

RÉPUBLIQUE AL

ÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTÈ

ÉCONOMIQUE ET FINANCIÈRE

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ SAAD DAHLEB DEBLIDA-1-



FACULTÉ DE MÉDECINE

DÉPARTEMENT DE PHARMACIE

THÈME

Thèse d'exercice de fin d'études

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU CANCER DU SEIN EN MILIEU HOSPITALIER

Présentée en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

Session : Juillet 2023

Présentée par:

- ❖ AKERMI IKRAM.
- ❖ BOUZOUIDJA AMINA NOUR.
- ❖ TOUHAMI NADJIBA.

Devant le jury:

- | | |
|--------------------------------------|--|
| ❖ Présidente: Dr. BENHAMIDA.S | Maitre Assistante en Pharmacologie. |
| ❖ Examinatrice: Dr. KHADER.N | Maitre assistante en Biophysique. |
| ❖ Promotrice: Dr. GUERFI.B | Maitre assistante en Chimie Thérapeutique. |

REMERCIEMENT

A Allah le tout puissant, le miséricordieux, le maitre des destins de nous avoir guidé et surtout assisté tout au long de nos études, et qui nous a donné la force et la détermination pour la réalisation de ce modeste travail. Qu'il guide d'avantage nos pas pour le restant de notre vie InchaaAllah.

À Dr. Mme BENHAMIDA.S ;

Nous sommes privilégiées et particulièrement fières de l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury, recevez l'assurance de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A Dr. Mme KHADER.N ;

Nous tenons à vous remercier pour le temps que vous avez consacré à la lecture de notre modeste travail et pour le plus que vous apportez en l'examinant.

A Dr. GUERFI.B notre promotrice ;

C'est un grand honneur pour nous de travailler sous votre encadrement, nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail, vos conseils et remarques nous étaient d'un grand apport pour la réalisation de ce travail, votre compétence pratique, vos qualités humaines et professionnels ainsi que votre disponibilité nous inspirent une grande admiration et un profond respect.

Veillez trouver ici, chère docteur, l'expression de notre gratitude et notre grande estime.

Aux personnels de santé du service d'oncologie du centre anti-cancer (CAC) en lutte contre le cancer de Blida ;

Merci à vous tous pour votre franche collaboration et votre esprit d'équipe.

*On remercie vivement aux patients ; Madame **Djamila** et Monsieur **Amar** pour leur collaboration et on les souhaite un prompt rétablissement.*

Enfin, on adresse nos sincères sentiments de gratitude et de reconnaissances à toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicace

A mes très chers parents :

Je dédie ce mémoire à mes parents "BACHIR et HAMIDA" pour l'amour qu'ils m'ont toujours donné, leurs encouragements et toute l'aide qu'ils m'ont apporté durant mes études.

Aucun mot, aucune dédicace ne pourrait exprimer mon respect, ma considération, et mon amour pour les sacrifices qu'ils ont consenti pour mon instruction et mon bien-être.

Trouvez ici, chère mère et cher père, dans ce modeste travail, le fruit de tant de dévouements et de sacrifices ainsi que l'expression de ma gratitude et de mon profond amour.

*Puisse Dieu leur accorder santé, bonheur, prospérité et longue vie afin que je puisse un jour combler de joie leurs vieux jours, **je vous aime !***

A mon cher frère :

*A tous les moments d'enfance passés avec toi mon frère unique YASSER, en gage de ma profonde estime pour l'aide que tu m'as apporté. Tu m'as soutenu, réconforté et encouragé. Puissent nos liens fraternels se consolider et se pérenniser encore plus, **je t'aime mon petit frère !***

A mes chères amies :

IMEN, WIAM, RIYAN et KHADIDJA, et spécialement à IKRAM et AMINA je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des sœurs et des amies sur qui je peux compter. En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

A toute ma famille :

Vous êtes ma force, mon soutien et ma source de bonheur. Je suis reconnaissant(e) d'avoir chacun(e) de vous dans ma vie. Je vous aime infiniment.

Avec tout mon amour

TOUHAMI NADJIBA

Dédicace

*Je dédie ce mémoire à mon cher père **Mustapha** ;*

Tous les mots ne peuvent exprimer la gratitude et l'amour que je ressens envers mon père, et rien ne peut compenser la fatigue et les efforts qu'il a consacré tout au long de ma vie à m'élever, à m'éduquer et à me soutenir financièrement et moralement. Mon père a toujours été et est toujours la principale raison de ma diligence et de mon succès, et une source d'inspiration pour moi dans tous les domaines de la vie, et il fait partie intégrante de ma carrière universitaire et scientifique. Je suis fière d'être la fille d'un tel père.

*A ma chère mère, **Wahiba** ; Ma mère a porté la fatigue et la réflexion pour moi et elle a toujours été à mes côtés, me soutenant et priant Dieu pour que je réussisse. Elle m'a donné tout ce que je souhaitais et plus encore, et sa présence dans ma vie me suffit. Je suis éternellement reconnaissante à ma mère.*

*A ma sœur **Wissem** et mes petits frères **Abd el Malek** et **Abd el Samed**.*

*A mes collègues **Nadjiba** et **Ikram** ; elles étaient comme mes sœurs dans l'accomplissement de ce travail qui n'aurait pu se faire sans leur présence.*

*A **Docteur Guerfi.B** ; je voudrais adresser toute ma reconnaissance à notre promotrice de ce mémoire, pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter ma réflexion et pour le temps qu'elle a consacré à m'apporter les outils méthodologiques indispensables à la conduite de cette recherche.*

A l'ensemble des membres de jury et à toutes les personnes présentes à ma soutenance, pour partager ce moment symbolique marquant à la fois la fin de mes études.

A mes tantes, mes grand-mères et à toute ma famille ;

Aucun langage ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour votre soutien et encouragements. Je vous dédie ce travail en reconnaissance de l'amour que vous m'offrez quotidiennement et votre bonté exceptionnelle. Que Dieu le Tout Puissant vous garde et vous procure santé et bonheur.

Amina Nour

Dédicace

C'est avec profonde gratitude et sincère mots que je dédie ce modeste travail accompagné d'un profond amour à celle qui m'a arrosé de tendresse et d'espoir, la source d'amour incessible, a la mère des sentiments fragiles qui m'a béni par ses prières..... Ma mère **Faiza**.

A l'homme, mon pernicieux offre du Dieu, qui doit ma vie, ma réussite et tout mon respect mon chère père **Kaddour**.

Je dédie aussi ce travail a chère sœur **Maissa** et mes deux frères **Zakaria** et **Yacine** qui n'ont pas cessée de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de mes études que Dieu les protège et leur offre la chance et le bonheur, a ma petite nièce adoré **Joury**, bien que tu sois trop petite pour lire ce message, a ma belle sœur **Meryem** que j'aime beaucoup.

Bien évidemment je dois remercier une personne spéciale **Amine** avec qui j'ai appris beaucoup de chose, j'espère un jour nos chemins se croiseront à nouveau, je te remercie de profond de mon cœur.

A tous mes amis qui m'ont toujours encouragé **Imen, Wiam, Riyan, Khadidja, Rayan** .et plus particulièrement à **Nadjiba** et **Amina** elles ont fait un grand travail toute l'année un grand merci à vous.

Tous mes professeurs qui m'ont enseigné

Et a tous ceux qui me sont chers.

Akermi ikram

LISTE DES FIGURES

Figure 01 : Schéma du sein et de ses structures voisines.	3
Figure 02 : Anatomie du sein	4
Figure 03 : Variations de la forme du mamelon.	4
Figure 04 : Configuration externe du sein.	5
Figure 05 : Anatomie de la glande mammaire.	6
Figure 06 : Crêtes de Ducret et fascia superficialis.	7
Figure 07 : Vascularisation du sein.	8
Figure 08 : Ganglions lymphatiques du sein.	8
Figure 09 : Ramification du bourgeon primaire en bourgeon secondaire.	9
Figure 10 : Glande mammaire à la 10 ^{ème} semaine de grossesse.	10
Figure 11 : Différents stades du développement du sein chez la femme	11
Figure 12 : Répartition du taux d'incidence standardisé du cancer du sein dans le monde	17
Figure 13 : Taux d'incidence et de mortalité en fonction de l'âge (selon les données de Francium, calculs hospices de Lyon)	18
Figure 14 : Évolution de l'incidence et de la mortalité entre 1975 et 2015(selon les données de Francium, calculs hospices de Lyon).	19
Figure 15 : Étapes de formation d'une cellule mammaire cancéreuse.	25
Figure 16 : Histologie du carcinome canalaire in situ.	28
Figure 17 : Histologie du carcinome lobulaire in situ	29
Figure 18 : Histologie du carcinome canalaire infiltrant	30
Figure 19 : Histologie du carcinome lobulaire infiltrant	30
Figure 20 : Symptômes du cancer du sein.	44
Figure 21 : Différentes positions pour l'inspection visuelle des seins.	47
Figure 22 : Palpation au niveau du bras droit.	48
Figure 23 : Palpation entre la courbe du sein et l'aisselle	48
Figure 24 : Palpation au niveau du mamelon.	48
Figure 25 : Schéma d'un mammographe moderne présentant les différentes parties constitutives et leurs positions relatives.	53
Figure 26 : Appareil de l'IRM.	54

Figure 27 : Exérèse des ganglions sentinelles.....	65
Figure 28 : Chirurgie mammaire conservatrice.....	67
Figure 29 : Mastectomie radicale modifiée .Figure 30 : Mastectomie totale	68
Figure 31 : Reconstruction mammaire par implant.....	69
Figure 32 : Reconstruction mammaire par lambeau du grand dorsal.....	70
Figure 33 : Reconstruction mammaire par prothèse.	71
Figure 34 : Syndrome main-pied.....	86

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification TNM.	33
Tableau 2 : Les médicaments utilisés en chimiothérapie anticancéreuse.	84
Tableau 3 : Les effets secondaires des molécules de la chimiothérapie néo-adjuvante et adjuvante.	99
Tableau 4 : Les facteurs de risque du cancer du sein présent chez la patiente.	105
Tableau 5 : Résumer des cures de chimiothérapie néo-adjuvante.	111
Tableau 6 : Cures de la chimiothérapie adjuvante.	113
Tableau 7 : Les facteurs de risque du cancer du sein présent chez ce patient.	116
Tableau 8 : Cures de la chimiothérapie adjuvante.	121

LISTE DES ABREVIATIONS

- **ACE** : Antigène Carcino-Embryonnaire.
- **ACR** : Collège Américain De Radiologie.
- **ADN** : Acide Désoxyribonucléique.
- **ARA** : Antagoniste Des Récepteurs De L'angiotensine.
- **ARN** : Acide Ribonucléique.
- **BCG** : Vaccin De Bacille De Calmette Et Guérin.
- **BRCA** : Cancer Du Sein (Breastcancer).
- **CA₁₅₋₃** : Antigène Du Cancer (Cancer Antigen) 15-3.
- **CCI** : Carcinome Canalaire Infiltrant.
- **CCIS** : Carcinome Canalaire In Situ.
- **CDK** : Cyclines Dépendante Des Kinases.
- **CIRC** : Centre International De Recherche Sur Le Cancer.
- **CLI** : Carcinome Lobulaire Infiltrant.
- **CSI** : Cancer Du Sein Inflammatoire.
- **DIU** : Dispositif Intra-Utérine.
- **DM1** : Dérivé La Maytansine.
- **ECA** : Inhibiteur De L'enzyme De Conversion De L'angiotensine.
- **ECG** : Electrocardiogramme.
- **EGFR** : Récepteur Du Facteur De Croissance Epithéliale (EpithelialGrowth Factor Receptor).
- **ER** : Récepteurs Aux Œstrogènes.
- **FR** : Fraction D'éjection.
- **FSH** : Hormone Folliculo-Stimulante.
- **HAS** : Haute Autorité De Santé.
- **Hbs** : Antigène De Surface Du Virus De L'hépatite C.
- **HCA** : Hyperplasie Canalaire Atypique.
- **HCS** : Hyperplasie Canalaire Simple.
- **HCV** : Virus De L'hépatite C.
- **HDR** : Haut Débit De Dose (High Dose Rate).
- **HER2** : Récepteur 2 Du Facteur De Croissance Epidermique Humain (Human EpidermalGrowth Factor Receptor 2).

- **HIV** : Virus De L'immunodéficience Humaine.
- **HLA** : Hyperplasie Lobulaire Atypique.
- **HLS** : Hyperplasie Lobulaire Simple.
- **Ig1** : Immunglobuline1.
- **IMC** : Indice De Masse Corporelle.
- **INR** : Quotient International Normalisé (International Normalized Ratio).
- **IRM** : Imagerie Par Résonance Magnétique.
- **LH** : Hormone Luténisante.
- **LH-RH** : Hormone De Libération De La Lutéinostimuline.
- **Mtor** : Cible Mammifère De La Rapamycine (Mammalian target Of Rapamycin).
- **NFS** : Numération Formule Sanguine.
- **OMS** : Organisation Mondiale De La Santé.
- **PEV** : Potentiel Evolutif.
- **PR** : Récepteurs A La Progestérone.
- **PAI-1** : Inhibiteur Du Upa.
- **QEG** : Quadrant Extérieure Gauche.
- **QII** : Quadrant Inféro-Interne.
- **QME** : Quadrant Médulo-Externe.
- **QMI** : Quadrant Médulo-Interne.
- **QSE** : Quadrant Supero-Externe.
- **QSI** : Quadrant Supero-Interne.
- **RCP** : Réunions De Concertations Pluridisciplinaires.
- **RH** : Hormonaux Dépendants.
- **TDM** : Tomodensitométrie.
- **THS** : Traitement Hormonal Substitutif.
- **TNM** : Tumeurs, Nodules, Métastases.
- **TPA** : Antigène Tissulaire Polypeptidique.
- **UCLT** : Unité D'un Canal Lobulaire.
- **Upa** : Activateur Du Plasminogène De Type Urokinase.
- **VEGF** : Facteur De Croissance Endothélial Vasculaire (Vascularendothelialgrowth Factor).

GLOSSAIRE

- **Aberrante** : qui s'écarte du type commun, normal.
- **Ablation** : enlever, par chirurgie, un organe ou un tissu.
- **Adénomégalie** : augmentation, douloureuse ou non, de la taille d'un ganglion lymphatique.
- **Agoniste** : Se dit d'une action qui concourt au même effet.
- **Alopécie** : une perte de poils sur le corps.
- **Angiogenèse** : formation de nouveaux vaisseaux depuis un réseau préexistant.
- **Anorexie** : perte ou diminution de l'appétit.
- **Anti-métabolite** : médicament qui perturbe le métabolisme.
- **Antinéoplasique** : qui ralentit ou qui stoppe le développement de néoplasmes (tumeurs).
- **Atrophie** : diminution du volume d'un organe ou d'un tissu.
- **Atypie** : terme qui sous-entend la présence d'anomalies cellulaires de type cancéreuses ou tout au moins précancéreuses.
- **Cataplasmes** : bouillie médicinale que l'on applique, entre deux linges, sur une partie du corps.
- **Counseling** : forme d'intervention psychologique et sociale qui a pour but d'aider quelqu'un à surmonter les difficultés d'adaptation ou d'ordre psychologique qui l'empêchent de fonctionner adéquatement dans une situation donnée.
- **Cytostatique** : des produits utilisés dans le traitement des cancers pour inhiber la prolifération cellulaire.
- **Cytotoxique** : se dit d'une substance toxique pour une espèce de cellule.
- **Dyspnée** : sensation subjective d'essoufflement ou de difficulté à respirer.
- **Dysthyroïdie** : est un mauvais fonctionnement de la glande thyroïde dans sa fonction de sécrétion d'hormones.
- **Egratignure** : blessure superficielle et sans gravité.
- **Émétoène** : qui provoque le vomissement.
- **Épi génétique** : relatif à l'hérédité de caractères, de modifications, d'informations qui ne sont pas portés par les gènes (comme l'environnement).
- **Glabre** : dépourvu de poils.

GLOSSAIRE

- **Hématome** : accumulation de sang dans un tissu (surtout tissu cutané), due à des lésions vasculaires.
- **Kyste** : production pathologique, cavité contenant une substance généralement liquide ou molle.
- **Leucémogène** : un agent ou facteur capable d'induire la leucémie, une maladie du sang caractérisée par une prolifération anormale des globules blancs.
- **Leucopénie et thrombopénie** : diminution du nombre total de globules blancs et des plaquettes respectivement.
- **Lymphocèle** : épanchement ou accumulation de lymphe.
- **Lymphoedème** : est un gonflement, le plus souvent des membres inférieurs et/ou supérieurs.
- **Mélanome** : tumeur maligne du système pigmentaire qui se développe à partir des mélanocytes (cellules qui fabriquent la mélanine, responsable de la pigmentation de la peau).
- **Ménopause** : est la période de la vie d'une femme où les menstruations s'arrêtent définitivement.
- **Métaphase**: deuxième phase de la mitose, caractérisée par la disposition des chromosomes, qui forment la plaque équatoriale.
- **Métastases** : une croissance cellulaire qui se produit à distance du site primaire de cette croissance et sans contact direct avec elle.
- **Microcalcifications** : sont de minuscules dépôts de calcium dans le sein.
- **Myalgies** : douleurs musculaires.
- **Myélosuppression** : appauvrissement plus ou moins important de la moelle osseuse en cellules sanguines.
- **Nécrose** : mort d'un tissu vivant.
- **Néoplasie**: tumeur constituée de cellules qui prolifèrent de façon excessive.
- **Neuroblastome** : est un type de cancer qui se développe à partir de cellules nerveuses immatures appelées neuroblastes.
- **Neutropénie** : c'est la diminution du nombre de neutrophiles.
- **Nodule** : formation anormale, généralement arrondie et de petite taille.
- **Nullipare**: femme qui n'a jamais accouché.

GLOSSAIRE

- **Oncoplastie** : utilisation de techniques de chirurgie plastique lors du traitement conservateur du cancer du sein.
- **Ponction** : opération chirurgicale qui consiste à piquer les tissus vivants enveloppant une cavité pour en retirer le liquide qu'elle contient.
- **Prodrogue** : est un médicament qui, après administration, est converti par l'organisme en médicament pharmacologiquement actif.
- **Ptose mammaire** : définit une poitrine tombante.
- **Réaction anaphylactique** : est la manifestation la plus sévère de l'allergie : elle correspond à une réaction généralisée, à risque de récurrence.
- **Sarcomes** : sont des tumeurs malignes qui se développent à partir des tissus de soutien de l'organisme ou des tissus mous.
- **Sédentarité** : activité physique faible ou nulle avec une dépense énergétique proche de zéro (comme la mesure du temps passé devant un écran d'une télévision ou d'un téléphone).
- **Séquelle** : complication plus ou moins tardive et durable d'une maladie, d'un traumatisme.
- **Sophrologie** : consiste en un ensemble de techniques de relaxation, de respiration, de mouvements corporels, de décontraction musculaire et de "visualisation" de pensées.
- **Stomatite** : inflammation de la muqueuse buccale.
- **Suintement** : écoulement lent, goutte à goutte imperceptible d'un liquide.
- **Syndrômes mains-pieds** : est une réaction inflammatoire à certains traitements de chimiothérapie qui fragilisent les micro-vaisseaux des mains et des pieds.
- **Thrombose** : formation d'un caillot dans un vaisseau sanguin ou dans le cœur.
- **Traumatisme** : des troubles provoqués dans l'organisme par une lésion, une blessure grave.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENT	
DEDICACE	
INTRODUCTION.....	01
CHAPITRE I : LE SEIN.....	3
I.1 ANATOMIE DU SEIN:	3
I.1.1 SITUATION :	3
I.1.2 DIMENSIONS ET POIDS :	3
I.1.3 ANATOMIE DU SEIN :	3
I.1.4 VASCULARISATION MAMMAIRE :	7
I.1.5 GANGLIONS LYMPHATIQUES :	8
I.2 EMBRYOLOGIE DU SEIN :	9
I.3.PHYSIOLOGIE DU SEIN :	10
I.3.1 ACTION DES HORMONES :	11
I.3.2 EVOLUTION DE LA GLANDE MAMMAIRE AU COURS DE LA VIE :.....	12
CHAPITRE II : CANCER DU SEIN	15
II.1 DÉFINITION :	15
II.2 HISTOIRE DU CANCER DU SEIN :	15
II.3 EPIDEMIOLOGIE ET STATISTIQUE DU CANCER DU SEIN :	17
II.4 PROCESSUS DE CANCEROGENESE : DE LA CELLULE SAINTE A LA TUMEUR METASTASEE :	21
II.4.1 GLANDE MAMMAIRE SAINTE :	21
II.4.2 CELLULE CANCEREUSE (TUMEUR MALIGNE) :.....	22
II.4.2.1 Etapes de la cancérogénèse :	22
II.4.2.2 Mécanisme de protection cellulaire contre le cancer :	25
II.5 CLASSIFICATION DU CANCER DU SEIN :	27
II.5.1 CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE :	27
II.5.2 CLASSIFICATION SELON LE STADE :	32
II.5.3 CLASSIFICATION SELON LE GRADE HISTOPRONOSTIQUE :.....	34
II.5.4 CLASSIFICATION SELON L'ETAT DES RECEPTEURS :.....	35

II.5.5 CLASSIFICATION SELON LE POTENTIEL EVOLUTIF (PEV) :.....	35
II.6 ORIGINE DU CANCER DU SEIN :.....	36
II.7 MARQUEURS TUMORAUX :.....	36
II.7.1 DEFINITION :.....	36
II.7.2 IMPORTANCE :.....	37
II.7.3 MARQUEURS TUMORAUX DANS LE CANCER DU SEIN :.....	37
II.7.4 LIMITES :.....	37
II.8 FACTEURS DE RISQUE DU CANCER DU SEIN :.....	38
II.8.1 FACTEURS DE RISQUES INTERNES (NON MODIFIABLES) :.....	38
II.8.2 FACTEURS DE RISQUES EXTERNES (MODIFIABLES) :.....	41
II.9 SYMPTOMES DU CANCER DU SEIN :.....	44
II.10 DEPISTAGE DU CANCER DU SEIN :.....	46
II.10.1 OBJECTIF DU DEPISTAGE :.....	46
II.10.2 AUTOPALPATION DES SEINS :.....	46
II.10.3 MAMMOGRAPHIE DE DEPISTAGE :.....	49
II.10.4 BENEFICES DU DEPISTAGE :.....	49
II.10.5 LIMITES DU DEPIASTAGE :.....	50
II.11 DIAGNOSTIC DU CANCER DU SEIN :.....	51
II.11.1 BILAN INITIAL:	51
II.11.1.1 Consultation et entretien avec le médecin :.....	51
II.11.1.2 Mammographie de diagnostic :.....	52
II.11.1.3 Echographie mammaire :.....	54
II.11.1.4 Imagerie par résonance magnétique (IRM) :.....	54
II.11.1.5 Biopsie :.....	55
II.11.1.6 Ponction cytologique :.....	57
II.11.1.7 Examen anatomopathologique :.....	57
II.11.2 BILAN D'EXTENSION :.....	58
II.12 CANCER DU SEIN CHEZ L'HOMME :.....	58
CHAPITRE III : PRISE EN CHARGE DU CANCER DU SEIN.....	60

