

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et populaire

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Ministère de l'Enseignement supérieure et de la recherche scientifique

جامعة جيلالي بونعاما بخميس مليانة

Université Djilali Bounaama Khmis Miliana

Faculté des sciences de la nature et de la vie et des sciences de la terre

Département de : Biologie



**Mémoire de fin d'étude**

En vue de l'obtention du diplôme de **Master** en

**Filière** : Sciences Biologiques

**Spécialité** : Physiologie cellulaire et physiopathologie

**Thème** :

**ETUDE RETROSPECTIVE SUR LE CANCER DU SEIN  
DANS LA REGION DE AIN DEFLA**

**Préparé par :**

- Melle KADDOURI SARA
- Melle HASNI SOUMIA

**Dirigé par :**

Mme BENKHEROUF AMINA (MAA) - Promotrice

**Examiné par:**

Président: Mr CHAOUAD Billel (MAA)

Examineur: Mr BOUSSOUBEL Abdelkader (MAA)

**Année universitaire : 2019/2020**

# Remerciement

*Tout d'abord*

*On aimerait remercier Dieux de nous avoir donné la volonté*

*Et la patience de pouvoir mener*

*Ce travail à terme.*

*Je remercie mon promotrice Madame Benkhrouf Amina pour ces conseils ces*

*Encouragements et surtout sa patience dans le suivi.*

*Je remercie également les membres du jury :*

*Monsieur Chaouad Billel et Monsieur Boussebel Abdelkader pour m'avoir fait l'honneur  
d'accepter d'examiner ce travail.*

*Je tien remercier radiologue Nadjem de cabinet d'imagerie médical à wilaya de Ain defla*

*Pour ses données, ces information, ces conseils.*

*Nous souhaitons remercier de tout le cœur nos parents, qui nous ont toujours soutenues*

*Et qui ont toujours été fiers de nous. C'est grâce à vous que nous somme*

*Ici aujourd'hui, merci pour tous les efforts que vous avez fournis.*

*Mes remerciements vos également à tous ceux et celles qui m'ont aidée de loin ou de*

*Prés à réaliser ce travail.*

# Dédicaces

*Dédicaces*

*A mes parents, Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être ; sans vous je n'en serais pas là aujourd'hui. Je vous remercie pour tous le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance. Merci maman, merci papa. Mon seul souhait est que vous soyez fiers de moi et de mon parcours. J'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours ; je vous aime.*

*A ma chère sœur Siham, Mon autre moitié, je ne pense pas pouvoir t'exprimer en quelques mots tout ce que je ressens pour toi. Je te remercie pour ton soutien psychologique et tes conseils, mais surtout pour ton amour qui m'a sans cesse encouragé pour avancer.*

*A mes chers frères Noureddine et Younes, merci d'être toujours aussi présents, je vous souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite, et j'admire la personne que chacune d'entre vous est entrain de devenir.*

*A mon petit neveu Mohammed Ali et ma nièce Maria, puisse Dieu vous garder, éclairer votre route et vous aider à réaliser à votre tour vos vœux les plus chers.*

*A ma binôme et chère amie Soumia, pour ton amitié irremplaçable et ton soutien sans faille ainsi que les nombreux moments passés ensemble. Ce fut un plaisir de travailler avec toi, tu es une merveille, je t'adore.*

*A mes chères Amies, Zola, Latifa, Faten, Saliha, Hayat, ismahen, Marwa, Hadia, et mon amie d'enfance « Sara », vous m'avez supportée dans tous les états, des meilleurs aux moins bons et vous êtes toujours restées à mes côtés. Merci pour cette amitié.*

*Une spéciale dédicace à une personne qui ma soutenir dans mon travaille : Dr Souak Daya.*

*A tous nos camarades de la promotion 2015-2020, nous sommes contentes de vous avoir rencontrés et d'avoir passé ces cinq années avec vous. Bonne chance a tous*

**SARA**

# DÉDICACE

*Je dédie ce modeste travail :*

*A l'être qui m'est plus cher au monde,*

*A ma mère, à qui aucune dédicace ne saurait exprimer l'affection et l'amour que j'éprouve pour elle .Puisse ce travail être la récompense de tes soutiens moraux et de tes sacrifices .Que dieu te garde et t'accorde. Une parfaite santé et bonheur en permanence. Pour que tu testes la splendeur de ma vie.*

*A mon père ; qu'ils trouvent dans ce travail le fruit de ses sacrifices consenties pour mon éducation et l'expression de mon amour et de ma gratitude pour bienveillance dont m'a toujours entourés. Puisse dieu te prêter longue vie, santé et bonheur.*

*Une spéciale dédicace à mes frères et mes sœurs : Aicha et ses enfants « Jana Meriem et Abd Moise » et Salima qui n'ont cessés de m'encourager tout au long de ces années d'études*

*Je dédie particulièrement ce travail à toute ma famille « Hasni » et la famille de ma mère « Zawi »*

*A ma cher Amis Sara et ma binôme de ce travail je te dis merci pour leur confiance et leur amitié et pour tous les moments qui passée avec vous ma chérie et les bon souvenir qui je veux garder à la mémoire de ma vie*

*Je te souhaite un avenir brillant, rempli de bonheur, de réussite et de sérénité*

*Ames Meilleure amies proches de tous les temps « Hanane, Latifa, fetin, Zola »*

*A tous mes collègues de la promotion de master 2 physiologie cellulaire et physiopathologie et bonne chances a tous*

***Soumia.***

## Résumé

Le cancer du sein représente un vrai problème de santé publique avec 1,38 million de nouveaux cas chaque année. Le cancer de sein est le plus fréquent dans le monde chez la femme, c'est la première cause de mort. la fréquence d'atteinte de cancer de sein varie selon des déférents facteurs de risque modifiables tel que l'âge, les facteurs hormonaux, l'obésité et prise de poids, puberté et ménopause, la nulliparité, nutrition, mutation génétique.

Le but de notre étude rétrospective et en premier temps, de faire le point sur la prévalence de cancer du sein dans la région d'Ain Defla au cours de l'année 2019/2020. Notre recherche cliniquement assez limitée à cause de la pandémie de COVID-19 qui était un obstacle pour notre étude dans les établissements de santé.

L'étude concerne 379 patientes résidentes dans la région d'Ain Defla. Ces patientes ayant été sujettes à un examen mammographique et/ou échographique depuis 2019 jusqu'à 2/2020 au niveau d'un cabinet d'imagerie à Ain Defla. Sur les 379 patientes examinées, nous avons trouvées le nombre de cancer du sein confirmé est réduit moins de 02% de la population étudiée, et 03% si on prend en considération les cas suspectés de cancers. Nos résultats restent très limités mais montrent que le risque de cancer du sein est élevé après l'âge de 40 ans et le cancer nodulaire malin est le types de cancer le plus répandu chez les patientes étudiées.

**Les mots clés :** cancer du sein, prévalence, Ain Defla, mammographie

## **Abstract**

Breast cancer is a real public health problem with 1.38 million new cases each year .Breast cancer is the most common in the world in women, it is the leading cause of death. The frequency of developing breast cancer varies depending on various modifiable risk factors such as age, hormonal factors, obesity and weight gain, puberty and menopause, nulliparity, nutrition, genetic mutation.

The aim of our retrospective study is to firstly, take stock of the prevalence of breast cancer in the Ain Defla region during the year 2019/2020. Our research clinically quite limited because of the COVID 19 pandemic which was an obstacle for our study in health facilities.

The study involves 397 patients living in Ain Defla region, these patients having been subject to a mammographic and/ or ultrasound examination from 2019 until to 2/2020 at the level of an imaging office in Ain Defla. Of the 379 patients examined we found the number of confirmed breast cancer is reduced to less than 02% of the study population and 03% if we take into account the suspected cases of cancer. Our results remain very limited but show that the risk of breast cancer is high after the age of 40 years and malignant nodular cancer is the most common type of cancer in the patients studied.

**Keywords:** breast cancer, prevalence, Ain Defla region, mammographic

## ملخص

يعد سرطان الثدي مشكلة صحية عامة حقيقية مع 1.38 مليون حالة جديدة كل عام. سرطان الثدي هو الأكثر شيوعاً في العالم بين النساء و هو السبب الرئيسي للوفاة.

ان تواتر الاصابة بسرطان الثدي يختلف باختلاف عوامل الخطر القابلة للتعديل مثل العمر و العوامل الهرمونية السمنة زيادة الوزن البلوغ انقطاع الطمث عدم التغذية و الطفرة الجينية.

الهدف من دراستنا بأثر رجعي هو اولا تقييم انتشار سرطان الثدي في منطقة عين الدفلة خلال عام 2020/2019 . بحثنا محدود سريريا بسبب وباء Covid 19 الذي كان عقبة امام دراستنا في المرافق الصحية.

شملت الدراسة 379 مريضا يعيشون في منطقة عين الدفلة. هؤلاء المرضى خضعوا لفحص الثدي بالأشعة و / او الموجات فوق الصوتية من عام 2019 حتى فيفري 2020 على مستوى عيادة التصوير في عين الدفلة. من بين 379 مريضا تم فحصهم , وجدنا ان عدد حالات الاصابة بسرطان الثدي المؤكدة انخفض الى اقل من 02% من سكان الدراسة و 03% اذا اخذنا في الاعتبار حالات السرطان المشتبه بها.

تظل نتائجنا محدودة للغاية و لكنها تظهر ان خطر الاصابة بسرطان الثدي مرتفع بعد سن الاربعين و ان السرطان العقدي الخبيث هو اكثر انواع السرطانات شيوعاً في المرضى الذين خضعوا للدراسة.

**الكلمات المفتاحية :** سرطان الثدي , انتشار , عين الدفلى , الماموغرافيا.

# SOMMAIRE

<b>Introduction</b> .....	1
---------------------------	---

## **1<sup>ère</sup> partie : PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE**

<b>I. Anatomie et physiologie de la glande mammaire</b>	
I.2. physiologie du sein.....	3
I.3. Développement du sein.....	4
I.4. Les pathologies de la glande mammaire.....	5
<b>II Cancer du sein</b> .....	7
II.1. Définition de cancer du sein.....	7
II.2. Epidémiologie .....	7
II.3. La carcinogenèse.....	7
II.4. Les métastases mammaires.....	8
II.5. Biologie de cancer du sein.....	9
II.6. Les symptômes de cancer du sein.....	10
II.7. Types histologique de cancer du sein.....	10
II.8. Les principaux facteurs de risque de cancer du sein.....	13
<b>III. Diagnostic et traitement de cancer du sein</b>	
III.1. Diagnostic.....	17
III.1.1. Diagnostic clinique.....	17
III.1.2. Diagnostic par l'imagerie .....	17
III.1.3. Diagnostic histologie.....	18
III.2. Traitement .....	18

## **2<sup>ème</sup> partie : partie expérimentale**

I. Objectifs et principaux	21
II. Matériel et méthode.....	21
II.1 Période d'enquête.....	21
II.2Lieu de travail.....	21
II.3 Patient.....	21
II.4 Méthode de dépistage de cancer du sein.....	
III. Résultats et discussion.....	23

## **3<sup>ème</sup> partie : Analyse d'articles** 26

<b>Conclusion</b> .....	29
-------------------------	----

<b>Références bibliographique</b> .....	30
---	----

## Liste des figures

<b>Figure 01</b> : anatomie du sein.	<b>02</b>
<b>Figure 02</b> : configuration interne du sein.	<b>03</b>
<b>Figure 03</b> : Adénofibrome du sein.	<b>06</b>
<b>Figure 04</b> : kyste au sein.	<b>06</b>
<b>Figure 05</b> : mastite inflammatoire.	<b>06</b>
<b>Figure 06</b> : Différents types de cancer du sein.	<b>12</b>
<b>Figure 07</b> : carcinome lobulaire in situ.	<b>12</b>
<b>Figure 08</b> : mammographie du sein avec un carcinome infiltrant de type non spécifique grade 2 de SBR d'une femme de 44ans.	<b>13</b>
<b>Figure 09</b> : aspect radiologie du sein.	<b>17</b>
<b>Figure 10</b> : action des hormonothérapies.	<b>19</b>
<b>Figure 11</b> : mode d'action de thérapies ciblées.	<b>20</b>
<b>Figure 12</b> : photo d'un échographe.	<b>22</b>
<b>Figure 13</b> : histogramme qui représente la variation de nombre des patientes en fonction de cancer confirmée et suspecté.	<b>23</b>
<b>Figure 14</b> : histogramme qui représente la variation de nombre des patientes en fonction de type de cancer.	<b>24</b>

## Liste des tableaux

<b>Tableau 01</b> : les différents stades de tanner.	<b>05</b>
<b>Tableau 02</b> : les causes hormonales qui augmentent le risque de développement d'un cancer du sein.	<b>15</b>
<b>Tableau 03</b> : principe général du traitement de cancer du sein.	<b>20</b>
<b>Tableau 04</b> : nombre et d'âge des patients selon les classes de cancer du sein.	<b>23</b>

## La liste d'abréviation

<b>ADN</b> : acide désoxyribonucléique.
<b>ACR</b> : American college of radiology.
<b>AP</b> : Activité physique.
<b>BRCA1</b> : Breast cancer gène1.
<b>BRCA2</b> : Breast cancer gène2.
<b>CCIS</b> : carcinome canalaire in situ.
<b>CCI</b> : carcinome canalaire invasif.
<b>CLIS</b> : carcinome lobulaire in situ.
<b>CA15-3</b> : carcinoma antigen 15-3.
<b>CIRC</b> : le centre international de recherche sur le cancer.
<b>CRDC</b> : centre de coordination régional de dépistage des cancers.
<b>EIC</b> : composante intracanaire extensive.
<b>ER+</b> : Récepteur à l'oestradiol.
<b>FEVG</b> : la fraction d'éjection ventriculaire gauche.
<b>HER2</b> : human epidermal growth factor receptor 2.
<b>IRM</b> : imagerie par résonance magnétique.
<b>INCA</b> : institut national du cancer.
<b>IMC</b> : indice de masse corporelle.
<b>LH</b> : hormone lutéinisante.
<b>OMS</b> : organisation mondiale de la santé.
<b>PAM</b> : plaque aérolo-mamelonnaire.
<b>PALB2</b> : partner and localizer of BRCA2.
<b>PRb</b> : la protéine du rétinoblastome.
<b>RCPG</b> : Cell de Royal Collège of Général Practitioners
<b>RH+</b> : hormonosensible
<b>TNM</b> : Tumor, Nodes, Metastasis.
<b>THM</b> : traitement hormonal de la ménopause.

