancer au CHU Benbadis de Constantine, sur une série de 271 patientes âgées de 35 ans et moins et présentant un cancer du sein diagnostiqué entre Janvier 2007 à Décembre 2009.

Pour chaque patiente nous avons étudié les paramètres suivants : les antécédents personnels (âge, âge de ménarche, de mariage et de la première grossesse, la prise ou non de contraception, l'allaitement) et familiaux, le délai entre les premiers signes de la maladie et la date de diagnostic (évolution). En plus la classification histologique et la classification TNM.

1.2. Paramètres histologiques

Nous avons retiré depuis le dossier et le compte rendu anatomopathologique :

- la taille tumorale,
- la présence ou non de reliquat,
- le siège de la tumeur,
- le grade histologique selon la classification de Scarff Bloom et Richardson,
- la présence ou non d'embolie vasculaire,
- le nombre de ganglions métastatiques sur le curage axillaire.

Une étude immunohistochimique complète le compte rendu pour la recherche des récepteurs hormonaux (progestérones et œstrogènes) et une surexpression de l'oncogène HER2, en plus d'une analyse biochimique qui repose sur le dosage du marqueur tumoral CA15-3.

1.3. Méthodes thérapeutiques

Nous avons retiré aussi les différents traitements :

- type de chirurgie,
- type et nombre de cure de chimiothérapie,
- radiothérapie faite ou non,
- type d'hormonothérapie,

2. Résultats et discussion

La définition du cancer du sein de la jeune femme n'est pas unique à une seule tranche, car la jeune femme, c'est toute femme non ménopausée qui peut être âgée de 30, 35, 40 et même 45 ans, peut présenter ce type de cancer. Dans notre étude, on va s'intéresser seulement des femmes de 35 ans et moins.

De Janvier 2007 à Décembre 2009, le centre a acquis 271 patientes jeunes âgées de 35 ans et mois atteintes d'un cancer du sein.

2.1. L'âge

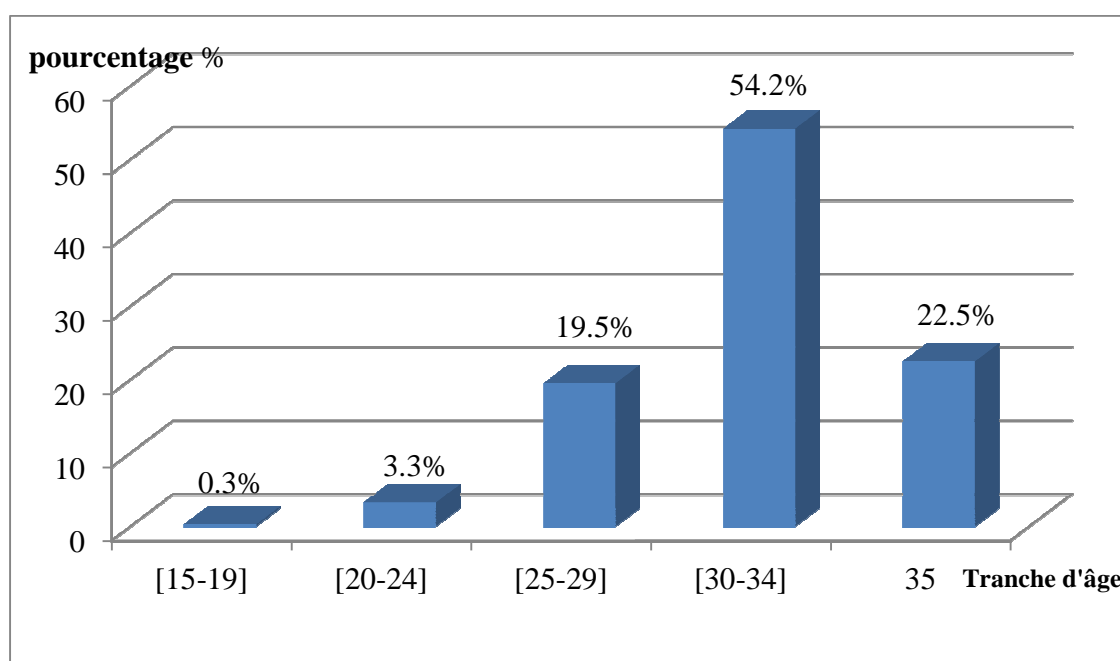


Figure 25 : Histogramme représentant la répartition des patientes selon l'âge.

La figure 25 montre la répartition des patientes en fonction de la tranche d'âge de 5 ans. L'âge moyen dans notre série est de 32 ans, cela est légèrement supérieur des travaux faites par Znati K., et al en 2012 qui montrent que l'âge moyen était de 30.62 ans. On constate aussi que la tranche d'âge la plus touchée est celle située entre 30 et 34 ans et cela concorde avec les travaux faites en 2006 par Khanfir A., et al.

D'après la littérature, il est trouvé que le cancer du sein peut toucher les femmes à partir de 14 ans, alors que dans notre série il est signalé à partir de 19 ans.

Mais il reste difficile de montrer que l'âge est en lui-même un facteur pronostique indépendant.

2.2. L'origine

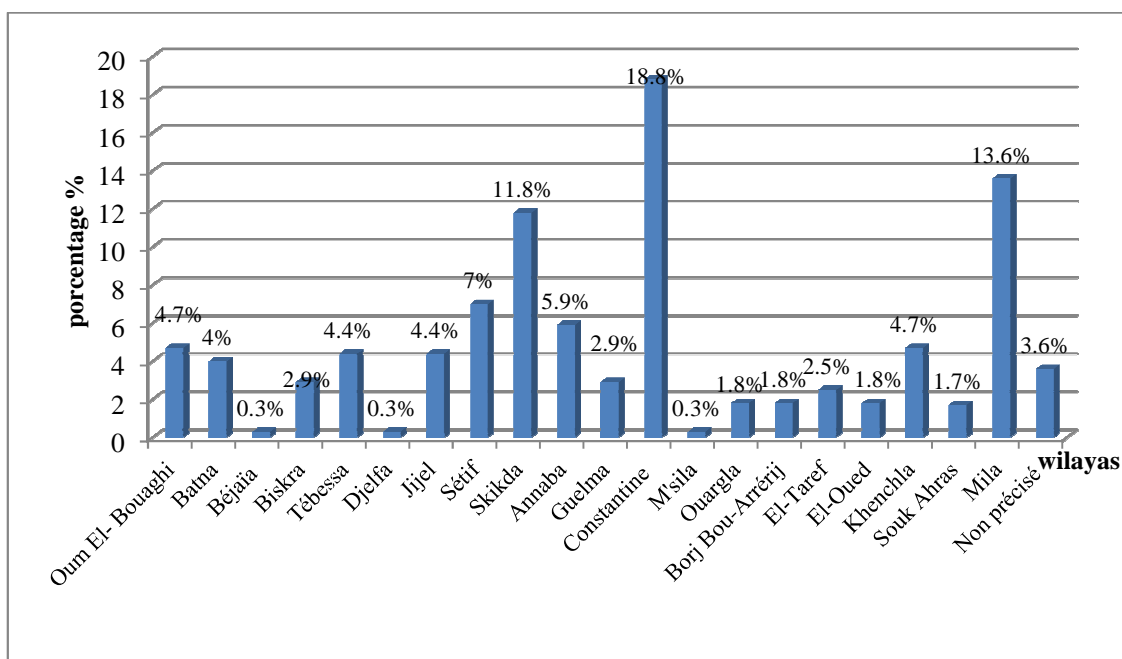


Figure 26 : histogramme représente la répartition des patientes selon l'origine.

D'après l'histogramme de la figure 26, on trouve que la wilaya la plus touchée par le cancer du sein est la wilaya de Constantine avec un pourcentage de 18,8% suivi par la wilaya de Mila et Skikda avec 13,65% et 11,8% respectivement. Le centre anticancéreux de Constantine reçoit presque la totalité des patientes venant de l'Est algérien, ce qui explique cette répartition.

