



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique
جامعة الشهيد حمه لخضر-الوادي
Université Echahid Hamma Lakhdar - El OUED
كلية علوم الطبيعة والحياة
Faculté des sciences de la nature et de vie
قسم بيولوجيا خلوية وجزيئية
Département de biologie Cellulaire et Moléculaire



N° de série:

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

En vue de l'obtention du diplôme de Master Académique en Sciences biologiques

Spécialité : **Toxicologie**

THEME

Cancer de sein : suivi d'une population sous la
radiothérapie au niveau de CAC d'El Oued

Soutenue le : 30 / 09 / 2020

Présentés Par : BENSEDDIK Chahrazed

KHELIL Besma

Devant le jury composé de :

Présidente : Mme. HOUMRI Nawal	M.A.A, Université d'El Oued.
Examineur : Mr. SAADI Hamza	M.A.A, Université d'El Oued.
Promoteur : Dr. BENALI Abdel-Hai	M.A.A, Université d'El Oued.
Co-promoteur : Dr. MANSOURI Khmisti	Médecin-oncologue, CAC d'El Oued.

Année universitaire 2019/2020

Remerciements

Je tiens à remercier le dieu, qui m'a donné tout puissant de ma donnée la patience, la santé et le courage pour finir ce travail.

Un grand merci à notre encadreur, **Dr. BENALI Abdel-Hai**, Maître de assistant A à l'Université d' El Oued, ces quelques mots sont insuffisants pour vous exprimer toute notre gratitude, merci infiniment pour votre engagement. Leur encouragements, leurs intéressants idées et propositions pour notre thème.

Ensuite un remerciement très spécial au médecin-oncologue, le Co-encadreur **Dr. MANSOURI KHEMISTI** pour nous avoir supportées durant cette période très difficile, pour votre générosité, patience, professionnalisme, merci de nous avoir accompagnées, étape par étape, tout au long de ce travail et de nous avoir rassurer quand nous en avions besoin, sans vous nous aurions lâcher prise. Merci énormément.

Nous tenons à remercier les membres du jury de nous avoir fait l'honneur d'évaluer ce travail :

La présidente Mme HOUMRI NAWAL

L'examinatrice Mme LAOUFI HAYETTE qui a remplacée Mr SAADI HAMZA merci beaucoup pour vous.

Merci infiniment a tous nos professeurs de la promotion de notre spécialité Toxicologie ainsi qu'aux doctorant(e)s pour les importants informations qui nous prenons, les conseils qu'ils nous donnent durant toute les 3 ans d'étude.

A toute l'équipe du secrétariat du service radiothérapie de centre lutte contre cancer Chahid Rezki Bachir pour la chaleur accueil au niveau de service durant notre stage merci beaucoup pour tout leur aide.

Et enfin à toutes les personnes qui m'ont aidé de près et de loin. Pour réaliser et finir ce modeste travail

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à toutes les personnes de mon entourage qui ont su me rassurer et m'encourager, sans eux ce travail n'aurait pas eu lieu :

A ma très chère mère :

Rein n'équivaut à vos sacrifices et votre encouragement maman, aucun mot ne saurait exprimer ma gratitude, pour ton amour, ta tendresse ainsi que ton dévouement. Tu m'as toujours poussée et motivée pour aller de l'avant. Ce travail représente donc l'aboutissement du soutien du t'a part que tu m'as prodigué tout au long de mes années d'études.

Je suis fière que je suis ta fille, dieu te bénisse et te protèges pour nous.

A mon très cher père :

Mon ami et mon papa et mon tout pour moi tu es toujours avec moi, dans toutes les étapes de mes études, Vous avez fait de moi ce que je suis et je vous dois tout. Je suis très fière de dire que je suis votre fille. Nul mot, aucune dédicace ne saurait exprimer à sa juste valeur mon amour, ma reconnaissance et mon admiration. Que dieu te protège et te donne la bonne santé.

A mon jumeau frère Mejdi et ma petite sœur Yousra

Vous êtes ma famille et ma meilleure chose dans ma vie, sans vous je m'ennuierai, que dieu vous accorde le succès et la facilité dans votre vie.

À tous mes amis

A mes premières chères amies Roufaida, Naouel, Abir, Amel et ma cousine Yasmine et Nabila pour encouragement et le soutien durant mes premières années d'étude a université d'Ouargla et les bons souvenirs qui nous passons ensembles.

A mon binôme Chahra, à mes deuxièmes chères amies de promotion de toxicologie qui sont très gentilles, j'ai passée 3 ans avec eux pleine de joie et de motivation merci pour les bons moments qui l'on passe ensembles et avec nos professeurs.

Besma

Dédicace

A ma chère mère

Ton départ n'effacera jamais le souvenir des jours heureux,
Maman, tu as été pour moi la meilleure des mères, une mère en or
Repose en paix ; en ma vie tu restes le plus beau thème

A mon très cher père

Tu as toujours été à mes cotes pour me soutenir et m'encourager.
Que ce travail traduit ma gratitude et mon affection.

A mes très chères sœurs Rayan et Manel et mes belles sœurs Ahlem et Maroua, A mon
binôme BESMA et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce projet soit
possible

Puisse Dieu vous donne sante, bonheur, courage et surtout réussite

LISTE DES ABRIVIATIONS

- **ACR** : American College of Radiology
- **ADÉNO** : glande mammaire
- **ADN** : Acide **D**ésoxyribo Nucléique
- **ARN** : Acide **R**ibo Nucléique
- **ATM** : **A**taxia **T**elangiectasia **M**utated
- **BCG** : Vaccin bilié de Calmette et Guérin
- **CCI** : Carcinome Canalaire Infiltrant
- **CCIS** : Carcinome Canalaire In Situ
- **CHEK** : **C**HECKpoint **K**inase
- **CHIP** : **C**Himiothérapie Intra-**P**éritonéale
- **CIRC** : Centre international de recherche sur le cancer
- **CLCC** : centre lutte contre cancer
- **CLI** : Carcinome Lobulaire Infiltrant
- **CMI** : chaine mammaire interne
- **CO** : contraceptifs oraux
- **CTCAE** : Common Terminology Criteria for Adverse Events
- **cTNM** : Clinique tumeur , adénopathie , métastase
- **CTV** : clinical tumor volume
- **ER** : Estrogen **R**eceptors
- **FNCLCC** : Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer
- **GTV** : gross tumor volume
- **Gy** : gray
- **H₂O** : monoxyde de dihydrogène, l'eau
- **HER** : Human Epidermal growth factor **R**eceptor
- **ICRU** : International Commission on Radiation Units and Measurements
- **NCI** : National Cancer Institute
- **NLIS** : Néoplasie Lobulaire In Situ
- **OAR** : Organe à risque
- **ORL** : oto-rhino-laryngologie
- **p53** : Protein 53
- **PAM** : Plaque Aréolo-Mamelonnaire
- **PR** : Progesterone **R**eceptor
- **PTEN** : Phosphatase and **TEN**sin homolog
- **pTpNM** : pathologie, tumeur, adénopathie, métastase

LISTE DES ABRIVIATIONS

- **QIE** : Quadrant Inféro-Externe
- **QII** : Quadrant Inféro-Interne
- **QSE** : Quadrant Supéro-Externe
- **QSI** : Quadrant Supéro-Interne
- **RT** : Radiothérapie
- **Sa** : Semaines d'aménorrhée.
- **SBR** : Scarff **B**loom et **R**ichardson
- **STK** : Serine **T**hreonine **K**inase
- **THM** : Traitement hormonal substitutif de la ménopause
- **TN** : Triplet négatif
- **UICC** : Union Internationale pour la lutte **C**ontre le **C**ancer

Liste des figures

Chapitre I

Cancer du sein

Figure I. 1: Anatomie de sein	2
Figure I. 2: Division mamelonnaire habituelle en 4 quadrants	3
Figure I. 3: Schéma représentatif de différentes formes de sein	3
Figure I. 4: Représentation schématique d'un acinus mammaire.	5
Figure I. 5 : Configuration interne de sein	6
Figure I. 6 : Représentation schématique des ganglions lymphatiques du sein	6
Figure I. 7 : Embryon de 04 sa	7
Figure I. 8 : Structure de bourgeon mammaire.....	7
Figure I. 9 : Développement embryologique de la glande mammaire.....	7
Figure I. 10 : Développement du bourgeon secondaire mammaire	8
Figure I. 11 : les endroits des anomalies	9
Figure I. 12: Représentation d'un CCIS et d'un CLIS.....	17
Figure I. 13 : Carcinome infiltrant.	18
Figure I. 14: Schéma représente les stades de métastases.....	21
Figure I. 15 : Autopalpation et les positions de palpation de sein	22
Figure I. 16 : Réalisation d'une mammographie.....	23
Figure I. 17 : cytoponction mammaire à l'aiguille (biopsie)	25
Figure I. 18: Mastectomie de Halsted	26
Figure I. 19 : Intervention de patey, mastectomie radicale modifiée	27
Figure I. 20 : Mastectomie simple et tumorectomie	27
Figure I. 21 : La radiolyse de l'eau.....	29
Figure I. 22 : Survie des cellules selon la dose.....	32
Figure I. 23 : Effet du fractionnement sur la survie de deux populations de cellule	33
Figure I. 24 : Installation de patiente pour la séance	36
Figure I. 25: Traçage de sein sur la peau (repérage).....	37
Figure I. 26: Les calculs et la dosimétrie	38
Figure I. 27: Démarrage de traitement par les rayons.....	39

Liste des figures

Chapitre II

Généralités au cancérologie

Figure II. 1: Facteurs de cancérogènes des cellules normales.....	41
Figure II. 2: Processus de carcinogenèse	42
Figure II. 3: Installation d'une pateinte pour une séance de radiothérapie	47
Figure II. 4: Appareil pour le technique tomothérapie.....	47
Figure II. 5: Technique de radiothérapie interne cancer de sein	47

Partie pratique

Figure 1: Répartition selon le wilaya.	52
Figure 2: Histogramme représente répartition selon l'âge.	53
Figure 3: histogramme représente le moyen d'âge des patientes de différentes études.	55
Figure 4 : Fréquence des cas selon l'âge de puberté.....	55
Figure 5: Localisation de cancer selon le sein atteint.	58
Figure 6: Fréquence des cas selon le quadrant atteint.....	59
Figure 7 : Répartition selon grade SBR.	60
Figure 8 : Graphique regroupe les cas en fonction de l'age et le grade.	61
Figure 9 : Histogramme d'effectifs des cas selon le type histologique.	63
Figure 10 : Répartitin de présence de ganglions axillaires atteints.	64
Figure 11 : Répartition des cas selon les récepteurs hormonaux.	66
Figure 12 : Image d'un compte rendu de fin d'irradiation.	68
Figure 13 : Validation de plan traitement par RC3D de thorax.....	69
Figure 14 : Représente les différents grades d'une radiodermite.....	71

Liste des tableaux

Liste des tableaux

Chapitre I Cancer de sein

Tableau I. 1: Classification TNM de cancer.....	19
Tableau I. 2: Représente la classification en stade de progression.....	20
Tableau I. 3: Classification mammographie ACR (ACR BI-RADS, 2014)	23

Chapitre II Généralités au cancérologie

Tableau II. 1: Représente les sites de métastases pour certains tumeurs	42
Tableau II. 2: Classification histologique <nomenclature > des tumeurs	43

Partie pratique

Tableau 1: Représente différent age des patients	49
Tableau 2: Représente l'effectif des types de cancer durant l'année 2019	50
Tableau 3: Représente les types de cancers les plus fréquents au niveau de le CLCC.....	51
Tableau 4 : Répartition selon les cas admis en fonction de leur wilaya d'origine.	51
Tableau 5 : Représente l'age de la population étudiée.	53
Tableau 6 : Comparaison de nos résultats avec la littérature sur la répartition par âge.....	54
Tableau 7 : Tranches d'âge de ménarche de nos patientes	55
Tableau 8 : Répartition des cas selon la localisation	57
Tableau 9 : Répartition des cas selon le quadrant atteint	58
Tableau 10 : L'effectif de la population étudiée selon le grade	60
Tableau 11 : Répartition des cas selon l'age et le grade.....	61
Tableau 12 : L'effectif et la fréquence des cas selon le type histologique	63
Tableau 13 : Répartition des ganglions axillaires.....	64
Tableau 14 : Comparaison selon les ganglions axillaires atteints entre des autres études et notre série	65
Tableau 15 : Cotations de la radiodermite selon le national cancer institue de États-Unis (NCI)	71
Tableau16 : Classification œsophagite radique selon CTCAE version 4.03	72

Introduction générale

page 01

Partie bibliographique

Chapitre I

I.	Anatomie de sein	2
I.1.	Anatomie descriptive	2
I.1.1.	Situation	2
I.1.2.	La forme	3
I.1.3.	Le poids.....	4
I.1.4.	La consistance	4
I.2.	Structure de sein	4
I.2.a.	Compartiment externe de sein.....	4
I.2.b.	Le comportement interne du sein	4
II.	Le cancer de sein	6
II.1.	Développement du sein au cours de la vie	6
II.1.1.	Stades embryonnaire et fœtale	6
II.1.2.	A la naissance	8
II.1.3.	Stade pubertaire	8
II.1.4.	En dehors de la grossesse et de l'allaitement	9
II.1.5.	Stade de ménopause	9
II.1.6.	Les malformations	9
II.2.	Les tumeurs mammaires	10
II.3.	Les facteurs de risques	12
II.3.1.	L'âge	12
II.3.2.	Les mastopathies bénignes	12
II.3.3.	L'état hormonal	13
II.3.4.	Alimentation, obésité et activité physique	13
II.3.5.	Les traitements hormonaux	13
II.3.6.	Les prédispositions génétiques	14
II.3.7.	Facteurs familiaux	14
II.3.8.	Facteurs individuels	15
III.	Dépistage.....	15

Sommaire

IV. Classification de cancer de sein.....	16
IV.1. Classification histologique	16
IV.1.a. Cancers in situ	16
IV.1.b. Les cancers infiltrats	17
IV.2. Classification TNM.....	19
IV.3. La classification en stades de l’UICC	20
V. Les symptômes.....	21
VI. Diagnostic	21
VII. Pronostic	25
VII.1. Statut des récepteurs hormonaux	25
VII.2. Statut de HER2	25
VIII. Traitement de cancer de sein	26
VIII.1.Chirurgie	26
VIII.1.a. Mastectomie	26
VIII.1.b. Tumorectomie.....	26
VIII.2.Radiothérapie.....	29
VIII.2.1. La radiobiologie : mécanisme d’action des radiations ionisantes en radiothérapie	31
VIII.2.2. Facteurs influençant les effets des radiations ionisantes.....	33
VIII.2.2.a. L’effet oxygène	33
VIII.2.2.b. Les facteurs temps	33
VIII.2.3. Les différents types de radiothérapie	34
VIII.2.3.a. Radiothérapie externe	34
VIII.2.3.b. Radiothérapie interne.....	35
VIII.2.4. La planification du traitement	36
VIII.2.4.a. Positionnement	36
VIII.2.4.b. Simulation	37
VIII.2.4.c. La dosimétrie.....	37
VIII.2.4.d. Traitement	38

Chapitre II

Sommaire

I.	Définition du cancer	41
I.1.	Le processus métastatique	42
I.1.1.	Invasion lymphatique.....	42
I.1.2.	Invasion vasculaire	42
II.	Classification de cancer	43
II.1.	Classification histologique.	43
II.2.	Classification cTNM / pTpNM	44
II.2.1.	Stade clinique cTNM	44
II.2.2.	Stade pathologique pTpNM	44
III.	Les causes connus de cancer	45
III.a.	Facteur de risque professionnel	45
III.b.	Facteur de risque social	45
III.c.	Facteur de risque viral.....	45
III.d.	Facteur de risque génétique	45
III.e.	Les autres facteurs	45
IV.	Les thérapies	45
IV.1.	La chirurgie	45
IV.2.	Chimiothérapie	46
IV.3.	La radiothérapie	46

Partie pratique

I.	Matériels et Méthodes	48
I.1.	Étude statistique des paramètres histologiques.	48
I.2.	Etude des paramètres de déroulement de traitement	49
Résultats et discussions		50
Conclusion et prescriptive		74
Références bibliographiques		76

Partie

Bibliographique

Introduction

Générale

Introduction générale

Le cancer du sein est actuellement la tumeur maligne la plus fréquente chez la femme aussi qu'à l'échelle mondiale. C'est aussi la première cause de mortalité par cancer féminin. Son incidence augmente régulièrement, ce qui en fait un grand problème de santé publique partout dans le monde. Selon les dernières statistiques du Globocan 2018, le cancer du sein représente 24,2% de l'ensemble des nouveaux cancers féminins dans le monde, avec environ 2,1 millions de nouveaux cas pour une mortalité de 626 679 décès (*Globacan 2018*).

En Algérie, un véritable problème de santé publique. Est le cancer du sein c'est la plus fréquente chez les femmes (30 %), en effet 50.000 nouveaux cas et 20.000 décès ont été enregistrés au courant de l'année 2019 rapporte le journal arabophone ELCHOROUK. Malgré les progrès de la chimiothérapie et de l'hormonothérapie, et la radiothérapie développée qui sert à réduire la tumeur et ces récives pour éviter le métastase et arrive à un bon pronostic, mais le taux de mortalité reste élevé, car les causes en sont encore inconnues et multiparamétriques. La connaissance de ces facteurs de risque est cruciale pour la prévention. (Plan nationale de cancer 2015-2019 / 2014).

Le cancer du sein est causé par une croissance anormale et incontrôlée de cellules dans le sein. En réalité, les cellules cancéreuses se développent en des régions spécifiques, définissant ainsi différents types de cancer du sein. Il se caractérise également par des signes, symptômes, stratégies préventives, ainsi que des facteurs de risque spécifique (*Bellel 2018*).

Dans ce sens, ce modeste travail de recherche a donc pour objectif :

- D'identifier grâce à une étude rétrospective les statistiques des femmes touchées par le cancer de sein au niveau de la région d'El Oued et celle qui ont traitées au niveau de CLCC ou CAC Chahid Rezki Bachir par la radiothérapie.
- D'identifier le lien entre les paramètres épidémiologiques, histologiques et histopronostiques de ce cancer et ces facteurs de risque.
- Connaître les procédures de traitement de radiothérapie ces comptes rendu et leurs effets secondaires les plus fréquents sur les patients.

❖ Notre travail est adapté comme se suit :

La première partie concernant la recherche bibliographique est contient 02 chapitres, le premier, sur le cancer de sein et le 2^{ème} généralités au cancérologie.

La deuxième partie est expérimentale contient 02 chapitres, l'un comporte matériels et méthodes de travail (les patients, l'endroit d'étude) tout ce qui concerne les objectifs mentionnés ci-dessus.

L'autre chapitre sur les résultats et les discussions. Et on a fini notre travail par une conclusion

Sur l'étude et certains suggères pour améliorer le suivi des patients en Algérie.

Chapitre I

Cancer de sein

I. Anatomie de sein

I.1. Anatomie descriptive

I.1.1. Situation

Les seins reposent de part et d'autre du sternum, sur les muscles pectoraux et les muscles de la paroi thoracique. Ils sont larges à la base et l'aréole et le mamelon se trouvent au sommet. Sa partie la plus épaisse se situe près du creux axillaire. Le sein est composé d'une mince couche de peau sous laquelle il y a une couche de tissus adipeux d'environ un centimètre d'épaisseur. Sous cette dernière se trouvent les vaisseaux sanguins, les vaisseaux lymphatiques, les ganglions lymphatiques, du tissu glandulaire, des nerfs sensoriels et des graisses. Le tissu glandulaire, composé des canaux galactophores et des lobules lactifères ou lobes mammaires dans lesquels est produit le lait, s'étend dans tout le sein et est séparé des pectoraux par une couche de tissu adipeux. (Figure I.1) (Carayol ,2014).

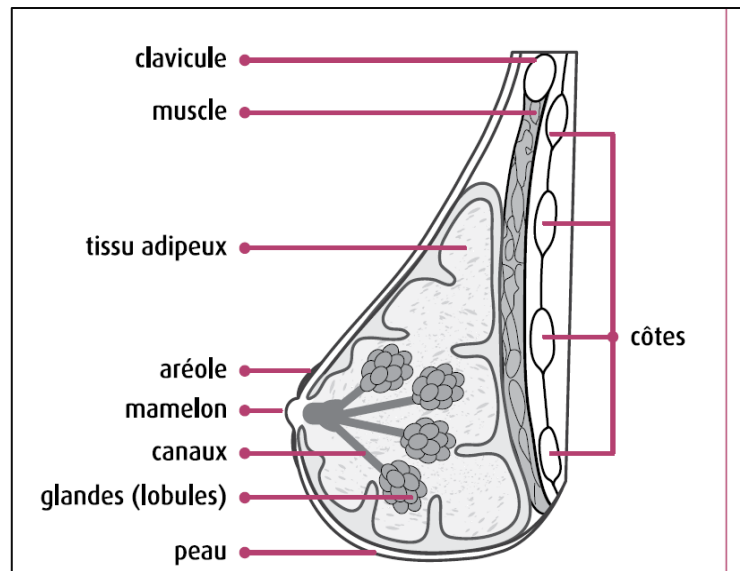


Figure I. 1: Anatomie de sein (Carayol ,2014).

Selon (Chevalier, 2015) Cliniquement, le sein est divisé en quatre quadrants et une région centrale :

- Quadrant supéro-externe (QSE)
- Quadrant supéro-interne (QSI)
- Quadrant inféro-externe (QIE)
- Quadrant inféro-interne (QII)
- Plaque aréolo-mamelonnaire (PAM)

On le divise aussi en 4 segments : (Fig.I.2) selon le rapport de (Mansouri, 2016) :

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

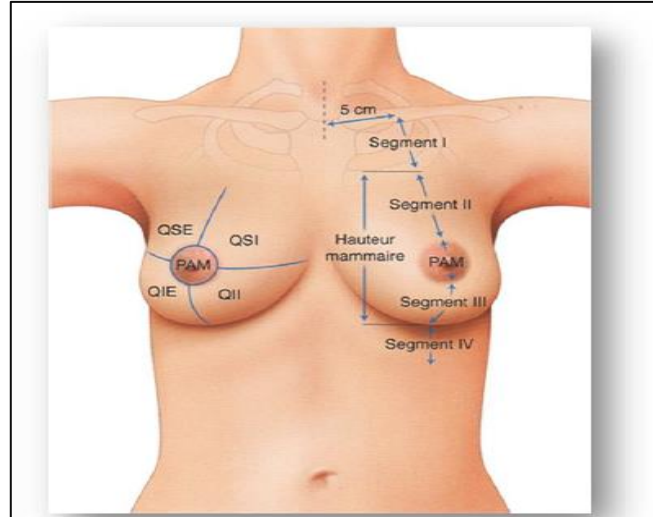


Figure I. 2: Division mamelonnaire habituelle en 4 quadrants (Burtin & Egger, 2016)

I.1.2. La forme

Elle est semi-sphérique chez les femmes européennes et asiatiques, plutôt conique chez les femmes africaines. La taille est d'environ 12 cm en hauteur et largeur. Les 2 mamelons sont distants d'environ 20 cm. Les seins sont fréquemment asymétriques (Burtin & Egger, 2016).

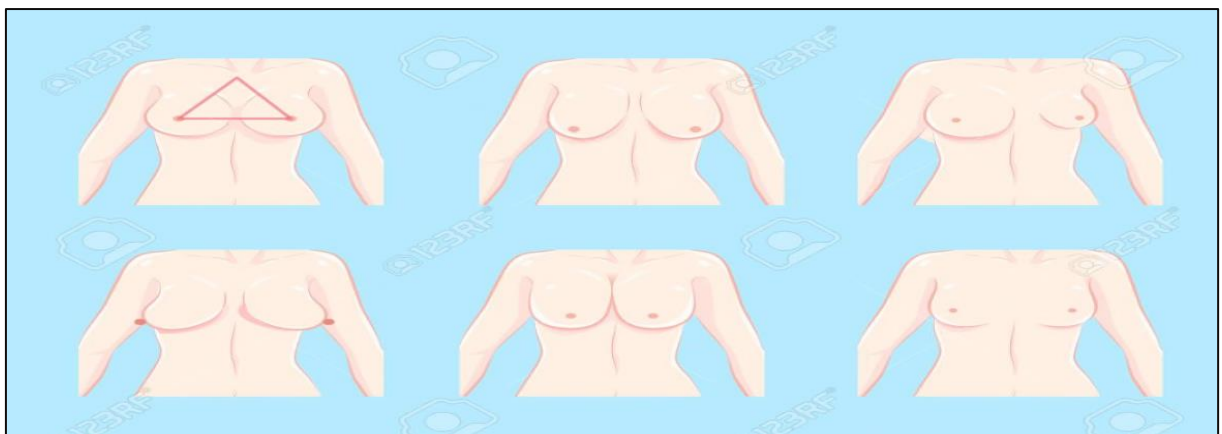


Figure I. 3: Schéma représentatif de différentes formes de sein (Yahia cherif & Tighlit ,2019).

I.1.3. Le poids

Le poids du sein varie selon la morphologie de la femme et la grossesse et lactation : de 200 g chez la jeune fille, il peut atteindre 500 g chez la femme allaitante et 900 g dans certains cas (Société canadienne, 2015).

I.1.4. La consistance La consistance est irrégulière, en particulier lors de la grossesse et de l'allaitement. En comprimant le sein contre la paroi thoracique, la consistance est plus homogène (Yahia- Cherif & Tighlit, 2019).

I.2. Structure de sein

I.2.a. Compartiment externe de sein

Le revêtement cutané est épais en périphérie et s'amincit au voisinage de l'aréole.

Le mamelon est cylindrique, pigmenté, séparé de l'aréole par un sillon. A la surface du mamelon, les orifices d'abouchement (les pores) des canaux galactophores sont disposés de façon circonférentielle. Chacun est bordé d'un épithélium kératinisant. En période de repos, hors grossesse et allaitement, ils sont habituellement comblés de kératine (Bellil ,2016).

Selon (Bellil, 2016) les variations de forme du mamelon sont nombreuses :

- Mamelon plat ou court.
- Mamelon invaginé mais érectile lors de la contraction du muscle aréolaire.
- Mamelon ombiliqué non érectile.
- + Variations de largeur et de volume.

L'aréole est un disque cutané, de 15 à 30 mm de diamètre plus ou moins pigmentée. Sa surface est irrégulière, on y observe de petites saillies (12 à 20) les tubercules de Morgagni : ce sont des glandes sébacées qui, pendant la grossesse sont plus volumineuses et plus nombreuses : les tubercules de Montgomery (Benrahhal ,2018).

La peau péri-aréolaire : elle adhère intimement à la glande par les ligaments de Cooper. Elle ne glisse pas sur les tissus sous-jacents car dépourvue de tissu adipeux sous-jacent. Elle est séparée de la glande par le muscle mamillaire, constitué essentiellement de fibres circulaires. La contraction de ce muscle sous l'influence du froid, de stimulations sexuelles, de la succion, réduit la surface aréolaire et projette le mamelon en avant, c'est le thélotisme. Le mamelon et l'aréole forment une unité, la plaque aréolo-mamelonnaire (Burtin, 2016).

I.2.b. Le comportement interne du sein

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 principal qui, après une dilatation appelée sinus lactifère, s'abouche dans le mamelon. Les canaux galactophores principaux se ramifient en canaux secondaires de petit et moyen calibre jusqu'à une unité terminale ducto-lobulaire qui comporte le galactophore terminal extra et intra-lobulaire (drainant un lobule) constituée d'acini (appelés encore canalicules terminaux). Quelle 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 (*Marcoux, 2001*).

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

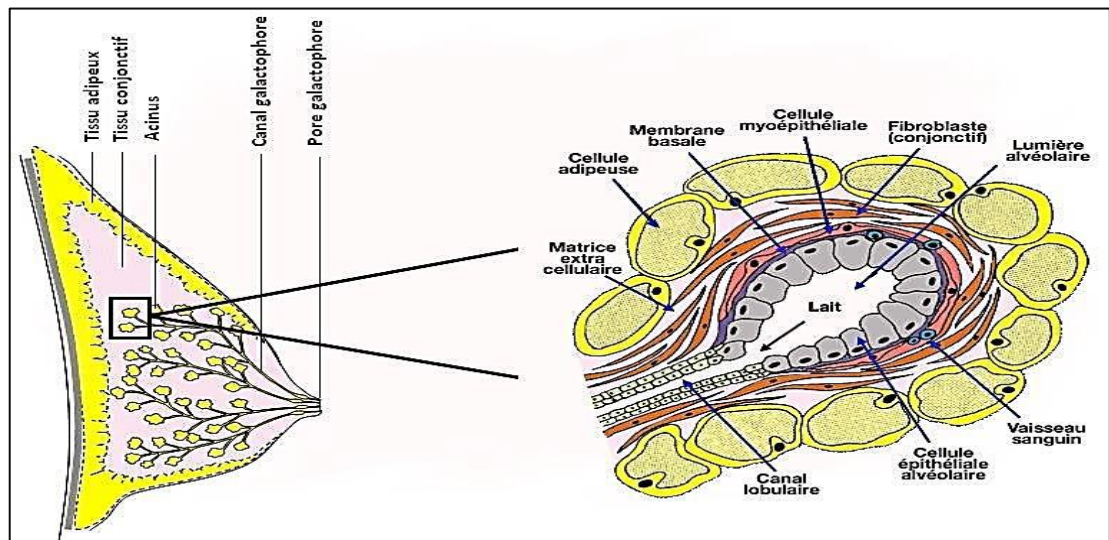


Figure I. 4: Représentation schématique d'un acinus mammaire (*Delouis, 2017*).