A horizontal red oval with a slight gradient and a thin dark border, centered on the page. The word "Introduction" is written inside it in a bold, italicized black serif font.

# ***Introduction***

Le cancer du sein est la 1<sup>ère</sup> cause de mortalité chez les femmes dans tous les pays. Il constitue une pathologie hétérogène et multifactorielle qui naît de l'échappement de cellules mammaire aux mécanismes de control de la prolifération, ainsi il représente un vrai problème de santé publique. En 2012, 522 000 décès par cancer du sein ont été recensés. En 2017, près de 60 000 nouveaux cas ont été diagnostiqués (**Ferlay *et al.*, 2013 ; Moline F, 2008**).

En Algérie, le cancer du sein vient en tête des cas de cancer avec 6625 nouveaux cas diagnostiqués en 2012. (**Terki *et al.*, 2015**).

L'incidence des cancers du sein est de 4 à 10 fois plus élevée dans les pays occidentaux par rapport aux pays d'Asie et d'Afrique (**Rocheftort et Rouesse, 2008**)

Plusieurs facteurs de risque de cancer du sein ont été clairement mis en évidence. Parmi ces facteurs il y a : des facteurs génétique et hormonaux (exogène, endogène), des facteurs lié à la reproduction et des facteurs lié au mode de vie (obésité et sur poids, consommation d'alcool et manque d'exercice physique) (**Lacey JV, 2009**).

L'objectif de notre étude est de recenser le nombre de cas de cancer du sein dans la région de Ain Defla et éventuellement de rechercher les types de cancers répandus et les facteurs de risque communs entre les différents cas.

Pour aborder cette recherche, nous avons réparti notre travail en trois parties : la première partie est la partie biobibliographique consacrée pour les généralités sur la glande mammaire, le cancer du sein et ses différents types, les facteurs de risque et le traitement du cancer du sein. La deuxième partie expérimentale présentera le matériel et méthodes et les résultats de l'étude. La troisième partie consacrée à l'analyse des articles de recherche et des travaux antérieurs. Nous terminerons notre travaille par une conclusion générale.

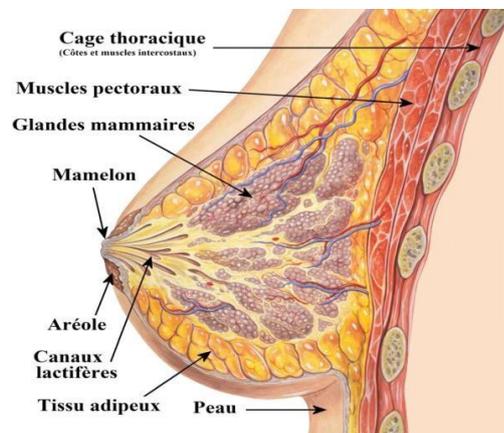
A pink awareness ribbon is shown against a light gray background. The ribbon is tied into a loop at the top and then flows down and across to the right, ending in a wavy tail. The ribbon has a slight sheen and is set against a background of a faint, light gray grid pattern.

*Partie  
bibliographique*

## I. Anatomie et physiologie de la glande mammaire

Le sein ou la glande mammaire est une glande alvéolaire exocrine. Son rôle essentiel est l'allaitement. La forme du sein est conique ou hémisphérique, Le poids varie selon la morphologie de la femme et son activité génitale (200 g chez la jeune femme, 500 g chez la femme allaitante) (**Bastian, 2001**).

Les seins occupent la partie antéro-supérieure du thorax, de part et d'autre du sternum en avant des muscles pectoraux, en regard de l'espace compris entre la 3<sup>ème</sup> et la 7<sup>ème</sup> cote, le mamelon se situant au niveau de la 9<sup>ème</sup> vertèbre dorsal (**Drake et al., 2010**). (**Figure 01**).



**Figure 01** : Anatomie du sein (**Maurois et Kamina, 2007**).

### I.1. Structure du sein

Les seins sont constitués au niveau externe d'une peau péri- aréolaire, d'une aréole et d'un mamelon, et à l'intérieur d'une glande mammaire.

**La peau** adhère intimement à la glande par les ligaments de Cooper. Elle est séparée de la glande par le muscle mamillaire, constitué essentiellement de fibres circulaires. La contraction de ce muscle sous l'influence du froid, de stimulation sexuelle, de la succion, réduit la surface aréolaire et projette le mamelon en avant, c'est le thélotisme (**Drake et al., 2010**).

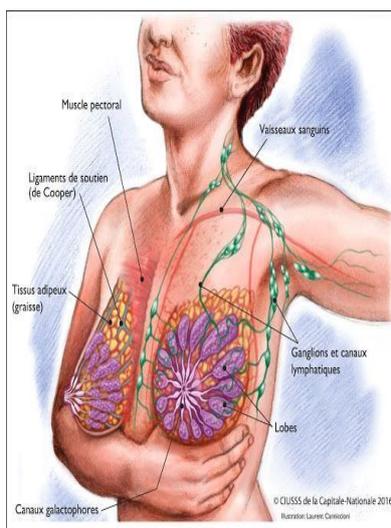
**L'aréole** est cette zone pigmentée d'une vingtaine de mm de diamètre, de couleur marron foncé qui entoure le mamelon. Elle devient plus foncée et augmente de taille à la grossesse, à la lactation mais aussi à la puberté (**Fitoussi, 2010**).

**Le mamelon (papille mammaire)** saillant au centre de l'aréole d'environ 10 mm par une forme cylindrique au sommet appelée, l'apex, s'embouchent les canaux lactifères au nombre de 15 à 25 (**Lawrence et al., 2003**).

**La glande mammaire** se compose de plusieurs lobes indépendants (10 à 15) de forme pyramidale à base postérieure et à sommet mamelonnaire. Chaque lobe est drainé par un canal galactophore principale qui, après une dilatation appelée sinus lactifère, s'abouche dans le mamelon. Les canaux galactophores principaux se ramifient en canaux secondaire de petit et moyen calibre jusqu'à une unité terminale ductolobulaire qui comporte le galactophore terminal extra et intra-lobulaire constituée d'acini (appelée encore canalicules terminaux). Quels que soient leur calibre et leur localisation dans l'arbre galactophorique, les canaux ont une paroi constituée d'une double assise cellulaire bordée extérieurement par une membrane basale.

- Une couche interne faite de cellules épithéliales cylindrique.
- Une couche externe constituée de cellules myoépithéliales.

La différenciation entre ces deux types cellulaires à une grande importance sur le plan histologique. Puisque les lésions bénignes comprennent des anomalies touchant à la fois les cellules épithéliales et myoépithéliales dans les lésions cancéreuses. Les acini sont disposés dans un tissu conjonctif lâche ou tissu palléal. Le tissu conjonctif extra lobaire est dense et peu cellulaire et contient des amas de tissu adipeux. Le tissu conjonctif entourant les lobules et les lobes mammaires se prolonge, à la face antérieure de la glande, constituant les ligaments de Cooper qui sont attachés à la peau par les crêtes du Duret. La répartition du tissu glandulaire n'est pas homogène dans tout le sein. Elle prédomine en rétro-aréolaire et dans le territoire supéro-externe. Les lobes mammaires correspondent à une division plus fonctionnelle qu'anatomique puisqu'il n'existe pas de plan de clivage franc entre les lobes, ni de vascularisation artérioveineuse ou lymphatique propre. **(Maurois et Kamina, 2007) (Figure 02).**



**Figure02** : configuration interne du sein **(Maurois et Kamina, 2007).**

## I. 2. Physiologie du sein :

La fonction des seins est la production de lait. Pendant la lactation, chaque espèce mammifère fabrique un lait de composition et quantité adaptées qui permettent la croissance, la protection et le développement des petits (**Hassioton et Gesses, 2013**).

Le lait est fabriqué par les lactocytes. Il est sécrété en continu dans la lumière des alvéoles, où il y est stocké jusqu'à ce qu'il soit expulsé dans les canaux et vers le mamelon au cours du réflexe d'éjection. Le contrôle de la synthèse de la sécrétion et de l'éjection, et deux autres mécanismes de contrôle, le premier central, endocrine l'autre local, autocrine. Le contrôle endocrine fait intervenir trois types d'hormones : les hormones reproductives, qui jouent un rôle direct sur la glande mammaire (œstrogène, progestérone, hormone lactogène placentaire, prolactine et ocytocine) (**Czank et al., 2007**).

### **I. 3. Développement du sein :**

Le développement du sein passe par des différents stades au cours de la vie :

- **Développement embryonnaire et fœtal :** Au cours de la 6<sup>ème</sup> semaine de développement embryonnaire les cellules épidermiques migrent dans le tissu mésenchymateux sous-jacent et forment des crêtes mammaires primitives (ou bourgeons mammaires). Ces crêtes s'étendent au départ, de l'aisselle à la base du bourgeon du membre inférieur. A partir de la 10<sup>ème</sup> semaine, ces bourgeons vont s'atrophier au niveau de leurs bordures supérieures et inférieures. Le mamelon et l'aréole recouvrent alors un bourgeon de tissu mammaire composé de deux conduits mammaires primitifs et de stroma fibreux. Entre la 10<sup>ème</sup> et la 20<sup>ème</sup> semaine approximativement, 15 à 20 canaux principaux sont formés, constituant ainsi la base du système galactophorique. A ce stade, ces canaux n'ont que de petites vésicules à leur extrémité terminale. L'aréole se développe vers le 5<sup>ème</sup> mois de gestation (**Mansel et al., 2007**).

- **Le sein à la naissance :** Chez le nouveau-né la structure de la glande mammaire est inachevée. La glande reste au repos jusqu'à la puberté. Chez le garçon, la glande mammaire reste à ce stade toute la vie (**Greydanus et al., 2006**).

- **Etape pubertaire :** la glande mammaire subit des modifications sous l'influence des hormones, essentiellement ovariennes. Les œstrogènes augmentent le contingent adipeux et initient les croissances canalaire et stromale. La progestérone est impliquée dans le développement lobulo-alvéolaire. Ces hormones induisent les modifications de taille et de forme observées aux différents stades de la puberté (**Marshall et Tanner, 1969**) (**Tableau 01**).

**Tableau 1 :** Les différents stades de Tanner

S1	Etat pré pubertaire
S2	Elévation du bourgeon mammaire Coloration rosée de l'aréole.
S3	Elargissement et croissance du mamelon Apparition des tubercules de Montgomery
S4	Saillie de l'aréole et croissance du sein
S5	Sein adulte, régression de la saillie de l'aréole, sillon sous mammaire

La puberté génère des modifications morphologiques significatives

- L'augmentation du volume mammaire par augmentation du tissu mammaire et du tissu graisseux périphérique.
- La saillie du mamelon, l'élargissement et la pigmentation rosée de l'aréole.

• **Le sein durant la grossesse** : Durant les premières semaines de la grossesse, l'augmentation des hormones, comme l'œstrogène et la progestérone, modifie l'apparence des seins, qui augmentent de taille. Les aréoles deviennent plus foncées et de petites bosses y'apparaissent. À la fin du premier mois de grossesse, les canaux galactophores se multiplient et se complexifient, et commencent à se ramifier pour constituer un réseau élaboré. En parallèle, les lactocytes commencent à se développer dans les seins, et la quantité de sang circulante double pendant la grossesse (**Geddes, 2009**).