III.1 RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PROMOTION DE PRÉVENTION ET DU DÉPISTAGE DU CANCER DU SEIN :	60
III.2 DIFFERENTS PROFESSIONNELS DE SANTE INTERVENANT DANS LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT CANCEREUX :	61
III.3 EDUCATION THERAPEUTIQUE DES PATIENTES ATTEINTES DU CANCER DU SEIN :	64
III.4 TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN :	64
III.4.1 TRAITEMENT LOCO-RÉGIONAUX :	64
III.4.1.1 CHIRURGIE :	64
III.4.1.1.1 Principe de la chirurgie :	64
III.4.1.1.2 Types de la chirurgie :	65
III.4.1.1.3 Effets secondaires de la chirurgie :	71
III.4.1.2 RADIOTHERAPIE :	72
III.4.1.2.1 Principe de la radiothérapie :	72
III.4.1.2.2 Déroulement :	73
III.4.1.2.3 Traitement :	73
III.4.1.2.4 Indications de la radiothérapie :	74
III.4.1.2.5 Radiothérapie Externe :	74
III.4.1.2.6 Curiethérapie :	75
III.4.1.2.7 Effets secondaires de radiothérapie mammaire :	75
▪ Effets secondaires précoces :	75
Ils se manifestent en général durant la radiothérapie externe et apparaissent à partir de la deuxième ou la troisième semaine de traitement, et les plus courants sont :- Un érythème cutané entraînant une irritation de la peau (la peau se met à peler puis devient rouge) ;- Une modification de l'aspect cicatriciel ;- Une couperose de la peau de la zone irradiée ;- Des douleurs ou des démangeaisons ;- Un œdème du sein (gonflement), pouvant persister après la fin de l'irradiation ;- Une légère pigmentation cutanée, pouvant persister au-delà des traitements ;- Une irritation de l'œsophage avec difficultés à avaler (notamment lorsque la chaîne mammaire interne est irradiée) ;- Une fatigue, pouvant aussi être liée aux contraintes des traitements (nombre de séances, trajets...) [120].	
III.4.2 PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE :	77
III.4.2.1 CHIMIOTHERAPIE :	77
III.4.2.1.1 Définition et objectif :	77
III.4.2.1.2 Types de chimiothérapie :	77
III.4.2.1.3 Déroulement :	78

III.4.2.1.4 Principaux protocoles de la chimiothérapie dans le cancer du sein :	78
III.4.2.1.5 Principales molécules utilisées en chimiothérapie intraveineuse :.....	79
III.4.2.1.6 Principales molécules utilisées en chimiothérapie orale :.....	81
III.4.2.1.7 Cancer du sein métastatique et autres molécules rencontrées :.....	83
III.4.2.1.8 Effets indésirables post-chimiothérapie :.....	85
❖ Nausées et vomissements : les nausées commencent souvent le soir ou le lendemain de la perfusion. Elles durent rarement plus de 72 heures après le traitement. Elles ne sont pas systématiquement accompagnées de vomissements. Lorsque des vomissements surviennent, il est conseillé de se rincer la bouche avec de l'eau froide et d'attendre 1 à 2 heures avant de manger [139].	85
❖ Diarrhées :un risque de diarrhées existe avec certains médicaments. Un traitement préventif (anti-diarrhéique) peut être prescrit. Pour limiter la survenue de diarrhées, une alimentation pauvre en fibres est à privilégier (riz, pâtes, pommes vapeur, bananes bien mûres, gelée de coing, fromage à pâte cuite, biscottes, carottes) [139].	85
❖ Baisse des globules blancs, des globules rouges et des plaquettes :une à 3 semaines après la chimiothérapie, on parle alors d'aplasie. Avant chaque cure de chimiothérapie, des prises de sang permettent de vérifier les taux de globules blancs, globules rouges et plaquettes. En dessous d'un certain seuil, la séance de chimiothérapie peut être remise à plus tard. Il est parfois nécessaire de prescrire des facteurs de croissance lorsque la baisse du nombre de globules blancs ou de globules rouges est trop importante [298].	85
❖ Lésions de la bouche :en particulier le 5-FU ou la Capécitabine, peuvent entraîner des lésions à l'intérieur de la bouche (aphtes, rougeurs, douleurs). On parle de mucite (inflammation d'une muqueuse) ou encore de stomatite (mucite de la bouche) [299].	85
❖ Sensations d'engourdissement ou de fourmillement dans les mains ou les pieds :certains médicaments de chimiothérapie ont un effet toxique sur les nerfs, notamment le paclitaxel ou la Vinorelbine. Ils peuvent entraîner des troubles de la sensibilité, appelés paresthésies, qui se manifestent par des sensations désagréables, de fourmillement, de picotement qui peuvent être douloureuses et handicapantes. Ces symptômes sont nommés troubles neuropathiques périphériques [300].	85
❖ Troubles cutanés et syndrome main-pied :certains médicaments de chimiothérapie (5-FU, Capécitabine) peuvent entraîner des troubles au niveau de la peau : rougeurs, plaques, dessèchement de la peau. Parmi ces troubles figure le syndrome main-pied qui se manifeste au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds (Figure 34). Il se caractérise par des rougeurs, un gonflement, une sécheresse ou des cloques [300].	86
III.4.2.2 HORMONOTHERAPIE :	87
III.4.2.2.1 Hormones féminines et cancer du sein :	87
III.4.2.2.2 Choix de l'hormonothérapie :	88
III.4.2.2.3 Médicaments hormonaux :.....	89
III.4.2.2.3.1 Anti-œstrogènes :.....	89

✓ Les SERM: Selective Estrogen Receptor Modulators	89
✓ Les SERD : Selective Estrogen Receptor Degradation	90
III.4.2.2.3.2 Inhibiteurs de l'aromatase (anti-aromatase) :	90
III.4.2.2.3.3 Agonistes de la LH-RH :	91
III.4.2.2.3.4 Progestatifs anticancéreux :	92
III.4.2.2.4 Hormonothérapie non médicamenteux :	92
Une autre méthode d'hormonothérapie consiste, chez des femmes non ménopausées, à agir directement au niveau des ovaires pour supprimer leur production d'œstrogènes. Il y a deux possibilités d'agir localement au niveau des ovaires :	92
III.4.2.2.5 Hormonothérapie de cancer du sein chez l'homme :	92
III.4.2.2.6 Effets secondaires de l'hormonothérapie :	93
III.4.2.3 THERAPIES CIBLEES :	94
III.4.2.3.1 Définition :	94

Les thérapies ciblées sont des molécules ciblant spécifiquement certains mécanismes responsables de l'oncogénèse au sein des cellules tumorales, elles font parties des médecines de précisions ou aussi appelées médecines personnalisées. Leur mode de fonctionnement est à l'opposé des chimiothérapies systémiques qui interfèrent avec l'ADN sans distinction du type de cellules, elles sont dites « ciblées » dont les médicaments agissent plus spécifiquement sur les cellules cancéreuses en visant des cibles moléculaires impliquées dans la cancérogenèse, et offrent par conséquent un traitement ciblé et mieux tolérable. Cette approche thérapeutique permet donc d'utiliser le système immunitaire comme « médicament naturel ». Dans le cancer du sein, on retrouve principalement deux classes de thérapies moléculaires ciblées : les anticorps monoclonaux dirigés contre le domaine extracellulaire du récepteur HER2 et les inhibiteurs de tyrosine kinases qui vont bloquer l'activité enzymatique du domaine intracellulaire [307].

III.4.2.3.2 Anticorps monoclonaux :	94
---	----

Dans le cadre d'un traitement anti cancéreux, les anticorps monoclonaux sont des protéines du système immunitaire spécialement conçues pour bloquer, selon un mécanisme de reconnaissance immunologique, une cible moléculaire impliquée dans la cancérogenèse [308]. Parmi ces anticorps monoclonaux, ceux utilisés dans le traitement du cancer du sein sont :

➤ Trastuzumab :	94
------------------------------	----

Cet anticorps monoclonal humanisé de type Ig1 (immunoglobuline1) est spécialement conçu pour bloquer la protéine HER₂ (récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain) impliquée dans la croissance cellulaire et sur exprimée à la surface des cellules cancéreuses du sein. Il n'est efficace que chez les patientes dont l'examen anatomopathologique de la tumeur révèle une surexpression de la protéine HER₂ à la surface tumorale. Il est indiqué en traitement du cancer du sein métastatique HER₂₊, en monothérapie après un traitement initial par anthracyclines et taxanes ou par cyclophosphamide. La posologie est d'une injection par semaine : 4mg/kg à J1 puis 2 mg/kg à J8 et

J15. Puis une injection à 21j de 8 mg/kg. Il a les effets indésirables suivants : allergie, neutropénie, toxicité cardiaque [165].....94

➤ **Trastuzumab emtansine :**.....95

Cet anticorps monoclonal possède une double action à la fois anti HER₂ et cytotoxique. En effet, le Trastuzumab est conjugué à un dérivé la maytansine (DM1) qui inhibe l'assemblage des microtubules au sein des tumeurs malignes surexprimant la protéine HER₂, ce qui bloque la division cellulaire et entraîne la mort tumorale. Indiqué en traitement du cancer du sein métastatique HER₂₊, en monothérapie après un traitement initial par Trastuzumab et une taxane. La posologie varie de 2,4 à 3,6 mg/kg une fois par jour toutes les 3 semaines. Ses effets secondaires sont principalement une neutropénie, thrombopénie, fièvre, dyspnée [166].95

➤ **Bévacizumab :**.....95

Cet anticorps monoclonal humanisé de type Ig1 (immunglobuline1) est spécialement conçu pour cibler le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) impliqué dans la croissance des vaisseaux sanguins. En empêchant la liaison du VEGF à ses récepteurs VEGFr1 et 2, le Bévacizumab neutralise l'activité biologique du VEGF et bloque ainsi l'angiogenèse tumorale. Par conséquent, les cellules cancéreuses ne peuvent plus développer leur propre réseau vasculaire et ne sont plus alimentées en nutriments et en oxygène, ce qui ralentit leur croissance et les entraîne vers l'apoptose. Indiqué en traitement du cancer du sein métastatique HER₂₊ en association au paclitaxel ou à la Capecitabine. La posologie est de 10 mg/kg une fois toutes les 2 semaines, puis 15 mg/kg une fois toutes les 3 semaines. Ses effets indésirables sont des douleurs abdominales, asthénie, fièvre [167].....95

➤ **Pertuzumab :**.....95

Cet anticorps monoclonal humanisé de type Ig1, il est spécialement conçu pour cibler le domaine extracellulaire de la protéine HER₂, bloquant ainsi la voie de signalisation impliquée dans la croissance cellulaire. Indiqué en traitement du cancer du sein métastatique HER₂₊, en monothérapie ou associé au Trastuzumab. La posologie est de 840 mg/kg lors de la première cure, puis 420 mg/kg lors des cures suivantes (solution à diluer pour perfusion 420 mg/14ml). Ses effets secondaires sont une allergie et une toxicité cardiaque [168].....95

III.4.2.3.3 Inhibiteurs des protéines kinases :.....96

Les protéines kinases jouent un rôle fondamental dans la prolifération cellulaire et représentent de ce fait, une des principales cibles moléculaires des traitements anticancéreux. Des thérapies ciblées sont conçues spécialement pour bloquer les voies de signalisation induites par ces protéines kinases, ce qui ralentit dans le cas d'un cancer, la multiplication et la croissance des cellules cancéreuses [169]. Les principaux inhibiteurs des protéines kinases utilisés dans le traitement du cancer du sein sont :.....96

❖ **Lapatinib :**.....96

Est une protéine kinase, plus précisément le domaine intracellulaire de la tyrosine kinase associée aux récepteurs de facteur de croissance épidermique (EGFR) et HER₂, ce qui ralentit la prolifération des cellules cancéreuses sur exprimant ces récepteurs. Indiqué en traitement du cancer du sein métastatique HER₂₊ en association à la Capecitabine, au Trastuzumab ou à un inhibiteur de l'aromatase. Par voie orale, la posologie est de 1000 à 1500 en une prise par jour. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à l'obtention d'un bénéfice clinique. Ses effets indésirables sont des nausées, vomissements, syndrome Mains-Pieds, toxicité cardiaque [169].96

III.4.2.3.4 Effets secondaires des thérapies ciblées :97

III.4.2.4 Soins de support :	97
III.4.2.5 Suivi de cancer du sein après le traitement :	98
III.4.2.6 Prise en charge des effets indésirables :	99
CHAPITRE IV :SUIVI DES PATIENTS ATTEINT DU CANCER DU SEINEN MILIEU HOSPITALIER.....	103
IV.1 OBJECTIF :	103
IV.2 CAS D'UNE FEMME ATTEINTE DU CANCER DU SEIN	103
IV.2.1 PROFIL PHYSIOLOGIQUE :	103
IV.2.2 PROFIL PATHOLOGIQUE :	103
[36]-Laure Dasinieres. Sein : anatomie, mamelon, aréole, examens, maladies. 2022. Disponible sur : https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-anatomie-et-examens/2571039-sein-anatomie-examens-et-maladies	IV
[41]-M Lamothe-Guay. Y Lefebvre ,L Lamothe-Laforest. Physiologie du sein. 1991. Disponible sur : https://www.em-consulte.com/article/1967/physiologie-du-sein	IV
[42]-Cancer du sein. 2023. Disponible sur : https://www.vidal.fr/maladies/cancers/cancer-sein.html ... V	V
[43]-Anaïs Plateau. Cancer du sein : de quand date le dépistage ?.2022. Disponible sur : https://www.allodocteurs.fr/cancer-du-sein-de-quand-date-le-depistage-33421.html V	V
[44]-CBCN TEAM. Histoire de la lutte contre le cancer du sein. 2018. Disponible sur : https://www.cbcn.ca/fr/blog/our-stories/breast-cancer-history	V
[45]-Jean-Luc Nothias. Le cancer du sein est connu depuis l'Antiquité. 2014. Disponible sur : https://sante.lefigaro.fr/actualite/2014/10/07/22875-cancer-sein-est-connu-depuis-lantiquite V	V
[46]-Jacques Rouëssé. Le dépistage du cancer du sein à travers les siècles. 2011. Disponible sur : https://www.canalacademies.com/emissions/focus-sur/le-depistage-du-cancer-du-sein-a-travers-les-siecles	V
[47]-Cancer du sein: plus de 14.000 nouveaux cas enregistrés chaque année en Algérie. 2021. Disponible sur : https://www.aps.dz/sante-science-technologie/128256-cancer-du-sein-plus-de-14-000-nouveaux-cas-enregistres-chaque-annee-en-algerie	V
[48]Mourad Raiah.Khadidja Terki. Lydia Benrabah. Fatima Ammour. Abdellah Lounis. Zoubir Ahmed Fouatih. Épidémiologie des cancers en Algérie. 1996–2019. 2023. Disponible sur : https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0007455122002004#! V	V
[49]-E. Mouret-Fourme. D. Stevens. C. Noguès. Épidémiologie du cancer du sein en Europe. V	V
[50]-How commonisbreastcancer?. 2023. Disponible sur : https://www.breastcancer.org/facts-statistics	V
[51]-Cancer du sein : les femmes d'origine asiatique paraissent moins exposées. 2005. Disponible sur : https://www.caducee.net/actualite-medicale/5392/cancer-du-sein-les-femmes-d-origine-asiatique-paraissent-moins-exposees.html	V
[52]- Yu Xian Lim, Zi Lin Lim, PehJoo Ho and Jingmei Li. Cancer du sein en Asie : incidence, mortalité, détection précoce, programmes de mammographie et initiatives de dépistage fondé sur le risque.....	VI

- [53]-En Afrique, le cancer du sein souvent détecté à un stade trop avancé. 2021. Disponible sur :<https://www.france24.com/fr/afrique/20211019-en-afrique-le-cancer-du-sein-est-souvent-d%C3%A9tect%C3%A9-%C3%A0-un-stade-trop-avanc%C3%A9>..... VI
- [54]-Jauzein. La glande mammaire et sa cancérisation. 2017. Disponible sur :<http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/sante/epidemiologie/cancersein/glandemammaire#:~:text=La%20glande%20mammaire%20est%20constitu%C3%A9e,de%20lobules%20renfermant%20les%20alv%C3%A9oles> VI
- [57]-**Gregory L. Wells**. Maladie de Paget du mamelon ; Maladie de Paget du sein. 2022. Disponible sur : <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-cutan%C3%A9s/cancers-de-la-peau/maladie-de-paget-du-mamelon>..... VI
- [67]-Groupe collaboratif sur les facteurs hormonaux dans le cancer du sein. Cancer du sein et hormonothérapie substitutive : réanalyse collaborative des données individuelles de 51 études épidémiologiques portant sur 52 705 femmes atteintes d'un cancer du sein et 108 411 femmes sans cancer du sein, 1997..... VII
- [68]-Million Women Study Collaborators. Cancer du sein et hormonothérapie : thérapie de substitution dans l'étude Million Women. 2003. VII
- [69]-Boice JD. Cancer après irradiation dans l'enfance et l'adolescence. Médecin Pédiatre. 1996. VII
- [70]-Les symptômes et l'évolution du cancer du sein. 2023. Disponible sur :<https://www.vidal.fr/maladies/cancers/cancer-sein/symptomes-evolution.html> VII
- [71]-Anaïs Thiébaux. 6 premiers symptômes d'un cancer du sein. 2022. Disponible sur :<https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2749789-symptomes-cancer-du-sein-premiers-signes-autopalpation> VII
- [72]-Anne-Sophie Glover-Bondeau. Ecoulement du mamelon : avec pression, marron, verdâtre, causes. 2020. Disponible sur :<https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-sexo-gyneco/2644701-ecoulement-du-mamelon-avec-pression-marron-verdatre-causes-homme-femme/>..... VIII
- [73]-Laure Dasinieres. Sein : anatomie, mamelon, aréole, examens, maladie. 2022. Disponible sur :<https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-anatomie-et-examens/2571039-sein-anatomie-examens-et-maladies> VIII
- [74]-L'autopalpation des seins, parlons-en !. 2023. Disponible sur :<https://mon-cancer.com/articles/lautopalpation-des-seins-parlons-en/> VIII
- [75]-Autopalpation Mammaire : Comment Auto-Examiner Ses Seins ?. Disponible sur :<https://www.pharmaciengiphar.com/maladies/cancers/cancer-sein/autopalpation-mammaire-comment-auto-examiner-ses-seins>..... VIII
- [76]- Prévention des cancers - Dépistage du cancer du sein - point de vue du Groupe de Travail du CIRC. Disponible sur : <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/publications-du-circ/handbooks-prevention-des-cancers-depistage-du-cancer-du-sein/#:~:text=Les%20femmes%20de%2050%20%C3%A0,%2C%20estim%C3%A9e%20%C3%A0%20environ%2040%20%25>..... VIII
- [78]-Les symptômes et le diagnostic du cancer du sein. 2022. Disponible sur :<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cancer-sein/symptomes-diagnostic#:~:text=Des%20examens%20radiologiques%20des%20seins,ultrasons%20pour%20former%20une%20image> VIII
- [86]- Comité éditorial Giphar : biopsie mammaire : en quoi consiste cet examen . 07/2020. France. Disponible sur : <https://www.pharmaciengiphar.com/maladies/cancers/cancer-sein/biopsie-mammaire-en-quoi-consiste-cet->

[175]-Fondation contre le cancer. Lymphœdème. France. Disponible sur :	XIX
[176] – Cancer du sein et douleur à l'épaule : Est-ce que la physiothérapie peut aider ?. 09.2021.Disponible sur :	XIX
[179]-St Jude children'sresearchehospital: Neuropathie périphérique après la chimiothérapie. 08.2018. France. Disponible sur : https://together.stjude.org/fr-fr/diagnostic-traitement/effets-secondaires/peripheral-neuropathy.html#:~:text=Les%20strat%C3%A9gies%20peuvent%20inclure%20%3A,analg%C3%A9siques%20opio%C3%AFdes%20ou%20la%20lidoca%C3%AFne	XX
[180]-Comment réagir en cas de douleurs articulaires ?. 01.2021. France. Disponible sur :	XX
[181]-La sécheresse vaginale ou sécheresse intime. France. Disponible sur : https://www.elsan.care/fr/pathologie-et-traitement/maladies-gynecologiques/secheresse-vaginale-definition-causes-traitement#:~:text=Il%20est%20possible%20de%20soigner,hormonal%20pour%20les%20femmes%20m%C3%A9nopaus%C3%A9es	XX
[182]-Personnalisation de l'accompagnement du patient en oncologie : La perte d'appétit: un effet indésirable des traitements anti-cancéreux.France. Disponible sur :	XX
[183] -Science directe :Les insomnies en oncologie : dépistage et prise en charge.2012,. . Disponible sur :	XX
[184] -Le cancer nous rend-il méchant ?.01 juin 2021. France. Disponible sur :	XXI
Annexe 24 : Structure chimique et conditionnement de Trastuzumab emtansine.....	XXXII
Annexe 24 : Structure chimique et conditionnement de Trastuzumab emtansine.....	XL

INTRODUCTION

Malgré les progrès réalisés en termes de sensibilisation, de dépistage et du traitement, l'incidence du cancer du sein dans le monde ne cesse d'augmenter. Le cancer du sein est une maladie laborieuse et pesante, considérée comme la maladie du siècle ; elle constitue la première cause de mortalité en Algérie par rapport au cancer. Une femme sur neuf en développe un dans sa vie, il représente plus d'un cancer sur trois chez la femme, mais il touche aussi les hommes, on n'en parle pas assez par ce qu'il n'est pas fréquent, même s'il existe, il est comme même assez rare [204].