2.3. Le statut marital

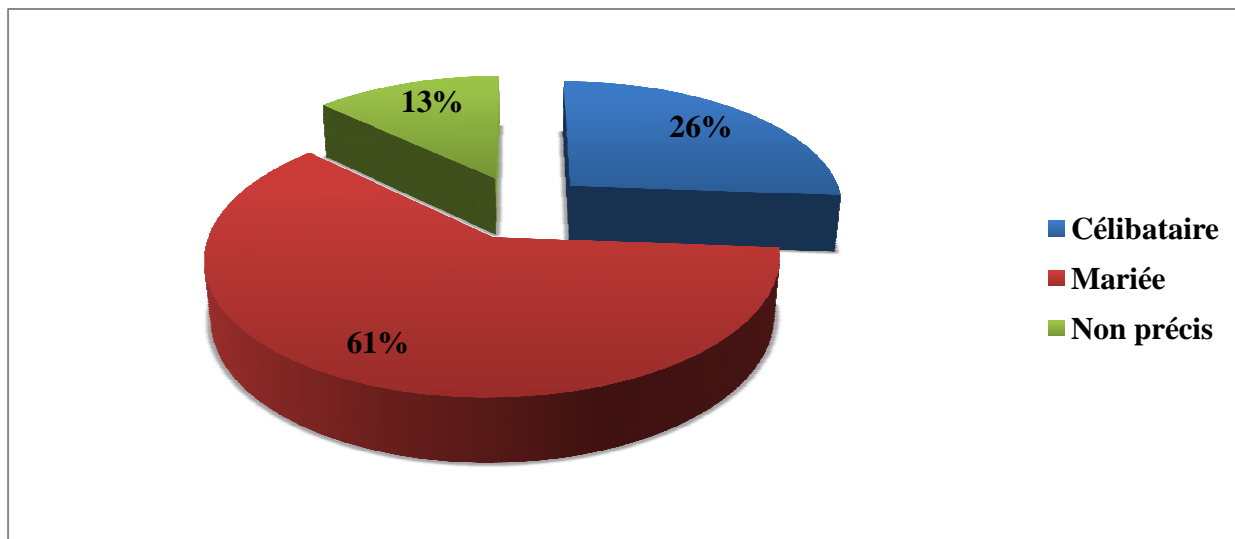


Figure 27 : répartition des patientes selon le statut marital.

On trouve dans cette figure que les nombres des femmes atteints d'un cancer du sein sont des femmes mariées avec un pourcentage de 61% ce qui est en désaccord avec les travaux de Senhadji R. et al réalisés en 2009, montrant que les femmes célibataires sont plus susceptibles à développer un cancer du sein que les femmes mariées.

2.4. Les antécédents familiaux

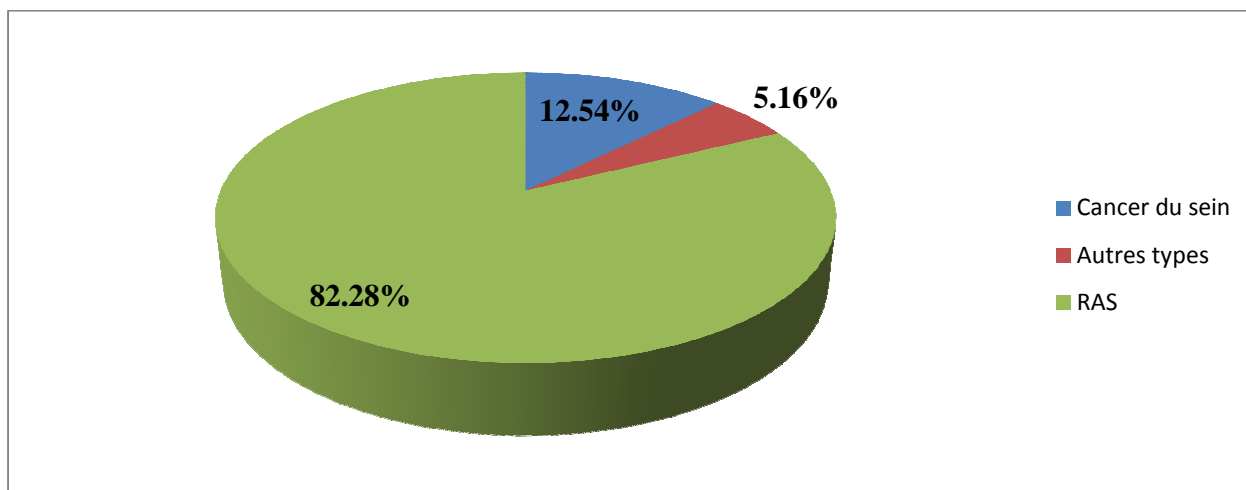


Figure 28: Répartition des patientes selon les antécédents familiaux.

Dans la figure 28 on constate que sur 271 patientes, 24 seulement ont rencontré un type de cancer dans leurs familles dont le cancer du sein représente 12,54%, par contre dans l'étude de Znati K., et al en 2012 ce pourcentage est de 6,75%. Alors que, 5,16% présentent d'autres types de cancers (foie, rein, tumeur cérébrale, poumon...). La littérature rapporte que la

présence d'un antécédent familial et le fait d'avoir la maladie peut être une simple coïncidence car 80% des cas ne développe pas un cancer, par contre il est avéré qu'on peut lier cette coïncidence au nombre de mariages consanguins et le risque d'avoir une mutation BRCA. Or, la majorité des histoires familiales évocatrices d'une prédisposition héréditaire au cancer du sein (environ 85 %) restent à l'heure actuelle sans explication.

2.5. L'âge de ménarche

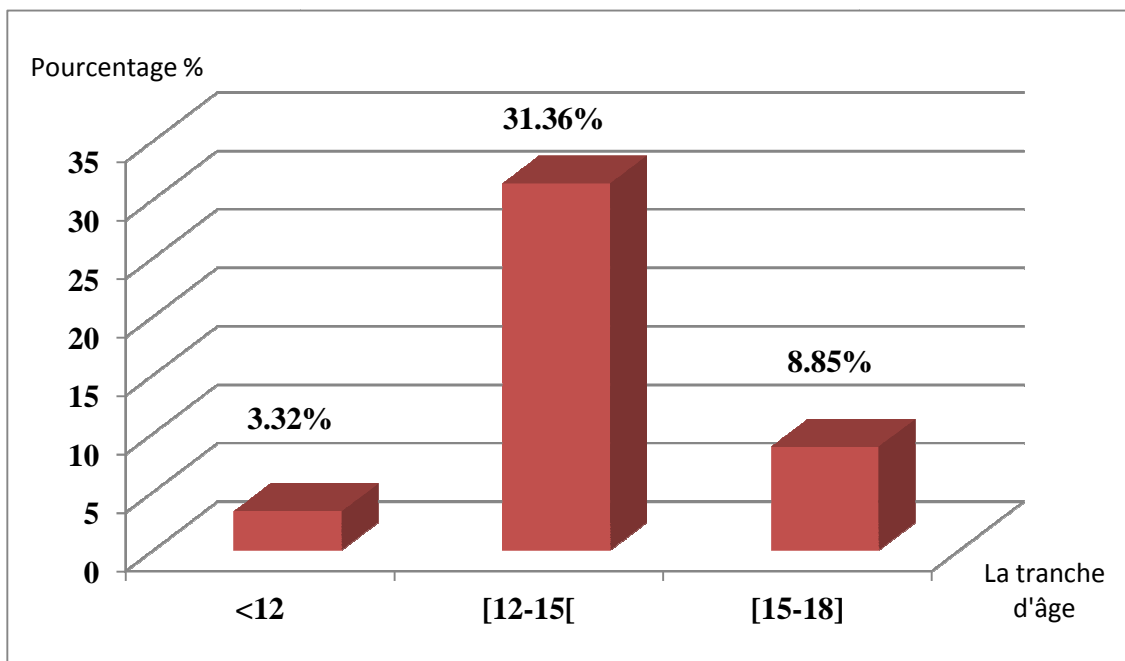


Figure 29 : Histogramme montrant la répartition des patientes selon l'âge de ménarche.

