

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE.
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 –



FACULTE DE MEDECINE.
DEPARTEMENT DE PHARMACIE.

LA CONTRACEPTION HORMONALE ET CANCER DU SEIN

Thèse d'exercice de fin d'études

PRESENTEE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE
DOCTEUR EN PHARMACIE.

Session : JUILLET 2017

Présenté par :

FARAH Nour el Houda.

KORCHI Amira Fella.

Sous la direction de :

Dr. BENHAMIDA.S

Maitre assistante en pharmacologie.

Devant le jury :

Président de jury :

- Dr. MAHFOUD.M.....Maître assistant en microbiologie.

Examineurs :

- Dr. GUERFI.B..... Maître assistante en chimie thérapeutique.
- Dr. MELIANI.S.....Maître assistante en pharmacognosie.

LA CONTRACEPTION HORMONALE ET CANCER DU SEIN

Rédigé par :
FARAH Nour El Houda
KORCHI Amira Fella

Sous la direction de :
DR. BENHAMIDA.S maître assistante en pharmacologie.

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2016/2017

REMERCIEMENTS

A l'issue de la rédaction de cette thèse d'exercice, on est convaincue qu'elle est loin d'être un travail solitaire. En effet, on n'aurait jamais pu réaliser ce travail de recherche sans le soutien d'un grand nombre de personnes dont la générosité, la bonne humeur et l'intérêt manifestés à l'égard de cette recherche nous ont permis de progresser dans cette phase délicate de « l'apprenti-chercheur ».

En premier lieu, on tient à remercier notre promotrice de thèse, **Dr. BENHAMIDA.S**, pour la confiance qu'elle nous a accordée en acceptant d'encadrer cette thèse, pour ses multiples conseils et pour toutes les heures qu'elle a consacrées à diriger cette recherche. On aimerait également lui dire à quel point on a apprécié sa grande disponibilité et son respect sans faille des délais serrés de relecture des documents qu'on lui a adressés. Enfin, on est extrêmement sensible à ses qualités humaines d'écoute et de compréhension qui nous ont aidés tout au long de ce travail. C'était un honneur de travailler avec elle.

On souhaiterait exprimer notre gratitude au chef de département de pharmacie de la faculté de médecine de Blida, **Pr. BELOUNI.R** et son adjoint **Dr. MAHFOUD.M** pour nous avoir donné la chance de réaliser une thèse sur un thème qui nous a tant passionné « la contraception hormonale et le cancer du sein » et qui nous a permis d'apprendre beaucoup de choses sur la physiologie féminine.

Nos remerciements vont également à **Dr. MAHFOUD.M**, **Dr. MELIANI.S** ainsi qu'à **Dr. GUERFI.B** pour avoir accepté d'évaluer ce travail.

On remercie particulièrement **Pr. BOUDJELA** pour sa collaboration au CAC (Blida), ainsi qu'à tous les médecins et infirmiers qui nous ont aidés et orientés de près ou de loin. Sans oublier de dire un grand merci aux patientes, qui, malgré leurs douleurs, ont accepté de partager avec nous leurs histoires.

Au final, on adresse notre grande part de remerciements les plus sincères à nos familles : **F. KORCHI** et **F. FARAH** qui nous ont soutenu non seulement pour l'élaboration de cette thèse mais aussi pour leur patience, aide et encouragement durant toutes ces six dernières années et que sans eux on ne serait jamais arrivé là aujourd'hui.

Dédicace

À MES CHERS PARENTS

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.
Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.
Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez.
Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.*

*A MES CHERS ET ADORABLES FRÈRES ET SOEURS, Narimane ,Belkacem,
Mounira, Nesrine et Taha.*

À MES AMIS DE TOUJOURS

*En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble.
Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.*

Une spéciale dédicace a cette personne qui compte déjà énormément pour moi, et pour qui je porte beaucoup de tendresse et de respect.

A Fella Amira.

A Dr.Benhamida

Nour El Houda

Dédicace

Je dédie ce travail

A ma mère

« *Ma maman chérie, merci d'avoir toujours cru en moi, merci de m'avoir soutenu tout au long de ces six longues dernières années, merci pour tout l'amour et le courage que tu m'as donné, merci d'avoir été une mère et un père à la fois. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer mon respect et mes remerciements vis-à-vis des sacrifices effectués à mon égard... que dieu te garde toujours à mes côtés... je t'aime maman* »

A la mémoire de mon père, qui est parti trop tôt, et qui est la raison de ma réussite aujourd'hui. J'aurais souhaité qu'il soit présent en cet honorable évènement, et pouvoir le remercier d'être le meilleur papa du monde... j'espère juste qu'il soit fière de moi et qu'il apprécie cet humble geste comme preuve de reconnaissance de la part de sa fille qui le porte à jamais dans son cœur. Puisse Dieu, le tout puissant, l'avoir en sa saine miséricorde !

A mon frère Sofiane

« *Cher frère, l'épaule solide, l'oreille attentif, et la personne la plus digne de mon estime et de mon respect, merci d'être toujours là pour moi* »

A mon petit frère Adel

« *Cher petit frère, merci pour le soutien que tu m'as apporté toi aussi, je te souhaite une vie pleine de joie et de succès* »

A mon oncle Mehdi

« *Cher oncle, j'ai la chance d'avoir un oncle comme toi, tu as partagé avec moi le meilleur et le pire, je te souhaite beaucoup de bonheur avec ta petite famille Nadjet, à qui je passe un dédicace également, et tes deux petits anges Djawad et Mohamed Redha* »

A toute ma famille : Aziz et Nada, Fayçal et Chahrazed, tonton rachid et tante rabea, mes tantes Fahima et Hayet ainsi qu'à leurs enfants.

A mes amis : Ferial, Lilya, Amira, Lynda, Lamia, Moundji, Seddik et Abderrahmen.

A mon binôme Nour el Houada.

A Dr Benhamida et Dr Mahfoud

Fella Amira

TABLE DES MATIERES

LISTE DES TABLEAUX.

LISTE DES FIGURES.

LISTE DES ABREVIATIONS.

PARTIE A :PARTIE THEORIQUE.

INTRODUCTION.....1

CHAPITRE I. PHYSIOLOGIE FEMININE

I. ANATOMIE DESCRIPTIVE DE LA GLANDE MAMMAIRE.

1.	l'anatomie du sein.....	4
1.1	Configuration externe.....	4
1.2	Configuration interne.....	5
1.3	L'anatomie du ganglion lymphatique.....	6
1.4	le ganglion lymphatique et le cancer.....	6

II. PHYSIOLOGIE DES SEINS.

1.	L'action des hormones.....	7
2.	Les modifications mammaires avec le cycle menstruel.....	7
3.	Les variations dues à la gravidité et à la lactation.....	8
4.	Evolution du sein	8
5.	L'apoptose.....	8

III. PHYSIOLOGIE DU CYCLE MENSTRUEL

1.	Les ovaires.....	9
2.	Le corps jaune.....	9
3.	Hormones ovariennes.....	9
4.	Les troubles du cycle.....	11
	4.1. L'aménorrhée primaire.....	11
	4.2. Les pubertés précoces et tardives.....	11
	4.3. Les hémorragies de la période post-pubertaire	11
	4.4. La péri-ménopause.	11

CHAPITRE II. CONTRACEPTION HORMONALE.

I. LES HORMONES NATURELLES

1. Les gonadotrophines.....	13
1.1 Métabolisme du FSH et LH.....	13
1.2 Effets.....	13
1.3 Régulation.....	14
2. Prolactine.....	14
2.1 Mode d'action.....	14
2.2 Prolactine et sexualité.....	14
2.3 Régulation.....	14
2.4 Effets.....	15
3. Hormones sexuelles.....	15
3.1 Œstrogènes.....	15
3.1.1 Classification.....	15
3.1.2 Métabolisme des œstrogènes naturels endogènes.....	16
3.1.3 Récepteurs œstrogéniques	16
3.1.4 Effets	17
3.1.5 L'utilisation des œstrogènes en gynécologie.....	18
3.2 progestérone.....	18
3.2.1. Effets.....	19
3.2.2. Régulation.....	19
3.2.3. L'utilisation de la progestérone en gynécologie.....	19.
3.3. Action synergique des trois hormones <u>œstradiol</u> , <u>progestérone</u> et <u>prolac-</u> <u>tine</u>	19
3.4. Effet anti-œstrogène de la progestérone et des progestatifs dans les cellules mam- maires	20
3.5. Activité enzymatique du 17 b-hydroxystéroïde déshydrogénase(E2DH).....	21

1. HORMONES A VISEE CONTRACEPTIVE

1. Les estroprogestatives.....	21
1.1 La pilule oestroprogestative.....	21
1.2 Le patch transdermique.....	23
1.3 L'anneau vaginal.....	24
1.4 Mécanisme d'action, efficacité des estroprogestatifs	24
2. Les progestatifs.....	25
2.1 Les microprogestatifs.....	25
2.2 les macroprogestatifs.....	26
2.3 Les progestatifs injectables et implant.....	27
2.4 Mécanisme d'action des progestatifs	28

II. LES EFFETS METABOLIQUES DE LA CONTRACEPTION HORMONALE :

A. EFFETS METABOLIQUE :

1. Effet sur le métabolisme glucidique :.....	28
2. Effet sur le métabolisme lipidique:.....	28
3. Effet sur le poids	29

CHAPITRE 3. PATHOLOGIE MAMMAIRE BENIGNE ET CANCER DU SEIN.

I. PATHOLOGIE MAMMAIRE BENIGNE.

1. Définition des mastopathies bénignes.....	31
2. Physiopathologie des mastopathies.....	31
3. Données cliniques.....	31
4. Les lésions histologiques élémentaires.....	32
4.1 Les lésions dystrophiques.....	32
4.2 Les kystes.....	32
4.3 L'ectasie canalaire.....	32
4.4 La fibrose.....	33
4.5 L'adénose.....	33
4.6 L'hyperplasie épithéliale	33
5. Contraception et survenue de pathologie bénigne.	34
6. Conclusion.....	34

II. CANCER DU SEIN

1. Définition du cancer du sein.	35
2. Epidémiologie du cancer du sein.....	35
2.1 Dans le monde.....	35
2.1.1 Incidence du cancer du sein.....	35
2.1.2 Mortalité par cancer du sein.....	36
2.2 En Algérie.....	36
2.2.1 Incidence du cancer du sein.....	36
2.2.2 Mortalité par cancer du sein.....	36
3. Facteurs d risques.....	36
3.1 Facteurs de risque non modifiables.....	37
3.1.1 Age.....	37
3.1.2 Facteurs génétiques.....	37
3.1.3 Risque histologique.....	37
3.1.4 Densité mammaire.....	38
3.1.5 Radiations ionisantes.....	38
3.1.6 Puberté précoce.....	38
3.1.7 Ménopause tardive.....	38

3.2	Facteurs de risque modifiables.....	38
3.2.1	Surpoids et obésité.....	39
3.2.2	Boissons alcoolisées	39
3.2.3	Absence d'activité physique.....	39
3.2.4	Absence de grossesse et âge tardif de la première grossesse.....	39
3.2.5	Absence d'allaitement.....	39
3.2.6	Contraceptifs oraux.	39
3.2.7	Traitement hormonal substitutif.....	40
4.	Facteurs pronotiques.....	40
4.1	Facteurs cliniques.....	40
4.2	Facteurs anatomopathologiques.....	40
4.3	Facteurs biologiques.....	41
4.4	Classification TNM.....	41
5.	Comment se forme une tumeur ?	42
5.1	Dysfonctionnement de la cellule.	42
5.2	De la cellule cancéreuse à la tumeur.	43
5.3	Les degrés d'agressivité (Grading).	43
6.	Etapas successives de l'évolution d'un cancer	44
7.	L'extension du cancer.	45
8.	Classification du cancer du sein.	46
8.1	Carcinome non invasif « in situ	46
8.2	Carcinome invasif.	46
8.3	autres types du cancer du sein.....	46
9.	le grade histologique.	47
10.	Récidive	47
11.	Les caractéristiques biologiques.....	47

I. DIAGNOSTIC.

1.	Les examens de base.....	48
1.1.	Examen clinique. Troubles et symptômes possibles.....	48
1.2.	Imagerie.....	49
1.2.1.	La mammographie.....	49
1.2.2.	L'échographie (ultrasons).....	49
1.2.3.	La galactographie.....	49
1.2.4.	Les investigations complémentaires.....	49
1.3.	Prélèvement de tissu.....	50
1.3.1.	L'examen La biopsie.....	50
1.3.2.	Ponction-biopsie (micro-biopsie).....	50
2.	L'examen du tissu tumoral.....	50
2.1.	Les marqueurs tumoraux.....	50
2.2.	Conséquences pratiques.....	52
3.	Classification en sous-groupes après les résultats d'analyses.	53

II. TRAITEMENT

1	Traitement locorégional.....	54
1.1	Chirurgie.....	54
1.2	Radiothérapie.....	54
2	Traitements médicamenteux.....	55
2.1	Chimiothérapie.....	56
2.1.1	Un peud’histoire.....	56
2.1.2	Les pratiques actuelles.....	56
2.2	Thérapies ciblée.....	57
2.2.1	Hormonothérapie.....	58
2.2.2	Anticorps monoclonaux.....	59
2.2.3	Inhibiteurs de tyrosine kinases.....	59

PARTIE B : PARTIE PRATIQUE

MATERIELS ET METHODEs.....62

RESULTATS.....64

DISCUSSION.....70

CONCLUSION.....72

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....75

ANNEXES.....80

LISTE DES TABLEAUX

<u>Tableau 1</u> : Contre-indications de la contraception estroprogestative (OMS, 2004).	22
<u>Tableau 2</u> : Liste des quelques oestroprogestatifs actuellement disponibles	23
<u>Tableau 3</u> : Contraception microprogestative.	26
<u>Tableau 4</u> : Principaux progestatifs à fortes doses utilisés en contraception (hors AMM)	26
<u>Tableau 5</u> : Grades histo-pronostiques SBR modifiés par Ellis et Elston.	41
<u>Tableau 6</u> : Stades de la tumeur selon la classification TNM.....	42
<u>Tableau 7</u> : Quelques Médicaments cytotoxiques employés contre le cancer du sein.....	57

LISTE DES FIGURES

<u>Figure 1</u> : Contrôle de la fonction ovarienne	10
<u>Figure 2</u> : Profils hormonaux au cours du cycle menstruel	10
<u>Figure 3</u> : La structure chimique de l'Estradiol.	16
<u>Figure 4</u> : La structure chimique de la progestérone.....	19
<u>Figure 5</u> : Mécanisme d'action des hormones contraceptives	22
<u>Figure 6</u> : Facteurs de risque et protecteurs du cancer du sein	38
<u>Figure 7</u> : Répartition des patientes en fonction des tranches d'âge.....	64
<u>Figure 8</u> : Répartition des patientes par DDR	64
<u>Figure 9</u> : Répartition des patientes par âge de ménopause	65
<u>Figure 10</u> : Répartition des patientes selon la ménarche et l'âge de ménopause.....	65
<u>Figure 11</u> : Répartition des patientes selon les causes probables.....	66
<u>Figure 12</u> : Répartition des femmes selon l'allaitement.....	66
<u>Figure 13</u> : Répartition des patientes selon la grossesse.....	67
<u>Figure 14</u> : Répartition des patientes selon la méthode contraceptive utilisée.....	67
<u>Figure 15</u> : Répartition des patientes selon la pilule contraceptive utilisée	68
<u>Figure 16</u> : Répartition des patientes selon la durée de contraception hormonale.....	68

LISTE DES ABREVIATIONS

Abréviation	
µg	Microgramme
ACTH	L'hormone Corticotrope, Ou Adrénocorticotropine
ADN	L'acide Désoxyribonucléique
AMM	L'autorisation De Mise Sur Le Marché
BRCA 1 et BRCA 2	Abréviation De Breast Cancer, Gène Impliqué Dans Le Cancer Du Sein
Cellules NK	Cellules Lymphocytaires Natural Killer
CMH	Complexe Majeur D'histocompatibilité
CCI	Carcinome Canalaire Infiltrant
CLI	Carcinome Lobulaire Infiltrant
CMF	Cytométrie En Flux.
DDR	Date Des Dernières Règles
DIU	Dispositif Intra- Utérin
E1	Estrone
E2	Estradiol
E3	Oestriol
E2DH	17 B -Hydroxystéroïde Déshydrogénase.
EE	l'éthinylestradiol
EGF	EpidermalGrowth Factor, Ou Facteur De Croissance Epidermique
EGF-R	Les Récepteurs De Facteur De Croissance Epidermique (EGF-R),
EIC	Une Composante Intra-Canalaire Extensive
EP	Pilule Oestroprogestatif
ER	Récepteur D'œstrogène
FEC	5Fluoro Uracile (5FU), L'épirubicine (E) Et Le Cyclophosphamide (C)
FRF	Prolactin Releasing Factor, (PRH Pour Prolactin Releasing Hormone)
FSH	Follicle Stimulating Hormone, Hormone Folliculo-Stimulante
GEU	Grossesses Extra-Utérines
GnRH	Gonadotrophine Releasing Hormone, Ou Hormone De Libération Des Gonadotrophines Hypophysaires
GPER	Récepteur Œstrogénique Couplé A La Protéine G
hCG	Hormone Chorionique Gonadotrope
HDL	high DensityLipoprotein, Ou Lipoprotéine De Haute Densité
HER2	HumanEpidermalGrowthReceptor Récepteur Pour Les Facteurs De Croissance Epidermiques Humains
HES	Hématoxyline-Eosine-Safran
HSP	Protéines De Choc Thermique
IC	Indice De Pearl
IGF	Insulin-Likegrowth Factor
IHC	Immunohistochimie
IMC	L'index De Masse Corporelle
IRM	Imagerie Par Résonance Magnétique
KDa	Kilo Dalton

Ki67	Antigène
LH	Hormone Lutéinisante (Luteinizing Hormone)
Le gène c-erb B2	Gène Codant Pour La Protéine HER2
LDL	LowDensity Lipoprotéine, Ou Lipoprotéine De Basse Densité
LHRH	Les Récepteurs De Somatostatine
LH	Luteinizing Hormone, Ou Hormone Lutéinisante
LT CD8	Cellules Lymphocytaires Type T CD8
mg	Milligramme
mm	Millimètre
mTOR	Protéine Kinase (Mammalian target Of Rapamycin Cible)
OMS	Organisation Mondiale De Santé
PIF	(Prolactin Inhibiting Factor) Inhibiteur De La Prolactine,
PR	Récepteur De Progestérone
PRF	Prolactin Releasing Factor
PRL-R	Les Récepteurs De La Prolactine (PRL-R),
RE	Récepteurs A L'oestradiol
RH	Récepteurs Hormonaux
RP	Récepteurs A La Progestérone
SBR	La Station Biologique De Roscoff, (Scarff-Bloom-Richardson)
THS	Traitement Hormonal Substitutive
TNM	Classification International Des Tumeurs (T : Tumeur Primitive ; N : Ganglion Lymphatique (Node) ; M : Métastase)
TRH	Thyrotropine Releasing Hormone
TSH	L'hormone Thyroestimuline
TGFb β	Facteur De Croissance Transformant (Transforming growth Factor).
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor Facteur De Croissance De L'endothélium Vasculaire

INTRODUCTION GENERALE

Des pommades à base de miel ou d'excréments de crocodiles en Egypte jusqu'à la pilule de dernière génération en passant par les préservatifs et les méthodes naturelles, les hommes et les femmes ont toujours eu la volonté de parer aux conséquences indésirables des rapports amoureux.

Prolixe en matière de nouvelles méthodes contraceptives, le XXème siècle a été témoin d'une profonde révolution sexuelle qui a consommé la rupture entre procréation et sexualité, la dernière se tournant vers la recherche du plaisir comme objectif premier. **(51)**

Ces nouveaux moyens contraceptifs, comme la contraception orale ou le dispositif intra-utérin, sont techniquement très fiables et leurs efficacités théoriques ne sont plus à démontrer. Autorisés par la loi, ils semblaient être le sésame attendu par les femmes, de tout âge et de toutes classes sociales, pour jouir d'une sexualité sans risque de grossesse.

Plus de deux femmes sur trois utilisent un moyen de contraception, le principal étant la contraception oestro-progestative. Plus généralement, la contraception peut s'intégrer dans une stratégie de contrôle des naissances ou de planification familiale, à un niveau individuel ou collectif. **(51)**

Cependant, La pilule n'est pas un bonbon mais une association d'hormones apportées à l'organisme à des taux nettement supérieurs à ce que fabriquent normalement les ovaires. Les femmes n'ont pas été averties clairement sur le fonctionnement réel de la pilule. Pour empêcher l'ovulation régulière, tous les mois, il faut bloquer les ovaires. C'est ce que fait la pilule. Les normo-pilules, les premières générations fortement dosées, bloquaient totalement les ovaires. Les mini-pilules bloquent l'ovulation, mais moins le fonctionnement ovarien.

La pilule demeure responsable de l'apparition très fréquente de kystes ovarien et mammaire. Les gynécologues proposent beaucoup de célioscopies pour ponctionner ces kystes et vérifier qu'ils ne risquent pas de devenir cancéreux. Sur cette base, les praticiens ont incriminé les contraceptifs hormonaux pour leur influence sur certains cancers. L'organe le plus sensible à ce type de cancer est le sein. **(51)**

Le risque, pour une femme, de développer un cancer du sein dépend de plusieurs facteurs. Une durée d'exposition importante du tissu mammaire aux hormones pendant une période prolongée peut augmenter le risque de cancer. **(49)**

Le cancer du sein, dont la forte progression prend des proportions épidémiques inquiétantes avec plus de 9 000 nouveaux cas en 2009, soit 54 nouveaux cas pour 100 000 femmes. Actuellement, ce chiffre est estimé à 11 000, soit une augmentation de 500 nouveaux cas par an. En Algérie le cancer du sein touche autant la femme jeune que la femme ménopausée, ce qui complique son dépistage.

Les résultats des différentes études concernant le risque de cancer du sein et la contraception hormonale ne sont pas unanimes. **(49)**

Notre recherche présentera en première partie la physiologie féminine, la maladie et ses traitements. Dans la deuxième partie nous analyserons les résultats obtenus au cours de notre étude. Enfin, nous présenterons les résultats de ce travail dans la dernière partie. Les résultats obtenus permettront de décrire la relation Contraception hormonale- Cancer du sein.

PARTIE I :
PARTIE THEORIQUE

**CHAPITRE 1 :
PHYSIOLOGIE
FEMININE**

I. ANATOMIE DESCRIPTIVE DE LA GLANDE MAMMAIRE :

1. ANATOMIE DU SEIN :

Les glandes mammaires humaines, au nombre de deux, se trouvent de part et d'autres de la ligne médiane de la face antérieure du thorax, entre le sternum et une ligne verticale tangente à la limite antéro interne de l'aisselle. Dans le sens vertical, elles s'étendent de la troisième à la septième cote.

Il repose à sa face profonde sur le muscle grand pectoral et la cage thoracique qui est convexe. En décubitus horizontal, le mamelon correspond au quatrième espace intercostal. La ligne mamelonnaire répond horizontalement à la neuvième vertèbre dorsale.

La glande mammaire est de forme grossièrement hémisphérique, avec la moitié inférieure qui est un peu plus arrondie et saillante que la moitié supérieure. Elle est insignifiante avant la puberté et elle acquiert son plein développement à l'âge adulte. Le vieillissement, la grossesse entraînent une tendance à la ptose, ainsi le sillon sous mammaire est de profondeur variable.

Chez l'homme et chez l'enfant, la glande se réduit à un petit amas glandulaire de coloration blanc grisâtre, de forme discoïde située immédiatement en arrière de l'aréole. De consistance fibreuse, elle a néanmoins la même structure histologique que la glande adulte et reste susceptible de présenter les mêmes lésions pathologiques.

Chez la femme, la glande mammaire se développe dès le début de la puberté. Elle apparaît constituée par une masse de tissu glandulaire, de forme grossièrement circulaire située à la face antérieure de la partie externe du grand pectoral. (5)

1.1 Configuration externe:

On distingue trois zones concentriques qui sont représentées par le mamelon, l'aréole et la peau péri aréolaire.

a-mammelon: le mamelon est placé au centre de l'aréole, il mesure 10mm de long et 15mm de large. Il est de coloration brunâtre et sa surface est irrégulière. Elle est parcourue par des sillons et parsemée de petits pertuis qui sont les orifices correspondant à la terminaison des canaux galactophores. Ces orifices (les canaux galactophores) sont aux nombres de 15 à 25. Le mamelon a une extrémité libre parfois déprimée. Il peut même être entièrement ombiliqué.

b- l'aréole : l'aréole mesure 40 à 50mm de diamètre et entoure la base du mamelon. Elle est de coloration rosée en général, brunâtre dès le début de la grossesse. Sa surface est rendue inégale par la présence de petites saillies ou tubercules de Morgagni correspondant à de volumineuses glandes sébacées. Ces tubercules se développent au cours de la grossesse et sont appelés les tubercules de Montgomery.

c- la peau périphérique : la peau périphérique est lisse, souple et glabre chez la femme et l'enfant. Elle est revêtue d'un système pileux chez l'homme. (5)

1.2 configuration interne :

Sur le plan interne, le sein est essentiellement constitué d'un tissu conjonctif adipeux (les graisses) et de ligaments de Cooper. Le tissu glandulaire responsable de la production exocrine de lait ne représente qu'une faible proportion du volume mammaire.