Sa prise en charge varie d'un individu à un autre en fonction des facteurs de risque, des antécédents, du caractère héréditaire du cancer, du moment du diagnostic et reste très complexe surtout lorsque la femme est jeune et que la question de la fertilité se pose. Lorsque le diagnostic est précoce, la prise en charge est plus facile et les chances de « guérison » augmentent. La chirurgie, la radiothérapie, les traitements oraux tels que la chimiothérapie, l'hormonothérapie, l'immunothérapie mais aussi l'avancée de nouvelles thérapeutiques comme les thérapies ciblées permettent de prendre en charge le cancer du sein, plus le cancer du sein est détecté tôt et plus les chances de guérison sont importantes [282].

Il nous a donc paru intéressant d'étudier la prise en charge au milieu hospitalier de deux patients atteints d'un cancer du sein et sont traités au CAC de Blida, il s'agit d'une femme âgée de 44 ans et d'un homme âgé de 53 ans, en fonction de leurs profils clinique mais aussi étudier leurs tolérances vis-à-vis de la prise en charge.

Cette Thèse a pour objectif de souligner l'importance de la prise en charge et le suivi des patients atteints de maladies chroniques comme le cancer du sein. Du fait de l'agressivité du cancer, une prise en charge psychologique est souvent indispensable.

Tout d'abord, nous ferons un rappel sur l'anatomie et la physiologie du sein puisqu'il nous a paru assez important de pouvoir localiser cet organe et mettre en avant ses fonctions dans le corps.

Ensuite, nous aborderons les caractéristiques du cancer du sein en faisant un rappel sur l'historique, l'épidémiologie, les facteurs de risque, les symptômes de cette maladie, son diagnostic, nous soulignerons aussi l'importance du dépistage.

Par la suite, nous mettrons en évidence la prise en charge du cancer du sein en exposant les différentes méthodes de traitement mais aussi les traitements qui permettent de réduire ou d'éviter les effets indésirables.

Et enfin, nous exposons l'évolution de la maladie, le profil clinique et les traitements pris par ces deux patients.

CHAPITRE I : LE SEIN

I.1 ANATOMIE DU SEIN:

Le sein, du latin "sinus" qui signifie "courbure, sinuosité, pli", c'est un organe pair présent chez la femme et sous une forme atrophiée chez l'homme [36]. Le sein est une glande exocrine hormono-dépendante, lobulée de morphologie très variable selon le sexe et la phase de vie génitale [1]. Il est rudimentaire chez l'homme et l'enfant et bien développé chez la femme dont sa fonction biologique est de produire du lait afin de nourrir un nouveau-né [186].

I.1.1 SITUATION :

Les seins se situent sur la paroi thoracique antérieure entre le troisième et la septième côte, en dehors de sternum et en dedans de la ligne axillaire antérieure. Limité en bas par le sillon sous-mammaire inférieur plus net que le sillon sus-mammaire (limite supérieure) [1]. Chaque sein repose sur un large muscle du thorax appelé muscle grand pectoral. Le sein couvre une région assez grande : en hauteur jusqu'à la clavicule et en largeur, de l'aisselle (creux axillaire) jusqu'au milieu du sternum (**figure 01**) [187].

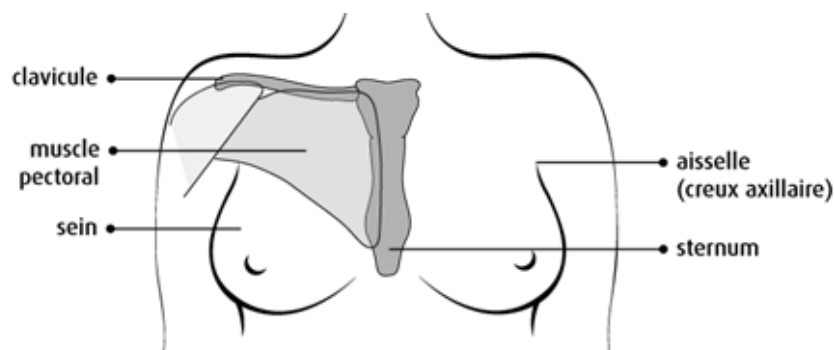


Figure 01 : Schéma du sein et de ses structures voisines [187].

I.1.2 DIMENSIONS ET POIDS :

Les dimensions et le poids du sein sont variables en fonction de l'activité glandulaire, la morphologie de la femme et son activité génitale, on note une augmentation de la taille et le poids au cours de la grossesse, l'allaitement ainsi que la période prémenstruelle, il est de 200 grammes chez la jeune fille et peut atteindre 500 grammes chez la femme allaitante [1].

I.1.3 ANATOMIE DU SEIN :

Le sein est composé de différentes parties (**figure 02**) :

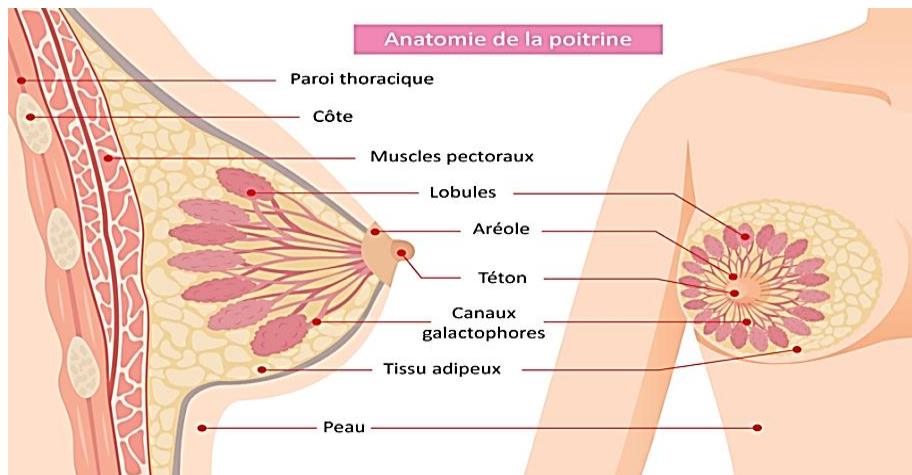


Figure 02 : Anatomie du sein [188].

◆ **Le mamelon :**

Appelé papille mammaire, ostium ou téton, désigne la petite partie saillante cylindrique et conique, pigmenté au centre de l'aréole mammaire, situé au milieu du sein (**figure 02**) [189]. Il est fait de fibres musculaires, quand ces fibres se contractent, le mamelon durcit vers l'extérieur et peut exister sous plusieurs formes : mamelon plat, court, ombiliqué, plus des variations de largeur et de volume (**figure 03**). La peau du mamelon est particulièrement fine afin de laisser passer le lait maternel à travers les canaux lactifères au moment de l'allaitement. Le mamelon est une zone sensible, et peut avoir une érection au niveau du téton quand il fait froid ou sous l'effet d'une excitation ou d'une stimulation sexuelle [36].

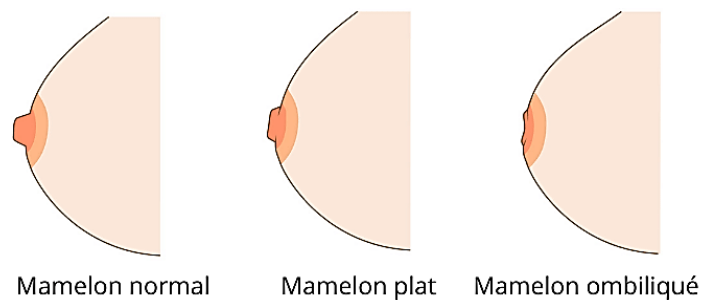


Figure 03 : Variations de la forme du mamelon [36].

◆ **Aréole mammaire :**

C'est la zone cutanée ronde rosée ou brunâtre située à la pointe du sein et entoure le mamelon, sa couleur est plus sombre que le reste de la peau (**figure 02**). C'est une surface annulaire de 15 à 30 mm de diamètre, irrégulière et présente de petites saillies appelés les tubercules de Morgagni qui recouvrent l'aréole mammaire et lui donnent son aspect rugueux et granuleux (**figure 04**). Chaque tubercule contient une glande sébacée, parfois centrée par un poil [37].

Les tubercules de Morgagni jouent un rôle essentiel lors de la grossesse et surtout au moment de l'allaitement. En effet, ils permettent de lubrifier le mamelon et l'aréole et protègent le sein contre les infections bactériennes [190].

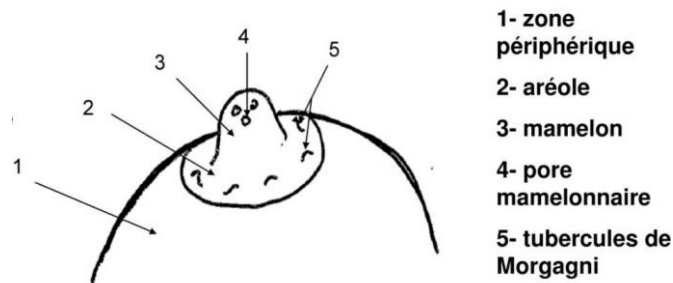


Figure 04 : Configuration externe du sein [38].

L'aréole et le mamelon, constituant la plaque aréolo-mamelonnaire, sont en contact avec la glande mammaire. Ils sont reliés à la glande par les ligaments de Cooper qui sont des tissus conjonctifs qui s'attachent de la face inférieure de la peau de chaque sein aux structures de soutien à l'intérieur de la poitrine [38]. Ils maintiennent le tonus et la forme des seins et, lorsqu'ils sont en bonne santé, maintiennent les seins fermes et serrés sur le corps [191].

◆ **La peau péri-aréolaire :**

Elle est mince, lisse, souple et glabre chez la femme et revêtue d'un système pileux chez l'homme (**figure 02**) [2].

◆ **La glande mammaire :**

C'est une masse de densité variable, discoïde, de contour irrégulier, elle est constituée d'environ 15 à 25 unités glandulaires indépendantes appelées les lobes mammaires, dont chaque lobe est multi lobulés (20 à 40 lobules), chaque lobule est constitué de tubulo-alvéoles (10 à 100 alvéoles) correspondant à la partie sécrétrice de la glande. L'unité de base de la glande mammaire est l'acinus ou alvéole, chaque acinus se draine par un canal intra-lobulaire (canal de troisième ordre). Les acini et les canaux intra-lobulaires forment un lobule qui se draine par un canal inter-lobulaire (canal de deuxième ordre). Plusieurs lobules se réunissent pour former un lobe glandulaire qui se draine par un canal galactophore de premier ordre (canal lactifère) [1]. Les canaux galactophores sont composés de tissu conjonctif lâche et de fibres élastiques, leur nombre varie entre quinze et vingt, ils convergent vers le mamelon et s'élargissent pour former les sinus lactifères qui faisant communiquer chaque lobule

glandulaire avec l'extérieur par le mamelon, et dans lesquels le lait maternel circule (**figure 05**) [192] [190].

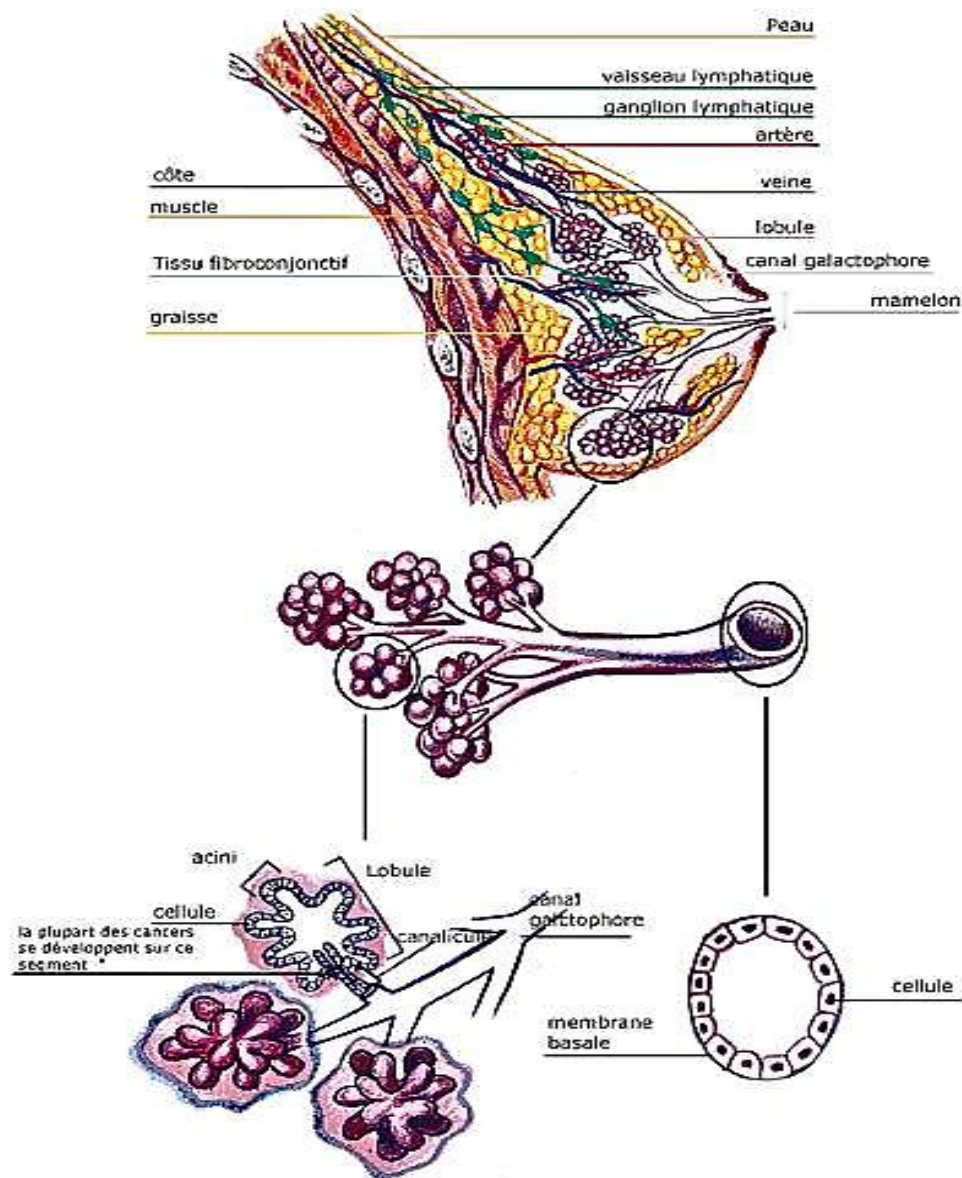


Figure 05 : Anatomie de la glande mammaire [193].

◆ **Le tissu adipeux et conjonctif :**

La glande mammaire est également composée de graisse en quantité plus ou moins importante en fonction de l'âge, du statut hormonal et de la morphologie, ce qui explique la densité du sein tant au toucher que sur les mammographies [38]. Il est étroitement lié au tissu glandulaire, sa quantité est en grande partie responsable du volume des seins. On distingue deux couches graisseuses au niveau du sein : la couche antérieure pré-glandulaire qui n'existe pas au niveau de la plaque aréolo-mamelonnaire, elle est cloisonnée par les ligaments de

Cooper qui relie la peau de la glande en formant les crêtes de Ducret, et la couche postérieure rétro-mammaire qui est limitée par le fascia superficialis, elle est séparée de l'aponévrose du grand pectoral par un tissu conjonctif (**figure 06**) [1].

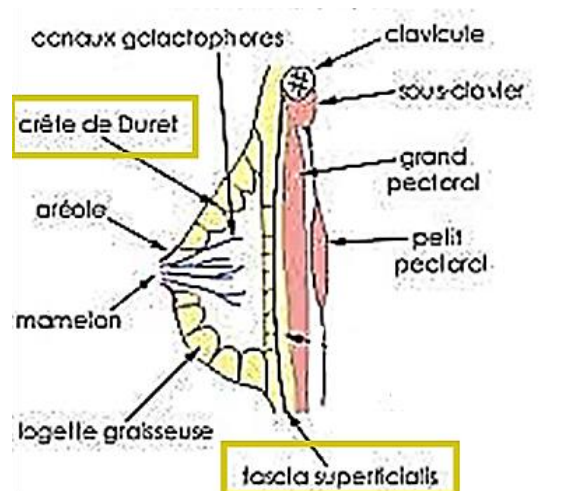


Figure 06 : Crêtes de Ducret et fascia superficialis [1].

I.1.4 VASCULARISATION MAMMAIRE :

La vascularisation de la glande mammaire repose sur un réseau rétroglandulaire et un réseau antérieur. Celui-ci est composé d'un réseau sous-dermique (plus dense à proximité de la plaque aréolo-mamelonnaire) et d'un réseau pré-glandulaire (à la surface de la glande), qui communiquent par l'intermédiaire des crêtes de Duret [194].

Deux pédicules principaux et trois pédicules accessoires assurent l'alimentation du sein : les branches de l'artère thoracique latérale (anciennement artère mammaire externe, qui est issue de l'artère axillaire), entrant par le quadrant supéro-externe, et les branches perforantes des deuxième, troisième et quatrième intercostaux issues de l'artère thoracique interne (auparavant dénommée artère mammaire interne, naissant de l'artère sub-clavière), irriguant un large quadrant supéro-interne [194].

Les trois pédicules accessoires sont : supérieur : branches de l'artère acromiothoracique, inféro-externe : branches latérales cutanées des artères intercostales postérieures (du troisième au cinquième espaces intercostaux principalement), inféro-interne : branches perforantes inférieures de faible calibre de l'artère thoracique interne (**figure 07**) [15].

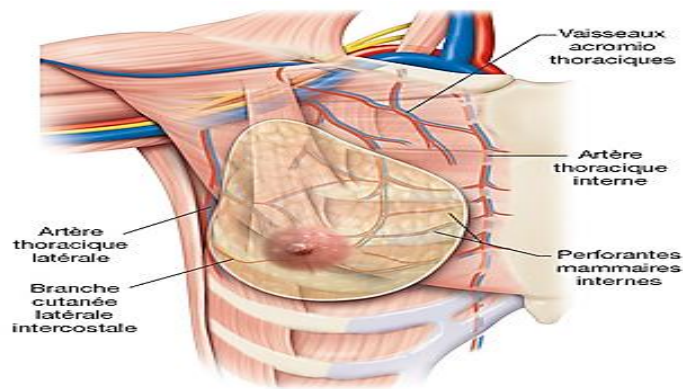


Figure 07 : Vascularisation du sein [194].

I.1.5 GANGLIONS LYMPHATIQUES :

Les ganglions et les vaisseaux lymphatiques composent le système lymphatique qui aide notamment à combattre les infections. Les ganglions lymphatiques du sein sont principalement situés au niveau de l'aisselle, ce sont les ganglions axillaires, on compte 30 à 50 ganglions par aisselle, répartis en trois niveaux selon leurs proximités avec le muscle grand pectoral :

- **Au niveau de l'aisselle** : ce sont les ganglions axillaires.
- **Au-dessus de la clavicule** : ce sont les ganglions sus-claviculaires.
- **Sous la clavicule** : sont les ganglions sous-claviculaires ou infra-claviculaires.
- **Enfin, à l'intérieur du thorax, autour du sternum** qui représente les ganglions mammaires internes (**figure 08**) [39].

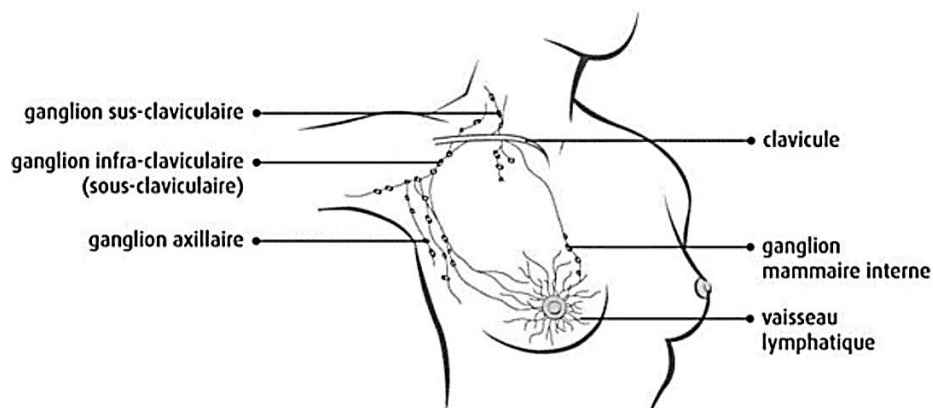


Figure 08 : Ganglions lymphatiques du sein [195].

I.2 EMBRYOLOGIE DU SEIN :

Le sein se développe pendant les phases embryonnaires (de la fécondation au 2^{ème} mois de gestation) et fœtale (de 3^{ème} mois à la naissance) [3]. Le développement de la glande mammaire comprend plusieurs phases dont le tissu mammaire est issu embryologiquement de l'ectoderme (qui est une couche cellulaire la plus extérieure de l'embryon), il est visible très tôt sous forme d'un épaissement longitudinal de l'ectoderme situé de chaque côté de la ligne médiane, sur la face ventrale de l'embryon [196].

Dès la 4^{ème} semaine de gestation : on constate l'apparition de deux épaissements ectoblastiques disposés de façon symétrique sur la paroi ventrale de l'embryon : les crêtes mammaires, qui sont des épaissements bilatérales et linéaire de l'ectoderme et qui s'étendent depuis la région axillaire jusqu'à la région inguinale (**figure 09**) [197] [4].

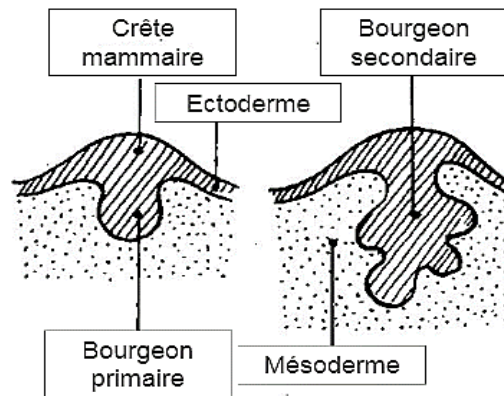


Figure 09 : Ramification du bourgeon primaire en bourgeon secondaire [38].

À partir de la 6^{ème} semaine : ces crêtes ont presque intégralement régressé après avoir donné de cinq à sept nodules épithéliaux : les bourgeons mammaires primaires. Sur chaque crête vont se développer un ou plusieurs bourgeons, et chaque bourgeon va engendrer une glande mammaire [197].

À la 10^{ème} semaine : le bourgeon primaire se déprime en surface réalisant la cupule mammaire, future aréole (**figure 10**). Les bourgeons primaires se ramifient et se divisent en donnant : les bourgeons secondaires (**figure 09**), qui se creusent ultérieurement constituant les futurs canaux galactophores (**figure 10**) [5].