• **Le sein durant la ménopause** : La glande mammaire s'atrophie mais le volume du sein ne diminue pas toujours, compensé par l'augmentation des tissus graisseux.

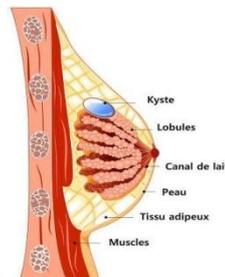
#### **I.4. Les pathologies bénignes de la glande mammaire :**

**I.4.1. L'adénofibrome mammaire** : L'adénofibrome mammaire ou fibroadénome, est une tumeur bénigne du sein composée de tissu conjonctif fibreux et de tissu glandulaire, développée aux dépens de la glande mammaire. Cette pathologie est caractérisée par l'apparition d'un nodule du sein d'évolution difficilement prévisible mais qui finit souvent par se stabiliser ou même par régresser lorsque sa taille atteint 2 à 3 cm de diamètre. Cette lésion est bénigne et ne devient pas cancéreuse (**Larsen et al., 2003**) (**Figure 03**).



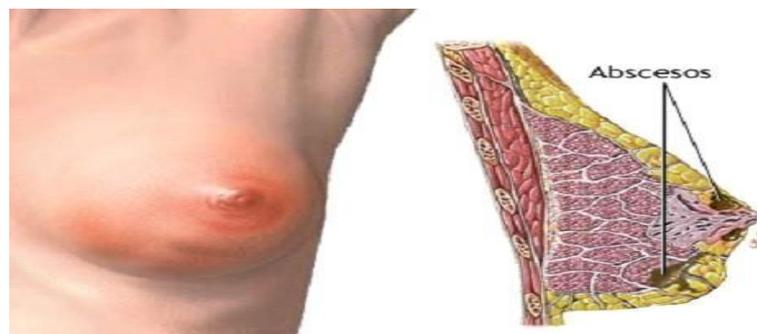
**Figure 03** : Adéno fibromes du sein (Yéhonda, 2019).

**I.4.2 Les kystes du sein** : Un kyste est une cavité remplie de liquide ou de semi-liquide qui se forme dans un organe ou un tissu. La grande majorité des kystes sont bénins, non cancéreuse. Ils sont fréquents surtout au cours de la ménopause. Ils se développent à l'extrémité distale des canaux galactophores. Ils peuvent être indolores mais sont le plus souvent douloureux (Larsen *et al.*, 2003) (Figure 04).



**Figure 04** : kyste au sein (Haberfeld, 2019).

**I.4.3 Inflammation du sein (mastite)** : La mastite est une pathologie inflammatoire du sein qui peut s'accompagner ou non d'une infection. Etant habituellement associée à l'allaitement, elle est aussi appelée mastite lactationnelle ou mastite puerpérale. 10 à 20 des femmes qui allaitent sont atteintes d'une mastite puerpérale. Cette infection ne touche généralement qu'un seul sein et se caractérise par l'apparition d'une douleur, d'une rougeur, d'une tuméfaction du sein et parfois d'un état fébrile (Merz et Orasch, 2014) (Figure 05).



**Figure 05**: mastite inflammatoire (Gayane, 2017).

## II. Cancer de sein

Le cancer est une maladie génétique de la cellule animale, qui a pour origine une modification quantitative et /ou qualitative des gènes, aboutissant au dysfonctionnement des mécanismes de régulation cellulaire, qui se traduit par la transformation d'une cellule normale en cellule tumorale maligne (**Croce, 2008**).

Le cancer du sein dans la plus part du temps est une prolifération néoplasique anarchique et excessive des cellules épithéliales de la glande mammaire au niveau canalaire ou lobulaire et qui diffère tant du point de vue historique qu'en ce qui concerne leur comportement évolutif. C'est une maladie clonale (une seule cellule transformée), le résultat final d'une série de mutations somatiques, acquises ou germinales (hérités), peut exprimer le plein potentiel malin. Dans une série d'évènements qui se produisent d'une façon séquentielle et aléatoire. Le terme de cancer du sein ne désigne que les tumeurs malignes, potentiellement agressive, du sein que le terme de tumeur de sein désigne à la fois les tumeurs malignes et bénignes (**Puddu et Tafforteau, 2005**).

### II.2. Epidémiologie du cancer du sein :

➤ **Dans le monde** : dans tous les pays du monde, le sein est la localisation la plus fréquente du cancer chez la femme. En 2012, 1.674.000 nouveaux cas, soit 25% des cancers féminins, ont été comptabilisés dont 788 000 dans les régions les plus développées et 883.000 dans celles en développement. Les incidences variaient de 94/100000 en Australie, à 27/100000 en Asie Central-Est et en Afrique Central. Le cancer du sein est également la première cause de mortalité par cancer chez les femmes dans presque tous les pays avec 522 000 décès recensés en 2012 et 625 000 en 2018. dans les pays les plus développés, la meilleure survie des patientes a fait passer ce cancer au 2ème rang des causes des décès par cancer, après les cancers du poumon (**Ferlay et al., 2018**).

▣ **En Algérie** : il ya 7500 cas de cancer du sein enregistrés avec environ 3500 décès enregistrés et 40 000 nouveaux cas de cancer diagnostiqués chaque années (**Hamdi et al., 2015**).

### II.3. La carcinogenèse (mécanismes de la cancérisation) :

Le cancer du sein, comme tous les cancers, résulte d'altération génétiques et épi génétiques affectant des cellules normales. Par la suite, ces changements touchent non seulement les cellules malignes mais peuvent également atteindre les cellules qui interagissent avec la tumeur telles que les cellules immunitaires, vasculaires et stromales. la plupart des modifications génétiques sont acquises, et ne sont présentes que dans les cellules malignes, on parle alors de cancers du sein

sporadiques. Dans seulement 10 % des cas, ces altérations génétiques sont héritées et prédisposent les individus à développer ce type de cancer. Dans tous les cas, ces événements permettent aux cellules d'acquérir un certain nombre de caractéristiques : autonomie vis-à-vis des signaux de croissance cellulaires, insensibilité aux signaux inhibiteurs de croissances cellulaires, évation du système de mort cellulaires programmée (apoptose), capacité à maintenir l'angiogénèse, potentiel de réplication illimité et capacité d'invasion tissulaire (potentiel métastatique) (Osborne *et al.*, 2004).

- **Les étapes de la carcinogénèse** : Le processus de la carcinogénèse se déroule en trois étapes (Sakheri, 2015).

**a-Initiation** : elle est caractérisée par l'existence d'une lésion irréversible d'ADN, elle est déclenchée suite à l'action des agents physiques ou chimiques mais aucun agent viral n'a été mis en cause avec certitude. Elle se traduit aussi par une amplification génique, des délétions géniques, perte d'un ou plusieurs gènes par une mutation (activation de proto oncogène ou inactivation de gène suppresseur de tumeur).

**b-promotion** : une surexpression des oncogènes et/ou la répression des gènes suppresseurs de tumeur provoquent une stimulation de la croissance des cellules initiées

**c-progression** : correspond à la phase de l'acquisition de l'indépendance de croissance tumorale et de l'expression phénotypique de la malignité.

#### II.4. Les métastases mammaires :

Le processus métastatique commence par la réduction de l'adhérence et de la cohésion des cellules tumorales. L'adhésion des cellules tumorales est assurée par des déterminants moléculaires variés. L'écadhérine est le prototype des molécules d'adhésion des épithéliums. Une perte d'expression de ecadhérine est observée dans plus de 85 % des tumeurs invasives. Par ailleurs, des changements dans l'expression des intégrines, protéines permettant aux cellules de se lier aux différents substrats de la matrice extracellulaire, sont également observés (Cowin *et al.*, 2005).

En effet, la migration oblige les cellules à s'adapter à de nouveaux environnements tissulaires et donc à de nouveaux composants de la matrice. C'est en changeant de sous-type d'intégrités que la cellule tumorale va réussir cette adaptation. Les intégrines lient préférentiellement la

Matrice extracellulaire des épithéliums « normaux » sont remplacée par les intégrines liant les composants du stroma dégradés par les protéases. La dégradation de la membrane basale, de la matrice extracellulaire ainsi que de toutes leurs protéines de structure est une caractéristique importante de l'invasion tumorale. Les cellules tumorales et environnantes sécrètent les enzymes

nécessaires à cette dégradation. Parmi ces enzymes, on trouve les métalloprotéases (MMP). Il s'agit d'une famille d'endopeptidase zinc-dépendantes, il en existe 19 qui peuvent être divisés en sous-groupes : les collagénases (MMP-1, 8 et 13), les gélatinases (MMP-2 et -9) ; les stromélysines (MMP-3, 7, 10 et 11). De nombreuses études ont montré l'implication de ces enzymes dans les processus invasifs des cellules cancéreuses mammaires. D'ailleurs, dans les cancers du sein, un taux élevé de MMP-2 est souvent associé à un faible pronostic de survie (**Hnahane *et al.*, 2000 ; Duffy *et al.*, 2000**).

### **II.5. Biologie de cancer du sein :**

**II.5.1 les proto-oncogènes et les oncogènes :** Physiologiquement, les proto-oncogènes ont une action stimulatrice sur la division cellulaire mais leur expression est soumise à une régulation fine durant le cycle cellulaire. Ils sont susceptibles d'être activés en oncogènes lorsqu'ils subissent des altérations somatiques (mutation ponctuelle, translocation ou amplification à ou plus rarement constitutionnelles. Ils échappent alors à leur système de régulation. Leur mode d'action est dominant car il suffit qu'un seul des deux allèles soit muté pour que leur action puisse s'exercer. Plus d'une centaine d'oncogènes ont été identifiés. Certains sont impliqués dans le cancer du sein lorsqu'ils sont surexprimés tel que HER2 (**Osborne *et al.*, 2004 ; Wazer *et al.*, 1999**)

**II.5.2 les gènes suppresseurs de tumeurs ou anti oncogènes :** A l'état, les gènes suppresseurs se comportent comme des inhibiteurs de la division cellulaire. Leur mode de fonctionnement est récessif. Pour que le cancer apparaisse, les deux allèles d'un même anti-oncogène doivent être inactivés (par mutations ponctuelles, délétion ou une combinaison des deux) ; c'est la théorie des doubles événements mutationnels décrit par Knudson à partir du rétinoblastome. Deux anti-oncogènes majeurs interviennent dans la régulation du cycle cellulaire : la protéine du rétinoblastome (pRb) et le produit du gène p 53 (**Wazer *et al.*, 1999**)

### **II.5.3. Les gènes de prédisposition au cancer du sein :**

**II.5.3.1 les gènes BRCA1 et BRCA2 :** La prédisposition héréditaire la plus fréquente augmentant les risques de cancer de sein est liée à la présence d'une altération constitutionnelle de deux gènes intervenant dans certains mécanismes de réparation de l'ADN : le gène BRCA1 (Breast cancer gène 1). Et le gène BRCA2 (Breast cancer gène 2) (**Wooster *et al.*, 1995 ; Miki *et al.*, 1994**).

Ces gènes, suppresseurs de tumeurs, jouent un rôle dans les processus de la réparation de

l'ADN, le contrôle de la transcription, la régulation de cycle cellulaire et le remodelage de la chromatine. Leur implication dans la voie de réparation par recombinaison homologue est majeure. Il s'agit d'une prédisposition héréditaire à transmission autosomique dominante. Les gènes BRCA1 et BRCA2 considérés comme les deux gènes majeurs à l'origine d'un risque très élevé de cancer du sein. Les femmes porteuses d'une mutation du gène BRCA1 ont un risque cumulé estimé à 72% de développer un cancer de sein, et les porteuses d'une mutation du gène BRCA2 ont un risque cumulé estimé à 69%. Elles ont également un risque de développer un second cancer du sein estimé à 40% pour les femmes avec une mutation délétère de BRCA1 et à 26% pour celles avec une mutation BRCA2. La fréquence du cancer du sein s'accroît entre 30 et 40 ans pour les patientes porteuses de mutation BRCA1 et entre 40 et 50 ans pour celles porteuses de mutation BRCA2 (**Kuchenbaecker *et al.*, 2017**).

**II.5.3.2 Le gène PALB2 (Partner and localizer of BRCA2):** Le PALB2 a été identifié en 2006 comme un gène de transmission autosomique dominante et suppresseurs de tumeurs impliqué dans la réparation de l'ADN. Il est reconnu comme un gène majeur prédisposant au cancer du sein. Une femme porteuse d'une mutation délétère sur le gène PALB2 aura un risque cumulé de 40% de développer un cancer du sein (**Antoniou, 2014**).