Dans chaque sein, la glande mammaire est une masse de densité variable, discoïde aplatie d'avant et de contour irrégulier en arrière.

Elle est organisée en une vingtaine de lobes. Chaque lobe est composé de 20 à 40 lobules Et chaque lobule contient 10 à 100 alvéoles.

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

Les canaux galactophores convergent vers le mamelon, ils s'élargissent pour former les sinus lactifères, puis se rétrécissent et débouchent au niveau des pores du mamelon.

Les moyens de fixation du sein sont peu développés et ne suffisent pas à maintenir la position des seins. Aucun muscle n'existe à cet effet. Les moyens sont les attaches cutanées au niveau de la plaque aréolo-mamelonnaire, le sillon sous-mamelonnaire, les travées conjonctives (les ligaments de Cooper).

Le sein est richement vascularisé. Au niveau artériel on décrit notamment 3 origines à sa vascularisation :

- l'artère axillaire
- l'artère thoracique interne
- les artères intercostales (originaires de l'aorte thoracique)

Le sein est parcouru de vaisseaux sanguins et de vaisseaux lymphatiques. Les ganglions et les vaisseaux lymphatiques composent le système lymphatique qui aide notamment à combattre les infections. Les ganglions lymphatiques du sein sont principalement situés :

- Au niveau de l'aisselle (ganglions axillaires)
- Au-dessus de la clavicule (ganglions sus-claviculaires); sous la clavicule (ganglions sous-claviculaires ou infra-claviculaires). (5).

1.3 L'anatomie du ganglion lymphatique :

Le ganglion lymphatique est entouré d'une capsule fibreuse qui se prolonge dans le ganglion jusqu'aux travées ou trabécules. La substance du ganglion lymphatique est divisée en deux parties, la médulla entourée par le cortex. La partie extérieure du cortex contient principalement des lymphocytes B arrangées en follicules. Une fois en contact avec l'antigène ses derniers peuvent développer un centre germinatif. La partie profonde du cortex est constituée principalement de lymphocytes T. Il existe également une zone du cortex connue pour abriter des cellules dendritiques. Le cortex possède aussi des fibres réticulées qui fournissent un support structural ainsi qu'une surface d'adhésion pour les cellules dendritiques, les macrophages ou encore les lymphocytes.

La médulla est composée de cordons médullaires contenant des plasmocytes et des lymphocytes B, séparées par des sinus médullaires constitués de fibres réticulées et d'histiocytes. Le côté concave du ganglion lymphatique est appelé « hile ».

1.4 Le ganglion lymphatique et le cancer :

Les ganglions jouent un rôle essentiel dans le contrôle de la progression tumorale. En réponse à l'antigénicité des cellules tumorales, les ganglions régionaux peuvent initier et développer des réactions immunitaires. En même temps, ils peuvent capter les cellules tumorales circulantes, agissant comme « barrière », ils peuvent les détruire complètement ou au moins arrêter temporairement leur progression.

Dans les ganglions, les cellules tumorales colonisent dans un premier temps le sinus périphérique, puis elles pénètrent le ganglion par les sinus médullaire, la médullaire et le cortex.

Dans certains cas, cela aboutit à l'effacement complet du parenchyme ganglionnaire par le processus métastatique.

Une dissémination extra-ganglionnaire est également possible après rupture de la capsule ganglionnaire(5).

II. PHYSIOLOGIE DES SEINS :

La glande mammaire est une glande exocrine, paire et lobulée, de morphologie très variable selon le sexe et la phase de la vie génitale.

Le sein est soumis à d'importantes modifications tout le long de la vie de la femme et tout particulièrement au moment de la gestation, de la lactation et de l'involution. Ces étapes physiologiques s'accompagnent de trois mécanismes cellulaires très importants qui sont la prolifération, la différenciation et la mort cellulaire(5).

1. L'ACTION DES HORMONES :

La glande mammaire est sous l'influence des hormones sexuelles.

Les œstrogènes sont responsables du développement structurel des seins, ils assurent la croissance des galactophores, la croissance du mamelon, la pigmentation de l'aréole, l'augmentation de la vascularisation du stroma conjonctif, de la perméabilité capillaire et l'élévation de l'activité mitotique à l'extrémité du canal.

La progestérone n'agit qu'en synergie avec les œstrogènes et développe les acini et les galactophores. Elle bloque le cycle des mitoses épithéliales provoqué par les œstrogènes. La progestérone est responsable du développement fonctionnel des seins, c'est-à-dire de la fonction sécrétoire des glandes. Les androgènes s'opposent à la croissance et à la différenciation cellulaire.

L'intégrité hypophysaire est nécessaire aux actions des hormones ovariennes. L'action de l'hypophyse sur la glande mammaire peut être indirecte par le métabolisme hydrocarboné (insuline), les ovaires (FSH et LH), les surrénales (ACTH), la thyroïde (TSH). Elle peut être directe par la somathormone (développement des galactophores en synergie avec les œstrogènes). La prolactine agit sur le développement des acini.

En ce qui concerne la lactogénèse, les œstrogènes stimulent la sécrétion de prolactine, mais possèdent vis-à-vis d'elle une action inhibitrice sur la glande mammaire. L'insuline induit l'action enzymatique de l'ADN-polymérase, enzyme de réplication de l'ADN et les hormones thyroïdiennes et surrénaliennes ont un rôle adjuvant sur la lactogénèse.

2. LES MODIFICATIONS MAMMAIRES AVEC LE CYCLE MENSTRUEL :

Le stade d'accroissement débute quelques jours après la fin des menstrues. Il se caractérise par une dilatation des tubes. La période de récession commence avec la menstruation. Le lobule se rapetisse et la lumière des canaux se rétrécit. Le tissu conjonctif et l'épithélium se gonflent et prolifèrent au cours de la première phase, alors que des phénomènes inverses prennent place lors de la seconde.

Les vaisseaux reflètent ce phénomène avec la vascularisation qui devient excessive allant de pair avec l'œdème de la phase active et l'affaissement des vaisseaux avec la phase régressive.

Chez la femme non ménopausée, les œstrogènes sont produits dans les ovaires. Après la ménopause, les ovaires ne synthétisent plus les œstrogènes, mais le corps produit d'autres hormones (les androgènes) dans la corticosurrénale. Ces hormones peuvent être transformées en œstrogènes sous l'effet d'une enzyme (l'aromatase).

3. LES VARIATIONS DUES A LA GRAVIDITE ET A LA LACTATION:

Il n'y a pas de montée laiteuse avant l'accouchement. A l'accouchement, la lactogénèse correspond à un phénomène endocrinien.

On connaît deux phases au cours de la grossesse. La première c'est la mammogénèse caractérisée par le développement de canaux galactophores qui s'allongent et se ramifient, la formation des acini, la diminution du tissu interstitiel de telle sorte que les vaisseaux se trouvent en contact avec le tissu fonctionnel. La deuxième phase c'est la phase de sécrétion de colostrogène qui est nette au troisième trimestre de la gestation. Des acini sécrètent un liquide épais et visqueux, que l'on peut faire sourdre par pression au niveau du mamelon.

A la phase lactogène ou montée laiteuse, les œstrogènes et la progestérone chute et l'action hormonale est assurée par la prolactine dont le taux est très élevée au départ.

La prolactine stimule le développement des glandes mammaires et déclenche la production du lait. Le déclenchement de la sécrétion lactée intervient en dehors de tout facteur nerveux, même la succion. Puis succède la galactopoïèse pour l'entretien de la sécrétion lactée. La prolactine continue de jouer un rôle bien que 10 à 15 jours après l'accouchement son taux de base soit redevenu normal, toute fois les tétées entraînent à chaque fois une élévation nette et passagère du taux de prolactine.

4. EVOLUTION DU SEIN:

La prolifération cellulaire et la mort cellulaire semblent en équilibre dans le tissu mammaire, le développement mammaire induit par les hormones ovariennes durant le cycle mensuel ne retourne jamais au point de départ du cycle précédent. Chaque nouveau cycle contribue au développement du sein en induisant de nouveaux bourgeons terminaux jusqu'à l'âge de 35 ans, faisant Apparaître progressivement des lobules de morphologie de plus en plus complexe et dont l'activité est moindre(54).

5. L'APOPTOSE:

L'apoptose signifie la mort cellulaire « programmée » par la cellule elle-même, et peut être déclenché par de nombreux stimuli représentés par la déprivation hormonale « ménopause », le vieillissement cellulaire, les facteurs médicamenteux comme la chimiothérapie et les anticœstrogènes(54).

De nombreuses protéines anti-apoptose qui sont contrôlées par des gènes, interviennent dans sa régulation. L'eutrophie mammaire dépend de l'équilibre entre les phénomènes de prolifération, de différenciation et d'apoptose. Toute rupture de cet équilibre fragile peut favoriser la croissance tumorale. L'estradiol qui favorise la prolifération épithéliale et s'oppose à l'apoptose peut être promoteur de la tumorigénèse(54).

III. PHYSIOLOGIE DU CYCLE MENSTRUEL :

Le cycle menstruel est l'ensemble des phénomènes physiologiques périodiques qui se déroulent entre deux règles, préparant l'organisme de la femme à la fécondation. La manifestation la plus visible de ces modifications est la menstruation : les règles, un écoulement sanglant incoagulable par les voies génitales et qui provient de la desquamation de la partie superficielle de l'endomètre (61).

Le cycle menstruel commence à la puberté et se termine à la ménopause par épuisement des follicules ovariens. Ce cycle est souvent de 28 jours (24-35j).

1. Les ovaires :

Ils ont deux actions principales:

A) Développement des follicules (Fonction exocrine).

B) Sécrétion d'hormones (Fonction endocrine).

- Contrairement à l'homme qui produit régulièrement et tout au long de sa vie d'adulte des spermatozoïdes, la femme possède tout son capital de follicules à la naissance (61).

2. Le corps jaune :

Le corps jaune est une glande située dans le follicule, la zone ovarienne abritant l'ovule. Il s'y développe de manière temporaire avant d'être relâché lors de l'ovulation. Le corps jaune est la transformation du follicule mûr après qu'il ait expulsé l'ovocyte, et a un rôle hormonal de sécrétion de la progestérone.

La disparition de la fonction du corps jaune est responsable de l'apparition de la menstruation et du début d'un nouveau cycle menstruel (61).

3. Hormones Ovariennes :

* les œstrogènes :

- La phase folliculaire: Les œstrogènes sont synthétisés et libérés dans le sang

- Après l'ovulation: Les œstrogènes sont synthétisés par le corps jaune.

* La progestérone :

La principale source de la progestérone est le corps jaune.

1.3.1 Contrôle de la fonction ovarienne :

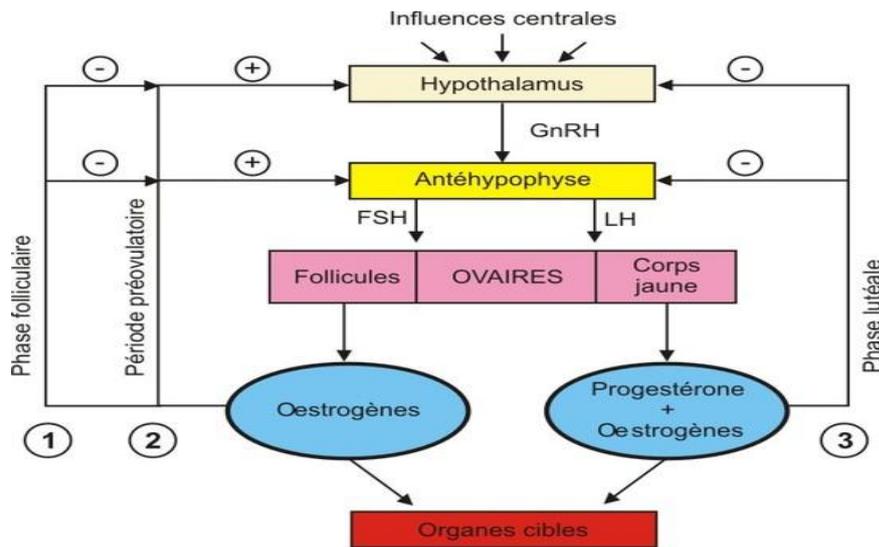


Figure 1– Contrôle de la fonction ovarienne. (61).

1.3.2 Les étapes du cycle menstruel :

-La phase folliculaire :

1. La sécrétion de FSH et LH augmente, la concentration plasmatique des œstrogènes est faible, exerçant un rétrocontrôle négatif minime.
2. De multiples follicules antraux commencent à augmenter de taille et à sécréter des œstrogènes.
3. La concentration plasmatique des œstrogènes commence à s'élever.
4. La concentration plasmatique des œstrogènes s'élève considérablement ce qui provoque une diminution de la sécrétion plasmatique du FSH.
5. L'élévation des œstrogènes plasmatiques exerce un rétrocontrôle « positif » sur la sécrétion des gonadotrophines.
6. Un pic de LH est déclenché.
7. L'ovule achève sa première division méiotique et sa maturation cytoplasmique, pendant que le follicule sécrète moins d'œstrogènes et qu'il apparaît une certaine sécrétion de progestérone.(61)

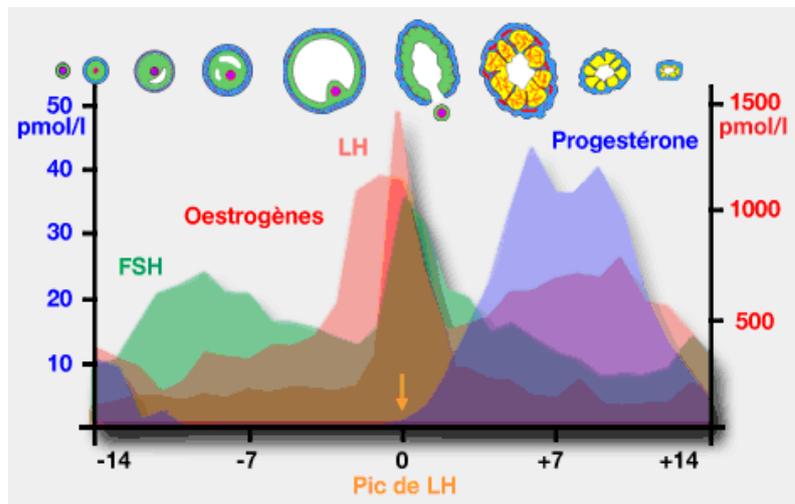


Figure 2 - Profils hormonaux au cours du cycle menstruel (5)

-La phase lutéale

8. L'ovulation a lieu

9. Le corps jaune se forme et commence à sécréter de grandes quantités d'œstrogènes et de progestérone.

10. Les concentrations plasmatiques d'œstrogènes et de progestérone s'élèvent.

11. La sécrétion de FSH et LH est inhibée et leurs concentrations plasmatiques diminuent.

12. Le corps jaune commence à dégénérer et sa sécrétion d'hormones diminue.

13. Les concentrations plasmatiques d'œstrogènes et de progestérone diminuent.

14. La sécrétion de FSH et LH commence à augmenter et un nouveau cycle commence. (61).

4. Les troubles du cycle :

4.1. L'aménorrhée primaire :

Selon l'aspect des caractères sexuels secondaires, la taille, les dosages hormonaux, le caryotype, elle doit faire rechercher une aplasie utéro-vaginale congénitale, une aplasie olfactive génitale, un testicule féminisant dont le caryotype est XY, un syndrome de Turner, une hyperplasie congénitale des surrénales, un adénome ou une tumeur maligne de l'hypophyse, un syndrome de Laurence.

4.2. Les pubertés précoces et tardives :

Les pubertés précoces surviennent avant l'âge de 9 ans. Elles doivent faire rechercher une tumeur hormono-sécrétante ou une mise en action trop précoce du système pulsatile LH-RH hypothalamo-hypophysaire.

Les pubertés tardives surviennent après l'âge de 17 ans. La première étiologie en est la malnutrition en particulier dans les pays en voie de développement.

4.3. Les hémorragies de la période post-pubertaire

Ce sont le plus souvent des hémorragies fonctionnelles en relation avec un dysfonctionnement hormonal de l'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien.

4.4. La péri-ménopause :

Les années qui précèdent la ménopause sont marquées par des cycles longs associés à une augmentation du flux menstruel des hyperménorrhées, voir des **ménorragies**. Ces troubles sont en relation avec une insuffisance lutéale qui précède l'arrêt du fonctionnement endocrinien de l'ovaire.

**CHAPITRE2 :
CONTRACEPTION
HORMONALE.**

I. LES HORMONES NATURELLES :

1. LES GONADOTROPHINES :

Une neuro-hormone, la GnRH (Gonadotropin releasing hormone) est synthétisée par les neurones puis libérée de manière pulsatile dans le sang : l'hypothalamus envoie des trains de potentiels d'actions à travers le neurone. Par la suite, la GnRH agit sur les cellules de l'hypophyse. La liaison GnRH aux cellules hypophysaires entraîne la libération d'hormone folliculo-stimulante (FSH) et d'hormone lutéinisante (LH).

Les gonadotrophines FSH et LH sont sécrétées par l'hypophyse antérieure (l'antéhypophyse), une glande endocrine placée à la base du cerveau, la gonadotrophine est une hormone glycoprotéique qui porte son action sur les gonades (ovaires et testicules). Elle joue donc un rôle sur la régulation de la reproduction, contrôlant notamment la gamétogénèse, la production de gamètes. Identiques chez l'homme comme chez la femme. La médecine utilise la gonadotrophine pour stimuler l'ovulation ou la production de spermatozoïdes.

1.1 Métabolisme du FSH et LH :

La sécrétion est très faible durant l'enfance et augmente à la puberté où on observe à la fois une augmentation de la fréquence des pics et de leur amplitude. La sécrétion est pulsatile chez l'homme et la femme, mais le niveau moyen reste constant chez l'homme, alors que chez la femme il varie au cours du cycle menstruel : il existe un maximum en milieu de cycle avec un niveau de sécrétion moyen identique de part et d'autre. Cependant la fréquence des pics de sécrétion de LH est plus élevée pendant la première partie du cycle que pendant la deuxième.

La gonadotrophine est sécrétée dès le début de la grossesse par les cellules trophoblastiques à l'origine du placenta. S'il y a grossesse, sept jours après l'ovulation sa sécrétion a déjà augmenté et est détectable dans l'urine avant la date prévue des règles suivantes. Le test de grossesse détecte sa présence.

1.2 Effets :

*La FSH favorise le développement de plusieurs follicules jusqu'à l'apparition d'un follicule dominant et la sécrétion d'estrogènes comme elle a été décrite au chapitre de la physiologie du cycle menstruel.

*La LH agit en synergie avec la FSH pour la maturation du follicule et sa rupture, c'est-à-dire l'ovulation. Elle stimule la production d'androgènes et surtout de progestérone qui est sécrétée presque exclusivement par le corps jaune.

La gonadotrophine chorionique (HCG) a une activité de type LH et assure le maintien de la grossesse.

Pendant la grossesse, à partir du troisième mois, c'est le placenta qui sécrète les œstrogènes et la progestérone.

1.3 Régulation :

La sécrétion des hormones hypophysaires est régulée par la GnRH qui la stimule et par les hormones gonadiques qui la freinent par un mécanisme de rétrocontrôle.

***L'estradiol** inhibe la sécrétion de FSH et LH en début du cycle. L'accroissement de l'estradiolémie provoque la décharge ovulante de LH.

Au contraire au milieu du cycle à condition d'être suffisamment fort et prolongé.

***La progestérone**, à petite doses, facilite l'action de l'estradiol et accroît la dimension et la durée du pic. Cependant à doses élevée, elle inhibe la sécrétion du FSH et LH.

2. PROLACTINE :

La prolactine est une hormone peptidique sécrétée par les cellules lactotropes de l'adénohypophyse. Ses rôles sont multiples, elle intervient notamment dans la lactation, la reproduction, la croissance, l'immunité et le comportement.

2.1 Mode d'action :

La prolactine se lie sur des récepteurs membranaires présents notamment sur les cellules des glandes mammaires, des ovaires, des testicules et de l'utérus.

L'hormone se fixe sur un premier récepteur membranaire, puis sur un second, par des sites de fixation différents. Ceci conduit à une dimérisation du récepteur et au rapprochement de deux protéines cytoplasmiques de type tyrosine-kinase qui s'activent alors mutuellement. Ces protéines phosphorylent d'autres cibles intracellulaires, dont des facteurs de transcription qui agissent sur l'expression des gènes de la cellule.

2.2 Prolactine et sexualité :

La prolactine joue un rôle majeur dans le bon fonctionnement de la libido. Avec d'autres hormones (catécholamines, testostérone et œstrogènes), elle participe à l'équilibre libidinal. Les études ont mis en évidence une libération accrue de prolactine par l'hypophyse lors de l'orgasme. Cette élévation du taux persiste quelques heures et participe à la sensation de bien-être.

2.3 Régulation :

La PRF, Prolactin Releasing Factor, (ou PRH pour Prolactin Releasing Hormone) est capable de stimuler la libération de prolactine, mais elle n'est pas la seule : en effet, la TRH (Thyrotropine Releasing Hormone) pourrait induire cet effet sur la prolactine aussi.

La PIF (ProlactinInhibiting Factor) inhibe la libération de la prolactine. Cette hormone a été identifiée plus tard comme étant la dopamine.

Les œstrogènes augmentent le taux de prolactine en diminuant la sécrétion de dopamine et en agissant directement sur l'hypophyse.

En fin de grossesse il y a levée d'inhibition de la prolactine. Les montées de lait durant la grossesse sont inhibées par les grandes quantités d'œstrogènes et de progestérone sécrétés par le placenta durant cette période

-Prolactine élevée :

Une hyperprolactinémie peut engendrer des écoulements du sein, des troubles des règles pouvant aller jusqu'à leur disparition. Elle est normale dans les suites d'un accouchement et durant l'allaitement qui stimule sa sécrétion, mais peut parfois être secondaire à une tumeur localisée sur l'hypophyse ou la prise de certains médicaments.

-Prolactine basse :

L'hypoprolactinémie est plus rare et essentiellement d'origine médicamenteuse.

2.4 Effets:

Chez les mammifères, la prolactine a :

-un effet mammotrope(croissance des glandes mammaires) ;

-un effet lactogénique (stimulation de la synthèse du lait) ;

-un effet libidinal (en participant à la sensation de plaisir et de bien-être après un orgasme).

-un effet angiogénique (action sur la formation des vaisseaux sanguins).

3. HORMONES SEXUELLES :

3.1 ŒSTROGENES :

Hormones sécrétées par l'ovaire durant le cycle menstruel, mais d'autres organes peuvent sécréter certains œstrogènes, et en particulier les tissus graisseux (62).

3.1.1 Classification :

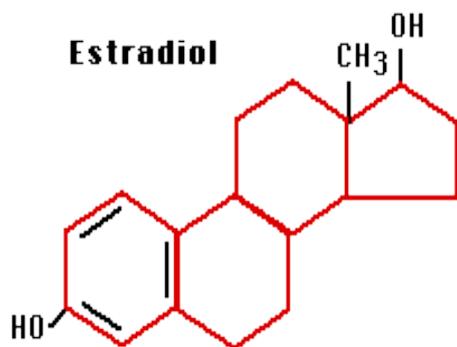
Chez la femme, les œstrogènes naturels sont :

❖ **œstrone ou "estrone" (E1):** "3β-hydroxy Δ 1,3,5-estratriène- 17-one".

Il est sécrété par l'ovaire et par le tissu graisseux ; il est nettement moins actif que l'estradiol (E2).

❖ **œstradiol ou "estradiol" (E2):** "3,17 dihydroxy Δ 1,3,5 estratriène-3, 17β-diol" ; plus correctement nommé "17-β-estradiol".

Le 17- β -estradiol est l'estrogène le plus puissant puis l'estrogène de référence ; il est sécrété essentiellement par l'ovaire. Chez une femme en période d'activité génitale son taux dans le sang varie :



- En phase folliculaire : en moyenne, 50 pg/ml.

-En période d'ovulation : en moyenne, 300 pg/ml.

-Après l'ovulation : en moyenne, 100 pg/ml.

Figure 3– la structure chimique de l'Estradiol(62)

❖ œstriol "œstratriol" "estriol" (E3): "3-16-17 trihydroxy Δ 1,3,5estratriène"

C'est un métabolite de l'estradiol (E2) et de l'estrone (E1), donc nettement moins actif que ces deux estrogènes.

Estriol libre (uE3 - unconjugatedestriol) : **est utilisé actuellement comme un des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 fœtale** (quand il est dosé entre 14 et 17 semaines d'aménorrhée et 6jours), car en 1988, Canick et coll, ont démontré, statistiquement, que le taux plasmatique maternel de cette hormone est plus bas en cas de trisomie 21 fœtale que dans la population témoin (62).

3.1.2 Métabolisme des estrogènes naturels endogènes :

L'estradiol (E2) peut être converti en estrone (E1) **de façon réversible** par l'action de 17 β -hydrostéroïdedéhydrogénase (E2DH) qui agit sur le radical OH en C17.