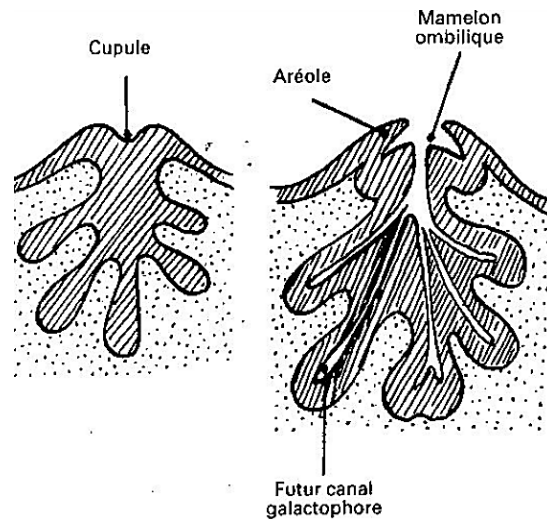


Figure 10 : Glande mammaire à la 10^{ème} semaine de grossesse [3].

À partir de la 13^{ème} semaine : la face profonde du bourgeon mammaire secondaire bourgeonne vers le parenchyme sous-jacent dans lequel, elle envoie des prolongements cellulaires pleins, ce sont les ébauches des canaux galactophores principaux [198].

Au cours de la 15^{ème} semaine jusqu'au 8^{ème} mois : apparaît la différenciation de la structure lobulaire à partir des canaux galactophores qui se creusent d'une lumière et acquièrent leur double assise cellulaire : une couche interne de cellules cylindriques de revêtement (les cellules luminales) et une couche externe de cellules pavimenteuse uni-stratifiée (les cellules myoépithéliales). Ces canaux galactophores débouchent vers le mamelon [198]. L'aréole se développe vers le 5^{ème} mois de gestation [40]. Les interactions entre le stroma, le tissu conjonctif, le réseau vasculaire et les cellules adipeuses aboutissent au développement final de la glande mammaire [40].

I.3.PHYSIOLOGIE DU SEIN :

Le sein est un organe qui reflète en permanence la stimulation hormonale à laquelle il est soumis. De la vie embryonnaire à la ménopause, il est le siège de changements dynamiques constants, tantôt spectaculaires, tantôt d'une apparente tranquillité (**figure 11**) [41].

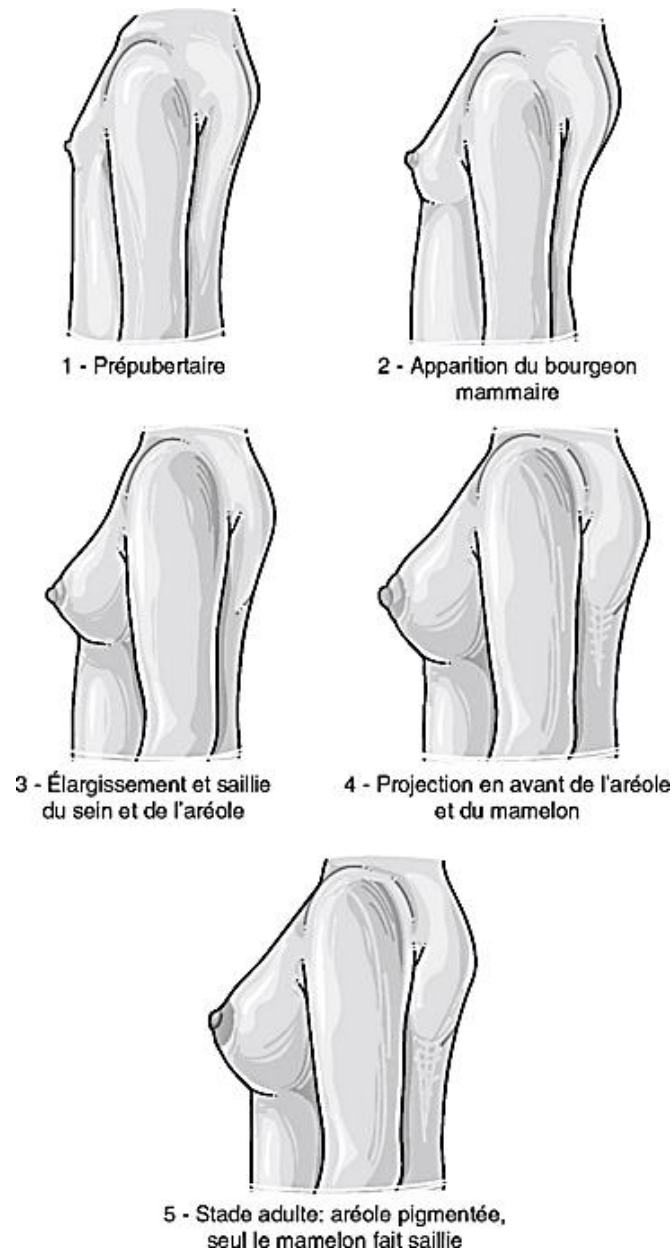


Figure 11 : Différents stades du développement du sein chez la femme [6].

I.3.1 ACTION DES HORMONES :

La glande mammaire est par excellence l'organe cible endocrinien du fait de sa dépendance des hormones sexuelles, principalement l'œstrogène, la progestérone et la prolactine.

- ♦ **L'œstrogène** : est une hormone naturelle appartient à la famille des stéroïdes, sécrétée par l'ovaire, assurant la formation, le maintien et le fonctionnement des organes génitaux et des seins chez la femme [199]. Jusqu'à la puberté, le tissu mammaire ne subit aucune croissance privilégiée. Ce n'est que sous l'influence des stéroïdes ovariens qui augmentent de manière cyclique après la puberté que la glande mammaire commence à se développer [7]. Il permet le développement du sein au moment de la

puberté, stimule les canaux mammaires en deuxième partie du cycle menstruelle et joue un rôle important tout au long de la grossesse et l'allaitement (assouplissement des tissus, augmentation du volume sanguin nécessaire à l'alimentation du bébé, pouvoir hydratant) [186]. Cependant, une surexposition à l'œstrogène peut être associée à divers troubles de santé notamment au cancer du sein [200].

- ◆ **La progestérone** : au cours du cycle gestation-lactation, le taux de la progestérone plasmatique n'est élevé que pendant la gestation. On peut donc s'attendre à ce que cette hormone favorise le développement de la glande mammaire tout en maintenant son activité à un niveau réduit, elle joue un rôle notamment dans la différenciation des cellules du sein [7] [186].
- ◆ **La prolactine** : joue un rôle essentiel à toutes les étapes du développement et de la différenciation de la glande mammaire chez la plupart des espèces. Il n'est pas certain que la prolactine soit le facteur de croissance essentiel de la glande mammaire mais elle favorise la mise en place des structures lobulo-alvéolaires [7].

Le sein est sensible aussi à d'autres hormones : les androgènes, hormone de croissance, somatomammotrophine chorionique humaine et le cortisol [36].

I.3.2 EVOLUTION DE LA GLANDE MAMMAIRE AU COURS DE LA VIE :

Le sein évolue selon les différents stades de la vie génitale :

✓ **Phase pré-pubertaire :**

La structure de la glande mammaire est inachevée. La glande reste au repos jusqu'à la puberté. Le sein n'est pas encore développé et ne présente pas de canaux galactophores. Chez le garçon, la glande mammaire reste à ce stade toute la vie (**figure 11**) [200].

✓ **Puberté :**

La puberté génère des modifications morphologiques significatives. Les seins vont se développer sous l'influence des hormones sécrétées par l'ovaire : œstrogènes et progestérone qui permettent aux canaux et aux lobules de se former. On constate l'augmentation du volume mammaire par augmentation du tissu mammaire et du tissu graisseux périphérique, la saillie du mamelon, l'élargissement et la pigmentation rosée de l'aréole [8].

✓ **Au cours du cycle menstruel :**

La phase proliférative (première partie du cycle sous l'effet des œstrogènes) est marquée par une multiplication des cellules épithéliales, une réduction de la lumière des acini et un afflux de lymphocytes dans le tissu conjonctif. La phase lutéale (deuxième partie du cycle sous l'effet de la progestérone) est caractérisée par une dilatation de la lumière des acini, par un épithélium quiescent, une vacuolisation des cellules myoépithéliales et un œdème (surcharge en eau) du tissu conjonctif. Ces modifications entraînent un changement du volume du sein qui apparaît généralement plus tendu voir sensible ou douloureux au cours de cette phase [9].

✓ **Au cours de la grossesse :**

Pendant la grossesse, le sein se prépare à sa fonction de lactation. C'est une phase où la glande subit une croissance et une prolifération importantes [9]. Les incitations hormonales sont nombreuses et complexes, les œstrogènes et la progestérone sont secrétées de façon importante ainsi que l'hormone lactogène placentaire et l'hormone chorionique somatotrope. La sécrétion lactée pendant cette période est inhibée grâce à la progestérone qui exerce un double frein. Elle s'oppose à la sécrétion de prolactine par l'hypophyse et atténue les effets de l'hormone lactogène placentaire [11] [12]. La croissance du tissu mammaire commence tôt pendant la grossesse et intéresse à la fois les structures canalo-glandulaires et le tissu fibro-adipeux de soutien [10].

✓ **Au cours de la lactation :**

Après l'accouchement, les effets inhibiteurs de l'œstrogène et de la progestérone sur la prolactine disparaissent ce qui induit la lactogénèse [12]. Les produits secrétés synthétisant le lait s'accumulent dans la lumière des alvéoles. Ceux-ci sont organisés en cellules épithéliales ceinturées par des cellules myoépithéliales qui en se contractant provoquent l'éjection du lait par le mamelon via les canaux galactophores. Ceci est sous l'influence de l'ocytocine secrétée par la post hypophyse lorsqu'une stimulation est appliquée au téton. En effet, la production du lait cesse dans les 7 à 10 jours s'il n'y a pas de stimulation par la succion du mamelon [13]. Lorsque la phase d'allaitement est terminée, la glande mammaire diminue pour retrouver une taille normale [5].

✓ **Au cours de la Ménopause :**

Au cours de la ménopause, l'arrêt de la sécrétion œstro-progestative d'origine ovarienne aboutit à une involution de la glande mammaire [12]. Celle-ci est due à la raréfaction des acini et à l'atrophie des cellules épithéliales et myoépithéliales alors que la membrane basale

s'épaissit [13]. Le tissu conjonctif subit une involution avec altération des fibres élastiques et collagènes aboutissant à une ptose mammaire. En effet le sein de la femme ménopausée devient essentiellement constitué de tissu adipeux [14].

CHAPITRE II : CANCER DU SEIN

Le cancer du sein est le cancer le plus diagnostiqué chez les femmes à travers le monde, autant avant qu'après la ménopause. Une femme sur neuf sera atteinte d'un cancer du sein au cours de sa vie et une femme sur 27 en mourra. Le plus souvent, le cancer du sein survient après 50 ans et le taux de survie cinq ans après le diagnostic varie de 80 % à 90 %, selon l'âge et le type de cancer. Le nombre de personnes atteintes a progressé légèrement mais régulièrement, au cours des trois dernières décennies. Par contre, le taux de mortalité a continuellement diminué au cours de la même période, grâce aux progrès réalisés en matière de dépistage, de diagnostic et de traitement. Le cancer du sein peut également toucher les hommes, mais celui-ci est beaucoup plus rare, il représente 1% des cancers du sein [201].

II.1 DÉFINITION :

Le terme « cancer du sein » correspond à la présence des cellules anormales dans le sein qui se multiplient de façon anarchique non contrôlée et illimitée de la cellule cancéreuse pour former une tumeur maligne appelée carcinome. Selon le type de cancer du sein, ces cellules peuvent rester confinées dans le sein ou migrer vers les ganglions avoisinants, voire le reste du corps (métastases) [42].

II.2 HISTOIRE DU CANCER DU SEIN :

Le cancer du sein est l'un des premiers cancers connus des humains. Dans le papyrus d'Edwin Smith, les Égyptiens évoquaient déjà des cas de tumeurs ou d'ulcères de la poitrine [43]. Le mot cancer tire son origine du mot latin homonyme qui signifie crabe. C'est Hippocrate (460-377 avant J-C) qui est le premier qui compare le cancer à un crabe par analogie à l'aspect des tumeurs du sein avec cet animal lorsqu'elles s'étendent à la peau. La tumeur est en effet centrée par une formation arrondie entourée de prolongements en rayons semblables aux pattes d'un crabe [202]. Il considère cette maladie comme le résultat d'un déséquilibre entre les quatre « humeurs » du corps, soit le sang, le flegme, la bile jaune et la bile noire [44].

168 av. J.-C, le médecin grec Galien croit que le cancer du sein provient d'une trop grande quantité de bile noire dans le sang et qu'il s'agit d'une maladie systémique. Il a recours aux interventions chirurgicales pour retirer les tumeurs du sein et laisse les incisions saigner pour évacuer la bile noire [43]. Les premiers traitements, dans l'antiquité, étaient déjà à base de chirurgie, les actes d'amputation étaient très larges et incluaient les ganglions. Tout cela sans anesthésie, les suites étaient très souvent effroyables, avec des infections et des hémorragies mortelles [45]. On imagine bien que l'opération n'était pas forcément souhaitée par la

patiente, à cela, d'autres remèdes pouvaient être préconisés comme par exemple plaquer un morceau de viande rouge pour nourrir le cancer et le faire partir. « L'idée consistait à tromper la proie en détournant l'attention du fatum. Beaucoup de médecins n'y croyaient pas, mais c'est une tradition qui a persisté jusqu'au début du XX^e siècle en France ». On retrouve aussi l'utilisation de poudre des yeux d'écrevisses certainement ici assimilée au crabe du cancer pour soigner le mal par le mal, des cataplasmes de lézarde et des cataplasmes d'arsenic [46].

Au 18^e siècle, un médecin de Besançon réussit à opérer le sein d'une femme, elle avait une masse dure. À la suite de cela, les bourgeoises de l'époque se précipitent dans son cabinet pour une palpation de leur poitrine. C'est le début du dépistage [44].

19^e siècle, les interventions chirurgicales s'améliorent grâce au développement de l'anesthésie, de l'asepsie ainsi que des gants et des vêtements chirurgicaux. En 1894, le chirurgien américain William Halsted met au point la mastectomie radicale au cours de laquelle on prélève en un morceau la tumeur entière, les muscles pectoraux, les vaisseaux lymphatiques et les ganglions lymphatiques axillaires. Pour la première fois de l'histoire, le cancer du sein peut être traité et guéri de façon systématique [44]. C'est pendant les deux guerres mondiales que le diagnostic fait un pas-de-géant. En 1913, Albert Salomon, un chirurgien allemand, a une idée : envoyer des rayons X dans les seins. Il distingue différents types de tumeurs [45]. Début du 20^e siècle première utilisation de la radiothérapie pour réduire la taille des tumeurs [43]. Il faut attendre 1949 pour que la technique soit vraiment mise au point. L'Uruguayen Raul Leborgne se dit qu'il verrait mieux s'il compressait les seins entre deux plaques. Drôle d'idée, mais il avait raison. Quelques années plus tard, les premières mammographies préventives sont réalisées aux Etats-Unis. C'est là-bas aussi que le cancer du sein devient rapidement un enjeu de santé publique. Les premières grandes campagnes de dépistage sont lancées à New York dès 1963 [43]. Au 1967, description par le chercheur en oncologie Américain Elwood Jensen du récepteur d'œstrogène, ce qui mène au développement de médicaments qui bloquent l'œstrogène [39]. Au 1970, publication du premier rapport sur la chimiothérapie adjuvante pour le cancer du sein par l'oncologue italien Gianni Bonadonna. Il utilise le Cyclophosphamide, le Méthotrexate et le Fluorouracil (CMF). Des chercheurs d'Italie et d'ailleurs testent diverses combinaisons comprenant la radiothérapie, la chimiothérapie, le tamoxifène associés à une tumorectomie et à l'exérèse du ganglion sentinelle (qui s'avèrent aussi efficaces que la mastectomie radicale). La médecine personnalisée, pour laquelle chaque opération et chaque traitement adjuvant est choisi en fonction du patient, vient de faire son apparition. Au 1995, découverte de mutations dans les

gènes BRCA₁ et BRCA₂ qui augmentent le risque de cancer du sein. L'année 2000, classification des sous-types de cancer du sein (à récepteurs d'œstrogènes positifs, à récepteurs de progestérone positifs, surexprimant la HER₂, triple négatif)[44].

En 2013, nouvelles normes de classification pour les sous-types de cancer du sein : luminal A, luminal B, surexprimant la HER₂ et triple négatif. En 2018, développement de plusieurs thérapies ciblées pour le cancer du sein métastatique qui offrent des options de traitement supplémentaires pour les femmes atteintes d'un cancer du sein HER₂⁺ ou HR⁺. De meilleurs traitements pour lutter contre le cancer du sein triple négatif continuent d'être évalués dans le cadre d'essais cliniques de phase finale [44].

II.3 EPIDEMIOLOGIE ET STATISTIQUE DU CANCER DU SEIN :

➤ Au monde :

* INCIDENCE :

C'est le nombre des nouveaux cas de cancer diagnostiqués chaque année et le cancer du sein se situe au 1er rang des cancers incidents chez la femme, nettement devant le cancer du côlon-rectum [203]. En 2020, l'organisation mondiale de la santé (OMS) a recensé 2,3 millions de femmes atteintes du cancer du sein [204]. L'incidence internationale du cancer du sein féminin varie considérablement d'un pays à l'autre, étant la plus élevée aux États-Unis et en Europe du Nord, augmenté dans les pays asiatiques traditionnellement à faible incidence, en particulier au Japon, à Singapour et dans les zones urbaines de Chine, car ces régions font la transition vers une économie de type occidental et un modèle de comportement reproductif (figure 12) [205].

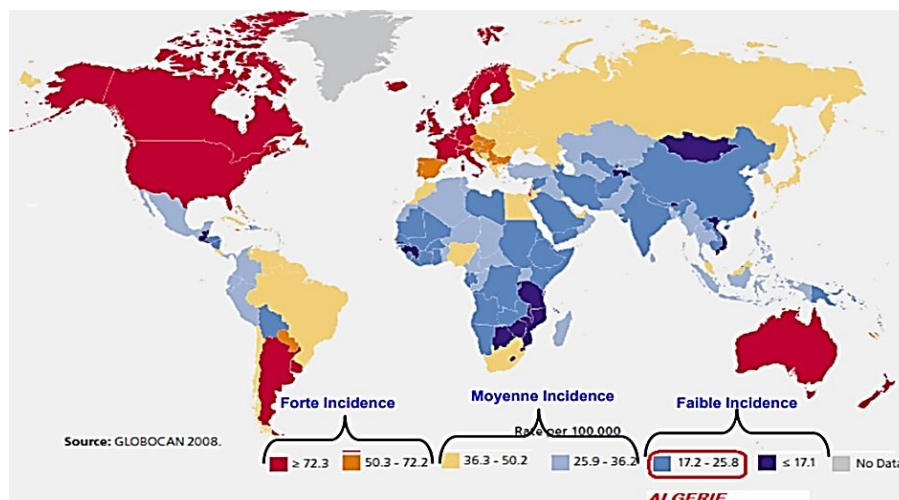


Figure 12 : Répartition du taux d'incidence standardisé du cancer du sein dans le monde[15].

Selon l'institut nationale de cancer, les taux d'incidence (standardisés monde) sont estimés à 330,2 pour 100 000 hommes et 274,0 pour 100 000 femmes. L'âge médian au diagnostic était de 68 ans chez l'homme et de 67ans chez la femme (**figure 13**) [206].

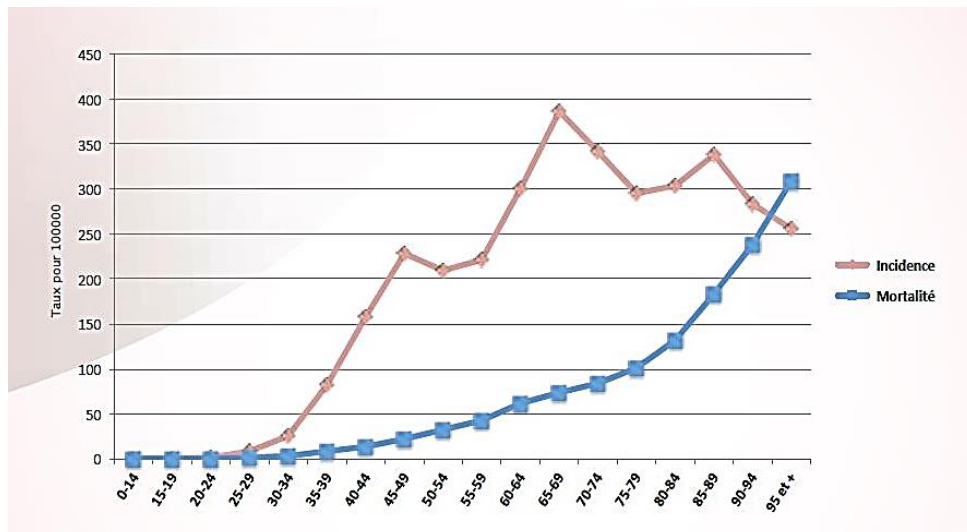


Figure 13 : Taux d'incidence et de mortalité en fonction de l'âge (selon les données de Francium, calculs hospices de Lyon) [207].

*** MORTALITÉ :**

La mortalité, quant à elle, rend compte du nombre de personnes qui meurent de leur cancer. L'OMS a recensé en 2020, 685 000 décès par cancer du sein dans le monde [204]. Selon l'institut nationale du cancer, les taux de mortalité (standardisés monde) estimés sont de 123,8 pour 100 000 hommes et 72,2 pour 100 000 femmes. L'âge médian au décès était de 73 ans chez l'homme et de 77 ans chez la femme (**figure 13**) [206].

Selon un taux standardisé mondial, la mortalité est en baisse depuis les années 1995 alors que l'incidence est en augmentation (**figure 14**). Toutefois, cette évolution de l'incidence n'a pas été régulière. La différence entre incidence et mortalité explique que le cancer du sein est un cancer de très bon pronostic [208].