**II.6. Les symptômes de cancer du sein :** Les symptômes de cancer du sein varient d'une personne à l'autre et peuvent se manifester subitement. Il faut consulter son médecin s'il y a les symptômes suivants :

- ❖ Grosse tumeur, ulcère.
- ❖ Déformation du sein.
- ❖ Écoulement du mamelon.
- ❖ Mamelon qui tourne vers l'intérieur.
- ❖ Grosseur découverte fortuitement au niveau du sein
- ❖ Nodule mammaire palpé qui est indolore.
- ❖ L'apparition d'une plaque rouge qui s'étend lentement du mamelon vers l'aréole.
- ❖ Peau du sein rouge. Parfois une chaude chaleur locale ou des douleurs
- ❖ Si le cancer est diagnostiqué tardivement, la tumeur peut se propager et déclencher d'autres symptômes tels que des nausées, des vomissements, une perte de poids, une jaunisse, des douleurs osseuses ou encore des céphalées, un essoufflement ou un taux

**II.7. Types histologique de cancers du sein :** Le type histologique diffère selon les cellules qui naissent à cette prolifération néoplasique. Parmi les nombreux types histologiques, on cite :

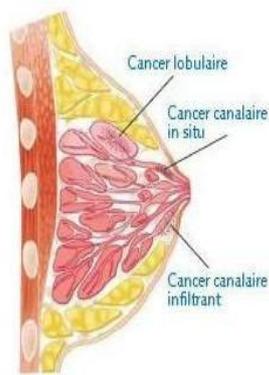
**II.7.1. Les carcinomes non infiltrant ou carcinome *in situ* :** On distingue deux

principaux types selon l'origine de tumeur :

a) **Le carcinome canalaire *in situ* (CCIS):** correspond à une prolifération de cellules tumorales à l'intérieur des canaux galactophoriques et des terminaisons ductolobulaires du sein, sans franchissement de la membrane basale ni du tissu conjonctif adjacent. Le terme de CCIS correspond à des lésions hétérogènes du point de vue des caractéristiques anatomo-pathologiques, des modalités de présentation (lésions palpables ou écoulement mamelonnaire il y a quelques années et le plus souvent de découverte mammographique à l'heure actuelle) et surtout du potentiel évolutif (**Burstein *et al.*, 2004**).

Le CCIS est la forme la plus fréquente des cancers du sein avec une architecture canalaire, glandulaire et même en massifs et travées. Il est constitué de cellules de plus grande taille, irrégulières, pourvues de cytoplasme plus abondant éosinophile (**Guinebertière, 2006**).

Il s'agit donc d'une maladie initialement intra-mammaire, théoriquement guérissable à 100%. Son risque évolutif est représenté par la progression vers un cancer invasif qui peut donner une atteinte ganglionnaire et des métastases (**Morrow *et Brinkmann*, 2002**) (**Figure 06**)

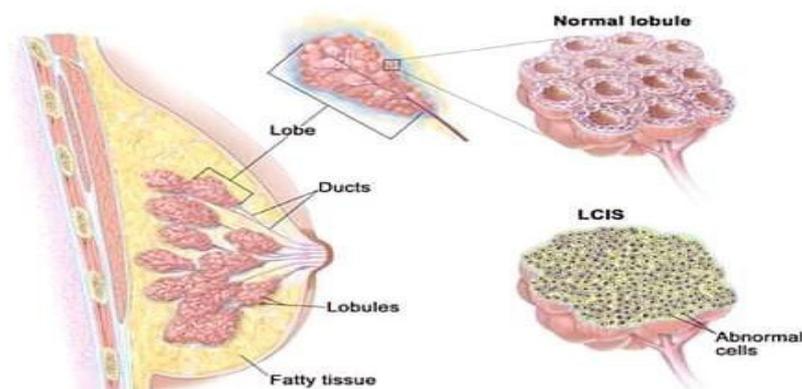


**Figure 06:** les différents types de cancer du sein : cancer canalaire in situ et infiltrant (Regan *et al.*, 2013)

### **Carcinome lobulaire *in situ* (CLIS):**

C'est un carcinome des canalicules intralobulaires sans envahissement du tissu conjonctif voisin, il est généralement découvert fortuitement. Dans la forme commune, les lobules sont augmentés de volume par la prolifération des cellules globuleuse agencées en « sac de billes ». la grande taille des cellules ainsi qu'un nombre élevé de lobules atteints auraient une valeur pronostique péjorative (Ottesen *et al.*, 1993)

A 5 ans, le risque pour une patiente ayant un CLIS de développer un carcinome infiltrant serait qu'environ de 25 %, et le carcinome lobulaire in situ ne serait pas le stade obligé de tout carcinome lobulaire infiltrant (Contesso *et al.*, 1985) (Figure 07)

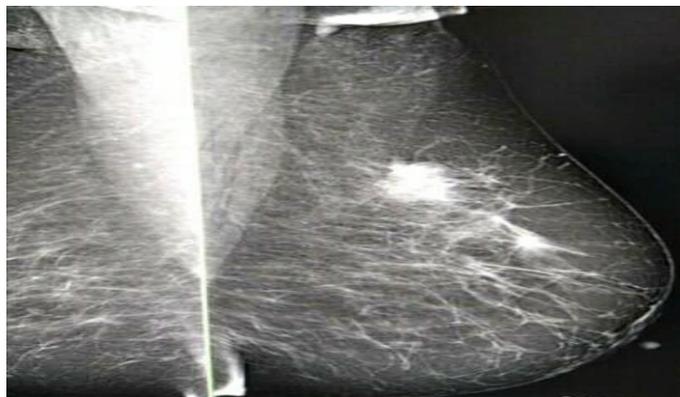


**Figure 07 :** carcinome lobulaire *in situ* (Regan *et al.*, 2013)

## II.7.2. Le carcinome infiltrant : on distingue deux types de carcinomes (Figure 08)

a) **Carcinomes canalaire invasifs communs (CCI)** : L'aspect histologique de ces tumeurs est très varié: les cellules carcinomateuses se déposent en lobules, en travées ou en tubes. selon l'aspect réalisé, on distingue des formes hautement différenciées (2%), Moyennement différenciées en polymorphes (70%) et atypique (12%) (Schottenfeld et Berg, 1971)

b) **Carcinome lobulaire infiltrant** : Représente 4% des carcinomes infiltrant. Il est difficile à identifier tant macroscopiquement, ou par l'imagerie (mammographie). la forme typique est faite de cellules rondes isolées ou disposées en file plus rarement en plaque (Ottesen *et al.*, 1993).



**Figure 08** : Mammographie du sein gauche avec un carcinome infiltrant de type non spécifique grade 2 de SBR d'une femme de 44 ans.

## II.8. Les principaux facteurs de risque du cancer du sein :

Les causes de cancer du sein sont multiples, à la fois d'origine génétique et environnementale. Mais, en dépit de très nombreuses études, elles ne sont pas entièrement connues. Les principaux facteurs de risque établis ou suspectés du cancer du sein sont résumés comme Suits (Cordina-Duverger et Guénel, 2016) (Tableau 02 et 03)

### II.8.1. Pathologie bénignes du sein :

Beaucoup d'auteurs ont montré que certaines mastopathies bénignes multiplient par deux à trois le risque de cancer du sein. On a montré également que l'importance du risque de cancer du sein varie selon le degré d'atypie des cellules de ces lésions. En résumé, les diverses études réalisées estiment que le risque le plus élevé correspond aux maladies fibro-kystiques associées à une hyperplasie proliférante et à un degré élevé d'atypie cellulaire. Le fibroadénome isolé ne semble pas constituer un facteur de risque. Par ailleurs, le risque relatif augmente de 1 à 5 lorsque

la densité du sein à la mammographie passe dans la classification canadienne BI-RADS de 0 à 75 (Krieger et Hiatt, 1992 ; Boyd *et al.*, 1995).

## II.8.2. Les facteurs de risque hormonaux :

### II.8.2.1 les facteurs hormonaux endogènes :

➤ **La nulliparité:** comparées aux femmes n'ayant pas eu d'enfants, les femmes qui ont eu au moins une grossesse à terme ont une réduction de risque de cancer du sein de 25 %. La protection semble augmenter avec le nombre d'enfant (Pathak, 1986)

➤ **L'âge au premier enfant :** Plus la femme au premier enfant est jeune et plus la protection est grande. Un premier enfant après l'âge de 30 ans entraîne un risque supérieur à celui des femmes nullipares, et plus la première grossesse est tardive, plus le risque augmente pour atteindre un ordre de grandeur de 3 à 4, après 38 ans (Albrektsen, 2005).

➤ **Puberté et ménopause :** Le risque de cancer du sein augmente lorsque les premières règles précocement. (Avant 13 ans) ou lorsque la ménopause survient tardivement (après 55 ans). Le mécanisme sous-jacent serait lié à une plus longue imprégnation des cellules mammaires par les hormones ovarienne (Key *et al.*, 2001 ; Hsieh *et al.*, 1990).

### II.8.2.2. Les facteurs hormonaux exogènes :

#### ➤ **Contraception hormonal:**

- **Contraception oestroprogestative :** Le risque est chez les femmes en cours d'utilisation d'oestro-progestatives. ce risque diminue progressivement à l'arrêt de la contraception. Il devient significatif après l'âge de 40 ans (Iversen *et al.*, 2017 ; Vessey et Yeates, 2013).
- **Contraception progestative :** les études n'ont soit pas montré d'augmentation du risque soit retrouvé un risque chez les femmes en cours d'utilisation disparaissant progressivement à l'arrêt (Shapiro *et al.*, 2000 ; Li CI, 2012).
- **Le traitement hormonal de la ménopause :** Les traitements hormonaux de la ménopause (THM) sont associés à un risque accru de cancer du sein. Le risque est plus élevé chez les utilisatrices récentes de THM et persiste quelques années après l'arrêt du traitement, et il augmente avec la durée totale d'utilisation. L'augmentation du risque de cancer du sein est avérée pour les THM combinant un estrogène et un progestatif, qui constituent la grande majorité des THM prescrits actuellement (Fournier, 2008 ; Cordina- Duverger *et al.*, 2013).

**Tableau 2:** les causes hormonales qui augmentent le risque de développement d'un cancer du sein (**Berber *et al.*, 2014**)

Causes hormonal	Les risques
Excès d'œstrogène endogène	Ménarche précoce, ménopause tardive, première grossesse tardive.
Excès d'œstrogène exogène	La prise de contraceptifs oraux, traitement hormonaux substitutifs de la ménopause.

### II.8.3 Les facteurs liés à la reproduction :

**II.8.3.1 Multiparité et âge précoce à la première maternité :** les femmes qui ont mené au moins une grossesse à terme avant l'âge de 30 ans présentent un risque de cancer du sein diminué de 25% par rapport aux femmes nullipares. L'effet protecteur de la multiparité semble augmenter proportionnellement au nombre d'accouchements (**Hancula *et al.*, 2001 ; Layd *et al.*, 1989**).

**II.8.3.2 Allaitement naturel:** D'une manière générale, plus la durée de l'allaitement est longue, plus les femmes sont protégées contre le cancer du sein. Les femmes qui ont allaité pendant une durée totale d'au moins 25 mois présentent un risque réduit de 33% par rapport à celles qui n'ont jamais allaité. L'effet protecteur de l'allaitement sur le risque de cancer semble plus important chez les femmes jeunes que chez les femmes plus âgées (**Key *et al.*, 1988**).

### II.8.4. Les facteurs génétiques, environnementaux, démographiques et sanitaires :

**II.8.4.1 Histoires familiales et la mutation génétique :** Le risque relatif pour toute forme de parenté est d'environ 1,9 et l'excès de risque est plus marqué chez les femmes plus jeunes et lorsque la maladie s'est développée chez une proche parente (mère, fille ou sœur), avant l'âge de 50 ans. Le fait d'avoir le même environnement, le même style de vie et un patrimoine génétique commun, ajouté à l'instabilité génomique en rapport avec la mutation, expliquerait en partie le risque accru de cancer du sein associé à l'agrégation familiale et aux mutations génétiques (**Pharoah *et al.*, 1997**)

**II.8.4.2 Radiation ionisantes :** L'exposition du tissu mammaire à la radiation ionisante avant l'âge de 40 ans est susceptible de provoquer un cancer du sein dans les années ultérieures. Le risque de cancer est similaire pour une exposition unique ou pour des expositions multiples à intensité égale (**Little *et al.*, 1999**).

**II.8.4.3 l'âge :** L'âge est le facteur de risque le plus important vis-à-vis du cancer du sein. La

maladie est rare chez les femmes de moins de 30 ans. Le risque augmente entre 50 et 70 ans (près des deux tiers du cancer du sein) (**Kelsey et Bernstein, 1996**).

**II.8.4.4 les maladies bénignes de sein:** Elles sont histologiquement divisées en deux groupes : les lésions prolifératives et les lésions non prolifératives avec ou sans atypie. Les lésions non prolifératives ne sont généralement pas associées à un risque accru de cancer du sein ou, si elles le sont, le risque est très faible. Les lésions prolifératives sans atypie multiplient le risque par deux, tandis que les lésions hyperplasique avec atypie augmentent ce risque d'au moins quatre fois (**Key et al., 2001**)

### **II.8.5 les facteurs liés aux habitudes de vie et nutrition :**

**II.8.5.1 Obésités et prise de poids :** L'excès de tissu adipeux entraîne l'augmentation de la production et du temps d'exposition aux hormones stéroïdiennes. L'obésité est associée à un profil hormonal favorisant le développement du cancer du sein. L'obésité augmente le risque de cancer environ 50% chez les femmes ménopausées, probablement en raison de l'augmentation des concentrations sériques d'œstradiol libre. (**Wenten et al., 2002 ; Kirschner et al., 1990**).