Mais il existe un métabolisme irréversible de l'E2 et l'E1, car l'introduction d'un radical de type "hydroxy-" ou "cétone" ailleurs que la position C17 aboutit à la formation des métabolites irréversibles, qui peuvent être converti en estriol (E3). Les œstrogènes naturels chez la femme s'éliminent dans les urines sous forme de : œstrone, œstradiol, œstriol, épicoestriol, 16-oxoœstradiol, 16-hydroxyœstrone... (62).

3.1.3 Récepteurs estrogéniques :

Les estrogènes agissent principalement en liant des récepteurs nucléaires. Les récepteurs des estrogènes (ER) qui se retrouvent dans le cytoplasme (environ 5%) et dans le noyau (95%) des cellules sous forme d'un complexe stable avec des protéines de choc thermique (HSP). Ces protéines sont relâchées suite à la liaison d'un ligand, ce qui entraîne l' homo- ou l'hétérodimérisation du récepteur et permet son action comme facteur de transcription en modulant l'expression d'une variété de gènes.

En plus de ce rôle dit classique des estrogènes, il est maintenant bien reconnu que ces hormones exercent également certains effets non génomiques via l'activation d'un récepteur membranaire (GPER) et/ou d'une population de récepteur classiques (ER) liés à la membrane

cellulaire. Pour ajouter à la complexité, il est également à noter que les ER exercent certains effets, même en l'absence de ligand via certaines voies de signalisation (62).

3.1.3.1 Récepteur des œstrogènes α (ER α) :

Le principal récepteur responsable de l'effet des œstrogènes serait ER α . **Il est également celui qui serait le plus impliqué dans la stimulation de cancers par les œstrogènes.** Son expression est surtout observée au niveau du système reproducteur, des reins et de la glande surrénale. De nombreux autres tissus présentent également une expression plus faible.

Trois sous-types ont été rapportés jusqu'à maintenant dont une forme dite « Wild-type » (ER α 1) et deux iso-formes tronquées (ER α 2 et ER α 3). Les implications de chacune de ces iso-formes demeurent toutefois largement méconnues. ER α a longtemps été tout simplement nommé ER avant d'être renommé quelques décennies plus tard, suite à la découverte d'un second type de ER alors nommé ER β dont la fonction demeure méconnue et sujette encore un débat (62).

3.1.3.2 Récepteur œstrogénique couplé aux protéines G (GPER) :

Les œstrogènes exercent des effets non génomiques qui seraient majoritairement dus à GPR30, un récepteur couplé aux protéines G. Jusqu'à maintenant, **E2 est le seul ligand endogène connu de ce récepteur.** Son rôle physiologique demeure sujet à controverse, **mais il aurait un rôle important dans la prolifération de certains cancers de même qu'au niveau cardiovasculaire (62).**

3.1.3.4 Autres récepteurs :

Un autre récepteur liant des molécules associées aux œstrogènes (ERR γ), impliqué dans la glucogénèse au niveau du foie, a été caractérisé. Certains œstrogènes exogènes comme le tamoxifène sont connus pour lier ce récepteur intracellulaire, mais aucun composé endogène.

Note : Aux fins du présent mémoire, le terme œstrogène réfère aux œstrogènes endogènes. Par ailleurs, le terme ER signifie autant ER α que ER β à l'image de l'ambiguïté relativement fréquente dans la littérature autour de l'utilisation de ce terme. GPER sera également considéré pour la suite. Les autres récepteurs seront ignorés faute d'intérêt et/ou d'informations suffisantes pour en discuter. Il en va de même pour la distinction entre les différentes iso-formes d'ER α et d'ER β (62).

3.1.2 Effets :

Ces trois œstrogènes naturels (E1, E2, et E3) font partie des hormones que les follicules ovariens sécrètent durant le cycle menstruel ; ils servent :

-Au développement et au maintien des caractères sexuels secondaires de la femme.

-Au régénération et au développement de l'endomètre qui était déjà éliminé au cours des règles en début du même cycle menstruel.

- A la préparation du col utérin et sa glaire cervicale pour permettre aux spermatozoïdes de traverser le canal endocervical et pénétrer dans la cavité utérine et ensuite à la lumière tubaire afin de féconder l'ovule provenant de l'ovaire.

-Puis sous l'effet combiné des œstrogènes et la progestérone, ses hormones permettent, en agissant par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques, de préparer l'endomètre pour admettre l'implantation de la grossesse au sein de la muqueuse endométriale ; cela se réalise habituellement (pour un cycle de 28 jours) au milieu de la deuxième partie du cycle menstruel (vers le 21^e jour du cycle).

Par ailleurs, les hormones sexuelles seraient en partie responsables des différences entre hommes et femmes dans la manière dont les gras sont disposés (forme pomme et poire respectivement). Une différence majeure vient du fait que les femmes accumulent moins de gras viscéraux durant la période qui s'étend de la puberté à la ménopause (62).

3.1.3 L'utilisation des œstrogènes en gynécologie :

Principales indications des œstrogènes:

- *Dans les contraceptifs en association avec les progestatifs (contraceptifs oestroprogestatifs).
- *Infertilité liée aux insuffisances de la glaire cervicale.
- * Carence en estrogène.
- *Troubles de la ménopause naturelle ou chirurgicale.
- *Correction des troubles vasomoteurs et des troubles trophiques génito-urinaires.
- *Atrophie vaginale post-ménopausique.
- * Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique.
- *Hypogonadisme féminin (perte de la fonction des gonades).
- *Aménorrhée primaire par insuffisance ovarienne ou hypothalamo-hypophysaire.
- *Aménorrhée secondaire : cycle artificiel, en association avec un progestatif.

3.2 PROGESTERONE :

Appelée encore hormone lutéinique est une Hormone sécrétée en grande quantité par l'ovaire (plus précisément par le corps jaune) durant la deuxième moitié du cycle menstruel et aussi par le placenta au cours de la grossesse.

La progestérone est aussi une hormone et un précurseur jouant le rôle intermédiaire dans la biosynthèse des œstrogènes, des androgènes et des corticoïdes, d'où sa sécrétion en faible quantité dans les cortico-surrénales et dans les testicules.

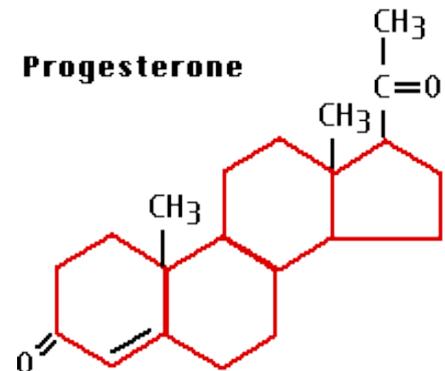


Figure 4– la structure chimique de la progestérone(36)

3.2.1 Effets :

La progestérone prépare la muqueuse utérine (déjà régénérée et développée sous l'effet des œstrogènes) à l'implantation de la grossesse, puis elle assure son maintien.

3.2.2 Régulation :

La progestérone effectue un rétro-contrôle négatif sur le complexe hypothalamo-hypophysaire lors de la phase lutéale. C'est-à-dire qu'elle inhibe, de la même façon que l'œstradiol, la sécrétion des hormones (FSH et LH) qui stimulent sa propre sécrétion par le corps jaune. Ce système est en fait un système de régulation qui maintient par ces deux actions réciproques un taux sanguin constant d'hormones, ici la progestérone mais aussi l'œstradiol. Quand la progestérone est haute, ces hormones baissent (et par conséquent corrigent la tendance), et quand la progestérone est basse, ces hormones montent (et rétablissent la valeur).

3.2.3. L'utilisation de la progestérone en gynécologie :

*L'action de la progestérone sur l'épaississement de la muqueuse utérine est exploitée dans la pilule contraceptive sous forme d'un agoniste : **le lévonorgestrel**, on peut ainsi empêcher la fécondation en rendant la glaire cervicale dense, ce qui empêche le passage des spermatozoïdes.

*D'autre part, l'action de la progestérone peut aussi être empêchée par un antagoniste tel que la RU 486 (mifepristone), qui inhibe les fonctions biologiques du récepteur de la progestérone, empêchant ainsi le maintien de la muqueuse utérine pendant la nidation et provoquant des règles anticipées. Cela provoque l'élimination de l'embryon.

3.3 ACTION SYNERGIQUE DES HORMONES SUR LE SEIN :

La différenciation adéquate et complète du système galactophorique, en particulier de sa terminaison intra-lobulaire, implique l'action successive et parfaitement coordonnée de l'œstradiol, de la progestérone puis de la prolactine.

- **L'œstradiol** est l'hormone initialement responsable du développement et de la différenciation de l'épithélium galactophorique. **Elle augmente l'activité mitotique, lors de la fin de la phase lutéale, des cellules cylindriques et des couches cellulaires internes du galactophore.**

- **La progestérone**, pour sa part –en synergie avec l'œstradiol- agit sur la partie terminale du galactophore en permettant sa différenciation en acinus. Elle autorise ainsi l'organisation de la glande mammaire en un système sécrétoire. Cette sécrétion ne devient elle-même effective que lorsque la prolactine est sécrétée. Une telle séquence est notamment observée en cas de grossesse et plus tôt cette grossesse surviendra plus vite la différenciation cellulaire interviendra.

- **La prolactine**, en cas de déficit en sécrétion de progestérone, pourrait potentialiser l'action de l'œstradiol sur les cellules mammaires. **Ainsi la réalisation d'une hypo-progestéronémie augmente notablement la concentration des récepteurs de l'œstradiol au sein d'une glande mammaire tumorale.**

L'effet cocarcinogène de la prolactine ne se manifesterait pas par l'activation de récepteurs prolactiniques mais **par le biais d'une accumulation des récepteurs des œstrogènes** créant ainsi une hypersensibilité locale à ces hormones. La progestérone joue un rôle d'un antagoniste d'une part sur l'œstradiol et d'une autre part sur la prolactine en inhibant à la fois la sécrétion hypophysaire et son action sur la glande mammaire.

On conclue que la situation hormonale la plus propice à la réalisation d'une promotion carcinogène est celle dans laquelle l'œstradiol et la prolactine se trouvent concentrés à des taux importants au niveau de la glande mammaire et ce, en l'absence de la progestérone en quantité suffisante pour être antagoniste.

3.4. Effet anti-estrogène de la progestérone et des progestatifs dans les cellules mammaires :

Des études montrent que l'œstradiol est doté d'une action proliférative intense, tandis que la progestérone inhibe cet effet.

Une dose élevée d'œstradiol pendant un temps prolongé produit une prolifération et une dilatation des lobules galactophoriques avec formation de kystes. En revanche quand l'œstradiol est administré en combinaison avec la progestérone selon un rapport adéquat, il se produit un développement complet et harmonieux de la glande mammaire.

Ainsi le mode d'action antiprolifératif des progestatifs pourrait procéder de plusieurs mécanismes :

- contrôle de l'efficacité tissulaire de l'œstradiol par diminution de resynthèse des ER et stimulation de la 17 β -hydroxystéroïde déshydrogénase.

- action sur les facteurs de croissances induits par l'œstradiol.

-Réduction de la sécrétion de l'œstrogène dans la circulation systémique par inhibition de la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires ainsi que la fonction ovarienne.

3.5 Activité enzymatique du 17 β -hydroxystéroïde déshydrogénase(E2DH)

Certain systèmes enzymatiques catabolisant les hormones au niveau cellulaire interfèrent di-rectement avec la liaison de l'hormone au récepteur. L'enzyme directement impliquée dans l'activité anti-œstrogène de la progestérone est la **17 β -hydroxystéroïde déshydrogénase**.

L'activité de cette enzyme E2DH est importante au point de vue anti-œstrogène puisqu'elle permet la conversion d'un œstrogène très actif : l'œstradiol en œstrogène peu actif : l'œstrone.

En effet le RE a une affinité plus basse pour l'œstrone que pour l'œstradiol.

II. HORMONES A VISEE CONTRACEPTIVE

La contraception hormonale représente l'ensemble des méthodes ayant pour but d'empêcher une grossesse non désirée. Et la contraception hormonale est un moyen de contraception qui utilise des hormones très proches de celles produites par les ovaires(œstrogènes et progestérone) et qui bloque l'ovulation au niveau des ovaires et/ou provoque des modifications au niveau des trompes, l'endomètre et la glaire cervicale empêchant la pénétration des spermatozoïdes a travers le col utérin et rendant la nidation de l'œuf fécondé dans l'endomètre impossible

1. LES ESTROPROGESTATIVES

La contraception oestroprogestative est basée sur l'administration combinée d'un œstrogène et d'un progestatif de synthèse. Elle est communément désignée par sa forme galénique, la « pilule ». Même si l'action contraceptive de la pilule est principalement due au progestatif, l'association à un œstrogène permet d'en amplifier l'efficacité et d'assurer un bon contrôle du cycle.

1.1 La pilule oestroprogestative :

Les pilules estroprogestatives utilisées de nos jours contiennent un œstrogène, en général l'éthinylestradiol (EE), de dose variable entre 15 et 50 μ g et un progestatif dérivé du 19-nortestostérone dont il existe 3 générations mis à part l'acétate de cyprotérone (anti-androgène progestatif) :

- **1ère génération** : la noréthistérone et lynestrénol.
- **2ème génération** : le lévonorgestrel et norgestrel.
- **3ème génération** : désogestrel, gestodène et norgestimate.

Elles sont de différents types :

- Combinés monophasiques avec une même dose d'œstrogène et de progestatif dans chaque comprimé, séquentiels avec l'œstrogène seul suivi de l'œstrogène associé au progestatif,
- Combinés biphasiques ou triphasiques avec des doses variables de l'œstrogène et du progestatif. Les termes de « mini- » ou « normo- » dosés n'ont pas de sens scientifique : ils correspondent à des doses plus faibles ou plus importantes de stéroïdes entrant dans la composition des pilules(33)

Ces pilules combinées agissent essentiellement sur :

- **L'ovulation** : en effet la présence dans le sang de ces hormones bloque la libération de la FSH et LH et empêche donc la maturation du follicule ovarien.

- **Col de l'utérus**: la glaire cervicale qui devient épaisse, empêche l'ascension des spermatozoïdes-
L'endomètre qui devient inapte à la fécondation par l'action antinidatoire des progestatifs qui s'opposent à la prolifération de l'endomètre.

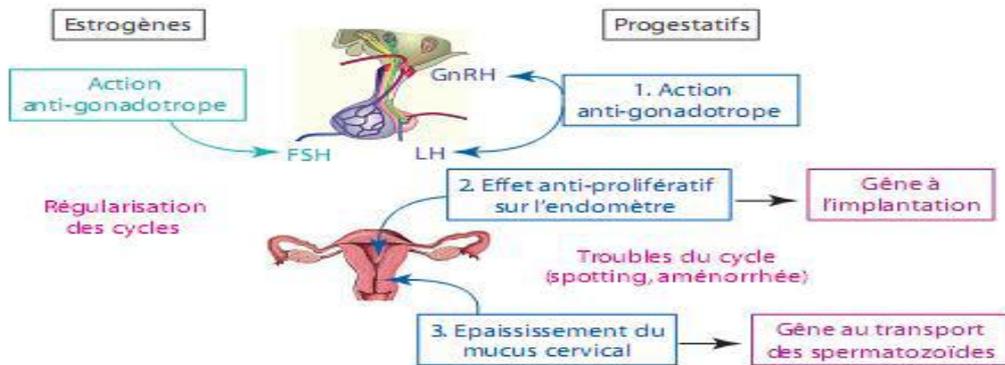


Figure 5: Mécanisme d'action des estroprogestatifs(22)

Pour les estroprogestatifs correctement utilisés, l'indice de Pearl est de 0 à 0,1% en essai clinique et 6 à 8% en pratique courante. C'est le plus faible taux d'échec de toutes les méthodes contraceptives réversibles. Cependant, il faut compter en pratique la part des oublis et des interruptions de prise qui atteint 10% pouvant ainsi augmenter de façon significative l'indice de Pearl (35-40).

Tableau 1 : Contre-indications de la contraception estroprogestative (OMS, 2004). (21)

<i>contre-indications absolues</i>	<i>Contre-indications relatives</i>
<ul style="list-style-type: none"> - 5 à 6 semaines à la suite d'un accouchement si la patiente allaite, - fumeuse de plus de 35 ans (> 15 cigarettes par jour), - hypertension artérielle (PA systolique > 160 mm Hg ou pression diastolique > 100 mm Hg), - antécédent de thromboembolie veineuse, - cardiopathie ischémique, - antécédent d'accident vasculaire cérébral, - cardiopathie valvulaire compliquée, - thrombophilie connue - migraines accompagnées de symptômes neurologiques, - cancer du sein (en cours) - diabète accompagné de rétinopathie, néphropathie ou neuropathie, ou évoluant depuis plus de 20 ans - Cirrhose grave, - tumeur hépatique (adénome ou hépatome) - hépatite virale en cours 	<ul style="list-style-type: none"> - fumeuses de plus de 35 ans (< 15 cigarettes /jr) - hypertension artérielle maîtrisée, - hypertension artérielle (PA systolique 150-159 mm Hg, PA diastolique 90-99 mm Hg), - migraines (chez les femmes de plus de 35 ans), - maladie vésiculaire en phase symptomatique, - légère cirrhose, - antécédent de cholestase associée à l'utilisation des CO combinés, - utilisatrice de médicaments pouvant entraver le métabolisme des CO combinés,

Tableau 2 : liste des quelques oestroprogestatifs actuellement disponibles(9)

Type d'EP	Dose d'éthinylestradiol (µg)	Dose du Progestatif (mg)	Nom commercial
Combiné monophasique normodosé	50	Norgestrel 0,5	Stederil*
	50	Norethisterone ac1	Mili anovlar*
	50	Norgestriénone 2	Planor*
Combiné monophasique minidosé	35	Norethisterone 1	Ortho_Novum*
	35	Norgestimate 0,25	Cilest*
	35	Cyproterone ac 2	Diane*
	30	Levonorgestrel 0,15	Minidril*
	30	Désogestrel 0,15	Cycléane 30*
	30	Gestodéne 0,075	Minulet*
	20	Désogestrel 0,15	Mercilon*
	20	Getodéne 0,075	Méliane*
Combiné biphasique	30/40	Lévonorgestrel 0,15/0,20	Adepal*
	30/40	Noréthistérone ac 1 / 2	Miniphase*
Combiné triphasique	30/40/30	Gestodéne 0,05/0,07/0,1	Phavea*
	35/35/35	Noréthistérone 0,5/0,75/1	Triella*
	30/40/30	Levonorgestrel 0,05/0,075/0,125	Trinordiol*
Sequentiel	50	Lynestréno1 2,5x15	Ovanon*
	50	Lynesténo1 1x15	Physiostat*

1.2 Le patch transdermique:

Ce patch contraceptif, très mince, de couleur beige, de 4,5 cm sur 4,5 cm, contient un progestatif, la norelgestromine, métabolite actif du norgestimate, et un estrogène, l'éthinylestradiol. Ce dispositif transdermique délivre une dose quotidienne de 150 µg de norelgestromine et de 20 µg d'éthinylestradiol (EE) pendant une semaine. Il s'agit d'un système de type matriciel.

Ce patch délivre suffisamment d'hormones pour couvrir les 7 jours prévus et assure en fait des taux plasmatiques de stéroïdes contraceptifs suffisants pour inhiber l'ovulation pendant 9 jours. Les études cliniques ont montré que la voie transdermique constitue une nouvelle

option pour les femmes souhaitant une contraception fiable et efficace. Outre une très bonne adhésivité, ce dispositif est associé à un meilleur profil d'observance, en particulier chez les jeunes. L'efficacité et la tolérance du patch contraceptif sont comparables à celles de contraceptifs oraux estroprogestatifs minidosés, comme l'attestent trois études internationales multicentriques (3, 43,46). D'autres systèmes contraceptifs transdermiques sont à l'étude. La voie transdermique n'en est qu'à ses débuts en contraception.

1.3.L'anneau vaginal:

L'anneau vaginal, dont la taille est de 54 mm et son diamètre de section de 4 mm, est composé d'une matrice en polymère d'éthylène d'acétate de vinyle. Les hormones, placées dans le centre de l'anneau, sont progressivement libérées dans le vagin et de façon constante au travers des nombreux plexus artériels et veineux contenus dans la muqueuse vaginale. Ces hormones passent alors dans la circulation systémique. Cette méthode comporte plusieurs points forts :

- **Absorption rapide des hormones** stéroïdes au travers de l'épithélium vaginal.
- **Libération constante** d'un taux stable de stéroïdes.
- Insertion et retrait de l'anneau vaginal par la patiente elle-même.
- Maintien en place possible de l'anneau vaginal et absence de gêne lors des rapports sexuels.

L'anneau vaginal, en assurant une inhibition de l'ovulation, est aussi efficace que la contraception oestroprogestative. L'indice de Pearl est de 0,4 à 0,65 (IC à 95 % :

1.4. Mécanisme d'action, efficacité des estroprogestatifs :

Les oestroprogestatifs ont une action contraceptive par la combinaison de trois effets principaux. Tout d'abord, ils bloquent la croissance folliculaire et l'ovulation en exerçant un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (39). Comme dans la phase lutéale d'un cycle menstruel normal, les fortes concentrations plasmatiques en hormones stéroïdiennes agissent sur l'hypothalamus et l'hypophyse et inhibent leurs sécrétions de FSH et de LH. Les follicules pré-antraux et antraux ne sont plus stimulés et leur maturation reste bloquée. Sans sélection d'un follicule antral dominant qui produirait des oestrogènes, il n'y a pas de pic d'oestrogène, donc pas de pic de LH, et pas d'**ovulation**.

La présence du progestatif dans l'association oestroprogestative de la pilule entraîne, de plus, une modification de la consistance **du mucus cervical**. Cette action résulte de modifications des mailles glycoprotéiques de la glaire, la rendant plus dense, visqueuse et imperméable aux spermatozoïdes. Leur passage au niveau du col utérin et leur ascension vers l'utérus sont donc arrêtés. La contractilité des trompes de Fallope est par ailleurs diminuée, ce qui affaiblit encore les chances, pour un spermatozoïde ayant réussi à passer la barrière cervicale, d'arriver jusqu'à l'ovaire (14).

Pour finir, sous pilule, l'**endomètre** est rendu impropre à la nidation. La muqueuse devient rapidement hypoplasique (9). Les tubes des glandes de l'endomètre sont peu nombreux, étroits, rectilignes, et ne présentent une lumière parfois une peu dilatée qu'en fin de cycle. Les phénomènes sécrétoires sont très réduits ou absents. Le chorion céto-gène, c'est-à-dire le tissu conjonctif de soutien et d'emballage qui entoure les glandes endométriales, est œdémateux et richement cellulaire. Il prend parfois un aspect déciduiforme. On n'observe pas d'artérioles spiralées. Aucune implantation d'un embryon n'est donc possible dans un tel environnement.

Au vu de ces différents mécanismes d'action, on comprend que la pilule soit effectivement un moyen très efficace pour prévenir la survenue d'une grossesse non désirée. Son indice **de Pearl, c'est-à-dire le nombre de grossesses pour cent femmes traitées pendant un an**, est compris entre 0 et 0,77 lorsqu'elle est parfaitement utilisée (39). Cela signifie que, théoriquement, sur un total de mille femmes traitées par contraception oestroprogestative pendant un an, entre zéro et huit d'entre elles tomberaient enceinte. Ces bons résultats font de la pilule une des méthodes contraceptives les plus efficaces sur le marché (39).

En effet, l'oubli de la prise d'un comprimé est fréquent. Une mauvaise observance est le principal motif d'échec de la pilule (2). Le rythme de prise de la pilule est en effet étudié pour simuler un cycle menstruel normal de 28 jours. La patiente prend des comprimés actifs pendant 21 à 24 jours consécutifs, puis suivent 7 à 4 jours d'arrêt pendant lesquels survient une hémorragie de privation. Durant ces quelques jours, l'inhibition de l'axe gonadotrope est levée et un recrutement folliculaire commence : tout retard dans la reprise de la pilule augmente donc le risque d'ovulation. Il en est de même en cas d'oubli d'une prise au cours des 10 premiers jours du cycle. La survenue de vomissements ou de diarrhées peut également compromettre l'efficacité de la pilule.

1.2. LES PROGESTATIFS:

Les progestatifs seuls sont utilisés en cas de contre-indication ou d'intolérance à l'EE. Ils sont globalement moins bien tolérés cliniquement que les estroprogestatifs. Leurs contre-indications absolues sont les antécédents personnels de cancer du sein, de pathologies hépatiques sévères, d'accidents vasculaires artériels, d'accidents thromboemboliques veineux profonds en cours ou datant de moins de trois mois et les porphyries. Les progestatifs utilisés en contraception sont les dérivés norstéroïdes, les dérivés prégnanes et les dérivés norprégnanes.

2.1. Les microprogestatifs :

Il s'agit de progestatifs de synthèse utilisés à très faible dose. Il en existe deux types :
 - les **microprogestatifs** n'ayant pas d'action anti-ovulatoire, mais uniquement une action contraceptive périphérique. Il s'agit de faibles doses de progestatifs norestrane ou norgonane agissant par modification de l'endomètre et du mucus cervical mais sans effet antigonadotrope à ces doses. Par conséquent, l'efficacité contraceptive est moins parfaite (Indice de Pearl de 0,1 à 0,2) avec risque de grossesses extra-utérines (GEU), et la méthode d'emploi plus difficile : prise à heure fixe. Leur principal inconvénient est représenté par les troubles du cycle.