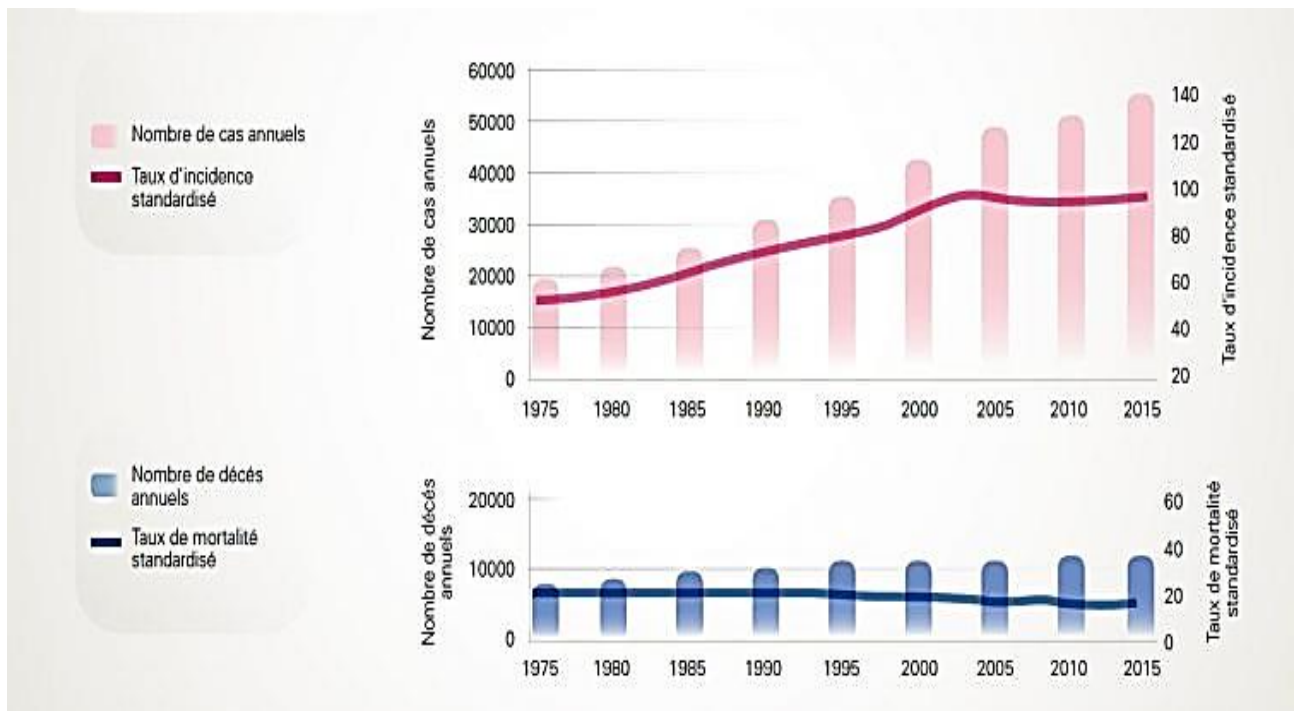


Figure 14 : Évolution de l'incidence et de la mortalité entre 1975 et 2015 (selon les données de Francium, calculs hospices de Lyon) [207].

*** SURVIE :**

Elle indique la probabilité de ne pas mourir de son cancer et selon l'OMS, le taux de survie du cancer du sein à au moins cinq ans après le diagnostic varie grandement, atteignant plus de 90% dans les pays à revenu élevé, contre seulement 66 % et 40 % en Inde et en Afrique du Sud, respectivement [204]. En plus, la survie nette à 5 ans standardisée sur l'âge s'améliore au cours du temps selon l'année (1990-2018). Cela s'explique en partie par l'amélioration des traitements et par un dépistage du cancer du sein de plus en plus adapté au niveau de risque de chaque femme, qui permet de diagnostiquer ces cancers à un stade précoce [203].

➤ **En Algérie :**

Le cancer du sein arrive en tête de liste des types de cancer prévalant en Algérie, avec plus de 14000 nouveaux cas enregistrés chaque année, dont un taux important apparaît avant l'âge de 40 ans, contrairement aux pays occidentaux où le cancer du sein apparaît après l'âge de 60 ans et plus, selon les données du registre national du cancer [47]. Le nombre des patientes atteintes de cancer du sein en Algérie continue d'augmenter, de manière constante, sous l'effet d'un développement socioéconomique très rapide traduisant une profonde mutation des modes de vie des Algériens. Ainsi, plus de 42 000 nouveaux cas de cancer sont diagnostiqués en 2017 avec plus de 25 000 décès, contre 30 000 nouveaux cas en 2005 [48].

➤ **En Europe :**

Les données les plus récentes d'incidence des cancers dans les 25 pays de l'Union européenne ont donné le nombre de nouveaux cas de cancer du sein pour l'année 2004 à deux millions cas, avec 2 060 400 nouveaux cas et un peu plus d'un million de décès (1 161 300). Ainsi, c'est la principale cause de décès par cancer de la femme européenne en 2004 avec 17,4 % des décès par cancer. Les taux d'incidence les plus faibles sont observés dans les pays de l'est de l'Europe, les plus élevés en Europe du Nord et de l'Ouest (Suède, Pays-Bas)[49].

➤ **En Amérique :**

La société américaine du cancer pour le cancer du sein aux États-Unis pour 2022 estime qu'environ 13% (1 sur 8) des femmes américaines vont développer un cancer du sein invasif au cours de leur vie et 287 850 nouveaux cas de cancer du sein invasif devraient être diagnostiqués chez les femmes, ainsi que 51 400 nouveaux cas de cancer du sein non invasif (in situ) et environ 2 710 nouveaux cas de cancer du sein invasif devraient être diagnostiqués chez les hommes en 2022. Le risque à vie d'un homme de développer un cancer du sein est d'environ 1 sur 833. Ainsi, En janvier 2022, il y avait plus de 3,8 millions de femmes ayant des antécédents de cancer du sein aux États-Unis [50]. Les statistiques canadiennes estimées sur le cancer du sein en 2022 et selon la société canadienne du cancer, montrant que 28 600 Canadiennes recevront un diagnostic de cancer du sein, ce qui représente 25 % de tous les nouveaux cas de cancer chez les femmes, et que 5 500 Canadiennes mourront d'un cancer du sein, ce qui représente 14 % de tous les décès par cancer chez les femmes. Les hommes également représentent 270 cas au Canada qui recevront un diagnostic de cancer du sein et que 55 mourront de la maladie [209].

➤ **En Asie :**

Selon une étude menée en Angleterre et au Pays de Galles qui s'est déroulée entre 1986 et 1995, s'est intéressée aux femmes d'origine asiatique et à leur risque de cancer du sein comparé à la population générale. Il apparaît qu'elles ont un risque de cancer du sein plus faible. De plus, en cas de développement de la maladie, leur survie est plus élevée. Cette étude montre que le taux annuel de cancer du sein était de 40,5 pour 100000 chez les femmes d'origine asiatique comparé à 57,4 pour 100000 dans le reste de la population, soit une différence de 29 % et plus de 70 % des patientes d'origine asiatique étaient en vie à 5 ans comparé à un moins de 67 % chez les autres patientes [51]. Par ailleurs, le cancer du sein frappe les femmes asiatiques plus tôt que les femmes occidentales (nord-américaines,

européennes). Dans les pays asiatiques, l'âge maximal se situe entre 40 et 50 ans, alors que dans les pays occidentaux, il se situe entre 60 et 70 ans [52].

➤ **En Afrique :**

L'Afrique connaît l'un des plus forts taux de mortalité par cancer du sein. Les femmes qui meurent de cette maladie sont de plus en plus jeunes et se rendent à l'hôpital à un stade trop avancé, déplore l'OMS, qui mise sur davantage de sensibilisation. Les examens et les traitements anticancéreux ne sont pas encore accessibles à toutes. De ce fait, l'Afrique détient le taux le plus élevé de mortalité par cancer du sein : 85 800 femmes en sont mortes en 2020, pour la majorité en Afrique de l'Ouest et en Afrique de l'Est. Selon l'organisation onusienne, plusieurs facteurs expliquent ces mauvais chiffres en Afrique, elle explique qu'entre 70 et 80 % des femmes malades arrivent dans des structures hospitalières à un stade très avancé de la maladie (stade 3, voire 4) [53].

II.4 PROCESSUS DE CANCEROGENESE : DE LA CELLULE SAIN E A LA TUMEUR METASTASEE :

Les cellules du sein subissent parfois des changements qui rendent leur mode de croissance ou leur comportement anormal, suite à la fois de l'accumulation séquentielle d'anomalies génétique et épi génétique, des mécanismes de multiplication et d'expansion cellulaire et qui peut s'étendre sur une durée relativement longue [210]. Ces changements peuvent engendrer des affections non cancéreuses (bénignes) du sein, et dans certains cas ils peuvent causer un cancer du sein (affection maligne) qui est le résultat d'un processus de cancérogenèse [211]. La cancérogenèse est l'ensemble des mutations complexe aboutissant à la transformation d'une cellule saine normale à une cellule cancéreuse métastasée, dont la croissance et la division ne sont plus contrôlées, elle se divise de façon anarchique, produisant des milliards de cellules qui constitueront ainsi une tumeur du sein [210][16].

II.4.1 GLANDE MAMMAIRE SAIN E :

La cellule mammaire est l'unité de base du sein, elle est constituée des gènes qui contiennent l'information nécessaire au fonctionnement et en déterminent un certain nombre de caractéristiques de la glande mammaire. Chaque cellule naît, se multiplie en donnant naissance à de nouvelles cellules, puis meurt. Les gènes et l'ensemble des informations qu'ils contiennent sont transmis à ces nouvelles cellules [212]. La glande mammaire est constituée de deux compartiments cellulaires : le compartiment mésenchymateux (les vaisseaux sanguins et les nerfs) et le compartiment épithélial qui s'articule autour d'un réseau de canaux

galactophores et de lobules renfermant les alvéoles, ces deux compartiments sont séparés par une membrane basale de collagène, de laminine et de glycosaminoglycanes. Cette architecture se construit tout au long de la vie, du stade fœtal à la ménopause, sous l'influence des hormones sexuelles (œstrogènes et progestérone) et d'un certain nombre de facteurs de croissance et une coopération permanente s'établit entre les deux compartiments cellulaires. Le sein est en évolution constante au cours de la vie de la femme, le nombre de ses cellules en différenciation et en croissance est plus important que dans tout autre organe et rend la glande mammaire plus sensible aux processus de cancérisation [54].

II.4.2 CELLULE CANCEREUSE (TUMEUR MALIGNE) :

Le programme de fonctionnement de la cellule peut alors être dérégulé et celle-ci peut se comporter de façon anormale et résulte le passage d'une cellule mammaire saine à une cellule cancéreuse qui dû à des mutations au niveau des gènes de la cellule mammaire soit par des anomalies génétiques qui se traduit par altération intrinsèque du gène (une ou plusieurs mutations ponctuelles dans la région codante, amplification génique, réarrangement chromosomique...) ou anomalies épi génétiques sans altération intrinsèque du gène [210]. La majorité de ces mutations est due à des facteurs environnants, tels que des toxiques (pesticides, perturbateurs endocriniens, pollution, amiante, tabac, etc.) ou à un excès de stress, dans un même environnement, les personnes ayant des prédispositions héréditaires présentent plus de risques de développer un cancer que les autres [215].

II.4.2.1 Etapes de la cancérogénèse :

Un stade préliminaire à la cancérisation est défini par une hyperplasie qui peut être simple ou atypique [213]. L'hyperplasie simple c'est une affection bénigne du sein qui signifie la prolifération de cellules normales, c'est-à-dire que le nombre de cellules qui tapissent les canaux ou les lobules du sein augmente, elle est de deux types : hyperplasie canalaire simple (HCS) lorsque les cellules des canaux mammaires prolifèrent (la plus fréquente) et hyperplasie lobulaire simple (HLS) lorsque les cellules des lobules du sein prolifèrent (moins fréquente). L'hyperplasie simple n'accroît pas le risque de développer un cancer du sein [213]. L'hyperplasie atypique c'est l'augmentation du nombre de cellules anormales (malignes) dans le tissu mammaire avec une perte de certaines caractéristiques propres à la cellule saine, il peut s'agir d'une hyperplasie canalaire atypique (HCA), c'est une hausse du nombre de cellules anormales qui se développent dans les canaux mammaires, c'est le type le plus courant d'hyperplasie et accroît le risque de développer un cancer du sein. Ou une hyperplasie lobulaire atypique (HLA), c'est une hausse du nombre de cellules anormales qui

se développent dans les lobules qui produisent le lait [214]. La cancérogenèse passe par trois grandes étapes :

✓ **Phase d'initiation :**

C'est la première étape de développement du cancer du sein, caractérisée par une lésion génétique latente irréversible de l'acide désoxyribonucléique (ADN) d'une cellule mammaire (mutation) suite à un agent carcinogène initial qui la prépare pour qu'elle devienne maligne (cellule initiée) [210]. L'unité d'un canal lobulaire terminal (UCLT) d'un sein normal comprend des lobules et des canaux qui sont constitués d'un épithélium bicouche de cellules luminales et myoépithéliales [55]. L'hyperplasie canalaire atypique (HCA) est considérée comme le précurseur du carcinome canalaire in situ (CCIS), qui est une lésion non invasive qui contient des cellules anormales. A chaque étape, le risque de développer des tumeurs malignes ou invasives de cancer du sein (CSI) augmente. Les CCIS peuvent donner naissance à un cancer du sein inflammatoire (CSI). Une fois que les cellules sont envahies, le risque de développer des métastases augmente considérablement. Les ganglions lymphatiques sont le site primaire du cancer métastatique du sein (**figure 15**) [55].

✓ **Phase de promotion :**

Correspondant à la prolifération (multiplication anormale) du clone des cellules initiées, est une phase relativement longue au cours de laquelle la cellule initiée va proliférer et conduire progressivement au développement de cellules mutées. Divers facteurs endogènes (facteurs de croissance et hormones) ou exogènes (toxiques chimiques, facteurs alimentaires, etc.), du fait de leur action répétitive, vont déréguler certains des mécanismes qui contrôlent la multiplication cellulaire [216]. La promotion n'a cependant aucun effet sur les cellules non initiées [56]. La transformation des cellules épithéliales mammaires pour donner naissance à un cancer du sein métastatique est un amalgame de changements épigénétiques et génétiques ainsi que des interactions aberrantes dans le microenvironnement. Au cours de ce processus en plusieurs étapes, le contrôle de la prolifération, la survie, la différenciation et de la migration deviennent déréglementée, et les interactions cellulaires de tumeurs stromales aberrantes facilitent ce processus. Pour former des métastases, les cellules doivent envahir la membrane basale, entrer dans le système vasculaire (intravasation), survivre en l'absence d'adhérence, quitter le système vasculaire (extravasation) et établir une nouvelle tumeur dans un microenvironnement étranger (**figure 15**) [55].

✓ **Phase de progression :**

Aboutit à la formation de la première cellule cancéreuse avec tous ses caractéristiques : dédifférenciation, invasion, métastases, échappement du contrôle immunologique, expression anormale des gènes. C'est une phase complexe qui consiste en la vascularisation de la tumeur (angiogénèse) et en l'acquisition de la capacité d'invasion (cellules métastasées)[210] [216]. La maladie peut également se propager à travers le système lymphatique, ce qui est typique dans le cas des carcinomes. Le cancer du sein se propage en général dans les ganglions voisins de l'aisselle. Ce n'est que par la suite qu'il se propage dans des sites éloignés du corps. La tumeur peut aussi se propager par l'intermédiaire du réseau sanguin. Ce type de propagation est typique des sarcomes [56].

Plusieurs ressemblances entre les cellules souches normales du sein et les cellules cancéreuses, comme la dormance, l'auto-renouvellement et les capacités de différenciation, ont conduit les chercheurs à suggérer que les cellules cancéreuses avec des caractéristiques de cellules souches (appelées « cellules souches cancéreuses » ou « cellules initiées », qui est une appellation plus appropriée), conduit à l'initiation, la progression et la récurrence du cancer du sein (**figure 15**) [55]. Entre l'initiation et la progression peut s'écouler entre 20 et 30 ans [210].

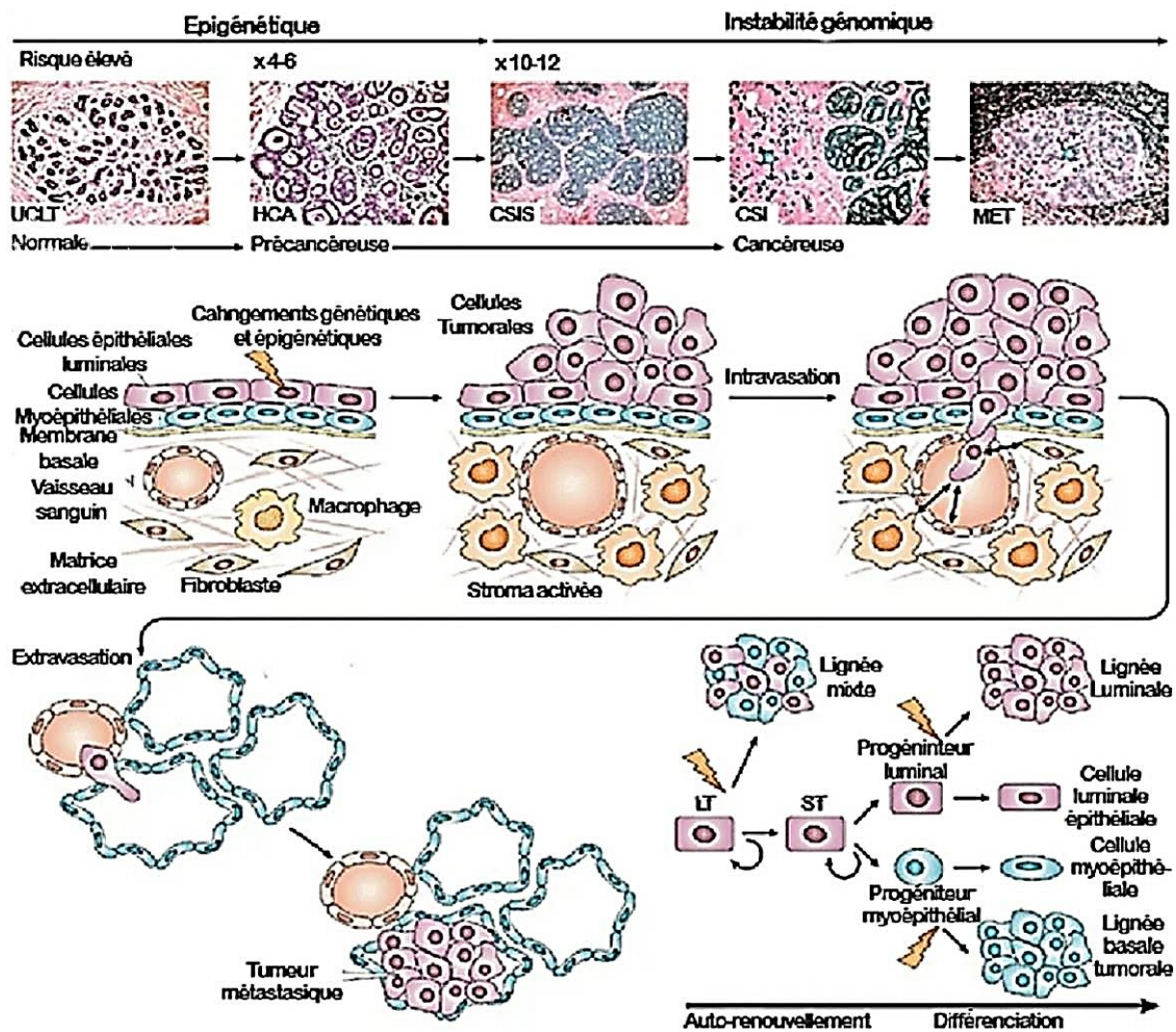


Figure 15 : Étapes de formation d'une cellule mammaire cancéreuse [55].

II.4.2.2 Mécanisme de protection cellulaire contre le cancer :

Le cancer du sein est caractérisé par une croissance anormale et incontrôlable des cellules, cette prolifération cellulaire cause la formation de tumeurs et le dysfonctionnement des organes voisins. Les cellules possèdent plusieurs mécanismes pour se protéger et prévenir l'apparition du cancer :

* Prolifération (multiplication) :

Les cellules normales prolifèrent peu. Elles se multiplient pour remplacer des cellules mortes ou pour réparer une blessure. La prolifération cellulaire est un procédé qui doit être contrôlé de manière très stricte pour s'assurer que le nombre de cellules reste constant. Par contre, Les cellules cancéreuses sont incontrôlables parce qu'elles sont capables de proliférer de façon autonome, de façon indépendante des signaux que le corps lui envoie. Elles court-circuitent

les mécanismes de contrôle de la prolifération en produisant de façon excessive les facteurs de croissance ou les récepteurs des facteurs de croissance ou en activant certaines protéines impliquées dans la prolifération [217].

*** Cycle cellulaire :**

Pour proliférer, une cellule mammaire produira une copie d'elle-même en déclenchant un processus nommé division cellulaire. Après ce cycle cellulaire, soit la cellule se repose, soit elle recommence un autre cycle si elle reçoit d'autres signaux de prolifération. Tout au long du cycle cellulaire, il y a plusieurs points de contrôles qui assurent que la cellule en formation soit fonctionnelle et viable. Cette supervision est cruciale pour éliminer les cellules dysfonctionnelles. Les cellules cancéreuses peuvent inactiver les points de contrôle en produisant massivement des signaux de prolifération et en inactivant des gènes de points de contrôle. Les gènes suppresseurs de tumeurs sont des gènes qui protègent la cellule d'une prolifération excessive. Les suppresseurs de tumeurs agissent en inhibant les mécanismes qui favorisent la formation de tumeurs (oncogénique) ou en activant des mécanismes freinant la prolifération. Les cellules cancéreuses peuvent inactiver les suppresseurs de tumeur [217].

*** Réparation de l'ADN :**

Les gènes de réparation de l'ADN réparent les erreurs qui peuvent se produire dans d'autres gènes lorsque l'ADN est copié. Quand les gènes de réparation de l'ADN subissent une mutation, ils ne peuvent plus réparer les erreurs dans les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeur, et cela peut mener au cancer du sein [218]. La cellule possède une machinerie bien développée pour repérer et réparer les erreurs que l'ADN peut contenir. Lorsqu'une mutation est détectée, le gène p53 (protéine gardienne du génome, facteur de transcription) qui est un important suppresseur de tumeur, active les points de contrôle du cycle cellulaire pour permettre la réparation de l'ADN. Une fois l'erreur corrigée, le cycle cellulaire se poursuit normalement [217].