**II.8.5.2 Activité Physique et facteur anthropométriques :** Les femmes qui maintiennent une activité physique tout au long de la vie ont un risque de cancer de sein diminué par rapport aux femmes inactives. (**Rehnan et al., 2008**).

## III. Diagnostic et traitement de cancer du sein

**III.1. Diagnostic :** Le processus diagnostique du cancer du sein début habituellement quand la femme découvre une anomalie au niveau du sein (écoulement par le mamelon, mamelon rétracté, asymétrie ou ride) ou dans une aisselle.

### III.1.1. Diagnostic clinique :

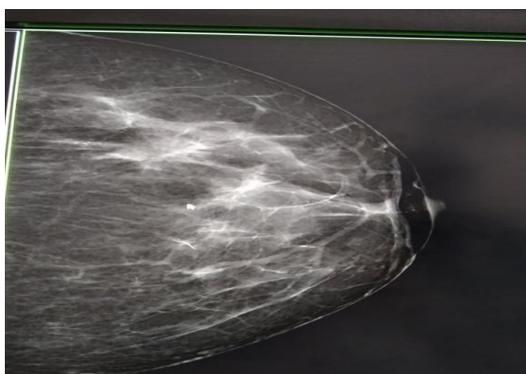
**III.1.1.1 L'interrogatoire:** Permet de préciser les signes d'appel qui sont variable : Déformation de sein, rétraction du mamelon, grosse tumeur ou ulcère.

**III.1.1.2 L'examen clinique:** permet d'identifier les lésions. la découverte de la tumeur, ou autres anomalies, peut être faite par la patiente elle-même ou par le médecin examinant. Cet examen est basé sur la réalisation d'un examen minutieux des seins pour préciser la taille de la tumeur, sa mobilité, l'aspect de la peau, le mamelon et les signes inflammatoires, la présence de ganglions régionaux (**Sakheri, 2015**)

### III.1.2 Diagnostic par l'imagerie :

**III.1.2.1 L'échographie:** technique d'imagerie diagnostique éprouvée et efficace, l'échographie du sein est un examen des anomalies détectées qui permet souvent de faire la différence entre les kystes remplis de liquide (qui sont très peu susceptibles d'être un cancer) et les masses solides (qui peuvent nécessiter des tests supplémentaires pour être sûrs qu'il ne s'agit pas d'un cancer) (**Bevers et al., 2009**)

**III.1.2.2. La mammographie :** La mammographie a pour but de détecter d'éventuelles anomalies au niveau des tissus. (**Berry et al., 2005**) (**Figure 09**)



**Figure 09:** Aspect radiologique du sein.

**III.1.2.3. L'IRM :** Imagerie par résonance magnétique, est une technique de diagnostic médical qui fournit des images tridimensionnelles et en coupe de grande précision anatomique. L'IRM du sein permet une meilleure évaluation de la taille tumorale et de la multifocalité de la tumeur

mammaire (Van goethem *et al.*, 2007)

**III.1.2.4. Diagnostic histologique :** Le diagnostic de cancer du sein est établi par l'examen anatomopathologique. C'est l'examen en laboratoire d'un échantillon prélevé lors d'une biopsie qui confirmera le diagnostic de cancer du sein (Mathilde, 2019)

## **III.2. Traitement :**

Le traitement d'un cancer du sein dépend de la nature, de la localisation et du stade de la maladie. Le médecin tient également compte de l'âge et l'état général de la patiente. Il existe 05 types de traitement :

- La chirurgie.
- La radiothérapie.
- La chimiothérapie.
- L'hormonothérapie.
- Le traitement ciblé (Jérôme, 2016)

**III.2.1. La chirurgie :** Le traitement chirurgical du cancer du sein assure un rôle essentiel dans le contrôle de la maladie, il répond à plusieurs objectifs :

- Enlever la tumeur
- Confirmer le diagnostic et préciser le stade d'évolution du cancer.
- Conserver ou restaurer la taille et la forme du sein après l'ablation de la tumeur ou de la totalité du sein (yu z-g *et al.*, 2012)

Il existe deux types de chirurgie mammaire :

- Chirurgie mammaire conservatrice, appelée « tumorectomie » permet de garder ou conserver la plus grande partie possible du sein.
- Chirurgie mammaire non conservatrice, appelée « mastectomie » retrait de tous le sein.

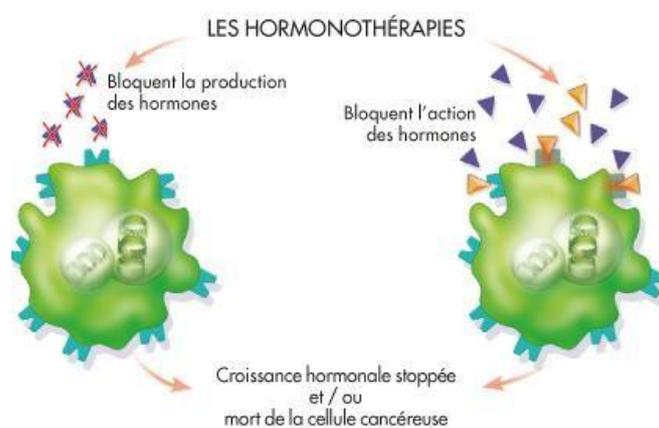
**III.2.1 La Radiothérapie :** La radiothérapie est un traitement locorégional des cancers qui utilise des rayonnements ionisants pour détruire les cellules cancéreuse en bloquant leur capacité à se multiplier. On distingue :

- **La radiothérapie externe**, qui utilise une source externe de rayonnement dirigés, à travers la peau, vers la zone à traiter.
- **La curiethérapie**, qui utilise une source radioactive placée à l'intérieur du corps,

directement au contact de la zone traitée (Vander, 2019)

**III. 2. 3. La chimiothérapie :** Les traitements par chimiothérapie sont utilisés dans le but de ralentir l'évolution de la prolifération des cellules tumorales (Lefranc *et al.*, 2004)

**III. 2. 4. L'hormonothérapie :** Le traitement hormonal est utilisé pour changer le mode d'action des hormones sur la croissance du cancer. Ainsi, l'hormonothérapie est indiquée comme traitement adjuvant des cancers du sein hormonosensibles. Une tumeur est considérée comme hormonosensible (RH+) lorsque les cellules tumorales expriment des récepteurs pour les œstrogènes (RH+) et/ou pour la progestérone (RP+). Environ 70% des tumeurs du sein sont hormonosensibles (Harry et Bear, 2000) (Figure 10)



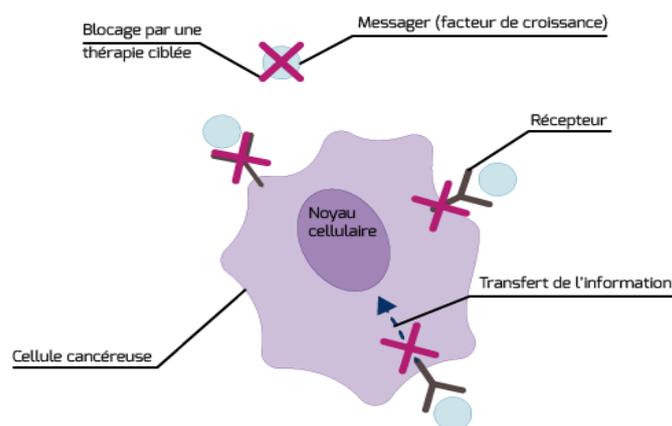
**Figure 10:** action des hormonothérapies (Claym, 2015)

**2.5. les thérapies ciblées :** une thérapie ciblée est un médicament sélectif qui s'attaque aux cellules cancéreuses en repérant une cible précise (récepteur, gène ou protéine) et en épargnant au maximum les cellules saines.. Plusieurs thérapies ciblées sont utilisées dans le traitement du cancer du sein, notamment le trastuzumab, le bévacizumab et le lapatinib. (Figure11)

**Le trastuzumab :** de la famille des anticorps monoclonaux qui cible la protéine HER2, une protéine retrouvée à la surface des cellules mammaires et qui un rôle dans la division cellulaire (Slamon *et al.*, 2001)

**Le bévacizumab :** de la famille des anticorps monoclonaux. C'est un médicament utilisé en association à la chimiothérapie pour certain cancers du sein métastatique (Gianni I *et al.*, 2012)

**Le lapatinib :** inhibiteur de protéine kinases utilisé pour certains cancers du sein métastatique HER2 positive (Baselga *et al.*, 2012)



**Figure 11** : mode d'action des thérapies ciblées. (Institut national du cancer)

**Tableaux 03:** Principe général du traitement du cancer du sein.

Carcinome du sein <i>in situ</i>	Traitement chirurgical.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chirurgie mammaire conservatrice</li> <li>- Chirurgie mammaire non conservatrice.</li> </ul>
Cancer du sein infiltrant	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Traitement initial (80% des cas) : chirurgie conservatrice ou non conservatrice)</li> <li>• Traitement adjuvant éventuel : chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie.</li> </ul>	Dans 20% des cas et pour des situations variées, la chirurgie peut être précédée d'un traitement néoadjuvant (chimiothérapie ou hormonothérapie)
Cancer du sein métastatique	Traitement systématique : chimiothérapie et /ou hormonothérapie (lorsque la tumeur est hormonosensibles)	Dans certains situations, un traitement locorégional telle une chirurgie et /ou une radiothérapie de la tumeur ou des métastases et associé au traitement systémique.



*Partie expérimentale*

Il s'agit d'une étude rétrospective dont l'objectif est d'étudier la prévalence du cancer du sein dans la région d'Ain Defla au cours de l'année 2019/2020. Les données sont recueillies à partir des archives mammographique, échographiques et des comptes rendus médicaux de 379 cas au niveau de cabinets d'imagerie médicale à d'Ain Defla DR NADJEM.

Notre étude reste limitée cliniquement à cause de la pandémie du corona virus (Covid 19) qui a coïncidé avec la période de notre stage et qui était un obstacle pour notre recherche, mais les résultats recueillis méritent d'être exploités.

**I. Objectifs principaux :** Le but de ce travail est de:

- Déterminer l'impact du cancer du sein dans la région Ain Defla et l'importance du diagnostic.
- Déterminer le nombre des cas de cancer du sein dans la région Ain Defla dans la période 2019-2020
- Déterminer la tranche d'âge le plus touchée par le cancer du sein.
- Sensibiliser des femmes contre le cancer du sein.

**II. Matériel et méthode :**

**II.1. Période d'enquête :** notre étude a débuté au mois de février de l'année en cours, mais les résultats concernent des données archivées depuis 2019 jusqu'à 02/2020.

**II.2. Lieu de travail :** notre étude a été réalisée au niveau du centre d'imagerie médicale du Dr Nadjem situés à Ain Defla.

**II.3. Patients :** Cette étude concerne 379 patientes résidentes dans la région de Ain Defla et ayant été sujettes à un examen mammographique et/ou échographique pour une suspicion de cancer (lésions nodulaires kystiques ou malignes au niveau de la glande mammaire).

**II.4. Méthodes de dépistage du cancer du sein :** Différentes méthodes peuvent être utilisées pour dépister une tumeur mammaire ; le choix dépend de l'âge de la femme, de ses antécédents familiaux et du motif à l'origine de l'examen. Dans notre étude les méthodes utilisées sont : l'échographie mammaire, la mammographie et la tomosynthèse.

- **L'échographie mammaire :** c'est une technique d'imagerie et de diagnostique, cette échographie utilise des ondes ultrasonores à haute fréquence, d'évaluation doppler et d'élastographie. (Bever *et al.*, 2009) (Figure 12)

L'échographe se compose de 04 éléments principaux :

- La sonde reliée à l'appareil par un câble. Elle émet les ultrasons et reçoit le signal après son passage à travers les tissus.
- L'écran vidéo sur lequel les images sont visionnées en direct.
- Le système informatique.
- Le panneau de commande, composé de multiples touches et applications.