La différenciation entre ces deux types cellulaires a une grande importance sur le plan histologique, puisque on ne retrouve pratiquement pas de cellule myoépithéliale dans les lésions cancéreuses. Les acini sont disposés dans un tissu conjonctif lâche ou tissu palléal. Le tissu conjonctif extra lobulaire est dense et peu cellulaire et contient des amas de tissus 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 (figure II.5). 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 artério-veineuse ou lymphatique propre (Comité éditorial pédagogique de l'UVMaF. 2011).

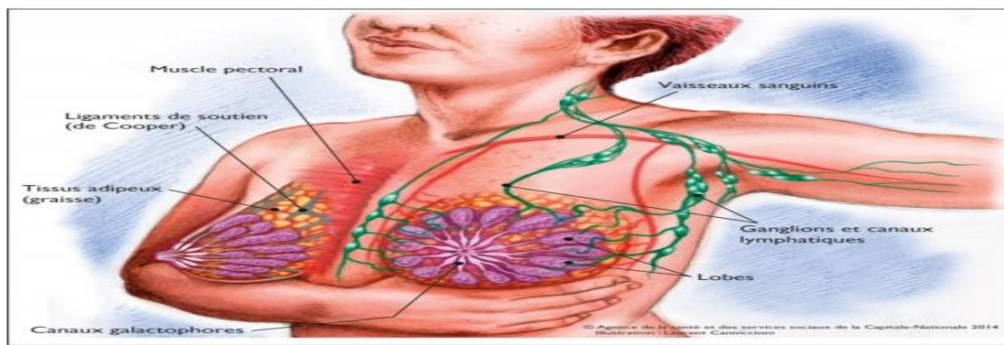


Figure I. 5 : Configuration interne de sein (Métivier, 2003).

Le sein contient aussi de nombreux vaisseaux sanguins et lymphatiques. Le système lymphatique, qui fait partie du système immunitaire, est un réseau de vaisseaux et de ganglions lymphatiques qui traversent tout le corps. Les ganglions lymphatiques du sein sont de trois groupes et jouent un rôle de filtration et de protection contre les infections (Bellel, 2018). (Figure I.6) :

- Les ganglions axillaires situés au niveau des aisselles.
- Les ganglions sus-claviculaire situés au-dessus de la clavicule
- Les ganglions sous-claviculaire ou infra-claviculaire situés au-dessous de la clavicule
- Les ganglions internes mammaires situés à l'intérieur du thorax, autour du sternum.

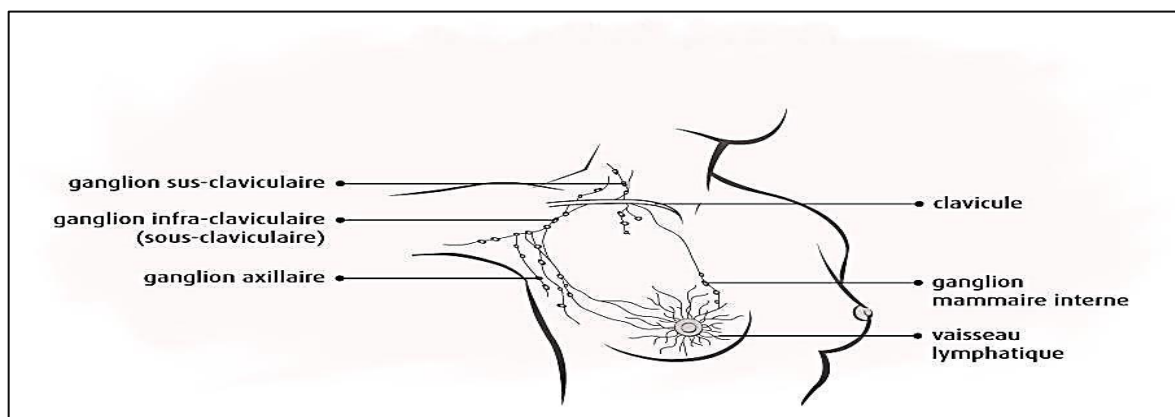


Figure I. 6 : Représentation schématique des ganglions lymphatiques du sein (Bellel ,2018).

II. Le cancer de sein

II.1. Développement du sein au cours de la vie :

Le sein possède une structure cutanée et glandulaire, puisque issu de l'ectoderme. C'est un organe dont le développement se fait de façon continue du stade embryonnaire à la ménopause.

II.1.1. Stades embryonnaire et fœtale :

A partir de la 4ème semaine : l'embryon mesure 8 mm de longueur, et sur sa face ventrale apparaissent deux crêtes mammaires, qui sont des épaissements linéaires de l'ectoderme,

elles s'étendent des creux axillaires à l'aîne. Ces crêtes vont ensuite régresser pour laisser place à 5 à 7 nodules épithéliaux de chaque côté (*Hoffmann-Cucus, 2016*).

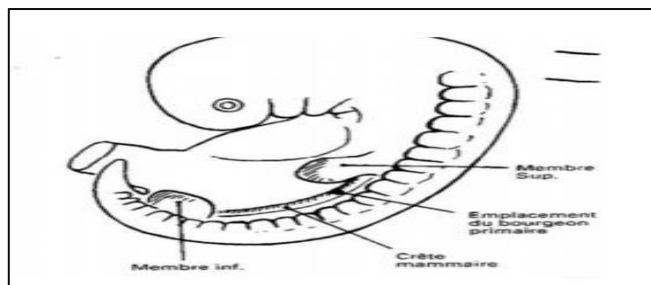


Figure I. 7 : Embryon de 04 sa (*Yahia Cherif & Tighlit, 2019*).

Entre 6ème et 8ème semaine : Seuls deux points mammaires persistent en région thoracique. Dans chaque point mammaire se formera le bourgeon mammaire primaire, qui est développé par l'enfoncement de l'épiblaste plein, dans une condensation du mésenchyme sous-jacent. Ce bourgeon présente à décrire une fossette en surface, c'est la fossette lactée future champ aréolaire, et la plaque de Langer en profondeur issu de l'épaississement des cellules cylindriques de Malpighi.

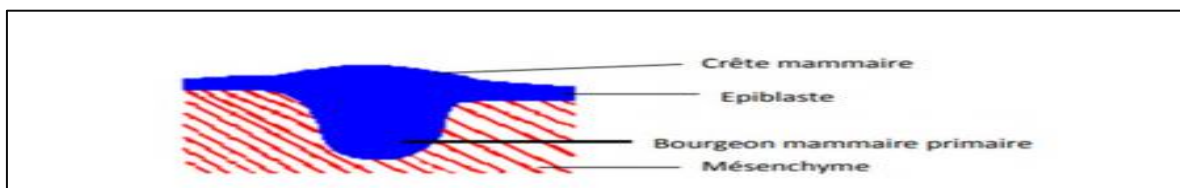


Figure I. 8 : Structure de bourgeon mammaire (*Moutari souley, 2015*).

Entre le 5ème et le 6ème mois : Le bourgeon primaire, se déprime en surface formant la cupule mammaire, et en profondeur il émet 15 à 20 bourgeons secondaires pleins (*Yahia Cherif & Tighlit, 2019*). Figure I.9

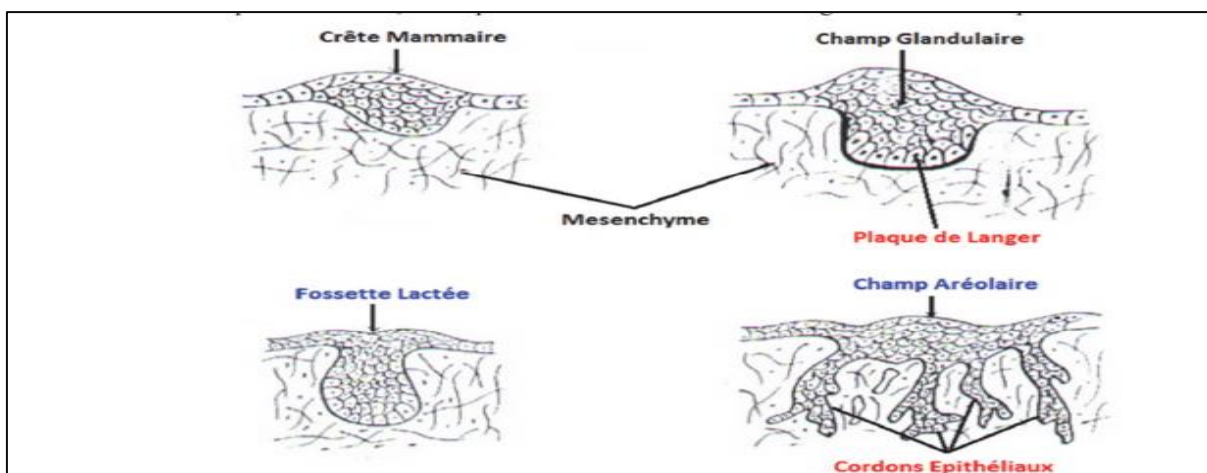


Figure I. 9 : Développement embryologique de la glande mammaire.

(*Moutari souley, 2015*).

Au 7ème mois : une lumière se creuse dans ces prolongements par destruction des cellules internes, donnant ainsi l'ébauche des canaux galactophores (Burtin ,2016). Figure I.10.

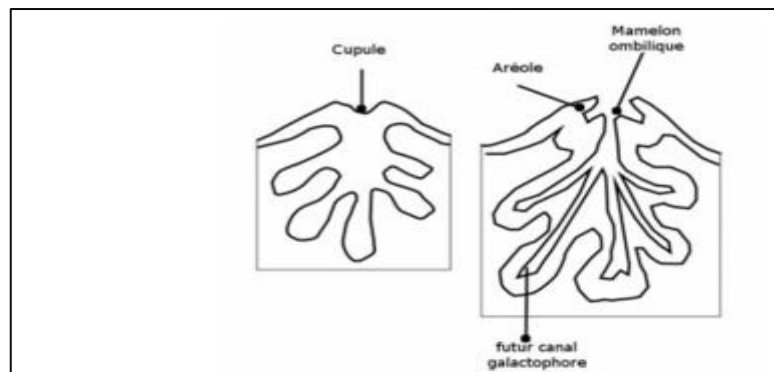


Figure I. 10 : Développement du bourgeon secondaire mammaire (Burtin ,2016).

Entre le 8ème et le 9ème mois : les ramifications progressent et les cellules externes se différencient en cellules sécrétrices et myoépithéliales. En surface, le sein représente un léger relief cutané parsemé de petits orifices où se jettent les canaux galactophores. L'aréole, entourant le mamelon, contient de nombreux bourgeons de glandes sudoripares et sébacées.

II.1.2. A la naissance :

La glande mammaire, dont l'architecture est inachevée, reste au repos jusqu'à la puberté. Elle restera à ce stade toute la vie, chez le garçon. Le tissu conjonctif commence à se développer.

2 à 3 jours après la naissance, la suppression brutale des œstrogènes maternels, provoque une crise génitale, se manifestant par une hyperpigmentation de l'aréole et du mamelon, une congestion mammaire et une sécrétion lactée transitoire (lait de sorcière) due à la ramification des canaux galactophoriques primordiaux (Hoffmann-Cucus ,2012).

II.1.3. Stade pubertaire :

En pré pubertaire, le sein subit une légère augmentation de la ramification de ses canaux galactophores et une lobulation à partir du tissu conjonctif. A la puberté, et sous l'action des hormones des premiers cycles ovulatoires, la morphologie du sein de la femme commence à se modifier, il augmente de taille par augmentation du volume du tissu mammaire et du tissu graisseux périphérique. A la surface, le mamelon fait saillie, et l'aréole s'élargit et prend une pigmentation rosée (Hoffmann-Cucus ,2012).

- Action des œstrogènes : Croissance et multiplication des canaux galactophores et des cellules adipeuses.
- Action de la progestérone : Développement des lobules et des alvéoles

II.1.4. En dehors de la grossesse et de l'allaitement :

En période d'activité génitale, la glande mammaire reste au repos. Sous l'action de la progestérone, au cours de la deuxième partie du cycle menstruel, quelques tubulo-alvéoles peuvent se développer pour involuer ensuite en l'absence de grossesse (*Yahia cherif & Tighlit, 2019*).

II.1.5. Stade de ménopause

La glande mammaire s'atrophie, mais le volume mammaire ne diminue pas toujours, compensé par le tissu graisseux périphérique qui augmente. Une ptôse mammaire est notée ainsi qu'une diminution de l'angle pariéto-mamelonnaire (*Hoffmann-Cucus, 2012*).

II.1.6. Les malformations

On observe parfois des anomalies du développement mammaire. Tel que :

- ❖ **L'athélie** est l'absence de plaque aréolo-mamelonnaire
- ❖ **L'amastie** est l'absence de glande mammaire et de plaque aréolo-mamelonnaire
- ❖ **La polymastie** est la présence de seins surnuméraires
- ❖ **La polythélie** est la présence de mamelons surnuméraires

5% des anomalies du développement mammaire se situent au niveau du creux axillaire, 94% des anomalies se situent au niveau du thorax, et 1% se situent entre le thorax et le pubis. Comme la figure I.11 les montre (*Burtin, 2016*).

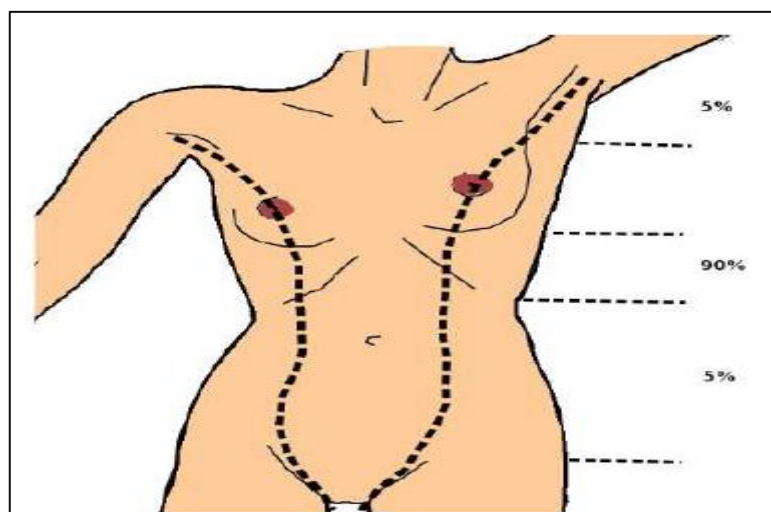


Figure I. 11 : les endroits des anomalies (*Burtin, 2016*).

Le terme de cancer du sein ne désigne que les tumeurs maligne potentiellement agressives ; du sein tandis que le terme de « tumeur du sein » design à la fois les tumeurs maligne et les tumeurs bénignes (*Guiu Lahaye, 2015*).

II.2. Les tumeurs mammaires

Tumeurs bénignes du sein

Les tumeurs bénignes du sein se développent au détriment des structures épithéliales (canaux et lobules), conjonctives (tissu fibreux et adipeux) et parfois des deux.

Selon (*Puddu, 2005*) la généralisation du dépistage du cancer du sein, que ce soit le dépistage individuel ou un dépistage de masse organisé, amène à découvrir beaucoup de lésions ou tumeurs bénignes uniquement détectable par la radiologie notamment à cause des microcalcifications qui les accompagnent tel que :

Les adéno-fibromes ou fibroadénomes

Ce sont les tumeurs bénignes les plus fréquentes. Elles apparaissent préférentiellement Chez la femme jeune entre 15 et 30 ans et est découverte le plus souvent avant 30 ans.

Ce sont des tumeurs nodulaires d'origine mixte, épithéliale glandulaire (adéno) et Conjonctive (fibrome) de tailles diverses, uniques ou multiples (*Puddu, 2005*).

Il n'y a généralement pas de récurrence après exérèse chirurgicale. Le risque de Dégénérescence ultérieure ou l'association à un cancer est rare (0,1% des fibroadénomes).

Certains régresseraient spontanément, d'autres pourraient se transformer en tumeur phyllode.

Les kystes

Les kystes sont les lésions mammaires parmi les plus fréquentes. Ils se présentent comme solitaires de grande taille ou comme kystes multiples. Ils sont remplis de liquide sécrété par les cellules d'un ou plusieurs canaux galactophores fermés (*Cottu, 2019*).

Le traitement le plus simple est l'évacuation du liquide par ponction. Ils se constituent entre 25 et 45 ans avec une prédominance autour de la quarantaine. Leur transformation maligne est rare. Ils disparaissent classiquement au moment de la ménopause (*Puddu, 2005*).

Tumeur phyllode

La tumeur phyllode représente 0,3 à 4% des tumeurs du sein chez la femme. Il existe 4 stades : du bénin (stade I) au malin (stade IV sarcome).

Il s'agit le plus souvent d'une masse bénigne molle, bosselée ou polylobée, mobile. Elle refoule les tissus avoisinants et est parfois responsable d'anomalies inquiétantes de la peau, quand elle est de grande taille. Il n'y a pas d'atteinte ganglionnaire, mais les ganglions peuvent être augmentés de taille dans 20% des cas à cause de l'inflammation (*Cottu, 2019*).

Les 3/4 des cas surviennent entre 40 et 50 ans, mais, il n'y a pas d'âge préférentiel. Elle est exceptionnelle chez la jeune fille avant 20 ans contrairement au fibroadénome, lésion strictement bénigne appartenant à la même famille des tumeurs fibro-épithéliales.

Le traitement est chirurgical, le taux de récurrence étant inversement proportionnel à la taille de la marge de sécurité enlevée autour de la tumeur (*Puddu, 2005*).

 Adénome

L'adénome est une prolifération épithéliale pure (adénome lacté chez la femme jeune avant 40 ans enceinte ou allaitante, ou adénome tubuleux). Le diagnostic est fait par l'histologie au cours d'une intervention chirurgicale. Il ne présente pas de risque de dégénérescence cancéreuse (*Benrahal, 2018*).

 Lipome

Le lipome est une prolifération bénigne, assez rare, du tissu conjonctif graisseux ; elle est entourée d'une capsule qui la limite du tissu adipeux ou fibreux normal. Il s'agit d'une masse molle et mobile ne nécessitant aucun traitement. Il ne présente pas de risque de dégénérescence cancéreuse (*Puddu, 2005*).

 Papillome intracanalalaire

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

La tumeur est soit unique et souvent rétro-mamelonnaire (papillome solitaire) soit multiple et périphérique au niveau des lobules (*Jedidi, 2010*).

Le papillome solitaire apparaît généralement après 50 ans alors que les papillomes multiples périphériques apparaissent plus tôt (40 ans). Ces derniers sont reconnus par certains auteurs comme un facteur de risque de développer un cancer du sein (*Jedidi, 2010*).

 Calcifications

Les calcifications sont composées par un dépôt de sels de calcium dans les tissus (Phosphate ou oxalate de calcium). Ces calcifications peuvent apparaître en cas de modification des sécrétions au niveau cellulaire avec une concentration plus élevée en sels calciques qui précipitent par exemple dans la lumière d'un canal ou d'un kyste (*Bouaalloucha, 2012*).

Un autre mécanisme dans la genèse des calcifications est basé sur la mort cellulaire par suite, par exemple d'une hyperplasie (prolifération cellulaire non cancéreuse). La cellule voit augmenter sa teneur en calcium, qui est fixé au niveau des mitochondries et de la membrane cellulaire. Cette dernière peut même émettre des "vésicules" chargées de calcium qui contribuent à la genèse des microcalcifications (au sens histologique, c'est-à-dire non visibles sur les clichés de mammographie) (*Puddu, 2005*).

Il s'ensuit souvent la mort cellulaire et les débris de cellules amassées, chargées de sels calciques, peuvent constituer alors les calcifications irrégulières visibles à la mammographie.

Dans ce cas les microcalcifications seront significatives d'une mort cellulaire quelle qu'en soit la cause : lésions bénignes ou malignes sous-jacentes (*Puddu, 2005*).

La taille, le nombre, la forme, la distribution et la répartition des calcifications sont très variables ; il en résulte de multiples aspects radiologiques. Par exemple, par rapport à leur taille

on parle de macrocalcifications quand elles mesurent 1mm ou plus, et de microcalcifications quand elles mesurent entre 0,1 - 0,2 à 1 mm. (Cancérologie Bourgogne.2019).

D'après (*Puddu, 2005*) les constatations radiologiques (3 ; 4) ne permettent pas d'établir avec une absolue certitude la nature maligne ou bénigne des lésions tissulaires associées aux calcifications ; on peut toutefois distinguer dans la grande variété des calcifications, 3 catégories :

- Formes dont la bénignité est à peu près sûre (calcifications rondes, punctiformes, annulaires, multiples, ou en cupules correspondent le plus souvent à des kystes, microkystes, adéno-fibromes, etc). L'âge typique d'apparition est aux alentours de 45 ans.
- Formes qui sont le plus souvent associées à des lésions bénignes, avec des réserves (calcifications fines, très étendues, poussiéreuses correspondent souvent à des Phénomènes hyperplasiques, à des modifications microscopiques fibrokystiques mais parfois à un carcinome canalaire in situ de bas grade).
- Formes suspectes de malignité (groupes de microcalcifications, plus irrégulières, grossières, branchées souvent significative d'un carcinome canalaire in situ de grade intermédiaire ou élevé).

La majorité du cancer prennent naissance dans les canaux galactophoriques ; Si la prolifération des cellules cancéreuses reste dans les canaux on parle de « cancer in situ » ou « Intra canalaire » en revanche si les cellules sortent de la paroi des canaux, on parle de « Cancer infiltrant » (*Baron, 2018*).

II.3. Les facteurs de risques

Les causes du cancer du sein ne sont pas connues, mais quelques facteurs de risque susceptibles de favoriser le développement d'un cancer ont pu être identifiés. Toutes ces données ne sont valables que sur un plan statistique et non pas individuel (*Société canadienne, 2015*).

II.3.1. L'âge

Comme pour la majorité des cancers, le risque d'en être atteinte augmente avec l'âge. L'âge médian au diagnostic est de 63 ans et l'âge médian au décès de 73 ans. Moins de 10 % des cancers du sein surviennent avant 40 ans. L'incidence augmente régulièrement jusqu'à l'âge de 65 ans au celle des pays européennes (*Lanz, 2015*).

II.3.2. Les mastopathies bénignes

Certaines mastopathies bénignes ont une propension plus grande que d'autres à se transformer en cancer. Ces lésions bénignes, dont la majorité le restera, sont bien connues des médecins qui

proposent aux femmes atteintes une simple surveillance et éventuellement un traitement chirurgical (*Lanz, 2015*).

II.3.3. L'état hormonal

Une puberté précoce ou une ménopause tardive (nombre total de cycles menstruels) peuvent favoriser la survenue d'un cancer du sein. De même, les femmes qui n'ont pas eu d'enfant ou ayant eu leur première grossesse après 30 ans, ont un risque sensiblement augmenté de développer un cancer du sein (*Freund, 2005*).

II.3.4. Alimentation, obésité et activité physique

Ces différents facteurs de risque ont un effet reconnu comme pouvant favoriser ou protéger de la survenue d'un cancer du sein. Dix-sept pour cent (17%) des cancers du sein en France sont liés à une consommation trop importante et régulière d'alcool (pour mémoire, la recommandation pour les femmes est d'un verre de vin par jour au maximum). L'augmentation du risque est proportionnelle à la quantité d'alcool consommée. Les effets de l'alcool sont encore renforcés lorsqu'ils sont associés à ceux du tabac. La faible consommation de fruits et de légumes (souvent observée avec l'obésité) est également suspectée d'augmenter le risque, alors que l'exercice physique régulier au minimum hebdomadaire est protecteur (*Lanz, 2015*).

II.3.5. Les traitements hormonaux

Pour les contraceptifs oraux (CO), de nombreuses études ont été réalisées aux Etats-Unis, avec des produits différents de ceux utilisés en France. Elles concluent à une augmentation du risque, surtout pour les femmes ayant pris des contraceptifs oraux pendant plus de 5 ans avant une première grossesse. Cependant les résultats de ces analyses sont souvent contradictoires. Selon l'étude du CIRC actualisée en 2012, les pilules combinées (oestro- progestatives) entraînent une légère hausse du risque de cancer du sein, du foie et du col de l'utérus mais protègent du cancer de l'ovaire (*Freund, 2005*).

Pour le traitement hormonal substitutif de la ménopause (THM), tous les THM n'augmentent pas de la même façon le risque de cancer du sein. Des travaux récents ont montré un sur-risque de cancer du sein chez les femmes prenant un THM oestroprogestatif. Pour le THM faisant appel aux œstrogènes seuls, des études sont encore nécessaires. Selon les experts, il faut réserver l'usage des THM sur une durée la plus courte possible, et uniquement dans l'objectif de lutter contre les troubles climatiques entraînant une qualité de vie altérée au moment de la ménopause et dans le respect des précautions d'utilisation et des contre-indications. La décision d'utilisation doit se prendre en concertation entre la femme et son

médecin traitant, après une information claire, non partisane et une évaluation des bénéfices et des risques (Société canadienne, 2015).

II.3.6. Les prédispositions génétiques

Elles sont de deux ordres :

- **Simple susceptibilité familiale** : on retrouve plusieurs cas dans la famille, mais sans transmission systématique. Il s'agit plutôt de transmission de certains facteurs de risque : hypo fécondité, tendance à avoir une mastopathie bénigne, obésité... Dans ces familles, les risques sont multipliés par 2 à 3 (*Gauthier & Dostie, 2010*).
- **Prédisposition génétique forte** : Seulement 5 à 10% des cancers du sein sont héréditaires et sont liés à une mutation génétique constitutionnelle. Le gène BRCA1 (Breast Cancer 1) et BRCA2 (Breast Cancer 2) sont ceux qui sont le plus fréquemment identifiés. Ces 2 gènes participent à la réparation des lésions subies régulièrement par l'ADN. Une mutation sur ces gènes perturbe la fonction de réparation et entraîne donc un risque accru de cancer du sein et de l'ovaire. Mais même si il y a une mutation génétique, un cancer du sein ne se développera pas systématiquement. Les risques encourus par les femmes d'une famille dans laquelle un de ces gènes prédisposant est présent dépendent du fait qu'elles ont ou non hérité du gène anormal. Si elles n'ont pas la mutation du gène, leur risque est le même que celui des femmes n'ayant pas de prédisposition au cancer du sein ; mais parmi celles qui sont porteuses d'une mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2, 7 à 8 femmes sur 10 pourront développer un cancer du sein au cours de leur vie. La découverte de ces gènes amènera à rechercher également la présence d'une tumeur de l'ovaire souvent associée et à mettre en place une surveillance spécifique (*Gauthier et Dostie, 2010*).

D'autres gènes retrouvés dans d'autres maladies (p53, CHEK2, ATM, PTEN, STK11) pourraient être également impliqués dans l'origine du cancer du sein. Cette prédisposition génétique doit être recherchée dans les deux cas suivants :

II.3.7. Facteurs familiaux :

Près de 20 à 30% des cancers du sein surviennent chez des femmes ayant plusieurs cas de cancers du sein dans leur famille.

D'après (*Bellel, 2018*) les risque est augmenté quand on trouve :

- plusieurs cancers chez des parents de 1er degré (mère, sœur, fille), surtout si le cancer survient avant 50 ans ou est bilatéral, avec un risque multiplié par 2, ou

- plusieurs cancers chez des parents de 2ème degré (grand-mère, tante, nièce) avec un risque légèrement augmenté, ou
- 2 membres de la même famille qui ont été atteints d'un cancer du côlon ou de l'ovaire, ou,
- 1 membre de la famille atteint d'un cancer du sein et d'un cancer de l'ovaire ou de plusieurs cancers différents, ou,
- 1 parent homme atteint d'un cancer du sein.