* Apoptose :

Si les dommages sont trop graves pour être réparés, la protéine 53 déclenche le mécanisme de mort cellulaire programmé, l'apoptose, pour éliminer toute cellule potentiellement défectueuse. Lorsque l'apoptose est déclenchée, la cellule cancéreuse est fragmentée et dispersée en petits sacs qui sont captés et détruits par des cellules du système immunitaire. Les cellules cancéreuses sont capables d'éviter l'apoptose. Sans ce détournement, elles seraient constamment soumises au mécanisme de mort cellulaire puisqu'elles sont sujettes à de nombreuses mutations dans leur ADN [217].

* Raccourcissement des télomères :

Lorsque la cellule recopie l'ADN pour se multiplier, elle est incapable de synthétiser les portions terminales de son matériel génétique. L'extrémité des chromosomes est composée des séquences répétées d'ADN qui ne contiennent pas d'information génétique : les télomères. À chaque division cellulaire, les télomères raccourcissent. Lorsqu'ils sont rendus trop courts, la cellule ne peut plus se multiplier : elle entre en sénescence (arrêt de la prolifération) ou elle déclenche l'apoptose. Certaines cellules cancéreuses ont déjoué cette limitation en sur-exprimant la télomérase, une protéine capable d'allonger les télomères. Dans les cellules normales, seules les cellules souches expriment cette protéine, puisqu'elles ont la capacité de se régénérer indéfiniment pour réparer des tissus [217].

* Sénescence :

Dans une cellule normale, lorsqu'une anomalie est détectée (activation d'oncogènes ou mutations de l'ADN), la cellule entre en sénescence, un mécanisme de protection caractérisé par un arrêt permanent de la prolifération. La cellule est vivante, mais elle ne se divise plus. Les cellules cancéreuses peuvent éviter d'entrer en sénescence en inactivant les gènes impliqués dans ce mécanisme [217].

II.5 CLASSIFICATION DU CANCER DU SEIN :

II.5.1 CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE :

Le type histologique du cancer du sein est un élément essentiel pour l'appréciation du pronostic, il a également un rôle dans l'établissement d'une stratégie thérapeutique.

L'organisation mondiale de la santé (OMS) a établi en 2012 une classification des tumeurs malignes du sein selon leur origine et leur étendue histologique [18].

On parlera de carcinome « canalaire » lorsque la tumeur naît à partir des canaux galactophores, ou alors de carcinome « lobulaire » lorsque la tumeur naît à partir des lobules. Selon que les cellules cancéreuses restent confinées à l'intérieur des canaux ou des lobules ou qu'au contraire elles franchissent la membrane basale pour s'infiltrer dans les tissus avoisinants, on parlera de carcinome « in situ » ou de carcinome « infiltrant » [219].

❖ **Carcinome in situ :**

Dans ce type de cancer, les cellules cancéreuses restent confinées à l'intérieur des structures du sein (canaux galactophores ou lobules). Le cancer du sein in situ n'entraîne pas des symptômes cliniques significatifs tels que douleur ou toute autre anomalie au niveau des seins. Il est souvent diagnostiqué par la mammographie de dépistage où on peut observer par exemple des microcalcifications[219]. Parmi les cancers in situ, on distingue les carcinomes canaux et les carcinomes lobulaires dont la distinction s'établit uniquement sur l'aspect cellulaire et non sur la localisation.

➤ **Carcinome Canalaire in situ (CCIS) :**

Il s'agit du carcinome in situ le plus fréquent (90 %). Il est localisé au niveau des canaux galactophores qui sont les petits conduits par lesquels le lait est amené vers les orifices du mamelon lorsque la femme allaite. Il peut être massif nécrotique papillaires ou cribriformes, ils réalisent macroscopiquement une tumeur à contours irréguliers ou un placard mal individualisable (**figure 16**) [220].

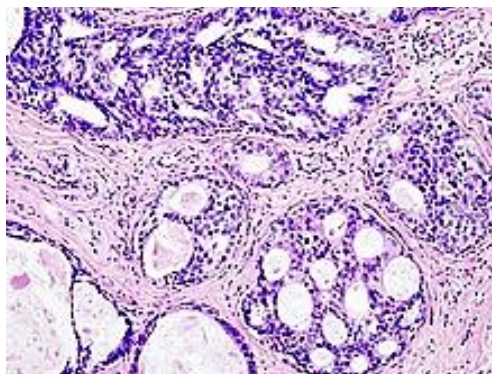


Figure 16 : Histologie du carcinome canalaire in situ [221].

Ce cancer est multicentrique bilatéral dans 10 % des cas. Lorsque les cellules cancéreuses se propagent à l'aréole et le mamelon, nous parlons de la « maladie de Paget » caractérisée par

l'apparition d'une croûte et un eczéma au niveau du mamelon et l'aréole. La maladie de Paget peut être traitée par chirurgie[57].

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

C'est le carcinome in situ le moins fréquent (5%). Il est localisé au niveau des lobules de la glande mammaire. Ce type de cancer se distingue par son aspect histologique bien défini, caractérisé par des petites cellules arrondies et cohésives dans les canicules intra lobulaires (**figure 17**) [58].

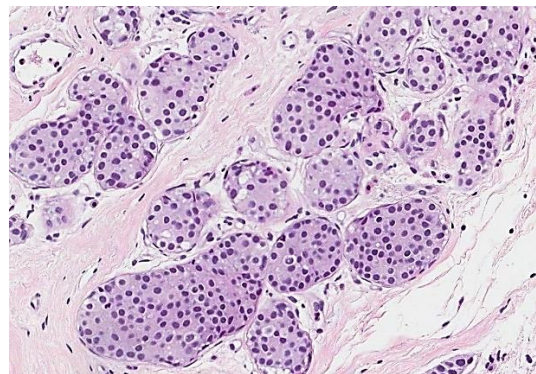


Figure 17 : Histologie du carcinome lobulaire in situ [58].

Les carcinomes lobulaires in situ ne sont plus considérés comme des lésions malignes, par contre comme un facteur de risque de survenue d'un cancer du sein. Il s'agit plutôt d'une «néoplasie glandulaire» que d'un carcinome proprement dit. Il est donc souvent diagnostiqué par une biopsie d'une masse palpable après une découverte de microcalcifications à la mammographie [222].

❖ **Carcinomes infiltrants :**

Les carcinomes deviennent infiltrant lorsque les cellules cancéreuses ne se limitent plus aux structures du sein. Elles franchissent la membrane basale puis envahissent le tissu conjonctif de soutien et empruntent la voie lymphatique ou sanguine afin d'atteindre d'autres sites de l'organisme. Il s'agit d'un cancer invasif caractérisé par un fort pouvoir métastatique. Selon la localisation du cancer, on distingue les « carcinomes canaux infiltrants » et les «carcinomes lobulaires infiltrants » [223] :

➤ **Carcinome canalaire infiltrant (CCI) :**

Ce type de carcinome est de loin le plus fréquent des cancers du sein (76 %) et la forme la plus courante des carcinomes infiltrants. L'aspect infiltrant de la tumeur est visualisé par un envahissement remarquable des tissus conjonctif et adipeux. Macroscopiquement la tumeur est le plus souvent étoilée dure apparaissant rétractée par rapport au parenchyme mammaire

adjacent, ces carcinomes sont plus au moins bien différenciés histologiquement (**figure 18**). Il peut se présenter comme une masse palpable ou être trouvé lors d'une mammographie de dépistage [224].

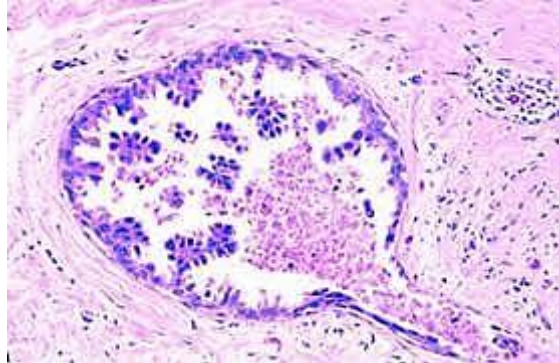


Figure 18 : Histologie du carcinome canalaire infiltrant [19].

➤ **Carcinome lobulaire infiltrant (CLI) :**

Ce type de carcinome est le moins fréquent des cancers infiltrants (8 %). Il est souvent difficile à palper et à identifier à la mammographie. Ces carcinomes sont formés de cellules régulières ressemblant aux cellules du carcinome lobulaire in situ. Les cellules tumorales parfois mucosécrétantes sont disposées en file indienne et sont souvent regroupées de façon concentrique autour des canaux galactophores (**figure19**).

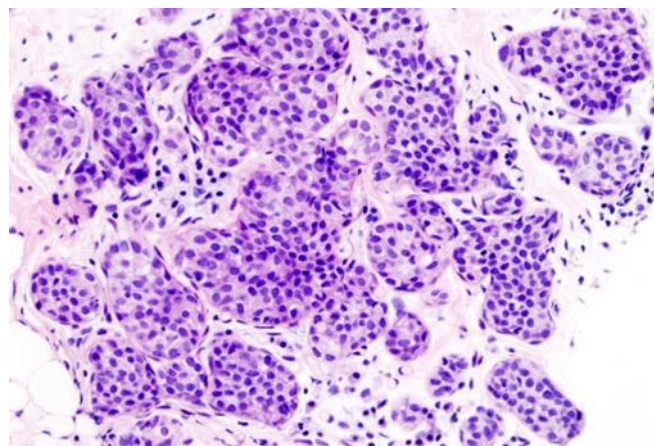


Figure 19 : Histologie du carcinome lobulaire infiltrant [225].

Ces carcinomes sont cliniquement révélés par un placard tumoral mal limité souvent radiologiquement muet, ils sont fréquemment bilatéraux et multicentriques comme le carcinome lobulaire in situ auquel ils peuvent être associées [20].

Il existe des formes rares de cancers du sein infiltrants qui ont des caractéristiques qui leur sont propres et représentent un faible pourcentage et qui ne sont ni canalaire ni lobulaire. On distingue :

➤ **Le carcinome médullaire :**

Il représente 1% des cancers infiltrants et se manifeste surtout chez la femme de moins de 50 ans. Lorsqu'un carcinome médullaire est découvert chez une femme jeune, les médecins suspectent fortement une forme génétique. Il est de meilleur pronostic que les autres cancers infiltrants [20].

➤ **Le carcinome mucineux :**

Appelé aussi carcinome colloïde ou mucoïde, il représente 2% des cancers infiltrants et se manifeste le plus souvent chez la femme âgée de 60 à 70 ans. Il est formé de cellules cancéreuses qui secrètent du mucus d'où le terme « mucineux ». Sa croissance est lente et il est généralement de pronostic favorable [20].

➤ **Le carcinome tubuleux :**

Il représente 2 % des cancers infiltrants et se manifeste surtout chez les femmes de plus de 55 ans. Il doit son nom à l'aspect tubuleux des cellules cancéreuses, qui sont généralement de petite taille et ne se propagent que rarement aux ganglions lymphatiques de l'aisselle [16].

➤ **Le carcinome papillaire :**

Il représente 1 à 2 % des cancers infiltrants et se manifeste essentiellement chez les femmes âgées. Il doit son nom à son architecture papillaire. Ce type de cancer est généralement de pronostic favorable [20].

➤ **La maladie de Paget du mamelon :**

Ce carcinome est constitué de grandes cellules tumorales claires infiltrant l'épiderme du mamelon, la prévalence est faible (2%) et l'âge moyen de survenue est de 54 ans. Une tumeur ou des foyers de micro calcification sous-jacents sont retrouvés dans la majorité des cas, en effet la lésion est rarement isolée (2.8%) des cas, elle est habituellement associée à un carcinome intracanalair ou un carcinome canalaire infiltrant sous-jacent qu'il conviendra de rechercher soigneusement, le diagnostic différentiel est parfois difficile avec un envahissement cutané direct par un carcinome mammaire ou avec un mélanome à extension superficielle [21].

❖ **Autres tumeurs malignes :**

➤ **Angiosarcomes ou hemangio-endothéliomes malins :**

Ces tumeurs vasculaires ont des aspects histologiques variés et il est important de souligner que toute tumeur vasculaire mammaire même avec un aspect histologique très rassurant c'est-à-dire ressemblant à un angiome bénin doit être considérée a priori comme un angiosarcome. Il est essentiellement observé chez des femmes jeunes chez qui est découverte une tumeur palpable mal limitée parfois bilatérale de croissance rapide. Le pronostic est fatal à court terme [21].

➤ **Tumeurs mixtes fibro-épithéliales (tumeurs phyllodes) :**

Ces tumeurs sont encore appelées adénofibromes intracaniculaires cellulaires ou adénofibromes phyllodes ou cystosarcomes phyllodes. Elles sont pleines ou kystiques, contenant alors des végétations intra kystiques [21].

II.5.2 CLASSIFICATION SELON LE STADE :

Pour évaluer l'étendue d'un cancer du sein, il existe une classification communément admise appelée classification TNM (en anglais « Tumor, Nodes, Metastasis »). Celle-ci fut proposée par P. De noix, chirurgien français de l'Institut Gustave-Roussy entre 1943 et 1952 afin de classer les cancers selon leur extension anatomique. Depuis, plusieurs révisions ont été publiées, la dernière édition datant de 2017. Elle prend en compte trois critères : la taille et l'infiltration de la tumeur (T), l'atteinte ou non des ganglions lymphatiques (N) et la présence ou non de métastases (M) [226] [227].

- ❖ **T « tumeur »**, désigne la taille de la tumeur et son degré de propagation. Le cancer peut rester in situ (dans les canaux ou les lobules) ou devenir infiltrant à un stade avancé en traversant la membrane basale et en envahissant les tissus voisins. Plus les cellules cancéreuses sont importantes, plus la tumeur est de grande taille et donc plus elle est dans un stade avancé [226][227].
- ❖ **N « node »**, indique l'atteinte ou non des ganglions lymphatiques. Les ganglions axillaires sont les premiers touchés dans la majorité des cas, ils sont systématiquement recherchés à l'examen clinique car ils représentent un signe de dissémination du cancer. Si leur présence est confirmée à la palpation, ils seront par la suite prélevés puis analysés au microscope [226] [227].
- ❖ **M « métastase »**, indique la présence ou non de métastases. Plus un nombre important de ganglions sont touchés, plus la maladie sera dans un stade avancé et les cellules tumorales ont la capacité d'envahir d'autres organes [226] [227].

En fonction des critères observés, un chiffre ou la lettre « x » sont apposés à T, N et M :

- ❖ **Tx** : signifie que la tumeur ne peut pas être évaluée, T4 est de grande dimension étendue à la paroi thoracique ou à la peau.
- ❖ **Nx** : signifie que l'envahissement ganglionnaire ne peut pas être évalué, N3 est le degré d'envahissement le plus important.
- ❖ **Mx** : signifie que la présence de métastases ne peut pas être évaluée, M1 indique la présence de métastases à distance (**tableau 01**).

Tableau 01 : Classification TNM [88].

T-Tumeur primitive	
Tx	Tumeur primitive non évaluable
Tis	Tumeur in situ
T1	Tumeur inférieure ou égale à 2 cm dans sa plus grande dimension
T2	Tumeur > 2 cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension
T3	Tumeur >5 cm dans sa plus grande dimension
T4	Tumeur envahissant un ou plusieurs organes de voisinage
N-Ganglion	
Nx	Envahissement ganglionnaire non évaluable
N0	Pas d'adénopathie régionale métastatique
N1	Adénopathies régionales périrectales
N2	Adénopathies unilatérales iliaques internes et/ou inguinales
N3	Adénopathies inguinales et/ou iliaques internes bilatérales
M-Métastase	
Mx	Atteinte métastatique à distance non évaluable
M0	Pas de métastase à distance
M1	Métastase à distance

On définit le stade de la tumeur à 2 niveaux :

- Après l'examen clinique : cTNM (c pour clinique).
- Après la chirurgie : pTNM (p pour post-chirurgical). Pour définir ce stade, on réalise un examen anatomopathologique des tumeurs et une analyse microscopique des ganglions prélevés [226] [227].

Le stade du cancer du sein au moment du diagnostic est également exprimé par un chiffre allant de 0 à IV. Plus il est élevé plus le risque de rechute et de métastase est conséquent :

Stade 0 : le cancer est localisé, sans atteinte ganglionnaire ni métastases.

Stade I : Le cancer est infiltrant, sans atteinte ganglionnaire ni métastases. La taille de la tumeur est inférieure à 2 cm.

Stade II : le cancer est infiltrant, avec une atteinte de 1 à 3 ganglions et sans métastases. La tumeur peut être plus volumineuse (située entre 2 cm et 5 cm).

Stade III : le cancer est infiltrant et sans métastases, avec une atteinte de plus de 4 ganglions ou alors avec une taille de tumeur de plus 5 cm.

Stade IV : le cancer est infiltrant et métastatique quel que soit la taille de la tumeur et le degré d'atteinte ganglionnaire. Le cancer du sein est donc à un stade avancé [226] [227].

Pour résumer, en fonction des caractéristiques observées lors des examens, une annotation par lettre et par un chiffre sera donnée pour caractériser le cancer et permettra de déterminer si le cancer est à un stade précoce, avancé ou métastatique.

II.5.3 CLASSIFICATION SELON LE GRADE HISTOPRONOSTIQUE :

Il existe deux grades histopronostiques qui permettent de déterminer la nature agressive ou non du cancer du sein c'est-à-dire la vitesse de propagation et de multiplication des cellules cancéreuses : le grade de Scarff-Bloom et Richardson (SBR) ou le grade Elston et Ellis (EE) [229].

- **Une cellule cancéreuse bien différenciée :** ressemble à une cellule normale et agit de la même manière. Dans ce cas, la tumeur se développe et se dissémine lentement [230].
- **Une cellule cancéreuse peu différenciée ou indifférenciée :** ne ressemble pas aux cellules des tissus où elle s'est formée et surtout ne se comporte pas comme elles. Les cancers indifférenciés se développent et se propagent souvent rapidement [230].

Le grade histopronostique est basé sur la nature de la cellule cancéreuse, il décrit la cellule d'un point de vue microscopique et permet de donner le :

- **Grade I :** correspond aux tumeurs les moins agressives (score total de 3, 4 ou 5) : cancers bien différenciés.
- **Grade II :** est un grade intermédiaire entre les grades 1 et 3 (score total de 6 ou 7) : cancers moyennement différenciés.
- **Grade III :** correspond aux tumeurs les plus agressives (score total de 8 ou plus) : cancers indifférenciés.

Ces grades jouent un rôle important dans l'évaluation pronostique et la décision de traitement adjuvant après chirurgie locale [229].

II.5.4 CLASSIFICATION SELON L'ETAT DES RECEPTEURS :

En plus des données sur le stade et le grade, il est nécessaire de déterminer « l'état des récepteurs » des cellules cancéreuses. Les récepteurs hormonaux stéroïdiens (RH) sont des protéines régulatrices cellulaires solubles, essentiellement nucléaires, dont la mesure permet une information directe quant au degré d'hormonodépendance de la tumeur. Les deux types de « RH » les plus étudiés sont le récepteur de l'œstradiol (marqueur de la différenciation tumorale) et le récepteur de la progestérone (normalement induit par l'œstradiol), dont la présence est le témoin de la fonctionnalité du récepteur de l'œstradiol [231]. En effet, certains cancers sont dits : Hormonaux sensibles ou hormonaux dépendants (RH₊) car sensibles à l'action des hormones féminines (œstrogène et progestérone) ils expriment en effet, à la surface des cellules cancéreuses des récepteurs aux œstrogènes (ER₊), et à la progestérone (PR₊), ou les deux ce qui favorise le développement de la tumeur. Les tumeurs RH₊ sont souvent de bas grade, donc moins agressives et moins susceptibles de se propager que les tumeurs RH.[232][233].

HER₂ positif : HER₂ est un récepteur transmembranaire de la famille des récepteurs EGFR (Récepteur du facteur de croissance épithélial) impliqué dans la régulation de la prolifération cellulaire, il est donc normalement présent dans l'organisme. Lorsqu'une cellule devient cancéreuse, on peut observer une augmentation anormale du nombre de récepteurs HER₂ présents à sa surface. Cette augmentation favorise la croissance des cellules cancéreuses. On parle de « surexpression de HER₂ » ou de cellules HER₂ positives [234]. Les tumeurs qui surexpriment HER₂ (15%) ont tendance à être des tumeurs de haut grade plus susceptibles de se propager que les tumeurs qui ne surexpriment pas HER₂. Le statut HER₂ est déterminé en immunohistochimie en première intention et par hybridation in situ [232].

II.5.5 CLASSIFICATION SELON LE POTENTIEL EVOLUTIF (PEV) :

Le cancer du sein peut également être classé selon le potentiel évolutif et la rapidité de croissance de la tumeur, d'où le terme PEV pour « poussées évolutives ». La classification PEV n'est pas applicable à l'échelle internationale « On lui reproche sa relative imprécision concernant la notion de croissance rapide, souvent subjective ». Il est utilisé en complément de la classification TNM pour définir succinctement le pronostic de la tumeur et guider la stratégie thérapeutique [235]. Elle comporte 4 stades de gravité croissante :

- **PEV 0** : tumeur peu évolutive, sans manifestation inflammatoire.
- **PEV 1** : tumeur ayant doublée de volume en moins de 6 mois.
- **PEV 2** : présence de signes inflammatoires péri-tumoraux.

- **PEV 3** : inflammation de l'ensemble du sein, réalisant le tableau de la mastite aigüe carcinomateuse [235].

II.6 ORIGINE DU CANCER DU SEIN :

Les cancers du sein héréditaires ne représentent actuellement que 5 à 10% de l'ensemble des cancers mammaires, cependant 85 à 90% des cancers sont dits de forme sporadique ou non-héréditaire qui ont des origines environnementales ou inconnues, il s'agit d'un cancer qui se développe sans que l'on ait pu déterminer des facteurs de risque. Une proportion importante des cancers du sein sporadiques est induite par la prise d'hormones, œstrogènes et la progestérone contenue dans les contraceptifs ou les traitements contre la ménopause [236]. Les formes familiales ou héréditaires sont liées à la transmission autosomale dominante de gènes de susceptibilité dont la pénétrance est variable et parfois incomplète. Ces anomalies génétiques constitutionnelles (mutations héritées) sont alors transmises de génération en génération, et augmentent considérablement, chez l'individu porteur, le risque de développer un cancer. Très récemment, deux gènes majeurs de prédisposition héréditaire au cancer du sein ont pu être identifiés : le BRCA₁ (Breast Cancer 1) situé sur le chromosome 17, et le BRCA₂ sur le chromosome 13. La possibilité d'une forme héréditaire de cancer sera systématiquement évoquée dans les cas suivants :

- Existence d'au moins trois cancers mammaires chez des sujets apparentés et dont deux au moins sont unis par un lien de premier degré (sœur, mère, fille) ;
- Existence d'au moins deux cancers du sein unis par un lien de premier degré et dont l'âge au diagnostic pour l'un des deux est inférieur à 40 ans ou dont l'un des deux est bilatéral.
- Age au diagnostic de moins de 35 ans ;
- Existence parmi les cas familiaux de cancers bilatéraux ou multifocaux et ce d'autant plus qu'ils sont de survenue précoce ;
- Existence de cas familiaux (soit chez le même sujet, soit chez des sujets unis par un lien de premier degré) de cancers liés au cancer du sein dans le cadre de syndromes connus : ovaire, sarcomes, tumeurs cérébrales, côlon [22].