L'absence de retentissement métabolique (lipides, coagulation ou HTA) en fait une méthode de choix pour les femmes obèses, diabétiques, hyperlipidémiques ou hypertendues.

- **les microprogestatifs** ayant à la fois une action anti-ovulatoire et une action périphérique sur la glaire et l'endomètre sont représentés par « Cérazette* » (désogestrel, progestatif de troisième génération). Son efficacité serait théoriquement meilleure. Un décalage de 12 heures maximum dans la prise des comprimés est autorisé. Reste néanmoins le problème de la tolérance clinique médiocre identique à celle des deux autres microprogestatifs précédemment décrits (37).

Le tableau suivant montre quelques pilules microprogestatives disponibles.

Tableau 3 : contraception microprogestative. (33)

Type de progestatif	Nom du progestatif	Dose (mg)	Nom commercial
19norestrane	Lynestrénol	0,5	Exluton*
19norgonane	Norgestrel	0,03	Microval*
19norestrane	Noréthistérone	0,6	Milligynon*
19norgonane	Norgestriénone	0,35	Ogyline*

2.2 les macroprogestatifs :

Historiquement, il s'agit des premiers stéroïdes employés en contraception.

Ces types de progestatifs sont initialement utilisés pour le traitement de l'insuffisance lutéale, des pathologies mammaires, endométriales bénignes et dans le traitement hormonal substitutif de la ménopause.

Les deux seules molécules qui ont de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en contraception sont le lynestrénol et l'acétate de noréthistérone, dérivés de la nortestostérone. Les dérivés prégnanes et norprégnanes, bien que ne disposant pas de l'AMM dans cette indication, peuvent être utilisés en contraception du fait de leur pouvoir antigonadotrope lorsqu'ils sont administrés 20 jours sur 28.

Ce sont des pilules contenant de fortes doses de progestérone d'où leur appellation de pilules macroprogestatives. Ces doses varient de 0,5mg à 20mg. L'efficacité des macroprogestatifs est bonne avec un indice de Pearl qui varie entre 0,5 et 1%.

Tableau 4 : Principaux progestatifs à fortes doses utilisés en contraception (hors AMM). (33)

Type de progestatif	Nom du progestatif	Voie utilisée	Dose/cp (mg)	Dose/jr (mg)	Nom commercial
19 norestrane	Lynestrénol	Per os	5	10	Orgamétril*
19 norestrane	Ethinodiol diacétate	Per os	2	4	Lutométrodiol*
19 norestrane	Noréthistérone	Per os	5	10	Norluten*
Dérivés 17OH P	Chlormadinone acétate	Per os	5	10	Lutéran*
Dérivés 17OH P	Médrogestone	Per os	5	10	Colprone*
Dérivés 17OH P	Cyprotérone acétate	Per os	50	50	Androcur*
Dérivés norpregnane	Nomégestrol acétate	Per os	5	5	Lutényl*
Dérivés norpregnane	Promégestone	Per os	0,5	0,5	Surgestone*
Dérivés 17OH P	Médroxyprogestérone acétate	IM	150/3mois		Dépo-provera*
19 norestrane	Noréthistérone énanthate	IM	200/3mois		Noristérat *

2.3. Les progestatifs injectables et implant :

Initialement mise au point pour les femmes peu observantes et/ou présentant des contre-indications aux oestrogènes, il s'agit d'une injection intramusculaire, tous les trois mois, de 150 mg d'un progestatif dérivé de la 17-hydroxyprogestérone (l'acétate de dépopomédroxyprogestérone). Il agit principalement en inhibant la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires, prévenant ainsi l'ovulation. Il accroît également la viscosité de la glaire cervicale et produit une atrophie endométriale.

Cette méthode est avantageuse par son observance, sa simplicité d'administration et sa longue durée d'action. Cependant, elle est non dénuée d'inconvénients (métrorragies, spotting, aménorrhées très fréquentes et déstabilisantes), et expose à des échecs en particulier à la fin de la période d'activité de l'injection trimestrielle.

Ces progestatifs ont un indice de Pearl compris entre 0,5 et 1 en dehors de l'implant où l'efficacité est proche de 100 %. L'implant (implanon*) se présente sous la forme d'un bâtonnet de 4 cm de long et 2 mm de diamètre, inséré en sous-cutané au niveau du bras non dominant des patientes. Il a une action prolongée de trois ans (deux ans en cas de surpoids). Cet implant délivre de l'évonogestrel, métabolite actif du désogestrel.

L'effet contraceptif est immédiat quand il est inséré dans les cinq premiers jours du cycle et disparaît dans la semaine suivant le retrait. L'efficacité est proche de 100 % (indice de Pearl à 0,1%) chez les femmes dont l'index de masse corporelle (IMC) est inférieur à 25. Au delà, le renouvellement de l'implant doit être plus précoce : environ tous les deux ans. Le principal inconvénient réside dans la tolérance clinique qui reste très variable d'une femme à l'autre. Il est important de prévenir les femmes des risques de spotting survenant fréquemment pendant les trois mois suivant la pose et persistant au-delà chez environ 10 % des patientes (34, 13, 25).

2.4. Mécanisme d'action des progestatifs :

Les micropilules progestatives pures sont administrées en continu, sans interruption. Elles permettent d'assurer une contraception avant tout par leurs effets périphériques. Elles entraînent en effet une coagulation de la glaire cervicale, comme dans les pilules oestroprogestatives (42), ainsi qu'une légère modification de l'aspect de l'endomètre (9).

La fréquence de l'inhibition de l'ovulation est différente pour les deux progestatifs microdosés disponibles sur le marché (36). On peut donc estimer que la pilule Cerazette®, contenant du désogestrel 75 µg, agit non seulement par ses effets périphériques mais aussi par son action anovulatoire. Ce dernier effet est en revanche trop inconstant lors de la prise de la pilule Microval®, contenant du lévonorgestrel 30 µg, pour que l'on puisse compter dessus.

Les progestatifs faiblement dosés administrés en continu exercent donc une inhibition gonadotrope seulement partielle. Le pic ovulatoire peut être supprimé, mais la sécrétion basale de LH et de FSH persiste, permettant une maturation folliculaire incomplète. Environ 25 % des follicules ovariens atteignent ainsi un diamètre supérieur à 30 mm. Des taux résiduels d'oestrogènes, comparables à ceux observés en début de phase folliculaire normale, sont mesurables. La concentration en oestradiol est donc généralement suffisante pour prévenir une éventuelle perte osseuse.

II. LES EFFETS METABOLIQUES DE LA CONTRACEPTION HORMONALE :

B. EFFETS METABOLIQUE :

1. EFFET SUR LE METABOLISME GLUCIDIQUE :

L'effet des estrogènes et des progestatifs sur la tolérance au glucose, l'insulino-sécrétion et l'insulinosensibilité varie en fonction de nombreux facteurs, tels que la nature de la molécule, la posologie, les associations proposées et les facteurs individuels (âge, antécédent de diabète gestationnel...).

L'éthinylestradiol, surtout à forte dose (50 µg ou plus) et/ou associé à des progestatifs norstéroïdiens, a un effet diabétogène. L'effet des progestatifs sur la tolérance glucidique est très variable selon leur nature et la dose employée. Plus un progestatif a un effet androgénique, plus il aura un effet délétère sur le métabolisme glucidique du fait d'une insulino-résistance. Le mécanisme de cette altération de l'insulinosensibilité est mal connu ; peut-être s'agit-il d'une diminution du nombre de récepteurs à l'insuline, ainsi que d'une diminution de leur affinité pour l'hormone (28, 48, 8).

Les progestatifs de 3^{ème} génération, dont le pouvoir androgénique est pratiquement nul, semblent n'avoir que des effets minimes sur le métabolisme glucidique (19]. Les macroprogestatifs, comme l'acétate de chlormadinone, dérivés de la 17-hydroxyprogestérone (17 OHP), utilisés à forte posologie de façon séquentielle ont, eux aussi, des effets très faibles sur la tolérance aux glucides du fait de leur faible pouvoir androgénique (15).

Que la tolérance glucidique soit testée par hyperglycémie provoquée orale ou par hyperglycémie provoquée intraveineuse, une diminution de la sensibilité à l'insuline est mise en évidence pour toutes les pilules estroprogestatives contenant des progestatifs de troisième génération du fait de l'effet délétère des estrogènes, les progestatifs venant moduler cette réponse. (19, 20).

Les microprogestatifs, du fait de la très faible posologie administrée, ne semblent pas avoir d'effet néfaste sur le métabolisme glucidique.

2. EFFET SUR LE METABOLISME LIPIDIQUE :

Comme le métabolisme glucidique, celui des lipides est modifié par la prise d'estrogènes de synthèse et/ou de progestatifs. L'éthinylestradiol augmente la production hépatique des lipoprotéines riches en triglycérides (VLDL). Cet effet risque d'aggraver l'hypertriglycéridémie déjà fréquente. Sur les lipoprotéines riches en cholestérol, l'éthinylestradiol a plutôt un effet bénéfique, par élévation du HDLc (surtout du HDL2) et diminution du LDLc, alors que la concentration du cholestérol total reste stable.

Il existe un vif débat sur l'interprétation que l'on peut faire de ces variations lipidiques, Pour certains, l'augmentation du HDL cholestérol doit être considérée comme un élément favorable au plan vasculaire. Pour d'autres, les pilules les plus fortement dosées en éthinylestradiol, donc augmentant le plus le HDL cholestérol, ont prouvé leur toxicité vasculaire.

L'élévation du HDLc est liée à l'augmentation du transport reverse du cholestérol et à une action inhibitrice de la lipase hépatique. La diminution du LDLc est aussi, en partie, liée à l'inhibition de la lipase hépatique, mais également à l'augmentation du nombre de récepteurs de l'Apoprotéine B au niveau hépatique, ce qui augmente le catabolisme du LDLc. Les estrogènes de synthèse pourraient aussi avoir, comme l'estrogène naturel, un effet favorable en diminuant l'oxydation des LDLc, facteur important de la formation de la plaque d'athérome (28).

Les progestatifs dérivés de la nortestostérone, du fait de leur pouvoir androgénique, antagonisent les effets de l'éthinylestradiol sur les lipides utilisés seuls ; ils vont diminuer le taux de triglycérides par augmentation de l'épuration périphérique des lipoprotéines riches en triglycérides [28]. Sur les lipoprotéines riches en cholestérol, l'effet sera délétère, avec tendance à l'augmentation du LDLc et diminution du HDLc. Les progestatifs dérivés de la 17 OHP ne modifient pas les lipoprotéines (15).

Les progestatifs de 2ème et 3ème générations ont été peu étudiés seuls. Utilisés sous forme de microprogestatifs, ils n'ont pas d'action sur les lipoprotéines du fait de la faible posologie employée. Leur association à de faibles doses d'éthinylestradiol semble avoir peu d'effet ou un effet favorable selon le type d'association. Les résultats des différentes études montrent une élévation significative des triglycérides, mais qui reste dans la limite de la normale. Le cholestérol total ne varie pas ; le LDLc baisse de façon significative dans certains travaux, alors qu'il reste stable ailleurs. Le désogestrel aurait tendance à élever le HDLc, ce qui n'est pas le cas du lévonorgestrel qui, lui, diminue le HDL2 (24 ; 41). Au total, dans ces associations, c'est l'effet estrogénique qui semble dominant.

3. EFFET SUR LE POIDS :

C'est un inconvénient gênant. Cependant, l'influence de la contraception hormonale sur le poids, le tissu adipeux et le comportement alimentaire reste peu étudiée. La majorité des auteurs montrent des variations de poids équivalentes avec la contraception EP et la contraception mécanique. La prise de poids semble liée aux dérivés norstéroïdiens plus qu'à la fraction estrogénique. L'absence d'influence de la contraception hormonale sur le poids moyen d'une population n'exclut pas sa responsabilité dans certaines prises de poids individuelles.

**CHAPITRE 3 :
PATHOLOGIE
MAMMAIRE
BENIGNE
ET CANCER DU SEIN.**

I. PATHOLOGIE MAMMAIRE BENIGNE :

1. DEFINITION DES MASTOPATHIES BENIGNES :

Le terme "mastopathie bénigne" recouvre un large spectre de modifications mammaires histologiques et désigne en fait l'ensemble des pathologies mammaires non cancéreuses. On distingue :

Les lésions non associées à une augmentation du risque de cancer : dystrophie fibrokystique, adénose, adénofibrome, galactophorite ectasiente et mastite inflammatoire, kyste simple, adénofibrome, tumeur phyllode, lipome, hamartome et cytotostéonécrose (52).

Les tumeurs bénignes se développent localement et restent cantonnées au tissu dans lequel ils ont pris naissance. Leur croissance est lente. Toutefois, elles peuvent atteindre un volume et un poids importants. Elles ne récidivent pas après ablation chirurgicale, à condition que l'exérèse soit complète. Ces tumeurs ne métastasent jamais. Leur évolution est généralement favorable. Toutefois, dans certains cas, elles peuvent être la cause de complications graves voire mortelles, en raison de leur siège ou de désordres métaboliques (56).

- ❖ **Caractères macroscopiques** : Il s'agit de tumeurs circonscrites, bien limitées, nettement séparées des tissus avoisinants, parfois même entourées par une capsule (coque faite de tissu conjonctif). Cette limitation explique la facilité de l'exérèse chirurgicale et la possibilité d'une exérèse limitée à la seule tumeur.
- ❖ **Caractères histologiques** : Le tissu tumoral reproduit de très près la structure du tissu initial. Les cellules ont une morphologie normale et ne présentent aucun caractère de malignité. **Il n'y a pas d'envahissement des tissus voisins.** Les tumeurs bénignes refoulent sans détruire les tissus sains de voisinage: **elles sont expansives.** (56)

2. PHYSIOPATHOLOGIE DES MASTOPATHIES :

-corps jaune inadéquat : Les femmes porteuses de mastopathies bénignes ont pour la plupart un corps jaune inadéquat. Il est caractérisé par une insuffisance progestéronique en phase lutéale, conséquence d'un défaut du contrôle gonadotrophinique.

-Dysoovulation

-augmentation de l'excrétion urinaire des androgènes (testostérone et son métabolite l'androstanédiol) qui est expliquée par un désordre de la fonction ovulatoire (56).

3. DONNEES CLINIQUES :

Un équilibre satisfaisant entre sécrétion d'œstradiol et de progestérone par l'ovaire permet l'eutrophie de la glande mammaire, l'hypothèse du rôle d'un **déséquilibre hormonal entre ces deux stéroïdes dans la genèse des mastopathies bénignes a été formulée.** Cette hypothèse a été vérifiée par différentes études in vivo et in vitro. En effet, l'exploration de la fonction hormonale d'un grand nombre de patientes atteintes de lésions mammaires bénignes a

mis en évidence une **insuffisance sécrétoire en progestérone pratiquement constante**.

L'étude longitudinale de **la phase lutéale** de telles patientes a montré par ailleurs trois types de profil hormonal :

-œstradiolémie normale et progestéronémie basse.

-œstradiol élevé et progestérone normale.

-œstradiol élevé et progestérone basse.

La prolactine s'est avérée constamment normale dans tous les groupes.

En examinant ces données on a constaté que, chez les femmes souffrant de mastopathie bénigne, **une très grande fréquence d'hyperestrogénie** relative et même absolue. Il semble plus précis d'apprécier le taux de la progestérone et de l'œstradiol plasmatique non en valeur absolue mais sous forme de rapport.

Le premier symptôme de l'hyperestrogénie au niveau du sein est le plus souvent la mastodynie : une douleur bilatérale, importante tant dans sa durée que dans son intensité, accompagnée d'une sensation de tension et de gêne, et avec ou sans troubles du cycle menstruel(32).

4. LES LÉSIONS HISTOLOGIQUES ELEMENTAIRES :

a. Les lésions dystrophiques:

Leur fréquence dans les pièces de mastectomie pour cancer et dans les études autopsiques laisse supposer que les lésions dystrophiques du sein sont l'exagération de phénomènes physiologiques. C'est la répartition irrégulière de ces lésions dans l'espace qui détermine la formation de placards ou nodules, zones fibreuses ou kystiques de taille, de forme et de consistance variables. Elles atteignent le tissu conjonctif de la glande mammaire et modifient les structures glandulaires (50).

b. Les kystes :

Parallèlement à ce processus de fibrose, les canaux glandulaires formant les lobules ont tendance soit à s'atrophier, soit à se dilater, pouvant devenir kystiques. Le nombre et la taille des kystes sont très variables : microkystes de moins de 3 mm, macro-kystes atteignant couramment 2 ou 3 cm. Le revêtement épithélial des kystes peut se transformer (métaplasie apocrine) (50).

c. L'ectasie canalaire :

Elle correspond à la dilatation de canaux galactophores extra-lobulaires dont la lumière est encombrée par un abondant matériel de sécrétion riche en lipides qui va progressivement s'épaissir, tandis qu'un manchon fibreux se développe autour du canal, tendant à obstruer la lumière. Des lésions inflammatoires peuvent se développer secondairement (galactophorite, mastite granulomateuse). (50)

d. La fibrose :

Elle transforme le tissu conjonctif palléal spécialisé qui entoure les canaux terminaux intra-lobulaires (ou acini) en un tissu conjonctif banal, ce qui entraîne des répercussions sur l'activité fonctionnelle du lobule et sur sa morphologie. Elle atteint aussi le tissu conjonctif inter-lobulaire aux dépens de la composante adipeuse qui a tendance à disparaître (50).

e. L'adénose :

La prolifération du tissu glandulaire se traduit ici par un allongement et une multiplication des acini, d'où une augmentation du nombre et de la taille des lobules.

Les lésions d'adénose sont généralement microscopiques et souvent multiples mais peuvent se présenter sous une forme pseudo-tumorale, macroscopiquement visible (adénose pseudo-tumorale). (50)

L'adénose simple se développe sur un mode harmonieux et peut être une simple exagération de phénomènes observés au cours des stimulations hormonales et, notamment, de la grossesse. L'adénose peut aussi s'accompagner de remaniements du stroma avec désorganisation interne des structures glandulaires. C'est ainsi que l'adénose fibrosante se caractérise par une fibrose interstitielle marquée qui peut modifier profondément les canaux glandulaires.

L'adénose à centre fibroélastosique, comprend une zone scléreuse centrale avec dépôts d'élastine, ce qui lui confère un aspect stellaire et rétractile. Il existe une désorganisation des structures glandulaires qui peut poser des problèmes de diagnostic différentiel avec **un carcinome infiltrant**, surtout à l'examen extemporané. Des lésions de prolifération intra-canalaires sont fréquemment associées.

f. L'hyperplasie épithéliale :

L'épithélium qui tapisse les acini ou canaux prolifère, obstruant partiellement ou totalement leur lumière. On distingue deux types d'hyperplasie épithéliale, **lobulaire et canalaire**. Elles sont «**prolifératives**».

On parle d'**hyperplasie atypique** lorsque l'épithélium hyperplasique présente des anomalies architecturales et/ou cytonucléaires **sévères**, pouvant rappeler les aspects observés dans le **carcinome in situ**, mais qualitativement et/ou quantitativement insuffisantes pour porter un tel diagnostic.

- ✓ **Note** : À ce jour, il n'existe pas de technique spécialisée, notamment immunohistochimique, permettant de faciliter le diagnostic histologique différentiel entre hyperplasie atypique et carcinome. Il est important de préciser dans un compte-rendu histologiques une mastopathie bénigne comprend des lésions d'hyperplasie épithéliale et de rechercher avec soin d'éventuelles lésions typiques ou atypiques. En effet, **chacune de ces lésions est associée à une augmentation plus ou moins importante du risque de survenue d'un cancer du sein par rapport à une population de référence**. Dans une étude rétrospective de Dupont et Page, menée dans le cadre d'une campagne de dépistage, les femmes présentant des lésions d'hyperplasie atypique ont 4,3 fois plus de risques de développer un cancer du sein que les femmes présentant une mastopathie bénigne sans

hyperplasie épithéliale et ce risque est encore plus important s'il existe une histoire familiale de cancer du sein. Chez les femmes avec hyperplasie épithéliale sans atypie, le risque relatif est de 1,3 (50).

5. CONTRACEPTION ET SURVENUE DE PATHOLOGIE BENIGNE :

Les données concernant l'influence de la contraception hormonale sur les mastopathies bénignes sont **floues**. Les pathologies bénignes les mieux étudiées sont l'adénofibrome et la mastopathie fibrokystique. Plusieurs études ont montré un **effet protecteur** de la contraception sur le risque d'adénofibrome **quel que soit le degré d'atypie**. Cette tendance s'observait chez les utilisatrices de pilule en cours, et de manière d'autant plus marquée que la durée de prise était longue (52).

La mastose fibrokystique est une entité complexe, plus difficile à définir, certains auteurs incluant dans leurs études l'ensemble des pathologies mammaires bénignes, qu'elles soient ou non proliférantes et qu'elles comportent ou non des atypies. La majorité des études cas-témoins retrouvent **un effet protecteur de la contraception orale sur la mastopathie fibrokystique**. Certains auteurs retrouvent une diminution du risque limitée aux lésions sans atypie, d'autres, une diminution constante quel que soit le degré d'atypie. Enfin, quelques études ont identifié cet effet protecteur en cas de mastopathie non proliférante mais non sur les lésions prolifératives (52).

Concernant les diverses contraceptions étudiées, la grande majorité de ces séries souffre d'un manque notable de précision sur le type de pilule, ainsi que sur le statut (utilisation en cours ou ancienne). Kelsey retrouvait une diminution du risque de mastopathie uniquement avec **les pilules séquentielles**. L'étude française de Sitruk Waret al retrouvait cet **effet protecteur** pour les contraceptions **contenant 50 µg d'éthinylestradiol**. Enfin, les travaux de Vessey et Yeates apportant des données sur **les pilules moins dosées en estrogènes** montraient une diminution du taux de patientes adressées à l'hôpital pour fibroadénome ou mastopathie fibrokystique lorsque **la durée de contraception** orale augmentait, y compris pour des pilules estroprogestatives microdosées. Certains auteurs ont remis en question cette tendance protectrice de la contraception. Les arguments avancés étaient la discordance des études et l'hétérogénéité des contenus des contraceptifs. D'autres ont également invoqué une diminution des symptômes mammaires sous pilule, diminuant artificiellement les explorations radiologiques, et donc la détection des mastopathies (52).

6. CONCLUSION :

Ces résultats laissent entrevoir la complexité des interactions entre les hormones exogènes et le sein normal ou comportant des lésions bénignes, à risque, voire malignes. En pathologie mammaire, il semble essentiel de rappeler l'importance d'un bilan initial rigoureux, tant clinique que radiologique, et histologique si indiqué. Il s'agit particulièrement de ne pas méconnaître une authentique pathologie cancéreuse, et, en cas de découverte d'une mastopathie bénigne à risque, d'adapter le rythme et les modalités de la surveillance mammaire. **Les mastopathies bénignes, quel que soit leur type, ne constituent pas une contre-indication à une contraception hormonale. Les études de la littérature, bien que parfois discordantes, ont**

plutôt mis en évidence un effet protecteur de la contraception orale sur l'incidence des mastopathies bénignes. **Une fois la mastopathie bénigne diagnostiquée, aucune étude n'a mis en évidence que la contraception était un facteur de risque d'évolution vers un cancer**, celui-ci étant avant tout lié au type histologique de la maladie mammaire, particulièrement en cas d'atypies. Enfin, les contraceptions modernes sont globalement différentes de celles étudiées dans les années 1970 et 1980. On ne peut donc qu'encourager la réalisation de travaux collaboratifs afin de pouvoir obtenir un niveau de preuve plus robuste pour des recommandations à grande échelle.

II. CANCER DU SEIN :

L'étude du cancer nommée « oncologie » existe depuis des époques antiques, ses premières apparitions remontent à l'époque de l'Égypte antique selon la découverte des tumeurs osseuses fossilisées dans les momies humaines.

1. DEFINITION DU CANCER DU SEIN :

Un cancer est une maladie consistant en une prolifération excessive de cellules anormales et malignes. Ensemble, les cancers seraient aujourd'hui la plus grande cause de mortalité en Algérie. Plusieurs d'entre eux sont affectés positivement et/ou négativement par les œstrogènes via leurs effets sur la prolifération et l'inflammation. Pour certains, les traitements hormonaux sont même une option thérapeutique intéressante, voire efficace et reconnue dans certains cas.

Le cancer du sein est un cancer qui se développe dans le sein, généralement dans les canaux galactophores (conduits qui transportent le lait jusqu'au mamelon) et dans les lobules (glandes qui produisent le lait). Il touche les femmes et les hommes, même si le cancer du sein masculin est rare.

2. EPIDEMIOLOGIE DU CANCER DU SEIN :

2.1 DANS LE MONDE :

2.1.1 Incidence du cancer du sein :

En 2008, 1 380 000 nouveaux cas de cancer du sein sont diagnostiqués dans le monde (7). Ce chiffre représente dans les pays industrialisés et dans les pays en voie de développement respectivement 30% et 14% des nouveaux cas de cancers féminins (38;6). Le taux d'incidence standardisée du cancer du sein est estimé en 2008 au niveau international à 99,7 pour 100 000 femmes en France contre 77,1 dans l'UE et 76,0 aux Etats-Unis (18).