II.3.8. Facteurs individuels

Lorsqu'on trouve deux cancers dont un de l'ovaire ou un cancer du sein avant 35 ans ou un cancer des deux seins (cancer bilatéral) ou un cancer de l'ovaire à partir de 40 ans. Dans tous ces cas, une consultation génétique sera proposée avec des prélèvements sanguins pour une recherche des gènes par un laboratoire spécialisé. Ces tests ne déterminent pas si une femme a un cancer mais peuvent déterminer si elle a hérité d'une mutation BRCA1 ou BRCA2. En cas de confirmation du risque, ces patientes feront l'objet d'une surveillance particulièrement étroite pour dépister les signes avant-coureur d'un cancer et elles seront informées des possibilités de réduire leur risque (*Bellel, 2018*).

III. Dépistage

Avant de traiter un cancer du sein, encore faut-il l'avoir diagnostiqué. À l'heure actuelle, il a été démontré que le dépistage par mammographie chez les femmes âgées entre 50 et 69 ans réduisait le taux de mortalité par cancer du sein. Lorsqu'une mammographie de dépistage est positive, il y a anamnèse et un examen clinique du sein est effectué par le médecin. Les ganglions axillaires et supra-claviculaires sont aussi examinés. Ensuite, la patiente passe une mammographie de diagnostic, qui comporte plus d'incidences que la première, une compression focalisée sur le site d'intérêt et un agrandissement de la région atteinte (*Moller Jensen, 2004*).

Chaque lésion est décrite selon l'échelle de classification radiologique suivante :

- Bénigne, le cancer n'en est pas la cause.
- À risque faible : moins de 2 % de probabilité de cancer.
- À risque intermédiaire : de 2 % à 10 % de probabilité de cancer.
- À risque élevé : plus de 10 % de probabilité de cancer.

Il n'y aura pas d'investigation plus poussée dans le cas de lésions bénignes (kyste, mastose, fibroadénome, etc.). Par contre, s'il y a un risque faible de cancer, la patiente sera soumise à des mammographies périodiques ainsi qu'à un examen clinique six mois et un an après la

mammographie initiale. Si tout est normal, ces examens seront répétés de 2 à 3 ans plus tard. Pour un risque de cancer intermédiaire ou élevé, une biopsie est effectuée. Elle se fait à l'aide d'une simple aiguille, guidée par une technique d'imagerie ou de façon chirurgicale selon l'importance de la lésion, sa position dans le sein et le risque (*Moller Jensen, 2004*).

IV. Classification de cancer de sein

IV.1. Classification histologique

IV.1.a. Cancers in situ

On reconnaît deux formes de cancer in situ : le carcinome canalaire in situ (CCIS) et le carcinome lobulaire in situ (CLIS) actuellement dénommé néoplasie lobulaire in situ (NLIS).

- **Le CCIS**

Est le plus fréquent parmi les formes de carcinomes non infiltrant ; il représente 3-4% des cancers asymptomatiques et 17% des cancers détectés à la mammographie.

Il s'agit d'une lésion précancéreuse dont les cellules néoplasiques restent confinées à l'intérieur du galactophore. Le CCIS se distingue du carcinome infiltrant par l'absence d'effraction de la membrane basale sur laquelle il repose et qui le sépare du tissu conjonctif et des vaisseaux lymphatiques et sanguins. Il n'y a donc pas d'envahissement du tissu conjonctif raison pour laquelle on parle de lésion précancéreuse (*Cottu, 2019*).

Cependant un cancer in situ présente un risque élevé de devenir infiltrant ; ses cellules risquent en effet à tout moment de rompre et de traverser la membrane basale.

Il n'évolue pas toujours vers une forme infiltrant et parfois stagne ou éventuellement régresse. Plusieurs études ont déterminé le risque d'évolution d'un CCIS vers un cancer invasif en L'absence de traitement à peu près un tiers des femmes ont développé un cancer du sein invasif dans le même sein durant un suivi de 10-18 ans (*Cottu, 2019*).

D'après (Manuel de Prise en Charge Du Cancer du Sein, 2016) Plusieurs classifications histologiques du CCIS existent et sont basées sur le grade nucléaire, la présence de nécrose et la polarisation cellulaire. La plus couramment utilisée est celle décrite par Van Nuys (2002) selon laquelle 3 catégories sont définies :

- 1- CCIS de haut grade nucléaire (Grade I)

Cellules à noyaux irréguliers, pléomorphes avec ou sans nécrose cellulaire.

- 2- CCIS de bas grade nucléaire (Grade III)

Cellules à noyaux monotones réguliers ou légèrement pléomorphes sans nécrose.

- 3- CCIS de grade nucléaire intermédiaire (Grade II)

Cellules à noyaux monotones réguliers ou légèrement pléomorphes avec nécrose, en général focal, non étendue.

Il n'y a pas actuellement de vrai consensus entre les anatomopathologistes pour différencier une hyperplasie atypique et un CCIS de bas grade. Certains auteurs estiment qu'une lésion qui ne mesure pas plus de 2-3 mm devrait être considérée comme une hyperplasie atypique et non pas comme un carcinome in situ de bas grade (Manuel de Prise en Charge Du Cancer du Sein, 2016)

- **Le néoplasie lobulaire in situ (NLIS)**

Il se développe à partir des lobules, il n'infiltré également pas le tissu conjonctif mais peut se propager dans les canaux extra-lobulaires.

Est beaucoup moins fréquent que le CCIS ; il représente 0,5% des cancers asymptomatiques et 1% des cancers détectés à la mammographie. Cette lésion est souvent une découverte microscopique fortuite dans un fragment de tissu mammaire réséqué pour une autre raison. Le CLIS évolue plus souvent vers une forme invasive (Alexandru 2018).

Seulement 15 à 20% des femmes avec un diagnostic de NLIS développent un cancer invasif dans le même sein ou dans le sein controlatéral (cancer dans l'autre sein), raison pour laquelle elle est plutôt considérée comme un facteur de risque bilatéral (Schnitt, 2003).

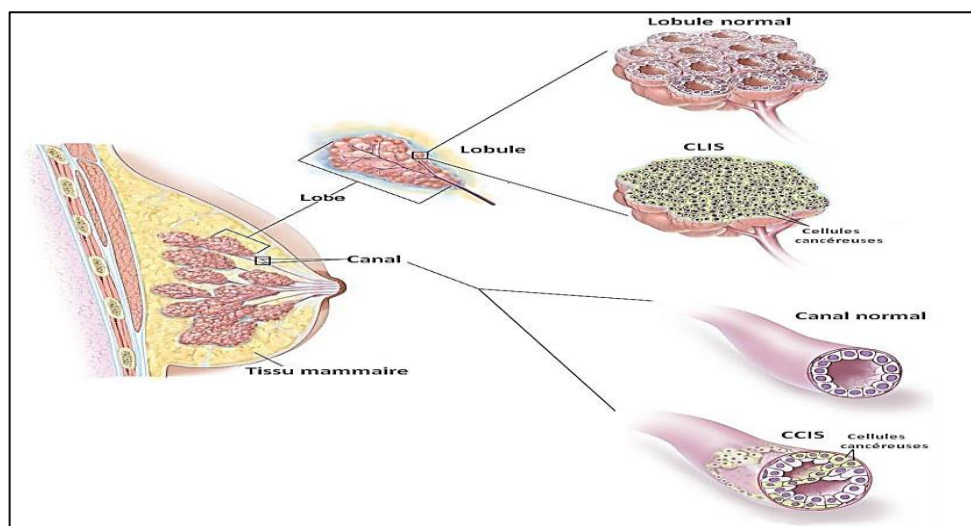


Figure I. 12: Représentation d'un CCIS et d'un CLIS (Schnitt, 2003).

IV.1.b. Les cancers infiltrants

Les cancers infiltrants sont composés par des cellules qui rappellent celles des canaux galactophores ou des lobules et sont alors définis respectivement comme canaux (forme la plus fréquente) et lobulaires.

L'invasion est le principal signe de malignité d'une tumeur : celle-ci déborde son siège d'origine (la forme in situ) pour s'étendre dans les tissus voisins et éventuellement à distance (métastase).

Ce caractère infiltrant traduit la perte des propriétés habituelles d'une cellule.

Normalement les cellules épithéliales adhèrent les unes aux autres ainsi qu'à la membrane basale du canal galactophore (*Guiu Lahaye, 2015*).

Au-delà elles pénètrent dans les vaisseaux lymphatiques et sanguins pour suivre la circulation, migrer dans tout le corps et fonder à distance des colonies secondaires ou métastases.

Pour les épithéliums normalement bordés par une membrane basale et pour les carcinomes qui en dérivent, cette membrane est le premier obstacle à franchir avant de devenir invasifs.

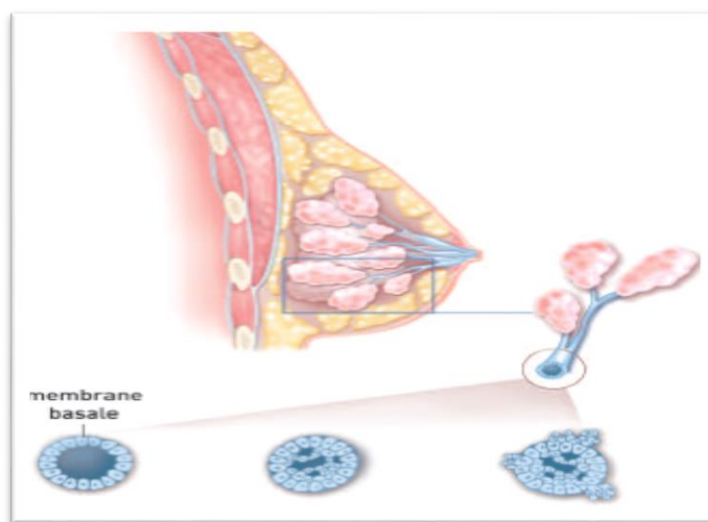


Figure I. 13 : Carcinome infiltrant (société canadienne, 2015).

Le carcinome canalaire invasif (CCI)

Le carcinome canalaire invasif est, de loin, le cancer du sein le plus fréquent : il représente environ 70 % de tous les cancers du sein. Le carcinome canalaire invasif se développe à partir des cellules des canaux galactophores. Les cellules cancéreuses franchissent la paroi du canal, forment des nodules et infiltrent le tissu voisin (*Guiu Lahaye, 2015*).

❖ Le carcinome lobulaire invasif (CLI)

Cette forme de cancer du sein se développe à partir des cellules des lobules. Les carcinomes lobulaires invasifs représentent 10 à 15 % des tumeurs du sein. Ils sont fréquents dans les seins où le tissu conjonctif est dense. Le carcinome lobulaire invasif est souvent difficile à déceler sur la mammographie, et il ne devient palpable qu'à partir de deux centimètres environ.

Le carcinome lobulaire invasif touche plus fréquemment les deux seins que le carcinome canalaire invasif. Il est aussi plus souvent multifocal ou multicentrique (plusieurs foyers cancéreux dans le même sein) (INCa, 2013).

❖ **Maladie de Paget du mamelon** : Autre carcinome rare, ce type affecte la peau du mamelon. En effet, des cellules cancéreuses développent à partir de l'épiderme du mamelon. Cette maladie se manifeste par une plaque eczémateuse associant croûtes et rougeur. La plupart des personnes atteintes de la maladie de Paget ont également

souvent une ou plusieurs tumeurs dans le même sein, généralement un carcinome canalaire in situ ou infiltrant (INCa, 2013).

Les carcinomes mammaires chez l'homme sont les mêmes que chez la femme avec une prédominance pour le carcinome intra-canalaire in situ (Ligue suisse contre le cancer, 2015).

❖ Les autres types histologiques de cancers du sein : voir annexe 01

IV.2. Classification TNM

Tableau I. 1: Classification TNM de cancer (Ligue suisse contre le cancer, 2015)

T correspond à tumeur ; on exprime la taille et l'extension de celle-ci en utilisant des chiffres de 0 à 4	N correspond aux ganglions lymphatiques régionaux (nodes en anglais) ; font partie de cette catégorie les ganglions lymphatiques de l'aisselle (ganglions axillaires) et ceux de la région de la clavicule et du sternum. On peut préciser l'anomalie au moyen des lettres minuscules a, b, c et d. Exemple : pN1a = au moins une métastase dans les ganglions lymphatiques mesure plus de 2 mm	M correspond aux métastases dans les ganglions lymphatiques en dehors des creux axillaires, de la région de la clavicule et du sternum ainsi qu'aux métastases dans d'autres organes.
T0 aucun signe de tumeur.	pN0 pas de tumeur dans les ganglions lymphatiques régionaux.	M0 absence de métastases à distance.
Tis tumeur in situ (CCIS) ; modification tissulaire non invasive, limitée aux cellules superficielles d'un canal galactophore.	pN1 cellules cancéreuses dans 1 à 3 ganglions lymphatiques, par exemple dans le creux axillaire.	M1 présence de métastases. Une abréviation peut préciser la localisation des métastases (par ex. :M1PUL) OSS = dans les os (osseuses) PUL = dans les poumons (pulmonaires) HEP= dans le foie (hépatique)
T1 tumeur jusqu'à 2 cm ; la taille de la tumeur peut être précisée avec les lettres minuscules a, b et c. Exemple : pT1a = jusqu'à 0,5 cm.	pN2 cellules cancéreuses dans 4 à 9 ganglions lymphatiques, par exemple dans le creux axillaire.	mi micrométastase (petite métastase de taille microscopique).
mi carcinome micro-invasif (infiltration visible uniquement au microscope).	pN3 cellules cancéreuses dans 10 ganglions ou plus de l'aisselle, de la région de la clavicule ou du sternum.	

T2 tumeur de 2 à 5 cm.	sn ganglion sentinelle. Exemple : pN0sn = le ganglion sentinelle n'est pas atteinte.	
T3 tumeur de plus de 5 cm.	mi micrométastase : petites métastases microscopiques (0,2 mm à 0,2 cm) dans les ganglions lymphatiques.	
T4 tumeur de toute taille ayant envahi (= infiltré) la paroi thoracique et/ou la peau ou de nature inflammatoire ; l'emploi de lettres minuscules de a à d permet de préciser l'anomalie. Exemple : pT4d = carcinome inflammatoire	L1, V1 présence de cellules cancéreuses dans les vaisseaux lymphatiques (L) ou sanguins (V, invasion veineuse).	

p signifie que le résultat a été confirmé par l'analyse du prélèvement de tissu (analyse histopathologie). Cette classification définitive ne peut généralement être faite qu'après l'opération. On met alors un p minuscule devant le résultat, par exemple pT1, pN1. En l'absence d'analyse histopathologie, on remplace le p par un c (examen clinique) (*Ligue suisse contre le cancer, 2015*).

IV.3. La classification en stades de l'UICC

Sur la base des indications précédentes, on peut procéder à la classification en stades (stadification) (*Ligue suisse contre le cancer, 2015*).

Tableau I. 2: Représente la classification en stade de progression

Stade	Tumeur	Adénopathie	Métastase
0	Tis	N0	M0
IA	T1 (y compris T1mi)	N0	M0
IB	T0, T1	N1mi	M0
IIA	T0, T1 T2	N1 N0	M0 M0
IIB	T2 T3	N1 N0	M0 M0
IIIA	T0, T1, T2 T3	N2 N1 N2	M0 M0
IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
IIIC	Tous T	, N3	M0
IV	Tous T	Tous N	M1

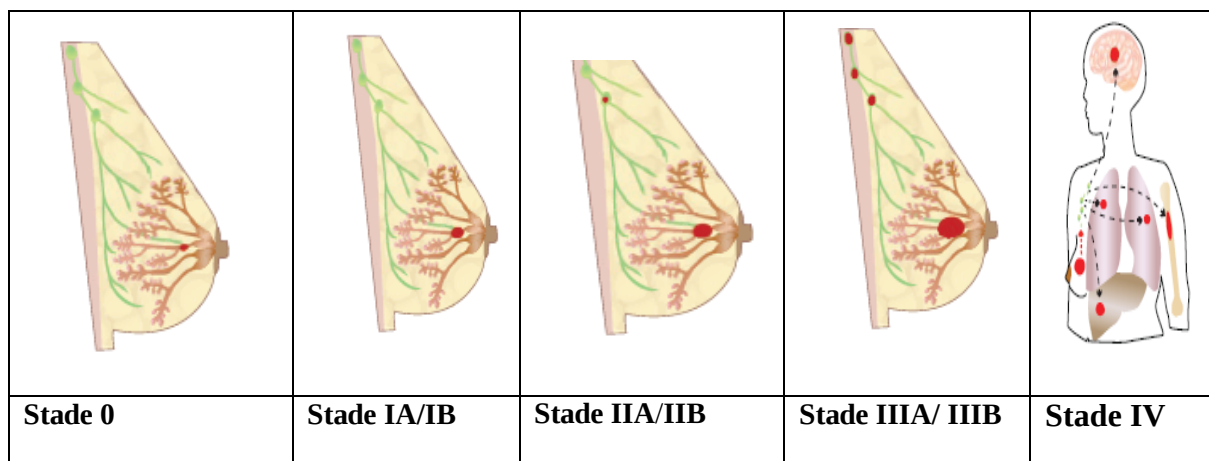


Figure I. 14: Schéma représente les stades de métastases (*Ligue suisse contre le cancer, 2015*).

V. Les symptômes

Les femmes, dès le début de leur vie sexuelle, doivent réaliser chaque année un examen gynécologique. La palpation des seins doit faire partie de cet examen. En raison de sa situation anatomique, le sein est facile à palper, surtout s'il est de volume moyen ou petit (*Hoffmann-Cucus, 2012*).

Toute anomalie récente, telle que décrite ci-après, doit également attirer l'attention et justifie une consultation rapide pour des examens complémentaires éventuels :

- une fossette ou une ride creusant la surface du sein,
- un aspect de "peau d'orange",
- une déformation du mamelon le rétractant vers l'intérieur,
- un aspect eczémateux du mamelon, qui devient rouge, croûteux ou érodé,
- un écoulement du mamelon, surtout s'il est sanglant ou noirâtre.

VI. Diagnostic

Par « Diagnostic » l'on désigne la démarche destinée à identifier la maladie à l'origine d'un symptôme ou d'un signe déterminant la consultation médicale.

Après la manifestation initiale reconnue par la patiente, le processus diagnostique est souvent complexe. Entre la reconnaissance d'une plainte par la patiente et la première consultation médicale s'écoule un délai qualifié de retard diagnostique. Ce dernier est préjudiciable à la précocité d'action qui conditionne le pronostic. Les causes d'un tel délai sont matérielles, socioéconomiques, psychologiques ou une inadéquate prestation du thérapeute consulté. Mais la vitesse avec laquelle la patiente consulte un médecin dépend surtout de la gêne de l'anomalie observée : la consultation est plus rapide par exemple dans le cas de lésion palpable. Une douleur marque quant à elle rarement le début d'un cancer (*Morel, 2008*).

En cas de lésion **palpable**, même s'il est vrai que la majorité des masses ne sont pas cancéreuses, il faut toujours envisager le diagnostic de malignité. Aussi, dès que l'on décèle la présence d'une masse ou une modification suspecte de la consistance ou de la résistance dans une région du sein, il faut prendre une série de décisions qui ont pour objet d'affirmer ou d'infirmer le diagnostic de cancer (Cancérologie Bourgogne, 2019).

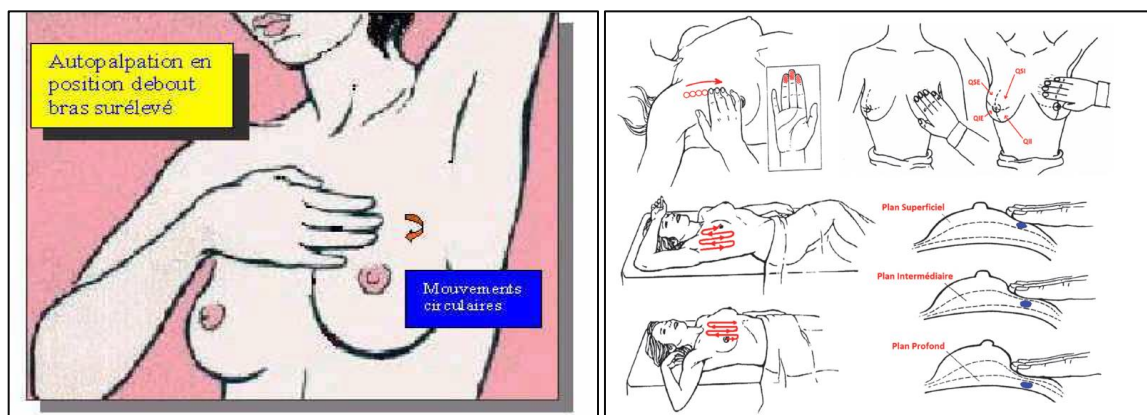


Figure I. 15 : Autopalpation et les positions de palpation de sein (Morel, 2008).

Masse au niveau du sein ou modification suspecte de la consistance du tissu mammaire. Le diagnostic sera posé principalement sur base des résultats des techniques suivantes :

- ❖ Examen clinique (anamnèse, inspection et palpation)
- ❖ Mammographie
- ❖ Echographie
- ❖ Biopsie (ponction à l'aiguille fine ; microbiopsie ; macrobiopsie ; biopsie chirurgicale)
- **L'anamnèse** vise à déterminer la date de découverte de la masse et les modifications éventuelles qui ont été observées depuis l'apparition de la lésion. On veillera en outre à préciser les antécédents personnels de biopsie ou de cancer du sein de la patiente. Il convient enfin de consigner les facteurs de risque de cancer du sein, mais la présence ou l'absence de tels facteurs ne devrait pas influencer sur la décision de pratiquer des examens complémentaires (Cancérologie Bourgogne 2019).
- **L'examen physique**, inspection et palpation, a pour objet de rechercher les signes qui permettent de différencier les masses malignes des tumeurs bénignes. Une masse suspecte à l'examen clinique appelle des investigations complémentaires. Le choix de la prochaine étape (mammographie, échographie ou ponction à l'aiguille fine) sera fonction de l'âge de la femme, de la nature de la masse, de la disponibilité et de la fiabilité des techniques diagnostiques à l'échelle locale et de la préférence du médecin :
- **La mammographie** est l'examen radiologique de base qui permet d'analyser la structure mammaire. Elle est indiquée devant toute anomalie clinique. Cette

Radiographie, associée à une échographie, permet souvent de préciser la nature de la masse et de déceler, dans l'un ou l'autre sein, des lésions occultes à l'examen clinique. Les techniques ont largement progressé et les doses d'irradiation délivrées lors d'un examen sont minimales. Plusieurs clichés sont réalisés, avec un éventuel grossissement de la zone suspecte. Les lésions, bénignes et malignes, se présentent à la mammographie sous forme d'opacités qui se différencient par rapport à la forme, aux bords et à la densité (Moller Jensen O. 2004).

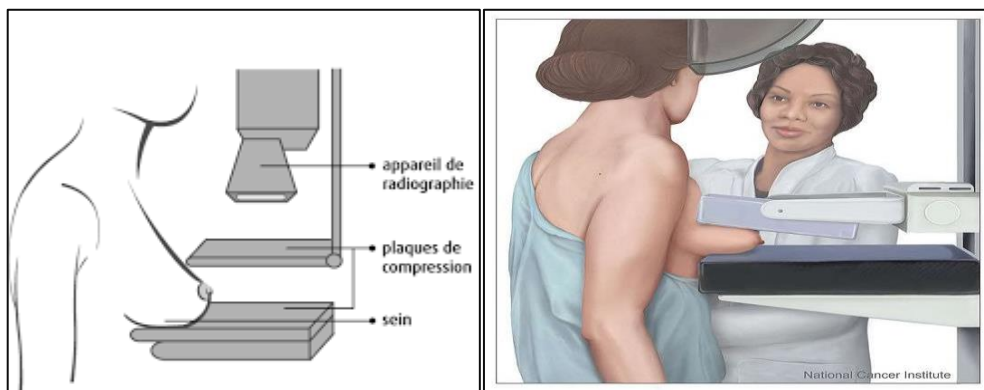


Figure I. 16 : Réalisation d'une mammographie (Cottu, 2019).

Tableau I. 3: Classification mammographie ACR (ACR BI-RADS, 2014)

ACR 0	L'évaluation mammographie est incomplète : ► nécessite une évaluation additionnelle (ou complémentaire) en imagerie et/ou les mammographies antérieures pour comparaison
ACR 1	Normal
ACR 2	Constatations bénignes
ACR 3	Anomalie probablement bénigne (- de 2 % de risque de malignité) : ► proposition d'une surveillance initiale à court terme
ACR 4	Anomalie suspecte : ► une biopsie doit être envisagée
ACR 4A	Valeur Prédictive Positive Faible (2-10 %)
ACR 4B (10-50 %)	Valeur Prédictive Positive Intermédiaire
ACR 4C	Valeur Prédictive Positive Forte (>50 %)

ACR 5	Haute probabilité de malignité $\geq 95\%$: ► une action appropriée doit être entreprise (presque certainement malin)
ACR 6	Résultat de biopsie connu : ► malignité prouvée : une action appropriée doit être entreprise.

- **L'échographie** est un précieux examen complémentaire à la mammographie, surtout en cas de seins denses à la mammographie. Elle permet parfois de différencier les lésions bénignes des lésions malignes.

Si un doute raisonnable subsiste sur la nature bénigne de la masse, il faut pratiquer une biopsie.

- **cytobiopsie**, fine prélève du matériel cellulaire en vue de l'examen cytologique permettant au cytologiste de caractériser la lésion. La biopsie à l'aiguille (microbiopsie) recueille un fragment de tissu (carotte) destiné à l'étude histologique. Ces prélèvements peuvent être guidés par des guidée par des techniques d'imagerie (mammographie ou ultrasons). Contrairement à ce qu'on a cru longtemps, une biopsie ne réalise qu'un traumatisme minime au niveau de la tumeur et ne favorise pas une dissémination métastatique des cellules cancéreuses. Elle doit être faite avec précaution mais n'est pas dangereuse pour la patiente (*Jmors, 2013*).

L'innocuité de la technique par **ponction à l'aiguille fine** et la rapidité de lecture sont les principaux atouts. L'inconvénient majeur est la quantité de matériel prélevé indéterminée la macrobiopsie susceptible de fournir une sensibilité et spécificité meilleures que la biopsie à l'aiguille fine (*Jmors, 2013*).

Cette technique a aussi l'avantage de fournir des échantillons de tissu suffisamment importants pour un diagnostic histologique ($\approx 80-100$ mg). La précision du prélèvement sous guidance d'image reste toutefois encore un problème crucial.

Il s'agit d'un système d'aiguilles adaptées sur un module de prélèvement. Le mode de prélèvement permet la réalisation de 2 ou 3 tours successifs de biopsies en laissant l'aiguille en place. Grâce à son système d'aspiration (par le vide), le Mammotome® autorise des prélèvements assez importants : 95 mg avec une aiguille de 11 Gauge et 35-40 mg pour une aiguille de 14 Gauge contre seulement 20 mg pour une microbiopsie au pistolet automatique avec une aiguille de 14 Gauge. L'aiguille peut en outre être guidée par la mammographie et par l'échographie (*Jmors, 2013*).

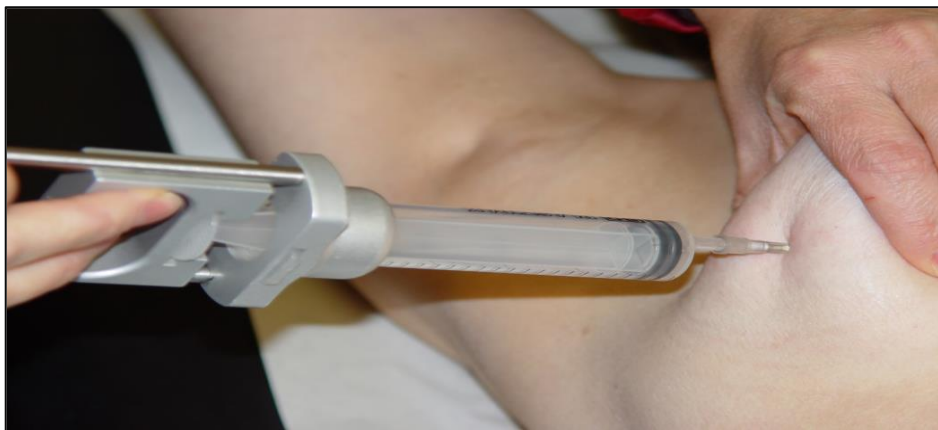


Figure I. 17 : cytoponction mammaire à l'aiguille (biopsie) (Cottu, 2019).