**Figure12** : photo d'un échographe

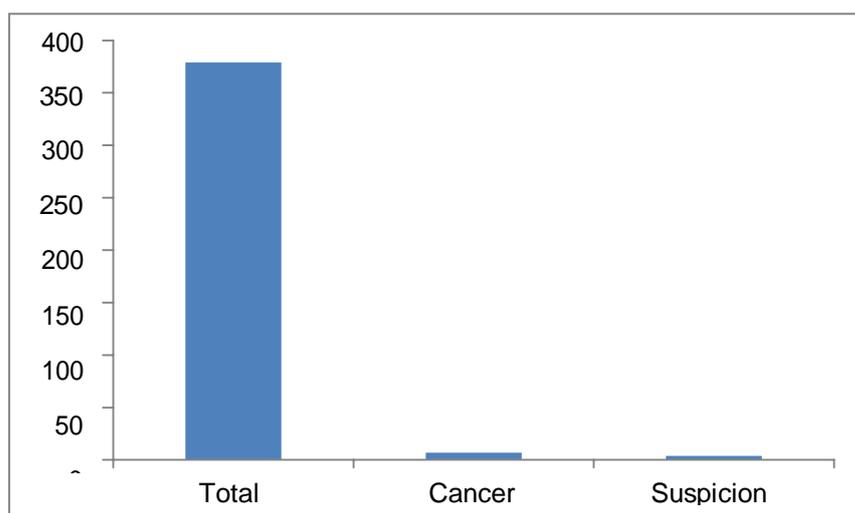
Avant de commencer l'échographie, le radiologue effectue un examen clinique des seins pour rechercher des ganglions anormaux. Il applique ensuite un gel sur la peau pour faciliter le contact entre la peau et la sonde et déplace la sonde d'échographie pour obtenir des images plus nettes du tissu mammaire. Ces images seront par la suite interprétées et étudiées par le médecin. (**Berg *et al.*, 2010**)

➤ **La mammographie** : La mammographie est réalisée grâce à un appareil qui utilise des rayons X à faible dose pour produire des images de l'architecture du sein en haute résolution (**Berg *et al.*, 2009**). Le radiologue invite la patiente à se placer près du mammographe en position debout. Le sein est placé entre deux plaques qui se resserrent et aplatissent le sein de haut en bas pendant quelques secondes. Cette compression dure moins d'une minute et est nécessaire pour obtenir une image de bonne résolution et une irradiation moins importante.

➤ **La tomosynthèse** : c'est une technologie de mammographie numérique 3D qui consiste à acquérir des images d'un sein compressé sous différents angles. Cela permet de diminuer le problème de superposition des tissus auquel nous sommes confrontés lors d'une mammographie classique (**Poplack *et al.*, 2007**) (**Figure13**)

### III. Résultats et discussion :

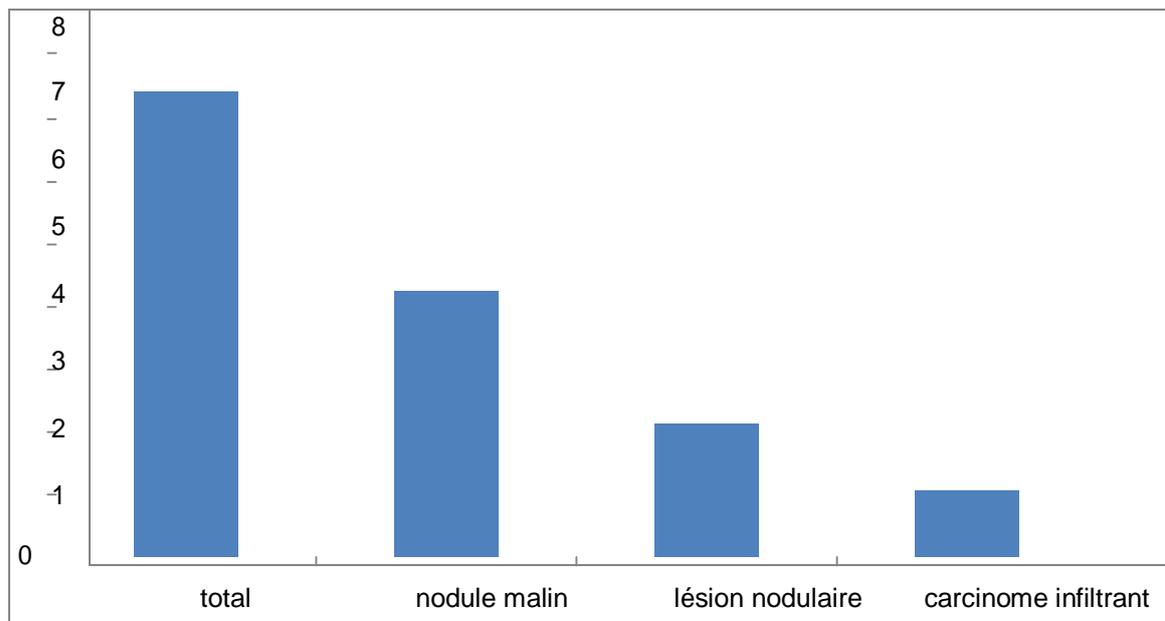
Sur les 379 patientes examinées, nous avons recensé 07 cas de cancers confirmés avec une moyenne d'âge supérieure à 40 ans et 04 cas suspectés entre l'âge de 20 et 57 ans (l'examen échographique indiquant des mastites et rétraction mamelonnaire, des nodules mammaires kystiques, des adéno-fibromes). Les résultats sont classés dans un tableau (**Tableau05**) et une distribution graphique (**Figure 14 et 15**)



**Figure 13** : Histogramme qui représente la variation de nombre des patientes en fonction de cancer confirmée et suspecté.

**Tableau 04** : distribution de nombre et âge selon les classes de cancers.

Type et classes de cancer selon la mammographie	Patientes	Âge
Nodule malin (classée ACR 5)	4/11	≥ 40 ans
Lésion Nodulaire Solide de la glande mammaire classée ACR 4c +4B	2/11	≥ 40 ans
Carcinome infiltrant de type non spécifique grade 2	1/11	44 ans
Les adénofébromes, les nodules mammaires kystiques....	4/11	Entre 20-57 ans



**Figure 14 :** Histogramme qui représente la variation de nombres de patientes en fonction du type de cancer

➤ Selon nos résultats, nous pouvons ainsi constater que :

- Le nombre de cancers du sein confirmé est réduit moins de 02% de la population étudiée, et 3% si on prend en considération les cas suspectés de cancers.
- L'âge des patientes atteintes ou suspectés est supérieure à 40 ans ce qui concorde avec les études de recherches qui ont montré que le risque d'atteinte du cancer du sein augmente après l'âge de 40 ans.
- Le type de cancer le plus répandu chez les patientes étudiées est le cancer nodulaire malin par rapport aux autres types de cancers (lésion nodulaire, carcinome infiltrant).

Notre prévalence d'étude est comparable avec une étude rétrospective sur le cancer du sein réalisé par Sano et son équipe en 1998 sur une période de 04 ans (1991-1994) dans le service de chirurgie général au CHU de Ouagadougou (Burkina-Faso). Sur 99 cas, il y avait 39 cancers (39%) et 60 tumeurs bénignes (60%) (50 adéno-fibromes, 2 tumeurs phyllodes et 8 kystes) confirmées par des résultats histologiques. Nos résultats sont différents par rapport à ce qui a été retrouvé dans cette étude. Ceci est probablement dû au nombre limité de patientes (11 patientes).

Les cas de cancers retrouvés dans cette recherche ont une moyenne d'âge de 50 ans et des extrêmes de 29 ans et 80 ans, les résultats de répartition des cas selon les tranches d'âge montrent que la tranche d'âge de 41-50 ans est la plus atteinte de cancer et avant l'âge de 30 ans le cancer du sein est rare. Ceci est similaire avec ce qu'on a retrouvé pour ce qui concerne la moyenne

d'âge.

L'examen histologique de sein a montré différents types de cancer avec une prédominance de carcinome canalaire infiltrant (61.5%). Dans notre étude, le type de cancer le plus répandu est le cancer nodulaire malin.

### ➤ L'impact des régimes alimentaire :

Cette revue a pour objectif d'étudier l'association entre les régimes alimentaire après le diagnostic du cancer du sein (macronutriment, micronutriment, régimes sélectifs) et le risque de récurrence, la mortalité toutes causes et la mortalité en lien avec le cancer du sein. Tous les types de régimes alimentaires ont été recherchés pour cette revue.

Les articles ont été regroupés en trois catégories selon le type d'ingrédients étudiés : les macronutriments regroupaient les glucides, protéines et lipides ; le micronutriment incluait les phyto-œstrogènes, la vitamine D, la vitamine C, et les folates ; enfin les régimes sélectifs comportaient les régimes riches en fruits et légumes, les régimes sains (Health Food), les régimes basés sur l'indice inflammatoire alimentaire, les apports en viandes grillées et en produits laitiers. Les résultats montrent :

- concernant les macronutriments ; les glucides et les protéines ; il n'y avait pas d'association significative entre les apports en glucides et protéines et le pronostic de cancer du sein. Pour les lipides, la consommation faible en graisses était associée à une réduction du risque de récurrence du cancer du sein de 23%. (**Martin *et al.*, 2016 ; Wu J *et al.*, 2016 ; Wu AH *et al.*, 1999**)
- concernant les micronutriments ; une alimentation riche en soja, donc en phyto-œstrogène, diminuait le risque de récurrence du cancer du sein. (**Nechuta *et al.*, 2012 ; Chi F *et al.*, 2013**)
- Une alimentation saine n'était pas associée à une amélioration de pronostic de cancer du sein mais à une amélioration de la survie globale et du risque de décès par maladie cardiovasculaire. (**Patnaik *et al.*, 2011 ; Schairer *et al.*, 2004**).

### ➤ Activité physique, Obésité et cancer du sein : qu'elle conclusion pratique ?

Cette revue générale réalisée par Marinari en 2019 à France pour objectif d'analyser la relation entre l'activité physique (AP) et le cancer du sein (CDS). Cette dernière étant une maladie associée au surpoids et à l'obésité. L'activité physique joue un rôle importante dans la prévention du cancer du sein (CDS) ; selon les statistiques publiées par le centre international de recherche sur le cancer (CIRC); 13 000 cas de cancer du sein pourraient être évités chaque année par le maintien d'un poids corporel normal. (**Mctiernan, 2008**)

Selon les recherches de Steindorf et al ; la relation entre l'activité physique et les risques liés au

développement du cancer du sein à été largement étudiée dans 73 études. En moyenne ; une réduction d'environ 25% du risque de développer un cancer du sein est observée chez les femmes actives contrairement aux femmes sédentaires. Chez les femmes atteintes de cancer du sein, le risque de mortalité peut être diminué de 49% par l'activité physique. **(Steindorf *et al.*, 2013)**

### ➤ **Cancer du sein et cardiotoxicité des traitements :**

Cette article est réalisé par Martin Nicol en 2020 à Paris France à pour objectif de prévenir et dépister et structurer le suivi cardio-gynécologique. Son étude traite les principales causes de la cardiotoxicité en cas de cancer du sein qui sont les anthracycline, les thérapies anti-HER2, la radiothérapie thoracique et l'hormonothérapie. Ces dernières sont des facteurs de risque communs qui provoquent les complications cardiovasculaire chez les patientes cancéreuses. 98 % des cas de complications cardiaque surviennent dans l'année d'administration des chimiothérapies.

Les anthracycline représentent la chimiothérapie la plus à risque de cardiotoxicité dont l'action est d'empêcher la réplication d'ADN. Le terme (cardiotoxicité) se rapporte à la dysfonction ventriculaire gauche post-chimiotirapie défini par une chute de plus de 10 point de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG). Plusieurs mécanismes expliquent la toxicité cardiaque des anthracycline (un excès de stress oxydatif, une dysfonction mitochondriale, un excès d'apoptose). On recommande de réaliser une échographie cardiaque avant le traitement et en fin de traitement.

En cas de thérapie anti-HER2 on recommande de réaliser une échocardiographie tous les 3 mois pendant l'administration du traitement puis tous les 06 mois pendant 2 ans à la fin du traitement et de réaliser une échocardiographie à 5 ans en cas de combinaison avec les anthracycline et en cas d'hormonothérapie **(Martin, 2020)**

### ➤ **Consommation de sucre et risque de cancer du sein :**

L'impact de la consommation de sucre et leur association avec l'apparition de cancer du sein est réalisée par Debras et son équipe (2020). Cette étude est basée sur un total de 79742 femmes de plus de 18 ans de la cohorte Nutri Net – Santé (chazelas BMJ 2019) ont été incluses. La consommation habituelle des sucres était évaluée à l'aide d'enregistrements alimentaires de 24 h répétés (3500 items alimentaires).

Cette large étude prospective suggère une association entre consommation accrue de sucre et le risque de cancer du sein est plus spécifiquement chez les femmes pré ménopausées. Ils suggèrent

que le sucre et les aliments sucrés pourraient représenter un facteur de risque modifiable pour la prévention primaire de cancer du sein surtout dans les pays occidentaux (**Débras *et al.*, 2020**)

➤ **Impact de l'épidémie du COVID-19 sur les demandes de prise en charge initiale pour le cancer de sein.**

Le Covid-19 est une épidémie qui a modifié, en quelques semaines, l'organisation des états, confinant plus de la moitié de la population mondiale et forçant les systèmes de santé à s'adapter à l'afflux des malades touchés par l'épidémie.