En 2008, 332 500 nouveaux cas de cancer du sein ont été diagnostiqués dans l'UE. Il représente 30% des cancers féminins et 13,5% de l'ensemble des cancers, tous sexes confondus.

L'incidence est en générale plus élevée dans l'Europe de l'Ouest et du Nord. Ceci s'explique en partie par des expositions différentes aux facteurs de risques du cancer du sein tels que les facteurs socio-économiques et culturels (18; 7).

2.1.2 Mortalité par cancer du sein

Au niveau international en 2008, on estime que le cancer du sein est responsable de 458 000 décès. Le taux de mortalité standardisée par cancer du sein est estimé en 2008 au niveau international à 17,6 pour 100 000 femmes en France contre 16,5 dans l'UE et 14,7 aux Etats-Unis(18; 7).

Dans l'UE en 2008, 89 560 décès sont attribués au cancer du sein soit 16,6% de la mortalité féminine par cancer et 7,3% de l'ensemble des mortalités par cancer (18).

2.2 EN ALGERIE

2.2.1 INCIDENCE DU CANCER DU SEIN

L'incidence du cancer du sein a connu une hausse de 3,1% par an, et ce dans toutes les régions du monde. Sur les 1,6 millions de cas recensés en 2010, la moitié est ainsi survenue dans des pays en voie de développement. Par ailleurs, la hausse s'est principalement manifestée chez les femmes de 15 à 49 ans, avec deux fois plus de cas pour cette tranche d'âge dans les pays en voie de développement que dans les pays développés (63).

En Algérie, Le cancer du sein vient en tête des cas de cancer recensés avec 6625 nouveaux cas diagnostiqués en 2012(45). C'est le premier cancer de la femme et prend des proportions épidémiques renseignant sur les obligations en matière de prise en charge tant sur le plan préventif que curatif.

2.2.2 Mortalité par cancer du sein

Toutefois, la hausse des décès a été plus lente (1,8% par an) que celle des cas, passant de 250.000 en 1980 à 425.000 en 2010, dont 68.000 femmes de 15 à 49 ans dans les pays en développement (63).

Les données sont insuffisantes pour estimer la mortalité par cancer du sein en Algérie. Les résultats de l'étude Concord à laquelle n'avait participé que le registre de Sétif avec 300 cas, a conclu à un taux de survie à 5 ans bas, de l'ordre de 30%(26).

3. FACTEURS DE RISQUES

La survenue d'un cancer du sein est la conséquence finale d'un ensemble d'événements complexes. L'interaction entre des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux dans l'origine de la maladie est indéniable.

3.1 FACTEURS DE RISQUE NON MODIFIABLES

3.1.1 AGE

L'âge constitue le premier facteur de risque. Il est rare d'observer le développement d'un cancer du sein chez les femmes de moins de trente ans. A contrario, ce risque augmente de manière exponentielle jusqu'à l'âge de quarante-cinq ans et est maximal entre soixante et soixante neufans. (38; 23; 29; 4).

3.1.2 FACTEURS GENETIQUES

Les antécédents personnels et familiaux de cancer du sein constituent un facteur de risque surtout lorsqu'ils touchent un parent du premier degré (mère, sœur et fille). Le risque familial de développer un cancer du sein est d'autant plus important que la maladie se déclare de manière précoce chez la parente. Les cancers du sein héréditaires représentent 5 à 10% des cancers mammaires. Ils sont souvent associés à un cancer ovarien.(3810; 23; 29; 4). Les gènes BRCA 1 et BRCA 2 sont fortement impliqués dans la prédisposition héréditaire au cancer du sein. (29; 4)

En cas de mutations de ces gènes, le développement d'un cancer du sein apparaît plus tôt par rapport à des tumeurs sporadiques (parfois avant trente ans). Le risque est maximal pour les femmes âgées de quarante à quarante-neuf ans. Leur altération est également retrouvée dans environ 50% des tumeurs sporadiques.(38).

Afin de déterminer le risque de survenue de la maladie, des consultations d'oncogénétiques sont mises en place. Elles s'effectuent chez les individus d'une famille à risque, actuellement indemnes de cancer. La détermination génétique indique la probabilité de développer un cancer du sein au cours de la vie entière. En revanche, elle ne donne pas d'indication sur l'âge de survenue du cancer. Devant un risque élevé, les actions prophylactiques à effectuer sont le dépistage du cancer à un stade précoce, voire une mastectomie bilatérale. Cette intervention chirurgicale peut être associée ou non à une ovariectomie. Une femme porteuse d'une anomalie génétique sur deux accepte la mastectomie bilatérale. 64% d'entre elles, effectuent également une ovariectomie.(38) On prévoit une élévation importante de l'activité des consultations et des tests d'oncogénétiques. Ceci s'explique en partie par l'amélioration de la diffusion des recommandations, de l'information des familles et par l'élargissement des indications de prescription des tests d'oncogénétiques.(17)

3.1.3 RISQUE HISTOLOGIQUE

Le risque histologique correspond à la présence d'une lésion histologiquement bénigne mais qui possède un risque de se transformer ultérieurement en cancer du sein.

Histologiquement, il existe deux classes de lésions : les lésions prolifératives (également appelées hyperplasie) et les lésions non prolifératives. Ces dernières sont très rarement associées à un risque accru de développer un cancer du sein. Le risque le plus élevé est représenté par les hyperplasies atypiques. (3810; 29; 4)

3.1.4 DENSITE MAMMAIRE

Le niveau de densité mammaire observé lors d'une mammographie est associé à une élévation du risque de cancer du sein . On estime que 30% des cas de cancer du sein sont liés à une densité mammaire supérieure à 50% par rapport à la moyenne (38; 10; 29; 4)

3.1.5 RADIATIONS IONISANTES

Les femmes qui ont eu un traitement par radiothérapie thoracique pour un cancerpédiatrique ont un risque élevé de développer un cancer du sein plus tard dans leur vie.(29;12).

3.1.6 PUBERTE PRECOCE

La puberté précoce (avant douze ans) augmente le risque de 20% de développer un cancer du sein. Le risque diminue de 5% par année de retard prise vis-à-vis de la puberté.(10; 23;29; 4).

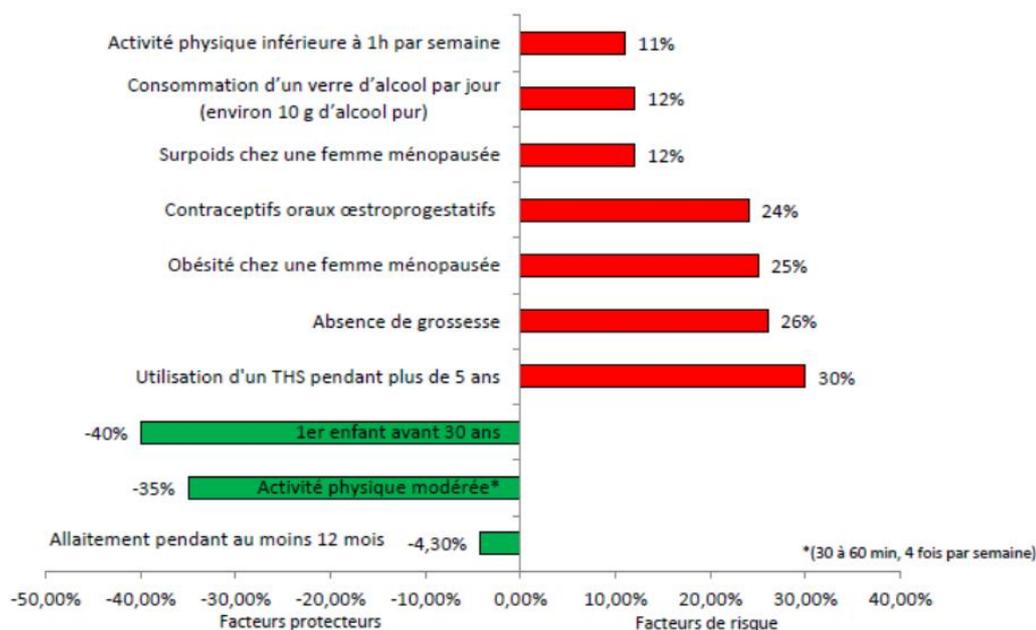
3.1.7 MENOPAUSE TARDIVE

La ménopause tardive (après cinquante-cinq ans) accroît le risque de 50%. Le risque de cancer du sein augmente de 3% par année de retard prise par rapport à la ménopause.(10; 23; 29;4).

3.2 FACTEURS DE RISQUE MODIFIABLES

Les facteurs de risque et protecteurs du cancer du sein sont résumés dans le tableau suivant [Tableau 5] :

Figure 6: Facteurs de risque et protecteurs du cancer du sein (10; 23; 29; 4).



3.2.1 SURPOIDS ET OBESITE :

Le surpoids et l'obésité chez une femme ménopausée augmentent le risque de cancer du sein de respectivement 12% et 25%. Après la ménopause, le tissu adipeux est une source importante d'oestrogènes circulants car c'est le lieu où se déroule l'aromatation des androgènes.

Etant donné que l'obésité provoque des cycles anovulatoires, elle n'augmente pas le risque de cancer du sein chez les femmes non ménopausées. (10; 23; 29,4).

3.2.2 BOISSONS ALCOOLISEES :

La consommation quotidienne d'un verre d'alcool (environ 10 g d'alcool pur) augmente le risque de développer un cancer du sein de 12%. Les femmes atteintes d'un cancer du sein et qui consomment au moins un verre d'alcool par jour ont une durée de survie diminuée de 15 à 40% par rapport à celles qui ne boivent pas. L'alcool augmente la production d'IGF (Insulin-like growth factor), facteurs de croissance qui inhibent l'apoptose et interagissent avec les oestrogènes. Leur augmentation favorise le risque de cancer du sein notamment chez les femmes non ménopausées. (10; 23; 29; 4).

3.2.3 ABSENCE D'ACTIVITE PHYSIQUE :

L'absence d'activité physique constitue un facteur de risque de développer un cancer du sein. L'activité physique modérée (trente à soixante minutes, quatre fois par semaine) entraîne une réduction du risque de cancer du sein de 35%. Chez les femmes qui font moins d'une heure d'exercice physique par semaine, le risque est augmenté de 11% comparative-ment aux femmes qui exercent une activité physique d'au moins une heure par semaine. (10; 23; 29 ; 4).

3.2.4 ABSENCE DE GROSSESSE ET AGE TARDIF DE LA PREMIERE GROSSESSE :

L'absence de grossesse est un facteur de risque de développer un cancer du sein. Ce risque est diminué de 26% chez les femmes qui ont un enfant avant trente ans par rapport aux femmes nullipares et régresse de 7% à chaque grossesse. (10; 23; 29 4).

Une première grossesse tardive (après trente ans) constitue un facteur de risque de développer un cancer du sein. Ainsi, une femme dont la première grossesse se déroule avant ses trente ans a un risque de cancer du sein qui diminue de 40% par rapport à une femme qui a son premier enfant après cet âge.(10; 23; 29; 4).

3.2.5 ABSENCE D'ALLAITEMENT :

L'absence d'allaitement est un facteur de risque de développer un cancer du sein. L'allaitement pendant une période de douze mois diminue le risque de cancer du sein de 4,3%.(10;23; 29; 4)

3.2.6 CONTRACEPTIFS ORAUX :

L'utilisation de contraceptifs oraux oestroprogestatifs est considérée comme ayant un effet cancérigène surtout lorsqu'ils sont utilisés sur une longue période (dix ans). Les femmes âgées de quinze à quarante-cinq ans qui utilisent un contraceptif oral oestroprogestatif ont un risque augmenté de 24%. Cet accroissement est modéré et disparaît dix ans après l'arrêt du contraceptif.

Chez les jeunes femmes en âge de procréer qui utilisent un contraceptif oral, le risque de cancer du sein est rare. En revanche, l'utilisation de tels contraceptifs tard dans la vie reproductive augmente le risque de cancer du sein. C'est également à cette période que le risque naturel d'avoir un cancer du sein devient plus important. (23; 29; 4 ; 31).

3.2.7 TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF :

La ménopause se traduit par une réduction des hormones ovariennes circulantes entraînant des troubles climériques. Le traitement hormonal substitutif (THS) est utilisé pour pallier à la diminution du niveau des hormones ovariennes. En retardant les effets de la ménopause, le THS augmente le risque de développer un cancer du sein. Le centre international de recherche sur le cancer a établi que le risque de développer un cancer du sein sous THS est d'autant plus important que sa durée d'utilisation est longue. Les femmes qui utilisent ces médicaments pendant plus de cinq ans, ont un risque de développer un cancer du sein augmenté de 26 à 35%. Ce risque diminue à l'arrêt du traitement et disparaît après cinq ans. Les femmes qui reçoivent un THS ont un risque plus important de cancer du sein lorsqu'elles sont traitées par des oestroprogestatifs plutôt qu'avec des oestrogènes seuls. (7; 10 ; 29).

La plupart des facteurs de risque du cancer du sein sont liés au mode de vie occidental (sédentarité, contraception). Un certain nombre d'entre eux peuvent être diminués en adoptant des attitudes de prévention comme par exemple, en favorisant l'activité physique et en luttant contre l'obésité. Les facteurs de risque potentiellement modifiables (alcool, THS, surpoids et inactivité) seraient responsables de trois mille décès par an en France pour le cancer du sein. (38; 10)

4. FACTEURS PRONOSTIQUES :

En déterminant les capacités cellulaires invasives, prolifératives et métastatiques de la tumeur, les facteurs pronostiques évaluent le risque de rechute. Ces facteurs permettent d'orienter la stratégie thérapeutique à adapter selon chaque patiente. En revanche, ils ne constituent pas des facteurs prédictifs de la sensibilité thérapeutique. Ces facteurs prennent en compte des données cliniques, anatomopathologiques et biologiques.

4.1 FACTEURS CLINIQUES :

Au niveau clinique, on prend en compte : l'âge de la patiente, la taille de la tumeur, la présence de signes inflammatoires locaux, d'adénopathies axillaires ou sus-claviculaires cliniquement suspectes et de métastases (7 ; 16)

4.2 FACTEURS ANATOMOPATHOLOGIQUES

Au niveau anatomopathologique sur la pièce opératoire, il faut prendre en considération :

Le type histologique, le contingent in situ, la taille histologique, le grade histopronostique SBR (Scarff-Bloom-Richardson) modifié par Ellis Elston [Figure 4], l'état des berges après chirurgie conservatrice, la présence d'embolies vasculaires péri tumorales, le caractère uni ou multifocal, le rapport du nombre de ganglions envahis au nombre de ganglions prélevés. (7, 16; 44).

Tableau 5 : Grades histo-pronostiques SBR modifiés par Ellis et Elston. (7)

	Scores
1. Différenciation tubuloglandulaire :	
proportion de tubes ou de glande dans la tumeur (en % de surface tumorale)	
> 75 % : tumeur bien différenciée	1
10-75 % : tumeur moyennement différenciée	2
< 10 % : tumeur peu différenciée	3
2. Pléiomorphisme nucléaire :	
degré d'atypie, apprécié sur la population tumorale prédominante	
Noyaux petits, réguliers, uniformes	1
Pléiomorphisme modéré	2
Variations marquées de taille, de forme avec nucléoles prédominants	3
3. Nombre de mitoses (à compter sur 10 champs au grossissement x 400)	
0 à 6 mitoses	1
7 à 12 mitoses	2
> 12 mitoses	3
Grades	Total des scores
Grade I	3, 4, 5
Grade II	6, 7
Grade III	8, 9

4.3 FACTEURS BIOLOGIQUES

Au niveau biologique en cas de tumeur infiltrante, on évalue le niveau d'expression des récepteurs hormonaux aux estrogènes et à la progestérone, le statut HER2 et l'index Ki67. (7,16).

4.4 CLASSIFICATION TNM

La classification TNM du cancer du sein définit l'extension tumorale selon trois critères :

La taille de la **tumeur (T)**, l'atteinte des **ganglions (N)** et la présence de **métastases (M)**. Ces trois critères permettent de définir quatre stades tumoraux. On distingue les stades précoces où la maladie est localisée (stades I et II) des stades étendus où la maladie est localement avancée (stade III) ou métastatique (stade IV)

Tableau 6 : Stades de la tumeur selon la classification TNM. (1)

Stades	Tumeur	Ganglions régionaux	Métastases à distance
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1		
Stade IIA	T0	N1	
	T1		
	T2	N0	
Stade IIB	T2	N1	
	T3	N0	
Stade IIIA	T0	N2	
	T1		
	T2		
	T3	N1	
Stade IIIB	T4	N2	
		N0	
		N1	
		N2	
Stade IIIC	Tout T	N3	
Stade IV	Tout T	Tout N	M1

5. COMMENT SE FORME UNE TUMEUR ?

La cellule, l'unité de base du vivant :

La cellule est le plus petit dénominateur commun des êtres vivants. L'être humain est composé de milliards de cellules qui chaque jour remplissent les fonctions qui leur ont été assignées. Comment ? Grâce aux protéines. La cellule fabrique elle-même ces molécules actives à partir de l'information contenue dans certaines régions de l'ADN – les gènes. Chaque gène est présent en deux exemplaires, l'un d'origine maternelle, l'autre d'origine paternelle.

Les cellules cancéreuses sont des cellules "anormales" engagées dans un processus anarchique où elles accumulent les anomalies. Comment se forment-elles ?

5.1 DYSFONCTIONNEMENT DE LA CELLULE :

Si l'apparition d'une altération dans un gène peut perturber le bon fonctionnement de la cellule, elle n'est toutefois pas suffisante pour que s'amorce le développement d'un cancer. Plusieurs accidents sont nécessaires pour que les cellules deviennent incontrôlées et donnent naissance à une tumeur. La dissémination des cellules tumorales dans l'organisme **nécessite encore l'altération d'autres mécanismes. (60)**

C'est donc un processus long et complexe jalonné d'une multitude d'événements distincts d'un patient à l'autre.

Tout commence par l'altération du matériel génétique d'une cellule. Bien que la cellule soit très attentive, des erreurs peuvent survenir spontanément.

Ces altérations peuvent être le fait d'agents extérieurs dit « mutagènes » tels que les rayons ultraviolets, le tabac, l'alcool, certains virus ou même certains médicaments.

Il s'en suit la perte d'une partie d'un gène, voire d'un chromosome et consécutivement de graves perturbations dans la fabrication des protéines et la présence de protéines incomplètes

ou erronées dans une cellule. **Un des gènes qui régulent les processus vitaux (division, différenciation, réparation ou apoptose) de la cellule doit être « touché ».**

En outre, la cellule possède une série de « contrôles qualité », avec tout d'abord des gènes réparateurs, chargés d'éliminer les lésions trouvées dans l'ADN. En cas d'échec, les gènes dits « suppresseurs de tumeur » entrent en jeu tel que le BRCA1 et le BRCA2 : ils stoppent la division et peuvent même ordonner à la cellule de se suicider. Mais, si des mutations détériorent ces gènes, la surveillance est trompée : les mutations s'accumulent. **Le cancer résulte donc d'une succession d'accidents génétiques.(60)**

5.2 DE LA CELLULE CANCEREUSE A LA TUMEUR :

La prolifération incontrôlée des cellules cancéreuses aboutira à la formation d'une tumeur maligne. Dès que la tumeur atteint 1 ou 2 millimètre(s), les cellules cancéreuses déclenchent l'angiogenèse, c.-à-d. **la formation de nouveaux vaisseaux sanguins qui irriguent et alimentent la tumeur.** Sans cette irrigation sanguine, la tumeur ne pourrait continuer à se développer.

Les cellules cancéreuses s'insinuent dans les tissus sains voisins et s'échappent de leur lieu d'origine pour développer des tumeurs secondaires (métastases) dans d'autres organes.

Les cellules cancéreuses "détournent" à leur profit les cellules qui les entourent et les utilisent à leur avantage. Une tumeur est toujours formée par un agglomérat de cellules cancéreuses et de cellules normales qui collaborent entre elles.(58).

5.3 LES DEGRES D'AGRESSIVITE (GRADING) :

L'analyse des prélèvements tissulaires permet de déterminer dans quelle mesure les cellules cancéreuses diffèrent des cellules saines du sein et d'estimer le degré d'agressivité de la tumeur, c'est-à-dire sa vitesse de croissance et de propagation ; les spécialistes parlent de grading et de grade de la tumeur.

Alors que les cellules saines présentent une structure et une fonction spécifiques et se divisent à un rythme normal (on dit qu'elles sont bien différenciées), les cellules cancéreuses ont une structure nettement plus simple et se divisent plus rapidement. Plus une cellule cancéreuse diffère d'une cellule saine, plus la tumeur est agressive et croît rapidement.

On distingue trois degrés d'agressivité, exprimés par la lettre G (pour grade), suivie des chiffres de 1 à 3.

G1 Les cellules cancéreuses sont fortement différenciées des cellules saines du sein. Elles sont donc moins agressives qu'aux stades G2 et G3. On parle aussi de tumeur à faible risque.

G2 Les cellules cancéreuses ressemblent encore un peu aux cellules saines du sein (elles sont moyennement différenciées).

G3 Les cellules cancéreuses ne ressemblent presque plus aux cellules saines (elles sont peu différenciées ou indifférenciées). Il s'agit d'une tumeur agressive, qui croît rapidement.(58).

6. ETAPES SUCCESSIVES DE L'EVOLUTION D'UN CANCER :

En l'absence d'un traitement, la majorité des tumeurs dites "solides" (cancers) évoluent en suivant toujours les mêmes étapes, mais à des vitesses très variables et selon des modalités propres à chaque type de cancer:

Étape 1 : états précancéreux et phase initiale du cancer

La maladie débute par une lésion précancéreuse qui contient des cellules en cours de transformation.

On distingue deux étapes : les dysplasies (des lésions précancéreuses signifiant des troubles acquis de l'homéostasie cellulaire résultant d'anomalies génétiques qui altèrent le contrôle de la prolifération et la maturation cellulaire) et le carcinome in situ. (57)

Il faut noter que :

- pas toutes les lésions précancéreuses ne donnent forcément des cancers.
- Les lésions précancéreuses sont des anomalies histopathologiques détectables avant l'apparition d'un cancer. (57)

Étape 2: phase locale du cancer: L'INVASION

Une cellule cancéreuse apparaît et commence à se multiplier. Dans un premier temps, la tumeur de petite taille reste localisée dans le tissu d'origine. Les cellules cancéreuses sont capables de dégrader les constituants de la membrane basale et de la matrice extracellulaire. (57)

Étape 3: phase générale du cancer: LA METASTASE

Les métastases sont des foyers cancéreux secondaires, développés à distance de la tumeur primitive, et dont la croissance est autonome, indépendante de celle de la tumeur primitive.

La tumeur grossit et commence à envahir les tissus voisins. Les métastases apparaissent. Souvent, elles touchent d'abord les ganglions lymphatiques. Puis les métastases s'étendent aux autres organes et sont alors responsables de la plupart des décès par cancer.

Une très faible proportion des cellules tumorales circulantes est capable de former une métastase : moins d'une sur 10 000 cellules tumorales qui quittent la tumeur primitive échappe au système de défense de l'organisme et fonde une nouvelle tumeur. (57)

MECANISMES DE SELECTION CELLULAIRE :

La fréquence des métastases varie selon les individus et le type de prolifération. Leur délai d'apparition est également très variable. Différents mécanismes sont proposés pour expliquer ces différences.

1-Mécanismes génétiques

La capacité d'une tumeur à faire des métastases est un caractère secondairement acquis par mutation et/ou réarrangement chromosomique. Les gènes impliqués sont encore mal connus.

2-Mécanismes immunologiques

Les défenses cellulaires anti tumorales sont assurées essentiellement par :

- les lymphocytes T cytotoxiques CD8 : ils interviennent en réponse à des Ag de surface reconnus comme étrangère (Ag spécifiques de certaines tumeurs, Ag viraux, molécules du CMH modifiées) présentés en association avec les molécules de classe I du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) ;
- les lymphocytes natural killer (NK) responsables d'une cytotoxicité directe non restreinte par le CMH.

Les mécanismes d'échappement de la réponse immunitaire anti-tumorale sont nombreux, dont par exemple :

- la diminution de l'expression des molécules de classe I du CMH, qui limite la reconnaissance par les lymphocytes T cytotoxiques CD8 ;
- la sécrétion de cytokines immuno-suppressives par la tumeur elle-même : TGFβ (transforming growth factor).

Différentes voies de migration :

La migration de cellules tumorales à distance du foyer primitif peut se faire par plusieurs voies, dont l'importance relative dépend beaucoup du type tumoral. Les principales voies sont lymphatiques et sanguines, mais il peut également exister une diffusion par des cavités naturelles de l'organisme (séreuses, bronches, voies urinaires, canaux biliaires, canal rachidien...).

7. L'EXTENSION DU CANCER :

Il y a différents stades (degrés d'extension) d'un cancer.

