

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة البليدة 1

Université Blida

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie



Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme de Master

Option : Biologie et Physiologie de la Reproduction

Thème :

Les effets indésirables de cancer du sein sur la fertilité chez la femme

Présenté par :

Benkradidja Hafsa

Rekik Sara

Soutenu : Le 27 /06 /2021

Devant les membres de jury :

Président :	Dr GUEDIOURA M.	MCB	U BLIDA-1
Examinatrice :	Dr CHAICHI W.	MCA	UBLIDA-1
Promotrice :	Dr MIMOUNE N.	MCA	ENSV-Alger
Co-promoteur:	Dr LARBI DOUKARA K.	MCA	U-Blida 1
Invité d'honneur:	Prof. KAIDI Rachid	Professeur	U-Blida 1

Année Universitaire : 2020-2021

Résumé

Le cancer du sein est le premier cancer de la femme dans le monde. Il est fréquent chez les jeunes femmes. Le but de ce travail était d'étudier les différents aspects épidémiologique, clinique, thérapeutique et pronostique du cancer du sein. A travers une étude des archives étalée sur 3 ans allant du 1 Janvier 2019 au juin 2021 au niveau du service d'anato pathologique de l'EPH de Koléa, nous avons recensé 33 cas de cancer du sein chez des patientes âgées de plus de 27 ans. Les résultats obtenus montrent que la fréquence du cancer du sein chez la femme jeune de moins de 45 ans était de 64 %. L'âge moyen était de 44 ans. Les tumeurs classées T2 étaient les plus fréquentes (49%), suivies des tumeurs T1 (36%). 73% des cas ont été caractérisés par la présence des ganglions métastatiques. Il s'agissait d'un carcinome canalaire infiltrant dans 52 % des cas, avec prédominance des grades SBR II et III (72%). Les récepteurs hormonaux étaient positifs dans la majorité des cas et l'HER2 surexprimé dans 82 %. Dans cette étude, 33 patientes ont bénéficié de chirurgie, mastectomie dans 97% des cas et 3% ont subi une tumorectomie Notre série rejoint les données de la littérature plaidant en faveur des formes plus évoluées et du pronostic plus défavorable du cancer du sein chez les patientes jeunes.

Mots-clés : cancer, sein, femme, épidémiologie, clinique, thérapie, pronostic, Koléa.

Abstract

Breast cancer is the first cancer in women in the world. It is common in young women. The aim of this work is to specify the different epidemiological, clinical, therapeutic and prognostic aspects. Through a study of the archives spread over 3 years from January 1, 2019 to June 3, 2021 and carried out at the pathological anato-pathological service of the EPH in Koléa, we identified 33 cases of breast cancer in patients over 27 years of age.

The frequency of breast cancer in young women under 45 was 64%. The mean age was 44 years. Tumors classified as T2 were the most common (49%), followed by T1 tumors (36%). 73% had metastatic lymph nodes. It was an invasive ductal carcinoma in 52% of cases, with predominance of grades SBR II and III (72%).

Hormone receptors were positive in the majority of cases and HER2 overexpressed in 82%. 33 patients underwent surgery, mastectomy 99% and 3% underwent lumpectomy

Our series joins data from the literature arguing in favor of more advanced forms and a more unfavorable prognosis of breast cancer in young patients.

Keywords: cancer, breast, woman, epidemiology, clinic, therapy, prognosis, Koléa.

ملخص

سرطان الثدي هو أول سرطان يصيب النساء في العالم. إنه شائع عند الشباب. الهدف من هذا العمل هو تحديد مخلف الجوانب الوبائية والسريرية والعالجية والبيئية. من خلال دراسة لأرشيف امتدت على مدى 3 سنوات من 1 يناير 2019 إلى يونيو 2021 ونُفذت نيّوسم البشريّح المرضي في EPH نيّ القليعة، حددنا 33 حالة إصابة بسرطان الثدي لدى مرضى تزيد أعمارهم عن 27 عامًا. كان معدل الإصابة بسرطان الثدي لدى الشباب تحت سن 45 يمثل 64%. كان متوسط العمر 44 سنة، كانت الأورام المصنفة على أنها T2 هي الأكثر شوعاً (49%)، تليها أورام T1 (73% كان لديهم نواتل العود اللينفاوية. كان سرطان الأورام الغازية في 52% من الحالات، مع غلبة الدرجة SBR الثاني والثالث (72%). كانت مستقبلات الهرمونات موجبة في غالبية الحالات، وظهر إراز HER2 بشكل مفرط في 82%. خضع 33 مريضاً لعملية جراحية واستئصال الثدي 99% وخضع 3% لعملية استئصال الكتلة الورمية. تضم سلسلتنا بيانات من الأدبيات التي نجادل لصالح الأشكال الأكثر نُدراً والشخصيات غير الحيوانية لسرطان الثدي لدى المرضى الصغار.

الكلمات المفتاحية: السرطان، الثدي، المرأة، علم الأوبئة، العيادة، العلاج، الإنذار، القليعة.

Remerciements

Nous remercions DIEU le tout puissant de nous avoir donné la santé, la patience et le courage pour finir ce modeste travail.

*Un grand merci à notre promotrice Madame **Dr Mimoune N**, Maitre de Conférences A à l'Ecole Nationale Supérieure Vétérinaire Alger, qui a été toujours présente pour nous guider, ces quelques mots sont insuffisants pour vous exprimer toute notre gratitude, merci infiniment pour votre engagement et dévouement envers nous.*

*À notre **Dr DOUKARA LARBI K**, merci pour tout votre soutien, l'aide, l'orientation que vous nous apportés durant les 3 ans de notre cursus en spécialité et votre disponibilité lors de la réalisation de ce travail malgré vos nombreuses occupations professionnelles.*

*A **Dr GUEADIOURA M**, Maitre de Conférences B Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider cette thèse. Veuillez agréer l'expression de nos sincères respects et remerciements.*

*Nos vifs remerciements vont également au **Dr CHAICHI W**, Maitre de Conférence A pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions.*

*Nous tenons à exprimer des remerciements particuliers au **Dr.NASRI R**, Maitre assistant à l'université de Médéa pour son aide précieuse .*



A toutes les femmes atteintes de cancer du sein

Ce travail n'est pas uniquement l'aboutissement d'études scientifiques, mais aussi le miroir de vos combats incessants contre la maladie. A toutes les femmes atteintes de cancer du sein

Ce travail est imprégné de vos soucis et chagrins à l'annonce du diagnostic, de la douleur et les difficultés à chaque traitement proposé, de la joie et l'enthousiasme à chaque nouvelle consultation confirmant la rémission.

Nous avons partagé le bonheur des patientes guéries, et nous avons eu le cœur brisé pour celles décédées. Que le bon Dieu ait vos âmes.

Vous avez nous appris la patience et la persévérance, et nous espérons à travers cette thèse transmettre vos souffrances et vos attentes au plus grand public.



Dédicaces

« En vérité, le chemin importe peu ...

La volonté d'arriver suffit à tout... »

Albert CAMUS

Je dédie ce projet

A MES TRES CHERS PARENTS :

Qui ont toujours été là pour moi et qui m'ont donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance.

Mes chers parents je vous aime, je vous admire, vous êtes ma fierté, et j'espère que je

Vous avez rendu aussi fier de moi, vous m'avez soutenu durant tous ce parcours, aucune expression ne peut traduire ma gratitude et mes respects envers vous ***Merci tout simplement d'être... mes parents***

*A mes chères sœurs **Selma** et **Soumia**, et mes chères amies qui m'ont aidé et supporté dans les moments difficiles*

*A mon binôme **SARA** et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce projet soit possible*

A tout ma famille et mes proches

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

JE VOUS AIME

HAFSA



Dédicace

Je dédie ce travail, le fruit de mon long chemin d'étude :

A ma très chère Maman

A Celle qui a supporté sa douleur pour voir mon sourire. A celle qui a sacrifié les plus belles années de sa vie pour le bonheur des siens.

Ce travail est le fruit de tes efforts, de ton amour, de tes prières et de tes encouragements.

Aujourd'hui j'aimerais t'offrir la récompense de tes efforts en te disant toute

La fierté et le bonheur que j'ai de t'avoir comme maman chérie.

Que Dieu t'accorde longue vie auprès de nous.

Merci maman.

A mon adorable Papa

Je ne saurais jamais t'exprimer mon amour et ma gratitude.

Tu t'es occupé de moi du mieux que tu pouvais.

Les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour toi.

Ton souci majeur est le bonheur et la réussite de tes enfants. Ta rigueur dans notre éducation, ton amour du travail bien fait, ton honnêteté, ta discrétion, et tous les sacrifices

Consentis pour notre éducation m'ont guidé chaque jour de ma vie. Merci pour ce que tu as fait et tout ce que tu feras encore pour moi.

A mes adorables frères : Abdraouf, Islem et mes petites sœurs Ikram et Malak, Je souhaite la réussite dans leur vie.

Un grand MERCI et une dédicace très particulière à ma très chère amie avant d'être binôme HAFSA, jamais j'oublierai nos moments ensemble, je te souhaite beaucoup de bonheur pour l'avenir, et que dieu t'apporte ce qu'il y a de mieux.

Merci à tous ceux que je n'ai pas nommés, mais qui m'ont aidée par un sourire, un mot, une attention et souvent plus encore et ont ainsi contribué à la réussite de ce travail

Sara



Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification TNM du cancer du sein

Tableau 2 : Les stades du cancer du sien

Tableau 3 : répartition de cancer du sein

Tableau 4 : Donnés bibliographiques sur la répartition par l'âge du cancer du sein

Tableau 5 : répartition de taille tumorale clinique selon la classification TNM de L'UICC

Tableau 6 : répartition de curage axillaire

Tableau 7 : classification de l'atteinte ganglionnaire clinique

Tableau 8 : classification selon les ganglions métastatiques

Tableau 9 : comparaison des sous types moléculaire entre les séries

Liste des figures

Figure 1 : Représentation schématique d'un acinus ou alvéole mammaire

Figure 2 : Les différentes phases de la croissance et du fonctionnement de la glande mammaire

Figure 3 : Schéma représentatif du contrôle hormonal de la lactation

Figure 4 : Répartition du taux d'incidence standardisé du cancer du sein dans le monde

Figure 5 : La transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse

Figure 6 : Processus de cancérisation

Figure 7 : La différence entre les stades du cancer du sein

Figure 8 : Représentation schématique d'un CCIS et d'un CLIS

Figure 9 : Mécanismes de la carcinogenèse et thérapies ciblées

Figure 10 : Protocole de stimulation ovarienne de la phase de cycle

Figure 11 : Procédure de maturation in vitro

Figure 12 : Répartition des cancers gynécologiques pendant 6ans

Figure 13 : répartition du cancer du sein au cours des dernières années

Figure 14 : répartition des cas selon les tranches d'âge

Figure 15 : répartition des cas en fonction du sein atteint

Figure 16 : Taille des masses tumorales malignes au niveau du sein

Figure 17 : Corrélation entre l'âge et la taille de la tumeur

Figure 18 : Nombre de ganglions prélevés

Figure 19 : répartition des cas selon les ganglions prélevés et métastatiques

Figure 20 : répartition des patientes selon le stade histo-pronostique

Figure 21 : répartition des cas selon le type histologique

Figure 22 : répartition des récepteurs hormonaux

Figure 23 : répartition des cas selon le statut HER2

Figure 24 : répartition selon l'indice de prolifération

Figure 25 : répartition des cas selon la classification moléculaire

Figure 26 : répartition des embolus vasculaire

Abréviations

ACI : Aménorrhée Chimiothérapie Induit
ADN : Acide DésoxyriboNucléique
AMH : AntiMullarienne Hormon
BRC1 : BReast Cancer 1
BRC2 : BReast Cancer 2
CCIS : Carcinome Canalaire In Situ
CLIS : Carcinome Lobulaire In Situ
CCI : Carcinome Canalaire Infiltrant
cTNM : Clinical Tumor Node Metastastasis
EE : Eleston et Ellis
FEC :5-Fu, Epirubicine et Cyclophosphamide
HER2 : Human Epidermal growth factor Receptor 2
FIV : Fécondation In Vitro
FSH : Follicle-Stimulating Hormone
HCG : hormone Chorionique Gonadotrope Humain
IA : Inhibiteurs de l'Aromatase
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
IOP : Insuffisance Ovarienne Prématurée
Gnrh : Gonadotropin Releasing Hormone
MIV : Maturation In Vitro
OBAMA : Ovarien reserve in Breast cancer Assess Ment with Amh
PF : Préservation de la Fertilité
PET-scan : Positron emission tomography
pTNM : Pathological Tumor Node Metastasis
RH : Récepteurs hormonaux
RE : Récepteurs à l'œstrogène
RP : Récepteurs à la Progestérone
SBR : Scraff Bloom et Richardson
TNM : Tumor Node Metastasis
UICC : Union Internationale Contre le Cancer s

Table des matières

Introduction	1
Partie bibliographique	
Chapitre 1 : Généralités sur le sein de la femme	3
I-Etude Anatomique du sein chez la femme	4
 I-1 Situation de sein	4
 II- Histologie du sien	4
 III- Développement du sein	6
 IV- Physiologie du sein	8
Chapitre 2 : Cancer du sein	11
I-Epidémiologie du cancer du sein	12
I-1Facteurs de risques	13
I-1 Facteurs internes	13
I-2 Facteurs externes	15
II-Processus de cancérogène mammaire	16
III-La classification du cancer du sein	18
VI -Les grades du cancer du sein	21
La classification histologique	22
VI-1 Carcinome in situ	22
VI-2 Carcinome infiltrant.....	23
VI-3 Autres types de carcinome	24
II- Classification moléculaire	24
III- Evaluation ganglionnaire	25
IV- Symptômes cliniques	25
X- Diagnostic du cancer du sein	26
X-1 Diagnostic clinique	26
X-2 Examens complémentaires	27
XI- Modalités thérapeutique	28
XI-1 Chirurgie	28

XI-2 Radiothérapie	29
XI-3 Chimiothérapie	29
XI-4 Hormonothérapie.....	30
XI-5 Thérapie ciblée	31
Chapitre 3 : Impact du cancer du sein sur la fertilité féminine	32
I-Impact des traitements néo/adjuvants sur la fonction ovarienne	33
II- Mécanisme	35
II-1 Voie de l'apoptose	36
II-2 Voie vasculaire, fibrotique	36
III-Impact de l'hormonothérapie.....	36
IV- Préservation des capacités de reproduction.....	36
V- Evaluation de la patiente avant PF	37
VI- Description des différentes techniques de PF.....	38
VI-1 Analogue de GnRh	38
VI-2 Cryopréservation embryonnaire ou ovocytaire après stimulation ovarienne	39
VI-3 Cryopréservation embryonnaire ou ovocytaire après maturation <i>in vitro</i>	42
VI-4 Cropréservation de cortex ovarienne.....	43
 Partie expérimental	 44
 Matériel et méthodes	 45
Résultats et discussion	47
Conclusion et recommandation.....	64
Références bibliographiques	67

INTRODUCTION

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

Le cancer du sein représente environ 30 % des tumeurs malignes survenant chez la femme en âge de procréer (Jemal et al., 2004). Par ailleurs, environ 10 à 15 % des cancers du sein sont diagnostiqués chez des femmes pré-ménopausiques (Hankey et al., 1994 ; Bines et al., 1996). L'amélioration des outils de diagnostic et la généralisation du dépistage du cancer du sein par mammographie, permet de désormais les pathologies mammaires malignes à des stades précoces. Les traitements locorégionaux, la chimiothérapie, les modulateurs hormonaux (tamoxifène, agonistes de la GnRH) et les anti-récepteurs de l'Epidermal Growth Factor 2 ont permis significativement l'amélioration des taux de survie qui atteignent jusqu'à 98 % en cas de tumeurs localisées (Hortobagyi et al., 2005 ; Goldhirsch et al., 2007). Cependant, l'ensemble de ces traitements systémiques va impacter négativement le potentiel de fertilité féminin, principalement par deux mécanismes, en premier lieu la réduction du stock de follicules primordiaux en rapport avec l'action directe de la chimiothérapie (Falcone et al., 2005).

En deuxième lieu, le vieillissement ovarien physiologique des femmes pour qui le projet de grossesse va devoir être différé d'au moins 2 à 5 ans selon l'hormono-sensibilité de la tumeur (Gougeon et al., 1996). Ce dernier point est loin d'être négligeable quand on sait que la moyenne d'âge au diagnostic chez les femmes de moins de 40 ans est de 32,9 ans (Partridge et al., 2004) ; et qu'avec le recul de l'âge de la première grossesse, nombreuses sont les femmes qui n'auront alors pas encore accompli ou totalement réalisé leur projet de grossesse (Hayat et al., 2007). En conséquence, le cancer du sein de la femme jeune va soulever la problématique de la fertilité post-traitement.

L'objectif de ce travail était de contribuer à une étude rétrospective concernant le cancer du sein chez la femme. Pour cela, Notre travail a été réparti en deux parties : La 1ère partie,

comporte une synthèse bibliographique sur le sein et le cancer du sein chez la femme ; La 2ème partie, présente la partie expérimentale.



Chapitre 01 :

Généralités sur le sein de la femme

I-Etude anatomique du sein chez la femme

I-1- Anatomie descriptive

Le sein est un organe important tant au niveau de la féminité que de la sexualité, tant au niveau physiologique que psychologique. C'est un organe pair situé au niveau de la cavité thoracique ; il s'attache au muscle grand pectoral et permet la sécrétion du lait pour l'allaitement. Au niveau anatomique, la base du sein va du bord inférieur de la deuxième côte jusqu'au sixième cartilage costal (Espié, 2007).

Le sein contient de 10 à 15 canaux galactophores, s'abouchant pour constituer un pore mamelonnaire après une dilatation appelée sinus lactifère. Ces canaux se ramifient en canaux secondaires jusqu'aux lobules. Les lobules sont constitués d'un canalicule extra lobulaire se prolongeant par un canalicule intra-lobulaire dans lequel se jettent plusieurs canalicules terminaux ou acini. La paroi des acini est constituée par une couche de cellules épithéliales bordant la lumière des acinis et reposant sur des cellules myoépithéliales à activité contractile. L'ensemble se dispose sur une membrane basale. Les lobes sont classés en quatre types selon le nombre de lobules qui les constituent (Russo, 2004).

I-2- Situation de sein

Au nombre de deux, les seins occupent la partie antéro-supérieure du thorax de chaque côté du sternum, en avant des muscles pectoraux et en regard de l'espace compris entre la 3ème et la 7ème côte. Cette situation varie en fonction de la forme et du type thoracique (Kamina, 1984).

La glande mammaire est une glande exocrine, paire et lobulée, de morphologie très variable selon le sexe et la phase de la vie génitale. Elle se développe dans le tissu cellulaire sous-cutané de la paroi antéro-latérale du thorax (Garbay, 2008).

II-Histologie du sein

Les glandes mammaires sont des glandes exocrines, plurilobées, lobulées, et acineuses. Elles sont assimilables aux glandes sudoripares de par leur embryologie et histologie. Sur le plan histologique les glandes mammaires présentent deux formations essentielles (Dadoune et *al.*, 1990)

II-1 Acini mammaires

Aussi appelées les tubulo-alvéoles mammaires ou simplement alvéoles. Ce sont des formations sphériques considérées comme l'unité principale de la lactation. Elles sont formées d'une membrane basale et d'un épithélium qui délimitent une lumière. L'épithélium est composé par une assise de cellules sécrétrices de forme cubique ou cylindrique et de cellules myoépithéliales de forme aplatie qui s'interposent de place en place sur la lame basale (Dadoune et *al.*, 1990).

II -2- Canaux galactophores

Les acini débouchent dans des canaux galactophores. Ce sont des structures lobulaires ramifiées. Ils sont d'abord intra-lobulaires revêtus d'un épithélium cubique entouré de cellules myoépithéliales. Chaque canal intra-lobulaire se jette dans un canal inter-lobulaire qui est quant à lui revêtu d'un épithélium stratifié, lui-même drainé par un canal collecteur revêtu d'épithélium cutané qui s'ouvre au niveau du mamelon par le port galactophore (Junqueira et *al.*, 2007) (Figure 1).

Ces éléments sont répartis dans un tissu conjonctif cellulo-graisseux intra-lobulaire et interlobulaires et le tout délimité par les adipocytes qui forment le tissu adipeux (Dadoune et *al.*, 1990).

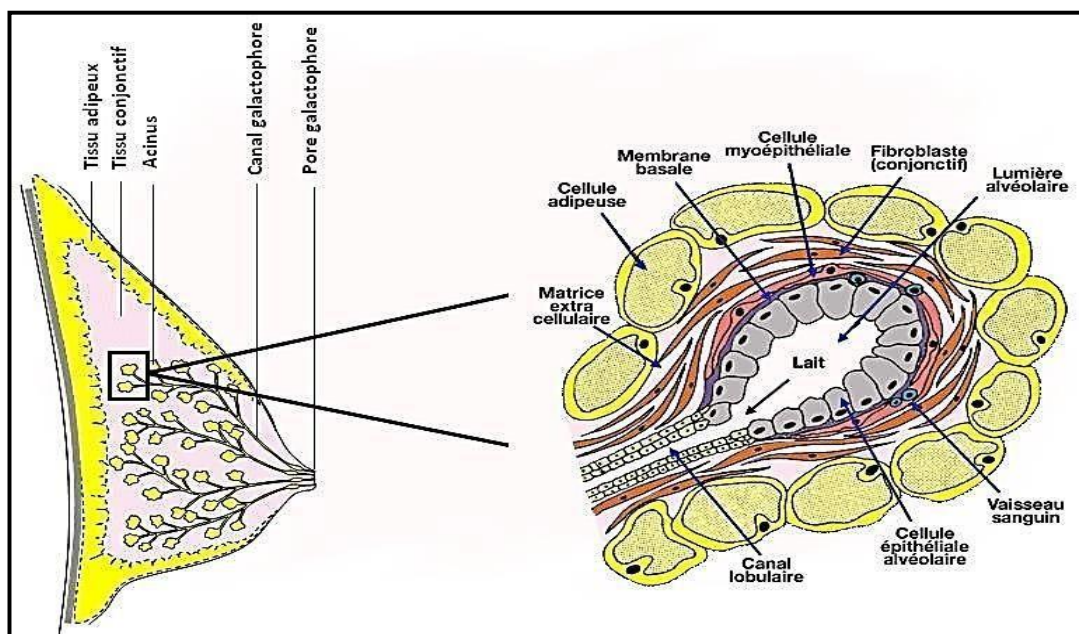


Figure 1 : Représentation schématique d'un acinus ou alvéole mammaire (Delouis, 2017).

III- Développement de la glande mammaire

Le sein ou la glande mammaire subit un remaniement continu. Son développement s'étale de l'embryogénèse à la ménopause

Chez l'embryon la glande mammaire dérivés des deux crêtes mammaire primitives épaissement epiblastique visible à la septième semaine, qui régressent rapidement sauf au niveau du thorax. Le bourgeon mammaire restant émet dans la profondeur des cordons cellulaires qui se creusent en cours du huitième mois. Ces canaux débouchent dans une dépression épithéliale qui se surélève en mamelon après la naissance (Tuchmann et *al.*,1979) (Lawrance et *al.*,2005). L'absence de la glande mammaire est rare (Tchumann et *al.*,1979) même si certaines des glandes mammaires surnuméraires produisent un peu de lait, ces vestiges embryonnaires n'étant pas stimulés par la succion du bébé, ils subissent une involution et diminuent de volume graduellement (lawrance et *al.*,2005)

Pendant la période prépubère, le développement du sein suit principalement la croissance du corps (lawrance et *al.*,2005) puis juste avant la puberté, chez les filles les seins grossissent principalement à cause du développement des tissu adipeux et conjonctif une expansion plus rapide des canaux lactifères aura lieu aussi. L'aréole et le mamelon et foncent. C'est en phase gestation, suivi de lactation que la glande mammaire ait son développement maximal qui se traduit par de très important modification morfo-histologique (Puddu et *al.*, 2005).

A la ménopause les glandes mammaires subissent une atrophie ainsi qu'une involution progressive de la structures glandulaire ou profit du tissu graisseux (Espie et *al.*, 1995) (figure 2)

Chez l'homme l'ébauche de la glande mammaire masculin correspond à celle de la femme mais son développement reste modeste. La puberté peut parfois déclencher un processus le plus souvent transitoire, qui mène à un développement plus marqué du sein (gynécomastie) (Hamladji,2006)

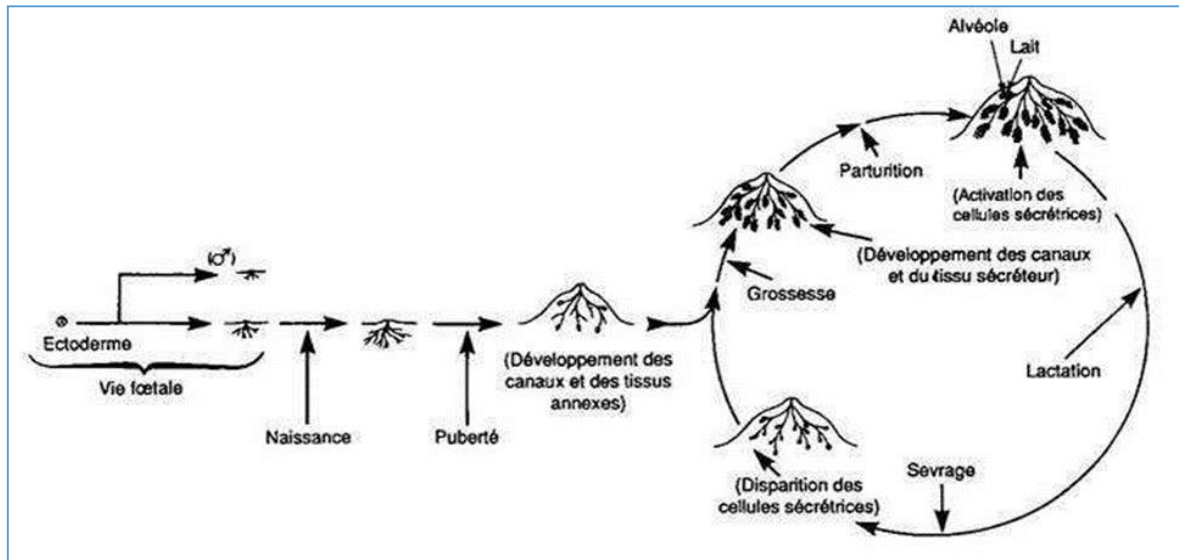


Figure 2 : Les différentes phases de la croissance et du fonctionnement de la glandes mammaire (Vandermoere,2005)

IV-Vascularisation du sein

IV-1- Artères

- L'artère axillaire irrigue le quadrant supéro-externe.
- L'artère mammaire interne irrigue le quadrant supéro-interne de la glande.
- Les artères intercostales (deuxième, troisième, quatrième) irriguent le quadrant inféro interne.