VII. Pronostic

Le pronostic est une estimation de l'évolution probable d'un cancer du sein, telle que sa propagation ou sa récurrence. Il permet également d'évaluer la réaction des sujets atteints aux traitements ainsi que leur taux de survie. De nos jours, la sélection des patients à haut risque de métastase ou de récurrence est basée sur des facteurs pronostiques cliniques et pathologiques, tels que l'âge, le statut ménopausique, la taille, le stade, le grade et le type de la tumeur, ainsi que l'état des ganglions lymphatiques. Les médecins se basent également sur le statut de certains récepteurs et protéines (Mansouri, 2016).

VII.1. Statut des récepteurs hormonaux

Le statut de ces récepteurs est un facteur pronostique qui permet aux médecins de comprendre le comportement des cellules cancéreuses et la réaction de certains cancers du sein à l'hormonothérapie ou à d'autres traitements. En effet, les tumeurs dont les récepteurs d'œstrogène et de progestérone sont négatifs (ER-) et (PR-), sont plus agressives, plus susceptibles de se propager, et résistent probablement à l'hormonothérapie (Le corgne, 2016).

VII.2. Statut de HER2

HER2 pour (Human Epidermal growth factor Receptor 2) est un récepteur d'activité tyrosine kinase, codé par le proto-oncogène *HER2 (c-erbB2)* et est présent à la surface des cellules normales. Il est impliqué dans la transmission des signaux de croissance intervenant donc dans la régulation de la croissance et de la différenciation cellulaire. L'amplification du gène *HER2* a pour conséquence une surexpression du récepteur HER2. Cette surexpression est retrouvée dans plusieurs types de tumeurs et conduit à une stimulation incontrôlée de la prolifération cellulaire. Ces tumeurs sont donc appelées HER2+, elles sont plus agressives et se propagent plus rapidement que les tumeurs qui ne surexpriment pas HER2. Les cancers du sein HER2+ ne réagissent généralement pas à l'hormonothérapie (Le corgne, 2016).

VIII. Traitement de cancer de sein

VIII.1. Chirurgie

Si un diagnostic de cancer du sein est établi, une recherche de la thérapie optimale doit suivre immédiatement, car la mortalité tous stades confondus est d'environ 50 % à 10 ans et, selon les sous-groupes, l'évolution peut être très rapide (*Métivier, 2003*).

VIII.1.a. Mastectomie

Le sein étant un organe externe, la première réaction au cancer du sein a été de l'enlever pour tenter d'empêcher la progression de la maladie. Ainsi, de la fin des années 1800 jusqu'à la fin des années 1940, c'est l'intervention de Halsted qui a servi de référence au traitement du cancer du sein. Elle consiste à enlever toute la glande mammaire ainsi que les pectoraux. Elle est accompagnée d'une lymphadénectomie axillaire et c'est une intervention chirurgicale qui laisse des séquelles fonctionnelles et esthétiques importantes, (*Métivier, 2003*) comme la montre la figure I.18.



Figure I. 18: Mastectomie de Halsted (*Métivier, 2003*).

VIII.1.b. Tumorectomie

Vers 1948, Patey a mis au point une technique plus conservatrice, la mastectomie radicale modifiée, qui conserve les muscles pectoraux. Un curage +axillaire est tout de même effectué, mais en respectant le plan musculaire des pectoraux, ce qui donne un meilleur résultat, tant esthétique que fonctionnel, (*Monge et al. ,2006*) tel que montré à la (figure I.19).

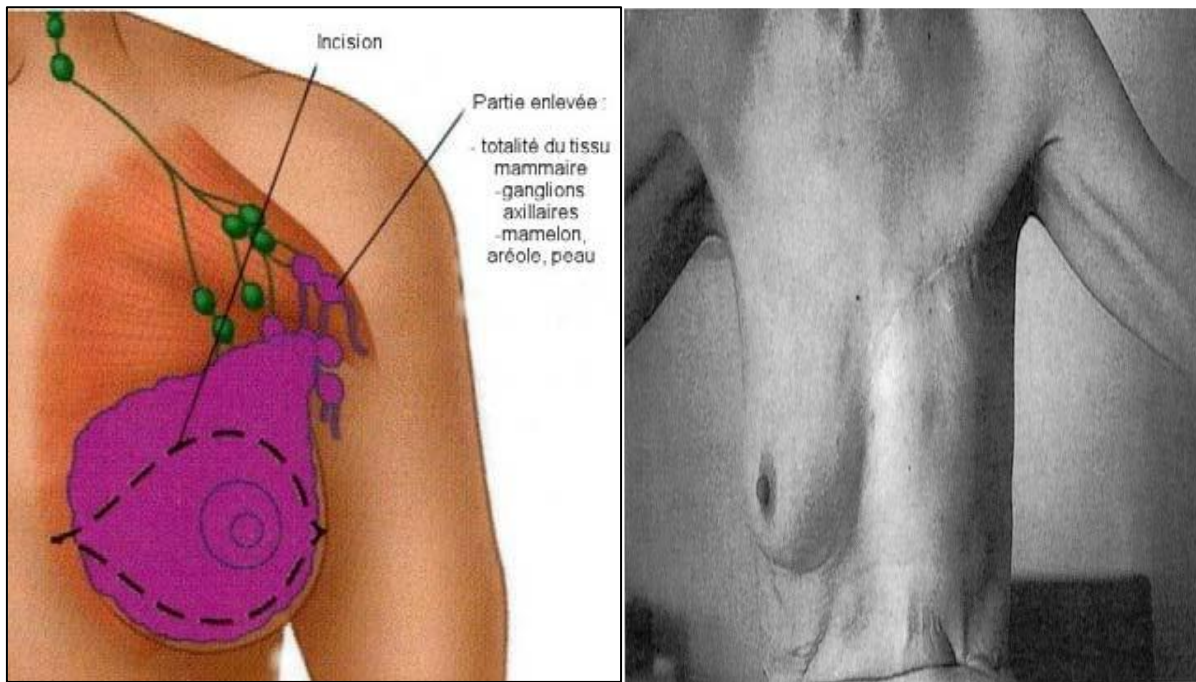


Figure I. 19 : Intervention de patey, mastectomie radicale modifiée (*Monge et al. 2006*).

Ensuite, lorsque la radiothérapie eût montré son efficacité, la chirurgie est devenue beaucoup plus conservatrice, l'ablation de la tumeur suivie de radiothérapie prenant la place de la mastectomie totale. Cette technique, la tumorectomie (figure I.20), est devenue de plus en plus populaire suite à la parution de nombreux travaux montrant que la survie était identique chez les groupes traités par mastectomie ou par tumorectomie suivie de radiothérapie (*Benrahhal, 2018*).

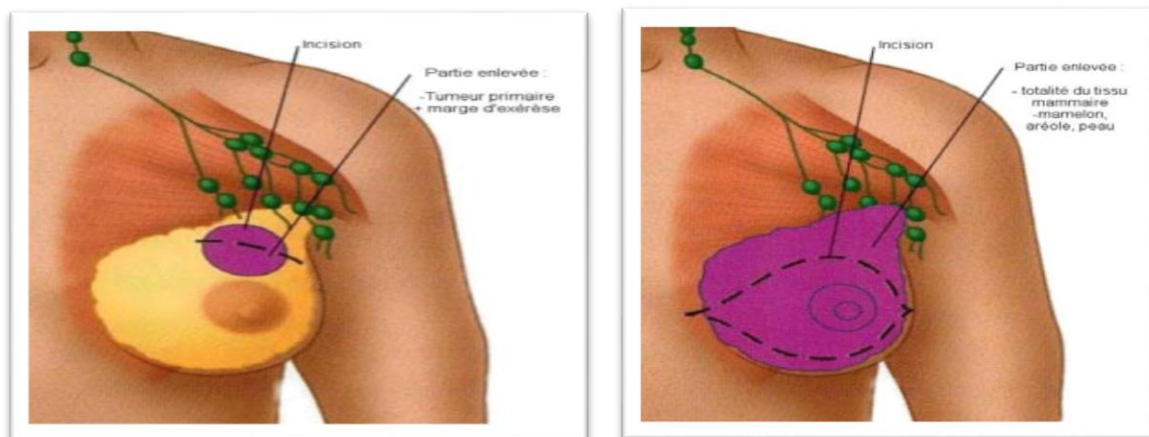


Figure I. 20 : Mastectomie simple et tumorectomie (*Benrahhal, 2018*).

Évidemment, ce type de traitement ne convient pas à tous les cancers du sein, mais il est devenu une référence pour les formes de cancers opérables d'emblée, pour les tumeurs peu volumineuses, unifocales et situées à une certaine distance du mamelon. En principe, tant qu'une tumeur ne s'étend pas au-delà du sein, rien n'empêche une tumorectomie. Elle peut

aussi être pratiquée sur une tumeur localisée au centre du sein, si les ganglions axillaires sont atteints ou si la patiente a des prothèses mammaires. Cependant, il faut tenir compte de la taille de la tumeur par rapport à la taille du sein afin d'éviter des résultats esthétiques médiocres. Une marge d'exérèse minimale de 1 cm est nécessaire autour de la tumeur. Ainsi, il est possible d'enlever une grosse tumeur dans un sein volumineux, mais pas dans un petit sein car le résultat esthétique ne serait pas satisfaisant (*Métivier, 2003*).

Entre la mastectomie totale et la tumorectomie, se trouvent des chirurgies intermédiaires : zonectomie ou segmentectomie, quadrantectomie et pyramidectomie. La zonectomie ou segmentectomie est une notion floue employée quand la lésion enlevée était impalpable. La quadrantectomie enlève un quadrant entier, surtout lorsque la maladie est galactophorique et limitée à un quadrant (*Métivier, 2003*).

En réalité, le quadrant complet est rarement enlevé pour des raisons esthétiques. La pyramidectomie enlève une pyramide de tissus, la base étant pectorale, dans les cas d'écoulements anormaux des canaux galactophores.

Finalement, lors de la tumorectomie, un curage ganglionnaire au niveau axillaire est pratiqué en guise d'examen. Ce n'est pas un traitement, il sert plutôt à mieux décider de l'orientation thérapeutique à prendre. Dans le cas des ganglions axillaires, les 10 à 15 premiers ganglions, correspondant aux deux premiers étages de la série, sont enlevés. En principe, l'envahissement des ganglions se fait de bas en haut sans sauter de relais ; nul besoin de pousser l'examen à plus de ganglions si les premiers sont intacts. Sur ce principe est basée la technique des ganglions sentinelles, qui consiste à enlever seulement de 1 à 5 ganglions, ce qui réduit les risques d'effets secondaires associés à l'évidement axillaire. Les ganglions de la chaîne mammaire interne, quant à eux, ne sont que très rarement enlevés, la radiothérapie étant habituellement prescrite lorsque ces ganglions sont atteints (*Métivier, 2003*).

D'après (*Métivier, 2003*) bien que la mastectomie ne soit plus le traitement de référence de nos jours, elle est recommandée dans plusieurs conditions :

- Risque élevé de récurrence locale : présence de plusieurs tumeurs primaires ou si des calcifications étendues à tout le sein et de type malin ont été décelées à la mammographie.
- Tumorectomie impossible en raison de la taille de la tumeur par rapport à la taille du sein ou tumorectomie n'ayant pas permis d'obtenir des marges d'exérèse saines.

VIII.2. Radiothérapie

La radiothérapie est un traitement locorégional des cancers. Elle consiste à utiliser des rayonnements (on dit aussi rayons ou radiations) pour détruire les cellules cancéreuses en bloquant leur capacité à se multiplier (*André, 2007*).

Les rayons X ont été découverts par le physicien allemand Röntgen en 1895. Les premières applications sont liées à la capacité de ces rayons à traverser le corps tout en étant plus ou moins freinés selon les tissus traversés. Les applications en sont la radioscopie et la radiographie dans le cadre du diagnostic médical (*Gras, 2015*).

D'après (*Gras, 2015*) les radiations ionisantes comprennent :

- Les rayonnements électromagnétiques (photons) de haute énergie (rayons X, rayons gamma) qui ont la capacité de traverser aisément les tissus humains et de déposer leur énergie en profondeur ;
- Des particules chargées (électrons, atomes ionisés) ou non chargées (neutrons) animées d'une vitesse élevée, du même ordre de grandeur que celle de la lumière.

Principe

Etant donné qu'un organisme vivant est constitué de 80% d'eau, cette dernière est la cible privilégiée de l'action des rayonnements. Les effets biologiques qui en découlent résultent donc pour la majeure partie d'entre eux, des interactions sur les molécules d'eau. De plus, il est connu depuis Curie et Debierne (1901), que les rayonnements décomposent l'eau formant alors des radicaux libres. On appelle radical libre un atome ou une molécule qui comprend un électron non apparié (*André, 2007*).

La radiolyse de l'eau comprend plusieurs étapes (figure I.21) allant de son ionisation à la formation de radicaux.

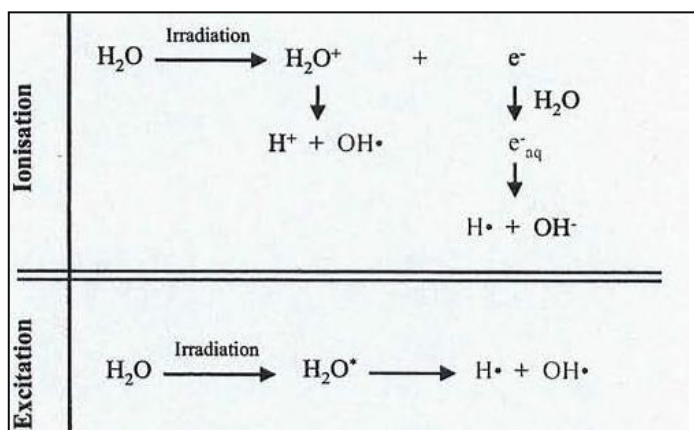


Figure I. 21 : La radiolyse de l'eau (*André, 2007*).

L'astérisque symbolise l'état excité et le point ajouté au radical représente l'électron non apparié. Eau symbolise le groupement H₂O, il est encore appelé électron solvaté. En fait, ce groupement n'a jamais pu être mis clairement en évidence et on suppose qu'il s'agit d'un électron piégé dans le puits de potentiel électrique formé par les molécules dipolaires H₂O.

S Réaction fondamentale

Les phénomènes initiaux sont l'ionisation et l'excitation de la molécule d'eau :

$h\nu + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{H}_2\text{O}^+ + e^-$ (ionisation).

$h\nu + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{H}_2\text{O}^*$ (excitation).

Après cette première étape, une cascade d'événements survient en des temps très brefs. Trois étapes peuvent être distinguées :

- **Etape prédiffusionnelle**

En des temps d'environ 10^{-12} secondes, les molécules excitées et radicalaires engendrent des différentes réactions.

D'autre part, certaines molécules d'eau se trouvant au voisinage des électrons vont se dissocier en deux radicaux : H. et HO.

Donc les réactions précédentes de cette étape donnent naissance à la formation de radicaux hautement réactifs qui sont de deux types différents :

=> oxydant : HO.

=> Réducteurs : e^-_{aq} et H.

- **Etape diffusionnelle**

Ces constituants vont entraîner la décomposition moléculaire de l'eau, c'est à dire qu'ils vont provoquer des réactions qui conduisent à la création de nouvelles molécules ou radicaux.

Ainsi environ 10^7 secondes après le passage de la particule dans le milieu, on trouve des radicales ou nouvelles molécules dispersées autour de la trajectoire de cette particule ionisante.

La proportion de ces derniers (HO-, H-, H₂O₂ et H₂) varie avec le type de particule. Notons la présence d'eau oxygénée H₂O₂ fortement réactive. Au cours de cette étape, des recombinaisons des produits de la radiolyse et une diffusion de ces produits sont observées. Dans l'eau pure, en l'absence d'autres molécules, la seule possibilité pour les radicaux libres est de se combiner entre eux.

- **Etape chimique**

Les réactions qui se produisent entre 10^{-6} et 10^{-3} secondes après le passage de la particule dépendent de plusieurs facteurs comme le transfert linéique d'énergie et la présence ou non d'oxygène dissous. Nous allons donc nous intéresser maintenant à l'effet oxygène. Ce dernier a la propriété d'accroître l'effet biologique des rayonnements. Dans cette étape une cascade des réactions subis entre les molécules produit des peroxydes qui persistent longtemps après

l'irradiation et ne disparaissent que lentement. Ils sont donc vraisemblablement en partie responsables des effets retards de l'irradiation.

Ces radicaux sont toxiques, capables de léser directement diverses molécules dont l'**ADN** (Acide Désoxyribonucléique), qui est le support d'information génétique. Ce phénomène est couramment exploité dans le traitement des tumeurs en radiothérapie.

Les lésions observées à la suite d'une irradiation sont diverses :

- Létales : elles touchent d'emblée des fonctions vitales et ne peuvent être réparées de manière fidèle par l'organisme.
- Potentiellement létales : elles sont réparables dans des conditions favorables.
- Sublétales : elles sont réparables.

Les cellules normales récupèrent plus vite de lésions sublétales et potentiellement létales que les cellules cancéreuses (*André, 2007*).

VIII.2.1. La radiobiologie : mécanisme d'action des radiations ionisantes en radiothérapie

Les effets biologiques proviennent d'une longue série de phénomènes déclenchés par le passage des radiations dans le milieu. Les événements précoces sont les ionisations et les excitations qui se produisent le long de la trajectoire des particules. Ces phénomènes entraînent alors des réactions physico-chimiques puis chimiques et enfin un effet biologique. La radiobiologie influence les relations entre le résultat clinique, le contrôle tumoral, la toxicité liée au traitement, les caractéristiques du traitement ainsi que celles du patient. Il peut y avoir de grosses variations d'un organe à un autre, d'où l'importance de comprendre la radiobiologie des doses utilisées typiquement pour le cancer du sein, ce qui permettra d'optimiser les traitements de radiothérapie. En radiothérapie, le but visé est de détruire toutes les cellules cancéreuses en évitant d'excéder la tolérance des tissus sains (ne pas tuer trop de cellules saines). La survie des cellules pour une certaine dose délivrée a donc une grande importance. Pour la déterminer, des pétries contenant un nombre connu de cellules sont irradiées. Les cellules qui survivent se multiplient et le nombre de colonies recensées en fonction d'une dose donnée est porté en graphique, ce qui donne une courbe de survie (*BODEZ, 2000*).

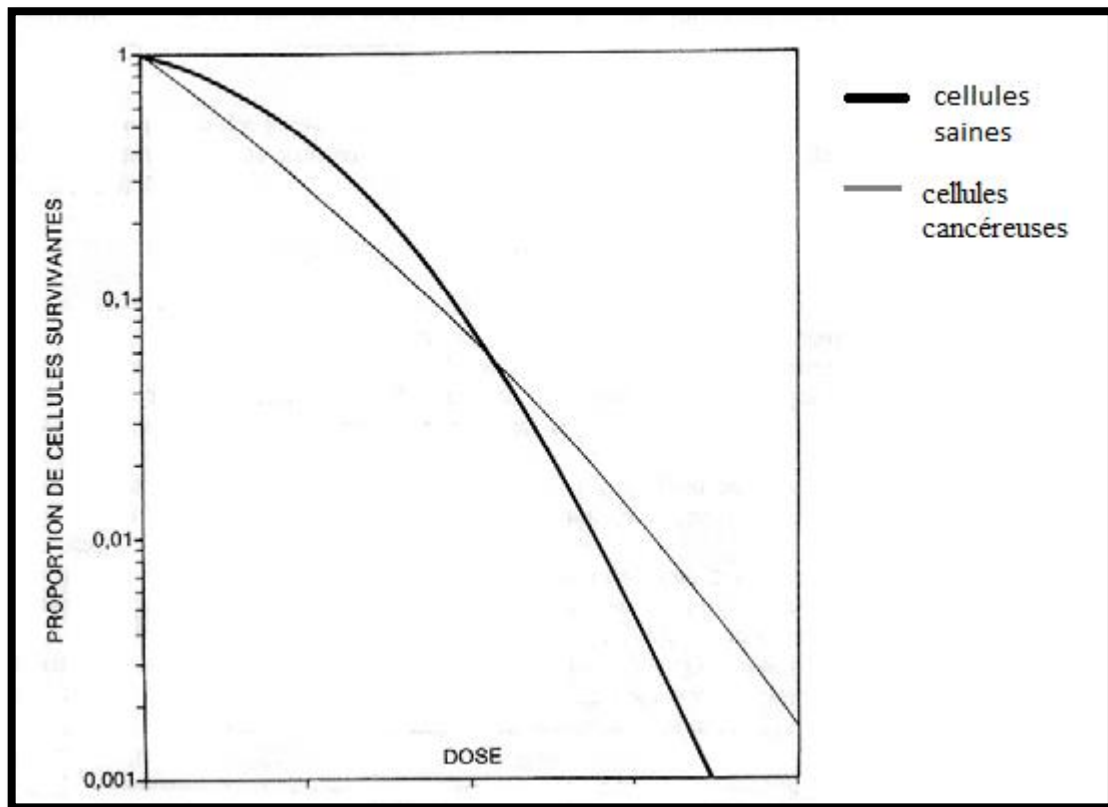


Figure I. 22 : Survie des cellules selon la dose (Métivier, 2003).

Pour interpréter les courbes de survie, le modèle linéaire quadratique est souvent utilisé. Une cellule ne peut plus se diviser si les deux bras d'un même chromosome sont endommagés. Il y a deux composantes à la destruction d'une cellule. La première est proportionnelle à la dose (α) : une seule particule est impliquée lors d'un événement unique et le dommage causé est fatal. La deuxième composante est proportionnelle au carré de la dose (β) : deux événements impliquant deux particules se combinent pour causer un dommage fatal, mais chacun des événements pris séparément ne tuerait pas la cellule. La probabilité qu'aucun de ces deux types d'événements ne se produise est donnée par l'équation de survie totale du modèle linéaire quadratique :

$$S = e^{-(\alpha D + \beta D^2)}$$

Si la dose D est fractionnée en n fractions : $D = nd$. Le point de la courbe de survie où les deux composantes sont égales se situe là où la dose égale α/β . Les dommages létaux sont caractérisés par α et β représente les dommages sublétaux. Si α est élevé par rapport à β , les cellules sont sensibles à la radiation et inversement. Les cellules tumorales ont généralement un α/β élevé, d'environ 10 Gy en moyenne, tandis que les cellules normales ont un α/β moyen près de 2,5 Gy (4 Gy pour le sein). Ainsi, les courbes de survie des cellules saines et des cellules cancéreuses sont différentes, comme le montre la figure (Bodez, 2000).

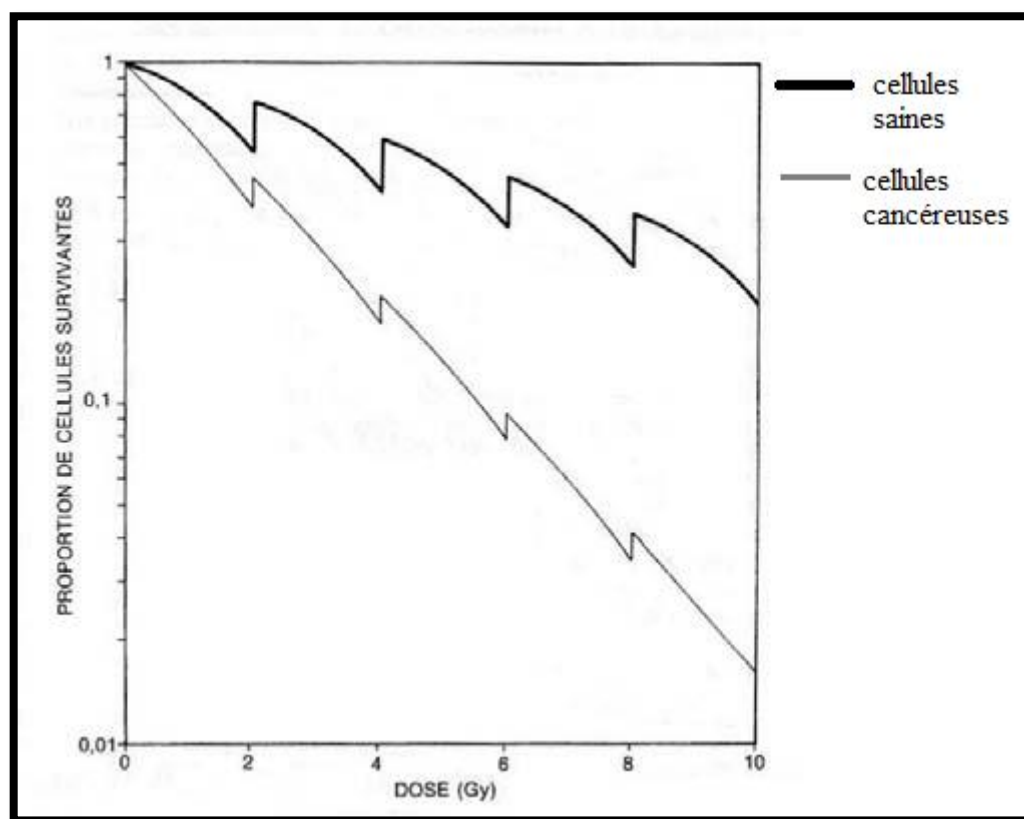


Figure I. 23 : Effet du fractionnement sur la survie de deux populations de cellule (*Métivier, 2003*).

VIII.2.2. Facteurs influençant les effets des radiations ionisantes

VIII.2.2.a. L'effet oxygène

L'oxygène est indispensables à l'action biologique des radiations ionisantes ; les radicaux libres créés par l'irradiation de la molécule d'eau (voir plus haut), interagissent avec l'oxygène et sont alors largement responsables de lésions dites « indirectes » de l'ADN des chromosomes.

En l'absence d'oxygène (anoxie), les cellules sont moins sensibles aux radiations : on a montré que la dose nécessaire pour détruire une cellule doit être 2,5 à 3 fois plus élevée en hypoxie que dans des conditions normales d'oxygénation (*Bodez, 2000*).

Ce facteur joue en fait nettement contre la radiothérapie ; en effet, les tissus ou organes sains sont dans leurs quasi-totalités bien oxygénées, donc « sensibles » à l'irradiation. Par contre, les tumeurs, dont la vascularisation est le plus souvent anarchique, présentent des zones mal oxygénées (hypoxiques) voire pas oxygénées du tout (anoxiques). L'anoxie entraîne la mort par nécrose des cellules tumorales. Par contre, l'hypoxie laisse vivante des cellules qui, on l'a vu, sont nettement plus radio-résistantes que leurs équivalentes bien oxygénées (*Bodez, 2000*).

VIII.2.2.b. Les facteurs temps

Il convient de considérer deux facteurs temps, même si en pratique ces deux facteurs paraissent souvent liés de façon étroite.

- **Le premier est l'étalement** de l'irradiation, c'est à dire la durée totale (en jours) pendant laquelle se déroule le traitement. Une augmentation de cet étalement, c'est-à-dire une irradiation délivrée sur un temps plus long va, de façon compréhensible, « protéger » d'une certaine manière les tissus à prolifération rapide, capables de se repeupler pendant la durée de l'irradiation.

L'effet sera donc positif s'il s'agit d'un tissu sain, et il est exact que les réactions précoces sont réduites quand l'étalement de l'irradiation est augmenté. Par contre cet effet sera catastrophique s'il s'agit d'une tumeur à prolifération rapide, qui va se repeupler pendant la radiothérapie et qui ne pourra donc pas être éradiquée (*André, 2007*).

Ce danger d'un étalement trop important de l'irradiation avait été signalé dès 1922 par Claudius Regaud qui écrivait que le temps optimum d'irradiation des tumeurs devait être de « 15 à 20 jours ». Malheureusement, même aujourd'hui, il est souvent difficile.

- **Le second facteur temps est le fractionnement**, ou mieux la dose par fraction. Il est souvent lié de façon si étroite au précédent (le schéma dit d'« étalement fractionnement classique » comporte 5 séances de 2 Gy par semaine) qu'il a été parfois sous-estimé et incorporé dans un seul « facteur temps », en particulier dans les années 70.

De fait, la dose par fraction est un paramètre essentiel de la radiothérapie. Les variations de cette dose par fraction (ou par séance) vont avoir peu d'impact sur les réactions précoces à l'irradiation et sur le contrôle tumoral de la plupart des tumeurs (avec deux exceptions potentielles : le mélanome et le cancer prostatique). Par contre, ces variations de dose par séance ont un impact majeur sur les complications tardives, les fortes doses par séance se révélant, « à dose totale égale », beaucoup plus toxiques à long terme que les doses par séance classiques de 1,8 à 2 Gy (*André, 2007*).

VIII.2.3. Les différents types de radiothérapie

VIII.2.3.a. Radiothérapie externe

Dans une radiothérapie externe, les rayons produits par une source externe sont dirigés vers la région du corps à traiter (sein, prostate...) afin d'éliminer les cellules cancéreuses. La radiothérapie externe est dite transcutanée car les rayons traversent la peau pour atteindre la tumeur. Ces rayons sont émis en faisceau ciblé sur la tumeur par une machine appelée accélérateur linéaire de particules (*Manuel de Prise en Charge Du Cancer du Sein, 2016*).