La figure 29 nous informe que la moyenne d'âge de ménarche est de 13,35 ans et que la tranche d'âge la plus touchée se situe entre 12 et 15 ans avec 31,36%, alors que dans la littérature cette moyenne est de 12 ans (différence d'une année).

2.6. L'âge de la première grossesse

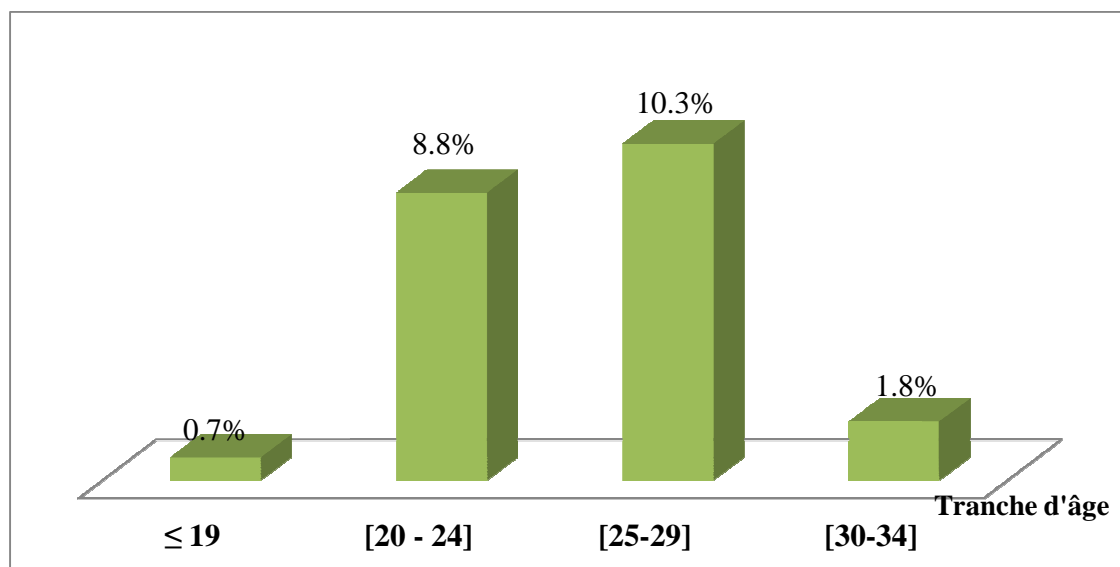


Figure 30: Histogramme montrant la répartition des patientes selon l'âge de première grossesse.

Selon l'étude de Bouzid N., et al réalisée en 2013, la moyenne d'âge de la première grossesse est de 23 ans, alors que dans notre série elle est de 25.15 ans.

2.7. La localisation de la tumeur

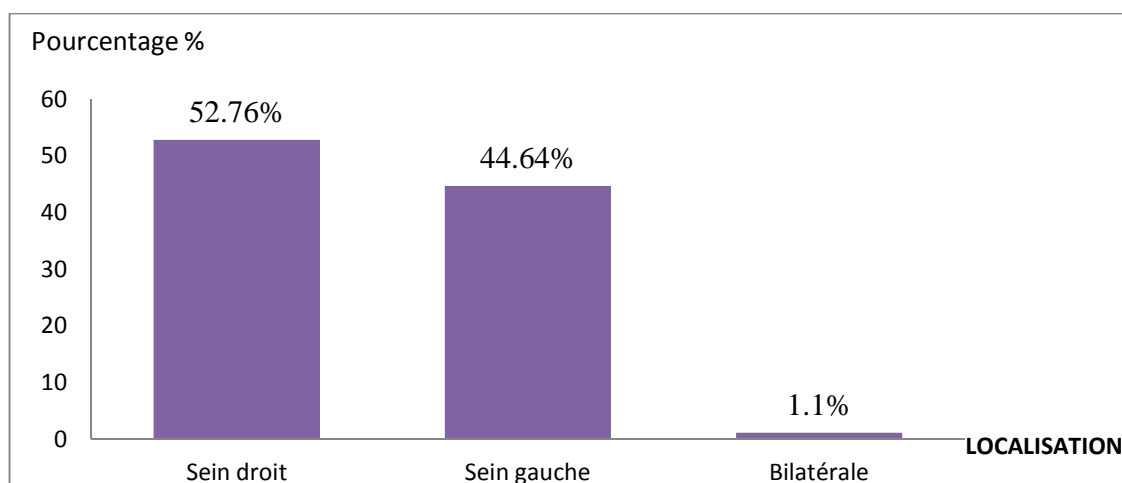


Figure 31 : Histogramme montrant la répartition des patientes selon la localisation tumorale.

Il est avéré que le sein droit est le plus atteint avec un pourcentage de 52.76% (143 cas) que le sein gauche.

2.8. La durée d'évolution

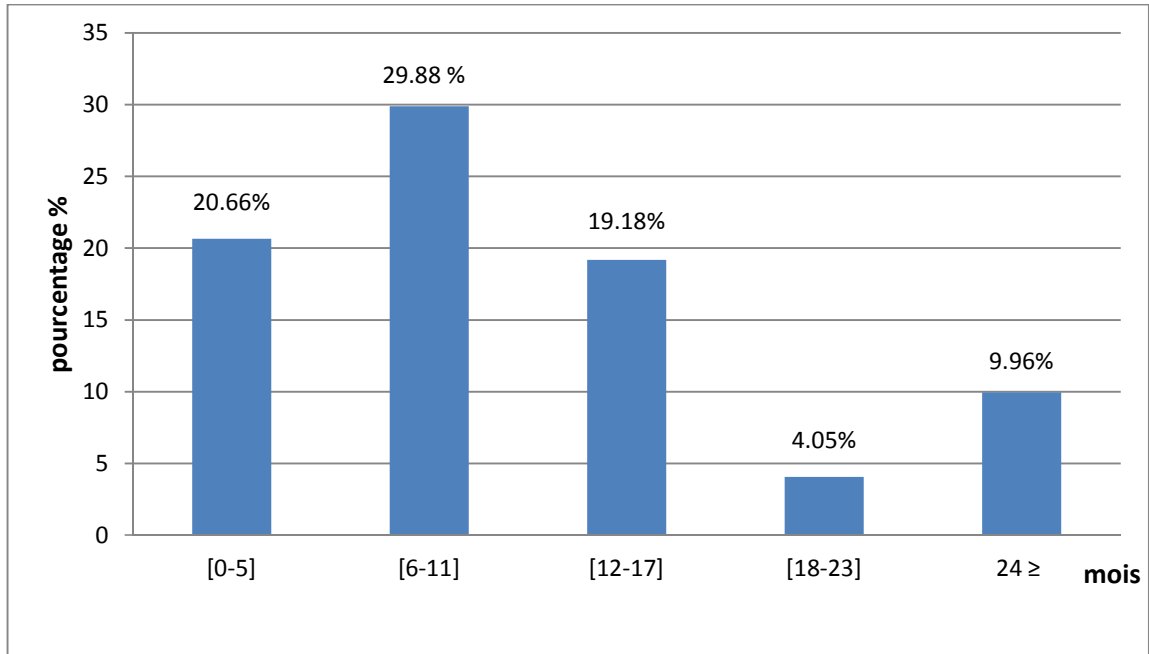


Figure 32 : Répartition des patientes selon d'évolution de la maladie.

Cette figure montre que la moyenne de la durée entre l'apparition des premiers signes cliniques et le diagnostique (l'évolution) est de 11.42 mois et nous avons remarqué que la patiente peut consulter même après 96 mois, et cela ne correspond pas à la littérature dont le délai moyen de 4 mois comme il a été démontré dans l'étude de Bouzid N., et al en 2013.