La stadification est une façon de décrire ou de classer un cancer selon l'étendue de la maladie dans le corps. L'étendue est définie par la taille de la tumeur et l'emplacement du cancer dans le corps. L'équipe de soins a recours au stade pour planifier le traitement et évaluer le pronostic.

Stade 1: la tumeur est unique et de petite taille. La tumeur mesure moins de 5 cm et le cancer ne s'est pas propagé à plus de 3 ganglions lymphatiques.

Stade 2: la tumeur est plus volumineuse. La tumeur mesure plus de 5 cm. Le cancer peut s'être propagé à la peau, aux muscles du thorax ou à plus de 3 ganglions lymphatiques.

Stade 3: la tumeur envahit les ganglions lymphatiques ou les tissus avoisinants.

Stade 4: présence de métastases dans d'autres organes à distance de la tumeur d'origine. (57)

8. CLASSIFICATION DU CANCER DU SEIN :

Selon l'extension de la tumeur, on distingue deux aspects : l'**adénocarcinome « in situ »** et l'**adénocarcinome infiltrant**.

8.1 Carcinome non invasif « in situ » :

C'est une prolifération carcinomateuse qui se développe dans la lumière des canaux et des lobules sans franchir la membrane basale donc sans atteinte du tissu conjonctif voisin. On ne note généralement pas de métastases ganglionnaires.

8.2 Carcinome invasif :

Dans le carcinome invasif, les cellules tumorales envahissent le tissu conjonctif et peuvent donner des métastases. L'invasion lymphatique et ganglionnaire est prévisible, et en conséquence, le pronostic est réservé.

Le carcinome canalaire infiltrant (CCI) est le plus fréquent, il représente 70 à 80% des cancers du sein, il a le plus mauvais pronostic avec des métastases ganglionnaires fréquentes ainsi qu'aux os, aux poumons, au foie et au cerveau.

Tandis que le **carcinome lobulaire invasif (CLI)** représente 5 à 10% des cancers du sein, pas de masse palpable mais un vague épaissement du tissu mammaire, il donne des métastases fréquentes aux ganglions, aux méninges du cerveau et aux surfaces sereuses.

8.3 autre type du cancer du sein :

8.3.1 La maladie de Paget du sein : Avec une fréquence de 1 à 4% des cancers du sein. Elle se présente cliniquement comme un **eczéma chronique du mamelon** avec une rougeur, une croûte et un écoulement mamelonnaire.

8.3.2 Les sarcomes : ils constituent une seconde variété de tumeur maligne du sein. Ils peuvent naître soit directement du tissu conjonctif de la glande mammaire soit indirectement à partir du tissu mésenchymateux d'une tumeur bénigne préexistante.

8.3.3 Les tumeurs phyllodes malignes : ce sont des sarcomes mésenchymateux développées à partir d'une tumeur phyllode bénigne.

8.3.4 Les hémato sarcomes et les mélanomes de la glande mammaire : ils sont très rares et ne diffèrent pas de ceux apparus dans d'autres localisations.

8.3.5 Les tumeurs secondaires : elles sont exceptionnelles. On peut citer : les localisations secondaires d'hémato sarcomes, le carcinome rénal, le carcinome vulvaire, le carcinome gastrique et l'ostéosarcome.

9 LE GRADE HISTOLOGIQUE :

Le grade histologique est une mesure du progrès d'une tumeur. Il tente de quantifier le degré de malignité de la tumeur. Le système le plus utilisé étant le grade de Scarff Bloom et Richardson (SBR). Ce système possède trois grades de 1 à 3 : la différenciation (formation de tubes), l'aspect des noyaux (anisonucléose) et le nombre de mitose par champs. Un score de 1 à 3 est attribué à chacun de ces paramètres. Le grade histologique résulte de l'addition de ces scores. (5)

10 RECIDIVE

La récurrence d'un cancer du sein signifie que le cancer réapparaît à la suite du traitement. S'il réapparaît à l'endroit où il a d'abord pris naissance, on parle de récurrence locale. S'il réapparaît dans des tissus ou des ganglions lymphatiques situés près de la tumeur primitive, on parle de récurrence régionale. Il peut aussi réapparaître dans une autre partie du corps : on parle alors de récurrence ou de métastase à distance.(59)

* facteurs pronostiques de récurrences locales :

1-L'âge : Plus la patiente est jeune, plus le risque de récurrence locale apparaît élevé.

2-la qualité de la résection : les patientes traitées par simple biopsie ou avec des limites de résection macroscopiquement envahies ont une plus grande fréquence d'échec local.

3-une composante intra-canaux extensive (EIC) : quand plus de 25% de la tumeur apparaît sous forme intra-canaux ou quand des foyers de carcinomes in situ s'étendent en dehors du foyer tumoral invasif.

4-la multi-focalité : c'est-à-dire la présence autour du foyer principal de multiples micro-foyers invasifs.

5-la présence d'embols vasculaires ou endolymphatiques

6-les paramètres de l'irradiation : le délai entre la chirurgie et l'irradiation ainsi que la durée du traitement.

7-la chimiothérapie adjuvante. (59)

11 LES CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES

Les cellules possèdent de nombreuses caractéristiques biologiques qui donnent des indications sur les processus normaux ou pathologiques qui se déroulent dans l'organisme. L'identification de ces caractéristiques permet de mettre en place des traitements spécifiques.

I. DIAGNOSTIC :

L'objectif de la prise en charge médicale d'un patient cancéreux est de le traiter le mieux possible, et au moindre coût. Le cancer du sein est généralement découvert par la femme elle-même, à la palpation d'un nodule, plus rarement par le gynécologue ou le médecin de famille à l'occasion d'un contrôle de routine, ou encore lors d'une mammographie réalisée dans le cadre d'un programme de dépistage.

LES EXAMENS :

1. LES EXAMENS DE BASE

Lors de modifications au niveau des seins ou de troubles ou de symptômes qui pourraient indiquer la présence d'un cancer du sein, on réalise en principe au moins les examens suivants:

- Entretien en vue de connaître les troubles et les symptômes, le mode de vie, le statut ménopausique, les éventuels cas de cancer dans la famille, etc. Dans le jargon médical, on parle d'anamnèse (du grec anamnesis= souvenir).

1.1. EXAMEN CLINIQUE : TROUBLES ET SYMPTOMES POSSIBLES

Le cancer du sein ne provoque **aucun symptôme pendant une longue période**. Au moment du diagnostic, la plupart des femmes **ont l'impression d'être en bonne santé** et ne ressentent pas le moindre trouble. Les signes annonciateurs d'un cancer du sein ne se manifestent souvent qu'à partir du moment où la tumeur devient palpable, c'est-à-dire lorsqu'elle mesure environ un centimètre de diamètre. Suivant le type de cancer du sein il peut s'écouler plusieurs années avant que la tumeur n'atteigne cette taille.

- un nodule généralement indolore ou une zone plus dure au niveau du sein ;
- des modifications au niveau de la peau : une inflammation subite, une rougeur, de la peau d'orange une rétraction ou un renflement de la peau, en particulier dans la région du mamelon
- des modifications du mamelon de type inflammatoire ;
- une différence de taille soudaine entre les deux seins ;
- un écoulement subit par le mamelon en dehors de la grossesse ou de l'allaitement, éventuellement teinté de sang ;
- des ganglions lymphatiques enflés dans le creux de l'aisselle, en dessous de la clavicule ou d'un côté du sternum ;
- une perte de poids inexplicée.

Ces troubles peuvent également avoir d'autres causes qu'un cancer, comme une maladie bénigne ; ils peuvent également être liés au cycle féminin. Donc, si apparition d'un de ces symptômes, une consultation médicale s'impose.

1.2. IMAGERIE :

1.2.1. LA MAMMOGRAPHIE :

La mammographie est une radiographie des seins. Elle permet de déceler la plupart des modifications pathologiques et détecte des tumeurs de très petites tailles, bien avant qu'elles ne soient palpables.

En mettant en évidence des micro-calcifications, elle peut aussi faciliter indirectement la détection d'une éventuelle pré-cancérose.

1.2.2. L'ECHOGRAPHIE (ULTRASONS) :

L'échographie est souvent utilisée en **complément de la mammographie**. Elle permet d'identifier plus clairement des nodules bénins (des kystes, par ex.), ou des ganglions lymphatiques suspects dans les creux axillaires, de même que des modifications indécélables par palpation et de préciser ainsi la nature de l'anomalie.

L'échographie n'utilise pas les rayons X, mais **les ultrasons**. Comme il n'y a pas d'irradiation, l'examen peut être répété sans problème, ce qui est important pour les femmes ayant un risque élevé de cancer du sein.

1.2.3. LA GALACTOGRAPHIE :

La galactographie est un examen radiologique complémentaire du sein qui **permet de visualiser les canaux galactophores**. Il se pratique en injectant un produit de contraste dans les canaux galactophores à travers le mamelon au moyen d'une canule, puis en réalisant une mammographie. Grâce au produit de contraste, les anomalies apparaissent plus clairement. Cet examen est surtout réalisé lors d'un écoulement anormal par le mamelon.

1.2.4 LES INVESTIGATIONS COMPLEMENTAIRES :

Les examens ci-dessus permettent déjà, en général, d'évaluer si une modification tissulaire est/ou pourrait être cancéreuse.

Ils ne donnent toutefois pas d'informations précises sur l'étendue et la propagation d'un éventuel cancer du sein. Pour préciser une anomalie, des investigations complémentaires sont donc nécessaires. Si le médecin présume que l'anomalie est bénigne, la décision de procéder à des investigations complémentaires (une IRM ou une biopsie, par ex.). A ce stade dépend du risque personnel de cancer du sein, du besoin d'être rassurée et des préférences de la patiente.

Une autre solution consisterait par exemple à refaire une mammographie ou une échographie après six mois pour la comparaison.

1.3. PRELEVEMENT DE TISSU

1.3.1. LA BIOPSIE

Seul un prélèvement de tissu permet de dire **avec certitude** si la tumeur est cancéreuse ou non.

Lorsque le médecin suspecte l'existence d'un cancer du sein, il prélève un échantillon de tissu dans la zone suspecte. Si celui-ci contient des cellules cancéreuses, des analyses supplémentaires sont effectuées afin de déterminer si les cellules en question présentent certaines caractéristiques particulières et de définir leurs propriétés biologiques.

Aujourd'hui, les biopsies ne nécessitent plus d'hospitalisation; **elles sont réalisées ambulatoirement**, en association avec des techniques d'imagerie médicale (échographie, IRM). L'endroit où le tissu a été prélevé est noté de façon très précise dans l'optique d'une intervention chirurgicale ultérieure pour enlever la tumeur.

1.3.2. PONCTION-BIOPSIE (MICRO-BIOPSIE)

Ce type de biopsie est celui qui est le plus souvent utilisé et constitue donc **la méthode standard**. Des échantillons de tissu sont prélevés sous anesthésie locale. Lorsque l'anomalie est visible à l'échographie, la biopsie est guidée avec cette technique. Malgré leur petite taille, les échantillons ainsi prélevés permettent un diagnostic exact.

2. L'EXAMEN DU TISSU TUMORAL

Les échantillons prélevés lors de la biopsie sont soumis à des analyses supplémentaires afin de réaliser une « **carte d'identité biologique** » de la tumeur aussi précise que possible. L'analyse des prélèvements tissulaires permet généralement de **définir le type de cancer du sein, le degré d'agressivité de la tumeur (grading) et des caractéristiques biologiques**-comme le statut des récepteurs hormonaux et le statut HER2.

Des **études cliniques supplémentaires** sont nécessaires non seulement pour pouvoir mettre au point des traitements encore plus efficace mais ils donnent aussi accès à de nouveaux médicaments ainsi que garantir un contrôle de qualité supplémentaire grâce à la vérification effectuée par la centrale qui coordonne l'étude.

2.1. LES MARQUEURS TUMORAUX :

a- les récepteurs hormonaux :

a1- Statut des récepteurs hormonaux :

Il existe deux types de récepteurs hormonaux : les récepteurs à l'œstradiol (RE) et les récepteurs à la progestérone (RP). En présence d'hormones, un complexe hormone-récepteur activé est formé. Ce complexe favorise la multiplication et la croissance cellulaire.

Une tumeur du sein est considérée comme hormono-sensible s'il existe des RE ou des RP au niveau des noyaux des cellules tumorales. 60 à 80% des cancers du sein possèdent des récepteurs positifs aux œstrogènes (RE+).

L'existence de (RE) et (PR) détermine l'hormono-dépendance d'une tumeur c'est-à-dire sa capacité à répondre ou non à une thérapeutique hormonale. La recherche des (RH) peut être faite sur le prélèvement de biopsie. (5)

a2- Autres récepteurs :

On peut citer également d'autres récepteurs membranaires impliqués dans la prolifération tumorale de la glande mammaire telle que : les récepteurs de la prolactine (PRL-R), de LHRH, de somatostatine, de facteur insuline-like, de facteur de croissance épidermique (EGF-R), et la protéine HER2/neu.

*Il faut noter que les valeurs pronostiques de ces facteurs sont souvent contradictoires. Ceci tient à la fois à la difficulté analytique et à l'inhomogénéité des groupes de patients analysés. (5)

b- la recherche de la surexpression de l'oncoprotéine HER2 neu (c-erb B2) :

Le HER2 neu est une protéine, un récepteur transmembranaire ayant une activité tyrosine-kinase et appartenant à la famille des récepteurs «epidermal growth factor ». Le gène c-erb B2 qui code cette protéine est située sur le chromosome 17.

Son activation se traduit par une prolifération des cellules tumorales humaines qui surexpriment HER2. Le HER2 est surexprimée à la surface des cellules tumorales dans 25 à 30% des cancers du sein. Sa surexpression, détectée par immunohistochimie est associée à une augmentation du taux de rechutes, une mortalité élevée est un pouvoir métastatique supérieur. **C'est donc un facteur de mauvais pronostic. (5)**

c- Ki-67-Test :

La protéine Ki-67 est une protéine nucléaire produite par le corps qui influence le processus de division des cellules cancéreuses du sein et, par là même, leur vitesse de croissance (prolifération). Un taux élevé de Ki-67 dans les cellules cancéreuses peut indiquer une vitesse de croissance accrue. Ce test fait déjà partie des examens de routine.(55)

d- L'antigène P145 :

Cette protéine est également une protéine nucléaire exprimée comme Ki-67. Les résultats obtenus avec un anticorps anti P145 sont pratiquement superposables à ceux obtenus avec Ki-67. (26)

e- La phase S

La division cellulaire requiert au préalable le doublement de la quantité d'ADN nucléaire, par une synthèse progressive réalisée au cours de la phase S du cycle cellulaire. Le pourcentage des cellules en phase S est donc une bonne mesure de la prolifération tumorale (un facteur pronostic très puissant). Cette phase est maintenant grandement mesurée par la cytométrie en flux (CMF). (27)

f- la recherche des micro-métastases : (pas systématique)

L'immunohistochimie (IHC), utilise des anticorps monoclonaux dirigés contre des cyto-kératines. Elle permet de visualiser des métastases occultes, sous la forme de petits amas de cellules carcinomateuses ou de micro-métastases, qui ne sont pas vues en coloration standard à l'hématoxyline-éosine-safran (HES), mais dont la signification pronostique est controversée. De ce fait actuellement il n'est pas recommandé, hors étude, de proposer systématiquement une IHC à chaque patient. (26)

2.2.CONSEQUENCES PRATIQUES :

Les différents paramètres peuvent donner des résultats variables en fonction de très nombreuses contraintes techniques, et inconstamment corrélés entre eux.

L'étude de l'activité proliférative n'a que des applications limitées en matière de cancer du sein. Elle est souvent utilisée pour l'évaluation des cancers du sein **sans atteinte ganglionnaire** et **sans aucun élément pronostique péjoratif**, à savoir les formes de moins de 3cm de diamètre, de grade histo-pronostique < 3 et exprimant des récepteurs hormonaux.

Les autres formes doivent donc faire appel à une méthode réalisable prospectivement une fois que les autres paramètres pronostiques auront été recueillis. La méthode correspondant le mieux à ces exigences est la cytométrie de flux.

3. CLASSIFICATION EN SOUS-GROUPES APRES LES RESULTATS D'ANALYSES :

L'analyse approfondie des caractéristiques biologiques et du comportement des cellules cancéreuses permet de définir plus clairement, en association avec la classification TNM, **le profil de la tumeur et de mieux évaluer si le risque de récurrence est faible, moyen ou élevé**. Ces connaissances aident également à mieux comprendre pourquoi une tumeur circonscrite localement, sans atteinte des ganglions lymphatiques, peut parfois être extrêmement agressive alors qu'une tumeur de grande taille sera relativement inoffensive.

Ces différentes analyses permettent de classer les cancers du sein en cinq sous-groupes. Les spécialistes parlent de sous-types moléculaires ou intrinsèques (=provenant de l'intérieur).

Les différents sous-types :

Un cancer du sein est dit « **luminal** » lorsqu'il **réagit aux influences hormonales**.

*Le carcinome luminal A :

- est clairement hormono-dépendant;
- est HER2 négatif ;
- est peu agressif (G1 ou G2, taux de Ki-67 bas) ;
- répond bien à une thérapie antihormonale.

***Le carcinome luminal B (HER2 négatif) :**

- est moins hormono-dépendant que le carcinome luminal A ;
- est HER2 négatif ;
- est modérément à clairement agressif (G2 ou G3, taux de Ki-67 élevé) ;
- nécessite généralement une chimiothérapie en plus d'une thérapie antihormonale.

***Le carcinome luminal B (HER2 positif) :**

- est moins hormono-dépendant que le carcinome luminal A ;
- est HER2 positif ;
- est agressif (G2 à G3, n'importe quel taux de Ki-67) ;
- répond peu à une thérapie antihormonale seule ; on obtiendra une meilleure réponse avec une chimiothérapie et une thérapie ciblée (anticorps).

***Le carcinome HER2 positif non luminal :**

- n'est pas hormono-dépendant ;
- est agressif (généralement G3) ;
- répond mieux à la chimiothérapie et à une thérapie ciblée (anticorps).

***Le carcinome triple négatif (basal-like) :**

- n'est pas hormono-dépendant (récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone négatifs) ;
- est HER2 négatif ;
- est agressif (G3, taux de Ki-67 élevé) ;
- répond en partie à la chimiothérapie. (26)

En pratique quotidienne, l'évaluation pronostique repose essentiellement sur :

- **L'âge <35 ans**
- **Le statut ganglionnaire histologique : classification anathomopathologique des adénopathies**
- **La taille tumorale (T)**
- **Le grade (SBR)**
- **Les récepteurs hormonaux (RH)**
- **Le statut HER2**
- **Les critères de prolifération (index mitotique)**
- **Les embolies vasculaires**

Les autres critères sont du domaine de la recherche. (5).

II. TRAITEMENT

1 TRAITEMENT LOCOREGIONAL

1.1. CHIRURGIE

Dans la plupart des cas, la chirurgie est le premier traitement mis en place en l'absence de contre-indication. Les contre-indications à cette thérapeutique sont un cancer inflammatoire ou des tumeurs trop volumineuses. Ces situations nécessitent l'utilisation en premier lieu d'un traitement médicamenteux. Il existe deux types de chirurgie : la chirurgie conservatrice également appelée tumorectomie et la mastectomie.

La **chirurgie conservatrice** consiste à éliminer la tumeur sans enlever la totalité du sein. Elle est complétée par l'ablation d'une zone de sécurité péri tumorale variant de quelques millimètres à un ou deux centimètres. Cette marge de sécurité permet de limiter le risque de récurrence. La chirurgie conservatrice a pour objectif d'obtenir un contrôle tumoral et de limiter les séquelles esthétiques et fonctionnelles. Elle peut être associée à une radiothérapie locorégionale (38).

La **mastectomie totale** consiste à éliminer entièrement la glande mammaire. Suivant la présence d'un ou plusieurs facteurs de risque de récurrence (taille, grade histologique de la tumeur, âge de la patiente, atteinte des berges d'exérèse) un traitement par radiothérapie est discuté. La reconstruction du sein après cette intervention, fait partie intégrante du traitement du cancer du sein. Dans la mesure du possible, la patiente peut avoir recours à une prothèse mammaire externe ou à une reconstruction immédiate ou différée (un an après la fin de la radiothérapie). Pour la reconstruction mammaire, on utilise soit un implant mammaire seul ou associé à un lambeau musculocutané du grand dorsal soit un lambeau du grand droit. (38)

Un **curage ganglionnaire** peut être réalisé au cours d'un traitement conservateur ou d'une mastectomie. Il présente un intérêt pronostique en cas de cancer du sein infiltrant. En effet, il a une valeur prédictive concernant le risque de dissémination métastatique. (38)

1.2. RADIOTHERAPIE

La radiothérapie permet une destruction locorégionale des cellules cancéreuses en les irradiant par des rayons X. Ceci a pour conséquence de générer des radicaux libres instables et très réactifs qui induisent des coupures sur les brins d'ADN et provoquent l'apoptose des cellules cancéreuses. La dose totale est divisée et étalée dans le temps afin d'éviter l'apparition de toxicités. Généralement, cette thérapeutique s'échelonne sur cinq à huit semaines. (38)

La radiothérapie est le plus souvent réalisée après une chirurgie. En effet, après un traitement conservateur seul, le taux de rechute locale est de 30%. Une radiothérapie est effectuée sur le sein opéré afin de réduire ce risque. Elle permet d'obtenir un taux de rechute locale inférieur à 10%. La préservation du sein et l'amélioration de la survie globale de la patiente sont les principaux objectifs de l'irradiation mammaire. (38)

Malgré la prédominance du traitement conservateur, certaines patientes ne peuvent pas en bénéficier car les tumeurs sont trop volumineuses ou de mauvais pronostic avec un risque de rechute locale principalement au niveau de la paroi thoracique. Afin de limiter ce risque, la paroi thoracique et les aires ganglionnaires sont alors irradiées. L'irradiation des aires ganglionnaires assure l'éradication d'une éventuelle maladie microscopique ce qui réduit par conséquent le risque de rechute locale. De plus, elle évite la dissémination métastatique en empêchant le cheminement via les aires ganglionnaires.

En effet, le gel de silicone et les solutions intra prothétiques adoptent le même comportement que les tissus mammaires voisins. L'inconvénient d'une reconstruction immédiate suivie d'une radiothérapie est une dégradation de la qualité des résultats esthétiques. **(38)**

Néanmoins, une surveillance prolongée est effectuée. **(38)**

La radiothérapie est principalement utilisée dans le traitement locorégional du cancer du sein. Parfois, elle est employée à visée palliative en phase métastatique (essentiellement sur les localisations osseuses et cérébrales). Les effets anti tumoraux et antalgiques sont alors recherchés avec l'irradiation. **(38)**

2. TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX

Un traitement médicamenteux est nécessaire dans la prise en charge thérapeutique de la majorité des cancers du sein. Dans 40 à 90% des cas, un cancer du sein considéré cliniquement et radiologiquement localisé, est en réalité une maladie micro métastatique. Il est admis que ces métastases sont potentiellement présentes au moment du diagnostic initial mais à un stade infra clinique. Le traitement systémique a, entre autres, pour objectif d'éradiquer ces micro-métastases potentielles. **(38)**

Le traitement médicamenteux peut être à visée curative. Dans ce cas, il est associé à un traitement locorégional. Il diminue le risque de rechute et améliore la survie. Le traitement médicamenteux est utilisé en situation adjuvante chez des patientes qui présentent un risque métastatique et/ou de récurrence locale, lui-même dépendant des facteurs pronostiques.

Le traitement médicamenteux peut également avoir une visée palliative. Il est mis en œuvre chez des patientes en situation métastatique. Il permet une prolongation de la survie, une diminution des symptômes et une amélioration de la qualité de vie. **(38)**

Le traitement médicamenteux se compose de deux entités distinctes : la chimiothérapie et les thérapies ciblées.

2.1. CHIMIOThERAPIE

2.1.1. Un peu d'histoire

De nombreux médicaments employés aujourd'hui ont pour origine des substances naturelles isolées de végétaux, de microorganismes ou animaux d'origine terrestre ou marine.

En raison du rôle des métabolites secondaires pour les organismes qui les synthétisent (défense notamment), les produits d'origine naturelle sont surtout représentés dans les médicaments anti-infectieux ou anticancéreux (taxol, vinblastine par exemple).

La présence de diterpènes tricycliques à noyau taxane (taxol) fait que la plante entière est toxique à l'exception de l'arille. Les intoxications provoquées par l'ingestion d'if sont connues depuis de nombreuses années. Les symptômes provoqués sont d'ordre :

- **Digestifs** : vomissements, diarrhées, douleurs abdominales ;
- **Nerveux** : tremblements, vertiges, troubles visuels, somnolence, dépression ;
- **Cutanés** : taches ecchymotiques ;
- **Respiratoires** : dyspnée, apnée ;
- **Cardiovasculaires** : hypotension, bradycardie.

2.1.2. Les pratiques actuelles

Avant toute mise en place d'une chimiothérapie, un bilan est effectué. Il comporte notamment un examen sanguin complet avec une numération formule sanguine. Il permet de s'assurer de l'état de santé de la patiente.