En sénologie, les experts ont rapidement émis de nouvelles recommandation d'urgence mars 2020 afin d'adapter la prise en charge de nos patientes et évitant le risque de contamination par le COVID19.

la société française de radiologie a recommandé l'arrêt du dépistage systématique du cancer du sein pour favoriser l'accès à la mammographie aux patientes ayant des signes cliniques , en accord avec l'institut national du cancer et les CRDC (centre de coordination régional de dépistage des cancers) qui ont interrompu l'envoi des convocations pour dépistage en adoptant des modifications non négligeables en cas de cancer du sein précoce .

En Île-de-France, dès le début de l'épidémie en France, la réorganisation à la demande de l'ARS des structures accueillant des maladies COVID-19 a entraîné la fermeture des blocs opératoires, les services ont observé une baisse des demandes de consultation pour une nouvelle prise en charge du cancer du sein résultant de la baisse, voire l'arrêt du dépistage systématique organisé, principale mode d'entrée dans la maladie. A l'institut curie, une baisse importante du nombre de premières consultations pour nouveau cancer a été enregistrée. Pour le cancer du sein, 387 patientes ont été vues en première consultation entre le 16 mars et le 17 avril 2020 (premier mois de confinement), contre 582 pour la même période en 2019 (-34 %). En parallèle, les actes de chirurgies mammaires de cancérologie (sauf reconstruction secondaires et reprises urgentes) étaient au nombre de 338 entre le 16 mars et 17 avril 2020, contre 502 pour la même période en 2019 (-33%).

Un enregistrement prospectif des données de suivi concernant ces patientes, sera nécessaire afin d'évaluer les mesures mises en place et de les adapter en cas de prolongement de l'épidémie ou d'un nouvel épisode (**Héquet *et al.*, 2020**)



***Conclusion***

Le cancer du sein est une maladie très fréquente ayant des répercussions graves sur plusieurs volets. Il représente un problème majeur et prioritaire de santé publique et la première cause de mortalité chez les femmes.

Notre étude reste limitée à cause de la pandémie du corona virus (Covide 19) qui a coïncidé avec la période de notre stage et qui était un obstacle pour notre recherche.

Nous avons fait une étude sur 379 patientes à la région d'Ain Defla. Les résultats retrouvés ont montré 07 cas de cancers du sein et 04 cas suspectés avec des tumeurs bénignes ce qui reste très limité. Par ailleurs, la moyenne d'âge des patientes est de 40 ans. Vu les données restreintes, et les conditions de réalisations de notre travail, nous n'avons pas pu comparer nos résultats à d'autres travaux de recherche.

Par ailleurs, nous pouvons recommander aux femmes, surtout à risque (plus de 40 ans, ménopause, absence d'allaitement, antécédent familiaux d'un cancer du sein, obésité et surpoids, sédentarité et mauvaise hygiène nutritionnelle) de faire régulièrement des test de dépistage du cancer du sein (échographie et mammographie) et de favoriser une bonne hygiène de vie (activité physique et alimentation correcte).

En perspective, Notre étude peut être améliorée par :

- Un nombre de patientes plus important.
- Des résultats d'anatomopathologie pour plus de précisions.
- Des résultats biologiques pour compléter l'étude.

Notre étude a permis d'améliorer plusieurs objectif concernant le cancer du sein :

- ✓ Sensibiliser la population sur les problèmes posés par le cancer du sein et sa possibilité de guérison
- ✓ Assure une consultation régulière à la population à risque
- ✓ Mettre en place un registre de cancer du sein au niveau de la wilaya de Ain Defla
- ✓ Mettre l'accent sur le dépistage et le traitement précoces des lésions primaire (place de l'autopalpation et intérêt de la mammographie).

## A

**Abubakar M ,Chang-Claude J, Ali HR, Chatterjee N, Coulson P, Daley F.** Etiology of hormone receptor positive Breast cancer differs by levels of histologic grade and proliferation (2018). *Int J Cancer*; 143(4):746-57.

**Anderson KN, Schwab RB, Martinez ME.** Reproductive risk factors and breast cancer subtypes (2014): a review of the literature. *Breast Cancer Res. Treat.*; 144(1):1-10.

**Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T.** Breast – Cancer risk in families with mutation in PALB2 (2014).*NEJM* ;( 371):497-506.

**Albrektsen G., Heuch I, Hansen S, Kvale G.** Breast cancer risk by age at birth, time since birth and time intervals between births: exploring interaction effects (2005). *Br. J. cancer*; 92 (1):167-75.

## B

**Beaber E.F., Buist D.S., Barlow W.E., Malone K.E., Reed S.D., Li C.I.** Recent oral contraceptive use by formulation and breast cancer risk among women 20 to 49 years of age (2014). *Cancer*. 1:74 (15):4078-89.

**Baselga J, Cortes J, Kim SB.** Pertuzumab plus trastuzumab plus doctexel for metastatic breast cancer (2012). *N Engl J Med* ; (366) : 109-19

**Bastian D, Espie M, Gorins A.** developpement et anatomie du sein normal (2001) : editors. Le sein du normal au pathologique. *ESKA*; (40) p60.

**Bevers TB, Anderson BO, Bonaccio E.** NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer screening and diagnosis (2009). *J Natl compr Canc Netw*; 7(10): 1060-1096

**Berry DA.** Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer (2005). *NEJM*; (353): 17847-92.

**Berg WA.** Tailored supplemental screening for breast cancer: what now and what next? (2009) *AJR Am J Roentgenol*; (192) : 390-399.

**Bellil S, Bachta S.** memoirs de fin d'étude cancer du sein CHU Bejaïa faculté de médecine (2016).

**Boyd NF, Lockwood GA, Byng JW.** Mammographic densities and breast cancer risk (1988) *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* ;( 7):1133-44.

**Boyages J, Delaney G, Taylor R.** Predictors of local recurrence after treatment of ductal Carcinoma in Situ (1999) Ameta- analysis. *Cancer* (85):616-28.

**Burstein HJ, Polyak K, Wong JS.**Ductal carcinoma in situ of the breast (2004) *N Engl J Med* (350):1430-41.

**Body NF, Byng JW, Jong RA, Fishell EK, Little LE, Miller AB.** Quantitative classification of mammographics densities and breast cancer risk: Results from the Canadian National Breast Screening Study (1995). *J Natl Cancer inst*; (87):670-5.

### C

**Croce CM.** Oncogenes and cancer (2008).*N Engl. J Med.* (358); 502-11.

**Cibula D, Zikan M, Dusek L, Majek O.** Oral contraceptives and risk of ovarian and breast cancers in BRCA mutation carriers (2011): a Meta analysis *Expert Rev Anticancer Ther*; 11(8).1197-207.

**Cordina-duverger E, Truong T, Anger A.** Risk of breast cancer by type of menopausal hormone the rapy (2013): a case-control study among post-menopausal women in France .*Plos one*; 8 (11): e78016.

**Cordina-duverger E, Guénel P.** cancer du sein dépistage et prise en charge (2016). Elsevier Masson SAS. ISBNe-Book (978)-2294-74449-5.

**Cowin P, Rowlands TM, Hatsell SJ.** Cadherins and catenins in breast cancer *Curr Opin Cell boil* (17):499-508.

**Contesso G et coll. :** le cancer du sein(1985) éditeur hermam.

**Chi F, Wu R, Zeng Y-C, Xing R.** post-diagnosis soy food intake and breast cancer survival: a meta-analysis of cohort studies (2013). *Asian Pac J cancer Prev APJCP*; (14): 407-12.

**Czank C, Henderson JJ, Kent JC.** Hormonal control of the lactation cycle (2007). In T.W.Hale £ P.E, Hartmann (Eds), Hale£ Hartmann’s textbook of human lactation (1<sup>st</sup> Ed) pp.89-111. Amarillo, TX: hale publishing.

**Claym.** Hormonothérapie (2005). *JAMA*; (14): 110.

## D

**Dai Q Chu X, Jin F.** Consumption of animal foods, cooking methods, and risk of breast cancer (2002). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; **(11)**:801-8.

**Débras CF, chazelas E, Srour B, Zelek L, Kesse-cuyot E, Druesne –Pecollo N, Galan P, Hercberg S, Latino P, Touvier M.** consommation de sucre et risque de cancer du sein dans la cohorte NutriNet-Santé (2020). *Nutrition clinique et métabolisme* **(34)** **11-92**

**Drake, Richard L, Vogl A, Wayne, Mitchell, Adam W:** gray's anatomie pour les étudiants, Issy-les moulineux(2010). Elsevier Masson. 1103p. ISBN **(978)**-2-8101-0151-1

**Dos Santos SI, Beral V.** Socioeconomic differences in reproductive behavior (1997) .In: kovgevinas M, Pearce N, Suuser M, Boffeta P, editors. Social inequalities and cancer IARC scientific publication, **(138)**. P. 285-308.

**Dumeaux V, Alsaker E, Lund E.** Breast cancer and specific types of oral contraceptive (2003) a large Norwegian cohort study. *Int J Cancer*; 105 **(6)**:844-50.

**Duffy MJ, Maguire TM, Hill A, Mc Dermoh E, O'higgins N,** Metalloproteinase rol in breast carcinogenesis, invasion and metastasis *Breast Cancer* (2000). *Res J* **(22)**: 52-257.

## F

**Ferlay J, Soerjonataran I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C.** cancer incidence and mortality worldwide(2016)IARC cancer base NO**(11)** lyon, france. International agency for research on cancer.

**Ferlay J, Steliarova-Focher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh J W, Comber H:** cancer incidence and mortality patters in Europ; estimates for 40countries in 2012. *European J cancer* (2013), **(49)**; 1374-403.

**Ferlay J, Evric M, Lam F.** Cancer Today (pawer by globacon 2018) IARC Cancer base. *Breast Cancer* **(11)**: 500-685.

**Feigelson HS, Calle EE, Robertson AS.** Alcohol consumption increases the risk of fatal breast cancer (2001) (United States), *Cancer control*; **(12)**:895-902.

**Fitoussi A.** Chirurgie de cancer du sein, traitement conservateur, oncoplastie et reconstruction (2010). Elsevier Masson 2<sup>ème</sup> ED, technique chirurgicales gynécologie. P4. 293pages.

**Friedenreich CM, Courneya KS, Bryant HE.** Influence of physical activity in different age and life periods on the risk of breast cancer. *Epidemiology* (2001); **(12)**:604-12.

**Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F.** Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study (2008). *Breast Cancer Res Treat* ; 107(1):103-11

## G

**Gayane D. Mastite.** La santé des femmes et style de vie (2017). *J 2* **(6)** : 60-64

**Geddes DT.** Ultrasound imaging of the lactating breast; methodology and application (2009). *Int Breastfeed J.* 4(1) : 4.

**Gianni L, Pienkowski T, Im YH.** Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (Neosphere) : a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial(2012). *Lancet oncol*; **(13)** : 25-32.

**Guinebertière J.M.** cancers canalaire et lobulaire ; quelles sont les différences pour l'anatomocytologiste ? (2006) In : cancer du sein. Springer, Paris, DOI, **(10)**.1007/2-287-31109-2-9.

**Greydanus DE, Mathtsinal, Gains M.** Breast disorders in children and adolescents (2006). *Prim care office pract*; 33(2): 455-502.

## H

**Hassitotou RE et Gesses.** Anatomy of the human mammary gland; current status of knowledge. *Clin Anat* (2013); 26 **(1)** : 29-48.

**Hamdi Cherif M.** *Cancer Res Ther* (2015). *J 3* **(9)**: 100-104.

**Harry. D., Bear.** Despite limited data, coexistent lobular carcinoma in situ should not be a contraindication to breast conservation for woman with invasive breast carcinoma. *Cancer* (2000), 88,(5) : 978-981.

**Henri P, Pr Hélène Sancho-garnier et Dr francoise may-levin.** Le cancer du sein(2002) Ligue nationale contre le cancer. *Int J cancer* ;**(50)** : 229-9

**Héquet D, Rodrigues M, Tardivon A, Langer A, Dahan M, Rouzier R, Takanen S, Kirova Y, Cottu P.** impact de l'épidémie de Covide 19 sur les demandes de prise en charge initiale pour

cancer du sein (2020). Bull cancer (**107**) 620-622.

**Hancula M, Pukkala E, Kyyronen P, Kauppila A.** Grand multiparty and the risk of breast cancer; population—based study in Finland. Cancer causes control (2001); (**12**):491-500.

**Holmes MD, Colditz GA, Hunter DJ, Hankinson SE, Rosner B, Speizer FE, et al .** Meat, fish and egg intake and risk of breast cancer (2003). Int J Cancer; (**104**):221-7.

**Hnahane D, And Weinberg RA.** The hallmarks of cancer Cell (2000). (**100**); 57-70

**Hsieh CC et al.** Age at menarche, age at menopause, height and obesity are risk factors for breast cancer: associations and interactions in a international case-control study (1990) .Int J Cancer; (**46**):796-800

**Haberfeld.** Kyste au sein : symptômes, signification, Comment le soigner? (2019). Le journal des femmes santé. 3ème edition; 25-81.