2.9. Le type histologique

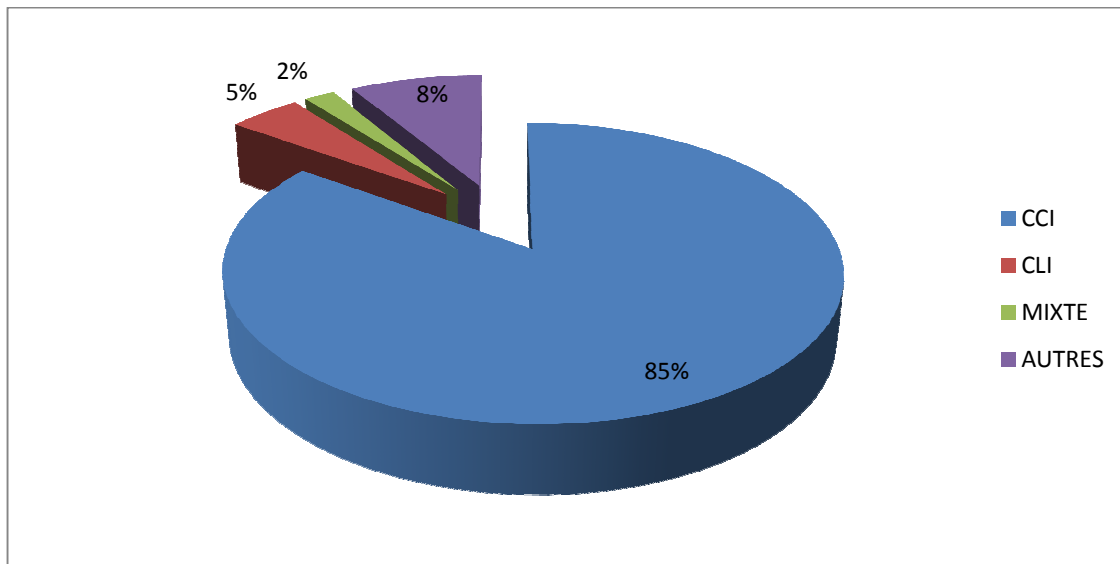


Figure 33 : Répartition des patientes selon le type histologique.

Le carcinome canalaire infiltrant (CCI) connu par son hétérogénéité prédomine les types histologiques avec 85%, et cela a été prouvé par travaux de Bekkouche Z., et all en 2013 et Bouzid N., dans la même année.

2.10. Grade histopronostique (SBR):

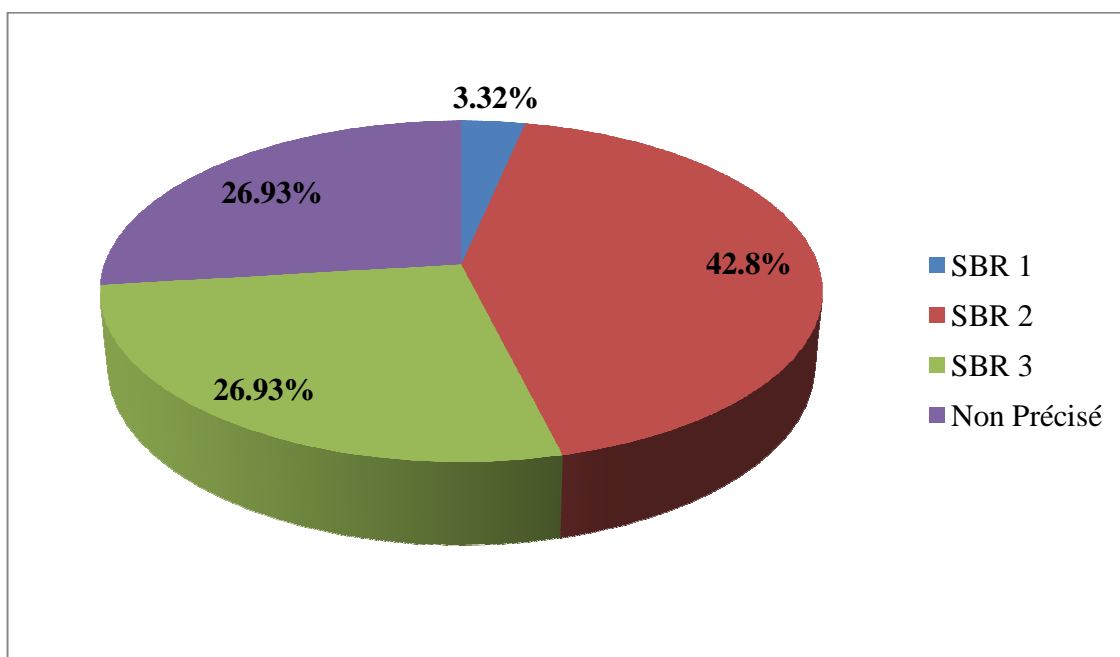


Figure 34 : Répartition des patientes selon le grade SBR.

Selon la figure 34, on trouve que le grade 2 est dominant avec 42,8%, suivi par le SBR 3 avec (26,93%). Ces résultats sont similaires aux études de Bouzid N., et al. 2013.

2.11. Répartition des patientes selon la classification TNM

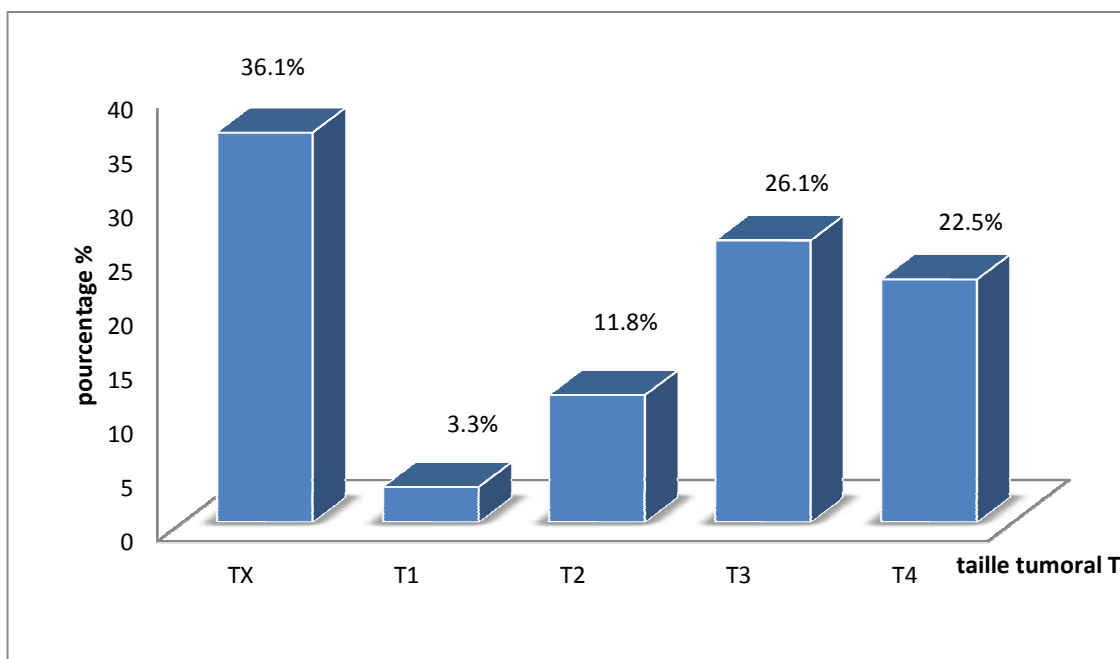


Figure 35 : Histogramme de répartition de patientes selon la taille tumorale T.