La chimiothérapie consiste à utiliser des médicaments anticancéreux également appelés médicaments anti-tumoraux. Ils agissent sur le cycle cellulaire et provoquent ainsi la mort cellulaire. Cette thérapeutique est d'autant plus efficace que les cellules ont une fréquence de répliation majeure. Les médicaments anticancéreux sont actifs sur les tumeurs à croissance rapide et toxiques sur les tissus sains qui ont un renouvellement rapide (moelle osseuse, tube digestif, phanères)(38). En atteignant toutes les cellules, ces médicaments sont susceptibles d'entraîner des effets secondaires. Le tableau 2 résume les différentes drogues cytotoxiques employées dans le traitement du cancer du sein: (30) :

Tableau 7 : Quelques Médicaments cytotoxiques employés contre le cancer du sein. (30)

	<u>Agent</u>	<u>Spécialité</u>
<u>Les anthracyclines</u>	Doxorubicine Doxorubicine liposomale Doxorubicine liposomale pégylée Epirubicine Mitoxantrone	Adriblastine® Myocet® Caelyx® Farmorubicine® Novantrone®
<u>Les poisons du fuseau</u>	Docétaxel Eribuline Paclitaxel Vincristine Vinorelbine	Taxotère® Halaven® Taxol® Oncovin® Navelbine®
<u>Les agents alkylants</u>	Cyclophosphamide Ifosfamide Melphalan Mitomycine Thiotépa	Endoxan® Holoxan® Alkeran® Amétycine® Thiotépa genopharm®
<u>Anti métabolites</u>	Gemcitabine 5-Fluoro-Uracile Méthotrexate Capécitabine	Gemzar® 5-Fluoro-Uracile® Méthotrexate® Xeloda®

Les médicaments anticancéreux actifs dans le cancer du sein sont, soit utilisés en monothérapie, soit en association (= protocole). Ces associations regroupent des drogues qui possèdent des mécanismes d'action différents et si possible, des toxicités non cumulatives. Les associations les plus souvent employées sont (53) :

- *FEC : il associe le 5 Fluoro uracile (5FU), l'épirubicine (E) et le cyclophosphamide (C)
- *FEC-Taxotère : il consiste à réaliser trois ou quatre FEC suivi de trois ou quatre Taxotère ;
- *Doxorubicineliposomale avec du cyclophosphamide ;
- *Paclitaxel associé ou non avec le trastuzumab (anticorps monoclonal) ;
- *CMF : il associe le cyclophosphamide, le méthotrexate et le fluoro-uracile.

2.1.3. THERAPIES CIBLEES

L'amélioration des connaissances concernant les voies de prolifération ou d'inhibition de l'apoptose a conduit à l'utilisation de molécules dont le but est de moduler l'environnement des cellules tumorales.(10).Ces thérapies dites ciblées représentent une avancée thérapeutique en pleine évolution dans la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein. Elles visent spécifiquement les mécanismes qui permettent aux cellules cancéreuses de croître ce qui limite en apparence les effets secondaires sur les cellules saines contrairement aux chimiothérapies conventionnelles qui agissent sur l'ensemble de la population cellulaire. Il existe trois types de traitements ciblés qui se différencient par leur mécanisme d'action : l'hormonothérapie, les anticorps monoclonaux (suffixe -mab) et les inhibiteurs enzymatiques (suffixe -inib).

2.2.1. HORMONOTHERAPIE

L'objectif de l'hormonothérapie est de supprimer les effets des hormones physiologiques sur la croissance et la survie des cellules tumorales mammaires hormonodépendantes. Cette thérapeutique a également un but préventif : la diminution du risque de rechute ou de cancer du sein controlatéral.

Chez une femme non ménopausée, les ovaires constituent la principale source de synthèse d'hormones sexuelles. A partir de la ménopause, ce sont les glandes surrénales qui produisent les androgènes. Ils sont convertis en oestrogènes par une enzyme (aromatase) qui se situe essentiellement au niveau du tissu graisseux (38).

L'hormonothérapie est basée sur la privation en oestrogènes des cellules tumorales et/ou sur le blocage des récepteurs à l'œstradiol. La privation en oestrogène est effectuée par la suppression ovarienne ou par les inhibiteurs de l'aromatase. Le blocage des RE est réalisé par les anti estrogènes(11).

La **suppression ovarienne** peut être d'une part définitive par chirurgie ou par radiothérapie et d'autre part provisoire avec les analogues de la LH-RH (*luteinising hormone releasing hormone*). Chez la femme non ménopausée, la castration chimique est maintenue par l'administration continue d'analogues de la LH-RH. Ils bloquent la sécrétion ovarienne d'oestrogènes et de progestérone et entraînent donc une suppression ovarienne comparable à celle provoquée par la ménopause. Cet effet est potentiellement réversible. Cette thérapeutique améliore la survie sans récurrence et la survie globale. (38, 11). Les molécules analogues de la LH-RH employées dans le traitement du cancer du sein sont : la goseréline (Zoladex®) et la leuproréline(Enantone®).

L'aromatase est une enzyme qui transforme les androgènes en œstradiol. L'arrêt de la biosynthèse des oestrogènes au niveau des tissus périphériques et du tissu tumoral est assuré par une inhibition spécifique de cette enzyme. Les **inhibiteurs de l'aromatase** n'exercent pas d'action sur la synthèse ovarienne de l'œstradiol. Ils représentent le traitement hormonal adjuvant standard des tumeurs hormonodépendantes et sont employés uniquement chez les femmes ménopausées(38 ;10 ;11). Les antiaromatases actuellement utilisés dans le traitement du cancer du sein sont : l'**anastrozole** (Arimidex®), le **létrozole** (Fémara®) et l'**exémestane** (Aromasine®).

La liaison des oestrogènes et de la progestérone au niveau de leurs récepteurs nucléaires stimule la croissance des cellules cancéreuses. Les **antiestrogènes** entrent en compétition avec les oestrogènes physiologiques, se fixent sur les RE et bloquent l'action proliférative des estrogènes sur les cellules cancéreuses. Le **tamoxifène** (Novaldex®) est l'antiestrogène le plus souvent utilisé depuis plus de trente ans. Il peut être employé quel que soit le statut ménopausique de la femme mais représente le traitement hormonal de référence en situation adjuvante chez la femme non ménopausée (38;11). Il diminue le risque de récurrence dans le même sein de 25% et celui de développer un cancer du sein controlatéral. Les autres antiestrogènes utilisés dans le traitement du cancer du sein sont : le **fulvestrant** (Faslodex®) et le **torémifène** (Fareston®).(38; 11).

2.2.2. ANTICORPS MONOCLONAUX

Pour les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif, un anticorps monoclonal humanisé **trastuzumab** (Herceptin®) est utilisé en thérapeutique. Il est dirigé contre le récepteur HER2(38). La liaison du trastuzumab empêche l'activation de ce récepteur. Il provoque ainsi une inhibition de la prolifération des cellules tumorales humaines qui surexpriment HER2. Le **trastuzumab** peut être administré après une chirurgie, une chimiothérapie et une radiothérapie mais également en association avec une chimiothérapie. En général, il est utilisé sur une longue période de cinquante-deux semaines. (47)

Le **bévacizumab** (Avastin®) fait également parti de l'arsenal thérapeutique dans le traitement du cancer du sein. Cet anticorps monoclonal se lie au VEGF (*vascularendothelialgrowth factor*), facteur qui assure le développement des néo-vaisseaux tumoraux qui apportent à la cellule cancéreuse les éléments nécessaires à sa croissance. En inhibant cette activité, le bévacizumab fait régresser la croissance tumorale (47).

2.2.3. INHIBITEURS DE TYROSINE KINASES

Le **lapatinib** (Tyverb®) est un inhibiteur de la tyrosine kinase des récepteurs HER1 et HER2 utilisé dans le traitement du cancer du sein. *In vitro* et chez certaines espèces animales, cet agent anticancéreux inhibe la croissance des cellules cancéreuses dépendantes des récepteurs HER1 et HER2 .(38.47)

L'**évérolimus** (Afinitor®) est un inhibiteur sélectif de la protéine kinase mTOR (*mammalian target of rapamycin cible*) impliquée dans la croissance cellulaire. En inhibant cette protéine, l'évérolimus diminue les taux du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) qui potentialise le processus d'angiogenèse tumoral et la glycolyse des cellules tumorales. Cet agent thérapeutique est un inhibiteur puissant de la croissance et de la prolifération des cellules cancéreuses. (47).

PARTIE B :
PARTIE PRATIQUE

**MATERIELS
ET
METHODES**

MATERIELS ET METHODES :

Type d'étude :

Il s'agit d'une étude **rétro- prospective descriptive** ayant concerné les patientes cancéreuses suivies en chimiothérapie de cancer du sein du CAC (centre Anti Cancer) de Blida (2017).

Les critères d'inclusion:

Toutes les femmes avec cancer du sein.

Modalités du recueil des données :

Le recueil des données a été réalisé grâce à une fiche d'exploitation qui a été remplie lors des séances de chimiothérapie.

Les critères d'exclusion :

Cancer de l'ovaire.

Les variables étudiées :

A- Physiologiques : l'âge, ménarche, mariage, allaitement, ménopause.

B- Clinique : les facteurs de risque, l'hérédité, antécédents pathologiques.

C- Contraception : pilule contraceptive, la durée, efficacité.

Traitement des données :

Les données ont été saisies sur Excel.

Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne et les variables qualitatives en nombre et pourcentage.

Collecte des données :

C'est un travail qui a été élaboré au niveau du centre anti cancéreux (CAC) du CHU Frantz Fanon de Blida, au service de chimiothérapie, par l'aide des professeurs, maitres assistants et infirmiers.

On a réalisé des questionnaires, contenant 14 questions, qu'on a imprimé et répondu dessus.

Les patientes cancéreuses questionnées se trouvaient alitées sous perfusion intraveineuse de chimiothérapie d'où elles se trouvaient dans un état de fatigue intense dont certaines n'avaient même pas la force de parler. La majorité des patientes étaient totalement déprimé et en manque de courage, d'où on a essayé d'apporter notre soutien moral.

Avec l'accord du professeur responsable on a pu questionner une dizaine de malades par jour et on a complété les données les plus complexes par leurs dossiers médicaux qui se trouvaient chez les médecins.

Au total, on est arrivé à 71 patientes qui souffraient d'un cancer du sein dont la plus part ont déjà fait une chirurgie voir même plusieurs fois.

RESULTATS

A. Données physiologiques :

1. L'âge des patientes :

Notre étude a concerné 70 patientes avec cancer du sein, âgées entre 25 et 65 ans, avec une moyenne d'âge de 46,11 ans.

L'histogramme montre que la majorité des patientes sont **âgées de plus de 40 ans**.

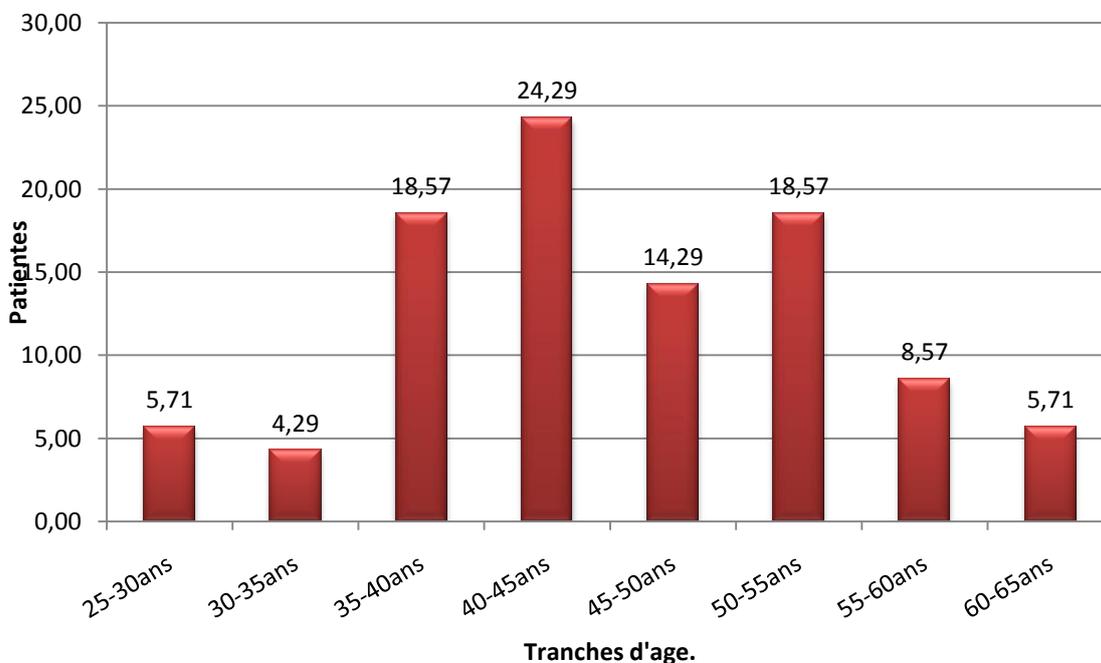


Figure 7 : Répartition des patientes en fonction des tranches d'âge.

2. Ménarche:

La répartition des patientes en fonction de l'âge des premières règles a montré que 34,29% des patientes ont une puberté à l'âge de = 12 ans (dans les normes), 12,86% des patientes avec une puberté précoce et environ 14% ayant une puberté tardive (>14ans).

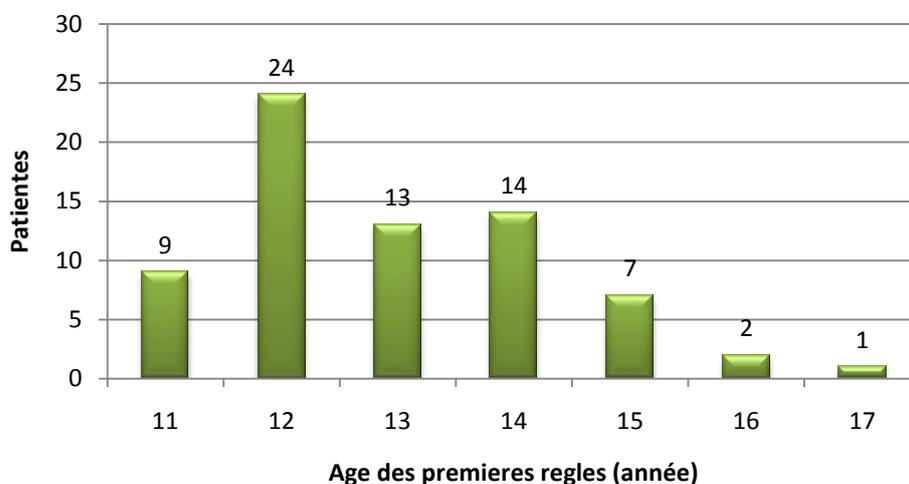


Figure 8 : Répartition des patientes selon l'âge de puberté.

3. La ménopause :

Dans notre population étudiée, l'âge de la ménopause est en moyenne de 42,72 ans, avec des ménopauses très précoces à l'âge de 30 ans.

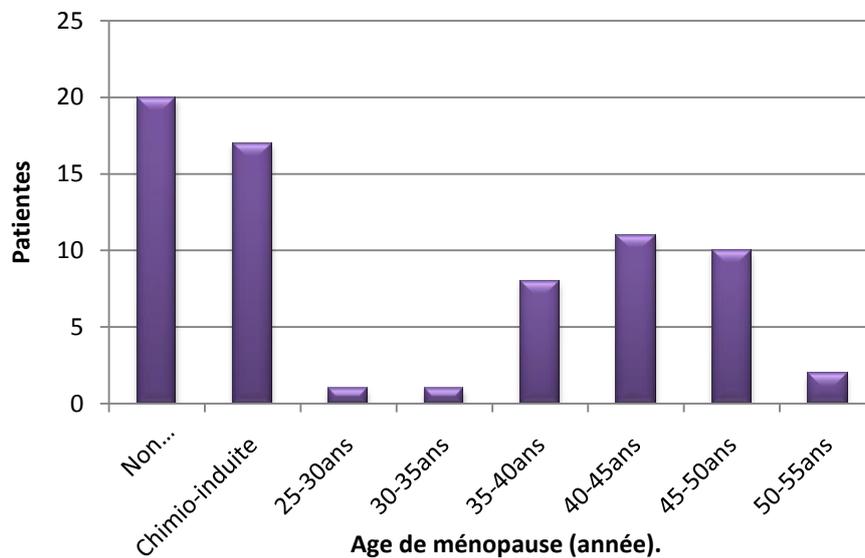


Figure 9 : Répartition des patientes par âge de ménopause

3. Ménopause-Ménarhe :

Ménarche : On remarque que sur 70 patientes, on a 37 patientes qui ont eu leur puberté à un âge tardif, un chiffre plus ou moins élevé par rapport au nombre de patiente qui ont eu leur puberté à un âge plus précoce qui est de 33 patientes

Ménopause : Le nombre de patiente qui ont eu leur ménopause à un âge tardif, estimé de 12 personnes, est beaucoup plus bas par rapport au nombre de patientes qui l'ont eu précocement et qui sont au nombre de 31.

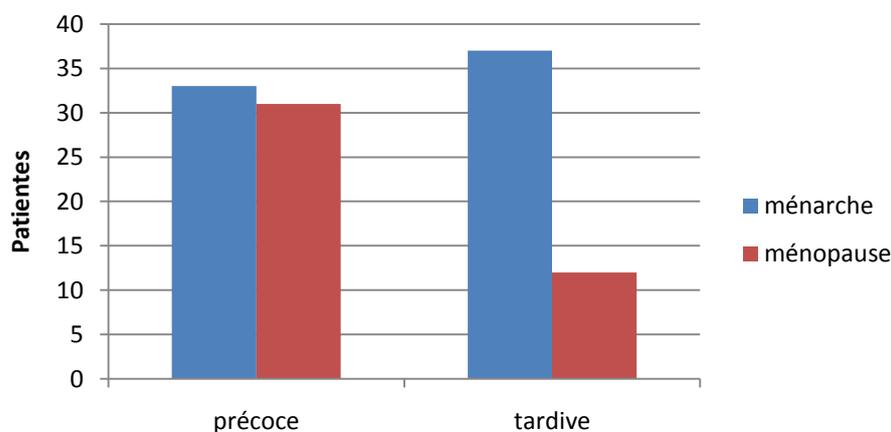


Figure 10 : Répartition des patientes selon la ménarhe et l'âge de ménopause

B. Données cliniques

1. L'hérédité :

A partir des 70 femmes questionnées, on a trouvé que la moitié des patientes (40%+10%) possédaient une histoire héréditaire du cancer ce qui incrimine fortement l'hérédité dans la survenue de cette maladie.

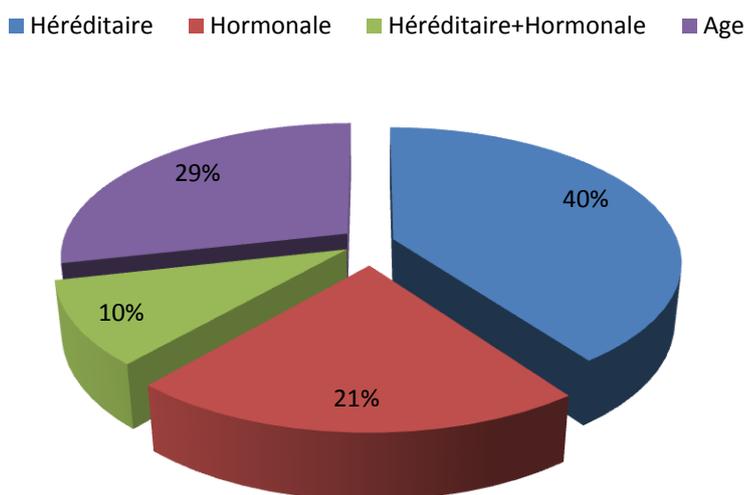


Figure 11 : Répartition des patientes selon les causes probables

2. L'allaitement.

La répartition des patientes en fonction de l'allaitement a montré que, après l'exclusion de 10 patientes qui n'ont jamais allaités pour différentes causes, 44% des patientes présentaient un allaitement régulier, alors que les 56% restantes, présentaient un allaitement irrégulier.

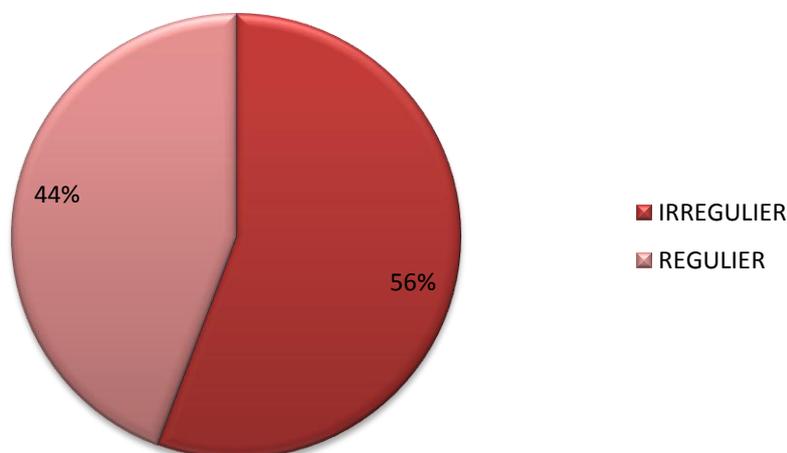


Figure 12 : Répartition des femmes selon l'allaitement

3. Absence de grossesse et âge tardif de la première grossesse) :

Sur notre population d'étude de 70 patientes, on a pu les répartir en fonction de la grossesse précoce et tardive+absence, les résultats sont représentés sur le graphique suivant :

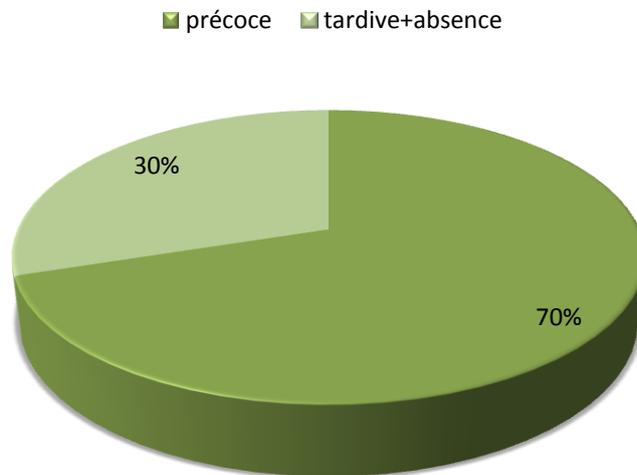


Figure 13 : Répartition des patientes selon la grossesse

C. La contraception hormonale :

1. Fréquence d'utilisation des contraceptifs oraux :

A partir des 70 questionnaires obtenus, 59 patientes ont été identifiées comme utilisatrices de CO soit 84,28%.

- Les patientes utilisant un stérilet sont en nombre de deux seulement.

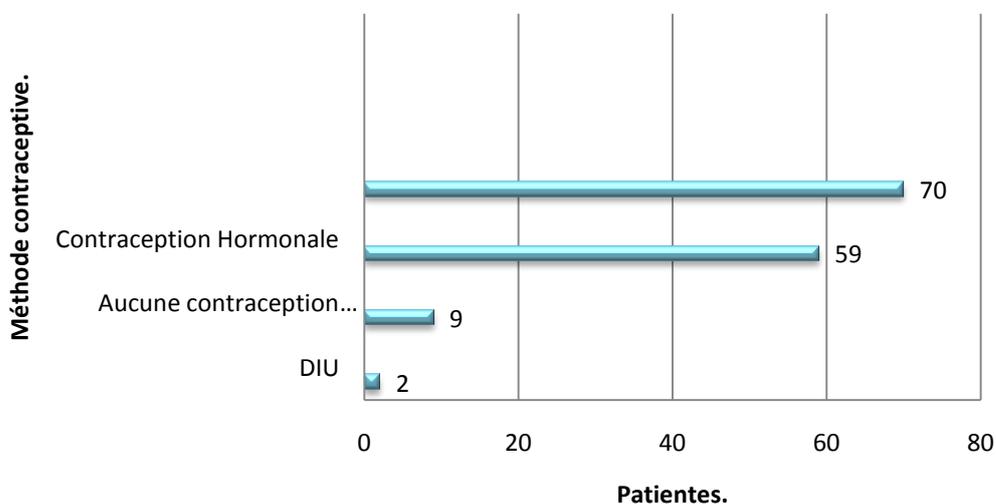


Figure 14 : Répartition des patientes selon la méthode contraceptive utilisée

2. Fréquence d'utilisation des pilules contraceptives :

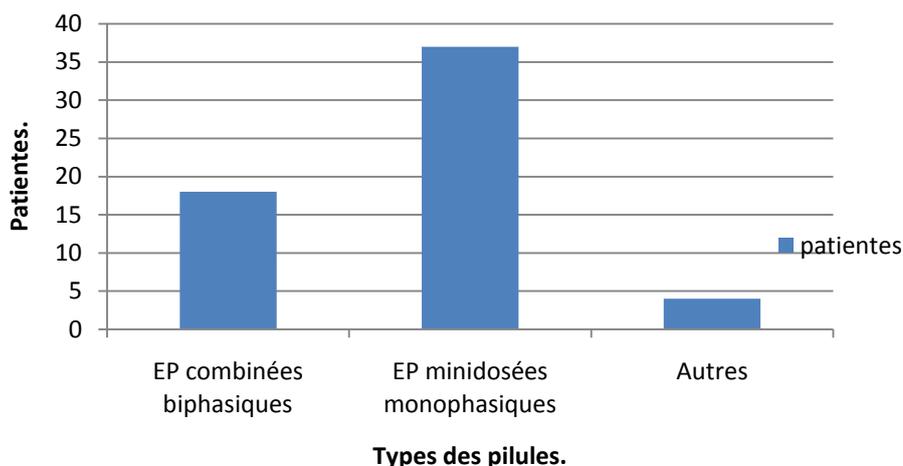


Figure 15 : Répartition des patientes selon la pilule contraceptive utilisée

Le graphique suivant montre la fréquence d'utilisation de deux pilules contraceptives prédominantes, chez toutes les patiente de la population, et on note qu'il ya une nette prédominance de la contraception hormonale par les estroprogestatives minidosées monophasiques (Microgynon®), par rapport aux autres méthodes contraceptives tel que les estroprogestatives combinées biphasiques (Adépal®).