II.7 MARQUEURS TUMORAUX :

II.7.1 DEFINITION :

Un marqueur tumoral est une substance (protéine, hormone) présente naturellement dans l'organisme, qui en cas de dosage élevé, peut indiquer la présence d'un cancer. Mais il peut aussi être fabriqué par le corps lorsqu'une tumeur se développe, ou par les cellules

cancéreuses elles-mêmes. Les marqueurs tumoraux peuvent être spécifiques à certains cancers, ou communs à différents cancers [59].

II.7.2 IMPORTANCE :

Le dosage des marqueurs tumoraux peut être utile à différents stades de la prise en charge d'un cancer : pour son dépistage, son diagnostic, la détermination de son stade (propagation) ou de son pronostic (agressivité de la tumeur). Il est également utile pour choisir et surveiller le traitement, évaluer son efficacité (réponse) ou encore estimer le risque de récurrence [59].

II.7.3 MARQUEURS TUMORAUX DANS LE CANCER DU SEIN :

✓ Marqueurs circulants :

Il en existe plusieurs : l'antigène CA₁₅₋₃ dont les cellules responsables de la sécrétion sont les cellules mammaires, l'antigène carcino-embryonnaire (ACE), l'antigène CA₁₂₅, l'antigène tissulaire polypeptidique (TPA), sHER₂ (HER₂ sérique) et l'ARNm circulant [237]. Leur dosage n'est pas recommandé par la Haute Autorité de Santé (HAS) dans le dépistage ou dans le diagnostic des cancers du sein en raison d'un manque de sensibilité dans la phase localisée de la pathologie, même si en pratique, les dosages de l'ACE du CA₁₅₋₃ restent largement utilisés. Par contre, le CA₁₅₋₃ présenterait un intérêt dans la détection des métastases précoces, la variation de ce marqueur serait également un facteur pronostic de la progression de la maladie pendant le traitement [237].

✓ Marqueurs tissulaires :

L'Upa (activateur du plasminogène de type urokinase) et le PAI-1 (inhibiteur du uPA). Sont des protéines impliquées dans la fibrinolyse, mais également dans de nombreux types de cancer comme facteurs d'invasivité. Ils sont des marqueurs pronostic de niveau de preuve 1 qui permettent de s'abstenir d'un traitement par chimiothérapie adjuvante si les concentrations tissulaires d'uPA et de PAI-1 sont basses. Un niveau élevé de ces marqueurs est associé à une diminution de la survie sans récurrence indiquant ainsi la nécessité d'une chimiothérapie adjuvante [237].

II.7.4 LIMITES :

-L'une des limites des marqueurs tumoraux dans le cancer du sein est liée à leur dosage. En effet, même lorsqu'un test de l'un d'eux révèle une faible concentration, cela ne traduit en aucun cas que le sujet présente un cancer du sein. Cela ne permet pas aussi de confirmer que son traitement est efficace [60].

- Aussi, un résultat élevé ne veut en aucun cas signifier que la tumeur se développe ou que le traitement est inefficace. Cela s'explique généralement par la présence des mêmes marqueurs dans plusieurs autres types de pathologies non cancéreuses. On attend généralement quelques semaines avant de surveiller à nouveau l'évolution de la pathologie [60].

- Les tests de marqueurs tumoraux sont relativement coûteux et parfois, ne sont pas couverts par des assurances maladies. Par ailleurs, on note dans certains cas que le traitement déjà administré peut avoir une influence sur les résultats de ces tests dans le cancer du sein [60].

II.8 FACTEURS DE RISQUE DU CANCER DU SEIN :

Le facteur de risque peut être un comportement, une substance ou un état, qui accroît le risque d'apparition d'un cancer. Une personne qui possède un ou plusieurs facteurs de risque peut ne jamais développer de cancer. Inversement, il est possible qu'une personne n'ayant aucun facteur de risque soit atteinte de ce cancer [238].

II.8.1 FACTEURS DE RISQUES INTERNES (NON MODIFIABLES) :

✓ Sexe :

La proportion de cancer du sein est plus importante chez les femmes que chez les hommes. Moins de 1 % de tous les cancers du sein sont observés chez l'homme. Ce sont pour la plupart des carcinomes canaux infiltrants [23].

✓ Age :

Le cancer du sein peut survenir à tout âge, le risque d'avoir un cancer du sein augmente avec l'âge. Environ 10% des cas de cancer du sein se manifestent chez les femmes âgées de moins de 35 ans et près de 20% avant 50 ans. Il se développe le plus souvent autour de 60 ans. Près de 50% des cancers du sein sont diagnostiqués entre 50 et 69 ans et environ 28% sont diagnostiqués après 69 ans [23].

✓ Mastopathies bénignes :

Les maladies bénignes du sein constituent un facteur de risque de cancer du sein. Elles ont une proportion plus grande que d'autres à se transformer en cancer. Elles sont histologiquement divisées en deux groupes : les lésions prolifératives et les lésions non prolifératives avec ou sans atypie. Les lésions non prolifératives ne sont généralement pas associées à un risque accru de cancer du sein ou, si elles le sont, le risque est très faible. Les lésions prolifératives sans atypie multiplient le risque par deux, tandis que les lésions hyperplasiques avec atypie augmentent ce risque d'au moins quatre fois. Ces lésions, bénignes

au niveau du sein, nécessitent une simple surveillance et éventuellement un traitement chirurgical[61].

✓ **Stress :**

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le stress apparaît chez une personne dont les ressources et les stratégies de gestion personnelles sont dépassées par les exigences qui lui sont posées. Il existe différents types d'évènements stressant : le stress lié au travail, les évènements majeurs de la vie, ou encore le stress qui peut s'installer dans le temps au quotidien. Sur le plan physiologique, une situation de stress engendre la libération d'hormones telles que l'adrénaline et le cortisol, qui font notamment augmenter la pression artérielle, accélérer le rythme cardiaque et perturbent certains rythmes circadiens. Ces éléments d'ordre physiologique ont fait naître l'hypothèse d'une association entre le niveau de stress et l'augmentation du risque de cancer du sein [239].

✓ **Les risques familiaux :**

Il existe deux types de risques familiaux. Le premier est une susceptibilité familiale dans laquelle on retrouve plusieurs cas dans la famille mais pas de transmission systématique. Il s'agit plutôt de transmission de certains facteurs de risque comme une hypofécondité, tendance à avoir une mastopathie bénigne ou une obésité [240]. Le deuxième type est une prédisposition génétique forte. On retrouve dans ce cas un gène anormal dit « muté ». Le gène muté est susceptible d'être transmis d'une génération à l'autre. Deux gènes, **BRCA₁** et **BRCA₂**, semblent les plus impliqués. Par rapport à la population générale, les femmes porteuses des mutations de ces gènes présentent un risque accru de cancer du sein. Le test permettant d'identifier une mutation au niveau des gènes BRCA₁ ou BRCA₂ est une prise de sang qui est faite si la personne a un risque supérieur à 10% d'être porteuse d'une telle mutation [240].

✓ **L'état hormonal :**

Une puberté précoce ou une ménopause tardive augmente le risque de survenue du cancer du sein. De nombreuses études montrent que la survenue des premières règles avant l'âge de 12 ans augmente le risque de cancer du sein. Le fondement biologique de cette association correspond à l'exposition précoce et prolongée à l'imprégnation hormonale qui existe durant la période d'activité des ovaires. Cette exposition est considérable lorsque les cycles menstruels sont réguliers. Une telle hypothèse concorde avec le taux d'œstrogènes élevé après les règles, que l'on observe chez les femmes qui ont eu leurs menstruations précocement. Les femmes qui ont leur ménopause après 50 ans présentent un risque accru de cancer du sein. Le risque

de cancer du sein augmente d'environ 3 % pour chaque année supplémentaire, à partir de l'âge présumé de la ménopause [61].

✓ **Facteurs liés à la reproduction :**

Les femmes qui n'ont pas eu d'enfant ou ayant eu leur première grossesse tardivement c'est-à-dire après 30 ans ont un risque augmenté de survenue du cancer du sein par rapport à celles ayant eu un enfant avant 30 ans. En effet, les femmes qui ont mené au moins une grossesse à terme avant l'âge de 30 ans présentent, en moyenne, un risque du cancer du sein diminué de 25% par rapport aux femmes nullipares [61]. Plusieurs mécanismes par lesquels la multiparité influence le risque de cancer du sein sont connus ou supposés. La multiparité protège les femmes contre le cancer du sein. Toutefois, la période reproductive semble avoir un double effet : le risque est accru immédiatement après l'accouchement, puis diminue graduellement. La grossesse provoque une différenciation accélérée du tissu mammaire et une prolifération rapide de l'épithélium. Les changements amorcés au cours de la grossesse, en particulier si elle est survenue précocement, sont accentués par chacune des grossesses ultérieures, et le développement du cancer du sein est lié à la vitesse de prolifération des cellules épithéliales mammaires et inversement au degré de différenciation [61].

✓ **Antécédents personnels :**

Une femme qui a eu un cancer du sein a un risque 3 à 4 fois plus élevé de développer un nouveau cancer du sein qu'une femme du même âge, ceci est souvent expliqué par le fait que les femmes sont exposées à des radiations pendant leurs traitements et ces radiations peuvent augmenter le risque d'un cancer du sein. Ce risque est également présent pour les femmes qui ont déjà développé une affection bénigne telle qu'une hyperplasie mammaire, elles ont 3 à 5 fois plus de risque de développer un cancer du sein [241].

✓ **Durée d'allaitement :**

L'effet de l'allaitement sur le risque de cancer du sein est controversé, probablement parce que la modification du risque, compte tenu de la durée moyenne de l'allaitement, est faible. Les femmes qui ont allaité pendant une durée totale d'au moins 25 mois présentent un risque réduit de 33 %, par rapport à celles qui n'ont jamais allaité. Une diminution significative du risque de cancer du sein de plus de 4 % a été rapportée pour chaque période d'allaitement de 12 mois [62]. 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 [63]. 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. Par conséquent, la lactation réprimerait l'apparition et le développement du cancer du sein [64]. 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 [65].

Le pH du lait provenant de seins de femmes qui n'ont pas encore allaité est significativement élevé en comparaison de celui provenant de seins de femmes ayant déjà allaité. Durant l'allaitement, le lait est acide. Les cellules épithéliales, dans un environnement alcalin, subissent des altérations telles qu'une hyperplasie, une atypie, ainsi qu'une augmentation d'activité mitotique. Enfin, l'effet protecteur de l'allaitement serait attribuable à son rôle dans le décalage du rétablissement de l'ovulation [66].

II.8.2 FACTEURS DE RISQUES EXTERNES (MODIFIABLES) :

✓ Tabac :

La consommation de tabac est associée à une augmentation du risque de plusieurs cancers dont le cancer du sein. De récentes études (Afsset, Inserm, 2008) ont montré que des femmes exposées au tabagisme passif (dont l'entourage consomme du tabac) ont un risque de cancer du sein inférieur à celles qui sont exposées au tabagisme actif (qui consomme elle-même du tabac) mais tout de même plus élevé que le risque de femmes qui n'ont jamais été exposées au tabac [242].

✓ Prise de la pilule contraceptive :

Une étude danoise de grande ampleur, portant sur 1 797 932 femmes âgées de 15 à 49 ans et se déroulant sur 10 ans, a permis de comparer les risques de cancer du sein observés chez des femmes prenant la pilule contraceptive à ceux encourus par les femmes ne suivant aucun traitement hormonal. Durant ces 10 ans, 11 517 de ces femmes ont vu apparaître un cancer du sein. L'étude conclut que la prise d'un contraceptif hormonal accroît le risque de cancer du sein d'environ 20%. Ce risque est exponentiel et croît avec l'allongement de durée d'utilisation de la pilule contraceptive (risque évalué à 9 % après un an de prise, 38 % après 10 ans de prise). Par ailleurs, les scientifiques signalent un risque augmenté même après l'arrêt définitif du contraceptif hormonal, pendant 5 ans ou plus [243]. Ainsi, Selon une

expertise du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) menée en 2005 et actualisée en 2012, les pilules combinées (œstrogènes avec un progestatif) entraîneraient une légère hausse du risque du cancer du sein (et du cancer du col de l'utérus et du foie). Elle a montré qu'une femme sous pilule combinée semble accroître son risque de cancer du sein, en particulier les jeunes femmes qui la prennent depuis peu et celles qui l'utilisent depuis 10 ans ou plus. Le risque revient à la normale 10 ans après avoir cessé de la prendre [244].

✓ **Traitement hormonal substitutif :**

Le traitement hormonal substitutif (THS) de la ménopause est prescrit pour pallier à la diminution du niveau des hormones ovariennes circulantes. Les femmes sous THS présentent un risque augmenté de cancer du sein, si on les compare aux femmes qui ne l'ont jamais utilisé, et le risque de cancer du sein augmente avec la durée d'utilisation. Pour les femmes ayant suivi un THS pendant cinq ans ou plus, le risque est augmenté de 26% à 35%. Cependant, le risque attribuable (effet réel du THS) diminue dès l'arrêt du traitement. Un des mécanismes par lesquels le THS influence le risque de cancer du sein est qu'il retarde les effets de la ménopause [61]. Il a également été montré que, chez les femmes ayant eu recours au THS à l'âge de 50 ans, et qui l'ont poursuivi durant 5, 10 et 15 ans, l'accroissement de risque est respectivement de 2, 6 et 12 cas pour 1 000 [67]. Par ailleurs, l'effet du THS varie selon la composition des produits. Le risque relatif est de deux chez les femmes utilisant une association œstroprogestative, tandis qu'il n'est augmenté que de 30 % chez les femmes recevant un traitement œstrogénique seul [68].

✓ **Alcool :**

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers attribuables à l'alcool et la consommation de boissons alcoolisées est associée à une augmentation du risque de plusieurs cancers dont le cancer du sein. Elle augmenterait les taux d'œstrogène qui joue lui-même un rôle important dans le développement des cellules cancéreux. L'augmentation de risque de cancer du sein est significative dès une consommation moyenne d'un verre par jour. Les spécialistes recommandent d'éviter l'alcool et dans tous les cas de ne pas dépasser 10 verres par semaine pour les femmes et pas plus de 2 verres par jour [234].

✓ **Obésité :**

Le risque de développer un cancer du sein augmente avec la quantité calorique absorbée, l'obésité augmente d'environ 50% le risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées, probablement en raison de l'augmentation des concentrations sériques d'œstradiol libre. Elle serait même associée à un risque réduit chez ces femmes dans les pays économiquement

développés. Toutefois, l'obésité apparaît comme un facteur de risque important après la ménopause. Par ailleurs, les femmes ayant un surpoids de plus de 20 kg à partir de l'âge de 18 ans, présentent, après la ménopause, un risque de cancer du sein multiplié par deux. En 2018, 4 900 cas de cancers du sein étaient attribuables à un surpoids ou une obésité. 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 [61].

✓ **Activité physique :**

L'activité physique modérée (30 à 60 minutes au moins 4 fois par semaine) diminue le risque de cancer du sein d'environ 35 %, en particulier chez les femmes ménopausées. Un bénéfice maximal est tiré d'une activité physique intense et soutenue tout au long de la vie. Les mécanismes biologiques par lesquels l'activité physique serait associée à une diminution de risque impliquent la réduction de la production d'œstrogènes et le maintien de l'équilibre énergétique. Elle influence également le risque de cancer du sein en diminuant la prise de poids, en particulier après la ménopause [61].

✓ **Radiations ionisantes :**

Un suivi intensif de plusieurs groupes de populations selon l'étude de Key en 2001, a montré que le sein est l'un des organes les plus sensibles aux effets des radiations et que l'exposition du tissu mammaire aux radiations ionisantes avant l'âge de 40 ans, est susceptible de provoquer un cancer du sein dans les années ultérieures, ce risque est multiplié par trois. Le risque de cancer du sein est similaire pour une exposition unique ou pour des expositions multiples à intensité totale égale et les radiations ionisantes augmentent le risque de cancer du sein dans la mesure où elles endommagent l'ADN et ses constituants [247][69].

✓ **Alimentation :**

Pour ce qui est de l'alimentation, il n'y a pas de produits alimentaires qui soient interdits, mais il y a des bonnes ou mauvaises habitudes alimentaires. Selon les aliments, elle agit à la fois comme un facteur de protection, ce sont les nutriments ou aliments reconnus pour leur rôle protecteur contre le cancer : comme les fibres alimentaires présentes dans les céréales complètes, les fruits, les légumes, les légumes secs. L'alimentation agit également comme un facteur de risque, ce sont les aliments qui, consommés en excès, favorisent le développement d'un cancer du sein, comme les viandes rouges et les charcuteries [248].

✓ Produits chimiques :

Des chercheurs nord-américains ont identifié les substances chimiques les plus cancérigènes présentes dans l'environnement quotidien, leurs travaux font l'objet d'une publication dans l'édition du 12 mai de la revue « Environmental Health Perspectives ». Les éviter permettrait aux femmes de réduire significativement les risques de cancer du sein. L'étude établit une liste de 17 substances cancérigènes hautement prioritaire ont été répertoriés, il s'agit de produits chimiques présents dans l'essence, le gasoil et autres substances présentes dans les gaz d'échappement des véhicules, ainsi que des produits d'ignifugation (anti-feu), des textiles antitaches, des dissolvants, des décapants à peinture et des dérivés de désinfectants utilisés dans le traitement de l'eau potable. La gestion des facteurs de risques n'est donc pas l'unique stratégie à prendre en compte dans la prévention de cancer du sein, elle doit être complétée par des actions de dépistage menées à une échelle individuelle ou collective[249].

II.9 SYMPTOMES DU CANCER DU SEIN :

“ On appelle symptôme d'une maladie, toute manifestation anormale provoquée par cette maladie ” [250]. Certains signes ou changements, notamment du sein, peuvent être la manifestation d'un cancer du sein [70]. Les symptômes listés ci-dessous ne signifient pas nécessairement qu'il s'agit d'un cancer du sein (**figure 20**). Mais si c'est le cas, il est important de le détecter le plus tôt possible. Il est donc recommandé de demander un avis médical dès que l'on repère une anomalie. Il ne faut pas attendre et ne négliger aucun signe inhabituel [250].

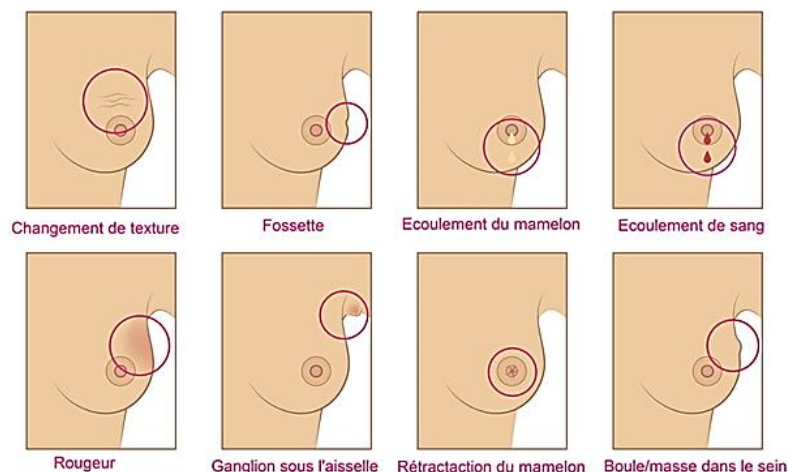


Figure 20 : Symptômes du cancer du sein [71].

II.9.1 UNE BOULE DANS LE SEIN :

Le symptôme le plus courant est l'apparition d'une masse palpable au niveau du sein et des aisselles au cours d'une autopalpation (**figure 20**). Cette masse en général non douloureuse, ferme et dure et présente des contours irréguliers [250]. Cette boule, qui semble fixée à la peau ou au tissu mammaire voisin, ne disparaît pas et ne réapparaît pas au fil des cycles menstruels, ce symptôme du cancer du sein peut apparaître chez l'homme comme chez la femme [251].

II.9.2 ROUGEUR DE LA PEAU DU SEIN :

Des rougeurs cutanées peuvent être les témoins de lésions suspectes, de la même façon, un changement dans la texture ou la pigmentation du sein ou de l'aréole peuvent être des signes du cancer du sein (**figure 20**) [71].

II.9.3 DÉFORMATION DU SEIN ET DU MAMELON :

Un sein qui présente une petite fossette sur le côté ou qui change de taille (hors règles) doit être alerté, la méthode idéale pour identifier des grosseurs au niveau des seins est l'auto-examen devant un miroir. Posez vos mains sur vos hanches et observez si vos seins sont symétriques ou s'il y a des grosseurs des seins [71] [252]. Ainsi un mamelon rétrécit ou inversé vers l'intérieur ou s'il y a desquamation de la peau autour du mamelon ou changement de sa coloration, peuvent être des signes de cancer du sein [250].

II.9.4 ECOULEMENT MAMMAIRE :

En dehors de la grossesse et de l'allaitement, l'écoulement de mamelon est anormal chez la femme et il est toujours anormal chez l'homme [72]. L'écoulement mammaire est une fuite de liquide marron, verdâtre ou sanguin, d'un ou des deux mamelons, il s'agit souvent d'un écoulement bilatéral bénin, il peut être lié aux effets secondaires d'un traitement médicamenteux (comme les antidépresseurs ou les antihypertenseurs), à un trouble endocrinien, à une tumeur bénigne, qui se forme dans un des grands canaux du mamelon appelée papillome intracanalair, à une infection du sein appelée mastite ou à un fibroadénome [73].

II.9.5 PRÉSENCE DES GANGLIONS DURES AU NIVEAU DE L'AISELLE :

Une ou plusieurs masses dures à l'aisselle ou alors sous le bras, signifient parfois une propagation des cellules cancéreuses aux ganglions axillaires. Les ganglions restent toutefois indolores (**figure 20**) [250].