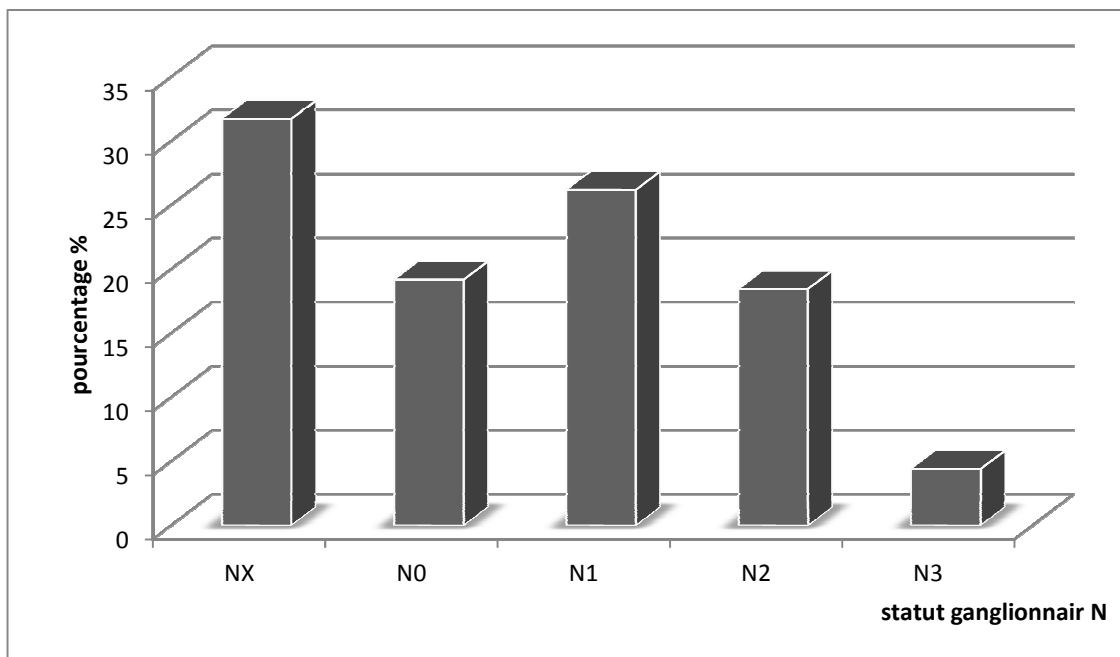


Figure 36 : Histogramme de répartition de patientes selon statut ganglionnaire N.

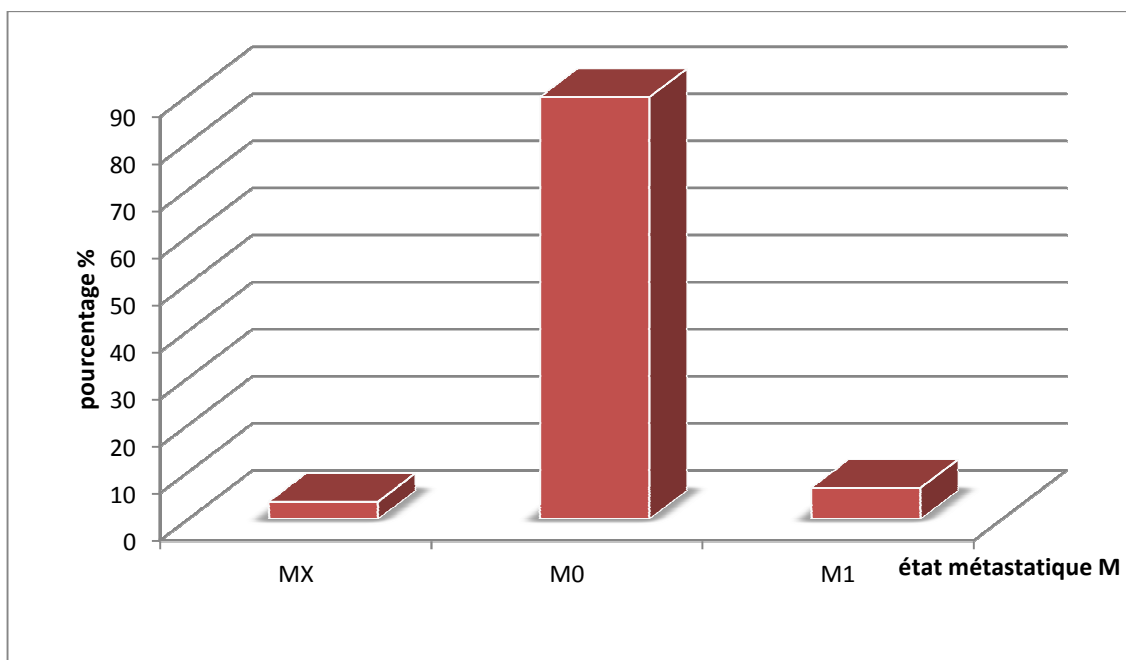


Figure 37 : Histogramme de répartition de patientes selon l'état métastatique M.

D'après la figure 35 on voit que les tumeurs ont une taille très importante, car les deux types T3, T4 représentent successivement 26,19% et 22,5%, suivi par T2 avec 11,8%. Quant au statut ganglionnaire représenté par la figure 36, 26,19% des tumeurs sont classées N0 et 18,45% sont N1. Concernant les métastases, 18 cas soit 6,64% sont signalées métastatiques donc M1 (foie, os, encéphale) illustré par la figure 37.

Ces résultats ne correspondent pas aux travaux faits en 2013 par Bouzid N. et al, où les tumeurs sont classées T2 (48,3%) et le statut ganglionnaire est N0 (64,5%). Ce qui détermine l'agressivité de ce profil. Dans notre contexte, il se distingue par un retard diagnostique expliquant ces stades avancés.

Nous avons rencontré des difficultés en consultant les dossiers dus à la non-disponibilité de la classification TNM, c'est pour cela il y a le Tx avec un pourcentage 36,16%, Nx avec 31,37% et Mx avec 3,69%.

2.12. Répartition des patientes selon l'expression de récepteurs hormonaux

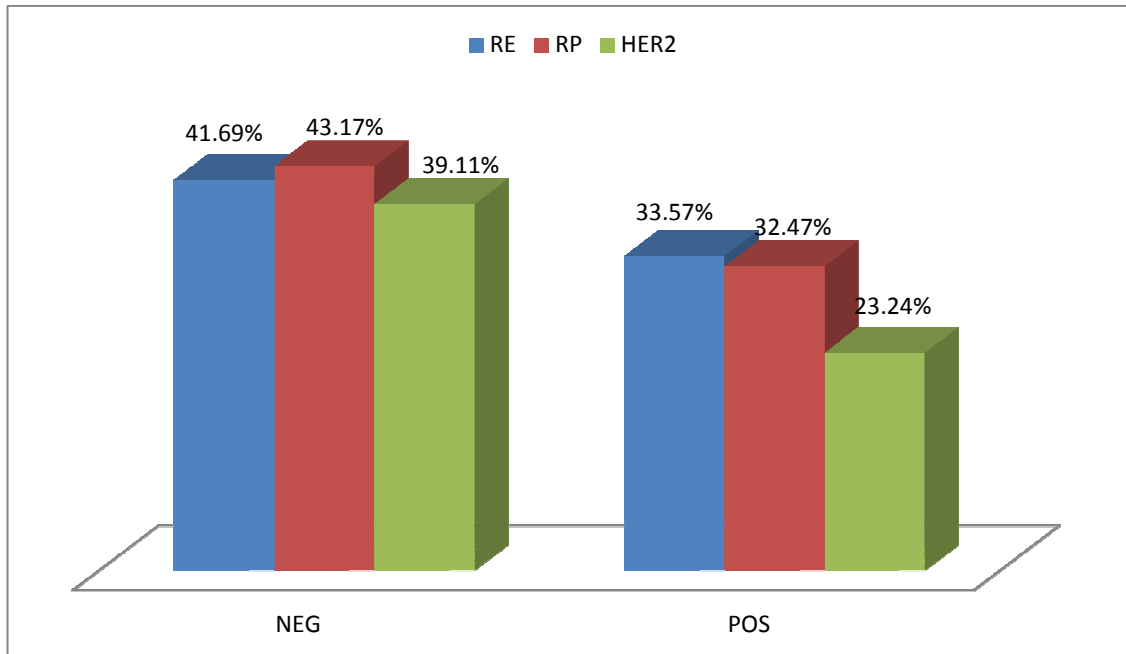


Figure 36 : Histogramme de regroupement des récepteurs hormonaux.

On constate que le taux du profil négatif des récepteurs hormonaux (le pourcentage négatif des récepteurs RE, RP et HER2) ou triple négatif est dominant dans cette tranche d'âge, et cela concorde avec les résultats des auteurs (Bekkouche Z., et al. 2013).