Au niveau de la région aréolo-mamelonnaire, on décrit 3 groupes de vaisseaux :

- le plexus sous dermique.
- les capillaires péri galactophoriques.
- le cercle artériel péri- mamelonnaire (Rouayroux,1978)

IV-2- Veines

Il existe :

- Un réseau superficiel centré par le mamelon.
- Un réseau veineux profond qui se déverse dans les veines mammaires externes, internes et intercostales (Rouayroux,1978)

IV-3-Systèmes lymphatiques

Les lymphatiques de la paroi antérolatérale du thorax sont essentiellement les lymphatiques de la glande mammaire, et peuvent être divisés schématiquement en trois groupes :

- Externe ou axillaire, le plus important, part du plexus lymphatique péri aréolaire, il est formé de deux gros troncs qui se dirigent en dehors vers le bord inférieur du grand pectoral qu'ils contournent pour pénétrer dans le creux axillaire où ils viennent se terminer dans les ganglions mammaires externes,
- Interne (mammaire interne) qui draine la partie interne de la glande,
- Sus-claviculaire. (Dilhuydy et *al.*, 2001).

IV-4- Nerfs

L'innervation de la glande mammaire provient des nerfs profonds sympathiques et des nerfs superficiels sensitifs fournis par les branches sus claviculaires du plexus cervical et brachial et les rameaux perforants des deuxième et sixième nerfs intercostaux (Rouayroux,1978) s-claviculaire (Dilhuydy et *al.*, 2001)

V-Physiologie du sein

Bien que n'étant pas une partie de l'appareil reproducteur féminin à proprement parler, les glandes mammaires sont considérées comme importantes glandes accessoires. Leur développement est un signe de puberté. En réalité il y a une liaison physiologique entre le développement de ces glandes et le cycle génital, plus précisément sous l'influence des hormones stéroïdiennes ovariennes qui augmentent de manière cyclique (Masson, 1940 ; Schwegler, 2011) (Figure 3) :

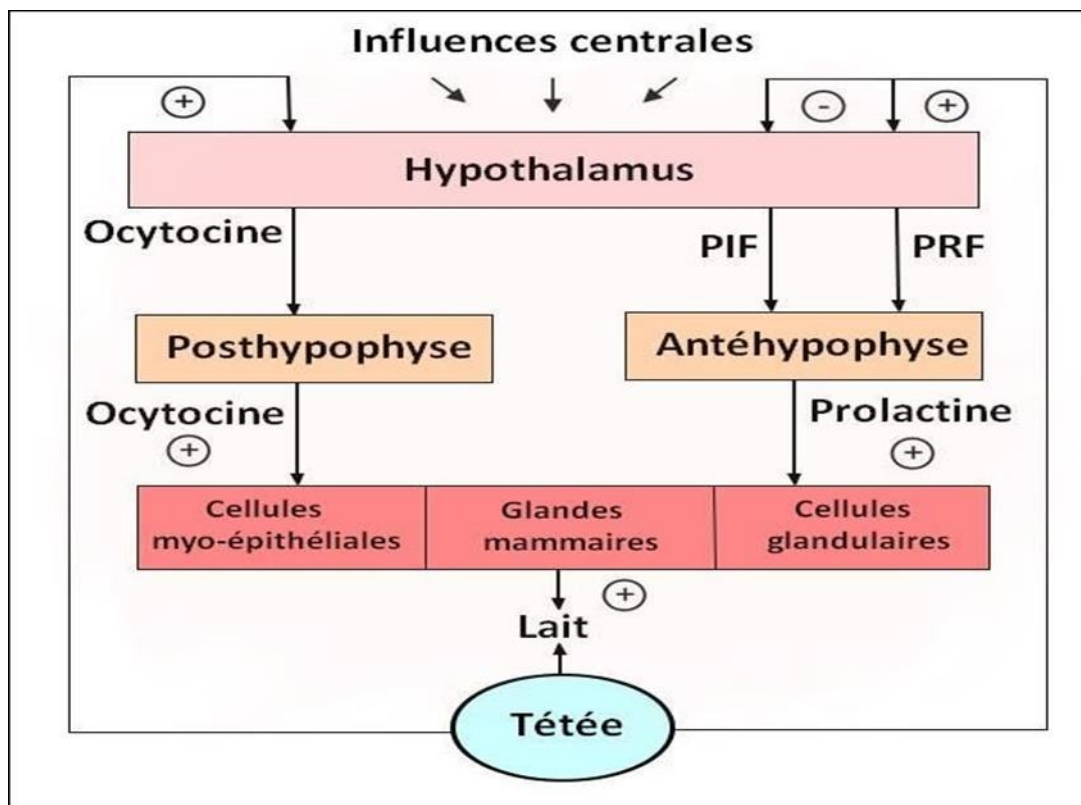


Figure 3 : Schéma représentatif du contrôle hormonal de la lactation (Sherwood, 2011)

- Œstrogènes

Les œstrogènes sont impliqués dans la stimulation de la croissance mammaire à la puberté et pendant la grossesse en stimulant la croissance des canaux et en augmentant les récepteurs à la progestérone (Hansen et *al.*, 2000 ; Russo et *al.*, 2006), sont produits par les ovaires dans la première phase du cycle menstruel, Après l'ovulation la concentration d'œstrogène diminue et le sein revient à sa taille normale. Si une grossesse survient, la concentration d'œstrogène reste élevée pour poursuivre le développement du sein en préparation à l'allaitement. À la ménopause, l'absence d'œstrogène provoque la déshydratation du tissu conjonctif du sein qui perd en élasticité (Bellel et *al.*, 2018)

- Progestérone

C'est une hormone qui fonctionne avec les œstrogènes pour réguler le développement des seins. Elle est sécrétée par les ovaires (corps jaune) pendant la deuxième phase du cycle menstruel et donc après l'ovulation. Le bon fonctionnement des tissus mammaires hypertrophiés par l'œstrogène est maintenu par la progestérone une fois que la concentration de

l'œstrogène diminuée. S'il y a grossesse, la concentration de progestérone restera élevée et contrôlera le développement des tissus glandulaires, favorisant ainsi l'allaitement (Bellel et *al.*, 2018)

- Prolactine

C'est une hormone sécrétée par les cellules lactotropes de l'antéhypophyse. Elle exerce deux effets essentiels, Tout d'abord un effet mammothrope pendant la puberté, la prolactine travaille en association avec les œstrogènes et la progestérone pour assurer le développement des glandes mammaires. Ensuite un effet lactogénique en cas de grossesse et après l'accouchement, en stimulant la production de lait au niveau des lobules mammaires (Bellel et *al.*, 2018)

-Ocytocine

Cette hormone synthétisée par l'hypothalamus et sécrétée par la posthypophyse, et qui agit sur les muscles lisses de l'utérus (endomètre et myomètre) et des glandes mammaires (cellules myoépithéliales). Elle permet l'éjection du lait par les canaux galactophores en provoquant la contraction des cellules myoépithéliales qui entourent les acini.

La stimulation de la prolactine ainsi que l'ocytocine n'est maintenue que s'il y a tétée. Plus le bébé tète, plus l'éjection et la production de lait sont importantes (Sherwood, 2011).



Chapitre 02 :

CANCER DU SEIN

I-Epidémiologie du cancer du sein

Dans nos jours, le cancer du sein occupe le premier rang des cancers chez la femme à travers le monde entier (Bendaoubachir, 2018). Son incidence ne cesse d'augmenter malgré les multiples progrès de la science en matière de diagnostic et de traitements (Belhafiane, 2015). Donc il reste jusqu'à l'heure actuelle un problème de santé publique tant dans les pays développés que dans les pays en développement. Cela à cause de sa fréquence, de sa morbidité et surtout de sa mortalité (Sounlé, 2008)

Ainsi, le risque pour une femme d'être atteinte d'un cancer du sein tout au long de sa vie, est d'environ une femme sur dix (Carol et *al.*, 2016). Chiffre alarmant qui augmente avec l'âge mais qui n'épargne point les femmes jeunes.

Selon l'OMS, l'incidence du cancer du sein est en augmentation quelque soit le pays où il est diagnostiqué avec 1.38 million de nouveaux cas par an dans le monde (OMS, 2016) Son incidence est variable d'un pays à l'autre selon son appartenance au groupe développé ou en voie de développement avec 690.000 nouveau cas pour chaque groupe (Tardivons, 2009).

Le cancer du sein apparaît plus fréquemment dans les pays développés tels que le Canada, les Etats-Unis, l'incidence du cancer du sein dans les pays en voie de développement est très faible. Ainsi, comme nous pouvons le voir sur la figure 8 une américaine a plus de chance de développer un cancer du sein par rapport à une africaine au cours de sa vie (Bicar, 2018) (Figure 4).

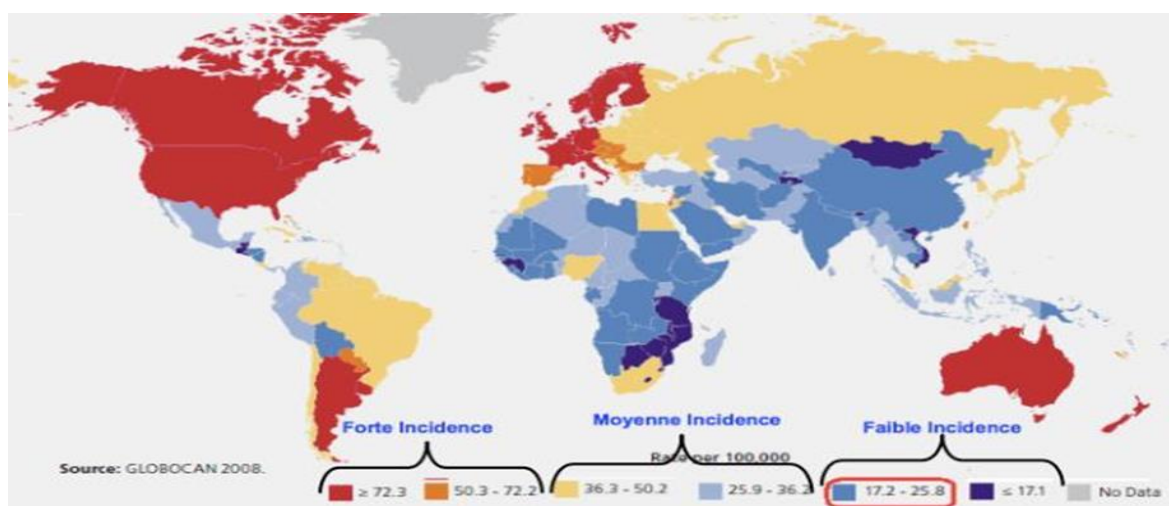


Figure 4 : Répartition du taux d'incidence standardisé du cancer du sein dans le monde (Mahnen et *al.*,2012)

En Algérie, au cours des 25 dernières années, une augmentation significative de l'incidence des principaux types de cancers ont été observés chez les deux sexes (Hamdi et *al.*,2014). Chaque année, 7500 cas de cancer du sein sont enregistrés avec environ 3500 décès enregistrés chaque année (Mahnen et *al.*,2012)

II- Facteurs de risques

Le cancer du sein est une maladie multifactorielle (Barnett et *al.*,2008), Cela signifie que plusieurs facteurs qui induisent l'apparition d'un cancer du sein ne sont pas connues avec détails. Actuellement, Les recherches réalisées dans le monde entier ont permis de montrer que certaines femmes présentant des caractéristiques particulières avaient plus de risques d'être touchés par le cancer du sein que d'autres femmes. Ce que nous appelons « caractéristiques » sont en réalité « les facteurs de risque ».

Les facteurs de risque qui augmentent le risque d'apparition d'un cancer du sein chez une femme sont classés en deux catégories d'abord les facteurs de risque internes puis les facteurs de risque externes (Bicar, 2018).

II-1- Facteurs internes

Sexe : Le simple fait d'être une femme représente le facteur de risque le plus important du cancer du sein. Bien que les hommes puissent également développer ce type de cancer, les femmes sont, toutefois, 100 fois plus susceptibles (Meister et *al.*, 2000).

Âge : l'âge est le facteur de risque le plus important vis-à-vis du cancer du sein (Kelsey et *al.*, 1996), La maladie est rare chez les femmes de moins de 30 ans. Le risque augmente entre 50 et 75 ans près des deux tiers des cancers du sein (Nkondjock et *al.*,2005)

Histoire familiale : L'histoire familiale est associée, de manière régulière, à un risque accru de cancer du sein. Le risque relatif pour toute forme de parenté est d'environ 1,9 et l'excès de risque est plus marqué chez les femmes plus jeunes et lorsque la maladie s'est développée chez une proche parente (mère, fille ou sœur), avant l'âge de 50 ans (Pharoah et *al.*, 1997). Le risque cumulé au cours de la vie d'une femme de développer un cancer du sein sporadique est de 8 à 10% (soit une femme sur 10 ou 12) (Barcnas et *al.*, 2006).

Mutations génétiques : Seul un petit nombre de cancers du sein (environ 5 à 10 %) sont attribuables à une mutation génétique héréditaire. Le gène 1 du cancer du sein (BRCA1) et le gène 2 du cancer du sein (BRCA2) semblent jouer un rôle dans le contrôle de la croissance

des cellules cancéreuses. La mutation les empêche donc de remplir leurs rôles correctement ce qui accroît le risque de développement d'un cancer du sein (Bicar, 2018).

Antécédents personnels de cancer du sein : D'une part, les femmes qui ont déjà eu un cancer du sein ont 3 à 4 fois de risque de développer un autre cancer controlatéral. En effet, certaines femmes ayant présentée un CLIS ou un CCIS risquent d'avantage d'avoir un deuxième cancer du sein. D'autre part, les femmes qui ont déjà été touché par une pathologie mammaire bénigne présentent également un risque. Mais ce dernier dépend du type de lésion (Meister et., *al* 2000).

Période de fertilité : plus le temps d'attente de la première grossesse est long, plus le risque de cancer du sein en préménopause s'élevé (Orgeas et *al.*,2009). Il a été également démontré que l'apparition des premières règles avant l'âge de 12 ans) (Tavaniet *al.*,1999 ; Parsa et *al.*,2009) ou alors la ménopause tardive (après 55 ans) augmente le risque de cancer du sein (Bicar,2018).

Grossesse tardive ou absence de grossesses : L'âge de la première grossesse est un facteur très important indiquant si la personne a plus de chance de développer un cancer du sein ou pas (Bicar,2018). Les femmes qui ont mené au moins une grossesse à terme avant l'âge de 30 ans présentent, en moyenne, un risque de cancer du sein diminué de 25 % par rapport aux femmes nullipares (Layde et *al.*,1989). De plus, les femmes n'ayant jamais eu d'enfant ont un risque plus élevé que celles qui en ont eu un ou plusieurs (Jamin,2011).

Allaitement naturel : L'effet protecteur de l'allaitement sur le risque de cancer du sein semble plus important chez les femmes jeunes que chez les femmes plus âgées (Key et *al.*,2001). D'une manière générale, plus la durée de l'allaitement est longue, plus les femmes sont protégées contre le cancer du sein. Le fondement biologique d'une association inverse entre l'allaitement et le risque de cancer du sein n'est pas entièrement connu. Toutefois, plusieurs mécanismes sont plausibles. La lactation produit des changements hormonaux endogènes, en particulier une réduction d'œstrogènes et une augmentation de la production de prolactine, qui sont supposées diminuer l'exposition cumulative aux œstrogènes chez la femme (Pike et *al.*,1988). Il a été montré que le niveau d'œstrogènes dans le sang des femmes qui allaitent augmente graduellement à partir du dernier accouchement, puis se maintient pendant plusieurs années, avant d'atteindre le niveau que l'on enregistre chez les femmes nullipares (Wrensch et *al.*,1987).

II -2 Facteurs externes

Contraceptifs oraux : Selon une étude la relation entre la contraception orale et le risque de cancer du sein reste controversée. Certaines études suggèrent qu'elle augmenterait légèrement le risque de cancer du sein, tandis que d'autres ont montré une faible association, voire inexistante. Il a même été rapporté que la durée de prise des contraceptifs oraux était peu importante et que le risque de survenue d'un cancer du sein diminuerait de manière significative 10 ans après l'arrêt de leurs utilisations. Toutes ces contradictions laissent à croire que le sujet est encore mal compris (Kamińska et *al.*, 2015).

Obésité : Les femmes en surpoids et/ou obèses et ménopausées ont plus tendance à être diagnostiquée d'un cancer du sein. Ceci serait dû à une production accrue d'œstrogène par le tissu graisseux qui jouerait un rôle dans le développement du cancer du sein. Dans ce sens, un poids élevé à la ménopause entrainerait un excès de tissu graisseux qui secrèterait ainsi une quantité plus importante d'œstrogène (Negri et *al.*, 1997 ; Renehan et *al.*, 2010). En revanche, il est important de souligner qu'aucune étude n'a démontré qu'une perte de poids puisse réduire le risque de cancer du sein (Bicar, 2018).

Étroitement liée à l'obésité, l'absence d'activité physique en plus d'une mauvaise alimentation, en particulier chez les femmes ménopausées, sont également considérés comme des facteurs de risque (Fournier et *al.*, 2008).

Tabac : Le tabagisme ou l'exposition à la fumée secondaire auraient fortement un lien avec le développement d'un cancer du sein. En effet, il a déjà été prouvé que la fumée du tabac est cancérigène. Toutefois, son rôle précis dans la survenue d'un cancer du sein reste incertain. Des études suggèrent que le tabagisme est associé à des taux plus élevés d'hormones sexuelles et donc d'œstrogène, ceci pourrait ainsi expliquer en partie son implication (Key et *al.*, 2011).

Alcool : La consommation excessive ou même modérée d'alcool est associé à un grand risque de survenue d'un cancer du sein. Les recherches actuelles suggèrent que le fait de consommer plus d'un verre par jour augmenterait le risque. Cependant, tout comme pour le tabac, le mécanisme exact de son implication reste incompris mais serait lui aussi associé à des taux plus élevés d'hormones sexuelles (Rinaldi et *al.*, 2006 ; Fournier et *al.*, 2008).

Radiations ionisantes : L'exposition à des radiations ionisantes et l'accumulation de doses à un jeune âge, pour cause de traitement médical (en particulier pour le lymphome de Hodgkin)

ou accident nucléaire, peut augmenter le risque de développer un cancer du sein (Chiquette et *al.*, 2014).

Exposition à des produits chimiques et polluants : De nombreux produits et composés chimiques au quels nous sommes souvent ou tous les temps exposés sont considérés comme cancérogènes : Pesticides, produits de ménages, produits cosmétiques... Certains joueraient un rôle de perturbateurs endocriniens capable de modifier le fonctionnement du système hormonal en interférant avec les œstrogènes (Macon et *al.*, 2013).

III –Processus de la cancérogenèse mammaire

On parlera de cancer lorsque cet équilibre sera rompu par des cellules qui échapperont au mécanisme de régulation du corps humain. En effet, lors de la division cellulaire, certaines cellules filles obtenues peuvent échapper à l'apoptose et au fur et à mesure de l'accumulation des mutations, elles peuvent devenir immortelles et donc cancéreuses (figure 5).

Le cancer consiste donc en une « perte de contrôle « accidentelle » de la régulation des cellules qui aboutit à leur prolifération anarchique ». Cette dernière est causée d'une part par la diminution de l'apoptose et d'autre part, par une activation des oncogènes ainsi qu'une inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs (Russnes et *al.*, 2011).

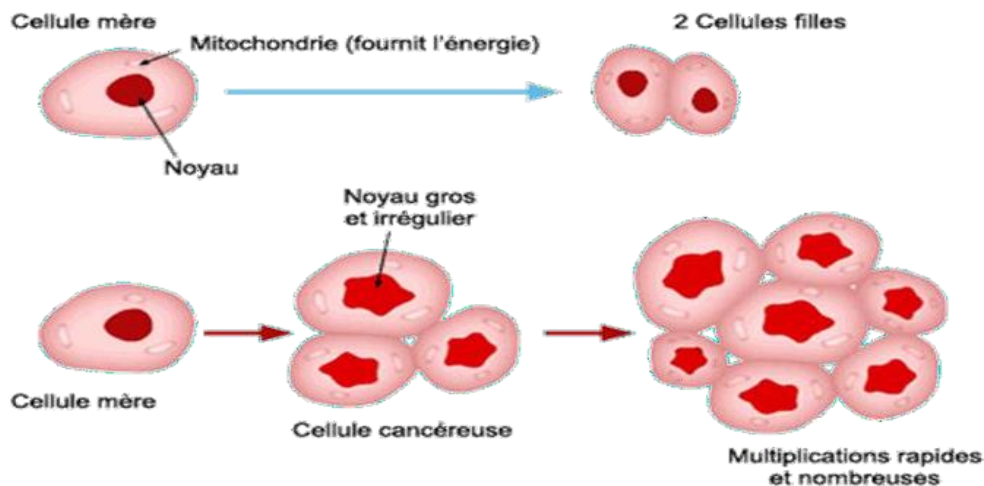


Figure 5 : La transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse (Bicar, 2018)

Les changements dans la structure du génome se produisent à travers les trois stades du développement néoplasique (Simons,1995 ; Pitot,2001 ; Luch,2005) il est possible de les illustrées à la figure (6).

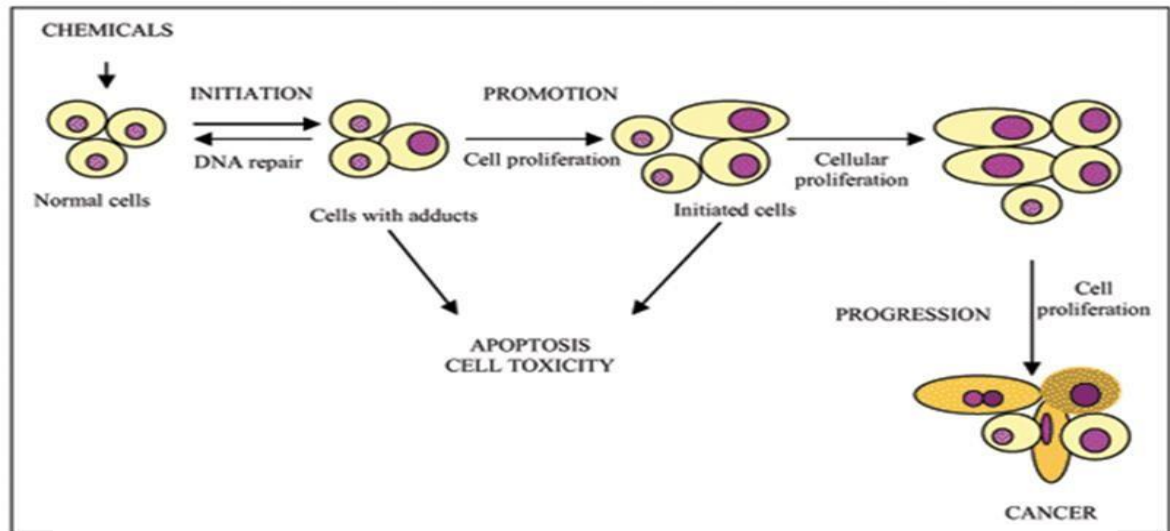


Figure 6 : Processus de cancérisation (Oliveira,2007)

- **Initiation ou l’amorce néoplasique :** Les dommages à l'ADN ont été bien établis comme l'événement qui déclenche la cancérogenèse chimique (Santella et *al.*, 2005), c'est une étape irréversible et rapide et se transmet aux cellules filles (Farber, 1984)
- **Promotion :** Sous l'action des agents promoteurs (alcool, infection, hormones notamment pour le cancer du sein hormono-dépendant) auxquels les cellules initiées sont exposées de façon répétée, les lésions initiées sont entretenues et stabilisées. On a donc en quelque sorte une stimulation des cellules initiées : on parle d'une sélection positive. C'est une étape réversible, après la disparition d'un promoteur une régression de la prolifération cellulaire peut se produire, probablement par apoptose (Oliveira,2007).
- **Progression :** la progression est caractérisée par l'irréversibilité, l'instabilité génétique, une croissance plus rapide, l'invasion, la métastatisation et des changements dans les caractéristiques biochimiques, métaboliques et morphologiques des cellules (Pitot et Dragan., 1991 ; Butterworth et *al.*,1998 ; Loeb,1998 ; Klaunig et *al.*,2000 ;Gutiérrez et *al.*,2001 ; Dixon et *al.*, 2004).

De plus l'angiogénèse leur procure une certaine indépendance puisque qu'en créant de nouveaux vaisseaux, les cellules cancéreuses assurent leurs développements. Elles se nourrissent par ces vaisseaux sanguins (Bicar,2018).