## I

**Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, Fielding S, Hannaford PC.** Lifetime cancer risk and combind oral contraceptives: the royal college of General Practitioners oral contraception Study (2017) .Am J Obstet Gynecol .2017; 2016(**6**):580 (e 1-580.e9).

## J

**Johnson KC, HuJ, Mao Y.** passive and active smoking and breast cancer risk in Canada, 1994-97. The Canadian cancer registries epidemiology research group. Cancer causes control (2000), (**11**):211-21.

**Jérôme A, Atlan M, Belkacemi Y.** Traitement du cancer du sein (2016). Référentiels de l'AP-HP cancers du sein. J (**18**) : 16-33

## K

**Key Tj, verkasalo Pk, Banks E.** epidemiology of breast cancer (2001). Lancet Oncol, (**2**): 133-40.

**Key Tj, pike MC.** the rol of oestrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer (1988). Eur J cancer clin oncol; (**24**):29-43.

**Kennedy KL.** Effects of breastfeeding on women's health (1994). Int J gynaecol. Obstet. (**47**): S 11-20.

**Kelsey JL, Bernstein L.** epidemiology and prevention of breast cancer (1996). Annu Rev Publ Health; (17): 47-67.

**Kirschner MA, Samojlik E, Drejka M.** Androgen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity (1990). J Clin Endocrinol Metab; (70): 473-9.

**Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips K-A, Mooij TM, Roos-Blom M-j.** Risks of breast ovarian and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers(2017) .Jama ; 317 (23):2402-16

**Kotsopoulos J, Lubinski J, Moller P, Lynch HT, Singer CF, Eng C.** Timing of oral contraceptive use and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers(2007). Breast Cancer Res Treat; 143(3):579-86.

**Krieger N, Hiatte AR.** Risk of breast cancer after benign breast diseases (1992). Amer J Epidemiol; (135):619-31

## L

**Larsen TK, Faurschou JP, bak M et Rytto NF.** Fibroadenoma of the breast modern strategy for treatment (2003), 165(9): 1979-83.

**Lawrence, Ruth A, Robert M.** L'allaitement maternel : un guide pour les professionnels médicaux (2003). Elsevier Heath sciences. P.227-8. ISBN (978)-0-323-39420-8.

**Laurent M, Christina O.** service des maladies infectieuses(2014), département de médecine, CHUV ; Dr Clarisse de courten, département de gynécologie-obstétrique et génétique médicale, CHUV. In revue médicale suisse; (10): 925-930. En collaboration avec les auteurs.

**Layde PM, Webster LA, Baughman AL.** the independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer (1989). Cancer and steroid hormone study groupe. J CLIN Epidemiol; (42) : 13-20

**Lefranc JP, Bensaid C, Touboul E, Genestie C, Lauratet B, Janaud G, Fournet S.** comment réduire le risqué de récidence locale dans le cancer du sein après traitement conservateur ? (2004) e-mémoire de l'académie Nationale de chirurgie, 3 (4) : 1-7

**Little MP, Muirhead CR, Haylock RG, Thomas JM.** Relative risks of radiation-associated cancer: comparaison of second cancer in therapeutically irradiated populations with the Japanese atomic bomb survivors (1999). Radiat environ Biophys; (38):267-83.

**LiCI, Beaber EF, Tang MTC, Porter PL, Daling JR, Malone KE.** Effect of depo-medroxy progesterone acetate on breast cancer risk among women 20 to 44 years of age. (2012) *Cancer Res*, 72(8):2028-35

**Lacey JV Jr.** Breast cancer epidemiology according to recognized breast cancer risk factors in the prostate, lung, colorectal and ovarian (OLCO) cancer screening trial cohort. (2009) *BMC cancer*, (9): 84.

## M

**Mansel RE.** Aberration of normal development and involution (ANDI): a concept of benign breast disorders based on pathogenesis(2007). In : Hughes LE, Mansel RE, Webster dj (Eds). *Benign disorders and diseases of the breast.* (3<sup>nd</sup>) edition. London: W.B. Saunders; 41-56.

**Macmahon B, Andersen AP, Brow.** Urine estrogen profiles in European countries with high or low breast cancer rates(1980). *Eur J Cancer*; (16):1627-32. .

**Maurois, pierre Kamina.** Anatomie chirurgical du sein (2007); cancer du sein de jean- philippe brettes, carole Mathelin, Béatrice Gairard, jean pierre Belocq page de 2 à 10.

**Martin K, Jachson CF, Levy RG, Cooper PN.** Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy (2016). *Cochrane Database syst Rev*; (2) : 30-45

**Mathilde R.** comprendre le cancer, le cancer du sin, la biopsie pour confirmer le diagnostic (2019). *Institu Curie; Rev*; (5): 1-2

**McTiernan A.** Mechanisms linking physical activity with cancer (2008). *Nat Rev*; (8):205.

**Marshall WA, Tanner JM.** Variation pattern of pubertal changes in girls (1969). *Arch Dis Child*; 44(235):291-303.

**Martin Nicol.** Cancer du sein et cardiotoxicité des traitements : prévenir, dépister et structurer le suivi cardio-gynécologique (2020).*Presse Med Form* ; (1) :185-190

**Merz et Orasch.** Service des maladies infectieuse, département de médecine, CHUV ; Dr clarisse de courten, département de gynécologie-obstétrique et génétique médicale, CHUV (2014). In revue médicale suisse ; (10) :925-930. En collaboration avec les auteur.

**Mehta LS, Watson KE, Barac A, Beckie TM, Bittner V, Cruz-flores S.** Cardiovascular disease and breast cancer: where these entities intersed (2018): a scientific statement from the

American heart association. Circulation; 137(8): e30-66.

**Miki, Swensen J, Shattuck- Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S.** A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. Science (1994); science J ; 266 (5182):66-71.

**Morrow M, Brinkmann E.** Surgical Overview of the treatment of ductal carcinoma in situ(2002) In : Ductal Carcinoma in situ of the breast ,2<sup>nd</sup> edition ;Silverstein MJ , Recht A, Lagios M (eds) Lippincott William and Wilkins , Philadelphia :275-86.

**Moline EF.** Incidence et facteurs pronostiques des cancers du sein découverts au cours et en dehors du programme de dépistage organisé en Loire-Atlantique (1991-2002). (2008) Revue d'épidémiologie et de santé publique ; (56) : 41-49.

**Morsch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S , Lidegaard O.**

Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer(2017) .NEngl J Med;377 (23):2228-39.

## N

**Netter, franck.** Atlas d'anatomie human (2007). (4e) edition. Isy- les molineaux : Masson. ISBN 978-2-294-08045-2. 548p

**Nechuta SJ, Caan BJ, Chen WY, Lu W, Chen Z.** soy food intake after diagnosis of breast cancer and survival: an in-depth analysis of combined evidence from cohort studies of US and Chinese women (2012). Am J clin Nutr; (96):123-32.

## O

**Ottesen GL.** lobular carcinoma in situ of the female breast: short-term results of a prospective nation wide study (1993). Am J surg pathol; (17):14-21.

**Osborne C, Wilson P, Tripathy D,** Oncogenes and tumor suppressor genes in breast cancer Potential diagnostic and therapeutic applications (2004) ;Oncologist, (9):361-377.

## P

**Patnaik JL, Byers T, Diguseppi C, Dabelea D, Denberg TD.** Cardiovasculair disease competes with breast cancer as the leading cause death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study (2011). Breast cancer Res BCR; (13):R64.

**Petrakis NL, Wrench MR, Ernster VL.** Influence of pregnancy and lactation on serum and breast fluid estrogen levels; implications for breast cancer risk (1987). *Int J cancer* 1987; **(40)** :587-91.

**Puddu M, Tafforeau J.** Opportunité de dépistage du cancer du sein chez les femmes de 40 à 49 ans (2005) : état des connaissances et données disponibles pour le développement d'une politique de santé en Belgique Bruxelles (Belgique). *Int J cancer* **(35)** P 268

**Pathak DR, Speizer FE, Willett WC, Rosner B, Lipnick RJ.** Parity and breast cancer risk: possible effect on age at diagnosis(1986). *Int J Cancer*; **(37)**:21-5

**Pharaoh PD, Day NE, Duffy's.** Family history and the risk of breast cancer (1997): a systematic review and meta-analysis. *Int J cancer*; **(71)**:800-9.

**Poplack SP, Tosteson TD, Kogel CA, Nagy HM.** Digital Breast Tomosynthesis: Initial Experience in 98 Women with Abnormal Digital Screening Mammography (2007). *AJR*; **(189)** : 616-623.

## R

**Rochefort H et Rouesse J.** cancer du sein, incidence et prévention, académie national de médecine(2008) ; 192, no **(1)**, 161-179.

**Regan R, G, A, Gabram-Mendola, S, Ades, T, Alteri, Kavmer J, Stump-sutliff, K.** types of breast cancer in breast cancer journey (2013). *The essential guide to treatment and Recovery* (**3<sup>rd</sup>** Ed, P10).

**Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al.** Body-mass index and incidence of cancer (2008): a systematic review and Meta –analysis of prospective observational studies. *Lancet*; **371(9612)**:569-78.

## S

**Sakheri S.** chimiothérapie néoadjuvante associée à l'acide zolideronique dans le cancer du sein localement avancée(2015). Thèse de doctorat en science médicales, faculté de médecine ; université mouloud Mammeri de Tizi Ouzou, P185.

**Sano D, Cisse R, Dao B, Lankoande J, Traore S.S, Soudre R B, Sanou A.** Le cancer du sein Problèmes Diagnostiques et thérapeutique Au CHU de Ouagadougou(1998). *Médecine d'Afrique Noire* **(5)**. p 45

**Slamon DJ, Leyland-jones B, Shak S.** Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2 (2001). *N Engl J Med*; **(344)**: 783-92.

**Shapiro S, Rosenberg L, Hoffman M, Truter H, Cooper D, Rao S, et al.** Risk of breast cancer in relation to the use of injectable progestogen contraceptives and combined estrogen/progestogen contraceptives (2000). *Am J Epidemiol*; 151**(4)**:396-403.

**Schottenfeld D, Berg J.** incidence of multiple primary cancers. Cancer of the female breast and genital organs (1971). *J Natl cancer Inst*; **(46)**: 161-70.

**Schairer C, Mink PJ, Carroll L, Devasa SS.** Probabilities of death from breast cancer and other causes among female breast cancer patients (2004). *J Natl cancer Inst*; **(96)**:1311-21.

**Steindorf K, Ritte R, Eomois P-P, Lukanova A, Tjonneland A, Johnsen NF.** Physical and risk of breast cancer overall and by hormone receptor status: the European prospective investigation into cancer and nutrition (2013). *Int J cancer*; 132**(7)**: 1667-78.

## T

**Terki N et col.** Incidence annuelle du cancer du sein dans la population algérienne diagnostiquée au niveau des centres de référence d'anatomopathologie en Algérie(2015). Le fascicule de la santé n 19-avril 2015.

**Thirion M.** l'allaitement : de la naissance jusqu'au sevrage (2004). 4<sup>ème</sup> édition. Paris : Albin Michel.

## V

**Vander steichel.** Fondation contre le cancer(2019). Chaussé de Louvain **(479)**, B-1030 Bruxelles-fondation d'utilité publique, 0873268.432.

**Van Goethem M, schelfout K, Kersschot E.** MR mammography is useful in the preoperative locoregional staging of breast carcinomas with extensive intraductal component (2007). *Eur J radiol*: **(62)**; 273-82.

**Vessey M, Yeates D.** Oral contraceptive use and cancer: final report from the Oxford – Family Planning Association contraceptive study (2013). *Contraception*; 88**(6)**:678-83.

## W

**Wooster R , Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J.** Identification of the breast cancer susceptibility gen BRCA2.Nature (1995);378 (6559):789-9

**Wenten M, Gilliland FD, Baumgartner K, Samet JM.** Associations of weight change and body mass with breast cancer risk in Hispanic and non-hispanic white women (2002) .and Epidemiol; (12):435-4

**Wu J, Zeng R Huang J, Li X, Zhang J.** Dietary protein sources and incidence of breast cancer: a dose response meta-analysis of prospective studies (2016). Nutrients (8).

**Wu AH, Pike MC, Stram DO.** Meta-analysis: dietary fat intake, serum estrogen levels, and the risk of breast cancer (1999). J Natl cancers Inst; (91): 529-34.

## Y

**Yuh.** Alcohol consumption and breast cancer (1998). JAMA; (280):1138-9.

**Yu Z-G, jia C-X, Geng C-Z, Tang J-H, Ahang J, Liu L-Y.** Risk factors related to female breast cancer in regions of northeast china: a 1; 3 matched case-control population-based study (2012). Chin. Med. J; 125(5): 733-40.

**Yéhonda.** Adénofibrome du sein (2019). JAMA; (26): 124.

## Z

**Zhang SM, Willett WC, Selhub J, Hunter DJ, Giovannucci EL, Holmes MD.** Plasma Folate, vitamin B6, vitamine B12, homocysteine, and risk of breast cancer (2003). J Natl Cancer Inst: (95):373-80.