2.13. Répartitions des patients selon le traitement prescrit

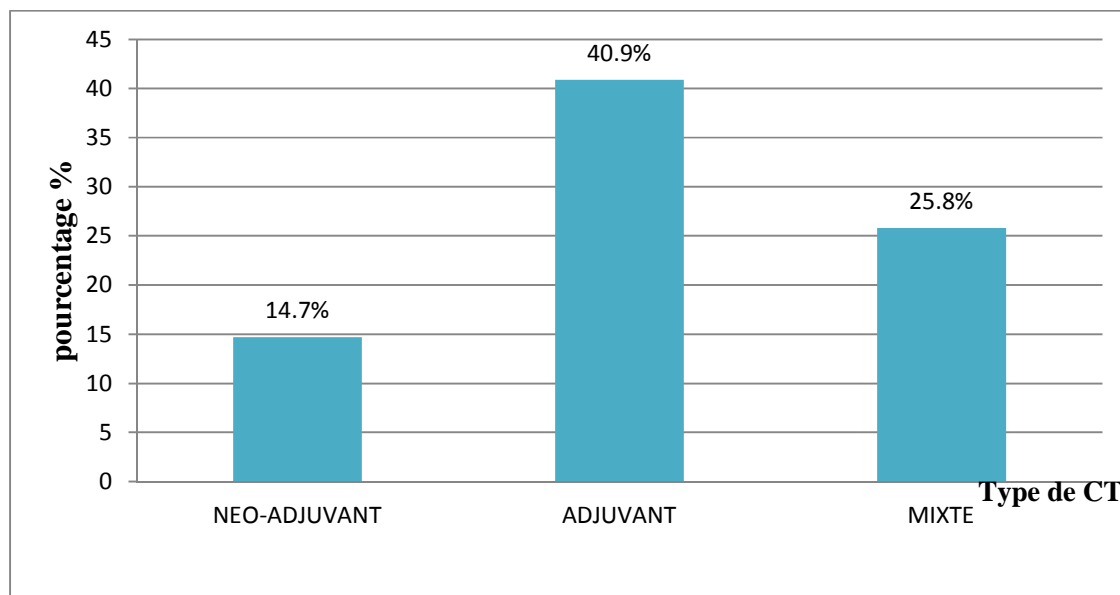


Figure 37: Histogramme de la répartition des types de la chimiothérapie.

Les résultats de notre série démontrent que la chirurgie radicale est dominante avec (80,81%) ce qui concorde avec les travaux de plusieurs chercheurs (Boufettal H., et al. 2010 ; Bouzid N., et al. 2013).

Vu que la majorité des tumeurs sont des tumeurs triples négatives donc chimiosensible, cela confirme le pourcentage de la chimiothérapie, qui est de 95,20% réalisée avec un pourcentage de 40,59% pour la chimiothérapie adjuvante suivi par la chimiothérapie mixte (néo-adjuvante et adjuvante) avec 25,8% et en dernière la chimiothérapie néo-adjuvante avec 14,7%. Cela corrèle avec les travaux de Paillocher N., et al où la chimiothérapie adjuvante est dominante de la chimiothérapie néo-adjuvante (Paillocher N., et al. 2006).

Tableau 12 : Résumé les traitements utilisé pour le cancer du sein.

TYPE DE TRAITEMENT		PATIENTES	TAUX %
Chirurgie	Conservatrice	17	6.27
	Radicale	219	80.81
	Non faite	14	5.16
	Non précisée	21	7.74
Chimiothérapie	Faite	258	95.20
	Non faite	6	2.21
	Non précisée	7	2.58
Radiothérapie	Faite	184	67.89
	Non faite	46	16.97
	Non précisée	41	15.12
Hormonothérapie	Faite	120	44.28
	Non faite	101	37.26
	Non précisée	50	18.45

Pour la radiothérapie est faite pour la 67.89% ce qui désaccord avec les travaux de chercheurs en Tunisie où le pourcentage est de 91.93% (Bouزيد N., et al. 2013).

L'hormonothérapie est négligée par les travaux de la littérature (0.36%) (Bouزيد N., et al. 2013), 18% (Boufettal H., et al. 2010), mais dans notre série, elle représente 44.28%.

Conclusion

Le cancer du sein reste, malgré les progrès des traitements et l'apparition des thérapies ciblées, la première cause de mortalité par cancer chez la femme. C'est aussi le premier cancer à avoir bénéficié d'un ciblage thérapeutique avec les récepteurs hormonaux (RH) et récemment (HER2).

Le cancer du sein survenant chez la jeune femme âgée de 35 ans et moins est généralement rare (0.8%), mais commence à poser le pied dans la société Algérienne ces dernières décennies. Ce type a ses propres et uniques caractéristiques épidémiologiques, diagnostiques et pronostiques.

Avant, on s'intéresse juste au cancer du sein chez la femme ménopausée car c'était l'âge à partir duquel on commence à dépister ce type de cancer. Mais le fait de trouver une adolescente de 14 ans atteinte de cette pathologie, définie rare dans cette tranche, à pousser les chercheurs pour examiner et étudier la maladie dans cette tranche avérée sensible

L'une des perspectives les plus importantes, c'est le dépistage précoce et la surveillance clinique car elle vise à détecter les femmes à haut risque, les récurrences pour les femmes déjà traitées. De développer la thérapie ciblée et la rendre plus efficace.

Référence

1. **Amazit L., Quesne M., Guiochon-Mantel A., Milgrom E. (2003).** Sumoylation on the progesterone receptor and the steroid receptor coactivator SRC-1 J Biol Chem April 4; 278 (14): 12335-12343.
2. **Arnaud A., Brossard A.M., Charra C., Coutant C., Damecour M., Delubac H., et al (2013).** Guide les traitements du cancer du sein, Institut National du Cancer.
3. **Badve S., Nakshatri H. (2009).** Oestrogen-receptor-positive breast cancer: towards bridging histopathological and molecular classifications; Journal of Clinical Pathology; 62:6-12.
4. **Balu-Maestro, C., Ollivier, L., Leclere, J. (2005).** Imaging in evaluation of response to neoadjuvant breast cancer treatment. cancer imaging, 5(1): 27.
5. **Bekkouche, Z., Guedouar, Y., Ali, F. B., El Kebir, F. Z. (2013).** Caractéristiques des carcinomes mammaires triple-négatifs dans l'Ouest-algérien. Journal Africain du Cancer/African Journal of Cancer, 5(3): 155-161.
6. **Brennan, M., Wilcken, N., French, J., Ung, O., Boyages, J., (2005).** Management of early breast cancer—the current approach. Aust Fam Physician 34, 755–760.
7. **Body, G., Ouldamer, L., Arbion, F., Balagny, A., Fourquet, F., Marret, H., (2013).** Validation of a breast cancer nomogram for predicting nonsentinel node metastases after minimal sentinel node involvement: Validation of the Helsinki breast nomogram. The Breast, 22(5): 787-792.
8. **Borgquist S., C. Holm, M. Stendahl, L. Anagnostaki, G. Landberg, K. Jirstrom (2008).** Oestrogen receptors α and β show different associations to clinicopathological parameters and their co-expression might predict a better response to endocrine treatment in breast cancer. Journal of Clinical Pathology; 61: 197-203.
9. **Boufettal, H., Noun, M., Samouh, N. (2010).** Cancer du sein chez la femme jeune au Maroc. Cancer/Radiothérapie, 14(8), 698-703.
10. **Bouté .V., Chebib. A., (2004).** Les différents types de cancers du sein corrélation radio-anatomique. Centre François Baclesse – Caen France; 5-15.
11. **Brennan, M., Wilcken, N., French, J., Ung, O., Boyages, J., (2005).** Management of early breast cancer—the current approach. Aust Fam Physician 34; 755–760.