IV- Classification du cancer du sein

Une fois qu'un cancer du sein a été diagnostiqué, il est indispensable d'en déterminer le stade. La stadification est un processus qui permet d'évaluer la gravité du cancer d'un individu en fonction de la taille ainsi que l'étendue de la tumeur (Bellel et *al.*,2018). Ceci permet de prédire l'évolution de la maladie, et de ce fait établir une meilleure stratégie thérapeutique (American Joint Committee on cancer, 2017)

C'est à Pierre Denoix, chirurgien oncologue français, que l'on doit la création du système TNM entre 1943 et 1952 dans le but de créer un langage universel traduisant la situation oncologique et le pronostic d'un patient, selon l'extension anatomique de la tumeur. L'UICC reprit très vite ce système qui repose sur l'évaluation de trois paramètres T, N, et M (Brierley et *al.*,2017)

-La taille de la tumeur (T) : l'évaluation de la taille et de l'étendue de la tumeur primitive indique le degré d'évolution du cancer.

-L'atteinte ou non des ganglions lymphatiques régionaux (N) : si les cellules cancéreuses s'étendent au-delà de la membrane basale leurs premières cibles sont les ganglions lymphatiques axillaires.

-Présence ou non de métastase (M) : les cellules cancéreuses peuvent se développer et se propager dans d'autres parties du corps au-delà du système lymphatique (Sobin et *al.*, 2009)

En outre cette classification peut être établie deux fois, une première fois au stade pré-thérapeutique noté "cTNM" fois avant toute mise en place d'un traitement et une deuxième fois au stade anatomopathologique noté « pTNM » après une intervention chirurgicale et un examen anatomopathologique (Bicar,2018).

Nous pouvons détailler cette classification internationale en interprétant les valeurs que les médecins attribuent pour chacun de ces critères dans le tableau suivant :

Tableau 1 : Classification TNM du cancer du sein. (Adam et *al.*, 2016)

TNM : Tumor Node Metastasis

T : Tumeur primitive :	
TX :	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée.
T0 :	Tumeur cliniquement imperceptible.
Tis :	Carcinome in situ (CCIS, CLIS, ou la maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente).
T1 :	Tumeur ≤2 cm.
T2 :	2 cm < Tumeur ≤5 cm.
T3 :	Tumeur > 5 cm.
T4 :	Tumeur de n'importe quelle taille, avec propagation pariétale (au niveau de la paroi thoracique et de la peau du sein).
N : Ganglions lymphatiques régionaux :	
NX :	Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent être évalués.
N0 :	Absence d'atteinte ganglionnaire régionale détectée
N1 :	<ul style="list-style-type: none"> - Atteinte de 1 à 3 ganglions axillaires. - Atteinte de la chaîne mammaire interne.
N1mi :	0,2 mm < Micro-métastases ≤ 2 mm
N2 :	<ul style="list-style-type: none"> - Atteinte de 4 à 9 ganglions axillaires. - Atteinte de la chaîne mammaire interne avec absence d'atteinte axillaire.
N3 :	<ul style="list-style-type: none"> - Atteinte d'au moins 10 ganglions axillaires. - Atteinte de la chaîne mammaire interne avec atteinte axillaire. - Atteinte du groupe sus claviculaire homolatéral
M : Métastases :	
MX :	Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance.
M0 :	Absence de métastases à distance.
M1 :	Présence de métastase(s) à distance.

Ces 3 critères combinés définissent les différents stades du cancer du sein allant du stade 0 au niveau duquel le cancer se limite uniquement aux canaux et lobules du sein, jusqu'au stade VI où le cancer s'est propagé à d'autres organes du corps (Bellel et *al.*,2018).

Stade 0 : La tumeur reste localisée au niveau du canal où elle a pris naissance (ni invasif, ni métastatique (Bicar,2018). La tumeur est non infiltrante, elle n'a pas dépassé la membrane basale

Stade I : le cancer est invasif mais situé uniquement dans le sein. La taille de la tumeur est inférieure à 2 cm (Chagladourejb,2017) sans atteinte ganglionnaire, sans métastases à distance (Bicar,2018).

Stade II : tumeur ≤ 5 cm avec envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou atteinte des ganglions sentinelles mammaires internes, sans métastases

tumeur > 2 cm, sans atteinte ganglionnaire, sans métastases

Stade III : cancer localement plus avancé. Les tumeurs mesurent plus de 5 cm, ou ont atteint plus de 4 ganglions axillaires atteints (Chagladourejb,2017).

Stade IV : cancer avancé métastatique, propagation dans d'autres organes formant des métastases

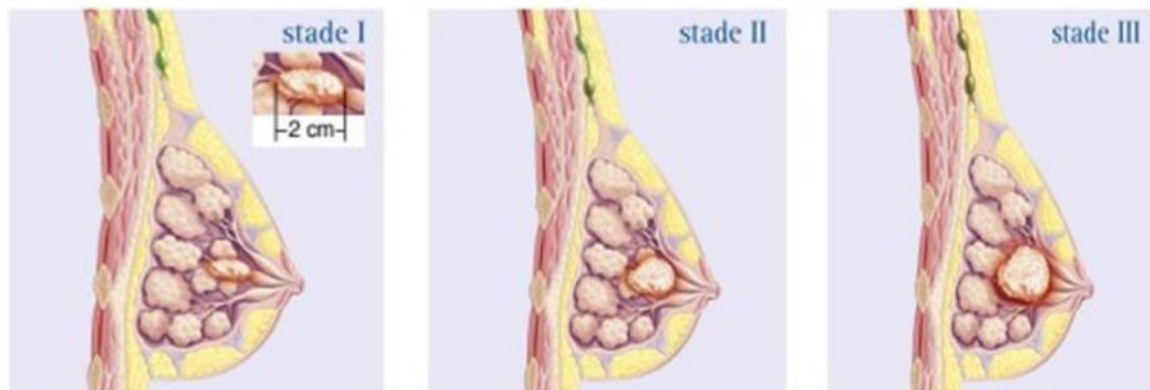


Figure 7 : La différence entre les stades du cancer du sein (Bicar,2018).

Les différentes caractéristiques des stades sont résumées dans le tableau récapitulatif ci-dessous :

Tableau 2 : les stades du cancer du sein (Adam et *al.*, 2016).

Stades	T	N	M
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1	N0	M0
Stade IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
Stade IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stade IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1 ou N2	M0
Stade IIIB	T4	N0, N1, ou N2	M0
Stade IIIC	T4	N3	M0
Stade VI	T4	N0, N1 , N2 ou N3	M1

V- Grades du cancer du sein

Les grades histopronostiques SBR ou EE d'un cancer décrivent le potentiel agressif de la tumeur. Généralement, les cancers de « bas grade » ont tendance à être moins agressifs que les cancers de « haut grade ». Pour identifier le grade d'une tumeur, l'anatomo-pathologiste effectue un prélèvement de la tumeur et se base sur différents critères microscopiques pour définir son grade tels que : l'apparence des cellules cancéreuses par rapport aux cellules

normales, la fréquence à laquelle elles se divisent ainsi que leur caractéristique nucléaire. Ces différents critères permettent de définir 3 grades (Rakha et *al.*, 2010 ; Demmer, 2013).

Après addition des scores de ces trois critères, nous obtenons un total qui permet de donner le grade du cancer du sein de manière générale :

-Le grade I (SBRI) : Tumeur bien différenciée, les cellules cancéreuses sont semblables aux cellules normales, et elles se multiplient peu.

-Le grade II (SBR II) : Tumeur modérément différenciée, les cellules cancéreuses sont légèrement plus grandes que les cellules normales, de forme variable et croissent plus rapidement que les cellules normales.

-Le grade III (SBR III) : Tumeur peu différenciée ou non différenciée, les cellules cancéreuses ont un aspect différent des cellules normales et elles se multiplient rapidement.

VI- Classification histologique

Le cancer du sein représente 95% des tumeurs mammaires. Il peut se développer au niveau de n'importe quelle cellule de la glande mammaire ce qui lui confère un large éventail de types histologiques. La grande majorité proviennent des tissus épithéliaux et sont donc des carcinomes. Ces derniers peuvent être divisés en fonction de leurs caractéristiques d'infiltration des tissus environnants en carcinomes non invasifs (*in Situ*) et en carcinomes invasifs (infiltrant) ainsi que selon le type de cellule qui prolifère soit à partir des canaux galactophores, on parle alors de carcinome canalaire, soit à partir des acini situés dans les lobules, ce sont les carcinomes lobulaires (Sørli et *al.*, 2001 ; Tavassoli, 2003).

VI-1- Carcinome *in situ*

Les carcinomes *in situ* sont définis par une prolifération locale dans la lumière de la glande mammaire soit au niveau des canaux galactophoriques ou des acini. Dépourvus de capacité de métastase, ils ne franchissent pas la lame basale, n'infiltrent pas les tissus conjonctifs sous-jacents, et ne se propagent pas vers les ganglions lymphatiques ou vers d'autres organes. Il existe 02 types (Holland et *al.*, 1994 ; Adam et *al.*, 2016) (Figure 8).

-Le carcinome canalaire *in-situ* (CCIS), se développe à l'intérieur des canaux galactophores et des terminaisons ducto-lobulaires, il n'infiltré pas le tissu conjonctif.

-Le carcinome lobulaire in situ (CLIS), aussi appelé néoplasie lobulaire, il se développe à partir des lobules, il n'infiltré également pas le tissu conjonctif mais peut se propager dans les canaux extra-lobulaires.

En absence de diagnostic et sans traitement adéquat, ce type de carcinome peut poursuivre son développement et devenir alors un carcinome « infiltrant » ayant alors la possibilité d'invasion et de métastase (Schnitt,2003).

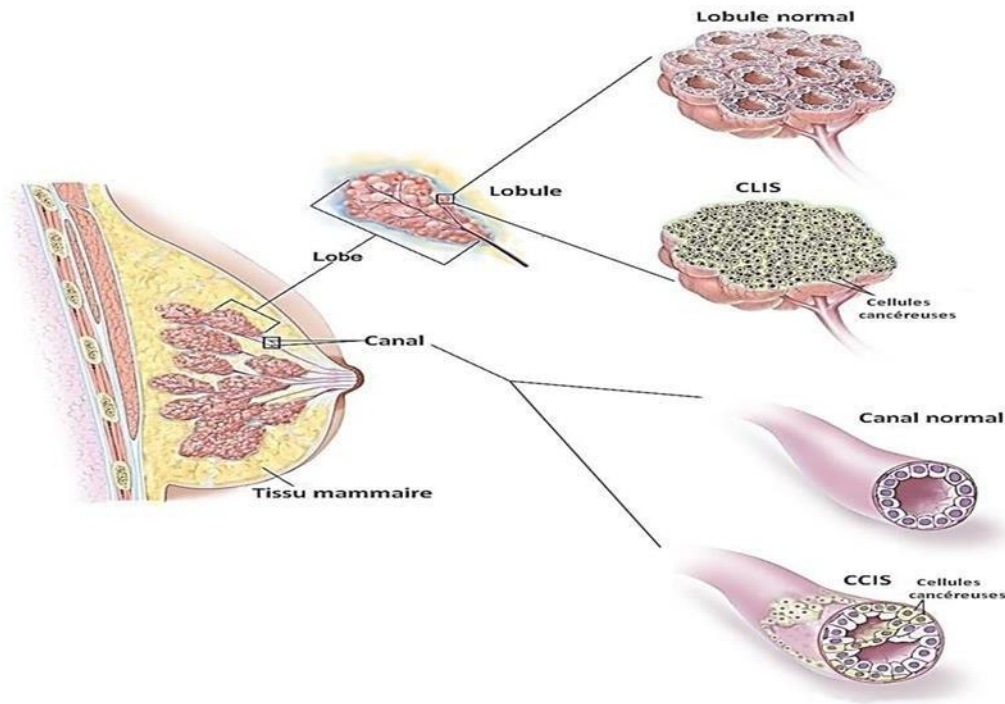


Figure 8 : Représentation schématique d'un CCIS et d'un CLIS (Winslow, 2012).

VI-2-Carcinome infiltrant

Contrairement aux précédents ce type de carcinome se distingue par la capacité des cellules cancéreuses à franchir la lame basale et à envahir ainsi les tissus mammaires environnant. La plupart des cancers du sein sont invasifs. Il existe plusieurs types de cancers infiltrants du sein, chacun avec ses propres caractéristiques (Chiquette et *al.*, 2014 ; Barroso et *al.*,2016).

- **Carcinome canalaire infiltrant (CCI) :** Il représente la forme la plus fréquente (76%). Tout comme le carcinome canalaire in situ, il prend ses origines à partir des canaux galactophores mais à la différence, il finit par envahir les tissus adjacents.

-**Carcinome lobulaire infiltrant (CLI) :** Le carcinome lobulaire invasif est le deuxième sous-type histologique le plus courant de cancer du sein et représente environ 10% de tous les

cancer de sein (Li et *al.*,2003). Tout comme le CLIS, il commence à se développer à partir des lobules pour ensuite se propager dans les tissus mammaires voisins.

VI-3-Autres types de carcinomes infiltrants : (Chiquette et *al.*,2014 ; Bicar,2018)

-Carcinome mucineux : il s'agit des Cellules cancéreuses qui sécrète du mucus, présente 2,4% des cancer, Il touche essentiellement les femmes de 60 à 70 ans.

-Carcinome tubuleux : l'aspect des cellules cancéreuses est tubulaire et de petites structures glandulaires. Présente 1,5% des cancers infiltrats, ce sont les femmes de 55 ans qui sont les plus touchés.

-Carcinome médullaire : (1 % des cancers infiltrant), il s'agit d'un cancer bien délimité constitué de cellules peu différenciées dans un stroma peu abondant. Qui touche surtout les femmes de moins de 50 ans

-Carcinome papillaire : Représente un groupe hétérogène de tumeurs, touche surtout les femmes âgées

VII- Calcification moléculaire

Les premiers études d'expression génique des cancers du sein notamment par (Sorlie et *al.*,2001 ; Perou et *al.*,2005) et ont montré l'hétérogénéité de la maladie ou niveau moléculaire déjà suspectée ou vu des données clinique et histologique, selon la nouvelle taxonomie, cinq sous types majeur de cancer du sein ont été définis comme suit lors de la 13^e conférence international de Saint gallon sur le cancer du sein.

-**Sous type luminal A** : Récepteur oux œstrogènes (RE) et à la progestérone (RP) positifs HER2 négative, Ki -67 faible (<20%). C'est les types le plus commun représente approximativement 50 à 60% des cancer du sein, La prolifération est lente et leur évolution favorable elles sont caractérisées par une forte positivité des récepteurs aux hormones (RH) avec un fort potentiel sensibilité à l'hormonothérapie et un faible chimio-sensibilité.

-**Sous types luminal B** : Les (RE) positifs, les (RP)faible ou négative, HER2 négative KI-67 élève (<20%), représente 10% des tumeur du sein et sont caractérisés par une forte prolifération et un pronostic significativement moins bon que les luminaux.

-**Sous type des tumeurs HER2 positive (HER 2 +)** : Représente environ 15% du sein également divise en 2 sous catégories : tumeur pures HER2+ avec RH négative (non luminal) : HER2 surexprimé et RH absent, et tumeur luminal HER2+ avec RH positif ces

tumeur agressives présentent une forte prolifération et un mauvais pronostic, et sont caractérisées par une forte sensibilité aux thérapies anti-HER2 et aux chimiothérapies, alors que la sensibilité endocrine est faible pour les lumaux.

-Sous type négative (TN) : Les récepteurs hormonaux absent et HER2 négative apparait dans 15 à 20% des cas et est particulièrement agressif avec de forte taux de rechute et un mauvais pronostic ce sous type traité par la chimiothérapie ne dispose pas encore de thérapie spécifique mais plusieurs cibles potentielles figurent donc la liste des gènes surexprimés (kinases, gènes du cycle) ainsi les thérapie ciblées ont permis d'améliorer les taux de survie des sous types HER2 positifs, cependant la chimiothérapie cytotoxique reste un option thérapeutique des cancer TN . Ces derniers font l'objet actuellement d'essais thérapeutiques par immunothérapie.

VIII-Evaluation ganglionnaire

Le drainage lymphatique du cancer du sein se dirige essentiellement vers les ganglions axillaires. La diffusion ganglionnaire axillaire se fait de proche en proche à partir des ganglions

Les plus proches de la tumeur pour ensuite atteindre les ganglions situés sous la veine est donc très lymphophile. L'envahissement ganglionnaire est habituellement considéré comme le plus important des facteurs pronostiques. Sa présence est corrélée à la taille de la tumeur et au grade SBR. D'autres éléments tels que la taille ganglionnaire, l'importance de l'envahissement et la rupture capsulaire sont également discutés (Bendaoubachir,2018).

IX- Symptômes cliniques

Les symptômes du cancer du sein ne sont pas les mêmes pour tous les cancers du sein et dépendent beaucoup de la vitesse de multiplication des cellules cancéreuses, mais aussi des facteurs personnels de l'individu touché (Bicar,2018).

Le cancer du sein peut survenir à tout âge. C'est pourquoi la connaissance des symptômes est essentielle pour détecter la maladie le plus tôt possible. Ce type de cancer peut se manifester par différents symptômes variant d'un individu à l'autre (Doru,2017) :

-Apparition d'une masse au niveau du sein ou sous les aisselles : C'est le symptôme le plus fréquent du cancer du sein, il est accompagné d'un gonflement mammaire. La masse peut être dure, indolore ou sensible, de forme irrégulière, mobile ou bien immobile, et généralement

sans douleurs. La présence de plusieurs petites masses dures sous les aisselles peut parfois indiquer que le cancer s'est propagé dans les ganglions lymphatiques (Huizen,2016).

-Modifications de la pigmentation et de la texture de la peau du sein : Ils comprennent un plissement de la peau, une éruption cutanée, un épaissement, un aspect capitonné (peau d'oranges), une coloration anormale, ainsi qu'une rougeur et une enflure au niveau du sein, du mamelon ou de l'aréole (Ferreira, 2017).

-Rétraction du mamelon : Un mamelon rétracté est un mamelon qui a changé de position, il est généralement tiré vers l'intérieur. Dans le cas du cancer du sein cette rétraction est irréversible même après stimulation (Doru,2017).

-Écoulement mammaire : L'écoulement mammaire pathologique peut être un signe précoce du cancer du sein. Il est unilatéral affectant un seul mamelon et est généralement soit sanglant soit clair contrairement aux écoulements blancs laiteux qui ne sont pas préoccupants (Parthasarathy, Rathnam,2012).

En plus de ces signes caractéristiques du cancer du sein précoce, d'autres symptômes peuvent également être observés chez les individus atteints d'un cancer du sein métastatique. Ces symptômes apparaissent lorsque les cellules cancéreuses se propagent dans d'autres parties du corps au-delà des ganglions lymphatiques du sein et des aisselles. Ces signes tardifs incluent, une perte d'appétit conduisant éventuellement à une perte de poids, des douleurs osseuses (métastase osseuse), un essoufflement et une toux (métastase pulmonaire), des maux de tête (métastase cérébrale), des nausées, ainsi qu'un ictère (Doru,2017 ; Bicar,2018).

X- Diagnostic de cancer du sein

Le diagnostic de malignité est établi grâce à la concordance de trois éléments : la clinique, la mammographie couplée à l'échographie et la cytologie voire histologie (Brahimi,2014)

X-1 Diagnostic clinique

Il reste l'étape essentielle puisque la précocité du diagnostic améliore le pronostic de ces cancers

- L'interrogatoire : il s'agit d'une enquête classique sur l'histoire personnelle de la malade, permettant d'identifier les antécédents personnels et/ou familiaux de cancer et plus particulièrement du cancer du sein des patientes, une inspection visuelle ainsi qu'une palpation des deux seins, de la région axillaire et sus-claviculaire (Le corgne, 2016).

- Examen clinique se fait en position assise et couchée il comporte l'examen des seins quadrant par quadrant ainsi que celui des aires ganglionnaires axillaires et sus-claviculaire, en notant toute anomalie ou modification. Il faut terminer l'examen des seins par un examen général des autres appareils en particulier les os, les poumons et le foie.

X-2- Examens complémentaires

- La mammographie : est l'examen radiologique de base qui permet d'analyser la structure mammaire. Elle est indiquée devant toute anomalie clinique détectée après un examen clinique (Hamadi et *al.*,2018). C'est l'examen d'imagerie de référence en sénologie pour le diagnostic du cancer du sein, et peut également apporter des informations supplémentaires sur les autres tissus entourant le sein ou sur le sein controlatéral (Richard et *al.*, 2003).

- L'échographie complémentaire : une exploration complémentaire, simple, fiable, rapide, non irradiant et donc non invasif (Bicar,2018). Elle complète les renseignements fournis par la mammographie, ses principales applications dans le cancer du sein sont l'analyse des ganglions axillaires suspects et le suivi sous traitement néo-adjuvant. Elle est utile dans le staging des cancers du sein (Brahimi,2014).

-IRM : Il s'agit d'un examen non-irradiant qui est utilisé en seconde intention dans le cas où la mammographie et l'échographie ne suffisent pas à diagnostiquer un cancer du sein (Bicar,2018) Toutefois, en raison de sa sensibilité élevée, elle permet la distinction entre une tumeur bénigne et une tumeur maligne ainsi que la confirmation de la taille et de l'étendue d'une tumeur (Menezes et *al.*, 2014).

- Le scanner : ne présente aucune indication pour le diagnostic de la lésion elle-même il est utilisé pour le dépistage des métastases au niveau des poumons, du foie du cerveau des os (Brahimi,2014).

-la galactotrophie : c'est une mammographie spéciale avec l'opacification du galactophore par un produit iodé. Elle indique devant tout écoulement uni-orificiel spontané ou provoqué. L'intérêt essentiel est le repérage pré-chirurgical du secteur draine par le galactophore dans sa topographie et son étendue (Andrieu et *al.*,1997).

-PET-scan : elle est principalement utilisée pour découvrir les foyers métastatiques indétectables par les autres techniques quelle que soit leur localisation, et permet d'établir le statut des ganglions axillaires pour établir le stade en préopératoire, en revanche le PET-scan peut faillir à détecter les lésions de bas grade et les tumeurs de taille inférieure 5cm (Monge,2006).

-Les prélèvements biopsiques : Nous avons vu précédemment que la plupart des techniques de diagnostic du cancer du sein ne sont pas à elles-mêmes suffisantes pour confirmer la présence d'une tumeur. Pour cela l'examen histologique ou cytologique est indispensable pour confirmer le diagnostic. La ponction aspiration d'une tumeur mammaire peut être réalisée de façon simple et rapide de même une adénopathie axillaire peut être également ponctionnée. Actuellement, on a recours à une biopsie aspiration à la grosse aiguille ou microbiopsie pistolet automatique, calibre 14 ou 16 G. Ces dernières permettent une étude histologique de la tumeur avant tout traitement et la gradée selon la classification SBR aussi le dosage des récepteurs hormonaux et de la surexpression de l'oncogène HER 2 (Brahimi,2014).

XI-Modalités thérapeutiques

Le traitement des cancers du sein vise à obtenir la plus grande probabilité de guérison ou la plus longue survie sans rechute, avec un préjudice fonctionnel esthétique, une qualité de vie ; et à un coût financier le plus réduit possibles. Les moyens de traitements sont organisés en 4 grands axes : la chirurgie, l'hormonothérapie, la chimiothérapie et la radiothérapie (Sounlé,2008). Le choix dépendra du stade de la maladie, du type et de la taille de la tumeur, où elle s'est propagée (si elle s'est propagée), de la santé générale de la patiente, ainsi que de ses préférences personnelles (Bellel et *al.*,2018).

XI-1-Chirurgie

Les principaux moyens de traitement du cancer du sein local et régional restent l'intervention chirurgicale. Dans ce sens, selon le stade et le type de la tumeur, une tumorectomie ou une mastectomie est effectuée pour s'assurer que toute la tumeur a disparue

- Une mastectomie (ablation du sein) qui est soit total (ablation des tissus du sein, d'une partie de la peau et du memlon), soit radicale modifiée (ablation en plus des ganglions axillaires), soit radicale (ablation en plus des muscles de la poitrine et de certains nerf) (Monge et *al.*, 2006 ; Sharma et *al.*, 2010).

- Une tumorectomie : réalisée au large de la tumeur, avec des marges d'exérèse macroscopiques saines qui sont fonction de la taille de la tumeur et surtout de son siège dans le sein, Il est devenu le traitement de référence pour les tumeurs de moins de 2 cm ou plus, si le volume du sein le permet et cela sans préjudice esthétique, ainsi que les foyers de micro calcifications limités à 3 cm (Fitzal et *al.*, 2006).

- Le curage axillaire : L'envahissement ganglionnaire garde une valeur significative absolue sur la survie. La réalisation d'un curage axillaire (ou plus récemment du ganglion sentinelle, tumeur de petite taille 15 à 20 mm) doit être systématique pour toutes les tumeurs infiltrantes du sein, car il participe au contrôle local de la maladie. Il se fait d'abord au niveau axillaire ensuite mammaire interne puis sus claviculaire fait exceptionnellement (Salmon, 2004).

La technique du ganglion sentinelle est la recherche et prélèvement du ou des premiers ganglions drainant la tumeur primitive avec pour rechercher une atteinte métastatique axillaire et éviter le curage axillaire si ganglion sentinelle est négatif (Porée et *al.*, 2010).

XI-2- Radiothérapie

Avec la chirurgie, la radiothérapie est le traitement le plus répandu pour le cancer du sein (Puddu et *al.*, 2005). L'objectif principal de la radiothérapie est de réduire le risque de rechute tumorale mammaire et pariétale ou ganglionnaire locorégional, elle consiste en l'utilisation des radiations pour détruire les cellules cancéreuses en ciblant la tumeur ou le site tumoral post-opératoire. La dose de rayonnement doit être suffisamment forte pour assurer l'élimination des cellules cancéreuses et les traitements sont généralement effectués cinq jours par semaine pendant 15 minutes sur une période de cinq à sept semaines (Cuzick, 2005 ; Sharma et *al.*, 2010).