Il y a plusieurs modalités d'utilisation de la radiothérapie externe : exclusivement ou de façon isolée sur une tumeur non opérable, avant chirurgie conservatrice pour réduire la taille de la

tumeur, après tumorectomie sur le sein restant, après mastectomie sur la paroi thoracique et sur les ganglions pour stériliser et diminuer les risques de récurrence (Société canadienne, 2015).

- ✚ **Radiothérapie néo-adjuvante** : radiothérapie administrée avant l'opération pour réduire la taille d'une tumeur afin qu'elle soit plus facile à retirer par intervention chirurgicale.
- ✚ **Radiothérapie adjuvante** : après l'ablation chirurgicale d'une tumeur, la radiothérapie peut être utilisée pour éliminer les éventuelles cellules cancéreuses subsistant localement.
- ✚ **Chimio-radiothérapie** : la radiothérapie peut être pratiquée en même temps que la chimiothérapie pour en renforcer l'effet (Société canadienne, 2015).

VIII.2.3.b. Radiothérapie interne : curiethérapie

La curiethérapie, qui utilise une source radioactive placée à l'intérieur du corps, directement au contact de la zone à traiter. Dans le cas du cancer du sein, elle est peu fréquemment utilisée.

Lorsqu'une radiothérapie est indiquée, l'oncologue radiothérapeute prend en considération deux paramètres qui déterminent sa décision et sa technique d'irradiation (Métivier, 2003) :

Volume cible et marges :

La définition d'un volume cible à traiter est décrite dans les rapports ICRU 50 et 62. Le GTV (*Gross Tumor Volume*) correspond au volume tumoral macroscopique, directement palpable ou visible par imagerie. Le volume cible clinique (*Clinical Target Volume*) englobe la tumeur plus une certaine marge pour couvrir les extensions microscopiques de la maladie. Finalement, le volume cible planifié (*Planning Target Volume*) est le volume sur lequel est basé le traitement. Il comprend le CTV et une marge suffisante pour tenir compte des erreurs de positionnement, de mouvement de la patiente, de reproductibilité et de la chaîne de traitement (simulation, planification et traitement), sans oublier celles provenant de la mécanique de l'appareil et de l'imagerie (Métivier, 2003).

Le but à visée curative ou palliative, de cette irradiation dont dépendra la dose, la durée du traitement, le nombre de séances et l'optimisation plus ou moins complexe de la procédure technique. Etude informatisée par le physicien et/ou le dosimétriste de la distribution de dose et optimisation conjointe avec l'oncologue radiothérapeute de la technique d'irradiation aboutissant à un plan de traitement (Métivier, 2003).

- Les zones des volumes cibles :

Sont représentés par (Elmorabit, 2010) :

- Le sein

- La paroi thoracique
- Les 3 aires ganglionnaires suivantes :
 - L'aire axillaire
 - La chaîne mammaire interne (CMI)
 - Le creux sus-claviculaire
- **Mise en place des faisceaux :**
- Respect des contraintes aux organes à risques (poumon, cœur).

VIII.2.4. La planification du traitement

Une planification rigoureuse est fondamentale pour le succès de votre traitement. Il s'agit avant tout de déterminer :

- La dose de rayons dont vous avez besoin ;
- Le fractionnement, c'est-à-dire la dose par séance et l'intervalle entre les séances ;
- Les éventuelles mesures de précaution à prendre.

VIII.2.4.a. Positionnement

Pendant la séance de rayons, vous serez allongé sur la table de traitement. Intégrée à l'appareil de radiothérapie, celle-ci peut être placée dans différentes positions. Si vous devez subir une curiethérapie, le traitement se déroulera dans une salle spéciale. Il est important que vous soyez placé chaque fois exactement dans la même position pour recevoir les rayons. C'est pourquoi on utilise souvent des accessoires d'immobilisation ou des moyens de contention.

Il s'agit de supports adaptés à vos besoins personnels, par exemple un plan incliné pour le traitement des seins, ou un support spécialement adapté à la région abdominale, qui vous permettra de reproduire la même position d'une fois à l'autre (Gras, 2015).

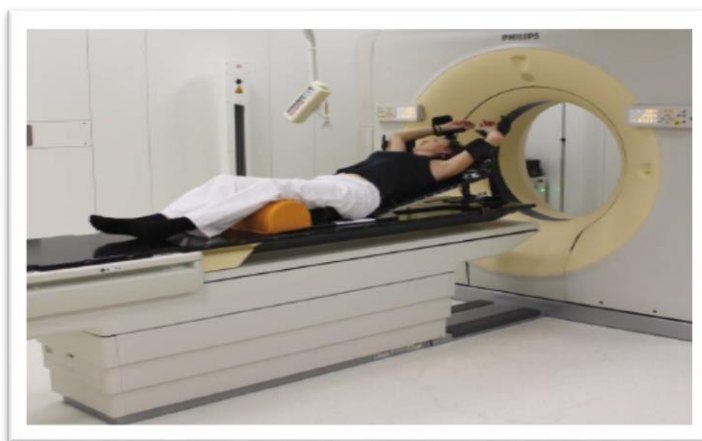


Figure I. 24 : Installation de patiente pour la séance (Gras, 2015).

VIII.2.4.b. Simulation

Avant la première séance, on procède à une simulation. On reproduit les conditions dans lesquelles les rayons seront administrés pour vérifier l'exactitude de la programmation. La précision revêt une importance fondamentale, car les rayons doivent toucher le volume cible défini lors de la planification au millimètre près, de manière à ménager au maximum les tissus sains. Ce contrôle est effectué à l'aide d'un simulateur - un appareil spécial à rayons X - ou d'un scanner ou encore directement avec l'appareil qui sera utilisé lors du traitement. Si toutes les données concordent, des marques sont tracées sur la peau pour faciliter le positionnement du faisceau d'irradiation (repérage) et délimiter les contours des champs d'irradiation ; elles sont éventuellement recouvertes d'un film adhésif transparent (*Gras, 2015*).

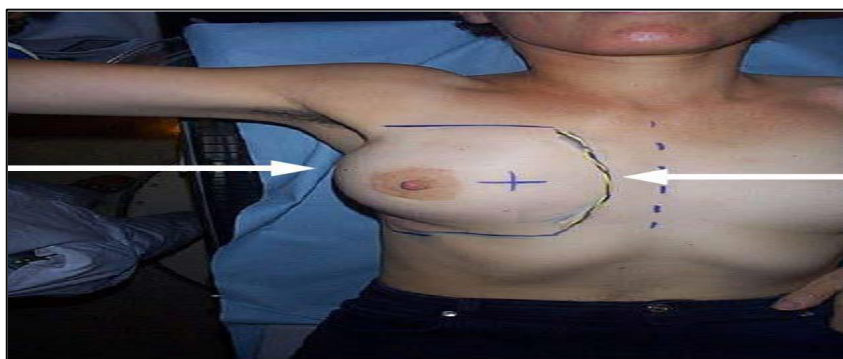


Figure I. 25: Traçage de sein sur la peau (repérage) (*Gras, 2015*).

VIII.2.4.c. La dosimétrie

Outre la dimension et l'orientation des faisceaux, l'étape de dosimétrie consiste à déterminer, par une étude informatisée, la distribution (autrement dit la répartition) de la dose de rayons à appliquer à la zone à traiter. Avec l'oncologue radiothérapeute, le physicien et le dosimétriste optimisent ainsi l'irradiation de façon à traiter au mieux la zone concernée tout en épargnant les tissus sains voisins. Le plan de traitement définitif établit notamment la dose et ses modalités de délivrance (dose par séance, nombre et fréquence des séances...) (*Bodez, 2000*).

Pour que la dose nécessaire soit bien délivrée dans la tumeur ou dans le volume cible déterminé par le médecin, il calcule ensuite la répartition des doses dans les tissus sous forme d'isodoses, c'est-à-dire de lignes constituées de points qui reçoivent chacun la même dose de rayonnements.

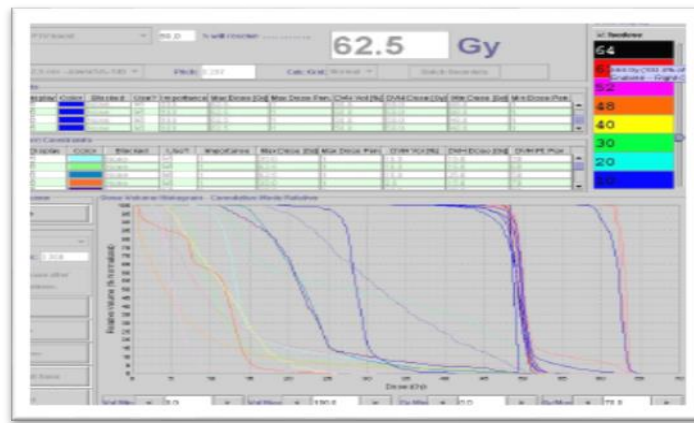


Figure I. 26: Les calculs et la dosimétrie (Gras, 2015).

L'oncologue radiothérapeute raisonne et décide en fonction de deux notions de dose qui visent à obtenir un bon rapport bénéfice/risque : la dose de contrôle tumoral et la dose de tolérance des organes à risque ou tissus sains (Bodez, 2000).

La dose de contrôle tumoral est la dose nécessaire pour obtenir dans 90 % des cas la stérilisation locale définitive de la tumeur. Cette dose de contrôle tumoral est actuellement connue empiriquement avec une assez bonne précision. Elle dépend de plusieurs facteurs :

- **Le type histologique** : l'expérience montre que certains types histologiques de tumeur nécessitent des doses plus ou moins fortes pour que la lésion soit stérilisée. Peu de tumeurs sont totalement radio-résistantes, le principal facteur limitant est la tolérance des tissus sains qui empêche habituellement d'atteindre les doses de 80 ou 90 Gy qui permettraient de stériliser la plupart des tumeurs.
- **Volume** : plus une tumeur est volumineuse, plus la dose nécessaire pour la stériliser est importante. Inversement les petites tumeurs demandent des doses plus faibles. Pour stériliser après chirurgie des lésions résiduelles infra cliniques, des doses de 45 à 60 Gy sont généralement suffisantes.
- **L'aspect de la tumeur** : les lésions végétantes nécessitent des doses plus faibles que les tumeurs infiltrantes, sans doute parce que leurs cellules sont mieux vascularisées, donc mieux oxygénées. Cette notion se rapproche de celle de « volume cible biologique » (Bodez, 2000).

VIII.2.4.d. Traitement

En cas de radiothérapie complémentaire d'une chirurgie conservatrice, le traitement en lui-même dure en moyenne 5 semaines, à raison d'une séance par jour, 5 jours par semaine. Cela permet de délivrer une dose de 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy. Dans certaines situations précises, la radiothérapie peut être administrée sur une plus courte période, pendant 3 semaines par exemple. C'est ce que l'on appelle un schéma hypofractionné. Dans certains cas, une dose

supplémentaire de 16 Gy peut être délivrée au niveau du lit tumoral en 1 à 2 semaines. Ce complément de dose (appelé boost ou surimpression) est parfois délivré par curiethérapie.



Figure I. 27: Démarrage de traitement par les rayons (Gras, 2015).

VIII.2.5. Les effets indésirables de la radiothérapie

Le succès de la radiothérapie dépend principalement, de la dose totale délivrée de manière homogène au niveau de la tumeur. Cependant, la délivrance de cette dose est limitée par la tolérance des tissus sains dans le volume irradié.

La préservation de la qualité de ces tissus est donc une préoccupation majeure pour le radiothérapeute et est intégrée dans la prise en charge quotidienne et le suivi des patients.

Le compromis de la radiothérapie est de permettre la guérison de la tumeur en minimisant les complications, en assurant ainsi un meilleur index thérapeutique (Baissel, 2017).

On distingue :

- **Les effets secondaires dits aigus** ou précoces qui se produisent pendant le traitement et les quelques semaines qui suivent. Ils sont souvent temporaires.
- **Les effets secondaires dits tardifs**, appelés aussi complications, qui peuvent apparaître plusieurs mois après la fin du traitement, voire plus tard. Ils peuvent être durables (on parle alors de séquelles).

Les effets secondaires varient selon la zone traitée (glande mammaire, paroi du thorax, ganglions), la dose de rayons délivrée, la technique utilisée, l'effet des autres traitements, la sensibilité individuelle et l'état de santé général du patient (Baissel, 2017).

Les conséquences de l'irradiation sur les tissus dépendent des populations cellulaires de ce tissu. Le tissu tumoral est un tissu en croissance. L'évolution après la radiothérapie est la résultante de la disparition des cellules tumorales tuées et de la multiplication des cellules survivantes. Les tissus sains sont des tissus en équilibre. L'irradiation entraîne une diminution des cellules souches indifférenciées, l'élimination des cellules différenciées. Le renouvellement cellulaire après irradiation est souvent rapide, il peut être très lent (rein).

L'irradiation peut entraîner une mort mitotique et/ou parfois tuer la cellule par apoptose.

Les effets secondaires sur les tissus sains ou les organes dits organe à risque sont les plus fréquents chez les patientes après le traitement, ont donc une stratégie de suivre et de prise en charge (*André, 2007*).

La notion d'organes à risque – Architecture fonctionnelle

La tumeur à irradier est entourée d'organes et de tissus sains qui reçoivent une dose plus ou moins importante de rayonnements, responsable des effets secondaires observés lors d'un traitement par radiothérapie. Les organes sains au voisinage de la tumeur sont appelés organes à risque (OAR), et leur tolérance à l'irradiation est le plus souvent le facteur limitant de la dose que l'on peut délivrer à la tumeur. La connaissance de cette dose de tolérance est donc fondamentale lors de la planification d'un traitement. Il existe des organes très radiosensibles (œil, ovaire, testicule), d'autres moyennement radiosensibles (intestin grêle, cœur, poumon) et d'autres enfin peu radiosensibles (os, muscle, gros vaisseaux). Par ailleurs, certains organes assurent des fonctions vitales et doivent donc impérativement rester fonctionnels après irradiation (tronc cérébral, moelle, poumon, cœur), alors que d'autres assurent des fonctions non vitales mais dont la préservation permet de maintenir la qualité de vie après le traitement (glandes salivaires, intestin, œil, os) (*Bodez, 2000*).

La plupart des organes à risque sont constitués de plusieurs types de tissus, certains à réactions précoces, d'autres à réactions tardives. La tolérance globale à l'irradiation d'un organe doit donc prendre en compte les différents tissus qui le composent : par exemple, l'œsophage comporte une muqueuse (tissu à renouvellement rapide) responsable d'œsophagite aiguë en cours d'irradiation, et des tissus conjonctifs de soutien (tissu à renouvellement lent) qui peuvent entraîner une fibrose et une sténose radique tardive (*Bodez, 2000*).

Chapitre II

Généralités au cancérologie

I. Définition du cancer

Le terme « **cancer** » englobe un groupe de maladies se caractérisant par la multiplication et la propagation anarchiques de cellules anormales. Si les cellules cancéreuses ne sont pas éliminées, l'évolution de la maladie va mener plus ou moins rapidement au décès de la personne touchée (Guin Lahaye, 2015).

D'après (Rouffiac et Truc ,2016) Aussi :

- Perte de contrôle accidentelle de la régulation normale des cellules.
- Prolifération anarchique par échappement aux mécanismes normaux de différenciation et de régulation de leur multiplication.
- Capacité de ces cellules d'envahir les tissus normaux avoisinant, en le détruisant.
- Capacité de migration à distance pour former des métastases.

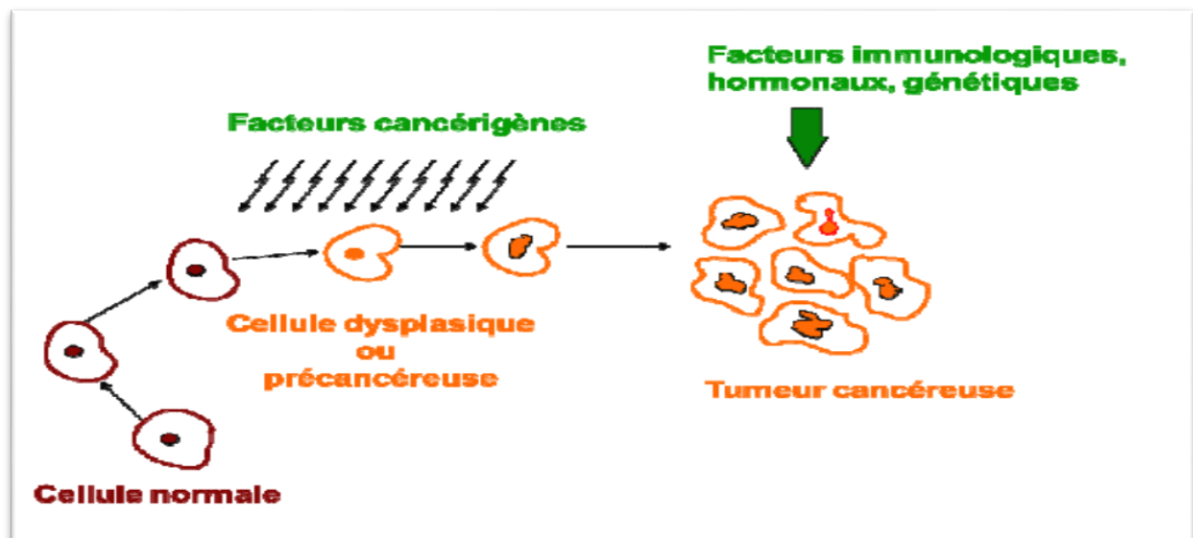


Figure II. 1: Facteurs de cancérogènes des cellules normales (Rouffiac et Truc ,2016).

D'après (Morel ,2008) Ce qui caractérise le cancer, c'est la capacité qu'acquièrent les cellules d'envahir progressivement le tissu voisin :

- Rupture et franchissement de la membrane basale.
- Disparition de limites nettes entre le tissu normal et le tissu cancéreux.
- Le chirurgien, devra laisser une marge de sécurité tout autour de la tumeur cancéreuse pour être sûr d'être carcinomologiquement complet.

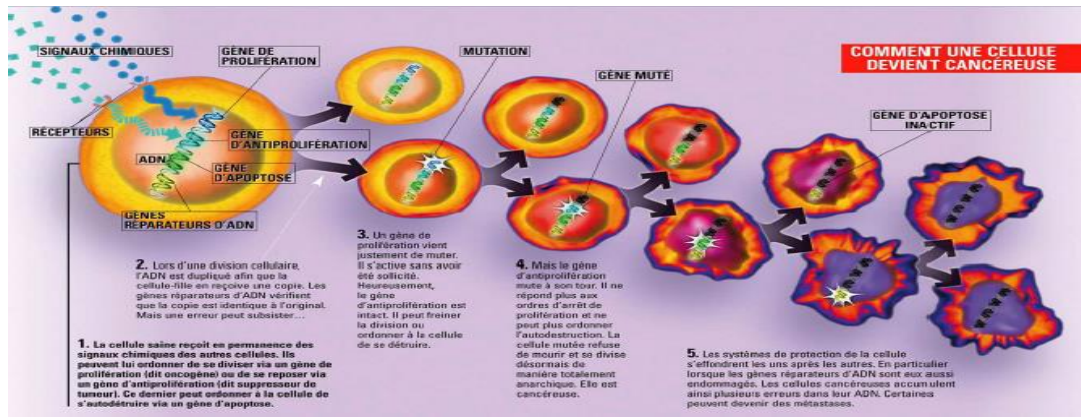


Figure II. 2: Processus de carcinogénèse (Morel ,2008).

I.1. Le processus métastatique : Selon (Rouffiac et Truc ,2016) ce processus comporte deux étapes invasion tel que lymphatique et/ou vasculaire :

I.1.1. Invasion lymphatique

Au niveau du ganglion, les cellules cancéreuses :

- Peuvent y être détruites,
- Peuvent se fixer en restant quiescentes,
- Se fixer dans le ganglion, s'y multiplier pour donner une métastase ganglionnaire palpable, et éventuellement entraîner une stase sous-jacente importante de la lymphe.
- Traverser le ganglion, et gagner les relais ganglionnaires suivants, soit dans le sens normal du courant, soit à contre-courant, en cas de stase lymphatique.
- Infiltrer tout le trajet des vaisseaux lymphatiques (Lymphangite carcinomateuse).

I.1.2. Invasion vasculaire

Selon (Rouffiac et Truc ,2016) la répartition des métastases hématogènes n'est pas univoque.

Cela dépend, au moins en partie :

- du mode de drainage veineux de l'organe atteint.
- du premier filtre capillaire à travers lequel passe le sang en aval.
- Certaines tumeurs ont une prédilection pour certains sites métastatiques :

Tableau II. 1: représente les sites de métastases pour certains tumeurs (Rouffiac et Truc, 2016).

Tumeur primitive	Fréquence métastatique
Cancer broncho-pulmonaire	Foie, encéphale, os, surrénales, peau
Cancer de sein	Os, poumon, plèvre, foie, péritoine
Tube digestif abdominal	Foie, péritoine
Prostate	Os
Thyroïde	Os, poumon
Rein	Os, poumon

II. Classification de cancer

II.1. Classification histologique (Daubisse-Marliac, 2018).

Tableau II. 2: Classification histologique <nomenclature > des tumeurs

Tissu d'origine	Bénigne	Maligne
T. épithélial		carcinome
- Malpighien	Papillome malpighien	Carcinome épidermoïde Carcinome basocellulaire
- Transitionnel (urothélium)	Papillome transitionnel	Carcinome transitionnel
- Glandulaire	Adénome	Adénocarcinome
T. conjonctif commun		sarcome
- Fibrocytaire	Fibrome	Fibrosarcome
- Histiocytaire	Histiocytofibrome	Histiocytome malin fibreux
T. conjonctif spécialisé		sarcome
- Adipeux	Lipome	Liposarcome
- Musculaire lisse	Léiomyome	Léiomyosarcome
- Musculaire strié	Rhabdomyome	Rhabdomyosarcome
- Vasculaire	Angiome	Angiosarcome
- Cartilagineux	Chondrome	Chondrosarcome
- Osseux	Ostéome	Ostéosarcome
T. nerveux		
- Méningé	Méningiome	Méningiome malin
- Nerf périphérique	Schwannome, neurinome	Schwannome malin
- T. glial		Astrocytome, glioblastome
T. mésothélial	Mésothéliome bénin	Mésothéliome malin
T. mélanique	Naevus	Mélanome
T. germinal et Embryonnaire		
- Gonies		Séminome, dysgerminome
- Sac vitellin		Tumeur du sac vitellin
- Placenta Môle	hydatiforme	Choriocarcinome
- Disque embryonnaire		Carcinome embryonnaire
- Complexe (pluritissulaire)	Tératome mature	Tératome immature ou mixte
T. à différenciation embryonnaire		Néphroblastome, neuroblastome
T. hématopoïétique		
- Lymphoïde		Lymphomes
- Myéloïde		Syndromes myélo-prolifératifs

Différenciation histologique

Selon (*Daubisse-Marliac, 2018*) ces caractéristiques se différencient de type à l'autre :

- Tendance d'une tumeur à reproduire l'aspect du tissu dont elle est issue.
- Grade OMS :
 - I : bien différenciée
 - II : moyennement différenciée
 - III : peu différenciée
 - IV : indifférenciée ou anaplasique
- Grades particuliers

Gleason pour cancer de prostate, SBR pour les tumeurs de sein, FNCLCC pour le sarcome... etc.

- Conditionne le pronostic du cancer

II.2. Classification cTNM / pTpNM**II.2.1. Stade clinique cTNM**

Selon (*Rouffiac et Truc, 2016*) complète avec les données du bilan d'extension : examen clinique, imagerie, examen histologique

- cT : taille de la tumeur
 - Tis à T4 (extension en profondeur par contiguïté ; la définition varie en fonction de l'organe atteint)
 - T0 lorsque la tumeur primitive n'est pas retrouvée
- cN : ganglions régionaux (adénopathies régionales)
 - Sites spécifiques à chaque localisation de la tumeur primitive
- cM : métastases à distance
 - Organes et ganglions non régionaux

Pas de continuité avec la tumeur primitive.

II.2.2. Stade pathologique pTpNM

Selon (*Rouffiac et Truc, 2016*). Détermine que si le patient est opéré :

- pT : fonction de la taille de la tumeur sur la pièce opératoire et/ou de son niveau d'invasion.
 - pTis, pT1-4
 - pT0 : tumeur non retrouvée (biopsie à tout emporte ou bien après traitement néoadjuvant)

- pN : ganglions régionaux envahis d'après les résultats anatomopathologiques du curage ganglionnaire (ou du ganglion sentinelle)
- M (plus rarement pM) : métastases à distance.

III. Les causes connus de cancer

Selon (Pr. Baillet, 2015) il y a plusieurs facteurs provoquent le cancer tel que :

III.a. Facteur de risque professionnel

- Exposition à certaines substances (amiante, benzène, chlorure de vinyle, goudron....).
- Exposition aux radiations ionisantes (radiologues, militaires, centrales).
- Utilisation d'antimitotiques.

III.b. Facteur de risque social

- tabac, alcool, alimentation déséquilibrée.
- exposition solaire.
- sexualité à risque.
- stress.

III.c. Facteur de risque viral

- Hépatite (foie).
- papilloma-virus (col utérin).
- HIV (sarcome).

III.d. Facteur de risque génétique

- Maladies génétiques.
- certains cancers familiaux.

III.e. Les autres facteurs

- Certains médicaments (distilbène).
- Pollution atmosphérique (centrales défectueuses, gaz des voitures).

IV. Les thérapies

D'après (Franche-Comté & Grand Est ,2019) les thérapies de cancer passent par plusieurs étapes et des interventions tout en même temps et/ou chaque traitement fait tout seul pour le patient.

IV.1. La chirurgie

Ce traitement est :

- Pour les tumeurs solides.
- Partielle, totale ou élargie.

- Ouverte ou micro-invasive (coelioscopie).
- Avec ou sans curage ganglionnaire.
- Curative (exérèse) ou palliative (dérivation).
- Première ou après traitement néo-adjuvant.
- Parfois mutilante : prévenir le patient et adapter les soins de support.

IV.2. Chimiothérapie

Agit au niveau des différents stades de la division cellulaire en la bloquant et entraînant ainsi la mort cellulaire elle interagit avec des protéines intracellulaires ou avec des acides nucléiques (ADN, ARN) ; (effet cytotoxique et antiméiotiques) (*Pr. Baillet, 2015*).

Selon (*Gras, 2015*) elle est utilisée :

- Orale ou intraveineuse (sur voie veineuse centrale) ; intrathécale (dans le canal vertébral par injection à travers les méninges), intrapéritonéale (CHIP pour cancer disséminé au péritoine).
- Rythme d'administration régulier mais très variable selon le protocole et le cancer.
- Bloque la multiplication des cellules.
- D'autant plus efficace que les cellules se multiplient vite

Selon (*Pr. Baillet, 2015*) la chimiothérapie agit aussi sur les cellules non cancéreuses :

- Nombreux effets secondaires se manifestent (risque infectieux, chute des cheveux, atteinte des muqueuses,...) nécessitant des soins de support adaptés.
- Agit aussi sur les cellules sexuelles : envisager préservation fertilité chez sujets jeunes

D'après (*Gras, 2015*.) Développement de thérapies ciblées :

- **Curative :**
 - Avant chirurgie pour certains cancers (chimio-néo-adjuvante).
 - Après chirurgie : chimio- adjuvant.
- **Palliative :** (cancer métastatique ou localement avancé).

IV.3. La radiothérapie

Rayonnements ionisants produits par des accélérateurs de particules et appliqués de façon ciblée à travers la peau en direction de la tumeur afin de la détruire (*Prost-Heinisch, 2011*).

Ce traitement est :

- Le plus souvent 1 séance par jour pendant 5 jours.
- Temps d'exposition et nombre de séances total variables selon le cancer.
- Curative : seule ou en association (adjuvant ou néo-adjuvante).

- Palliative (pour réduire symptômes liés à la tumeur ou à une métastase).
- Préventive pour le cerveau (en cas de cancer du poumon à petites Cellules).



Figure II. 3: Installation d'une pateinte pour une séance de radiothérapie (fondation de cancer , 2015).

Autres traitements selon (Référentiels de l'AP-HP ,2016) ils donnent les nouveaux traitements :

- Radiothérapie interne (Curiethérapie) : implant radioactif implante dans l'organe ex : (col utérin, Prostate).
- Radiothérapie métabolique : ingestion d'une molécule radioactive utilisée fréquemment pour les tumeurs de la thyroïde, tumeurs neuroendocrines.
- Hormonothérapie : cancer du sein présentant des récepteurs hormonaux positifs, prostate de stade localement avance ou métastatique.
- Immunothérapie : locale (BCG thérapie pour vessie), générale pour mélanome, ORL, poumon,...etc.
- Surveillance active : cancer de prostate.
- traitements non spécifiques : corticoïdes.
- Thermothérapie.