12. **Broeders M., Codd M., Nystrom L., Ascunce N., Riza E., (2000).** Epidemiological guide lines for quality assurance in breast cancer screening. Protocol II-A Quality assurance in the epidemiology of Breast cancer screening; 1566.
13. **Carey L.A., Rugo H.S., Marcom P.K., Mayer E.L., Esteva F.J., Ma C.X., Winer E.P. (2012).** TBCRC 001: randomized phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in stage IV triple-negative breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*; 30(21), 2615-2623.
14. **Charaf-Jauffret E., Chaffanet M., Bertucci F., Ginesfier C., Jacquemier J., Dela Payriere D., Birnbaum D., (2007).** Les cancers du sein. Vers un modèle cellulaire et moléculaire intégrés. *Médecine/science* ; 23 :626-632.
15. **Chavoin J.P., Amar E., André A., et al (2012).** Chirurgie plastique du sein: oncologie, reconstruction et esthétique. Elsevier Masson ; 8-14.
16. **Chauchereau, Anne, Maria Georgiakaki, Mallory Perrin-Wolff, Edwin Milgrom, and Hugues Loosfelt. (2000).** “JAB1 Interacts with Both the Progesterone Receptor and SRC-1.” *Journal of Biological Chemistry*, 275 (12): 8540–8548.
17. **Chérel P., Becette V., Hagay C., (2005).** Stellate images: anatomic and radiologic correlations. *EUR J Radiol*; 54 (1): 37-54.
18. **Chraibi M., Znati K., El Fatemi H., Chbani L., Belghiti H., Harmouch T., et al. (2010).** Carcinome métaplasique sein: à propos de cinq cas. *Oncologie*, 12(1), 48-53.
19. **Cottu P.H., (2002),** cancer du sein, les traitements à la phase précoce. John Librey EUrotext ; 75-88.
20. **Couturaud B., Fitoussi A., Delay A., Lantieri L. (2010).** Chirurgie Du Cancer Du Sein. Elsevier Health Sciences ; 2-9.
21. **Cui X., Schiff R., Arpino G., Osborne C.K., Lee A.V. (2005).** Biology of Progesterone Receptor Loss in Breast Cancer and its Implications for Endocrine Therapy *Journal of Clinical Oncology*, 23 (30): 7721-7735.
22. **Davidson N., (2013).** Cancer Du Sein et Maladies Mammaires Bénignes. Extrait de l'ouvrage Goldman's Cecil Medicine, (24) : 259- 272.
23. **Delozier T. (2010).** Hormonal treatment in breast cancer. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction*, 39(8) : 71-78.
24. **Dixon A.M., (2009).** Échographie Du Sein: Indications, Techniques et Résultats. Elsevier Masson; 30-35.

25. **El Gnaoui, N., Hayah, S., Hassar, M., Saile, R., Benomar, H. (2011).** Récepteurs hormonaux et statut HER2 dans les carcinomes de la glande mammaire. *Journal africain du cancer/African Journal of Cancer*, 3(4), 245-250.
26. **Ellis I.O., (2004).** Updated recommendations for HER2 testing in the UK. *J Clin Pathol* 57:233–237
27. **Espié M., (2014).** Prise en charge du cancer du sein. *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle* ; 95(7), 740-744.
28. **Guedj M., Marisa L., De Reynies, et all. (2012).** A refined molecular taxonomy of breast cancer. *Oncogene*; 31(9): 1196-1206.
29. **Hammond M.E., Fitzgibbons P.L., Compton C.C., Grignon D.J., Page D.L. (2003).** College of American Pathologists Conference XXXV: solid tumor prognostic factors. Which, how and so what? Summary document and recommendations for implementation. *Arch Pathol Lab Med*; 124: 958-65.
30. **Herschkowitz J., He X., Livasy C., Perou C. (2007).** Phenotypic evaluation of a new molecular subtype of human invasive breast carcinoma. *Cancer Research*, 67(9) : 2978-2978.
31. **Holland P.A., Gandhi A., Knox W.F., Potten C.S., Bundred N.J. (2000).** Effects of a pure antiestrogen on apoptosis and proliferation within human breast ductal carcinoma in situ. *Cancer research*, 60(15), 4284-4288.
32. **Hopp T.A, Weiss H.L, Hilsenbech S.G, Cui Y., Allred D.G., Horwitz K.B., Fuqua S.A.W. (2004).** Breast cancer patients with progesterone receptor PR-A-rich tumors have poorer disease-free survival rates. *Clin Cancer Res* 10: 2751-2760.
33. **Houdebine L.M. (2007).** *Biologie de La Lactation*. EMC. Elsevier Masson SAS, Paris, Gynécologie/Obstétrique ; 6-12.
34. **Houdebine, S., Doutriaux, I., Geffroy, D., et all (2014).** Dépistage du cancer du sein. *Médecine Nucléaire*, 38(5), 283-292.
35. **Hynes N.E., Lane H.A. (2005).** ERBB Receptors and Cancer: The Complexity of Targeted Inhibitors *Nat Rev Cancer*. 5(5):341-354.
36. **Jones S.E., Savin M.A., (2006).** Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer *J clin Oncol*; 24: 5381-5387.

37. **Kaufmann M., von Minckwitz G., Smith R., Valero V., Gianni L., Eiermann W., et al (2003).** International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations. *J Clin Oncol*; 21(13):2600-2608.
38. **Khanfir A., Frikha M., Kallel F., Meziou M., Trabelsi K., Boudawara T., Daoud J. (2006).** [Breast cancer in young women in the south of Tunisia]. *Cancer radiotherapie: journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique*, 10(8): 565-571.
39. **Krizmanich-Conniff K., Paramagul C., Patterson S.K., Helvie M.A., Roubidoux M.A., Myles J.D., Sabel M. (2012).** Triple Negative Breast Cancer: Imaging and Clinical Characteristics. *AJR. American journal of roentgenology*, 199(2), 458.
40. **Le Romancer M., Poulard C., Cohen P., Sentis S., Renoir J.M., Corbo L. (2011).** Cracking the estrogen receptor's post translational code in breast tumors. *Endocr Rev.* 32: 597-622.
41. **Livasy C.A., Karaca G., Nanda R., (2006).** Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol*; 19:264-271.
42. **Lomoschitz F.M., Helbich T.H., Rudas M., Pfarl G., Linnau K.F., Stadler A., Jackman R.J. (2004).** Stereotactic 11-gauge vacuum-assisted breast biopsy: influence of number of specimens on diagnostic accuracy. *Radiology*; 232 (3): 897-903.
43. **Paillocher N., Abadie Lacourtoisie S., Fondrinier, E., Catala L., Morand C., Boursier J., Guerin O., Descamps P., (2006).** "Cancer Du Sein Infiltrant Chez Les Femmes de Moins de 25 Ans: À Propos de 13 Cas." *La Presse Médicale* 35, (11): 1618–24.
44. **Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B., (2000).** Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*; 406:747-52.
45. **Petit T.,(2006).** La chimiothérapie adjuvante: quell traitement et pour qui?. *Oncologie ; (8) : 743-747.*
46. **Pocock G., Richards C.D., (2004).** *Physiologie humaine -les fondements de la médecine-*, Masson, 22 : 505-508.
47. **Poortmans P., Rades D., Veninga T., Stalpers L. J., Schulte R., Hoskin P. J., Rudat V. (2006).** Prognostic factors predicting functional outcomes, recurrence-free survival, and overall survival after radiotherapy for metastatic spinal cord compression in breast cancer patients. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 64(1): 182-188.
48. **Riedinger J.M., (2010).** intérêt des marqueurs tumoraux quelle place pour l'ACE et le CA15-3?, *médecine nucléaire* 34 :44-51.