XI-3- Chimiothérapie

Initialement, la chimiothérapie était réservée au traitement palliatif, en particulier des formes métastatiques. Aujourd'hui elle est très souvent utilisée dans des formes beaucoup moins avancées et de façon curative (Shet et *al.*, 2007).

La chimiothérapie est un traitement qui consiste en l'utilisation de substances chimiques anticancéreuses permettant de stopper la croissance des cellules cancéreuses en bloquant leur division ou en provoquant leur mort par apoptose. Il est souvent administré par cycle; traitement pendant une certaine période de temps, suivie d'une période de récupération, puis d'un autre traitement. La chimiothérapie est considérée comme un traitement à part entière mais peut être combiné à d'autres traitements comme la radiothérapie ou la chirurgie. En effet, une chimiothérapie peut être effectuée avant la chirurgie pour rétrécir la tumeur et permettre ainsi une chirurgie mammaire conservatrice plutôt qu'une mastectomie ou être administrée

après la chirurgie pour éliminer d'éventuel résidus de la tumeur et diminuer ainsi les risques de récurrence (Sharma et *al.*, 2010 ; Chiquette et *al.*, 2014).

La chimiothérapie peut être néo-adjuvante, elle est indiquée en cas de poussée évolutive pour toutes les équipes. Dans les autres cas, l'objectif est de pouvoir réaliser un traitement conservateur chez des patientes présentant des lésions de plus de 30 mm qui pourraient conduire alors à une mastectomie d'emblée. La chimiothérapie peut être palliative, elle est indiquée en cas de métastase (Thompson et *al.*, 2012).

La chimiothérapie peut être adjuvante ; réservée qu'aux lésions invasives. Dans les cas suivants, son indication est consensuelle : lésions invasives de plus de 20 mm, SBR III, âge inférieur à 35 ans, récepteurs hormonaux négatifs, présence d'embolies tumorales lymphatiques et les lésions avec envahissement ganglionnaire (Crozier et *al.*, 2014).

XI-4-Hormonothérapie

L'hormonothérapie reste un élément-clé dans l'approche thérapeutique du cancer du sein hormono-dépendant. En situation adjuvante, cinq ans d'hormonothérapie ont pu baisser de manière significative les taux de rechutes et de mortalité. Le tamoxifène est la molécule de choix chez la femme préménopausée, tandis que les inhibiteurs de l'aromatase sont de plus en plus utilisés chez la femme ménopausée. (Odermatt et *al.*, 2013). Les hormones stéroïdiennes féminines sont capables de stimuler la croissance de cellules cancéreuses qui possèdent leurs récepteurs spécifiques (récepteurs des œstrogènes ou progestérones). C'est pour cela que certains cancers du sein peuvent être hormono-dépendants.

Schématiquement, on peut agir sur le cancer du sein par quatre voies :

- la suppression des sécrétions ovariennes est aujourd'hui rarement obtenue par chirurgie ou radiothérapie mais le plus souvent par utilisation d'agonistes de la LH-RH (Bendaoud,2018).

- Anti-œstrogène : Le tamoxifène, modulateur sélectif des récepteurs des œstrogènes, est le traitement de référence des femmes non ménopausées

- Les inhibiteurs de l'aromatase : L'aromatase est l'enzyme responsable de la conversion des précurseurs stéroïdiens sexuels en œstrogène. Les inhibiteurs de l'aromatase (IA) inhibent puissamment la conversion des précurseurs surrenaliens en œstrogène au niveau des tissus périphériques. Les molécules commercialisées sont les suivantes : (Geffroy,2010).

- ANASTROZOLE (ANA) 1mg/J.
- LETROZOLE (LET) 2,5mg/j.
- EXEMESTANE (EXE) 25mg/j.

Chez les femmes ménopausées les inhibiteurs de l'aromatase ont démontré leur supériorité sur le tamoxifène en terme de survies globale et sans rechute. (Coates et *al.*,2007 ; Forbes et *al.*,2008).

Le traitement diminue le risque de rechute mammaire ipsilatérale, le développement d'un cancer du sein controlatéral et le risque de métastatisation à distance (Odermatt et *al.*, 2013).

XI-5 Thérapie ciblée

Cette classe de médicament appelé « médicament sélectif » agira au niveau d'une cible précise de la cellule cancéreuse (récepteur, protéine...) et évitera donc de détruire les cellules saines (Bicar,2018)

Les thérapies ciblées connaissent un véritable essor depuis ces 10 dernières années. Actuellement peu de thérapies ciblées amènent à la guérison mais beaucoup permettent une amélioration de la survie sans progression chez les patientes en phase métastatique (Belhafiane,2015)

Le schéma de Hanahan et Weinberg permet de classer ces différentes thérapies ciblées et de souligner la diversité des mécanismes oncogéniques.

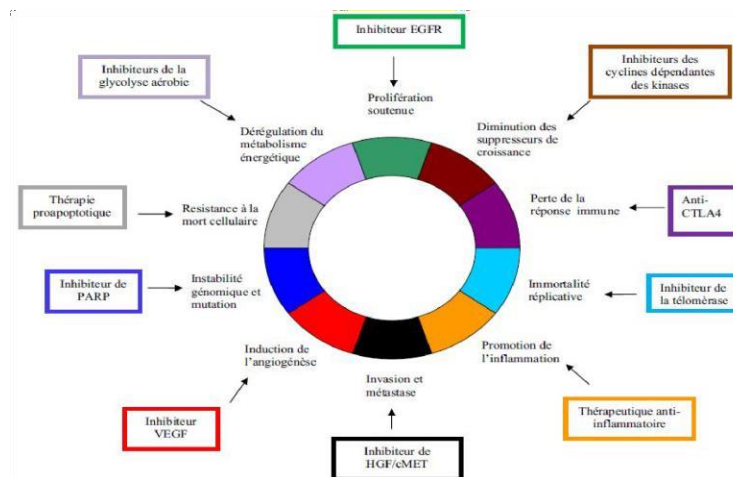


Figure 9 : Mécanismes de la carcinogenèse et thérapies ciblées (Hanahan et *al.*,2011)



CHAPITRE 3 :

IMPACT DU CANCER DU SEIN SUR L'INFERTILITE FEMININE

Concevoir un enfant après un cancer fait partie aujourd'hui des questions que se posent fréquemment les couples concernés, quel que soit le cancer dont ils sont atteints (This,2008) Depuis une vingtaine d'années, les avancées des traitements oncologiques ont permis d'améliorer significativement la survie des patientes atteintes d'un cancer (DeSantis et *al.*,2014).

Tout d'abord, l'infertilité est définie comme l'absence de conception après un an en l'absence de contraception. Le risque d'infertilité est lié à différents facteurs dont les principaux sont l'âge, la dose et le type de chimiothérapie. L'aménorrhée et surtout la reprise des cycles sont le plus souvent étudiées mais il est important de souligner qu'un cycle menstruel régulier n'est pas synonyme de fertilité tout comme des cycles irréguliers ou une aménorrhée n'impliquent pas toujours une infertilité (Lutchman et *al.*,2005) L'âge est le facteur prédictif le plus important ACI, les femmes de plus de 40 ans ayant un risque jusqu'à cinq fois plus important que les femmes plus jeunes (Tham et *al.*,2007) Cependant, les très jeunes femmes (< 30 ans) ne sont pas à l'abri d'une ACI avec un taux retrouvé à 41 % (Swain et *al.*,2009).

I-Impacts des traitements néo/adjuvants sur la fonction ovarienne

Le développement de l'ovaire humain est caractérisé par un pic de cellules germinales obtenu durant la période anténatale avec 5 millions de follicules primordiaux à 5 mois de vie in utero. À la naissance 80 % de ces ovocytes ont été perdus et seuls 300 000 à 500 000 de ces cellules restent disponibles à la puberté. Ainsi 400 à 500 ovocytes seront candidats à l'ovulation au cours des 35 à 40 ans qui marqueront la vie reproductive féminine, les autres cellules germinales étant détruites. Parallèlement, avec le vieillissement ovarien, le potentiel de fertilité va diminuer en rapport avec une altération qualitative des ovocytes en particulier après l'âge de 35 ans (Faddy et *al.*,1992).

La baisse de la fertilité induite par la chimiothérapie passe par la toxicité ovarienne, la chimiothérapie n'induisant pas d'anomalie au niveau utérin (Critchley et *al.*,2005), ni hypophysaire. L'unité fonctionnelle ovarienne est constituée de cellules produisant des hormones sexuelles stéroïdiennes (cellules de la granulosa, cellules thécales) et de cellules germinales destinées à devenir des ovocytes. Étant donné l'interdépendance entre ces deux types cellulaires, les altérations touchant soit les cellules endocrines, soit les cellules germinales pourront être responsables à la fois de la perte de la fonction endocrine et de la fonction reproductive (Sklar,1999 ; Sklar,2005).

Les traitements anticancéreux, et particulièrement les chimiothérapies, ont une toxicité pouvant induire une ménopause précoce par la diminution du stock des follicules primordiaux par la destruction des follicules en croissance et des follicules primordiaux (Minton et *al.*,2002).

La chimiothérapie provoque fréquemment pendant son administration une insuffisance ovarienne qui se manifeste par des bouffées de chaleur ainsi que les autres symptômes du syndrome climatérique (Mom et *al.*,2006 ; Tchen et *al.*,2003). Elle peut s'avérer transitoire ou persister.

À long terme, la ménopause précoce augmente les risques d'ostéoporose, de maladies cardiovasculaires, de troubles de la sexualité et de dégradation de la qualité de vie. (Schover, et *al.*,2008).

La traduction de l'altération de la fonction ovarienne est variable, allant de l'irrégularité menstruelle, l'aménorrhée transitoire, l'infertilité jusqu'à l'insuffisance ovarienne prématurée (Lutchman et *al.*,2005).

L'aménorrhée induite par chimiothérapie fluctue entre 10 à 90 % selon les auteurs, compte tenu des différences en termes de définition même d'aménorrhée, de population étudiée, de protocoles de chimiothérapie et de durée de suivi (Walshe et *al.*,2006). Elle est variable dans le temps avec une possibilité de reprise de cycles menstruels dans un second temps.

L'impact de cette toxicité sur la fertilité est à ce jour assez mal évalué car la plupart des études utilisent l'incidence de l'aménorrhée observée après traitement comme marqueur de fertilité. On utilise désormais les marqueurs de la réserve ovarienne : FSH, inhibine B, estradiol et AMH, associés à un compte des follicules antraux par échographie ce qui permettrait une évaluation plus objective de la fertilité (Hansen et *al.*,2011), Mais ces explorations : doivent être également réalisées avant le traitement par chimiothérapie ; et ne permettent pas de pouvoir prédire avec précision quelle sera la fertilité d'une patiente après chimiothérapie. L'étude OBAMA qui a montré que le taux d'AMH pouvait remonter après chimiothérapie même lorsqu'il a été indétectable à un moment donné, et surtout qu'une AMH indétectable après chimiothérapie n'excluait pas la possibilité d'une grossesse spontanée (Hamy et *al.*,2014).

La chimiothérapie a une action gonadotoxique par apoptose des follicules primordiaux. L'atteinte est variable selon plusieurs paramètres désormais connus :

- l'âge de la patiente au moment du traitement, facteur primordial : de façon physiologique, la quantité de follicules ovariens diminue après 35 ans, ainsi le taux le plus élevé d'aménorrhées chimio-induites est décrit chez les patientes de plus de 40 ans. D'après Stearns et al, avec le protocole FEC, le plus utilisé en France, 10 à 25% des patientes de moins de 40 ans sont en ménopause précoce contre 90% dans le groupe des plus de 40 ans (Stearns et *al.*,2006)
- l'âge de la patiente au moment du traitement, facteur aggravant. L'atteinte ovarienne augmente avec l'âge, comme l'atteste l'essai NSASBP B-30 avec un taux de reprise de cycles de 45,3 % avant 40 ans, 10,9 % entre 40 et 50 ans, et de 3,2 % au-delà (Swain et *al.*,2009)
- le type de cytotoxique utilisé : chaque agent a une toxicité différente sur la réserve ovarienne. Chez les patientes de moins de 40 ans, le taux d'aménorrhée post traitement est de 18-61% en cas d'utilisation de cyclophosphamide, de 30 à 60% avec les anthracyclines et de 15% après administration séquentielle d'une anthracycline et d'un taxane (Walshe,2006 ; Han et *al.*,2009).
- la durée du traitement et la dose cumulée : Plus la dose cumulée est importante plus la fertilité est altérée. En effet, 10% des aménorrhées sont induites pour une cure de cyclophosphamide (protocole CMF), contre 33 et 61% pour les patientes jeunes recevant 6 et 12 mois, respectivement, du même traitement (Goldhirsch et *al.*,1990 ; Minton et *al.*,2002)

II-Mécanismes

Deux mécanismes de toxicité sont décrits par Familiari et al : un mécanisme aigu entraînant une perte du nombre d'ovocyte et un mécanisme sur le long terme de dystrophie des follicules restants qui pourrait les mener vers l'atrésie et par conséquent, pour la femme vers une diminution de la période de fertilité (Familiari et *al.*,1993).

Une étude *in vitro* a suggéré que la chimiothérapie induisait l'apoptose dans les cellules de la granulosa ce qui avait pour conséquence de mener à une diminution du stock en follicules et de rendre ces follicules primordiaux dystrophiques. Cependant les études menées n'ont pas été confirmées par des études sur l'homme (Meirow,2000).

II- 1-Voie de l'apoptose

Une autre étude (Perez et *al.*,1997) *in vitro* et *in vivo* sur des modèles murins, a proposé 3 voies d'inactivation de l'apoptose rendant la cellule ovocytaire résistante à la chimiothérapie : la voie de la sphingosine-1-phosphatase (médiateur lipidique qui bloque l'entrée en apoptose

des ovocytes), l'inactivation de la voie Bax (gène promoteur de l'apoptose), l'inactivation de la voie des caspases (protéases responsables de mort intra-cellulaire) (Calvo,2016).

II-2-Voie vasculaire et fibrotique

Une étude de (Meirow et *al.*,2007) a également montré, sur des cortex ovariens de femmes jeunes ayant conservé une fonction ovarienne malgré un traitement par chimiothérapie antérieur, des dommages des vaisseaux corticaux accompagnés d'une néo-vascularisation, ainsi qu'une fibrose avec disparition des follicules, semblables aux anomalies trouvées dans des cortex ovariens de femmes plus âgées n'ayant pas été traitées par chimiothérapie.

III- Impact de l'hormonothérapie

Le tamoxifène en l'absence de contre-indications, le tamoxifène est l'hormonothérapie de référence pour les femmes jeunes présentant une tumeur hormonosensible, même lorsque cette dernière présente une surexpression ou une amplification d'HER2 (Parton,2008) Les répercussions du tamoxifène sur la fonction ovarienne varient selon l'âge de la patiente, la réserve folliculaire, l'administration préalable d'une chimiothérapie et la durée de la prescription. En l'absence de chimiothérapie, lorsque le tamoxifène est prescrit à des femmes jeunes, il se comporte comme un inducteur de l'ovulation, pouvant conduire à une augmentation parfois considérable des œstrogènes circulants et aboutir à l'apparition de kystes ovariens, au développement de fibromes utérins ou à la reviviscence d'une endométriose. En début de traitement, les cycles menstruels sont généralement maintenus, avec toutefois des irrégularités. L'administration prolongée de tamoxifène provoque une aménorrhée dans 25 à 30 % des cas, en raison d'un effet anti-œstrogénique central (Patrek et *al.*,2006) Cette aménorrhée est le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement. Les répercussions ovariennes du tamoxifène administré à l'issue d'une chimiothérapie sont moins bien connues et plus controversées. Quoique quelques études n'aient pas retrouvé d'impact ovarien du tamoxifène, la plupart ont montré une augmentation de la fréquence de l'aménorrhée (Han et *al.*,2009 ; Sverrisdottir et *al.*, 2009).

IV- Préservation des capacités de la reproduction

La préservation de la fertilité est une question importante qui doit être prise en compte et discutée dans la prise en charge initiale de ces patientes. D'après Thewes et al, la plupart des femmes en âge de procréer traitées pour un cancer du sein considéraient que l'information qu'elles avaient reçu concernant le risque de ménopause précoce et l'impact de la maladie sur

leur fertilité était insuffisante ou inadéquate (Thewes et *al.*,2003). Elles estimaient que cette information devrait être effectuée au moment du choix du traitement, puis renouvelée à chaque étape de la maladie. La consultation en Médecine et Biologie de la reproduction avant tout traitement doit être systématiquement proposée, s'inscrivant dans la prise en charge personnalisée de ces patientes ; ce d'autant que cette prise en charge précoce permettrait d'augmenter les chances de grossesse ultérieure sans pour autant retarder la prise en charge du cancer du sein (Lee et *al.*,2010).

V- Evaluation de la patiente avant préservation de fertilité

La consultation d'oncofertilité doit commencer par une évaluation clinique et paraclinique de la patiente pour juger de la faisabilité des différentes techniques de PF. En effet, la patiente doit être stable cliniquement et avoir un bilan général autorisant la réalisation des gestes parfois invasifs requis en PF. Le bilan doit comprendre aussi :

Les nouveaux marqueurs d'altération de la fonction ovarienne : La réserve folliculaire ovarienne correspond à la totalité de follicules présents dans les ovaires à un âge donné de la femme. Elle est caractérisée par la présence de follicules à différentes phases de développement allant du stade primordial jusqu'au stade antral (Gougeon,1996). La notion de réserve folliculaire est d'autant plus importante qu'elle est associée à la fertilité ovarienne (Reuss et *al.*,1996). Du point de vue clinique, la quantification précise de la réserve ovarienne est une tâche pratiquement impossible qui devrait faire appel au comptage histologique de la totalité des follicules. Afin de pallier cette limite, l'évaluation du rapport entre certaines hormones hypophysaires (FSH et LH) et ovariennes (œstradiol, inhibine B) a été initialement proposée. Ces tests se focalisent sur certains aspects fonctionnels et morphologiques d'une petite fraction de la réserve totale de follicules, les follicules antraux de petite taille

Le compte folliculaire antral : En début de phase folliculaire, les follicules dotés d'un antrum et mesurant de 2 à 9 mm sont aisément visibles par échographie vaginale (Reuss et *al.*,1996 ; Chang et *al.*,1998) ,Leur quantité semble être directement corrélée au nombre de follicules aptes à répondre à la FSH lors de la stimulation ovarienne et décline avec le vieillissement de la femme(Gougeon.,1996 ; Chang et *al.*,1998). De nos jours, le compte folliculaire antral est utilisé comme un des examens de référence pour l'évaluation du degré de vieillissement ovarien.

D'un point de vue clinique, il existe au moins trois raisons pour considérer l'AMH comme un marqueur différent des paramètres hormonaux mentionnés précédemment :

1. La première résulte du fait que cette hormone est produite par les follicules depuis le stade primaire (Bancsi et *al.*,2002 ; Beckers et *al.*,2002). Jusqu'au stade antral jusqu'à une taille comprise entre 2 et 4 mm chez la femme (Baarends et *al.*,1995). Donc, le nombre de follicules qui synthétisent de l'AMH est plus important que celui qui produit de l'inhibine B.

2. La seconde raison repose sur des observations suggérant que cette molécule n'est pas régulée par FSH chez la femme. La production d'AMH par les follicules au stade de croissance basale (< 2 mm), dont le développement est peu dépendant de FSH, peut en effet suggérer que la production de cette molécule n'est pas stimulée par FSH. (Münsterberg et *al.*,1991). En outre, chez un groupe de femmes ayant reçu, en début de phase folliculaire, de la FSH exogène, aucune variation significative des concentrations d'AMH n'a été observée (Durlinger et *al.*,2002 ; Weenen et *al.*,2004)

3-Probablement parce que l'AMH est produite par plusieurs stades folliculaires à la fois, ses concentrations sanguines restent relativement stables au cours du cycle menstruel (Rey et *al.*,1999 ; La Marca et *al.*,2004). Il est donc possible que la production d'AMH par les follicules non dominants masque la diminution des concentrations circulantes d'AMH que l'on devrait observer pendant la phase finale de la folliculogénèse, ce qui n'est pas le cas de la stimulation ovarienne (Hehenkamp et *al.*,2006)

une fois l'évaluation faite, les différentes techniques de PF disponibles seront discutées.

VI- Description des différentes techniques de préservation de la fertilité

VI-1-Analogues de la GnRH

La GnRH est un décapeptide synthétisé dans les neurones des noyaux arqués de l'hypothalamus ventromédian, et libéré dans la circulation porte hypothalamo-hypophysaire. secrété de façon pulsatile chez la femme adulte et responsable de la sécrétion hypophysaire des gonadotrophines.

Le développement des premiers analogues agonistes dès 1971 dans le but de protéger les ovaires de l'effet délétère des traitements gonadotoxiques ces derniers sont des drogues freinant l'axe hypothalamo-hypophysaire, ils stoppent la fonction ovarienne. Les actions positives relatées dans la littérature seraient la diminution du taux d'œstrogènes entraînant une diminution de la vascularisation utéro-ovarienne, la diminution du nombre de follicules antraux entrant en croissance par la diminution de la FSH, la protection des cellules germinales ovariennes, une action anti-apoptotique par l'effet propre de l'agoniste sur l'ovaire

par sa régulation positive sur la sphingosine1-phosphate (Emons et *al.*,2003 ; ISFP.,2012) En effet, certaines études ont démontré un effet protecteur, avec une nette diminution du risque d'IOP et une amélioration des taux de grossesses après traitement, alors que d'autres n'ont pas trouvé de différence significative en terme de fonction ovarienne ou de fertilité (Kim et *al.*,2010 ; Blumenfeld et *al.*,2012).

Le mécanisme d'action potentiellement mis en jeu dans la préservation du pool folliculaire au cours de la chimiothérapie est controversé (Xu et *al.*,2011). Certains invoquent l'arrêt de sécrétion de la FSH, qui pourrait maintenir les follicules primordiaux dans l'état quiescent moins accessibles à la toxicité chimio-induite, et diminuer la vascularisation utéro-ovarienne par hypoœstrogénie. Cette base physiopathologique est relativement faible dans la mesure où l'on sait que l'essentiel du développement folliculaire après l'entrée en croissance se fait de manière indépendante des gonadotrophines (Lutchman et *al.*,2005).

Les analogues doivent être administrés au moins 7 à 15j avant le début de la chimiothérapie, en effet il existe un effet « flare-up » dans les 7 à 15 premiers jours du traitement qui active l'axe hypothalamo-hypophysaire et par conséquent la sécrétion de gonadotrophines FSH et LH qui augmentent l'activité ovarienne, et conduit donc à l'effet contraire recherché. Pour diminuer ce temps d'instauration on peut prescrire un traitement conjoint avec des antagonistes du récepteur à la GnRh afin de « contrer » cet effet flare-up passager et pouvoir commencer les traitements au plus vite (Bregere,2015).

Tous les dérivés agonistes ont la même activité, la principale différence d'efficacité est due à la voie d'administration. Les formes nasales nécessitent des administrations répétées au cours de la journée et sont moins efficaces que les voies sous-cutanées ou forme retard (Thomina et *al.*,2014).

VI-2- Cryopréservation embryonnaire ou ovocytaire après stimulation ovarienne

La cryopréservation embryonnaire existe depuis une trentaine d'années, et est utilisée quotidiennement dans les centres d'assistance médicale à la procréation. Cette technique a été pendant longtemps la seule considérée comme non expérimentale en PF. Cependant, depuis janvier 2013, la vitrification ovocytaire peut également être proposée, du fait de résultats en constante amélioration (Garcia-Velasco et *al.*,1994). La technique de vitrification consiste en une descente très rapide en température à l'aide de très fortes doses d'agents cryoprotecteurs, sans formation de cristaux de glace, contrairement à ce qui pouvait être observé avec la congélation lente (Edgar et *al.*,2012).

Les modalités de la stimulation ovarienne sont globalement identiques à celles utilisées pour les couples infertiles indemnes de toute pathologie cancéreuse. L'objectif est d'amener plusieurs follicules antraux (5 mm de diamètre environ) au stade préovulatoire (16-20 mm de diamètre). Ainsi, il sera nécessaire de combiner l'apport d'une activité FSH et un blocage de l'ovulation afin de faire grossir les follicules antraux et de prévenir les ovulations spontanées (rupture folliculaire qui empêcherait toute récupération des ovocytes lors de la ponction). Lorsqu'un nombre suffisant de follicules a atteint le seuil préovulatoire, il conviendra d'administrer une activité LH, nommée "déclenchement de l'ovulation", dont l'objectif sera de déclencher les premières étapes de l'ovulation (reprise de la méiose ovocytaire, notamment), sans toutefois attendre la rupture folliculaire. Ainsi, le prélèvement des ovocytes sera réalisé par ponction transvaginale échoguidée, sous anesthésie locale ou générale, 36 heures après le déclenchement de l'ovulation. Les ovocytes recueillis, amenés à maturité *in vivo* via l'apport de FSH exogène, pourront être immédiatement vitrifiés ou fécondés pour une cryopréservation embryonnaire.

La stimulation ovarienne devra être suffisamment forte pour obtenir un maximum d'ovocytes matures, en évitant les complications pouvant retarder le traitement anticancéreux, en particulier le syndrome d'hyperstimulation ovarienne. La dose optimale de gonadotrophines sera choisie en fonction des marqueurs du statut folliculaire ovarien (dosage de l'AMH sérique et CFA échographique) en tenant compte d'un possible risque de mauvaise réponse. En effet, il a été montré que la réponse ovarienne à la stimulation pouvait être diminuée chez les patientes atteintes de pathologies malignes, probablement du fait de l'état d'hypercatabolisme induit par la pathologie cancéreuse (Friedler et *al.*,2012).