Figure II. 4: Appareil pour le technique tomothérapie (Rouffiac et Truc, 2016).

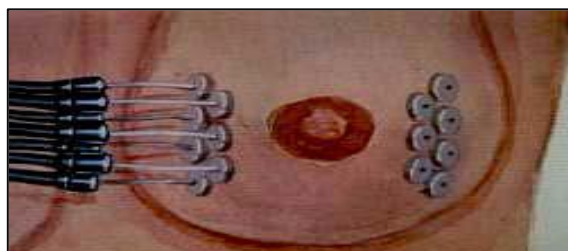


Figure II. 5: Technique de radiothérapie interne cancer de sein (Métivier, 2003).

Partie Pratique

Matériels et Méthodes

I. Matériels et méthodes

Notre étude de suivi sur des patientes atteintes d'un cancer du sein sous radiothérapie a été menée rétrospectivement au niveau de service de radiothérapie à l'hôpital Rizki Bachir dans la wilaya d'El-Oued, également connu sous le nom de 'Centre de Lutte Contre Cancer' ou CAC El-Oued.

Le parcours de patient :

Chaque patient concerné par une radiothérapie (CAC El-Oued) doit suivre les étapes suivantes :

- Réception des dossiers (accueil et secrétariat).
- Vérification des dossiers (médecin généraliste et radiothérapeute).
- Staff hebdomadaire chaque mardi (Validation de l'indication de radiothérapie, réparation des dossiers et rendez-vous) (Radiothérapeutes, médecins généralistes et secrétaire).
- RCP hebdomadaire chaque mercredi (radiothérapeutes, oncologues médicaux, chirurgiens, pathologistes,).
- La structuration des informations et des données médicales (dossier médical) dans le système MOSAIQ (secrétariat et radiothérapeute).
- Consultation proprement dit par le radiothérapeute.

I.1. Étude statistique des paramètres histologiques.

Cette étude a été menée pour une durée de 3 mois seulement, dans le service de radiothérapie (CAC El-Oued), en raison de l'épidémie de COVID-19 aux niveaux national et mondial qui limitait la possibilité de visiter le service de radiothérapie, en particulier après avoir converti l'hôpital en un lieu d'accueil de personnes atteintes de Coronavirus.

Le travail était réalisé pour toutes les patientes atteintes d'un cancer du sein avant et pendant la période d'étude.

Critères d'exclusion :

Au cours de la période de stage, nous avons étudié 158 patientes atteintes d'un cancer du sein, à l'exclusion du cancer du sein chez les hommes, qui subissaient (ou avaient subi) une radiothérapie dans le service de radiothérapie.

La première étape de notre étude est le traitement des dossiers des patientes, on prend tous les informations concernant :

- La willaya d'origine.
- L'âge de la patiente.
- La localisation de tumeur.
- La topographie de tumeur.
- Son âge de puberté.
- Type histologique de la tumeur.
- Les résultats immun histochimiques des biomarqueurs (RE/RP/HER2).
- Présence/absence de curage axillaire.
- Nombre de ganglions enlevés par curage axillaire.
- Nombre de ganglions envahis.

I.1.1. L'âge

L'âge des patients inclus dans la présente étude variait de 16 à 78 ans (âge moyen d'environ 48 ans) comme indiqué dans le tableau suivant (tableau 1).

Tableau 1: Représente different age des patients

Age moyen	48
Age maximale	78
Age minimale	16

Toutes les informations précédentes sont dans un compte rendu anatomo-pathologique de patient (e)s atteint (e)s d'un cancer du sein.

I.2. Etude des paramètres de déroulement de traitement

La deuxième partie de notre étude est le plus important basé sur le rapport de fin d'irradiation de patiente fourni par le médecin traitement après chaque séance par la radiothérapie contenant :

- La zone d'irradiation.
- Dose total d'irradiation.
- Dose fraction.
- Nombre de séance.
- Appareil utilisé dans la radiothérapie (RT).
- Le début et la fin de traitement.
- La tolérance pour atteindre l'objectif de traitement.

Résultats et Discussion

I. Epidémiologie descriptive

Fréquence des cas de différents types de cancer (2019)

Le service de radiothérapie de l'hôpital Rizki Bachir (CAC El-Oued) reçoit chaque mois de nombreux cas de patients cancéreux présentant différents types de tumeurs malignes, qui sont traités au niveau du service de traitement. Le tableau suivant (tableau 2) montre le nombre de cas reçus.

Tableau 2: Représente l'effectif des types de cancer durant l'année 2019

Localisation	Effectifs
Sein	346
Prostate	60
Rectum	47
Poumon	05
Rein	02
Col utérus	27
Endomètre	04
Colon	03
ORL	16
Jambe	01
Œil	02
Langue	01
Cutané	01
Os	21
Foie	01
Cérébral	20
Testicules	01
Ganglion	09
Vessie	01
Œsophage	02
Thyroïde	01
Myélome	03
Total	574

Pour les types de cancer les plus courants dans la population admise au niveau du centre, le tableau suivant (tableau 3) donne le pourcentage de ces types :

Tableau 3: Représente les types de cancers les plus fréquents au niveau de le CLCC

Siege	Effectifs	Fréquence %
Sein	346	60.27%
Prostate	60	10.45%
Colo rectal	50	8.71%
Col utérus	27	4.70%
Os	21	3.65%

On peut remarquer que le cancer du sein est le plus nombreux parmi les autres cancers, c'est le type de cancer gynécologique le plus fréquent chez la femme au niveau de la CAC El-Oued, avec une fréquence totale estimée à 60,27%. Il faut également noter que les hommes sont les plus touchés par le cancer de la prostate, un taux estimé à 10,45%.

Le cancer du sein est sans aucun doute le cancer le plus répandu en Algérie chez la femme. En effet, le Pr Doudja H., responsable du Registre national du cancer, a annoncé qu'environ 42 000 nouveaux cas de cancer sont enregistrés chaque année (2015-2019). Selon le rapport du registre du cancer de Constantine de 2014, le cancer du sein occupe la première place et représente à lui seul la moitié des cancers féminins à Constantine (320 cas soit 46,6%) (Registre du cancer de Constantine, 2014).

I.1. Répartition selon l'origine de patiente (willaya)

Tout d'abord nous avons fait la répartition des patientes admises au niveau de (CLCC) d'El oued selon leur wilaya d'origine.

Tableau 4 : Répartition selon les cas admis en fonction de leur wilaya d'origine.

Wilaya	Nombre des cas	Pourcentage
Adrar	2	1.27%
Alger	1	0.63%
Béchar	1	0.63%
Biskra	36	22.78%
Djelfa	8	5.06%
El oued	69	43.67%
Tébessa	14	8.86%
Ouargla	1	0.63%
Oum El Bouaghi	2	1.27%
Skikda	3	1.90%

Souk Ahras	2	1.27%
Tiaret	2	1.27%
Tougourt	4	2.53%
Tipaza	3	1.90%

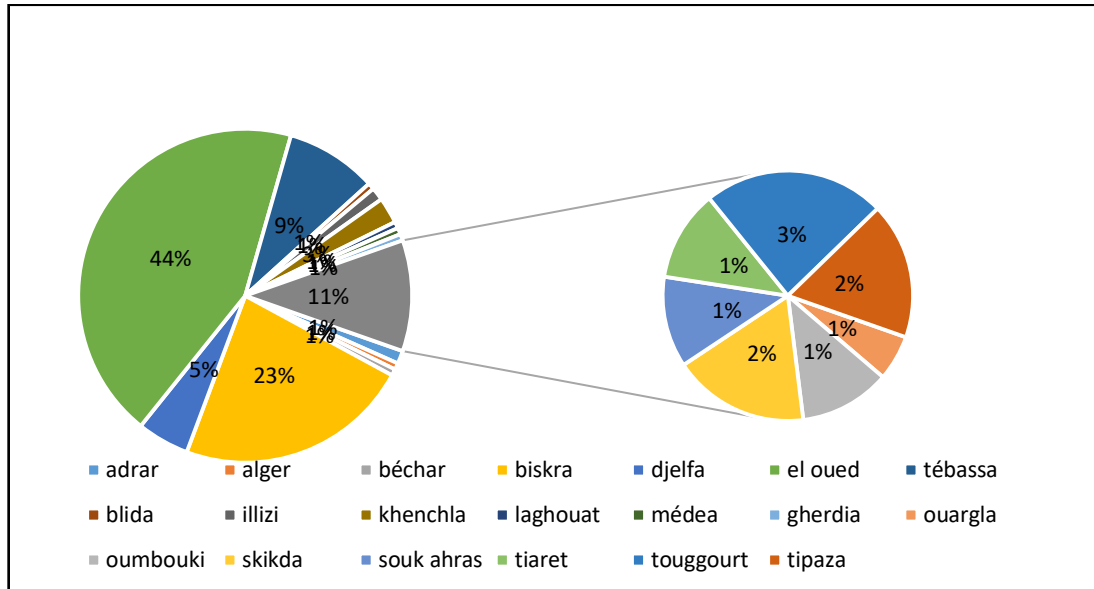


Figure 1: Répartition selon le wilaya.

D'après les résultats de la dernière distribution, on constate que les patients recevant une radiothérapie sont majoritairement originaires d'El-Oued, avec un taux d'environ 44%, puis des patients de la wilaya de Biskra avec un taux d'environ 23%, et également environ 9% et 5% des patients des Tébessa et Djelfa, respectivement. Les patients d'autres wilayas du nord comme l'Algérie, Tipaza et Skikda, et du sud comme Béchar et Adrar ne représentent qu'environ 19% ensemble.

La plupart des patientes d'origine d'Oued Souf et de Biskra ça c'est pour une simple raison, est le choisir le centre de traitement le plus proche pour leurs résidences et d'économiser le coût de déplacement à des autres centres loin où ils ont une grande surcharge des malades.

II. Epidémiologie analytique

II.1. Répartition selon l'âge

Le tableau suivant (tableau 5) montre la répartition par tranche d'âge des 158 cas de cancer du sein qui subissent une radiothérapie inclus dans notre étude.

Tableau 5 : Représente l'age de la population étudiée.

Age (ans)	Nombre des cas	Pourcentage
[16-25]	1	0.63 %
[26-35]	17	10.76 %
[36-45]	40	25.32 %
[46-55]	65	41.14 %
[56-65]	23	14.56 %
[66-75]	10	6.33 %
[76-85]	2	1.27 %
Total	158	100 %

La figure 2 montre une représentation graphique de la répartition par âge des patientes pour 158 cas de cancer du sein enregistrés au service de radiothérapie du CAC El-Oued.

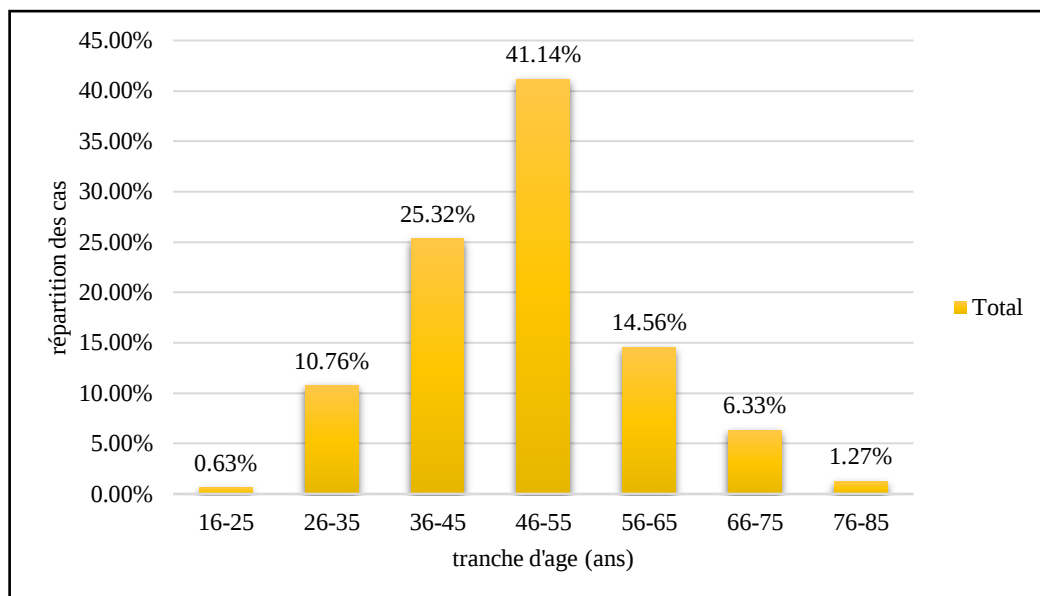


Figure 2: Histogramme représente répartition selon l'âge.

Dans notre étude, l'âge moyen de nos patientes est 48 ans, nous remarquons que le pic de fréquence est au niveau de tranche entre 46 et 55 ans avec 41.14 %. La survenue du cancer du sein est précoce chez les femmes d'Oued Souf (44,5 ans).

Ces résultats ne concordent pas avec les différentes études publiées du National Breast And Ovarian Cancer Centre en (2009) et celle du Bellet & Boukhenaf en (2018), et aussi en France où ce dernier reportait que la moyenne d'âge de survenue est 60 ans avec pic de fréquence au niveau de la tranche comprise entre 60 et 64 ans. Par contre nos résultats confirment donc que l'incidence du cancer du sein croît avec l'âge à partir de 30 ans avec une croissance rapide entre 35 et 55 ans.

Dans le même ordre d'idées, l'âge maximum au moment du diagnostic était de 40 à 50 ans dans les pays asiatiques et africains contre 60 à 70 ans dans les pays occidentaux. Donc chez cette dernière l'incidence va être plus élevée chez les femmes âgées par rapport au pays africains touché les femmes jeunes. (Sibih S. 2019).

Le tableau suivant (tableau 6) présente une comparaison avec certaines des données de la littérature relative aux tranches d'âge d'apparition du cancer du sein chez la femme

Tableau 6 : Comparaison de nos résultats avec la littérature sur la répartition par âge

Des études	Moyen d'âge	Pic de fréquence selon tranche d'âge
Moller Jensen O. et al. 1999 France	60	60-64
Ben Ahmed S. & al 2002 (Tunisie)	50	41-50
BOUALLOUCHA S. 2012 (Marrakech. Maroc)	52	69-50
BELLELM. et BOUKHENAF Y. 2018 (wilaya de Constantine)	46	35-50
Notre étude (Wilaya d'El Oued)	48	46-55

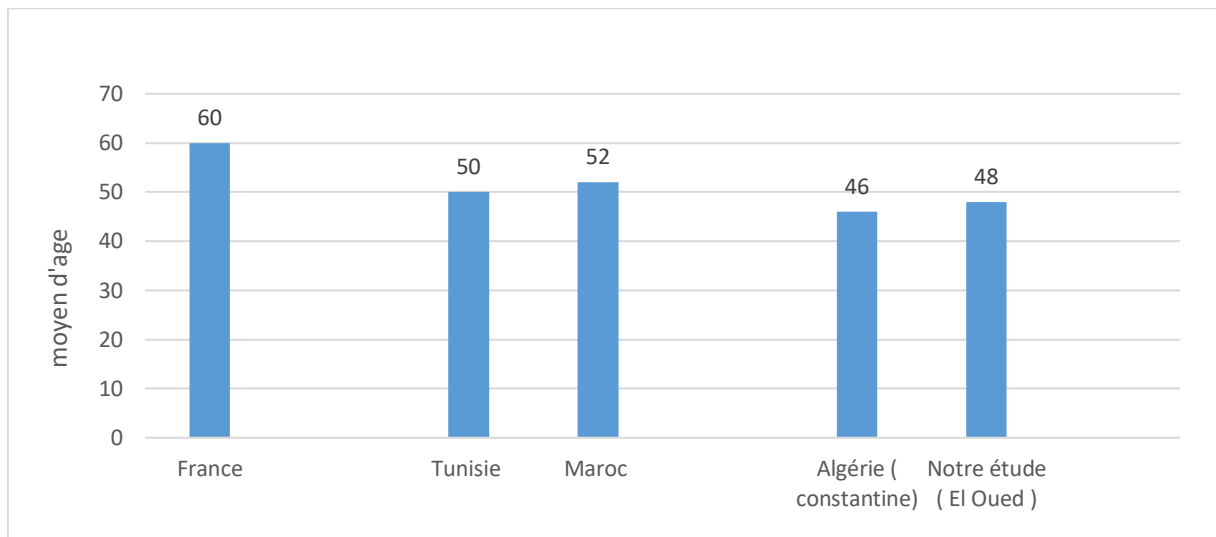


Figure 3: histogramme représente le moyen d'âge des patientes de différentes études.

II.2.L'âge de puberté :

L'étude de ménarche (âge de première règle) parmi les paramètres les plus importants pour évaluer les antécédents gynécologiques des patientes, le tableau suivante (tableau 7) représente l'effectif et la fréquence de notre série des patientes par leur âge de puberté.

Tableau 7 : Tranches d'âge de ménarche de nos patientes

Tranches d'âge (ans)	L'effectif	La fréquence
[10-11]	18	11.39%
[12-13]	111	70.25%
[14-16]	29	18.35%

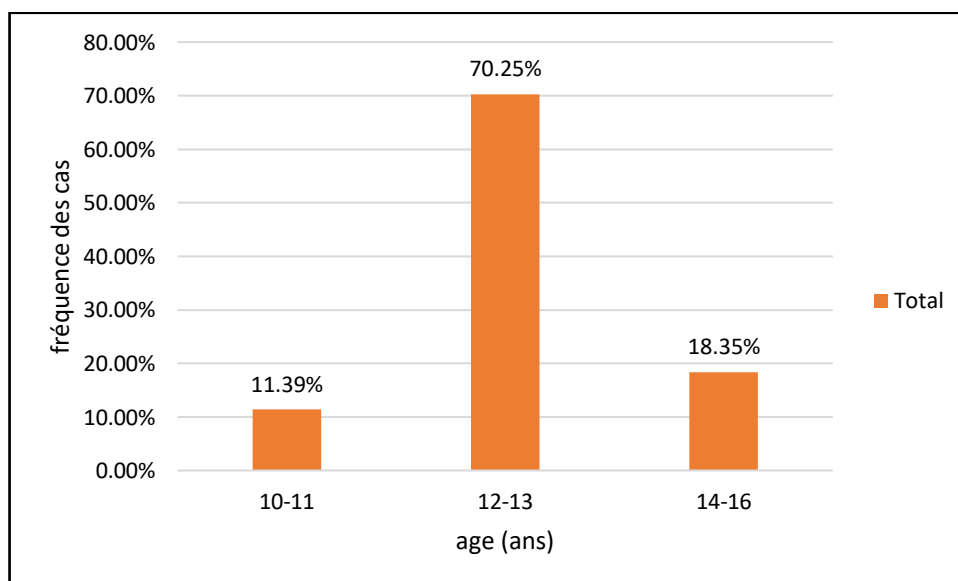


Figure 4 : Fréquence des cas selon l'âge de puberté.

Nos résultats montrent que l'âge de ménarche et compris entre 10 et 16 ans dont la moyenne d'âge $X = 13$ ans, les tranches d'âge de ménarche montrent que celui qui ont une puberté précoce inférieure à 12 ans ont un taux 11.39 % et d'autre ont une puberté normale entre 12 et 13 ans sont les plus importants par un pic de fréquence 70.25 % et celui qui ont une puberté tardive après 14 ans représente un taux d'incidence 18.35 %.

La survenue de la première règle (âge de ménarche) avant 12 ans augmente le risque de cancer du sein à l'âge adulte par l'augmentation de la durée d'exposition aux œstrogènes, c'est-à-dire l'exposition à une période inhabituelle et par une augmentation des taux d'œstrogènes circulants chez les femmes réglées précocement. Puisque Les œstrogènes ont un rôle promoteur dans le cancer du sein car ils favorisent le développement de tumeurs préexistantes.

D'après Levêque J. (2008) Les œstrogènes exercent leurs effets carcinologiques par :

- leurs métabolites (en particulier après catabolisme oxydatif), retrouvés dans de nombreux tissus dont le sein : à ce titre, le polymorphisme des gènes codant pour les complexes enzymatiques impliqués dans le métabolisme oestrogénique a permis d'établir des profils de risque de cancer du sein.
- leur impact direct via leurs récepteurs présents dans le noyau, la membrane cytoplasmique et les mitochondries.
- leur interaction avec les autres voies de signalisation cellulaire (comme les protéines kinases).

Les trois moments dans la vie d'une femme qui ont un impact important sur l'incidence du cancer du sein sont l'âge de la puberté et/ou de la ménarche, l'âge à la première grossesse menée jusqu'à son terme et l'âge à la ménopause.

À l'inverse, le retard (après 14 ans) de survenue des premières règles est protecteur. Il faut remarquer en outre que de nombreux facteurs confondants interviennent dans l'appréciation de l'impact de ce facteur de risque, qui est marginal (*Levêque, 2008*). Hsieh a retrouvé que pour chaque délai de 2 ans dans l'installation des règles, le risque de cancer du sein était diminué de 10 %. Kvale en Suède a noté une augmentation du risque de 4 % par an en fonction de la précocité de l'âge des premières règles. Brinton retrouve une diminution du risque de 23 % (*Espie, 2001*), lorsqu'il compare les femmes qui ont été réglées après 15 ans à celles qui l'ont été avant 12 ans. Une méta-analyse met en évidence que le cancer du sein augmente par un facteur 1.050 pour chaque année de puberté plus précoce, et indépendamment par un facteur 1.029 pour chaque année de ménopause plus tardive (*Lancet Oncol 2012*). Une explication donnée a été que les jeunes filles réglées tôt présentaient des cycles anovulatoires pendant de nombreuses années, cycles pendant lesquels l'exposition aux œstrogènes n'était donc pas contrebalancée par les progestatifs (*Espie, 2001*). Une étude cohorte (*Breakthrough*

Generations Study) a été faite entre 2003 et 2013, dans le but d'établir une association entre l'âge des différents stades pubertaires (ménarche-thélarche) et le risque de cancer du sein, qui a conclu à une augmentation du risque de ce cancer devant une thélarche précoce, un délai plus long entre l'âge à la ménarche et l'âge à la thélarche, une ménarche précoce et cycles menstruels réguliers. Cela suggère que le développement des canaux mammaires peut être une période de susceptibilité accrue à la cancérogénèse du sein et que l'association entre la puberté et le cancer du sein est complexe, d'où la nécessité d'élucider l'impact des différents stades de la puberté autre que l'âge à la ménarche comme facteurs de risque de cancer du sein par d'autres études plus détaillées (Bodicoat, 2014).

En conclusion, des premières règles précoces semblent induire un sur-risque de cancer du sein, l'explication biologique est encore discutée et sans doute difficile à résoudre en raison de très nombreux facteurs confondants nécessitant un nombre important de femmes pour aboutir à une réponse non discutable (Sibih, 2019).

II.3.Répartition selon localisation

Le cancer de sein touche beaucoup plus le sein gauche des femmes atteintes par le monde, par rapport au l'atteint de côté droit des seins qui diffère d'un pays à l'autre le tableau ci-dessus présente les résultats de notre étude. (Tableau 8).

Tableau 8 : Répartition des cas selon la localisation

Localisation	Nombre	Pourcentage
Sein droit	82	51.90%
Sein gauche	72	45.57%
Bilatéral	4	2.53%

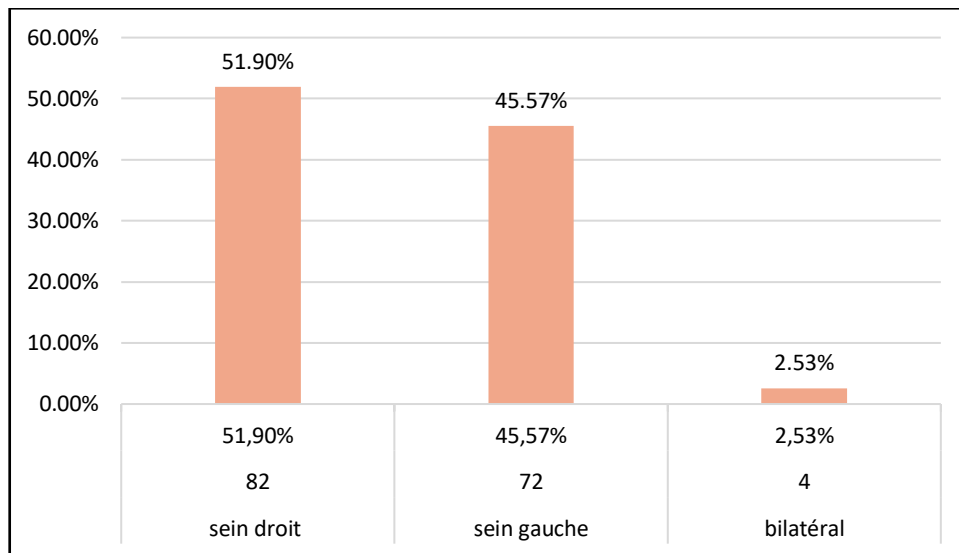


Figure 5: Localisation de cancer selon le sein atteint.

Dans notre étude, il n'y a pas de variance significative de l'incidence entre le sein droit et le sein gauche, par où le sein droit est affecté par 51,90% des cas par rapport au sein gauche de 45,57%, et l'incidence des deux seins (bilatérale) est de 2,53%. Notre étude ne diffère pas beaucoup de certaines publications comme Sahraoui et al. (2017) qui ont rapporté que le sein gauche est le plus touché avec une proportion de 53%.

Par conséquent, cette simple différence entre les études confirme que le cancer du sein peut affecter n'importe quel sein et qu'il affecte rarement les deux seins.

En ce qui concerne nos résultats au cours des années précédentes et jusqu'à l'année en cours au CAC El-Oued, le cancer était plus touché par le sein gauche, mais cela ne peut pas être généralisé à tous les cas au niveau national ou mondial car cela nécessite une étude plus large qui comprend une longue période et plusieurs cas dans de nombreux centres de traitement du cancer du sein.

II.4.Répartition topographique :

La topographie parmi les éléments importants de l'examen clinique de cancer de sein fournit l'information exacte sur le siège ou le quadrant de tumeur au niveau anatomique, et la répartition de tissu glandulaire dans le sein. Le tableau suivant représente les résultats concernant le siège atteints de notre population d'étude. (Tableau 9)

Tableau 9 : Répartition des cas selon le quadrant atteint

Le quadrant	Nombre de cas	Pourcentage
QIE	25	15.82%
QSE	82	51.90%
QSI	34	21.52%

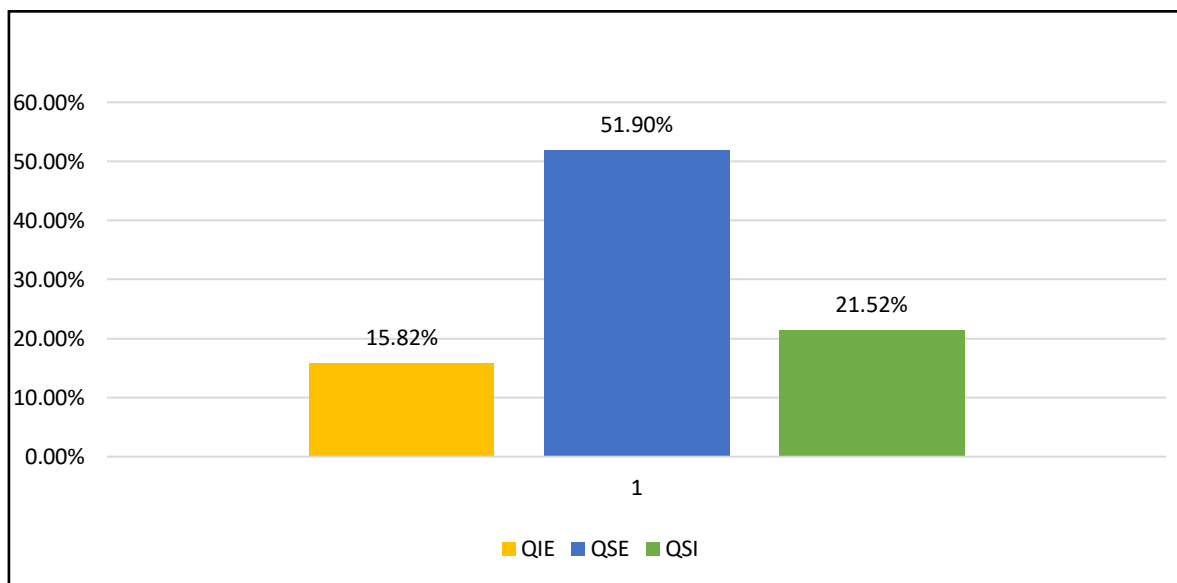


Figure 6: Fréquence des cas selon le quadrant atteint.