Parmi toutes les patientes sous contraception hormonale (59 patientes), 37 patientes (soit 63% de la population étudiée) étaient sous pilule estroprogestative (EP) mini-dosée monophasique, 18 patientes (30 %) utilisaient une pilule estroprogestative combinée biphasique, et seulement 4 patientes (7%) ont opté pour une contraception .

3. La durée de contraception:

- La durée d'utilisation d'une contraception hormonale estroprogestative était en moyenne de 8,98 années, 27,14% de ces patientes l'ont consommé pendant plus de 10 ans.

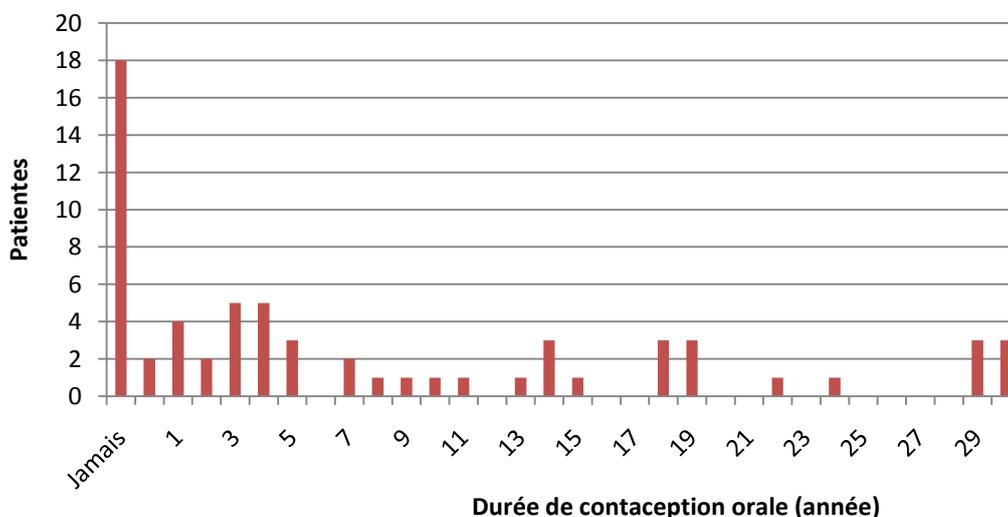


Figure 16 : Répartition des patientes selon la durée de contraception hormonale

DISCUSSION

DISCUSSION :

Selon l'analyse des résultats la majorité des patientes avec 84,28% étaient sous contraception hormonale pendant des durées variables. MAIS, ce n'est pas la seule cause. Seulement 27,14% des patientes avaient la contraception hormonale comme cause principale de la survenue du cancer du sein. Ceci peut être expliqué par la durée de la prise des pilules qui dépasse les 10ans voire même les 20ans dans certains cas.

De plus, on a remarqué que les patientes cancéreuses qui étaient sous contraception hormonale prenaient spécialement, en 1^{ère} position les oestroprogestatifs minidosés monophasiques (Microgynon®) avec un pourcentage de 63% et en 2^{ème} position les estroprogestatives combinées biphasiques (Adépal®) avec un pourcentage de 30%, par rapport à d'autres types de pilules.

Donc, **la durée de la contraception et le type de la pilule** prise détermine d'une façon explicite l'augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes.

Concernant les autres patientes restantes dont la cause principale n'était pas forcément hormonale, on a trouvé qu'à côté de la contraception il existe d'autres facteurs influençant le risque du cancer du sein présentés par :

-Le facteur génétique (l'hérédité) : le facteur le plus important, 50% des patientes cancéreuses possédaient un terrain héréditaire (mère, père, sœurs, tantes, cousines...etc) ce qui veut dire qu'au moins 1^e sur 2 femmes avait un proche qui a eu un cancer voire même plusieurs proches.

- L'âge, incluant :

*l'âge de la patiente : généralement plus de 40ans.

*l'âge des 1^{ères} règles (puberté) : généralement tardif, plus de 14ans.

*l'âge de la ménopause : précoce, en moyenne 42ans.

- L'allaitement irrégulier signifiant un risque accru de calcification due au dépôt du calcium dans le sein et qui risque d'évoluer en cancer.

- Les lésions bénignes ou prolifératives antécédentes.

- Le choc émotionnel.

-la première grossesse on a remarqué que la majorité des patientes ont eu leur premier enfant précocement ce qui prouve qu'elles ne présentaient pas des troubles hormonaux avant la prise de la pilule. Cependant, il faut noter que la prise de contraceptifs oraux avant la première grossesse est un facteur de risque majeur.

(CONCLUSION)

CONCLUSION :

Il semble exister un paradoxe concernant la relation établie entre contraceptifs oestroprogestatifs et tumeurs mammaires : d'une part la contraception orale paraît protéger contre la survenue de pathologies bénignes, elle-même facteur de risque de cancer et, d'autre part, le risque de cancer chez les femmes porteuses de lésions bénignes du sein. Ces deux constatations en apparence contradictoires peuvent être conciliées de la façon suivante.

Il existerait deux types de mastopathies bénignes, une forme sans atypies cellulaires et une forme avec atypie des cellules galactophoriques. Ce dernier groupe se comporterait comme un état précancéreux susceptible d'être stimulé par les contraceptifs oestroprogestatifs. En revanche les mastopathies sans atypie constitueraient une forme non susceptible d'accroître le risque de cancer.

Plus récemment **Dupont et page 36** ont réactualisé les relations entre mastopathies bénignes et risque de cancer du sein. Ils ont pratiqué une étude rétrospective portant sur plus de 10 000 biopsies mammaires effectuées chez les malades, dont le suivi après biopsie a été en moyenne de 17ans. Cette étude apporte les informations suivantes :

-elle montre l'intrication entre les facteurs de risques liés aux atypies et ceux en rapport avec le risque familial (génétique) : le risque de cancer est augmenté d'un facteur de 11 si la patiente est atteinte d'une lésion proliférative et avec une histoire familiale en comparaison d'une patiente sans lésion proliférative et sans histoire familiale.

- elle montre également que l'utilisation des œstrogènes après la ménopause multipliait par 7 le risque de cancer du sein pour les femmes qui ont des lésions prolifératives de l'épithélium galactophorique associées à des calcifications.

Très récemment **McPhearson et Coll 119** ont à nouveau observé que la contraception utilisée avant la première grossesse menée à terme multipliait pratiquement par 3 le risque de cancer du sein et, **fait important**, le risque est d'autant plus élevé que la période de latence entre première prise de contraceptif et cancer est prolongée (10ans et plus). (Livre : hormones et sein)

- A partir des résultats théoriques et pratiques on déduit que :

Les contraceptifs hormonaux augmentent le risque de cancer du sein d'une façon très importante si la femme :

- ❖ **prend la pilule pendant une longue durée avant la première grossesse.**
- ❖ **prend les contraceptifs hormonaux pendant une durée de plus de 10ans voire même plus de 20ans dans certains cas.**
- ❖ **Opte pour un oestroprogestatif minidosé monophasique tel que Microgynon® ou un estroprogestatives combinées biphasiques (Adépal®).**
- ❖ **A une histoire familiale de cancer du sein notamment chez la mère et la sœur.**

- ❖ **A des antécédents familiaux des maladies bénignes ou prolifératives.**
- ❖ **A une vie génitale émaillée d'irrégularités du cycle rattachées à des anomalies de l'ovulation sous forme d'insuffisance lutéale.**
- ❖ **A eu ses premières règles à un âge tardif (plus de 14ans).**
- ❖ **A eu sa ménopause à un âge précoce.**
- ❖ **A subi un état de choc émotionnel tel que : décès d'un proche, divorce...**

On conclue que :

« La contraception hormonale est un facteur inducteur du cancer du sein et non pas un facteur de risque ».

CONSEILS :

D'après les résultats obtenus, il est important de sensibiliser :

- ✓ le gynécologue à prendre en considération tous les paramètres cités dans la conclusion avant de prescrire un contraceptif hormone, ets'il existe un moindre doute, de privilégier des contraceptifs mécaniques tel que : DIU ou des préservatifs masculins.
- ✓ les mamans à prendre leurs filles dès l'âge de la puberté au gynécologue, afin d'examiner l'état de leur cycles menstruels et de chasser les petites anomalies tel que : les kystes, avant leur évolution.
- ✓ les femmes ménopausées de faire des dépistages de cancer du sein tous les 6mois.
- ✓ les gens à connaître les conséquences de survenue d'un choc émotionnel et d'éviter au maximum les mauvaises habitudes comme : annoncer a une personne un décès d'un proche par téléphone au milieu de la nuit ou simplement lorsqu'il est dans un état de faiblesse.
- ✓ l'entourage à prendre soin des femmes après un état de choc émotionnel comme : perte d'un proche, divorce..., et de suivre des psychothérapies si nécessaire.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

LES OUVRAGES :

1. AEBI S, DAVIDSON T, GRUBER G and al. Primary breast cancer : ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up . *Annals of Oncology*.2011, Vol. 6.
2. Aubeny E, Buhler M, Colau JC, Vicaut E, Zadikian M, Childs M. The Coraliance study: non-compliant behavior. Results after a 6-month follow-up of patients on oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Heal Care Off J Eur Soc Contracept*. 2004;9(4):267-277.
3. Audet M, Moreau M, Koltun W, Waldbaum AS, Shangold G, Fisher AC et al. for the Ortho Evra/Evra 004 study group. Evaluation of contraception efficacy and cycle control of a transdermal contraceptive patch vs an oral contraceptive. *JAMA* 2001; 285: 2347-54.
4. Bonnetterre J, Dieras V. *Cancéro guide : Sein*. Paris : M. Orange, 2007. p. 246.
5. Brahmi Khadidja, Le cancer du sein. chirurgie viscérale et sénologique 1.03.5549.1 : 11-(2014)
6. Brettes Jp, Mathelin C, Gairard B And al. *Cancer du sein*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier, Masson, 2007 . p. 356.
7. Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L and al. Locally recurrent or metastatic breast cancer : ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up . *Annals of Oncology*.2012.
8. Catherine K et al, The CARDIA Study, Oral Contraceptive Use and association With Glucose, Insulin, and Diabetes in Young Adult Women, *diabètecare*, june 2002. Volume 25, 1027–1032, number 6.
9. Chanel S, de Roquancourt A. Histologie et cytologie de l'appareil génital féminin : modifications liées aux méthodes contraceptives. *Contraception*. 4ème éd. Elsevier Masson; 2011. p. 32-40.
10. Classe Jm, Descamps P, Congrès français de chirurgie. *Cancer du sein : rapport présenté au 109ème congrès français de chirurgie, Paris*. Rueil-Malmaison : Arnette , 2007 . p. 152.
11. Delozier T. Hormonothérapie du cancer du sein. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2010, pp. 71-78.
12. DEMOOR GOLDSCHMIDT C, SUPIOT S, MAHE MA. Cancers du sein après radiothérapie : facteurs de risque et proposition de définition du sein chez la jeune fille pré pubère comme organe à risque. *Cancer- Radiothérapie*. 2012, Vol. 16, pp. 140-151.
13. Faure M, Drapier-Faure E: nouvelle contraception ; formation médicale continue, *Ann Dermatol Veneréol* 2006;133:292-5.
14. Frye CA. An overview of oral contraceptives : Mechanism of action and clinical use. *Neurology*. 2006;66(6).

15. Jamin C. Contraception macroprogestative : avantages. *Contraception FertilSex* 1993; 21: 123.
16. Institut National du Cancer et la Société française de sénologie et pathologie mammaires (SFSPM). *Recommandations professionnelles : Cancer du sein in situ – Recommandations et référentiels*. [éd.] Institut National du Cancer. Comelli : Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, 2009. p. 140.- 234 –
17. Institut national du cancer. *Synthèse du rapport sur l'estimation des besoins de la population pour les 10 années à venir en termes d'accès aux consultations et aux tests d'oncogénétique*. Comelli : Collection Rapports et Synthèse, 2008. p. 4.
18. Institut national du cancer. *La situation du cancer en France en 2012*. Boulogne-Billancourt : Collection Etats des lieux et des connaissances, 2012. p. 350.
19. Godsland I et al. The effects of different formulations of oral contraceptive agents on lipid and carbohydrate metabolism. *N Engl J Med* 1990; 323: 1375- 1381.
20. Godsland F, Walton C, Felton C, Proudler A, Patel A, Wynn V; Insulinresistance, secretion, and metabolism in users of oral contraceptives. *J Clin EndocrinolMetab* 1991; 74: 64-70
21. Graesslin O, Quereux C: Mise au point sur la contraception ; *J GynecolObstetBiolReprod* 2005 ; 34 : 529-556.
22. La contraception en France en 2010: *Médecine Clinique endocrinologie & diabète* • n° 44, Janvier-Février 2010.
23. Ligue nationale contre le cancer. *Cancer du sein*. 7 mars 2012.
24. Lobo R.A, Skinner J.B, Lippman J.S, Cirillo S.J, Plasma lipids and desogestrel and ethinyl estradiol: a meta-analysis. *FertilSteril* 1996; 65: 1100-9.
25. Madelenata P, Koskas M, Mise au point sur la contraception progestative. *La Revue Sage-Femme* 2009, 72—96.
26. ESPIE et André Gorins. *Le sein*. Sous la direction de Marc. Editions ESKA 1995. ESNB 2-86911-239-4
27. Michel P Coleman, Manuela Quaresma, Franco Berrino, Jean-Michel Lutz, Roberta De Angelis& al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD), *Lancet Oncology* 17 July 2008, DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70179-7.
28. Mosnier-Pudar H.: Contraception et diabète ; *La Lettre du gynécologue* - n°232 - mai 1998.
29. Nkondjock A, Ghadirian P. Facteurs de risques du cancer du sein. *Médecine sciences*. 2005 , Vol. 21, 2, pp. 175-180.
30. Onco Pays de la Loire. *Référentiel régional 2010 : stratégie de diagnostic, de traitement et de surveillance dans le cancer du sein*. 2008. p. 69.
31. Perrot-Applanat M. Actualités sur le traitement hormonal substitutif : l'étude WHI. *Médecine Sciences*. 2002, Vol. 18, 11, pp. 1049-1051.

32. Pierre Mauvais-Jarvis Et Anne Gompel , Hormones et sein (en amont du cancer) médecine de la reproduction(1989) 2-257-10219-3 by Flammarion
33. Pierre Lecomte: Contraception hormonale féminine ; Encyclopédie Pratique de Médecine, 1998. 3-0690.
34. Quéreux C, Raimond É, Graesslin O: Contraception orale et non orale : actualités ; Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction (2009) - Hors-série 3 - F69–F83.
35. Quereux C: Contraception. Revue pratique 2003; 53: 781-9.
36. Rice CF, Killick SR, Dieben T, CoelinghBennink H. A comparison of the inhibition of ovulation achieved by desogestrel 75 micrograms and levonorgestrel 30 micrograms daily. Hum ReprodOxfEngl. 1999;14(4):982-985.
37. Robin G et al: La contraception du post-partum : état des connaissances, Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2008 ; 36 : 603–615.
38. SAGLIER J, BEUZEBOC P, POMMEYROL A, TOLEDANO A. *Cancer du sein, Questions et réponses au quotidien*. 3ème édition. Issy-les-Moulineaux : Elsevier, Masson, 2009. p. 194.
39. Serfaty D, Gabriel R. Contraception hormonale estroprogestative. Contraception. 4ème éd. Elsevier Masson; 2011. p. 82-118.
40. Serfaty D, Gabriel R, Leclercq I: Contraception par estroprogestatifs. EMC Gynécologie, 2009. 700-A-30 82
41. Thomas M, Kelly MD, Systemic Effects of Oral Contraceptives, The western journal of medicine; July 1984.
42. Sitruk-Ware R, Serfaty D. Contraception progestative. Contraception. 4ème éd. Elsevier Masson; 2011. p. 118-137.
43. Smallwood GH, Meador ML, Lenihan JP, Shangold GA, Fisher AC, Creasy GW for the Ortho Evra / Evra 002 study group. Efficacy and safety of a transdermal contraceptive system. ObstetGynecol 2001; 98: 799-805.
44. SPIELMANN M, RIOFRIO M and ZELEK L. Facteurs pronostiques du cancer du sein et facteurs prédictifs de la réponse au traitement . *La lettre du Cancérologue*. 2000, Vol. 9, 1, pp. 29- 34.
45. Terki. N et col. Incidence annuelle du cancer du sein dans la population Algérienne diagnostiquée au niveau des centres de référence d'anatomopathologie en Algérie. Le fascicule de la santé n°19- Avril 2015.
46. Zieman M, Guillebaud J, Weisberg E, Shangold GA, Fisher AC, Creasy GW. Contraceptive efficacy and cycle control with the Ortho Evra / Evra transdermal system: the analysis of pooled data. FertilSteril 2002; 77 (suppl. 2): S13-8.

ARTICLES EN LIGNE

- 47. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM.** Répertoire des spécialités pharmaceutiques. [En ligne] [Citation : 19 juillet 2012.] <http://agenceprd.anism.sante.fr/php/ecodex/index.php>.
- 48. Basdevant A:** Contraception hormonale chez la femme diabétique. *Diabète & Métabolisme* (Paris) [En ligne] 1990; 16: 113-9.
- 49. Beliard, A. (2015).** Contraception et risque carcinologique. [En ligne] *Réalités en Gynécologie-Obstétrique*, 179,1-4.
- 50. Barlier-Pagel, C., & Mathieu, M. C. (2001).** Les mastopathies bénignes sous l'angle anatomopathologique. . [En ligne] *La lettre du Sénologue*, 13, 27-30.
<http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/2931.pdf>
- 51. David Serfaty.** la contraception de [En ligne] http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUMED_MESF_2012_DESACHY_EMILIE.pdf
- 52. HAMY, A. S.** Contraception et mastopathies bénignes. *La Lettre du gynécologue*, 2010, no 357, p. 32-34. <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/16891.pdf>
- 53. Institut national du cancer .** Agence nationale sanitaire et scientifique en cancérologie. *Dossier sur le cancer du sein*. [En ligne] [Citation : 28 mars 2012.] <http://www.ecancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-du-sein/le-sein.12>. **Ligue nationale contre le cancer.** Cancer du sein. [En ligne] 7 mars 2012. http://www.ligue-cancer.net/article/317_cancer-du-sein?clid=CONzPa12a4CFQUOfAode17sdg.
- 54. Maudelonde, T.** Progestatifs et sein: influence des schémas et des molécules. http://www.lesjta.com/article.php?ar_id=265

SITES WEB

- 55.** https://assets.krebsliga.ch/downloads/2071_1.pdf
- 56.** http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_7/site/html/cours.pdf
- 57.** http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_9/site/html/cours.pdf
- 58.** <http://www.cancer.be>
- 59.** <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/breast/staging/?region=qc>
- 60.** <http://curie.fr/fondation/cancer-maladie-genes>
- 61.** site : www.everyoneweb.com

62.(http://www.aly-abbara.com/livre_gyn_obs/termes/oestrogenes.html)

63.Forouzanfar MH, Foreman KJ, Delossantos AM, et al. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *Lancet* 2011; published online Sept 15.
DOI:10.1016/S0140-6736(11)61351-2.(enligne)www.sante.gov.dz/images/dgssrh/sein.pdf

Fiche d'exploitation pour femme avec cancer du

Nom :

Prénom :

Age :

DDR et périodicité et l'âge des premières règles :

Obésité : jeune âge.

Récente

Mariage : Tardif.

Précoce.

Mode de contraception :

Orale.

DIU.

Suivez-vous depuis plus de 5 ans un traitement hormonal contre les troubles des règles ?

Oui.

Non.

L'âge de première contraception orale :

Première grossesse :

Tardive.

Précoce.

Pilule utilisée après accouchement :

Allaitement :

Régulier.

Non régulier.

L'âge de Ménopause :

Suivez-vous depuis plus de 5 ans un traitement hormonal contre les troubles de la ménopause?

- Oui.
- Non.

Cancer du sein détecté à l'âge de :

Résultat de l'Ana-Path :

Type de cancer :

- Carcinome infiltrant. (Cancer lobulaire)..a....b....c....d
- Carcinome non infiltrant in situ. (Cancer canalaire).

Stade :

Le premier traitement envisagé :

Consensus thérapeutique :

Traitement local (chirurgie) :

- Oui.
- Non.

Traitement local (radiothérapie) :

- Oui.
- Non.

Le traitement général (chimiothérapie):

Traitement général (hormonothérapie) :

Cause probable :

- Hériditaire (ANTC familiales).
- Inconnue.
- Industrielle.
- Hormonale.

RESUME

Le cancer du sein représente le cancer le plus fréquent chez la femme. IL s'agit d'une pathologie mammaire hétérogène avec des variations interindividuelles de point de vue morphologique et architecture tissulaire microscopique.

Sa réputation de gravité et d'évolution rapide voire fatale déclenche à son annonce, un sentiment de panique chez la patiente et un bouleversement de la vie familiale.

Les causes de cancer du sein sont difficiles à déterminer. Des études ont incriminé un facteur de risque qui favorise conjointement avec d'autres facteurs le développement d'un cancer : La contraception hormonale. Une pilule empêchant la conception, utilisée par des millions de femmes dans le monde et pendant de très nombreuses années.....

De larges études ont examiné les relations contraception hormonale - cancer du sein mais aucun résultat n'a pu mettre terme à cette incrimination d'où la question, « **la contraception hormonale affecte-elle le risque de cancer sein?** » reste toujours posée.

Mots clés : Contraception hormonale, Cancer du sein, Risque, Pilule, Pathologie mammaire.

ABSTRACT

Through its impact, breast cancer remains the most common cancer of women. It is a heterogeneous mammary disease with variations between individuals in terms of morphology and microscopic tissue architecture.

Its gravity and speed evolution reputation, which can be even fatal. Causing a feeling of panic to the patient and disturbing her familial life.

The main reasons of breast cancer are difficult to determine. Many studies incriminated a risk factor that, associated with others, increases the development of breast cancer, which is **oral contraception**.

The oral contraception, that prevents pregnancy, is used by millions of women around the world, and for so many years

Many studies have examined the potential association between oral contraception and breast cancer, but neither of the results could confirm its incrimination or not. Where is always asked the question « **Does the oral contraception affect the risk of breast cancer?** »

Key words: Oral contraception, Breast cancer, Risk, Pill, Mammary disease.

FARAH Nour El Houda

Farahnourelhouda93@gmail.com

KORCHI Amira Fella

k.fella@live.com

RESUME

Le cancer du sein représente le cancer le plus fréquent chez la femme. IL s'agit d'une pathologie mammaire hétérogène avec des variations interindividuelles de point de vue morphologique et architecture tissulaire microscopique.

Sa réputation de gravité et d'évolution rapide voire fatale déclenche à son annonce, un sentiment de panique chez la patiente et un bouleversement de la vie familiale.

Les causes de cancer du sein sont difficiles à déterminer. Des études ont incriminé un facteur de risque qui favorise conjointement avec d'autres facteurs le développement d'un cancer : La contraception hormonale. Une pilule empêchant la conception, utilisée par des millions de femmes dans le monde et pendant de très nombreuses années.....

De larges études ont examiné les relations contraception hormonale - cancer du sein mais aucun résultat n'a pu mettre terme à cette incrimination d'où la question, « **la contraception hormonale affecte-elle le risque de cancer sein?** » reste toujours posée.

Mots clés : Contraception hormonale, Cancer du sein, Risque, Pilule, Pathologie mammaire.

ABSTRACT

Through its impact, breast cancer remains the most common cancer of women. It is a heterogeneous mammary disease with variations between individuals in terms of morphology and microscopic tissue architecture.

Its gravity and speed evolution reputation, which can be even fatal. Causing a feeling of panic to the patient and disturbing her familial life.

The main reasons of breast cancer are difficult to determine. Many studies incriminated a risk factor that, associated with others, increases the development of breast cancer, which is **oral contraception**.

The oral contraception, that prevents pregnancy, is used by millions of women around the world, and for so many years

Many studies have examined the potential association between oral contraception and breast cancer, but neither of the results could confirm its incrimination or not. Where is always asked the question « **Does the oral contraception affect the risk of breast cancer?** »

Key words: Oral contraception, Breast cancer, Risk, Pill, Mammary disease.