Classiquement, une stimulation ovarienne dure 12 à 15 jours et commence en phase folliculaire précoce (deuxième ou troisième jour du cycle

Il est désormais clairement établi qu'il est possible de recueillir des ovocytes après une stimulation commencée à n'importe quel moment du cycle, avec des résultats comparables (figure 13) (Sönmezer et *al.*,2011) . Cela tient au fait qu'il y a plusieurs vagues de recrutement folliculaire au cours d'un cycle menstruel, avec apparition régulière de nouveaux follicules antraux, sensibles à la FSH (Baerwald et *al.*,2003)

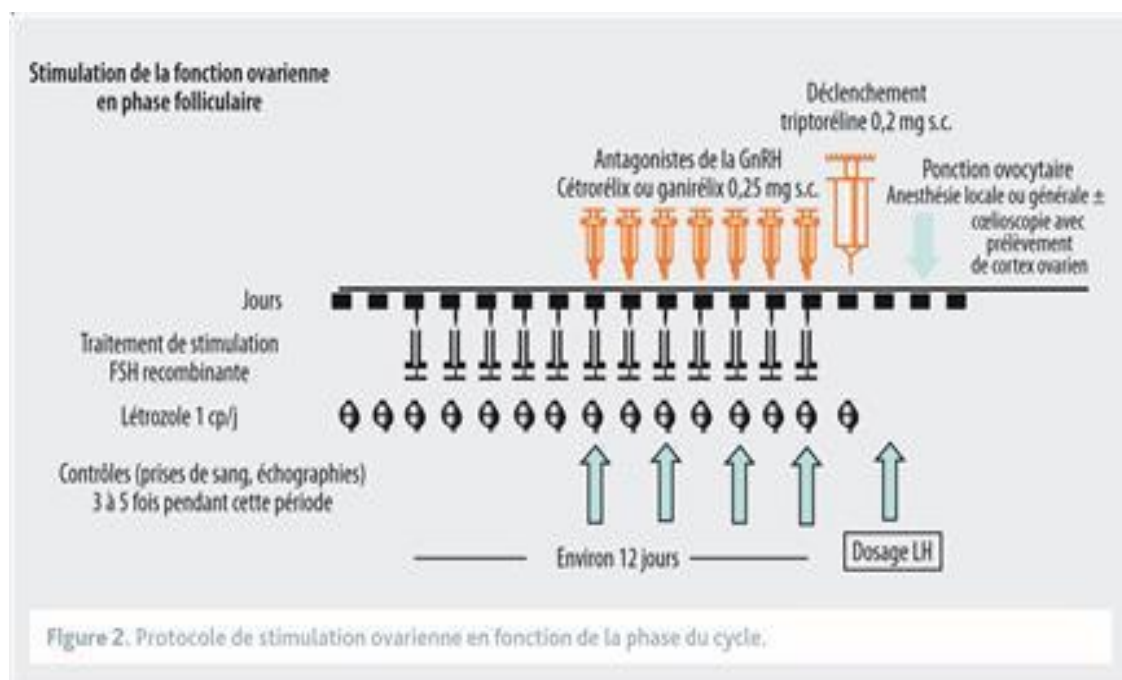


Figure 10 : Protocole de stimulation ovarienne de la phase de cycle (Calvo,2016).

La prévention du syndrome d'hyperstimulation ovarienne fait désormais appel à de nouvelles techniques de déclenchement de l'ovulation, 36 heures avant le recueil des ovocytes. Classiquement, l'ovulation est déclenchée par une injection d'hormone chorionique gonadotrope (HCG), agissant sur les mêmes récepteurs que la LH. Cependant, l'injection d'HCG peut être un facteur de risque du SHO. Ce risque tient en particulier à la longue demi-vie de l'HCG. Plus récemment, il a été proposé de déclencher l'ovulation par des agonistes de la GnRH. La fugacité de la décharge de LH (et de FSH) induite par cette administration aboutit au même effet que l'HCG, et élimine presque le risque de SHO (Oktay et *al.*,2010)

Rapidement, les antiaromatases ont été préférées aux protocoles utilisant le tamoxifène, principalement en raison des taux d'estradiol plus bas en cours de stimulation ovarienne. Ainsi, l'utilisation du létrozole, bien que fortement découragée par son fabricant à la suite d'une étude de faible amplitude ayant montré une augmentation des risques de malformation chez les fœtus issus de grossesses obtenues après la prise de cette molécule (Biljan et *al.*,2005)

Dans le cadre de la stimulation ovarienne pour PF, le létrozole est instauré 2 à 3 jours avant l'administration de FSH exogène. (Oktay et *al.*,2006). Il a été montré qu'avec l'utilisation du létrozole, le nombre d'ovocytes récupérés était identique à celui obtenu en FIV classique, mais avec des taux d'estradiol circulant significativement plus bas. Par ailleurs, une étude prospective n'a pas montré de sur risque de récurrence du cancer chez des femmes ayant reçu

une stimulation ovarienne avec utilisation du létrozole comparativement à des patientes contrôles n'ayant pas été stimulées

VI-3 Cryopréservation embryonnaire ou ovocytaire après maturation in vitro

La vitrification embryonnaire ou ovocytaire est maintenant possible à partir d'ovocytes maturés in vitro. Cette technique présente 2 avantages principaux :

- Elle est réalisable en urgence sans traitement préalable, quelle que soit la phase du cycle
- Elle maintient les taux sériques d'estradiol à des valeurs physiologiques. Cette technique, appelée "maturation in vitro" (MIV), est donc particulièrement intéressante chez les patientes ayant une indication de chimiothérapie néo-adjuvante pour qui la stimulation ovarienne n'est pour le moment pas envisageable en France.

La MIV consiste à recueillir des complexes cumulo-ovocytaires par ponction transvaginale échoguidée des petits follicules antraux. Les ovocytes, récupérés dans du sérum hépariné au stade de vésicule germinative, sont maturés dans un milieu spécifique contenant de la FSH, de la LH et du sérum décomplémenté de la patiente. Seuls les ovocytes matures après 24 à 48 heures peuvent être fécondés ou vitrifiés (figure 11)

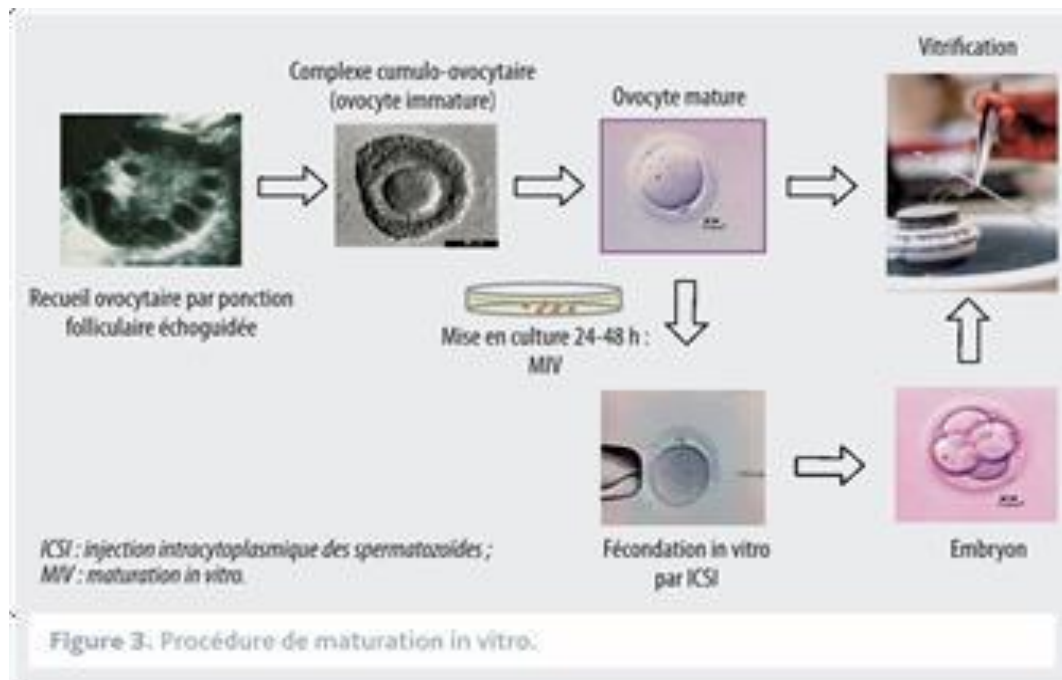


Figure 11 : Procédure de maturation in vitro (Calvo,2016)

Les études sur la MIV dans le cadre de l'oncofertilité sont relativement peu nombreuses. Le nombre moyen d'ovocytes recueillis varie entre 8 et 17 (Sonigo,2014).

La principale limitation de cette technique reste le CFA, dont dépendra le nombre final d'ovocytes vitrifiés à l'issue de la MIV. Ce nombre moyen varie entre 6 et 12, ce qui est, par exemple, similaire aux résultats obtenus en stimulation ovarienne avec un protocole utilisant les inhibiteurs de l'aromatase (Azim et *al.*,2008).

VI-4 Cryopréservation de cortex ovarien

La cryopréservation de tissu ovarien représente la seule technique offrant la possibilité d'une restitution ovarienne endocrine et exocrine. De plus, le cortex ovarien étant riche en follicules primordiaux, la congélation de fragments de cortex ovarien permet de préserver un grand nombre d'ovocytes, et d'envisager plusieurs grossesses chez les patientes candidates à une greffe après la guérison du cancer. Cette technique est actuellement en plein essor à travers le monde (Calvo.,2016).

La cryopréservation de tissu ovarien requiert le prélèvement de tout ou partie d'un ovaire, le plus souvent par cœlioscopie. La quantité de tissu ovarien prélevée doit être suffisamment importante, dans la mesure où un grand nombre de follicules seront perdus au moment de la congélation, de la décongélation et de la transplantation. La greffe peut se faire sur un site orthotopique, dans le pelvis, ou hétérotopique (tissu sous-cutané de l'avant-bras, de la paroi abdominale, etc.) (Donnez et *al.*,2013).

Un des intérêts de la cryopréservation de tissu ovarien est qu'elle peut se combiner au recueil d'ovocytes immatures en vue d'une MIV et d'une vitrification ovocytaire ou embryonnaire. Le prélèvement peut être fait *in vivo*, avant la cœlioscopie, ou *ex vivo*, sur la pièce d'ovariectomie (Huang et *al.*,2006).

En effet, un des principaux problèmes liés à la cryopréservation de tissu ovarien réside dans le risque de réintroduire des cellules malignes au moment de la greffe, qui a été démontré dans les maladies hématologiques mais également dans les stades avancés de cancer du sein

Partie

Expérimentale

1. Matériels et méthodes

1.1. Cadre d'étude

a. Siège

Notre étude s'est déroulée au laboratoire d'anatomie pathologique de L'Etablissement Public Hospitalier (EPH) de Koléa.

b. But de l'étude

Le but de notre étude était d'étudier et d'analyser les différentes données épidémiologiques, cliniques, pour en tirer des conclusions sur les différents aspects du cancer du sein chez les femmes.

b. Type et Période d'étude

Il s'agissait d'une étude des archives (étude rétrospective) qui consiste à étudier les comptes rendus des femmes atteintes de cancer du sein, réalisé sur une période de 3 mois.

d. Population d'étude

Elle a été constituée par l'ensemble des patientes atteintes d'un cancer du sein confirmé par histopathologie pendant notre période d'étude.

-Après consultation de tous les registres des pièces pathologiques recueillies au sein de laboratoire, nous avons inclus toutes les patientes ayant une pièce d'une pathologie gynécologique où l'âge n'est pas limité ; par la suite, nous avons sélectionné les femmes qui ont eu un cancer du sein âgé de 27 à 72.

-Les données ont été collectées à partir de leur compte rendu.

•Pour chaque patiente nous avons relevé les points suivants :

Age

Localisation de la tumeur

Type histologique

Grade SBR

Présence ou absence de Carcinome in situ

Présence ou absence d'Emboles vasculaires

Taille de la tumeur (cm)

Curage axillaire

Nombre de ganglions prélevés et métastatiques	Statut ganglionnaire
Profil hormonal (RP/RE)	Indice de prolifération KI-67
Expression de l'oncogène HER 2	Classification moléculaire
Type de chirurgie	

I.2. Saisie et analyse des données

L'analyse statistique descriptive a été conduite par un logiciel de statistique ; XLSTAT version 2016.02.28451. Le seuil d'erreur retenu était de 5%. Le test de corrélation de pearson a été proposé dans l'étude, afin d'étudier la relation entre les 2 variables quantitatives « âge des femmes avec le cancer du sein et la taille de la tumeur ».

2. Résultats et discussion

2.1. Nombre de patientes incluses dans l'étude

Le nombre total des cas inclus pendant la période de notre étude était de 33 patientes.

2.2 Fréquence par rapport aux autres cancers

Le service Anato-mo-pathologique de l'EPH du Koléa reçoit chaque mois de nombreux cas de patients cancéreux présentant différents types de tumeurs gynécologiques malignes. Pour déterminer les types de cancer les plus courants dans la population admise au niveau du centre, la figure suivante montre le nombre de cas reçus durant la période de janvier 2016 à juin 2021.

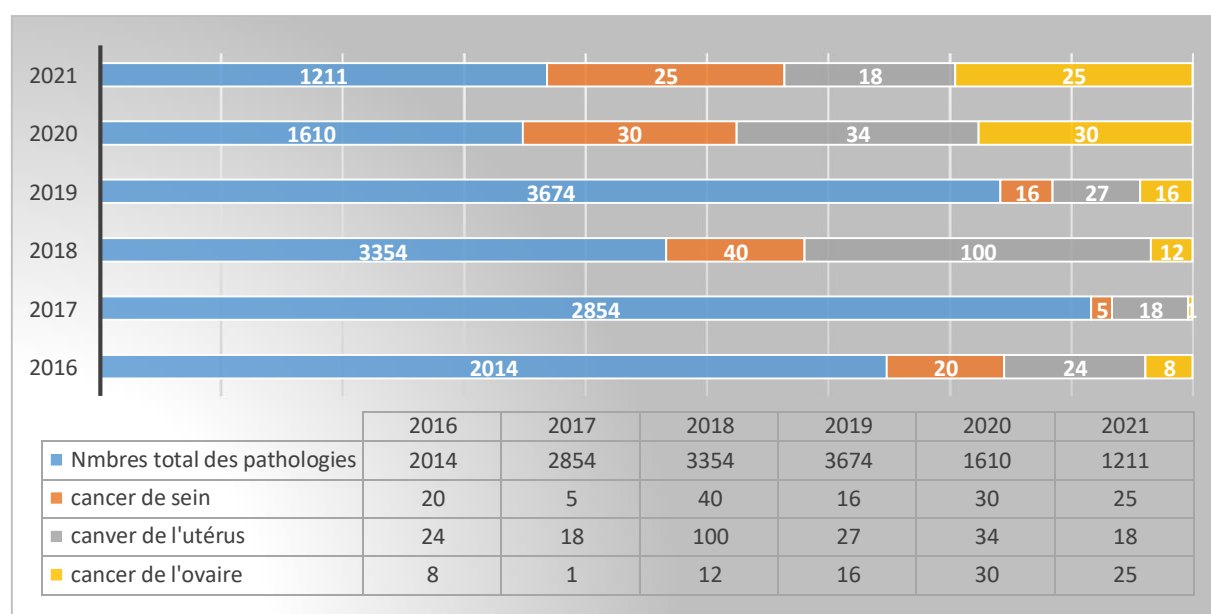


Figure12 : Répartition des cancers gynécologiques pendant 6 ans

On peut remarquer que le cancer de l'utérus et le cancer du sein sont les plus fréquents parmi les autres cancers. Ce résultat est proche de celui rapporté par (GLOBOCAN,2018) dans la région du Grand Maghreb, notamment le Maroc et l'Algérie. De même, il est en accord avec les données bibliographiques dans les différents pays du monde (Cook et *al.*, 2006 ; Rahib et *al.*, 2014).

2.3 Fréquence du cancer du sein

A partir du nombre des pièces pathologiques recueillies au niveau du laboratoire, nous observons que la fréquence de cancer du sein est faible comparativement au total des pièces

pathologiques étudiées, à titre d'exemple au 2017 parmi les 2854 pièces, ils ont diagnostiqué 5 cas de cancer du sein .

Dans le tableau qui convient, nous représentons la fréquence du cancer du sein par rapport aux pièces étudiées.

Tableau 3 : Répartition de cancer du sein

	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Les pièces étudiées	2014	2854	3354	3674	1610	1211
Effectif du cancer du sein	20	5	40	16	30	25

L'évolution du nombre du cancer du sein au cours des dernières années est montrée dans la figure suivante :

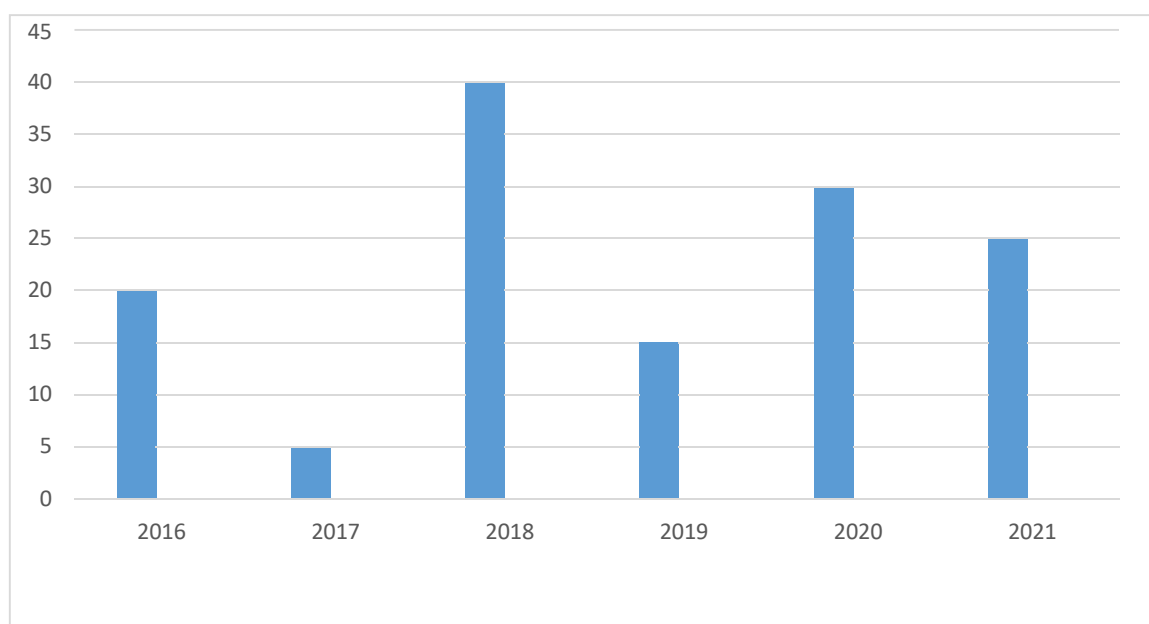


Figure 13 : Evolution de cancer du sein au cours des dernières années

Durant une période de 5 ans (2016-2021), 136 cas de cancers du sein ont été diagnostiqués par histologie au service de l'anatomo-pathologique de l'EPH de Koléa.

D'une manière générale, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme dans le monde. Il représente 1,7 million de nouveaux cas par an (Ferlay et *al.*, 2013). Selon les statistiques que nous avons faits pour les années 2016 jusqu'à mi-2021, le nombre de

nouveaux cas de cancer du sein est estimé à 22,6 cas par un. Nos résultats sont inférieurs à ceux de la littérature. Cela est peut-être dû au faible effectif de l'ensemble des cas.

2.4 L'âge

Les figures suivantes montrent la tranche d'âge des femmes atteintes par le cancer du sein (âge et classe d'âge).

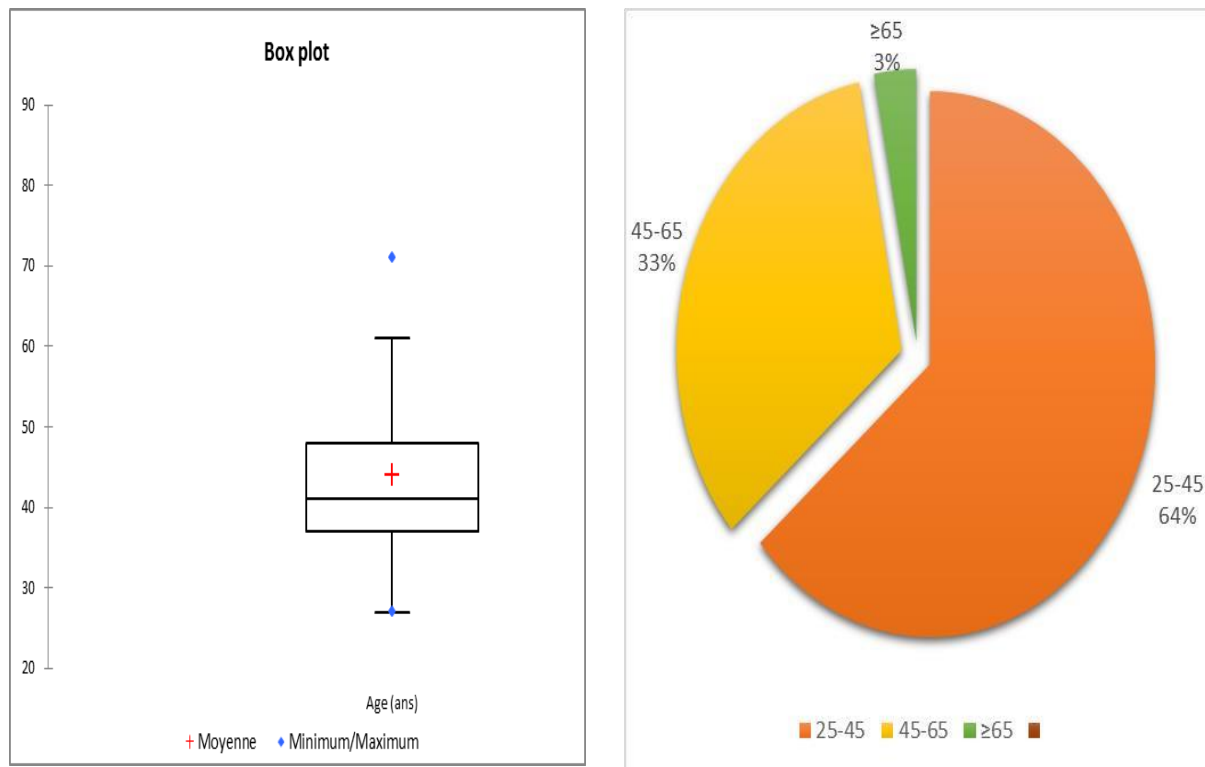


Figure14 : Répartition des cas selon les tranches d'âge

Dans notre étude, l'âge moyen de nos patientes est de 44 ans étendu de 27 à 71 ans. Nous remarquons que le pic de fréquence est au niveau de la tranche entre 25 et 45 ans (63%), suivie par la tranche d'âge de 45-65 (33%). La tranche supérieure à 65 ans est la moins atteinte par la pathologie.

Les résultats de notre étude ne concordent pas avec l'étude de Nemroudi (2018), où ce dernier reportait que la maladie est rare chez les femmes de moins de 30 ans et le risque augmente entre 50 et 75 ans. Par contre, nos résultats confirment donc que l'incidence du cancer du sein croît avec l'âge à partir de 25 ans avec une croissance rapide entre 25 et 45 ans.

Selon Garbay *et al.* (1998) et Lanz (2015), l'incidence du cancer du sein croît avec l'âge. Cette incidence s'infléchit après 75 ans.

Le tableau suivant (tableau 4) présente une comparaison avec certaines données de la littérature relatives aux tranches d'âge d'apparition du cancer du sein chez la femme

Tableau 4 : Données bibliographiques sur la répartition par âge de cancer du sein

Études précédente	Moyen d'âge	Pic de fréquence selon tranche d'âge
Moller <i>et al.</i> , 1999 (France)	60	60-64
Ben Ahmed <i>et al.</i> , 2002 (Tunisie)	50	41-50
Boualloucha, 2012 (Maroc)	52	69-50
Bellelm <i>et al.</i> , 2018 (Constantine, Algérie)	46	35-50

2.5 Localisation de la tumeur

Dans notre population d'étude, la majorité des tumeurs était localisée dans le sein gauche (70%), alors que 30% des cas, les tumeurs sont situées dans le sein droit.

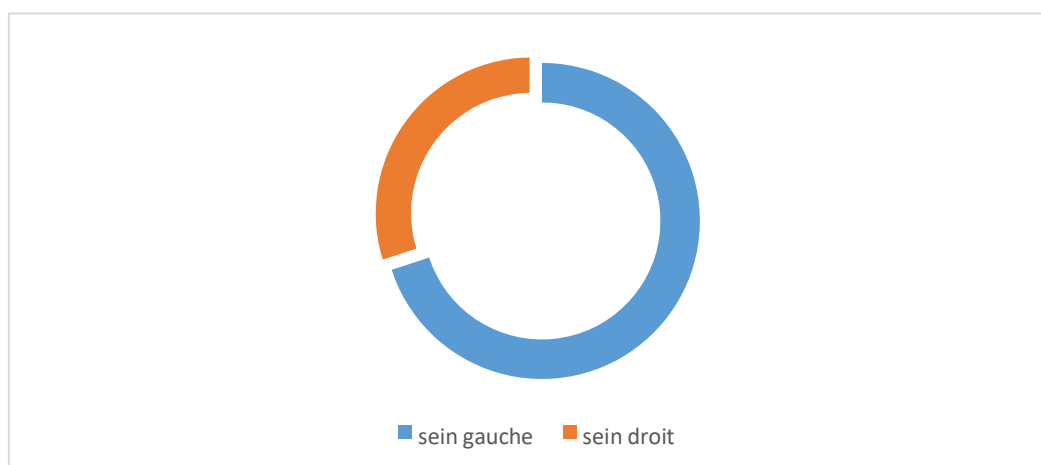


Figure15 : Répartition des cas en fonction du sein atteint

Dans notre série, nous avons retrouvé que le cancer du sein est de prédominance du côté gauche par rapport au côté droit, ce qui confirme qu'il est en général unilatéral et un peu plus

souvent du côté gauche. Il atteint rarement les deux seins de manière simultanée (1-2% des cas) (Cabarro,2000). Cela ne peut pas être généralisé à tous les cas au niveau national ou mondial car ça nécessite une étude plus large qui comprend une longue période et plusieurs cas dans de nombreuses régions du pays.