Chez toutes nos patientes la tumeur était unifocale, prédominante au niveau du quadrant supéro-externe avec un taux de 51.90% contre 21,52% pour le quadrant supéro-interne. Chez d'autres patientes, la tumeur situait au niveau de le quadrant inféro-externe regroupe 15.82% des cas, ce sont les 3 quadrants les plus touchés par la tumeur qui nous intéressées.

Cette topographie s'explique par la quantité du tissu glandulaire toujours plus présente dans la partie centrale et supéro-externe du sein (*Liukkonen & al 2011*).

Dans notre étude, nous intéressons par les quadrants les plus atteints, notre résultats montre une prédominance au niveau du siège supéro-externe avec un taux de 51,90%, ce qui concorde avec les résultats de la littérature, parmi eux : les résultats de l'étude de Bissan (2007) et de Lakhraissi (2016) dont le quadrant le plus touché était le quadrant supéro-externe avec un pourcentage de 56,2% et de 56,7% respectivement.

II.5.Selon le grade

Le grade SBR comprend 3 grades (I, II, III) et est obtenu par l'addition de 3 critères : Architecture, atypies cytonucléaires et nombre de mitoses. Les 3 critères sont cotés en 1, 2 Et 3. Le grade pour objectif de bon pronostic. Les résultats d'effectifs présent dans (le tableau 10).

Tableau 10 : L'effectif de la population étudiée selon le grade

Le grade	Nombre	Pourcentage
Le grade I	5	3.16%
Le grade II	93	58.86%
Le grade III	60	38.97%
Total	158	100%

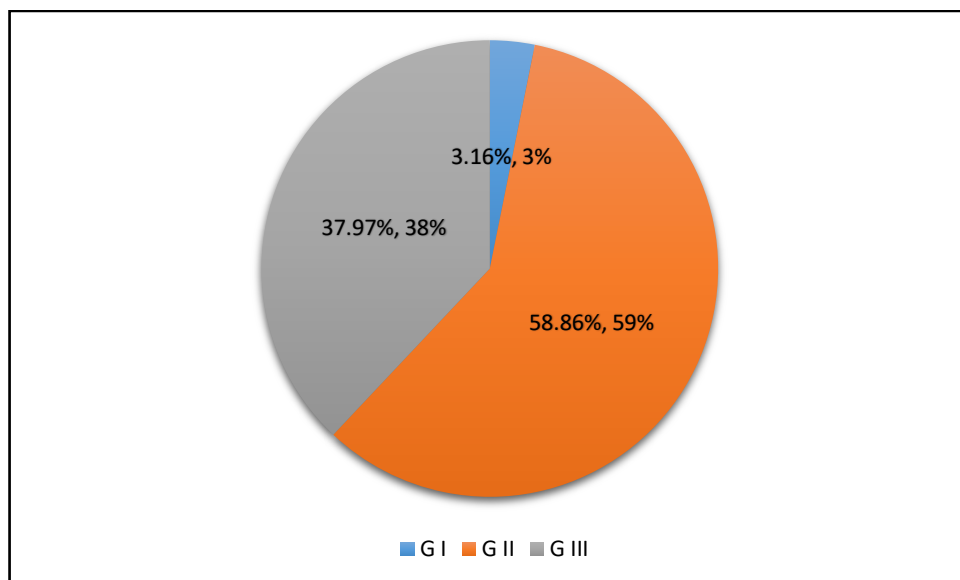


Figure 7 : Répartition selon grade SBR.

Dans notre série, les patientes classées par leurs grades SBR en 3 grades différents dont la plupart des cas ont le 2^{ème} grade par un taux 59% aussi le troisième grade touche un important nombre des malades en 38 % et le premier grade est ne touche qu'un faible nombre des cas.

Toutes les études montrent que le risque métastatique et la survie sont fortement déterminés par le grade ; plus le grade est élevé, plus le pronostic est mauvais. Ainsi, le grade histopronostique constitue un facteur pronostique indépendant en matière de cancer du sein et influence significativement la survie globale (Louwman & al, 2008).

Notre résultat présent une prédominance pour le grade II puis le grade III, ils concordent avec une étude a été fait au Maroc par (Sibih, 2019) ou leur résultat montre un taux 52.6% et 42.2% pour les grades I et II respectivement.

Contrairement, une étude menée à la Finlande a montré une prédominance pour le grade III, et qui est de mauvais pronostic (*Liukkonen & al 2011*).

Donc la plupart des patients a le grade II qui se caractériser par une moyenne différenciation de la tumeur (*Guiu lahaye, 2015*).

II.6. Répartition selon l'âge et le grade

Tableau 11 : Répartition des cas selon l'âge et le grade

Grade Age (ans)	Grade I		Grade II		Grade III	
	nombre	fréquence	nombre	fréquence	nombre	Fréquence
(16-25)	0	%0	0	0	1	%0,63
(26-35)	0	%0	8	%7,59	11	%7
(36-45)	1	%1	24	%12,65	15	%8,22
(46-55)	2	%1	42	%19,62	21	%13
(56-65)	1	%1	12	%7	8	%5
(66-75)	0	%0	6	%3,16	4	%2
(76-85)	0	%0	2	%1,26	0	%0
Total	4	2,53%	94	59,49%	60	37,97%

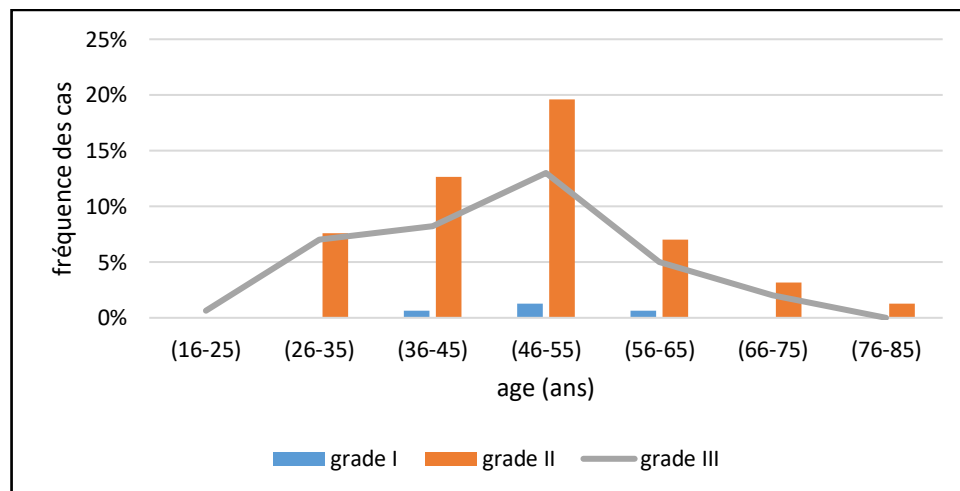


Figure 8 : Graphique regroupe les cas en fonction de l'âge et le grade.

Nous observons une prédominance du grade II dans notre étude avec 59,49%. Nos résultats ne diffèrent pas beaucoup de ceux de l'étude de *Sando et al. (2014)* où le grade II représentait 69,4% des cas. En revanche, dans une étude tunisienne effectuée par *Sahraoui et al. (2017)*, les tumeurs de grade III étaient majoritaires représentant 41% des cas. Mais dans notre étude Les grades III et I représentaient respectivement 37,97% et 2,53%. Les grades II et III sont les plus

représentés ainsi dans ces différentes études, ceci pourrait s'expliquer par un manque de

Le type de tumeur	L'effectif	Fréquence
CCI	109	68.99%
CCIS	3	1.90%
CINS	15	9.49%
CLI	7	4.43%
CMI	18	11.39%
LYMPHOME	1	0.63%
CIMX	2	1.27%

distinction des différents critères microscopiques qui les définissent.

Pour les résultats en fonction d'âge nous pouvons constater que les patientes les plus touchées par le cancer du sein ont l'âge compris : De 46 à 55 ans puis le tranche d'âge 36 à 45 correspondent à ceux qui sont le plus diagnostiqués avec un grade II par un taux 19.62 % et, Le grade I a une fréquence très faible, dans les différentes tranches d'âge.

Alors qu'on remarque que les femmes jeunes (de 26 à 44 ans) représentent la sous-population la plus atteinte par rapport les femmes plus âgées (de 50 à 67 ans).

Quand un cancer se présente chez la femme jeune, deux types de situations sont à distinguer : existence effective de prédispositions génétiques liées aux gènes BRCA Selon une étude par Claus E. (1996) a trouvé un risque de 33% attribuable à une origine génétique pour les femmes jeune de 20 à 29 ans versus 2% pour les femmes de plus de 70 ans qui suppose que Le jeune âge de survenue d'une tumeur du sein pourrait être donc l'un des critères parfois suffisant pour évoquer une telle prédisposition.

ou survenue d'un cancer en dehors de toute prédisposition génétique, des études épidémiologiques ont démontré que le risque de cancer du sein avant la ménopause est associé avec des niveaux plasmatiques élevés d'insuline, son augmentation stimule la production des androgènes ovariens et inhibe la production au niveau du foie des protéines qui lient les hormones sexuelles et les protéines qui lient l'IGF-1 (insuline-like growth factor 1). Par conséquent, la biodisponibilité à la fois des hormones sexuelles et de l'IGF-1, dont l'action combinée stimule la prolifération des cellules du cancer du sein (Claus, 1996).

II.7.Selon le type histologique de tumeur

Les types histologiques sont souvent différents d'une patiente à l'autre, parmi eux celle qui sont plus fréquentes et d'autre sont très rare (le tableau 12) représente l'effectif de patientes selon le type histologique de leur tumeur.

Tableau 12 : L'effectif et la fréquence des cas selon le type histologique

Dans notre population d'étude, nous basons sur les types histologiques les plus fréquents dans le cancer de sein tel que le carcinome canalaire infiltrant (CCI) qui a un pic de fréquence 68.99% et le type carcinome mammaire infiltrant représente 11.39 %. Et d'autres types avec des proportions variables de moins de 10% pour chaque type dans notre résultat en a rencontré un seul cas a le type lymphome qui est très rare.

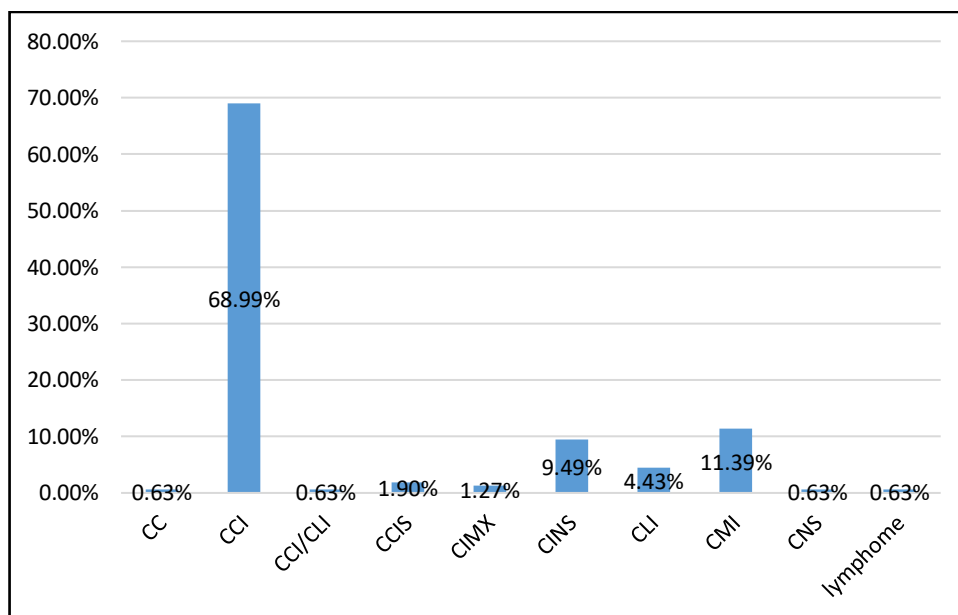


Figure 9 : Histogramme d'effectifs des cas selon le type histologique.

La répartition des types histologiques chez la femme jeune ne diffère pas de celle observée chez la femme âgée .Néanmoins, la plus part des auteurs s'accordent sur la dominance des carcinomes invasifs chez la femme jeune. La forme intra-canaire exclusive est rare chez elle, 3% dans l'étude de ROSEN et al (1984), Pour des patientes de moins de 35 ans versus 8 % chez des femmes plus âgées.

Le carcinome canalaire infiltrant est le type histologique le plus fréquent, aussi bien pour les femmes jeunes que celles plus âgées avec une fréquence marquée d'une composante intra-

canalaire diffuse associée chez les femmes jeunes (Sidoni, 2003), (Jmors, 2002) estime la fréquence du CCI chez la femme jeune à 94%, (Paillocher & al 2006) à 92,3% et (Muttarak, & al 2004) à 82,7%. Par contre, (Chan & al 2000) montre dans une étude menée dans plusieurs centres que les femmes jeunes de 35 ans et moins présentent un taux significativement plus élevé pour le carcinome médullaire (8%) et le carcinome lobulaire (7,5%) comparé respectivement avec 4,9% et 4,4% retrouvés chez les femmes âgées, respectivement pour les deux types.

Enfin, les carcinomes dits de types spéciaux représentant de 0,01 à 5% des cas et (carcinome médullaire, micro papillaire invasif, sécrétant, carcinome métaplasique, salivary gland- like...), certains étant de bon pronostic (carcinome tubuleux, mucineux, adénoïde kystique et cribriforme). Dans notre étude seulement 1 cas de lymphome soit 0.63%.

II.8.Résultats des ganglions atteints

Le cancer de sein peut atteindre les ganglions voisinage de l'organe et de l'organe même à certains stades de prolifération. Le tableau 13 représente les résultats de patientes y ont des atteintes au niveau des ganglions.

Tableau 13 : Répartition des ganglions axillaires

Statut	Effectif	Fréquence
Présence	77	48.77 %
Absence	81	52.27%
Total	158	100 %

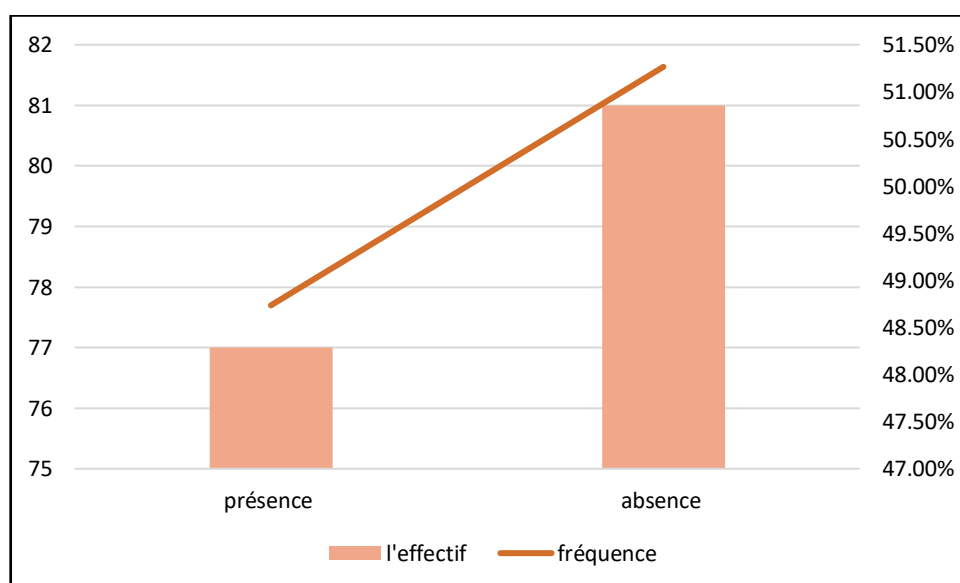


Figure 10 : Répartitin de présence de ganglions axillaires atteints.

Dans notre étude il y a une similarité entre la présence et l'absence le statut ganglions axillaires où leur présence représente 48.77 % et l'absence a un taux de 52,27 % des cas.

Le pronostic est meilleur en l'absence de ganglions lymphatiques envahis au niveau axillaire. Plus le nombre de ganglions atteints augmente plus grand est le risque de récurrence. Et Plus la taille du ganglion touché par le cancer est grande, plus le pronostic devient réservé. Si la tumeur franchit la capsule du ganglion, le risque de récurrence augmente. Les données d'une 'étude canadienne (2015).rapportent que près de 30% des cancers dépistés chez les 40-49 étaient accompagnés d'envahissement ganglionnaire (des taux de 20%, 18% et 15% ont été indiquées respectivement chez les 50-59 ans, 60-69ans et 70-79 ans) aussi et 34% des tumeurs étaient peu différenciés (27%, 23% et 17% respectivement chez les 50-59 ans, 60-69 ans et 70-79 ans) (*Ben Ahmed S. 2007*).

Lorsqu'une tumorectomie a eu lieu, la radiothérapie sert à stériliser le lit tumoral puisque les risques de persistance de cellules cancéreuses dans le "lit opératoire" sont élevés et toutes les microlésions potentielles non détectables par les méthodes actuelles. La prescription standard est de 50 Gy à mi- plan dans le sein, en 25 fractions, au rythme de 5 fractions par semaine.

De nombreuses études ont établis que les patientes présentant des métastases locorégionales ont un moins bon pronostic que celles ne présentant pas d'envahissement ganglionnaire. De manière globale, la survie à dix ans est de 70 % quand il n'y a pas d'atteinte ganglionnaire et de 25 à 30 % en présence d'envahissement néoplasique des ganglions (*Menikhar. I. 2007*).

Dans une étude menée par des chercheurs en Tunisie, le taux des envahissements ganglionnaire était d'environ 49,7%, et dans une étude de Menikhar (2007) ce taux était de 45,19%.aussi dans une étude mené par Boualloucha S. (2012) pour la ville de Marrakech au Maroc ou elle obtient une moyenne, il est estimé à 24,9%.

Le taux d'envahissement ganglionnaires pour cette étude de nos patients était (48,77%) ce qui est très proche d'étude mené en Tunisie par Ben Ahmed & al (2002) ainsi que de celle de Menikhar I. (2007) alors qu'il était bien supérieur à celui réalisé à Marrakech par Boualloucha S. (2012).

Tableau 14 : Comparaison selon les ganglions axillaires atteints entre des autres études et notre série

Etudes	Pourcentage
MENIKHAR I. 2007 (Casablanca. Maroc)	45,19%

Ben Ahmed S. & al 2002 (Tunisie)	49,7%
BOUALLOUCHA S. 2012 (Marrakech. Maroc)	24,9%
Notre étude	48,77%

II.9. Etudes des récepteurs hormonaux et l'oncogène HER2

Le dosage des récepteurs hormonaux permet de distinguer les tumeurs de bon pronostic avec des RH positifs de celles de mauvais pronostic RH négatifs. Les récepteurs hormonaux sont, par ailleurs, des témoins de l'hormonosensibilité de la tumeur mammaire et de ses métastases. Et La connaissance du statut HER2 est indispensable pour la sélection des malades en vue d'un traitement ciblé et L'amplification et la surexpression de HER2 serait un facteur de mauvais pronostic.

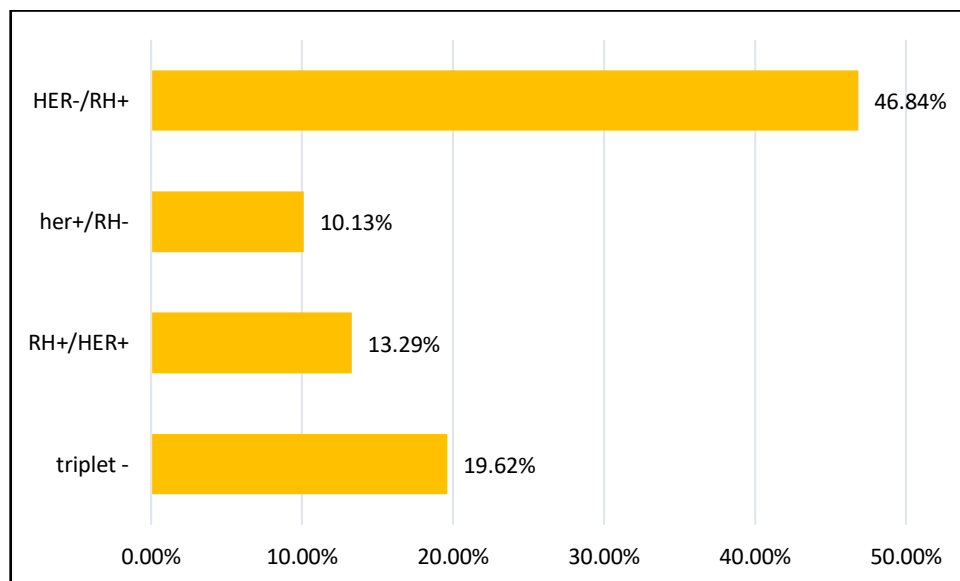


Figure 11 : Répartition des cas selon les récepteurs hormonaux.

Dans notre étude nous observons que les cas contenant des récepteurs HER- /RH+ représente la plus grande fréquence par un taux de 46.84% et les récepteurs HER+ /RH- ne présentent que 10.13 % et celles qui ont un triplet négatif (-) présentent un grand nombre dans notre étude 19.62 %. (Voir fig. 10).

Les récepteurs hormonaux sont des protéines régulatrices au niveau cellulaire, essentiellement au niveau nucléaire. Leur présence témoigne de l'hormono-dépendance du cancer du sein. Les récepteurs hormonaux aux œstrogènes sont des marqueurs de différenciation tumorale alors que la positivité des récepteurs aux progestérone témoigne de la

fonctionnalité des récepteurs aux œstrogènes, leur stimulation induit une augmentation de l'effet prolifératif par l'augmentation des facteurs de croissance (ECF, IGF1, TGF α ...), stimulation de l'activité nucléaire et des voies de signalisation de prolifération cellulaire, ainsi que la de synthèse des protéases indispensables pour acquérir un pouvoir métastatique cellulaire. Les récepteurs hormonaux aux progestérones sont positifs dans 40 à 50 % des cas, ce sont des facteurs pronostiques puisque l'expression de ces récepteurs est un élément de bon pronostic et surtout prédictif de la réponse au traitement hormonal (*Bel Ch. 2019*).

Pour Le cancer du sein globalement est hormono-dépendant 80% dont l'évolution est le plus manifestement influencée par les hormones, en particulier les œstrogènes. . Ces tumeurs RE+ sont la cible potentielle pour une thérapie hormonale. Les RE- ne sont pas sensibles à ce type de traitement. Aussi L'existence réelle de tumeurs RE- / RP- est débattue (*Bouaalloucha S. 2012*).

Etude de l'oncogène HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor-2):

Le proto-oncogène HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor-2) est issu d'une glycoprotéine transmembranaire possédant une activité tyrosine kinase au niveau de son domaine cytoplasmique. Cette protéine de surface est de la famille des récepteurs de facteurs de croissance épidermiques, eux-mêmes impliqués dans les mécanismes de signalisation intracellulaire, contrôlant la croissance, la survie, l'adhésion, la migration ainsi que la différenciation de la cellule. Ce gène est amplifié dans 15 à 20% des cancers du sein, la recherche de ce gène se fait par une technique immuno-histochimique ou par une technique d'immuno-fluorescence (FISH). La surexpression de Her2 confère une résistance tumorale à certains produits de chimiothérapie et à l'hormonothérapie type TAMOXIFENE et une sensibilité aux taxanes et aux anti-aromatases. La découverte d'un anticorps monoclonal humanisé (trastuzumab) dirigé contre ce récepteur a permis d'améliorer le pronostic en métastatique ainsi qu'en adjuvant dans les cancers du sein HER2 positifs. La connaissance du statut HER2 est indispensable pour le pronostic et pour orienter la stratégie thérapeutique et le choix de la chimiothérapie et l'hormonothérapie (*Bel Ch. 2019*).

Et pour que les cas aient une tumeur triplet négatif marquées un nombre important du notre série donc c'est une particularité.

Les tumeurs triple-négatives (TN) représentent un sous-groupe de cancers du sein associés à un mauvais pronostic. À l'heure actuelle, elles sont définies en immunohistochimie par l'absence d'expression des récepteurs estrogènes, de la progestérone et de HER2. Bien qu'il existe une similitude avec les tumeurs basal-like, il est clair que le terme "triple-négatif" ne doit pas être utilisé comme synonyme de ce type de tumeur. Alors que les tumeurs TN présentent une réponse fréquente à la chimiothérapie, le pronostic de ces patientes, dû à l'absence de

possibilité d'hormonothérapie ou de trastuzumab, reste sombre. Il est donc nécessaire de se doter de stratégies plus agressives, allant du développement de signatures moléculaires associées à des thérapies ciblées (Diéras V., 2010).

III. Le rapport de fin de traitement et ces informations

Le compte rendu de fin d'irradiation comporte tous les informations concerne le traitement et les zones et le prochain rendez-vous pour une autre séance. (Voir fig. 11).

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE LA SANTE ET DE LA REFORME HOSPITALIERE

CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER D'EL-OUED
SERVICE DE RADIOTHERAPIE

Compte rendu de fin d'irradiation

NOM : [REDACTED] PRENOM : [REDACTED] N° DOSSIER (ID) : A190416
AGE : 68 ans ADRESSE : ouargla

LOCALISATION /Diagnostic/pathologie : Carcinome Lobulaire infiltrant du sein droit

TRAITEMENTS ANTERIEURS : - Mastectomie avec curage
- Chimiothérapie

Date de centrage (scanner de simulation) : 14/11/2019

RADIOTHERAPIE : Radiothérapie Externe Complémentaire (3D) :

Volume cible	Dose totale (Gray)	Dose/fraction (Gray)	Nombre De séances	Appareil De traitement	Energie	Début De RT	Fin De RT
Paroi thoracique droite	50	02	25	VERSA HD	6 et 18MV	19/12/2019	15/01/2020
Chaîne mammaire interne droite	46	02	23				
Ganglions sus et sous claviculaires droits	46	02	23				

RDV post RT: après 03 mois
Médecin traitant : Dr Mansouri

N.B : Compte Rendu délivré en un seul exemplaire (prière de faire des photocopies).

الحكيم خ. منصور
Dr.K. MANSOURI
Oncologie Radiothérapie.

الجامعة الوطنية المستقلة
مجلس جامعة الجزائر
العلاج بالأشعة

Figure 12 : Image d'un compte rendu de fin d'irradiation.

Et aussi la validation du plan de traitement de la RC3D thorax comme l'image ci- dessus le présente (voir fig. 12).

**CLCC EL OUED
SERVICE DE RADIOTHERAPIE**

PLAN HB3

Nom, Prénom: [REDACTED] Age: [REDACTED] ID: [REDACTED]
Dose Prescrite: 50 Localisation: [REDACTED]

Validation du plan de traitement de la RC3D THORAX

Organes	Contraintes de dose	Résultats
PTV1 (Poumon...)	47,5	Couverture = 95,75 % Dmax = 106 Gy
Dp = 50 Gy		Couverture = 99,93 % Dmax = 106,14 Gy
PTV2 (Poumon...)	43,7	Couverture = 97,32 % Dmax = 106,14 Gy
Dp = 40 Gy		Couverture = 94,63 % Dmax = 106,14 Gy
PTV3 (Poumon...)		Couverture = 94,63 % Dmax = 106,14 Gy
Dp = 40 Gy		Couverture = 94,63 % Dmax = 106,14 Gy
Somme		D moyenne = 106,14 Gy
Cœur	D moyenne ≤ 5 Gy Cancer du sein : augmentation du risque d'évènement cardiaque de 1% par Gy si D moyenne > 5 Gy. Autres cancers thoraciques : V30 Gy < 100 %; V40 Gy ≤ 30 %; V45 Gy ≤ 66 %; V60 Gy ≤ 33 % Dmax ≤ 50 Gy; Si association chimioradiothérapie Dmax ≤ 45 Gy	V30 Gy = 100 % V45 Gy = 100 % V60 Gy = 100 % Dmax = 106,14 Gy
Moelle épinière	Dmax ≤ 50 Gy; Si association chimioradiothérapie Dmax ≤ 45 Gy	V5 Gy = 100 % D moyenne = 106,14 Gy
Sein	V5 Gy ≤ 15 % D moyenne ≤ 2 Gy	V20 Gy = 100 % V30 Gy = 100 % D moyenne = 106,14 Gy
Controlatéral	V20 Gy ≤ 30 % V30 Gy ≤ 20 % D moyenne ≤ 15 Gy	V20 Gy = 100 % V30 Gy = 100 % D moyenne = 106,14 Gy
Poumon (Cancer du Sein)	(poumons sains = somme des 2 poumons - PTV): V20 Gy ≤ 30 % V30 Gy ≤ 20 % D moyenne ≤ 20 Gy V5 ≤ 42 %; V13 ≤ 40 %	V20 Gy = 100 % V30 Gy = 100 % D moyenne = 106,14 Gy V5 Gy = 100 % V13 Gy = 100 %
Poumon (cancers intrathoraciques)	D moyenne < 30 Gy V50 Gy < 30 %	D moyenne = 106,14 Gy V50 Gy = 100 %
Thyroïde	Foie-volume tumoral macroscopique D moyenne < 28-32 Gy (Foie: D moyenne < 26 Gy)	D moyenne = 106,14 Gy
Foie	Dmax < 69 Gy; V60 Gy ≤ 30 %; V50 ≤ 35 % D moyenne < 34 Gy Risque œsophagite sévère si V60 Gy ≥ 30 %	Dmax = 106,14 Gy V60 Gy = 100 % V50 Gy = 100 % D moyenne = 106,14 Gy
Œsophage	V50 Gy < 30 %	V50 Gy = 100 %
Trachée	Dmax < 55 à 60 Gy	Dmax = 106,14 Gy
Plexus brachial		

Dosimétrie faite le : 25/03/12 Par : Médecin : Dr. Bouichat, Physicien : Boudekhtine Hadjo

- Dp : Dose prescrite, Dx : Dose dans le volume x, Vx : Volume recevant la dose x, Vx ≤ y % : le volume de l'organe recevant la dose x doit être inférieur ou égal à y % de cet organe.
*Noël G, et al. Délinéation des organes à risque et contraintes dosimétriques. Cancer Radiothérapie 20S (2016) S36-S60.
*C. Hennequin et al. Radiothérapie du cancer du sein. Cancer Radiothérapie 20S (2016) S139-S146.
*C. Hennequin et al. Radiothérapie des cancers primitifs du poumon. Cancer Radiothérapie 20S (2016) S147-S156.