- 49. Roché H., Fumoleau P., Spielmann M., Canon J.L., Delozier T., Kerbrat P., (2004).** Five years analysis of the PACS 01 trial: 6 cycles of FEC100 vs 3 cycles of FEC100 followed by 3 cycles of docetaxel (D) for the adjuvant treatment of node positive breast cancer. 27th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. Breast Cancer Research and treatment; (88): 16.
- 50. Saglier J., Beuzeboc P., Pommeyrol A., Toledano A. (2009).** Cancer du sein: questions et réponses au quotidien, Pathologie Biologie ; 391-392.
- 51. Sanchez-Deneux M., (2003).** Immunosuppresseurs et antistéroïdes dans les cellules de cancers de sein humains : effets sur la prolifération cellulaire, les récepteurs des oestrogènes et sur la transcription des gènes qu'ils régulent ; thèse de doctorat de l'institut national agronomique Paris-Grignon : 30.
- 52. Santen R.J., Mansel R., (2005).** Benign breast cancer disorders. N Eng J Med; 353(3); 275-85.
- 53. Schnitt SJ,Guidi AJ (2000).** Pathology of invasive breast cancer. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK (eds) Diseases of the breast. Philadelphia, pp. 440-3.
- 54. Sedlacek H.H, (2000).** Kinase inhibitors in cancer therapy: a look ahead. Drugs; 59:435-76.
- 55. Senhadji R., EL Kébir F.Z., (2010).** Hormonal status, obesity, age and risk of breast cancer: results of a case-control study on a western of Algeria. Journal africain du cancer/African Journal of Cancer, (2):72-76.
- 56. Seror J.Y. (2012).** De l'image aux prélèvements mammaires Cytoponctions, microbiopsies, macrobiopsies sous aspiration et système Intact®. In Cancer du sein. Springer Paris : 219–236.
- 57. Sever A.R., O'Brien M.E., Humphreys S., Singh I., Jones S.E., Jones P.A. (2005).** Radiopaque coil insertion into breast cancers prior to neoadjuvant chemotherapy. Breast ; 14 (2) : 108-117
- 58. Sørli, T., Perou, C. M., Tibshirani, R., Aas, T., Geisler, S., Johnsen, H., Børresen-Dale, A.L. et al (2001).** Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proceedings of the National Academy of Sciences, 98(19), 10869-10874.
- 59. Speirs V., Walker R.A., (2007).** New perspectives into the biological and clinical relevance of oestrogen receptors in the human breast; J Pathol ; 211: 499–506

60. **Tavassoli FA., Devilee P., (2003).** World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital tract. IARC Press, Lyon, 13-300.
61. **Trabelsi A., Chouchene O., Chtioui A., Yacoubi M. T., Korbi S. (2008).** Le carcinome adénoïde kystique du sein: à propos d'un cas et revue de la littérature. *Oncologie*, 10(10), 628-631.
62. **Tubiana-Hulin, M. (2004).** Métastases osseuses des cancers du sein: du bon usage des bisphosphonates. *Oncologie*, 6(2), 129-135.
63. **Uzan C., André F., Michiels S., Dessen P., Scott V., Suci V., Delalogue S. (2009).** Exonic expression profiling of breast cancer and benign lesions: a retrospective analysis. *The lancet oncology*, 10(4), 381-390.
64. **Vani B.R., Thejaswini M.U., Srinivasamurthy V., Rao M. S. (2013).** Pigmented Paget's disease of nipple: A diagnostic challenge on cytology. *Journal of cytology/Indian Academy of Cytologists*, 30(1), 68.
65. **Verdoni L., (2010).** ALD 30 « cancer du sein ».
66. **Vincent-Salomon A., Manie E., Lehmann-Che J., (2009).** High frequency of TP53 mutation in BRCA1 and sporadic basal-like carcinomas but not in BRCA1 luminal breast tumors. *Cancer Res*; 69:663-671.
67. **Znati K., Bennis S., Abbass F., Akasbi Y., Chbani L., Elfatemi H., Harmouch T., Amarti A. (2014).** "Cancer Du Sein Chez La Femme Jeune Dans Le Nord-Est Du Maroc." *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 42, (3): 149–54.

Résumé

Dans le but de déterminer les paramètres épidémiologiques du cancer du sein chez la jeune femme de 35 ans et moins, nous avons réalisé une étude rétrospective portant sur 271 patientes ; admises au niveau du Centre anti-cancer du CHU Ben Badis -Constantine du Janvier 2007 jusqu'à Décembre 2009.

Dans notre population, on peut dire que l'hérédité est négligeable, car 12,54% seulement des patientes ont rencontré un type de cancer dans leurs familles.

L'âge moyen de ménarche est de 13,35 ans, et 26,19% des femmes sont nullipares.

La taille de la tumeur élevée, l'envahissement axillaire, le taux élevé de récurrences, l'absence de récepteurs hormonaux et le taux le plus élevé de tumeur triple négatif (connue par son mauvais pronostic qui va causer la réduction de toute possibilité thérapeutique) sont les principales caractéristiques tumorales rencontrées chez les femmes de l'Est algérien.

Ce qui est essentiel comme solution ou perspective, est le dépistage précoce de la maladie, cela va cerner la pathologie avant d'arriver aux hauts stades où les traitements thérapeutiques n'auront aucun poids.

Mots clés :

Cancer du sein, épidémiologie, jeune femme, triple négatif, dépistage.

Summary

In order to determine the epidemiological parameters of breast cancer in young women of 35 years and under, we conducted a retrospective study of 271 patients; admitted at the anti-cancer center in CHU Ben Badis -Constantine from January 2007 until December 2009.

In our population, we can say that heredity is negligible, as only 12.54% of patients had a type of cancer in their families.

The average age of menarche is from 13 to 35 years and 26.19% of women are nulliparous.

The size of the high tumor, axillary involvement, the high rate of recurrence, the absence of hormone receptors and the highest rate of triple negative tumor (known by its poor prognosis that will cause reduction of any therapeutic option) are the primary tumor characteristics in women encountered eastern Algeria.

What is essential as a solution or perspective, is the early screening of the disease, it will identify the disease before arriving at the high stages where therapeutic treatment will not have any weight.

Key words

Breast cancer, epidemiology, young women, triple negative, screening.

الملخص

بغية تحديد الاعدادات الوبائية كسرطان الثدي عند المرأة دون السن 35, قمنا بانجاز دراسة بالتطلع الى الوراء اهتمت ب 271 مصابة اقامت بمركز محاربة السرطان للمستشفى الجامعي ابن باديس قسنطينة خلال المدة الممتدة بين جانفي 2007 الى غاية ديسمبر 2009.

بالنسبة لعينة بحثنا هذه يمكننا القول بأن الوراثة يعد اعداد غير مهم كون 12,54 فقط من العينة ظهر بين عائلتها نوع من السرطان.

حجم الورم مرتفع, غزو الابطين, النسبة المرتفعة للتكرار, انعدام قابلية الهرمونات و اعلى نسبة للورم الثلاثي السلبي تعد اهم الموصفات الوردية الاكثر وجودا.

و يستنتج ان الحل او يمكن في استكشاف المبكر للمرض, و هذا لحد الاصابة قبل بلوغها الدرجات العليا حيث تفقد الادوية العلاجية قدرتها.

الكلمات الاساسية

سرطان الثدي, علم الاوبئة, المرأة, صغيرة السن, الثلاثي السلبي, الفحص.

Etude épidémiologique sur le cancer du sein chez la femme jeune***Mémoire en vue de l'obtention du diplôme :
Master en immunologie-oncologie******Résumé :***

Dans le but de déterminer les paramètres épidémiologiques du cancer du sein chez la jeune femme de 35 ans et moins, nous avons réalisé une étude rétrospective portant sur 271 patientes ; admises au niveau du Centre anti-cancer du CHU Ben Badis -Constantine du Janvier 2007 jusqu'à Décembre 2009.

Dans notre population, on peut dire que l'hérédité est négligeable, car 12,54% seulement des patientes ont rencontré un type de cancer dans leurs familles.

L'âge moyen de ménarche est de 13,35 ans, et 26,19% des femmes sont nullipares.

La taille de la tumeur élevée, l'envahissement axillaire, le taux élevé de récurrences, l'absence de récepteurs hormonaux et le taux le plus élevé de tumeur triple négatif (connue par son mauvais pronostic qui va causer la réduction de toute possibilité thérapeutique) sont les principales caractéristiques tumorales rencontrées chez les femmes de l'Est algérien.

Ce qui est essentiel comme solution ou perspective, est le dépistage précoce de la maladie, cela va cerner la pathologie avant d'arriver aux hauts stades où les traitements thérapeutiques n'auront aucun poids.

Mots clés :

Cancer du sein, épidémiologie, jeune femme, triple négatif, dépistage.

Année Universitaire : 2014-2015