2.6 Taille tumorale

La figure suivante présente la taille des masses tumorales malignes révélées sur le sein.

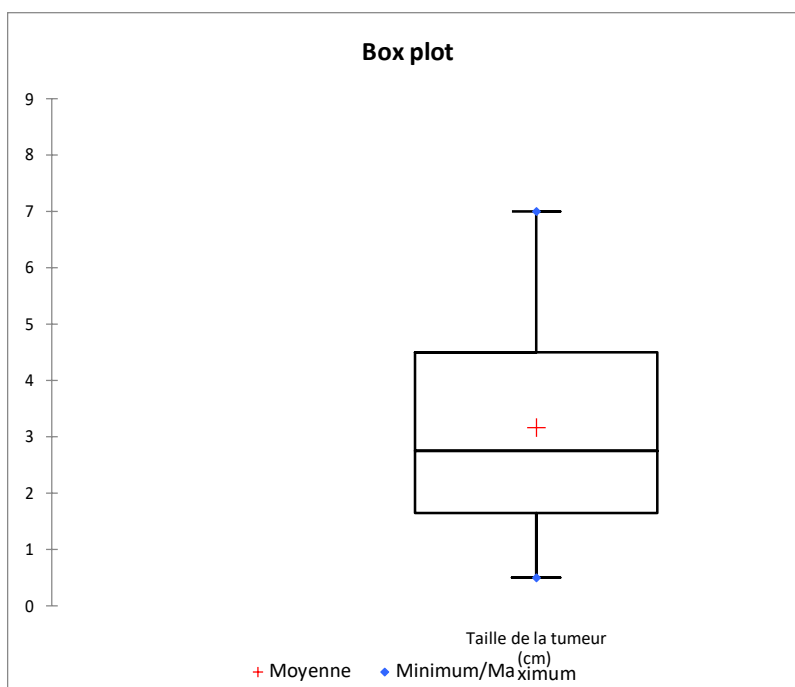


Figure16 : Taille des masses tumorales malignes au niveau du sein

La taille tumorale a été évaluée cliniquement. La moyenne était de 2,96 cm avec des extrêmes allant de 0,5 à 7 cm. Dans notre population d'étude, il existe 2 foyers tumoraux chez deux femmes, la première de taille (1,2/ 2,1) et la deuxième de taille (2 /1,3), sauf une femme dont la taille de la tumeur est indéterminée.

Nous avons réparti les tumeurs selon leur taille dans le tableau ci-dessus :

Tableau 5 : Répartition de la taille tumorale clinique selon la classification TNM de l'UICC

Taille tumorale	Effectifs	Pourcentage
Indéterminée	1	3%
T0(tumeur cliniquement)	0	0%

imperceptible)		
T1(<2cm)	12	36%
T2(2-5cm)	16	49%
T3(>5cm)	4	12%
Total	33	100%

La mesure de la taille tumorale est une étape importante de l'examen clinique. Elle se fait chez la patiente en décubitus dorsal et permet de préciser le premier élément de la classification TNM. Elle constitue un élément pronostique important, nécessaire pour la prise en charge thérapeutique. Toutefois, elle peut être difficile à préciser en cas de tumeurs rétromamelonnaires ou s'accompagnant d'un œdème important (Chabat, 2006).

Dans les données de notre série, la plupart des cas ont été diagnostiqués aux stades T1 et T2, mesurant plus de 4 cm, concluant que le tiers de nos malades se présentent à un stade très évolué où la tumeur dépasse 4cm, ceci témoigne le retard diagnostique précédemment constaté.

Dans la figure suivante (nuages de points), est présentée la corrélation entre les deux variables quantitatives ; âge et taille de la tumeur.

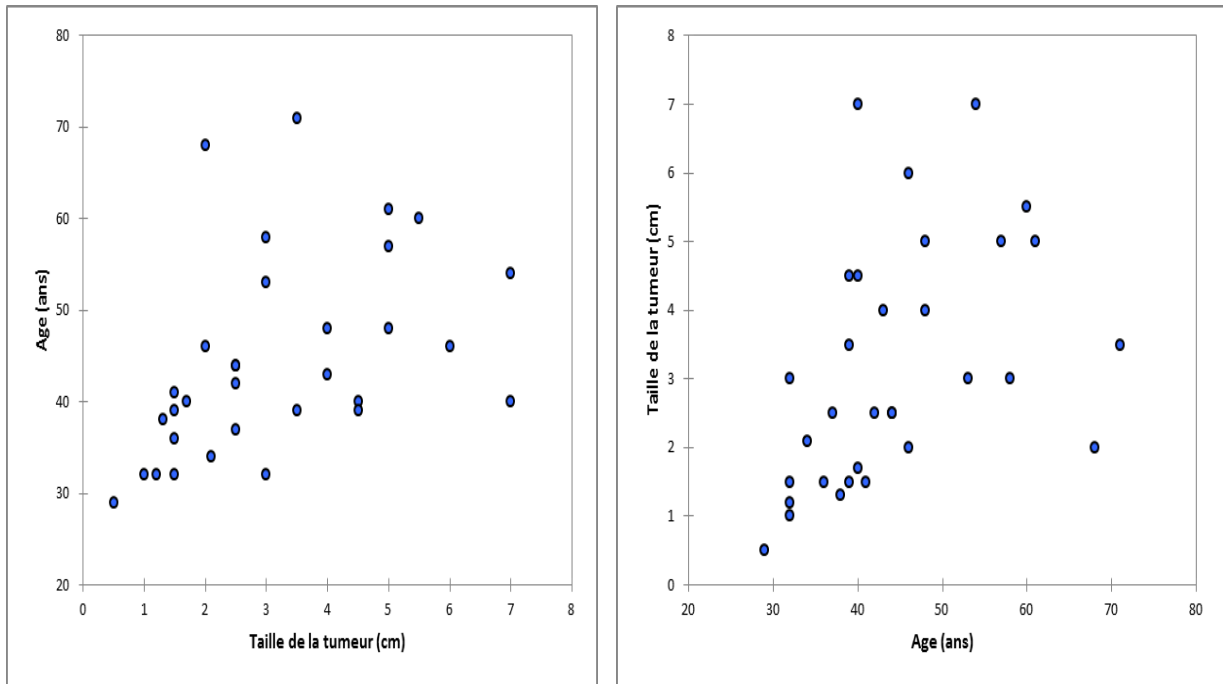


Figure 17: Corrélation entre l'âge et la taille de la tumeur (P<0.010)

D'après cette figure, on remarque une bonne corrélation qui existe entre l'âge de la patiente et la taille de la tumeur. Donc plus l'âge de la patiente avance, plus la taille de la tumeur augmente.

2.7 Curage axillaire

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

Dans notre population, la totalité des patientes ont bénéficié d'un curage axillaire. Nous avons représenté les résultats dans le tableau suivant.

Tableau 6 : Répartition de curage axillaire

Curage axillaire	Effectif	Fréquence
Oui	33	100%
Non	0	0%
Total	33	100%

2.8 Nombre des ganglions prélevés

A l'examen clinique, 9% parmi les malades présentaient moins de 9 ganglions prélevés et 91% présentaient 10 à 27 ganglions. On n'a pas retrouvé des patientes montrant moins de 8 ganglions prélevés (tableau 7, figure 18)

Tableau 7 : Classification de l'atteinte ganglionnaire clinique

N	Effectif	Fréquence
N0	0	0%
N1	0	0%
N2	3	9%
N3	30	91%
Total	33	100%

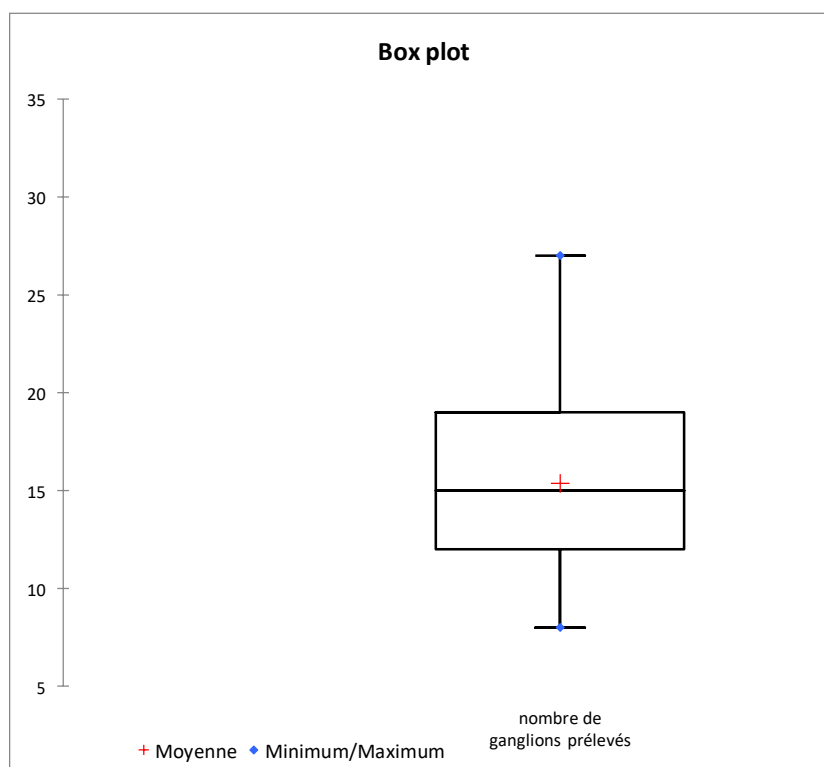


Figure18 : Nombre de ganglions prélevés

2.9 Nombre de ganglions métastatiques et le statut ganglionnaire

Dans ce travail, 24 malades présentaient des métastases au moment du diagnostic donc les ganglions métastatiques qu'ont été observés chez les femmes de notre population d'étude

représentent 73% des cas. En revanche, 27% des cas ne montrent pas des ganglions métastatiques (tableau 8, figure 19)

Tableau 8 : Classification selon les ganglions métastatiques

M	Effectif	Fréquence	Statut ganglionnaire
M0	9	27%	Négatif
M1	24	73%	Positif
Total	33	100%	

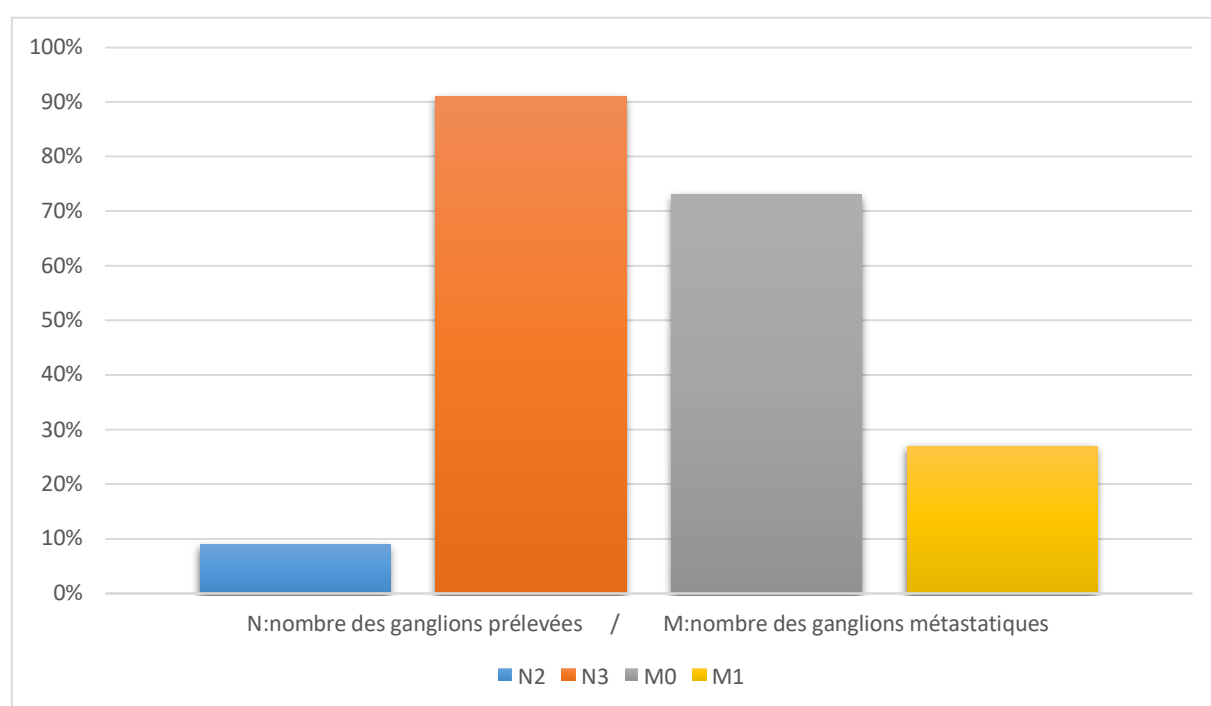


Figure 19 : Répartition des cas selon les ganglions prélevées et métastatiques

Le pronostic est meilleur en l'absence de ganglions lymphatiques envahis au niveau axillaire. Plus le nombre de ganglions atteints augmente, plus grand est le risque de récurrence. Et plus la taille du ganglion touché par le cancer est grande, plus le pronostic devient réservé. Si la tumeur franchit la capsule du ganglion, le risque de récurrence augmente.

De nombreuses études ont rapporté que les patientes présentant des métastases locorégionales ont un moins bon pronostic que celles ne présentant pas d'envahissement ganglionnaire. De manière globale, la survie à dix ans est de 70 % quand il n'y a pas

d'atteinte ganglionnaire et de 25 à 30 %, en présence d'envahissement néoplasique des ganglions (Menikhar, 2007).

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

Le taux de curage axillaire pour cette étude était (100%) et 73% des patientes ont des ganglions métastatiques, donc la majorité des patientes ont un statut ganglionnaire positif.

2.10 Type de chirurgie

Sur le plan traitement chirurgical, 97% des patientes ont bénéficié d'une chirurgie non conservatrice (une mastectomie) avec un curage axillaire et seules 3% d'entre elles ont subi une tumorectomie. Les études américaines et européennes ont tendance à réaliser un traitement conservateur dans la grande majorité des cas (Kim et *al.*, 1998 ; Bollet et *al.*, 2007 ; Gentilini et *al.*, 2010). Ces résultats sont en contradiction avec une étude tunisienne menée par Sahraoui et *al.* (2017) où la tumorectomie prédominait avec 90 cas enregistrés contre 59 cas de mastectomie. Ceci pourrait s'expliquer par le recours à la chirurgie conservatrice du sein probablement plus répandue en Tunisie que chez nous.

Dans notre série, les patientes ont bénéficié d'un acte chirurgical sur le sein et les ADP axillaires. Une mastectomie avec un curage ganglionnaire axillaire étaient pratiquées chez 32 patientes soit 97% sauf un cas qui a subi une tumorectomie soit 3%.

2.11 Classification SBR

Au terme de cette classification, les cas ont été répartis selon les différents stades de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC). Nous observons une prédominance du grade II dans notre échantillon avec 72% des cas, suivi d'un SBR III dans 18% ; tandis que le SBR I n'était pas retrouvé dans cette série.

L'histogramme suivant montre la répartition.

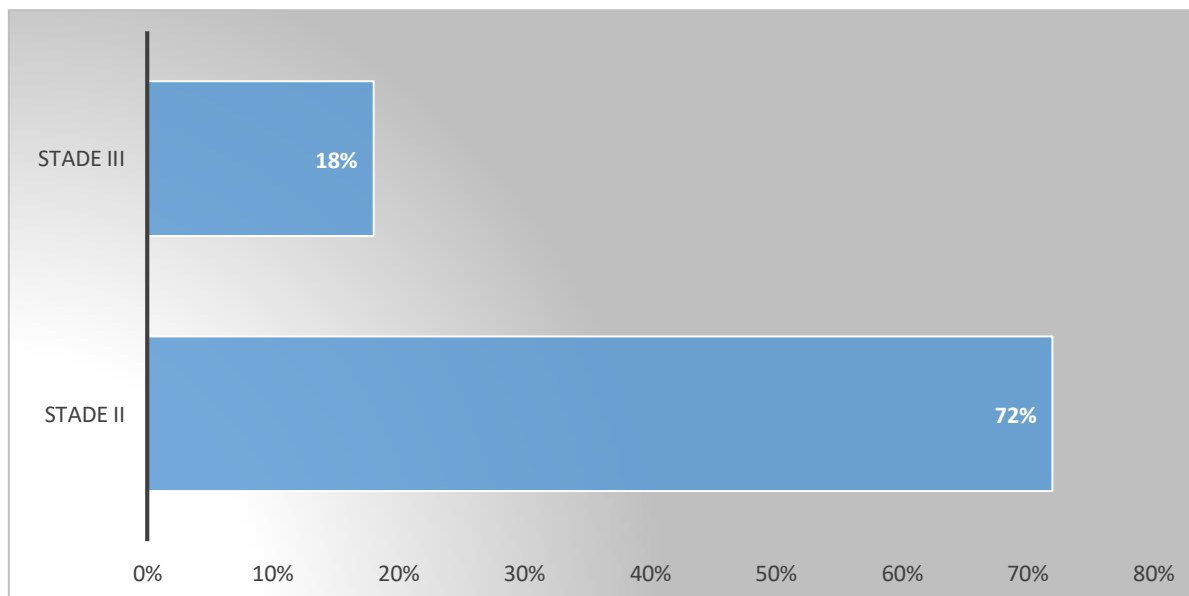


Figure 20 : Répartition des patientes selon le stade histo-pronostique

Le système de Grading utilisé est celui de Scarff-Bloom et Richardson modifié par Elston et Ellis (1991). Nous avons noté qu'il existe une prédominance de grade II dans notre échantillon. Nos résultats sont similaires à ceux de l'étude de Sando et *al.* (2014) où le grade II représentait 69,4% des cas. En revanche, dans une étude menée à Finlande (Liukkonen et *al.*, 2011) et à Tunisie effectuée par Sahraoui et *al.* (2017), les tumeurs de grade III étaient majoritaires représentant 41% des cas.

Donc la plupart des cas étaient de grade II qui se caractérisent par une moyenne de différenciation de la tumeur (Guiu lahyaye., 2015).

2.12 Type histologique de la tumeur

L'histogramme ci-dessous montre la répartition des patientes selon le type histologique des carcinomes.

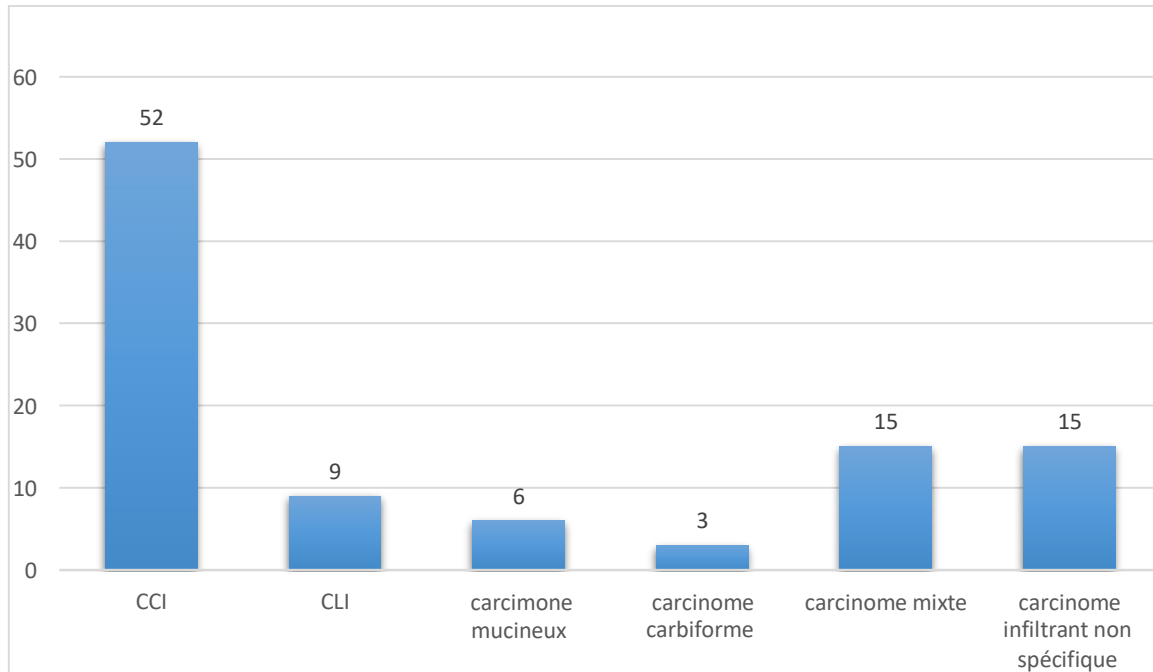


Figure 21 : Répartition des cas selon le type histologique

Le type histologique était précisé chez toutes les patientes, celui-ci était dominé par le carcinome canalaire infiltrant qui était nettement le plus fréquent puisqu'on le retrouvait dans 52% des cas ; suivi par le carcinome non spécifique (15%) et le carcinome mixte (15%). Seulement 2 cas de carcinome mucineux ont été diagnostiqués soit (6%) et un seul cas de carcinome carbiforme (3%). La répartition des types histologiques chez la femme jeune ne diffère pas de celle observée chez la femme âgée (Berthheu et *al.*, 1999 ; Tazi et *al.*, 2013). La plupart des auteurs (Tissier et *al.*, 2000) s'accordent sur la prédominance des carcinomes invasifs chez la femme jeune tout comme chez la femme âgée. Dans notre série, le carcinome canalaire infiltrant était le plus prédominant (82,3%). Ces résultats sont en corrélation avec une étude norvégienne ainsi qu'une étude nigérienne menées respectivement par Albrektsen et *al.* (2010) et par Zaki et *al.* (2013) où ce carcinome représentait la majorité de tous les types histologiques du cancer du sein. A propos des autres types, nos résultats rejoignent les données de la littérature (Belhafiane, 2015 ; Nait bahloul, 2018).

2.13 Récepteurs hormonaux

La répartition des récepteurs hormonaux est représentée dans l'histogramme suivant :

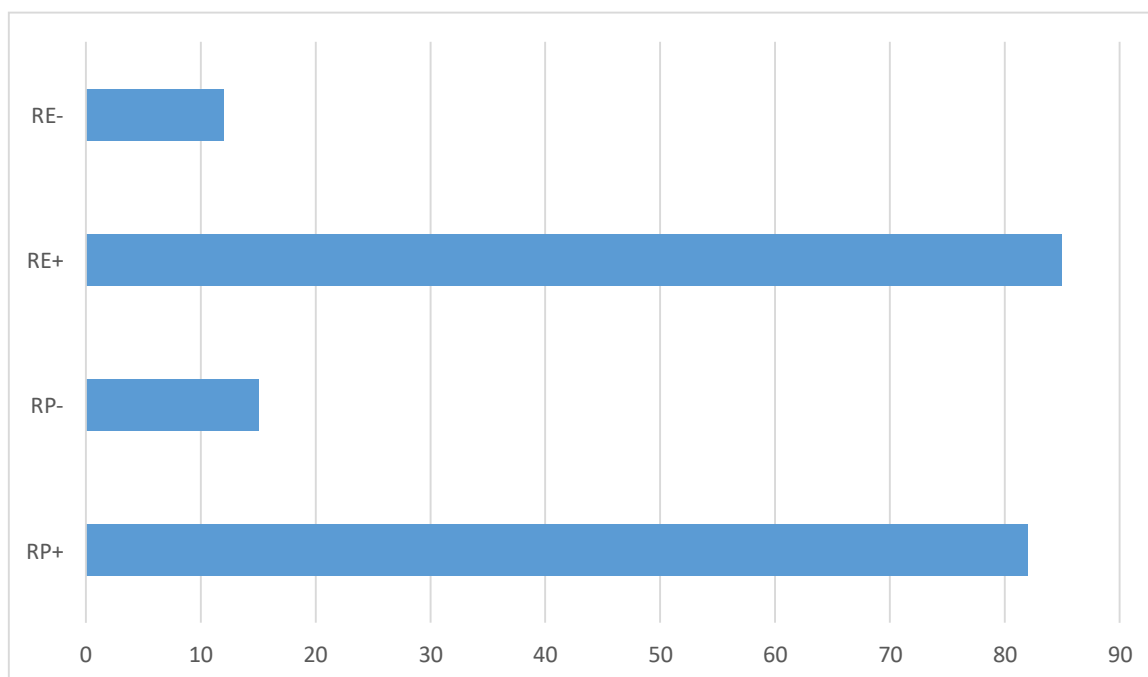


Figure 22 : Répartition des récepteurs hormonaux

La recherche des récepteurs hormonaux (RH) a été réalisée chez 32 patientes (un cas était non déterminé). Ces récepteurs à l'œstrogène (RE) et à la progestérone (RP) étaient tous les deux positifs dans 85 % et 82% des cas, respectivement.