Figure 13 : Validation de plan traitement par RC3D de thorax.

Tous ces calculs de dose délivrée pour chaque organe voisin au sein ou les OAR faites par les physiciens et les oncologues pour délivré des rayons avec le max de précision (la dose

convenable) et d'éviter les organes sains voisinage tel que le cœur, les pommons, œsophage afin d'éviter la toxicité des rayons sur ces organes.

Malgré tous cette précision durant le traitement mais les effets secondaires s'appariées et obligent une prise en charge.

Il est difficile de préparer un rapport statistique à cet égard, à cause de l'insuffisance des informations sur chaque patientes particulièrement ce qui concerne les effets secondaire durant notre stage ; nous rapportons les données d'une manière générales et descriptive sur les effets secondaire les plus fréquemment relatés par les patients.

III.1. Toxicité cutané

La radiothérapie, exclusive ou postopératoire, occupe une place fondamentale dans le traitement des cancers. La tendance actuelle est à une intensification thérapeutique avec l'association concomitante de chimio- et/ou biothérapie et de la radiothérapie. Ces nouvelles stratégies, dans une optique curative, se traduisent par une amélioration de la probabilité de survie globale, mais aussi d'une augmentation significative de la toxicité aiguë, en particulier.

Parmi les principaux organes à risque lors de la radiothérapie du sein est la peau provoquée par la radiodermite.

Radiodermite

Les radiodermites qui ont été les plus constatées à hauteur de 70%. Chez les femmes touchées par un cancer du sein Après deux semaines de traitement, la plupart des patientes ont des réactions cutanées. Les manifestations cliniques de la radiodermite : une rougeur de la peau, appelée érythème cutané progressif à partir de 10 à 20Gy, est similaire à un coup de Soleil. Souvent de grade 1 ou 2, elle varie selon la carnation naturelle de chaque patiente. Peu à peu, la peau pèle et la rougeur disparaît (desquamation sèche). Si le sein est volumineux ou affaissé, il peut apparaître un suintement de la peau au niveau des plis sous le sein. Cela se produit lorsque l'érythème d'une partie de la peau dégénère en desquamation sèche puis humide. Si la réaction de brûlure se poursuit, il peut même y avoir une ulcération de la peau qui peut conduire dans de rares cas à une nécrose cutanée.

Ces effets disparaissent entre une à quatre semaines après la fin de la radiothérapie, mais la cicatrisation complète peut prendre d'un à trois mois (*Baissel H.2017*).



Figure 14 : Représente les différents grades d'une radiodermite (BAISSEL H.2017).

Tableau 15 : Cotations de la radiodermite selon le national cancer institute de États-Unis (NCI)

Grade 0	Absence de toxicité
Grade 1	Faible érythème ou desquamation sèche
Grade 2	Érythème modéré à vif ; desquamation suintante en plaques, affectant principalement les plis et replis cutanés ; œdème modéré
Grade 3	Desquamation suintante en plaque, affectant d'autres zones que les plis et replis cutanés ; saignement induit par des traumatismes ou abrasions mineurs
Grade 4	Mise en jeu du pronostic vital ; nécrose cutanée ou ulcération de toute l'épaisseur du derme ; saignement spontané des sites affectés ; indication de greffe cutanée.
Grade 5	Décès.

La majorité des cas n'atteindraient pas les grades 3/4 ou Parfois, apparaît en cours de traitement ou après un œdème du sein. Ce gonflement peut durer jusqu'à un an après la fin des traitements. Si la zone axillaire a été traitée, le bras du côté traité peut enfler. Cependant, un lymphœdème du bras n'apparaît pas durant les traitements de radiothérapie (BAISSEL H.2017).

III.2. Toxicité thoracique

Œsophagite radique aigue

L'œsophagite radique aiguë désigne l'ensemble des manifestations œsophagiennes apparaissant dans les 90 jours suivant le début de la radiothérapie. Les symptômes cliniques sont dominés par la dysphagie une difficulté à la déglutition et l'odynophagie.

Souvent les manifestations est de grade 2/3. (Voir tableau 16) (*Espie. M. 2001*).

Tableau 16 : Classification œsophagite radique selon CTCAE version 4.03

Classification	Caractère
Grade1	Asymptomatique, intervention médicale non indiquée
Grade2	Symptomatique ; difficulté à la déglutition/alimentation ; indication de compléments alimentaires
Grade3	Difficulté majeure à la déglutition/alimentation ; indication de sonde nasogastrique, nutrition parentérale totale ou hospitalisation
Grade4	Mise en jeu du pronostic vital ; indication d'intervention chirurgicale urgente
Grade5	Décès

LA SPHERE ORO-FACIALE

Troubles du gout

L'altération du gout est à l' origine : Destruction des cellules sensorielles : à partir de 20 Gy la radiothérapie entraîne, par effet direct, la destruction des bourgeons du gout, ainsi qu'un arrêt temporaire de leur renouvellement par destruction des cellules basales sous-jacentes (*Espie. M. 2001*).

L'altération temporaire du gout débute environ deux semaines (20Gy) après le début de la radiothérapie et s'aggrave progressivement jusqu'à environ 4 semaines (40 Gy). Par la suite, même si la dose augmente, la sensation de gout ne se dégrade plus tellement.

D'après (*Soulay Hadiza M. 2015*) les troubles du gout peuvent être de 3 types :

- **Hypogueusie** : Limitation de la perception d'une ou plusieurs saveurs. C'est le symptôme gustatif le plus fréquent. Les perceptions amères et acides semblent plus

altérées que les perceptions salées ou sucrées sans qu'une explication ne soit donnée dans la littérature.

- **Dysgueusie** : Modification de la perception du gout de certains aliments (gout amer, métallique...).
- **Agueusie** : Forme la plus sévère, c'est la disparition totale de toute sensation gustative, rarement observée dans les cas de radiothérapie.

Les troubles du gout régressent progressivement en quelques mois après la fin du traitement, le temps de recréer de nouvelles cellules basales, qui permettent aux papilles gustatives de se remettre à fonctionner. Le délai est variable, cela peut aller de 2 mois à 1 an selon les patients.

La perte de sensation de gout entraîne des changements alimentaires chez le patient :

- Une diminution de l'alimentation car les patients ne prennent plus de plaisir à manger, les aliments paraissant sans saveur.
- Une modification diététique pour surmonter ce manque de saveur. En général les patients ont recours à une nourriture sucrée qui aura comme conséquence d'augmenter l'activité des microorganismes cariogènes.

Conclusion

Conclusion et prescriptive

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers de la femme non seulement dans les pays occidentaux mais également dans l'Afrique, en Algérie malgré les progrès thérapeutiques, il reste classer à la tête des autres cancers gynécologiques.

Au terme de notre étude nous pouvons conclure les points suivants :

- Le cancer du sein occupe, dans notre série, la première place par rapport aux autres cancers gynéco-mammaires (57,2% des cancers gynéco-mammaires). Et au niveau de CAC d'El-oued représente 60.27 % de ce qui a été annoncé concernant le cancer du sein en 2019.
- la diminution du risque lié aux facteurs hormonaux (l'age de ménarche).
- Le taux des tumeurs avec grade histopronostique élevé est important (SBR II et SBR III 58,8% et 38, 9%) qui touche les femmes jeunes inférieures à 50 ans.
- la majorité des cancers du sein sont des carcinomes canalaire infiltrant soit 68, 9% et l'envahissement ganglionnaire histologique intéresse 48,7% des cas.

Aujourd'hui, il existe de nombreuses approches comme la chirurgie, la chimiothérapie, la radiothérapie, l'hormonothérapie, puisque nous basons sur la radiothérapie dans notre étude nous observons plus de la moitié des patients atteints d'un cancer sont traités par radiothérapie à une étape de leur parcours de soin, aussi ce traitement a une tolérance sur certains caractère de tumeur et a aussi des effets précoces et tardifs sur la physiologie de patiente et ainsi que leur psychologie.

L'amélioration du pronostic de cancer nous amène à suggérer de développer des actions à plusieurs niveaux. Tel que :

- ❖ Améliorer une démarche préventive contre les facteurs de risque contribuer à rendre l'environnement favorable à l'adoption de modes de vie sains en agissant sur les comportements des algériens (**tabac, alcool...**) Promouvoir une alimentation saine et équilibrée améliorer les connaissances sur le risque nutritionnel.
- ❖ Concernant les centres fonctionnels, il est impératif de rétablir prioritairement les capacités perdues des centres précédemment fonctionnels, compte tenu de leur expertise en la matière, de leurs ressources humaines et de leurs équipements.
- ❖ à cause de l'augmentation nette de la chaîne épidémiologique de la maladie ; il faut réaliser un nouveau centre au grand sud pour accélérer le dépistage et les prévisions initiales. Pour éviter le retard de traitement et les rendez-vous au niveau des centres communs et l'éloignement pour certaines patientes.

Enfin nous envoyons un appel au niveau de tout le territoire algérien, aux médecins oncologues et tous les personnes qui portent la responsabilité de lutte contre ce cancer pour élargir et renforcer le suivi quotidien après le fin traitement afin de réduire les effets tardifs de traitement qui ils sont parfois mortelles et influence sur le pronostic et la psychologie de la patient.

Références Bibliographiques

Références bibliographiques

ANDRE CO., 2007 Jean-Pierre GE. Guide des Procédures de Radiothérapie Externe. Société Française de Radiothérapie Oncologique.

AP-HP- Direction de la communication - Direction de l'organisation médicale et des relations avec les universités –Référentiel cancers du sein photo : Getty Images - Mars 2016.

BAISSEL H.2017.prise en charge des effets secondaires de l'irradiation au service de radiothérapie CHU HASSAN II DE FES Thèse en médecine. Fès.

BEL Ch. 2019, Comparaison de l'évaluation des récepteurs hormonaux, du Ki67 et de Her2 par le kit STRAT4 (RT-qPCR) et l'immunohistochimie dans le cancer du sein. Médecine humaine et pathologie. dumas-02383163.

BELLEL M. et **BOUKHENAF Y.** 2018.Étude statistique, histologique et moléculaire du cancer du sein dans la région de Constantine Université des Frères Mentouri Constantine Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie.

BEN AHMED S., ALOULOU S., & al2002.Pronostic du cancer du sein chez les femmes tunisiennes : analyse d'une série hospitalière de 729 patientes. Santé publique ; 14, pp : 231-241.

BENRAHHAL D. (2018), le cancer du sein localement avancé (à propos de 172 cas) thèse doctorat, université sidi Mohamed ben Abdellah, faculté de médecine et de pharmacie, Fès, Maroc.

BISSAN M. 2007.cancer du sein : aspects cliniques et thérapeutiques dans le service de chirurgie « a » du chu du point g. Thèse de médecine Bamako, Mali.

BODEZ V .2000. Irradiations de cellules de mélanome humain par des neutrons de 14 MeV ; interprétation des courbes de survie ; simulation physique de l'interaction des neutrons dans le milieu cellulaire .THESE docotorat.UNIVERSITE BLAISE PASCAL.

BODICOAT M. et al. 2014 Timing of pubertal stages and breast cancer risk: the Breakthrough Generations Study. Breast Cancer Research, 16 :R18.

BOUAALLOUCHA S. 2012.le profil épidémiologique et clinique du cancer du sein chez la femme au chu Mohammed vi de Marrakech .thèse faculté de médecine et de pharmacie université cadi ayyad Marrakech.

Breast, cancer in women aged 35 and under: prognosis survival. JR .Coll Surg .Edinb 2002 Dec; 47.

BURTIN H. & EGGER O. ,12/10/2016, Anatomie du sein, UE7 Gynécologie-Endocrinologie, Cancer ; 77 : 2318-2324.

Cancérologie Bourgogne - Franche-Comté (ONCOBFC) et Grand Est (RRCGE), (18/01/2019), Sein (principes de prise en charge).

CARAYOL M. (2014), L'activité physique pour la prévention des effets indésirables du traitement adjuvant du cancer du sein : Quelle efficacité en recherche interventionnelle?, thèse de doctorat, Université Toulouse 3 Paul Sabatier (UT3 Paul Sabatier).

CHAN A, PINTILIE M, VALLIS K, GIROURD C, and GOSS P., Breast cancer in women ≤ 35 years: review of 1002 cases from a single institution.

CHEVALIER Ch., (2015), ALLAITER APRES UN CANCER DU SEIN : Comment améliorer l'accompagnement ? , Mémoire pour l'obtention du certificat de consultant en lactation IBCLC, Formation ACLP.

CLAUS EB. , Schildkraut J, Thompson WD, Risch NJ. 1996. The genetic attributable risk of breast and ovarian cancer.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. Lancet Oncol 2012 ; 13:1141–51.

Comité éditorial pédagogique de l'UVMaF, (01/03/11) anatomie de la glande mammaire, Support de Cours, université médicale virtuelle francophone.

COTTU P. & DELALOGUE S. et al, (2019-2020), attitudes diagnostiques et thérapeutiques, protocoles de traitement de cancer.

DARTOIS L. (12/12/2014), facteurs comportementaux et non-comportementaux associés au risque de cancer et de mortalité à partir des données de la cohorte de femmes françaises e3n, thèse de doctorat, discipline : épidémiologie et santé publique, FACULTÉ DE MÉDECINE PARIS-SUD UNIVERSITÉ PARIS-SUD XI.

DAUBISSE-MARLIAC, L. (11 octobre 2018). Notions de cancérologie générale. Toulouse.

DELOUIS. (2017) Glande mammaire : histologie. URL

<http://www.vetopsy.fr/reproduction/lactation/glandes-mammaires-histologie.php>.

DIERAS V., TRESCA, P., Le TOURNEAU C., SALOMON A.V., PIERGA J.Y., 2010 Cancers du sein triple-négatifs, La Lettre du Cancérologue.

Dr ALEXANDRU C. & Dr BARON M. référentiel cancer du sein invasif, février 2018.

Dr HOFFMANN-CUCUS P. (2011/2012), le sein : de l'embryologie à l'allaitement, UE maïeutique - histologie – biologie du développement. Eur J Cancer ; 26 : 1215.

ELMORABIT B. 2010 profil epidemio-clinique, therapeutique et evolutif du cancer du sein chez la femme jeune, thèse pour obtenir doctorat, université CADI AYYAD FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE MARRAKECH.

ESPIE. M, TOURNANT. B, CUVIER. C, COTTU. PH. Epidémiologie des lésions malignes du sein. Encycl Med chir, Gynécologie ; 840-A-15, 2001, 10 p.

FREUND, C., MIRABEL, L., ANNANE, K., & MATHELIN, C. (2005). Allaitement maternel et cancer du sein. Gynécologie obstétrique & fertilité, 33(10), 739-744.

GLOBOCAN. (2012) : Fact Sheets by Cancer.

URL:http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.

GRAS L., (2015) radiothérapie des cancers du sein, service de radiothérapie, centre oscar Lambert, Lille.

GUIU LAHAYE S., 2015, Facteurs pronostiques et prédictifs dans le cancer du sein infiltrant Cancer. Université de Franche-Comté, Français.

Institut National du Cancer (INCa). Etude sur les délais de prise en charge des cancers du sein et du poumon ; 2012. <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Etude-sur-les-dela-is-de-prise-en-charge-des-cancers-du-sein-et-du-poumon>.

JEDIDI j1. , AMOURI h., TOUMI n. et al. Le cancer du sein chez la femme âgée épidémiologie et caractéristiques cliniques .service de médecine communautaire et d'épidémiologie chu Hedi Chaker Sfax, université de Sfax, Tunisie. Juin / déc. 10 : 36- 46pp.

JMORS S. Les traitements des cancers du sein, collection Guides patients Cancer info, INCa, octobre 2013.

LAKHRAISSI M. Cancer du sein localement avancé à propos de 60 cas, service de gynécologie obstétrique d l'hôpital militaire Molay Ismail Meknès (à propos de 60 cas). Thèse de médecine, Fès, Mai 2016.

LANZ S. 2015 Ligue suisse contre le cancer, le cancer de sein, carcinome mammaire, berne, LSC / 9.2015 / 10 000 F / 2071.

LE CORGNE, A. (2016) : Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du cancer du sein, après chirurgie mammaire. Université de Bourgogne.

LEVEQUE J., LAVOUE V., ROUQUETTE S., MORCEL K., BENDAVID C.,

AUDRAIN C. novembre 2008. Peut-on modifier le risque hormonal ? Cancer du sein : peut-on modifier les risques hormonaux endogènes ? 30es journées de la SFSPM, La Baule.

Ligue nationale contre le cancer, 2018, les cancers de sein France.

LIUKKONEN S, LEIDENIUS M, SAARTO T, SJOSTROM-MATTSON J. Breast cancer in very young women. European Journal of Surgical Oncology 2011; 37:1030-1037.

LOUWMAN M, RIBOT J, ROUKEMA J. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2008 ; 107(3).

MANSOURI B., (30/06/2016), Caractérisation épidémio- génétique de la population de Tlemcen par le cancer du col de l'utérus. , Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de Master, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de l'Univers, UNIVERSITE ABOBEKR BELKAID TLEMCEM.

Manuel de Prise en Charge Du Cancer du Sein, 2016. République Algérienne Démocratique et Populaire Direction Générale des Structure de Santé Ministère de la santé de la Population et la Réforme Hospitalière.

MARCOUX L., (2001), l'influence des stratégies de coping spécifiques au cancer sur la satisfaction conjugale des couples dont la femme a reçu un diagnostic de cancer du sein, mémoire présenté à l'université du Québec à Trois-Rivières.

MENIKHAR. I. 2007. Cancer du sein étude rétrospective à propos de 270 cas. Thèse en médecine casablanca146.

METIVIER J. (2003). Radiothérapie externe du sein : amélioration de l'uniformité de la dose au volume cible. Mémoire faculté des sciences et de génie. Université Laval. Septembre.

MOLLER JENSEN O. et al. 1999. Dépistage du cancer du sein en France.

MONGE, M., BERGERON, C., LACROIX, I., Olichon, D., SCHLAGETER, M.-H. (2006) : Cancérologie et biologie : marqueurs tumoraux organe par organe. Elsevier Masson SAS. ed. Muriel Chabert.

MOREL N. (17/01/2008), généralités sur le cancer, formation continue as en cancérologie.

MOUTARI SOULEY H. 2015. Traitement chirurgical conservateur du cancer de sein avec oncoplastie, thèse de doctorat en médecine, université Sidi Mohammed Ben Abdellah, faculté de médecine et de pharmacie, Fès, Maroc.

MUTTARAK, POJCHAMARNWIPUTH S .CHAIWUN B., 2004, Breast cancer in women under 40 years: preoperative detective by mammography.

NEMROUDI N. (2018), étude épidémiologique des cancers dans la wilaya de Jijel 2014-2016, mémoire de master, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie université Mohamed Seddik BENYAHIA Jijel.

PAILLOCHER N., LACOURTOISE A., SOPHIE and al Cancer du sein infiltrant chez les femmes de moins de 25 ans La presse médicale .2006, Vol .35, N°11, pp 1618-1924.

Plan nationale de cancer 2015-2019 .nouvelle vision stratégique centrée sur le malade. 2014. Edition & Publication – ANDS.

PR. BAILLET M. (2002 – 2003), Cancérologie, niveau dcem3, service de radiothérapie, Université Pierre et Marie Curie, mise à jour : 5 octobre 2015.

PROST-HEINISCH M. La radiothérapie, Fondation Cancer, 2011.

PUDDU M. & TAFFOREAU J., (2005), Opportunité de dépistage du cancer du sein chez les femmes de 40 à 49 ans, Etat des connaissances et données disponibles pour le développement d'une politique de santé en Belgique.

Registre du cancer de Constantine. (2014) : Rapport : Registre du cancer de population de la wilaya de Constantine Année 2014. Serviced'épidémiologie médecine préventive CHU Benbadis Constantine Algerie.

ROSEN PP, LESSER ML, KINNE DW, BEATTIE EJ.Breast carcinoma in women 35 years or younger. Ann Surg 1984 ; 2:191–9.

ROUFFIAC, M. et Truc, G. (05/01/2016). Généralités en cancérologie .centre Georges François Leclerc. (Pp 11, 18, 22, 26, 28).

SAHRAOUI, G., KHANCHEL, F., CHELBI, E. (2017) : **Profil** anatomopathologique du cancer du sein dans le cap bon tunisien. Pan Afr. Med. J.

SCHNITT, S.J. (2003): Benign breast disease and breast cancer risk: morphology and beyond. Am. J. Surg. Pathol, Vol: 6: 836–841.

SIDONI A., CAVALIERE A., BELLEZZA G., SCHEIBEL M., BUCCIARELLI E.

breast cancer in young women, clinico pathological features and biological specificity. Breast 2003 ; 12:247–50.

Société canadienne, 2015, cancer de sein : comprendre le diagnostic, 32064-2.

SOULAY HADIZA M. (2015), traitement chirurgical conservateur du cancer du sein avec oncoplastie, thèse doctorat, université sidi Mohamed ben Abdellah, faculté de médecine et de pharmacie, Fès, Maroc.

YAHIA CHERIF Y. & TIGHLIT H. (2019), cancer de sein et grossesse, thèse de doctorat, faculté de médecine, université Abderrahmane Mira de Béjaïa.

Annexes

Annexes 01

Tableau 1 : classification histologique des lésions mammaires (registre de cancer 2015).

Carcinomes	Carcinome, SAI
	Carcinome canalaire (NST, no specific type)
	Carcinome à cellules claires
	Carcinome adénoïde kystique, SAI
	Carcinome cribriforme
	Carcinome inflammatoire
	Carcinome lobulaire (pour l'encodage des lésions lobulaires invasives l'OMS ne fait pas une distinction entre un carcinome lobulaire classique et un carcinome lobulaire pleomorphe)
	Carcinome lobulaire pleomorphe
	Carcinome médullaire
	Carcinome médullaire atypique
	Carcinome métaplasique
	Ca. métapl. avec composante (chondro)-osseuse
	Carcinome mucineux / adénocarcinome muqueux
	Carcinome muco-épidermoïde
	Carcinome /tumeur neuroendocrine, SAI
	Carcinome/tumeur neuroendocrine, bien différencié(e)
	Carcinome/tumeur neuroendocrine, moyennement différencié(é)
	Carcinome neuroendocrine à petites cellules / Tumeur/
	carcinome neuroendocrine, peu différencié(é)

	Carcinome invasif avec différenciation neuroendocrine
	Carcinome papillaire encapsulé / intrakystique
	Carcinome papillaire intracanaulaire
	Carcinome papillaire solide
	Carcinome micro-papillaire invasif
	Carcinome pléomorphe
	Carcinome riche en lipides
	Carcinome sécrétant (carcinome juvénile du sein)
	Carcinome tubulaire
	Adenomyoépithéliome avec carcinome
	Maladie de Paget du sein, sans carcinome associé
Tumeurs méenchymateuses	Sarcome
	Angiosarcome
	Léiomyosarcome
	Osteosarcome
Tumeurs fibro-épithéliales	Tumeur phyllode, maligne
Carcinosarcomes	Carcinosarcome (l'OMS a prévu un code spécifique pour cette lésion métaplasique)
Lymphomes	Cf. codes d'application pour les lymphomes
Autres	Métastase d'un adénocarcinome
	Métastase d'un carcinome du sein

Résumés

Résumé :

Actuellement Le cancer de sein est le cancer le plus fréquent chez la femme au niveau de monde, en Algérie une augmentation annuelle des cas touchés par ce type de tumeur, ainsi que le taux de mortalité reste élevée. Par conséquent, ce travail est une étude préliminaire visant à connaître les statistiques épidémiologiques et histologiques des patientes traitées au niveau de CAC d'El Oued.

Par une étude rétrospective réaliser sur 158 patientes durant 3 mois, par traitement de ces dossiers au niveau de service radiothérapie.

Les résultats indiquent que la moyen d'âge des patientes est 48 ans, avec une tranche d'âge de 16 à 78 ans dont les femmes les plus touchées celle qui ont l'âge de 45 ans à 55 ans.

La présente étude a démontré que Le carcinome canalaire infiltrant de grade II est largement présent dans notre étude touche le sein droit, le quadrant anatomique QSE. Concernant les facteurs de risques, les hormones endogènes, nos résultats montre qui ils ont une potentiel implication, d'où l'intérêt d'une investigation plus approfondi.

Enfin notre étude a permis d'identifier certains effets secondaires à cause de la radiothérapie alors que pour le suivi à longtemps des patients il faut mettre un plan efficace et bien étudier.

Abstract:

Currently Breast cancer is the most common cancer in women worldwide, in Algeria an annual increase in cases affected by this type of tumour, as well as the mortality rate remains high. Therefore, this work is a preliminary study aimed at knowing the epidemiological and histological statistics of patients treated at the CAC level of El Oued.

By a retrospective study carried out on 158 patients for 3 months, by treatment of these records at radiotherapy service level. The results indicate that the average age of the patients is 48 years, with an age range of 16 to 78 years including the most affected women aged 45 to 55 years.

The current study demonstrated that Class II duck carcinoma is widely present affecting the right breast, and the anatomical QSE quadrant. Concerning the risk factors, the endogenous hormones, our results show which they have a potential implication, hence the interest of a more in-depth investigation.

Finally, our study made it possible to identify certain side effects due to radiotherapy and for long-term follow-up of patients, it is necessary to put an effective plan and well study.

ملخص:

وفي الوقت الحالي، يعتبر سرطان الثدي أكثر أنواع السرطان شيوعاً في النساء في جميع أنحاء العالم، وفي الجزائر، لا تزال الزيادة السنوية في الحالات التي تتأثر بهذا النوع من الورم، وكذلك معدل الوفيات مرتفعاً. ولذلك فإن هذا العمل هو عبارة على دراسة أولية تهدف إلى معرفة الإحصاءات الوبائية والنسجية للمرضى الذين يعالجون على مستوى المجلس المركزي في منطقة العوادر. من خلال دراسة بأثر رجعي أجريت على 158 مريضاً لمدة 3 أشهر، عن طريق علاج هذه السجلات على مستوى خدمة العلاج الإشعاعي. وتشير النتائج إلى أن متوسط عمر المرضى هو 48 سنة، وتتراوح أعمارهم بين 16 و 78 سنة، كما أن أكثر النساء تضرراً تتراوح أعمارهن بين 45 و 55 سنة.

أثبتت الدراسة الحالية أن سرطان البطوط الغشائي من الفئة II موجود على نطاق واسع حيث يؤثر على الثدي الأيمن، والربيع التشريحي QSE. وفيما يتعلق بعوامل الخطر والمتمثلة في الهرمونات الذاتية المنشأ تظهر نتائجنا ضلوعاً محتملاً، وبالتالي وجوب إجراء المزيد من التحقيقات. وأخيراً، مكنت دراستنا من تحديد بعض الآثار الجانبية الناجمة عن العلاج الإشعاعي وللمتابعة الطويلة الأجل للمرضى، فمن الضروري وضع خطة فعالة ودراسة جيدة.