Le statut de ces récepteurs est un facteur pronostique et prédictif qui permet aux médecins de comprendre le comportement des cellules cancéreuses et la réaction de certains cancers du sein à l'hormonothérapie ou à d'autres traitements. L'étude des récepteurs hormonaux s'effectuait sur des prélèvements tumoraux obtenus sur pièce opératoire. Ces protéines intracellulaires liant l'œstrogène et la progestérone sont indispensables pour espérer que la tumeur soit hormono-sensible (Azria,2004). Ils sont dits prédictifs car si la patiente est récepteur positif, elle peut bénéficier d'un traitement hormonal. En même temps, ils sont dits pronostiques car leur présence est associée à un meilleur pronostic. En outre, l'expression de récepteurs hormonaux est un bon critère de réponse à une hormonothérapie. Selon la littérature, cette réponse est de 30% si RE+ et atteint 75% si RE+/RP+ (Mousseau et *al.*, 2002).

2.14. Etude HER2

La détermination du statut HER2 a été effectuée chez la majorité des patientes (32 cas). Ce statut était indéterminé seulement dans un cas. Il a permis de mettre en évidence que la tumeur du sein surexprimait l'HER2 dans 18 % des cas (6 sur 33) (Figure 23).

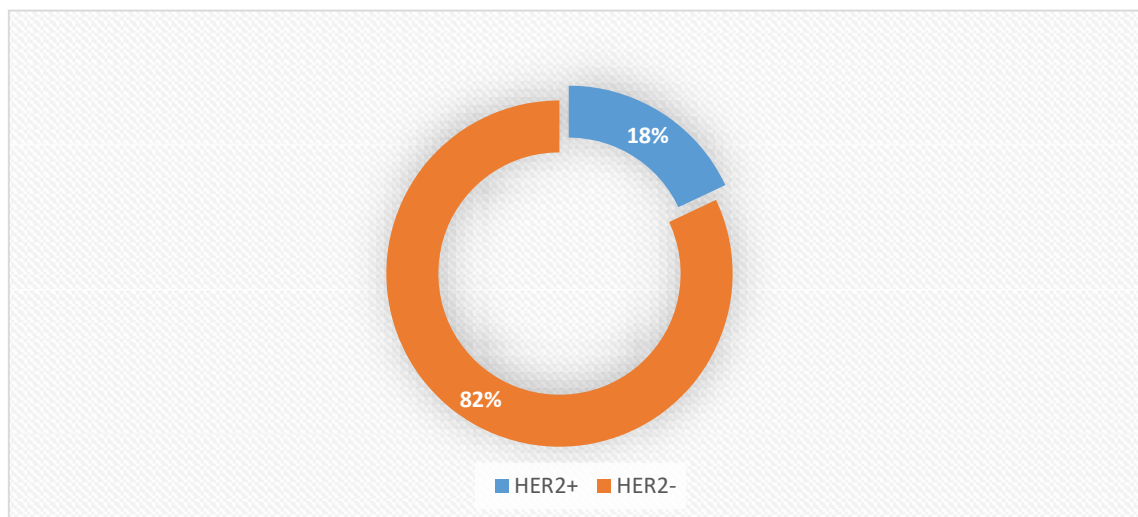


Figure 23 : Répartition des cas selon le statut HER2

Il est également appelé récepteur Cerb-2. Le gène HER-2 est un proto-oncogène impliquée dans le processus tumoral. En cas de cancer, on retrouve une surexpression de la protéine HER-2 qui correspond à l'amplification du gène HER-2. Sa surexpression a une valeur pronostique. En effet, en cas d'envahissement ganglionnaire associé à une amplification de ce gène, le pronostic est péjoratif (Kothari et *al.*, 2002 ; Ravel et *al.*, 2005). Les tumeurs montrant une surexpression de la protéine HER2 sont de mauvais pronostic.

Dans cette étude, ce récepteur a été recherché pour la plupart des patientes. La surexpression de HER2 a été notée chez 18% des patientes. Ce taux concorde avec d'autres études (Guendouz et *al.*, 2011).

2.15. Indice de prolifération Ki-67

Dans notre série, l'indice de prolifération de nos patientes est comme décrit dans la figure suivante :

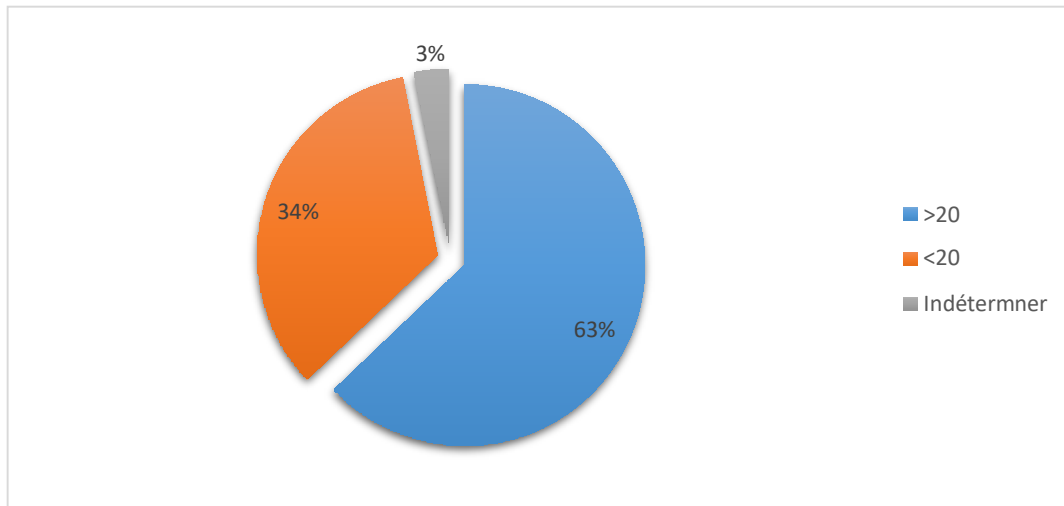


Figure 24 : Répartition selon l'indice de prolifération

L'indice de prolifération Ki-67 a été recherché chez 32 patientes seulement dont 11 avaient un taux $\leq 14\%$ alors que les 20 autres avaient un taux $> 14\%$ et il était indéterminé dans un cas. Notre résultat est en accord avec celui noté par Belhafiane (2015).

Le Ki-67 est un marqueur de la prolifération tumorale. Un taux élevé est donc un indicateur de mauvais pronostic (Stuart-Harris et *al.*, 2008 ; Niikura et *al.*, 2014). Selon Vasseur et *al.* (2013), le Ki-67 est significativement plus élevé chez les patientes jeunes versus les femmes plus âgées.

2.16. Classification moléculaire

La classification moléculaire a pu être établie chez la totalité des patientes à partir des données sur les récepteurs hormonaux et le statut HER2. Ainsi, le sous type Luminal A était le plus fréquent avec un taux de 39%, suivi par le sous type Luminal B avec un taux 36 % et le sous type luminal HER2 12%, alors que le sous type Basal dit «triple négatif» était de 9% et enfin le sous type non luminal (HER2 enrichi) était 3% (Figure 25).

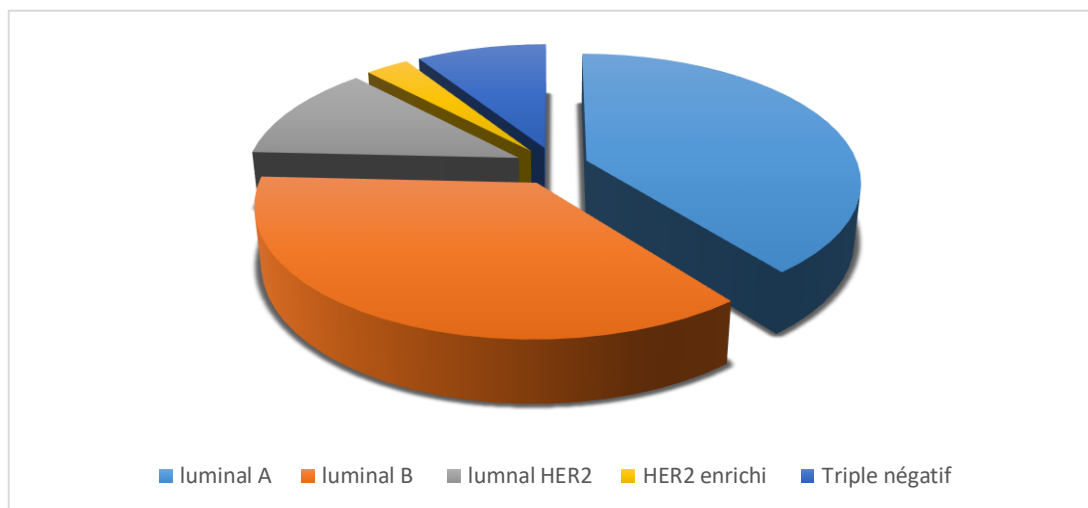


Figure 25 : Répartition des cas selon la classification moléculaire

La recherche par immunohistochimie du statut RE/RP/HER2 dans les tumeurs a permis de distinguer 5 sous types biologiques.

Comparativement avec d'autres études, notre résultat à propos de la classification moléculaire rejoint ceux révélés dans plusieurs études.

Ce tableau représente les résultats des autres séries :

Tableau 9 : Comparaison des sous types moléculaire entre les séries

Série	Chukwuemek et al., 2007	Kruijf et al., 2014	Notre série
Luminal A	47.4	46	39
Luminal B	12.4	21	36
HER2	8.1	11	3
Triple négatif	26.5	16	9

2.17. Emboles vasculaires

Dans notre série, les emboles vasculaires ont été retrouvés dans 21 cas soit 64% des cas, ils étaient absents chez 6 cas soit 18% et non déterminés dans le reste des cas (6 cas, 18%) (Figure 26).

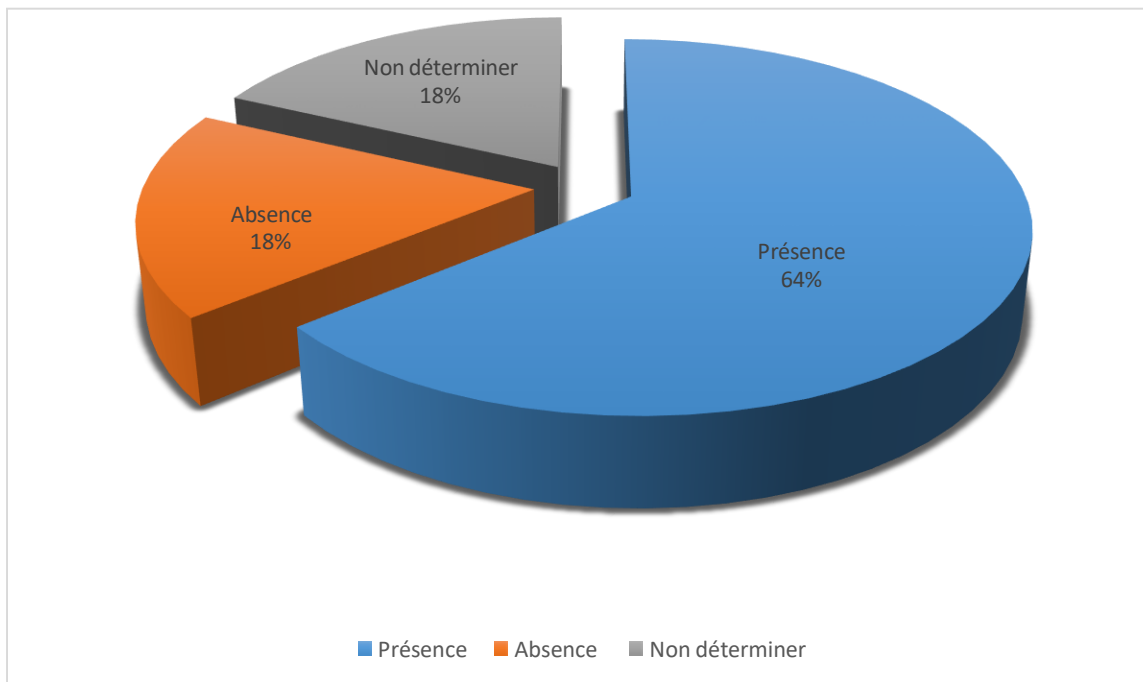


Figure 26 : Répartition des embolies vasculaires

La présence d'embolies vasculaires constitue un facteur de mauvais pronostic dans le cancer du sein, leur positivité s'est révélée être un facteur de risque indépendant chez des patientes sans envahissement ganglionnaire (Namer et *al.*, 1998). Selon Voogd et *al.* (2001), ce facteur augmente le risque de rechutes locales. Mascarel et *al.* (1998) ont trouvé à leur tour que la présence d'embolies vasculaires favorise les métastases à distance et diminue le taux de survie.

Conclusion et Recommandation

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers gynécologiques non seulement dans les pays occidentaux mais également en Afrique. En Algérie, le cancer du sein vient en tête des cas de cancer et le nombre de nouveaux cas ne cesse d'augmenter dans notre pays.

De nos jours, les femmes atteintes de cancer du sein peuvent espérer une survie prolongée et un grand nombre d'entre elles peuvent même entrevoir la guérison. Alors que le dépistage précoce et les traitements rigoureux donnent espoir à de plus en plus de femmes.

Le cancer du sein affecte de manière relativement importante la femme jeune. Du début du diagnostic jusqu'aux effets secondaires des traitements subis par les patientes en passant par des moments de stress, d'angoisse et de déni de la maladie mais aussi du questionnement sur la fertilité surtout quand la patiente est jeune, il constitue un véritable « cauchemar » pour la patiente mais aussi pour son entourage.

Le cancer et son traitement peuvent endommager l'appareil reproductif des femmes en âge de procréer, ces lésions peuvent engendrer des troubles de l'infertilité. Les effets du traitement du cancer du sein sur la fertilité dépendent du type de traitement administré (chimiothérapie et/ou hormonothérapie) et peuvent induire une aménorrhée, une infertilité transitoire ou définitive.

A partir de notre étude nous proposons :

Aux autorités sanitaires et politiques

- Rendre accessibles les examens radiologiques mammaires aux femmes après 40 ans.
- Créer un centre spécialisé pour mieux conduire la lutte contre le cancer du sein au Algérie.
- Assurer la gratuité des actes chirurgicaux chez tout patient atteint d'un cancer.
- Vulgariser le port du ruban rose comme signe de sympathie avec les malades du cancer de sein.

Au personnel sanitaire

-Examiner systématiquement les seins quel que soit le motif de consultation à partir de 30ans.

-Demander systématiquement un examen anatomopathologique pour toute masse suspecte du sein.

-Assurer un accompagnement psychologique des malades atteints de cancers.

Aux femmes

- Consulter au moindre signe d'alerte.

- Faire régulièrement une mammographie de dépistage tous les 2 ans à partir de 40 ans.

- Consulter régulièrement le gynécologue en cas d'antécédent personnel ou familial de cancer du sein.

-Le manque de connaissances au sujet du cancer du sein et sur ses symptômes est le principal obstacle au dépistage et au diagnostic précoce de la maladie. Il est donc urgent de mettre en place des programmes d'éducation pour sensibiliser et encourager ainsi les femmes à faire attention et à signaler à leurs médecins tout changement inhabituel au niveau des seins

-Les femmes doivent recevoir une formation par leurs médecins afin de pouvoir s'auto examiner les seins mensuellement à la maison

-En Algérie, malgré sa forte incidence, la sensibilisation au cancer du sein reste limitée et les campagnes de dépistages ne sont pas régulièrement établies. C'est pour cela qu'en perspective, nous suggérons la mise en place de campagnes de sensibilisation et de dépistage dans tout le territoire algérien, ce qui pourrait éventuellement permettre non seulement d'informer la population sur cette maladie mais aussi d'abaisser très significativement le taux de mortalité en effectuant des diagnostics précoces.

Références bibliographiques

Adam C, Petit T., (2014) : Mémento De Pathologie.

Albrektsen G, Heuch I, Thoresen S.Ø., (2010): Histological type and grade of breast cancer tumors by parity, age at birth, and time since birth: a register-based study in Norway. BMC Cancer 10, 226.

André Nkondjock et Parviz Ghandirian., (2005): Risk factors and risk reduction of breast Paris ;21 :175-180

Andrieu JM et Colonna P., (1997) : Cancers, evaluation,traitment et surveillance Ed ESTEM,Paris

Anderson RA, Cameron DA., (2011): Pretreatment serum anti-müllerian hormone predicts long-term ovarian function and bone mass after chemotherapy for early breast cancer. J Clin Endocrinol Metab ;96:1336–43.

Azim AA, Costantini-Ferrando M, Oktay K., (2008): Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study. J Clin Oncol 26(16) :2630-5.

AZRIA C., (2003) : Hormonothérapie adjuvante concomitante des cancers du sein : état de l'art. Cancer/Radiothérapie ; 8[3] : 188-96.

Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA., (2003): Characterization of ovarian follicular wave dynamics in women. Biol Reprod ;69(3):1023-31. 24

Barroso-Sousa R, Metzger-Filho O., (2016): Differences between invasive lobular and invasive ductal carcinoma of the breast: results and therapeutic implications. Ther. Adv. Med. Oncol. Vol 8: 261–266.

Barcenas CH, Hosain GM, Arun B., (2006): « Assessing BRCA carrier probabilities in extended families.» J Clin Oncol; s24: s 354-360. 21.

Baarends WM, Uilenbroek JT, Kramer P, Hoogerbrugge JW, van Leeuwen EC, Themmen AP, Grootegoed JA., (1995): Anti-müllerian hormone and anti-müllerian hormone

type II receptor messenger ribonucleic acid expression in rat ovaries during postnatal development, the estrous cycle, and gonadotropin-induced follicle growth. *Endocrinology* ;136:4951- 62

Brahimi K., (2004): Le cancer du sein tome 1 P :215

Barnett GC, Shah M, Redman K., (2008): Risk factors for the incidence of breast cancer : Do they affect survival from the disease *J Clin Oncol* ;26:3310-6.

Bancsi LF, Broekmans FJ, Eijkemans MJ, de Jong FH, Habbema JD,teVelde ER., (2002):Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarianreserve.*FertilSteril* ;77:328-36

Bertheu P, Stienberg SM, Cowank, Merino., (1999): Breast cancer in young women: clinic pathologic correlation. *Diag Pathol* ; 16 (3) : 248

Bellel M. et Boukhenaf Y., (2018) : Étude statistique, histologique et moléculaire du cancer du sein dans la région de Constantine Université des Frères Mentouri Constantine Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie.

Belhafiane S., (2015) : Cancer du sein chez la femme jeune de moins de 40ans. Mémoire de doctorat en médecine université Cadi Ayyad marrakech. P177

Ben ahmed S, Aloulou S., (2002) : Pronostic du cancer du sein chez les femmes tunisiennes : analyse d'une série hospitalière de 729 patientes. *Santé publique* ; 14, pp : 231- 241.

Bendaouadbachir A., (2018) : Approche moléculaire du cancer du sein dans la région du nord-ouest de l'Algérie : dérégulation de la voie de signalisation PI3K-AKT dans l'oncogenese des tumeurs TNBC\HER2 positive.memoire de docteur 3eme cycle université Djilali liabes de sidiblebbass P: 173

Beckers NG, Macklon NS, Eijkemans MJ, Fauser BC., (2002): Women with regular menstrual cycles and a poor response to ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization exhibit follicular phase characteristics suggestive of ovarian aging. *Fertil Steril* ;78 :291-7

Bicar A., (2018) : Le cancer de sein chez la jeune femme et sa prise en charge.mémoire de docteur en pharmacie. Université de Limoges. P153

Biljan MM, Hemmings R, Brassard N., (2005): The outcome of 150 babies following the treatment with letrozole or letrozole and gonadotropins. *Fertil Steril* ;84(Suppl. 1): S95

Bollet MA, Sigal-Zafrani B, Mazeau V .,(2007): age remains the first prognostic factor for locoregional breast cancer recurrence in young (<40 years) women treated with breast - conserving surgery first radiotherapy *Oncol* ;82 :272-80.

Bouaalloucha S., (2012) : le profil épidémiologique et clinique du cancer du sein chez la femme au CHU Mohammed VI de Marrakech. Thèse faculté de médecine et de pharmacie université Mohammed VI de Marrakech. Breast, cancer in women aged 35 and under: prognosis survival. *JR .Coll Surg .Edinb Dec*; 47.

Bregegere S., (2015) : Fertilité et préoccupations gynécologiques des femmes jeunes traitées par chimiothérapie pour un cancer du sein *P* :99/ 20.

Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA., (1996): Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* ;14(5):1718-29.

Butterworth BE, Templin MV, Constan AA, Sprankle CS, Wong BA, Pluta LJ, Everitt JI AND Recio L., (1998): Long-term mutagenicity studies with chloroform and dimethylnitrosamine in female lacI transgenic B6C3F1 mice. *Environ Mol Mutagen* 31: 248-56.

Blumenfeld Z, Evron A., (2012): Preserving fertility when choosing chemotherapy regimens – the role of gonadotropin-releasing hormone agonists. *Expert Opin Pharmacother.* May;16(7):1009-20. *J Clin Oncol.* Feb 10;30(5):533-8.

Calvo.J, Comtet M, Benard J, Sonigo C, Grynberg M.,(2016): Fertility preservation in breast cancer patients *La Lettre du Cancérologue • Vol. XXV - n° 4 - avril*

Cabaroot E., (2000) : Histoire naturelle des cancers du sein *Encycl Med chir, Gynécologie*; 865-A-10, 17 p.

Chaglabou rejeb I., (2017) : Le dépistage individuel du cancer du sein chez les femmes à haut risque en médecine générale : états des lieux des pratiques, motivations et freins à sa réalisation. THÈSE D'EXERCICE EN MÉDECINE Université Claude Bernard Lyon 1 *P* :92

Chiquette J, Hogue J.-C., (2014) :La sénologie au quotidien les défis mammaires en pratique courante. CHU Qué. - Cent. Mal. Sein Deschênes-Fabia - Hôp. St-Sacrement

Chukwuemeka U. Ihemelandu, LaSalle D., (2007): Leffall.Molecular Breast Cancer Subtypes in Premenopausal and Postmenopausal AfricanAmerican Women: AgeSpecific Prevalence and Survival *Journal of Surgical Research* ; 143:109–118 -138

Chang MY, Chiang CH, Hsieh TT, Soong YK, Hsu KH., (1998): Use of the antral follicle count to predict the outcome of assisted reproductive technologies. *FertilSteril* ;69:505-10.

Christell-Colin Cassin., (2013) : Activité PRARY-indépendante des ligands de PRARY : une piste pour les traitement des cancer du sein ? thèse pour l'obtention de titre de docteur de l'université é de Lonaime,P87

Chapgar A-B, McMasters K-M, Martin R-C, Thoene C, Nurko J-Y, Edwards M-J., (2006) : Determinants of early distant metastatic disease in elderly patients with breast cancer *The American journal of surgery* ;192:317-21.

Contamin R, Vernard P, Ferrieu J., (1997) : Gynécologie générale, partie 2. Paris ; Vigot ;. 736p.

Coates, A. S., (2007): Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J. Clin. Oncol.* 25, 486-492 .

Critchley HOD, Wallace WHB., (2005): Impact of cancer treatment on uterine function. *J Natl Cancer Inst Monographs* ;(34):64-8.

Crozier AJ, Swaika A, Moreno-Aspitia A., (2014): «Adjuvant chemotherapy in breast cancer: To use or not to use, the anthracyclines.» *World Journal of W J C O Clinical Oncology*,: 10; 5(3): 529-53

Cuzick J., (2005): «Radiotherapy for Breast Cancer.» *J Natl Cancer Inst*, : 97 (6): 406-409.

Dadoune, J.-P., Hadjiisky, P., Siffroi, J.-P., (1990) : Histologie.

Demmer, B., (2013) : Les stades du cancer du sein .

Delouis., (2017) : Glande mammaire : histologie

DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, Siegel RL, Stein KD, Kramer JL, (2014) : Cancer treatment and survivorship statistics. *CA: a cancer journal for clinicians* ;64(4):252-71

Dixon K AND Koprass E., (2004): Genetic alterations and DNA repair in human carcinogenesis. *Semin Cancer Biol* 14: 441-448.

Dilhuydy J-M Bussieres E, Romestaing P., (2001) : la radiothérapie du sein et de la paroi thoracique :les volumes a traiter cancer.5.550-9

Doru, P., (2017): What to Know About Breast Cancer Symptoms.

Donnez J, Dolmans MM, Pellicer A., (2013) : Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation. *Fertil Steril* ;99(6):1503-13.

Durlinger AL, Gruijters MJ, Kramer P, Karels B, Ingraham HA, Nachtigal MW, Uilenbroek JT, Grootegoed JA, Themmen AP., (2012): AntiMullerian hormone inhibits initiation of primordial follicle growth in the mouse ovary. *Endocrinology*;143:1076-84.

Edgar DH, Gook DA., (2012): critic appraisal of cryopreservation (slow cooling versus vitrification) of human oocytes and embryos. *Hum Reprod Update* ;18(5):536-54.

Emons G, Gründker C, Günthert AR, Westphalen S, Kavanagh J, Verschraegen C., (2003): GnRH antagonists in the treatment of gynecological and breast cancers. *Endocr Relat Cancer*. juin ;10(2):291-9

Espié M., (2007) : le sein Erès p 38- 53

Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson JF., (1992): Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum Reprod* ;7:1342-46

Familiari G, Caggiati A, Nottola SA, Ermini M, Di Benedetto MR, Motta PM., (1993): Ultrastructure of human ovarian primordial follicles after combination chemotherapy for Hodgkin's disease. *Hum Reprod Oxf Engl*. déc ;8(12):2080-7.

Farber E., (1984): The multi-step nature of cancer development. *Cancer Res* 44: 4217-4223

Falcone T, Bedaiwy MA., (2005): Fertility preservation and pregnancy outcome after malignancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* ;17(1):21-6

Ferreira, L.M., (2017): Skin Irritation or Dimpling | Symptoms of Breast Cancer | News. *Breast Cancer News*.

Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C., (2013): Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 International Agency for Research on Cancer

Fitzal F, Gnant M., (2006): «Breast conservation: history, surgical strategy and specific considerations.» *Breast*: 12(2):165–173.

Forman D, Bray F., (2015): Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int. J. Cancer Vol 136.

Forbes, J. F., (2008): Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. Lancet. Oncol. 9, 45-53.

Fournier A, Touillaud M, Clavel-Chapelon F., (2008) : Facteurs de risque de cancer du sein. 30^e Journ. Société Fr. Sénologie Pathol. Mammaire Journ. Baule FRA -11-05 Prév. Cancer Sein Mythe Ou Réalité Breast Cancer Prev. Myth Real

Friedler S, Koc O, Gidoni Y, Raziel A, Ron-El R., (2012): Ovarian response to stimulation for fertility preservation in women with malignant disease: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril ;97(1):125-33.

Garbay R., (2008) : Anatomie a l'usage des radiologues,2008p 1-34

Garbay J-R, Bertheault -Cvitkovic F, Cohen-Solal C, Stevens D, Cherel P, Berlie J., (1998): Le traitement du cancer du sein après 70 ans : à propos de 1143 cas. Académie nationale de chirurgie du 11 Mars ; 123 :379-86

Garcia-Velasco JA., (2013) : Domingo J et al. Five years' experience using oocyte vitrification to preserve fertility for medical and nonmedical indications. Fertil Steril ;99(7):1994-9.

Geffroy I., (2011) : TRAITEMENT CHIRURGICAL DES RECIDIVES MAMMAIRES APRES TRAITEMENT CONSERVATEUR INITIAL DU CANCER DU SEIN, mémoire de docteur en médecine université HANRI POINCARÉ P

Gentilini O,Bottri E,Rotmensz Net., (2010): Breast-conserving surgery in 201 very young patients (<35 years) Breasts ;19 :55-8.

: 173

Gutierrez JB, Salsamendi., (2001) : Fundamentos de ciência toxicológica. Diaz de Santos, Madrid, p. 155-177 Guiu

Gougeon A., (1996): Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses. Endocr Rev ;17:121-55.

Goldhirsch A., (2013): Personalizing the treatment of women with early breast cancer highlights of the st Galle International Expert Consensus on the primary therapy of early cancer Am.Onco,24,2206R23 .

Goldhirsch A, Gelber RD, Castiglione M. The magnitude of endocrine effects of adjuvant chemotherapy for premenopausal breast cancer patients. The International Breast Cancer Study Group. Ann Oncol 1990;1:183—8

Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ., (2007): Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. Ann Oncol ;18(7):1133-44.

Guendouz H, Chetibi W, Abdelouahab A, Bendib A., (2011): Cancer du sein de la femme de moins de 35 ans : étude rétrospective à propos de 612 cas La Lettre du Sénologue n° 52 - avril-mai-juin .

Guiu Lahaye S., (2015) : Facteurs pronostiques et prédictifs dans le cancer du sein infiltrant.Cancer Université de Franche-Comité,Français

Hamladji RM., (2006) : précis de sémiologie office des publications universitaire.

Hansen KR, Hodnett GM, Knowlton N., (2011): Correlation of ovarian reserve tests with histologically determined primordial follicle number. Fertil Steril. ;95:170–5.

Hamadi L, Hamidi A., (2018) : mise en place de la prise en charge par radiothérapie du cancer du sein ,mémoire de fin de cycle université Mouloud Mammeri Tizi-Ouzou P :102

Hamy A-S, Porcher R, Cuvier C., (2014): Ovarian reserve in breast cancer: assessment with anti-Müllerian hormone. Reprod Biomed Online;29:573–80.

Hankey BF, Miller B, Curtis R, Kosary C., (1994): Trends in breast cancer in younger women in contrast to older women. J Natl Cancer Inst Monogr ;(16):7-14.

Hanahan D, Weinberg RA., (2011): Hallmarks of cancer: the next generation Cell; 144:646–74

Han H-S, Ro J, Lee KS., (2009): Analysis of chemotherapy-induced amenorrhea rates by three different anthracycline and taxane containing regimens for early breast cancer. Breast Cancer Res Treat;115:335–42

Hayat MJ, Howlader N, Reichman ME, Edwards BK., (2007): Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *Oncologist* ;12(1):20-37 .

Hausen R and Bissell M., (2000) : «Biologie de la lactation "gynecologie/obstétrique".» *Znc Med Chir*, : 5008-A-30(15).

Hehenkamp WJ ,Looman CW ,Themmen AP, de Jong FH, Te Velde ER, Broekmans FJ., (2006): Anti-Müllerian hormone levels in the spontaneous menstrual cycle do not show substantial fluctuation. *J Clin Endocrinol Metab*;91:4057-63

Holland R, Peterse J.L, Millis R.R, Eusebi V, Faverly D, Zafrani B., (1994): Ductal carcinoma in situ: a proposal for a new classification. Presented at the Seminars in diagnostic pathology: 167–180.

Hortobagyi GN., (2005): Trastuzumab in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* ;353(16):1734-6.

Huang JYJ, Tulandi T, Holzer H, Tan SL, Chian RC., (2008): Combining ovarian tissue cryobanking with retrieval of immature oocytes followed by in vitro maturation and vitrification: an additional strategy of fertility preservation. *Fertil Steril* ;89(3):567-72

Huizen J., (2016): Breast cancer: Lumps, causes, risk factors.

ISFP Practice Committee, Kim SS, Donnez J, Barri P., (2012): Recommendations for fertility preservation in patients with lymphoma, leukemia, and breast cancer. *J Assist Reprod Genet* ; Jun ;29(6) :465-8.

Jamin C., (2011) : Effets des facteurs de reproduction sur le risque de cancer du sein : revoir les croyances.

JD Brierley MK Gospodarowicz C., (2017): Wittekind Union for International cancer Control TNM classification of malignant tumours .

Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E., (2004): Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* ;54(1):8-29.

Junqueira, L, Carneiro, J, Kelley R ., (2007): Basic Histology. Appleton Lange Norwalk Conn.

Kamińska M, Ciszewski T, Łopacka-Szatan K, Miotła P, Starosławska E., (2015): Breast cancer risk factors. *Przegląd Menopauzalny Menopause Rev.* Vol 14: 196–202.

Kamina P., (1984) : Anatomie gynécologique et obstétricale. Paris ;Maloine, p 459

Key, T., Reeves, G., Roddam, A., Helzlsouer, K., Alberg, A., Rollison, D., Dorgan, J., Brinton, L., (2011) : Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: reanalysis of 13 studies. *Br. J. Cancer* 105–709.

Key TJ, Verkasalo PK, Banks E., (2001): Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol*; 2 : 133–40.

Key TJ, Pike MC., (1998): The role of oestrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* ; 24 : 29–4

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

Kim SS, Lee JR, Jee BC, Suh CS, Kim SH, Ting A, Petroff B., (2010): Use of hormonal protection for chemotherapy-induced gonadotoxicity. *Clin Obstet Gynecol.* Dec;53(4):740-52

Kim SH, Simkovich-heerdt A, Tran KN, Maclean B, Borgen PL. Women., (1998): 35 years of age or younger have higher locoregional relapse rate after undergoing breast conservation therapy. *J Am Coll Surg* ;187 :1-8.

Kothari AS, Fentiman IS., (2002): Breast cancer in young women *Int J Clin Pract* ; 56:184-7

Klaunig JE, Kamendulis LM AND Xuy.V., (2000): Epigenetic mechanisms of chemical carcinogenesis. *Hum Exp Toxicol* 19: 543-555.

Kruijf EM, Bastiaannet E, Rubertá F, Craen AJM, Kuppen PJK, Smit V., (2014): Comparison of frequencies and prognostic effect of molecular subtypes between young and elderly breast cancer patients *Molecular Oncology* ; 8:1014-1025

Lawrance RA et lawrance RM., (2005): breast feeding : a guide for the medical profession 6ème édition Philadelphia Elsevier mosby 567-

La Vecchia C, Negri E, Franceschi S., (1997): Body mass index and post-menopausal breast cancer : An age-specific analysis. *Br J Cancer* ;75:441-4.

La Marca A, Malmusi S, Giulini S, Tamaro LF, Orvieto R, Levratti P, Volpe A ., (2004): Anti-Mullerian hormone plasma levels in spontaneous menstrual cycle and during treatment with FSH to induce ovulation. *HumReprod* ;19:2738-41.

Layde PM, Webster LA, Baughman AL., (1989) : The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer. Cancer and steroid hormone study group. *J Clin Epidemiol* ; 42 : 963–73.

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

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

Lee S, Ozkavukcu S, Heytens E., (2010): Value of early referral to fertility preservation in young women with breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* ;28:4683–6.

Li C., Anderson B., Daling J., Moe R., (2003) : Tendances des taux d'incidence du carcinome mammaire lobulaire et canalaire invasif . *J AM Med Assoc* 289 : 1421–1424

Liukkonen S, Leidenius M, Saarto T, Sjostrom-Matison J., (2011): Breast cancer in very younger women. *European Journal of Surgical Oncology* ;37 :1030-1037

Loebl A., (1998): Cancer cells exhibit a mutator phenotype. *Adv Cancer Res* 72: 25-56.

Luch A., (2005): Nature and nurture - lessons from chemical carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 5: 113-125.

Lutchman Singh K, Davies M, Chatterjee R., (2005): Fertility in female cancer survivors: pathophysiology, preservation and the role of ovarian reserve testing. *Hum Reprod Update* ;11:69—89.

Macon, M.B., Fenton, S.E., (2013) :Endocrine Disruptors and the Breast: Early Life Effects and Later Life Disease. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia*, Vol 18: 43–61.

Masson G., (1940) : Physiologie de la glande mammaire. *Can. J. Comp. Med. Vet. Sci.* Vol 4: 138– 143

Mahnane A., Hamdi Cherif M., (2012) : registre du cancer de Sétif, Laboratoire Santé Environnement des Hauts Plateaux Sétifiens, « Actualités dans la prise en charge multidisciplinaire des cancers du sein »

Maskarel, Bonivhon F and Durand M., (1998): Obvious peritumoral emboli: an elusive prognostic factor reappraised. Multivariate analysis of 1320 node negative breast cancers. *Eur J Cancer* , 34 : 58-65.

Meister, K., Morgan., (2000): Risk Factors for Breast Cancer. *Am Cncl on Science, Health*

Meirow D., (2000): Reproduction post-chemotherapy in young cancer patients. *Mol Cell Endocrinol.* 27 nov;169(1-2):123-31.

Meirow D, Dor J, Kaufman B, Shrim A, Rabinovici J, Schiff E., (2007): Cortical fibrosis and blood-vessels damage in human ovaries exposed to chemotherapy. Potential mechanisms of ovarian injury. *Hum Reprod Oxf Engl.* juin ;22(6):1626-33.

Menezes, G.L., Knuttel, F.M., Stehouwer, B.L., Pijnappel, R.M., van den Bosch, M.A., (2014): Magnetic resonance imaging in breast cancer: A literature review and future perspectives. *World J. Clin. Oncol.* Vol 5: 61–70.

Menikhar. I., (2007) : Cancer du sein étude rétrospective à propos de 270 cas. Thèse en médecine casablanca146.

Minton SE, Munster PN., (2002): Chemotherapy-induced amenorrhea and fertility in women undergoing adjuvant treatment for breast cancer. *Cancer Control J Moffitt Cancer Cent.;* 9:466–72.

Monge, M., Bergeron, C., Lacroix, I., Olichon, D., Schlageter, M. H ., (2006): *Cancérologie et biologie : marqueurs tumoraux organe par organe., Elsevier 9 Masson SAS. ed. Muriel Chabe*

.Mom CH., (2006): Hot flushes in breast cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol ;*57:63—77.

Mousseau M, Garnier C., (2000) : **Cancer du sein : épidémiologie, bilan extension, modalités thérapeutiques Médecine nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique**
117.

Moller Jensen O., (1999) : Dépistage du cancer du sein en France.

Münsterberg A, Lovell-Badge R., (1991): Expression of the mouse anti-müllerian hormone gene suggests a role in both male and female sexual differentiation. *Development ;*113:613-24.

Nait Bahloul Nacéra., (2018) : Etude de facteur de risque du cancer du sein féminine a la wilaya d’oran Thèse de doctorat en science medicale université d’Oran P :173

Namer M, Ramaioli A, Hery H, Ferero J.M., (1998): Facteurs pronostiques et stratégie thérapeutique du cancer du sein. Rev Prat ; 48 : 45-54.

163.

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

Niikura N, Masuda S, Kumaki N, Xiaoyan T, Terada M, Terao M., (2014) : Prognostic Significance of the Ki67 Scoring Categories in Breast Cancer Subgroups Clinical Breast Cancer ; 14:323 - 329

Odermatt R, Wolfer A, Zaman K., (2013) : «Hormonothérapie dans le cancer du sein : efficacité et effets adverses.» Rev Med Suisse,: 1090-1094.

Oktay K, Türkçüoğlu I, Rodriguez-Wallberg KA., (2010): GnRH agonist trigger for women with breast cancer undergoing fertility preservation by aromatase inhibitor/FSH stimulation. Reprod Biomed Online ;20(6):783-8. 28

Oktay K, Hourvitz A, Sahin G., (2006): Letrozole reduces estrogen and gonadotropin exposure in women with breast cancer undergoing ovarian stimulation before chemotherapy. J Clin Endocrinol Metab ;91(10):3885-90.

Orgeas CC,Sanner K,Hall P ., (2009): Breast cancer incidence after hormonal infertility treatment in sweden :a cohort study.AmJObstet Gynecol

;200 :72.e1.e7

Paula A. Oliveira ; Aura Colaço ; Raquel Chaves ; Henrique Guedes-Pinto ; Luis F. De-La-Cruz P. Carlos Lopes Un. Acad. Bras. Ciênc., (2007) : vol.79 n ° 4 Rio de Janeiro décembre

Partridge AH, Winer EP., (2004): Long-term complications of adjuvant chemotherapy for early stage breast cancer. Breast Dis ;21:55-64.

Parsa P,Parsa B., (2009): Effects of reproductive factors on risk of breast cancer.a literature review.AsianPacific J Canc Prev ;10 :545-50

Parthasarathy, V., Rathnam, U., (2012): Nipple Discharge: An Early Warning Sign of Breast Cancer. International Journal of Preventive Medicine, Vol 3: 810–814.

Parton M, Smith IE., (2008): Controversies in the management of patients with breast cancer: adjuvant endocrine therapy in premenopausal women. *J Clin Oncol* ;26:745-52.

Perez GI, Knudson CM, Leykin L, Korsmeyer SJ, Tilly JL., (1997): Apoptosis-associated signaling pathways are required for chemotherapy-mediated female germ cell destruction. *Nat Med.* nov ;3(11):1228-32.

Petrek JA, Naughton MJ, Case LD., (2006): Incidence, time course, determinants of menstrual bleeding after breast cancer treatment: a prospective study. *J Clin Oncol* ;24:1045-51.

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

Pittot H., (2001): Animal models of neoplastic development. *Dev Biol (Basel)* 106: 53-**PITOT HC, Dragane.,** (1999): Facts and theories concerning the mechanisms of carcinogenesis. *FASEB J* 5: 2280- 2286

Porée P, Leveque J., (2010): «Intraoperative Touch Imprint Cytology of axillary sentinel nodes for breast cancer: a series of 355 procedures.» *Breast* : In press.

Pouayroux sadra Rm ., (2005) : La maladie du peget du sein these faculté de médecine de Montpellier **Puddu M,Tafforeaut,** Opportunité de dépistage du cancer du sein chez les femmes de 40-49 ans Etat de connaissance disponible pour le développement d'une politique e santé en Belgique section d'épidémiologie Bruxelles institut Scientifique de sante publique .

Perou, CM ., (2005) : Molecular portraits of humain breast tumors ,*Nature*406, 747R52.

Rakha, E.A., Reis-Filho, J.S., Baehner, F., Dabbs, D.J., Decker, T., Eusebi, V., Fox, S.B., Ichihara, S., Jacquemier, J., Lakhani, S.R., Palacios, J., Richardson, A.L., Schnitt, S.J., Schmitt, F.C., Tan, P.-H., Tse, G.M., Badve, S., Ellis, I.O., (2010) : Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Res.* Vol 12 : 207.

Ravel N, Brand FX, Pasquier D, Mousseau M, Gauchez AS. Cerb-B2 ou Her-2 ., (2005) : marqueur d'intérêt dans la prise en charge du cancer du sein ? *Immuno - analyse & Biologie Spécialisée* ; 20:92 – 95

Renahan, A.G., Soerjomataram, I., Tyson, M., Egger, M., Zwahlen, M., Coebergh, J.W., Buchan, I., (2010): Incident cancer burden attributable to excess body mass index in 30 European countries. *Int. J. Cancer* Vol 3: 692–702.

Reuss ML, Kline J, Santos R, Levin B, Timor-Tritsch I., (1996): Age and the ovarian follicle pool assessed with transvaginal ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* ;174:624-7

Rey RA, Belville C, Nihoul-Fekete C, Michel CalemardL ,Forest MG ,Lahlou N ,Jaubert F, MowszowiczI,DavidM,SakaN,etal., (1999) : Evaluation of gonadal function in 107 intersex patients by means of serum anti-Müllerian hormone measurement. *J Clin Endocrinol Metab* ;84:627-31.

Rinaldi, S., Peeters, P., Bezemer, I., Dossus, L., Biessy, C., Sacerdote, C., Berrino, F., Panico, S., Palli, D., Tumino, R., (2006) : Relationship of alcohol intake and sex steroid concentrations in blood in pre- and post-menopausal women: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Causes Control*, Vol 8: 1033–1043.

Richard G. Margolese, Gabriel N. Hortobagyi, Thomas A. Buchhol., (2003): Diagnosis and Screening. Hamilton (ON): BC Decker. Vol 6.

Russo J and Russo IH., (2006): «THE ROLE OF ESTROGEN IN THE INITIATION OF BREAST CANCER.» *J Steroid Biochem Mol Biol*, : 102(1-5): 89–9

Russnes HG, Navin N, Hicks J, Borresen-Dale A ., (2011): «Insight into the heterogeneity of breast cancer through next-generation sequencing.» *J Clin Invest*, : 121:3810–8

Russo J, R. I. H., (2004) : Développement of the human breast. *Maturitas* 49, 2-15

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

Salmon RJ ., (2004) : «Chirurgie du cancer du sein après traitement néo-adjuvant.» *ONCOLOGIE*, : 6, Issue 3, pp 209–210.

Santella RM, Gammon M, Terry M, Sznies R, Shen J, Kennedy D, Agrawal M, Farag B AND Zhang F., (2005): DNA adducts, DNA repair genotype/phenotype and cancer risk. *Mutat Res* 592: 29-35

Sando, Z., Fouogue Tsuala, J., Florent, F.Y., Hortence Fouedjio, J., Telesphore Mboudou, E., Jean louis, E., (2014) : Profile of breast and gynecological cancers in Yaoundé--Cameroon. Pan Afr. Med. J. : 28.

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

Schwegler, J.S., (2011) : Der Mensch-Anatomie und Physiologie. Georg Thieme Verlag.

Sherwood L., (2011) : Fundamentals of human physiology. Cengage Learning : 228-259

Schover LR., (2008): Premature ovarian failure and its consequences: vasomotor symptoms, sexuality, and fertility. J Clin Oncol ;26:753—8

Shet T, Agrawal A, Chinoy R, Havaladar R, Parmar V, Badwe R., (2007): «Changes in the tumor grade and biological markers in locally advanced breast cancer after chemotherapy--implications for a pathologist.» Breast J, : 13(5):457-64.

Sharma, G.N., Dave, R., Sanadya, J., Sharma, P., Sharma, K.K., (2010): Various types and management of breast cancer : an overview. J. Adv. Pharm. Technol. Res. Vol 2: 109–126

Simonz JW., (1995): Genetic, epigenetic, dysgenetic, and non-genetic mechanisms in tumorigenesis. Crit Rev Oncog 6: 261-273.

Sklar C., (1999): . Reproductive physiology and treatment-related loss of sex hormone production. Med Pediatr Oncol juil; 33(1):2-8

Sklar C., (2005): Maintenance of ovarian function and risk of premature menopause related to cancer treatment. J Natl Cancer Inst Mono graphs ;(34):25-7

Sounlé T., (2008) : cancer de sein en mali anatomie clique et suii.memoire de doctorat en medcine universite de BAMAKO Mali. P134

Sørлие, T., Perou, C.M., Tibshirani, R., Aas, T., Geisler, S., Johnsen, H., Hastie, T., Eisen, M.B., Van De Rijn, M., Jeffrey, S.S., (2001): Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc. Natl. Acad. Sci, Vol 19: 10869–10874

Sobin LH GM and Wittekind CH., (2009): «International Union against Cancer (UICC).» TNM classification of malignant tumors 7th edition.

Sonigo C, Grynberg M., (2014) : Maturation in vitro des ovocytes en préservation de la fertilité féminine. *Gynecol Obstet Fertil* ;42(9):657-60.

Soulie,T ., (2001) : Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implication. *Proc Natl Acad Sci USA*,98,10869-74 .

Sönmezer M, Türkçüoğlu I, Coşkun U, Oktay K., (2011): Random-start controlled ovarian hyperstimulation for emergency fertility preservation in letrozole cycles. *Fertil Steril* ;95(6):2125.e9-11.

Stuart-Harris R, Caldas C, Pinder SE, Pharoah P., (2008): Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systemic review and metaanalysis of 85 studies in 32,825 patients *Breast* ; 17:323 – 34

Sverrisdottir A, Nystedt M, Johansson H, Fornander T., (2009) : ♦ Adjuvant goserelin and ovarian preservation in chemotherapy treated patients with early breast cancer: results from a randomized trial ♦ *Breast Cancer Res Treat*;117:561-7

Swain SM, Land SR, Ritter MW., (2009): Amenorrhea in premenopausal women on the doxorubicin-and-cyclophosphamide-followed-by-docetaxel arm of NSABP B-30 trial. *Breast Cancer Res Treat* ; 113 : 315-20.

Tazi MA, Er-Raki A, Benjaafar N., (2013): Cancer incidence in Rabat, Morocco: 2006-2008. *Ecancermedalscience* ; 7:338

Tavassoli FA, Davilee P., (2003): Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. « Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs.» IARC Press. Lyon.

Tardivon A and Malhaire C., (2009) : « Cancer du sein (I). Épidémiologie, facteurs de risque, imagerie. » *Gyneco-obstétricale* : 1-30.

Tavani A, Gallus S, La vacchia C., (1999): Risk factors of breast cancer in women under 40 years. *Eur J Cancer* ;35 : :1361-7

Tchen N., (2003): Cognitive function, fatigue, and menopausal symptoms in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* ;21:4175—83

Tham YL, Sexton K, Weiss H, Elledge R, Friedman LC, Kramer R., (2007): The rates of chemotherapy-induced amenorrhea in patients treated with adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide followed by ataxane. *Am J Clin Oncol* 2007 ; 30 : 126-32.

Thewes B, Meiser B, Rickard J., (2003): The fertility- and menopause-related information needs of younger women with a diagnosis of breast cancer: a qualitative study. *Psychooncology*;12:500-11

This P., (2008): [Breast cancer and fertility: critical review, considerations and perspectives]. *Bull Cancer* ;95:17–25.

Thomina A, Torre A, Daraia E., (2014): Chabbert-Buffeta. N Role of GnRH agonists in preserving female fertility *Journal gynécologie obstétrique et Biologie de la reproduction* (43), 267-274

Thompson AM, Moulder-Thompson SL., (2012): «Neoadjuvant treatment of breast cancer.» *Ann Oncol* :10 231-236.

Tissier F, Roguancourt A, Astier B, Espie M., (2000) : Carcinomes développés sur adénofibromes mammaires : à propos de 6 observations. *Anatomie Pathologique* , 20(2) : 110-4.

Tuchmann- dnph , Lessis O, Haegel P ., (1979) : Embriologie travaux pratique d'enseignement dirigés organogénèse masson, Paris

Vasseur F, Baranzelli MC, Fournier C, Bonnetterre J., (2013) : Ki67 chez les patientes jeunes présentant un cancer du sein *Obstétrique & Fertilité* ; 41:16 - 19

Vogel PM, Geigiade NG, Fetter BF., (1981): The correlation of histologic changes in the human breast with the menstrual cycle. *American journal of pathology* ; 104: 3-34

Voogd, Nielsen M, Peterse JL., (2001): Difference in risk factors for local and distant recurrence after breast conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. *J Clin Oncol* ; 19: 1688-97.

Vandermoere F., (2005) : thèse sur Proteomique fonctionnelle de la signalisation de la kinase AKT dans le cancer du sein , université de Lille I

Walshe JM, Denduluri N, Swain SM., (2006): Amenorrhea in premenopausal women after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* ;24:5769—79.

Weenen C, Laven JS, Von Bergh AR, Cranfield M, Groome NP, Visser JA, Kramer P, Fauser BC, Themmen AP., (2004): Anti-Mullerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Mol Hum Reprod* ;10:77-83.

Winslow, T., (2012) :Ductal and Lobular Carcinoma In Situ *Natl. Cancer Inst.*

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

Xu M, Pavone ME, Woodruff T., (2011): Fruitful progress to fertility: preserving oocytes from chemodestruction. *Nat Med* ;17:1562—3.

Zaki, H.M., Garba-Bouda, O., Garba, S.M., Nouhou, H., (2013) : Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer du sein au Niger. *J. Afr. Cancer Afr. J. Cancer*, Vol 5: 185–