II.9.6 AUTRES SYMPTOMES :

Si le cancer du sein n'est pas diagnostiqué dès l'apparition des premiers symptômes, les cellules cancéreuses se dissémineront au début au niveau des ganglions axillaire. Par la suite, elles passeront dans la circulation sanguine pour toucher le foie, la plèvre, les os, le péritoine, le cerveau... Il y'a donc formation de métastases. Les différents symptômes qui touchent les femmes se trouvant à ce stade tardif sont les suivants :

- Douleurs osseuses dus aux métastases osseuses ;
- Perte d'appétit et des nausées, une perte du poids et un jaunasse ;
- Essoufflement, une toux, une accumulation de liquide autour des poumons (épanchement pleural) ;
- Maux de tête, une vision double, une faiblesse musculaire [250].

II.10 DEPISTAGE DU CANCER DU SEIN :

Dans la plupart des cas, le cancer du sein se développe pendant plusieurs années sans le moindre signe, d'où l'importance de le détecter tôt, par autopalpation du sein à la maison ou dans le cadre d'un suivi médical régulier par dépistage, de plus, même les femmes qui n'ont pas d'histoire familiale du cancer du sein, ni aucun autre facteur de risque peuvent le développer. Par conséquent, et malheureusement, aucune femme n'est à l'abri de cette maladie [253].

II.10.1 OBJECTIF DU DEPISTAGE :

Le dépistage du cancer du sein vise à réduire la mortalité ainsi que la morbidité associée à des stades avancés de la maladie, par une détection précoce chez les femmes asymptomatiques, le but du dépistage n'est pas d'éviter la maladie, mais bien d'augmenter les chances de guérison grâce à un traitement précoce. La clé pour réaliser les plus grands effets potentiels de ce dépistage est de fournir un accès rapide à des services de diagnostic et du traitement efficaces. Cet examen permet de déceler des tumeurs de très petite taille, bien avant que celles-ci ne soient palpables ou ne se manifestent par d'autres symptômes [76][255].

II.10.2 AUTOPALPATION DES SEINS :

Si certaines actions de dépistage ne peuvent être réalisées que par un professionnel de santé, l'autopalpation est un examen simple et rapide, qui peut être pratiqué régulièrement par toutes les femmes surtout à partir de 25 ans dont l'objectif est de déceler précocement toute anomalie et consulter suffisamment tôt pour bénéficier d'une prise en charge efficace en cas de problème. Il convient de réaliser cet examen chaque mois après la période de

menstruations, lorsque les seins ont leurs tailles et leurs apparences habituelles [254]. Sachant que l'autopalpation ne remplace pas l'examen clinique réalisé par le médecin et encore moins la mammographie, c'est pourquoi, toute suspicion relevée lors d'une autopalpation justifie un avis spécialisé sans attendre [74]. Cet examen se fait en deux étapes :

➤ **L'inspection visuelle des seins :**

Cette première étape permet d'observer s'il y a un gonflement, une asymétrie au niveau des seins, une réfraction, une rougeur, un écoulement au niveau du mamelon (presser légèrement le mamelon), un aspect en peau d'orange... La patiente peut observer ses seins dans différentes positions afin d'identifier des anomalies non visibles dans une seule position. Il faut qu'elle se place devant un miroir et observe l'aspect de ses seins, tout d'abord les bras lâchés le long du corps (A), puis en plaçant les bras au niveau des hanches (B), les bras levés vers le haut (C) et en fin le buste penché en avant (D) (**Figure 21**) [256].

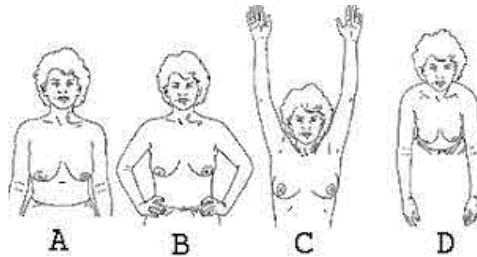


Figure 21 : Différentes positions pour l'inspection visuelle des seins [256].

➤ **La palpation :**

Une fois l'inspection visuelle terminée, il faut passer à l'étape de palpation. Du fait de sa situation anatomique, le sein est facile à palper, surtout s'il est de volume moyen ou petit, l'examen peut être effectué en trois étapes :

La première étape : levez le bras droit, pour palper votre sein droit et pour cela, utilisez la pulpe des trois doigts du milieu de votre main gauche, commencez la palpation par la partie externe du sein, en effectuant de petits mouvements rotatifs des bouts des doigts, petit à petit, parcourez l'ensemble du sein en effectuant ces mouvements, les gestes de palpation doivent être fermes, réalisés de manière attentive et complète (**figure 22**). Au fur et à mesure des mouvements de palpation, trois niveaux de pression doivent être appliqués : une pression d'abord superficielle, puis moyenne, et enfin forte [75].



Figure 22 : Palpation au niveau du bras droit [257].

La deuxième étape : consiste à examiner et palper l'ensemble de la poitrine, et notamment la partie située entre la courbe du sein et l'aisselle. Pensez également à palper le creux de votre aisselle (**figure 23**) [75].



Figure 23 : Palpation entre la courbe du sein et l'aisselle [257].

La troisième étape : procédez enfin à l'examen du mamelon, pressez-le délicatement et observez si cela provoque un écoulement (de liquide ou de sang), si oui, rapprochez-vous immédiatement de votre médecin traitant ou de votre gynécologue (**figure 24**) [75].



Figure 24 : Palpation au niveau du mamelon [257].

Une fois le sein droit terminé, répétez les mêmes gestes sur le sein gauche. Pour cela, utilisez les trois doigts du milieu de la main droite. Cette méthode est appelée méthode circulaire. Cet auto-examen peut être réalisé en position debout, assise ou allongée. Ces gestes peuvent également être effectués dans un bain ou sous une douche. En effet, le savon a tendance à faciliter la palpation en améliorant la précision du toucher [75].

II.10.3 MAMMOGRAPHIE DE DEPISTAGE :

La mammographie est actuellement l'examen de référence en matière de dépistage, c'est une radiographie qui permet d'obtenir des images de la structure interne des seins à l'aide des rayons X. Cet examen permet de déceler des tumeurs de très petite taille, bien avant que celles-ci ne soient palpables ou ne se manifestent pas par d'autres symptômes [255]. La mammographie est pratiquée après un examen clinique [77]. Elle est réalisée avec un appareil de radiologie spécifique appelé mammographe, l'un après l'autre, les seins sont placés entre deux plaques qui se resserrent et compriment le sein pendant quelques secondes, deux clichés par sein sont réalisés, une image de face et une image de côté et analysée ensuite par deux radiologues différents afin de favoriser le repérage d'anomalies précoces de très petites tailles. Elle est complétée, si le radiologue le juge nécessaire, par une échographie [258]. Si aucune anomalie n'est détectée à la première ou à la seconde lecture, c'est rassurant et c'est à renouveler cet examen dans deux ans. C'est le cas majoritaire, il concerne 910 femmes sur 1000. Par contre, si une anomalie est détectée, cela concerne 90 femmes sur 1000, dans la plupart des cas, il ne s'agit pas d'un cancer mais plutôt d'une anomalie bénigne (kyste), pour laquelle une surveillance à court terme et adaptée pourra être proposée. Il peut aussi s'agir d'une anomalie indéterminée ou suspecte. Dans ce cas, d'autres examens pourront être nécessaires (par exemple une nouvelle mammographie, une tomosynthèse, une IRM mammaire, une micro biopsie écho guidée). À l'issue de ces examens, la conclusion la plus fréquente est qu'il n'y a pas de cancer. Plus rarement, un cancer peut être diagnostiqué cela concerne 7 femmes sur 1 000. Ces femmes seront alors orientées par leur médecin vers une équipe pluridisciplinaire spécialisée en cancérologie pour un accompagnement personnalisé, dont un appui psychologique [24]. Près de 80% des cancers du sein se développent après 50 ans, c'est la raison pour laquelle le dépistage est proposé systématiquement aux femmes de 50 à 74 ans tous les deux ans en limitant le risque des cancers qui peuvent survenir entre deux mammographies. Cependant, avant 50 ans, il n'est pas recommandé de recourir au dépistage des cancers du sein, car il n'y a pas assez d'études ayant montré l'efficacité de ce dépistage avant cet âge. Ces bornes d'âge ont été définies en tenant compte des bénéfices et des limites de dépistage [259].

II.10.4 BENEFCES DU DEPISTAGE :

Le dépistage précoce permet un gain de temps car la mammographie permet de détecter des cancers de sein à un stade peu avancé donc des meilleures chances de guérison par des traitements moins lourds et moins agressifs, avec moins de séquelles sans recours à la

chimiothérapie [78][260]. Grâce au dépistage, de 100 à 300 décès par cancer du sein seraient évités pour 100 000 femmes participant de manière régulière au dépistage pendant dix ans et la mammographie rassure si les résultats sont normaux [258] [261].

II.10.5 LIMITES DU DEPIASTAGE :

Cependant le dépistage présente des inconvénients et des limites tels qu'un sur-diagnostic et un sur-traitement, un risque de survenu d'un cancer radio-induit et de dépister un cancer faussement positif ou faussement négatif.

- ⇒ **Un sur-diagnostic et sur-traitement** : il arrive parfois que l'on diagnostique et traite un cancer qui n'aurait pas ou peu évolué. Dans l'état actuel des connaissances scientifiques, le diagnostic ne permet pas de distinguer les cancers qui vont évoluer qui sont majoritaires de ceux qui évolueront peu ou qui n'auront pas de conséquences pour la femme concernée (10 à 20% des cancers détectés). Pour ces cancers, qui n'auraient pas été découverts en l'absence de mammographie, on parle de "sur-diagnostic". Par précaution, il est proposé de traiter l'ensemble des cancers détectés, ce qui peut entraîner un "sur-traitement". Les chercheurs travaillent actuellement à identifier les cancers susceptibles d'être peu évolutifs pour proposer des traitements adaptés [24].
- ⇒ **Risques de cancer radio-induits** : les mammographies sont des radiographies qui exposent les seins à un rayonnement. Les doses de chaque examen sont très minimales, mais elles s'additionnent avec le temps. Elle expose la personne à des rayons X qui, même s'ils sont projetés en faible quantité, peuvent mener à l'apparition de cancer radio-induits si le corps y est exposé de manière fréquente [261]. Le risque de cancer radio-induit est d'autant plus élevé que le sujet est jeune, il diminue avec l'âge et ce risque potentiel justifie la limitation du nombre et de la fréquence des mammographies en particulier chez les femmes avant la ménopause et le respect de la législation sur les appareils et les techniques mises en place lors de la généralisation du dépistage organisé. Ce risque est évidemment à prendre en considération avec l'apparition de nouvelles techniques radiologiques telle que la tomosynthèse qui délivrerait des doses d'irradiation double [25].
- ⇒ **Possibilité de faux positifs** : lorsque la mammographie met en évidence des anomalies, des examens complémentaires sont nécessaires pour établir un diagnostic. Dans la plupart des cas, il s'avère que les anomalies découvertes sont bénignes et qu'il ne s'agit donc pas d'un cancer. On parle alors de faux positif. Cependant, l'attente des résultats définitifs peut être mal vécue par la patiente [262].

⇒ **Possibilité de faux négatifs** : qui comprennent les cancers d'intervalle, cancers apparaissant entre deux tests de dépistage et les cas manqués du fait d'une mauvaise interprétation du test. Les images suspectes manquées à la première lecture sont en grande partie identifiées par la deuxième lecture [25].

II.11 DIAGNOSTIC DU CANCER DU SEIN :

Le cancer du sein est suspecté devant des résultats anormaux d'une mammographie de dépistage organisé ou de dépistage individuel proposé par le médecin dans le cadre d'un suivi personnalisé. Lorsqu'une personne présente des symptômes ou une anomalie, un certain nombre d'examens doivent être réalisés afin d'établir un diagnostic [79].

II.11.1 BILAN INITIAL:

Un bilan initial est nécessaire pour affirmer le diagnostic et préciser le type histologique du cancer du sein, déterminer son étendue (son stade) et son agressivité, recueillir les facteurs prédictifs connus de réponse au traitement et identifier les contre-indications éventuelles à certains traitements [80]. Le bilan initial comprend :

II.11.1.1 Consultation et entretien avec le médecin :

La consultation comprend un entretien et un examen physique appelé examen clinique [79]. Le médecin a besoin de toutes les informations concernant les symptômes actuels, les facteurs de risque et les événements ou troubles médicaux que la patiente a pu éprouver dans le passé ainsi que les antécédents médicaux de la famille proche (grands-parents, parents, frères et sœurs) sont utiles pour établir un diagnostic et rechercher un éventuel terrain particulier de susceptibilité au cancer. Si une forme familiale de cancer est suspectée, une consultation d'oncogénétique est proposée. L'entretien permet également d'apprécier le potentiel évolutif de la tumeur (le temps qui s'est écoulé entre l'apparition des symptômes et la présence de signes inflammatoires locaux), de préciser si la patiente prend un traitement œstrogénique ou progestatif (incluant le port d'un stérilet), auquel cas il faudra l'interrompre et enfin, si elle est ménopausée ou non. La présence d'un ou de plusieurs troubles ou pathologies existants par ailleurs ainsi que les traitements en cours doivent être également signalés [26].

❖ Examen clinique :

Après cet entretien, le médecin procède à un examen clinique. Ce dernier consiste à réaliser un examen détaillé des seins qui prend en compte les éléments suivants :

- ✓ **Taille de la tumeur :** Lorsque la patiente est allongée sur le dos et que son bras (celui du côté du sein malade) est relevé, ses seins sont plus étalés et plus faciles à palper et si l'anomalie est palpable, le médecin évalue sa taille et il demande si la patiente a remarqué une augmentation de la taille de la tumeur [263].
- ✓ **Mobilité de la tumeur :** le médecin regarde ensuite si la tumeur bouge sous la peau ou si elle est fixée à la paroi du thorax ou à la peau [263].
- ✓ **Localisation de la tumeur :** repérer l'endroit où la tumeur est localisée dans le sein est nécessaire pour le choix des traitements [263].
- ✓ **Aspect de la peau et la forme du mamelon et de l'aréole :** la peau autour de la tumeur est parfois modifiée [263].
- ✓ **Palpation des ganglions :** Le médecin recherche systématiquement les ganglions anormaux en palpant les différents endroits où ils peuvent se trouver (essentiellement dans l'aisselle). L'examen des aisselles est indispensable et fait partie intégrante des examens mammaires [263].
- ✓ **Recherche des signes d'extension** de la maladie à distance du sein malade (douleurs osseuses par exemple) [263].

II.11.1.2 Mammographie de diagnostic :

Elle est prescrite en cas d'apparition de symptômes au niveau du sein à la différence de mammographie de dépistage qui est réalisée sans l'apparition des symptômes. Cette mammographie comporte une mammographie de base et des clichés complémentaires centrés sur les zones suspectes [264]. Elle consiste en une radiographie de chaque sein réalisée avec un appareil appelé « le mammographe » (**figure 25**). Cet examen permet de visualiser les structures internes du sein et donc de détecter toute masse jugée anormale. En pratique, le sein est placé et comprimé entre deux plaques, la pression ressentie peut être inconfortable. Sans conséquence pour la poitrine, ce désagrément s'arrête dès que les plaques sont enlevées. Lors de l'examen, les seins sont soumis à une dose extrêmement faible de rayons X. Deux images ou clichés par sein sont réalisés sous différents angles et analysés par un radiologue [265].

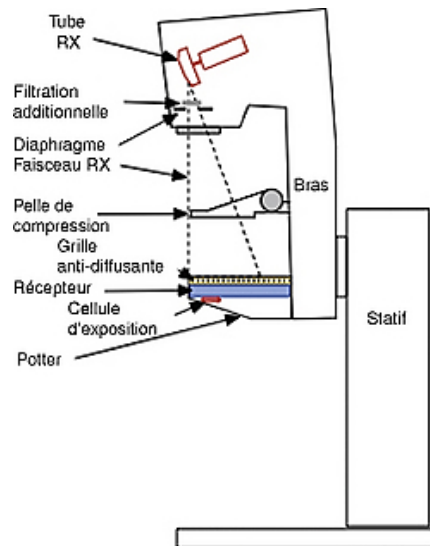


Figure 25 : Schéma d'un mammographe moderne présentant les différentes parties constitutives et leurs positions relatives [266].

La mammographie de base dure en moyenne de 10 à 15 minutes et utilise le système BIRADS de collège américain de radiologie (ACR) pour classer les images mammographiques en 6 catégories :

- ACR 0 : classification d'attente, quand des investigations complémentaires sont nécessaires ;
- ACR 1 : mammographie normale ;
- ACR 2 : il existe des anomalies bénignes (c'est-à-dire sans gravité, telles que des kystes, des cicatrices et des microcalcification) qui ne nécessitent ni surveillance ni examen complémentaire ;
- ACR 3 : il existe une anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme (3 ou 6 mois) est conseillée ;
- ACR 4 : il existe une anomalie indéterminée ou suspecte ;
- ACR 5 : il existe une anomalie évocatrice d'un cancer.

En cas d'image ACR₄ ou ACR₅, des prélèvements par biopsie percutanée sont nécessaires à réalisées [81]. Dans certaines conditions, notamment quand les seins sont trop denses, la mammographie est moins performante (adolescente, jeune femme, allaitement). On a alors recours à une échographie mammaire [264].

II.11.1.3 Echographie mammaire :

Il s'agit d'un examen d'imagerie médicale basée sur l'utilisation des ultrasons. Les clichés obtenus permettent d'observer l'intérieur du sein. Elle est généralement réalisée par un médecin radiologue habitué à pratiquer cet examen et une ordonnance est nécessaire pour réaliser l'échographie. Le praticien utilise une sonde qui envoie des ondes sonores à haute fréquence sur la zone à observer et les ondes sont traduites en images visibles en temps réel sur un écran. L'échographie mammaire est non douloureuse et ne présente aucun risque pour la patiente [82]. L'échographie mammaire est effectuée à la suite d'une mammographie lorsque celle-ci a mis en évidence une anomalie, dans ce cas, l'échographie permet au radiologue d'analyser plus finement cette anomalie, chez les femmes enceintes pour qui les rayons X utilisés pour la mammographie sont contre indiqués, l'échographie, utilise des ultrasons sans danger pour la grossesse, pour guider le radiologue lorsqu'il réalise un prélèvement (à l'aide d'une aiguille) de l'anomalie et pour s'assurer qu'il prélève au bon endroit, il s'aide le plus souvent de l'échographie qui le guide en temps réel [267].

II.11.1.4 Imagerie par résonance magnétique (IRM) :

Est réalisée grâce à un grand appareil cylindrique, le mot magnétique indique que l'appareil comporte un gros aimant et le mot résonance indique que l'on va utiliser des ondes de radiofréquence qui sont projetées sur la zone du corps que l'on veut observer (**figure 26**) [83].



Figure 26 : Appareil de l'IRM [268].

Cet examen ne remplace pas la mammographie ni l'échographie mammaire, il ne constitue pas un examen systématique du diagnostic du cancer du sein, il s'agit d'un outil supplémentaire qu'on emploie parfois pour faire la différence entre une anomalie bénigne et une anomalie cancéreuse dans le cadre du dépistage des femmes à haut risque du cancer du sein, lorsque l'imagerie standard (mammographie ou échographie) ne permet pas de conclure avec

certitude à l'absence de malignité, pour guider un prélèvement par biopsie, dans le cadre du bilan d'extension, pour évaluer la réponse aux thérapeutiques néo adjuvantes (chimiothérapie réalisé avant l'opération), à la recherche de récurrence locale après la chirurgie conservatrice et pour vérifier l'état d'implants mammaires, en particulier si on croit qu'il y a eu rupture[269]. Il est indolore, l'examen dure une trentaine de minutes environ, d'abord on injecte un produit de contraste (du gadolinium) en intraveineuse afin d'optimiser la lecture des images qui est toujours nécessaire et la personne est ensuite allongée sur le ventre sur une table munie de deux ouvertures pour les seins. La position n'est pas très confortable mais les seins ne sont pas comprimés comme c'est le cas lors d'une mammographie. La table est ensuite déplacée dans l'appareil d'imagerie par résonance magnétique, ainsi des bobines placées autour des seins émettent et reçoivent des ondes radioélectriques vers le champ magnétique de l'appareil pour créer les images nécessaires au diagnostic. Contrairement à la mammographie, l'IRM n'entraîne pas de radiation et ne présente aucun risque. Elle peut donc être pratiquée sur les femmes enceintes [84]. Selon l'anomalie détectée et son apparence suspecte, le médecin décide ou non de réaliser d'autres examens comme une biopsie qui lui permettront de confirmer ou non le diagnostic du cancer [268].

II.11.1.5 Biopsie :

Il existe plusieurs biopsies, et le type de biopsies à pratiquer dépendra à chaque fois de l'aspect de la tumeur mais aussi de la situation clinique de la patiente :

❖ BIOPSIE PERCUTANEE :

Est un examen qui consiste à prélever des fragments de tissus au niveau d'une anomalie à l'aide d'une aiguille, au travers de la peau. Les tissus prélevés sont ensuite analysés au microscope afin de déterminer si la lésion est cancéreuse, d'en identifier la nature et d'orienter les médecins sur le choix du traitement et l'examen se fait sous contrôle radiologique ou échographique. Selon le diamètre de l'aiguille utilisée, on parle de microbiopsie (3 à 5 millimètres) ou de macrobiopsie (5 à 10 millimètres) [270]. L'examen est réalisé sous anesthésie locale ou générale, Il se déroule en salle de radiologie en conditions stériles et dure généralement entre 20 et 30 minutes. Pour commencer, le radiologue effectuera une échographie ou une radiographie ou un scanner afin de déterminer précisément la zone à prélever. Ensuite, plusieurs prélèvements à l'aiguille peuvent s'avérer nécessaires. À la fin du prélèvement, on exercera une compression manuelle sur le point de ponction pendant quelques minutes. Le médecin demandera au malade de rester allongé dans le lit durant 2 à 3 heures et les prélèvements sont envoyés à un laboratoire spécialisé. Les résultats seront

disponibles en quelques jours et seront adressés au médecin prescripteur [85]. La biopsie percutanée est rapide et facile à mettre en œuvre. Elle ne laisse aucune cicatrice sur la peau des seins. Moins invasive qu'une biopsie chirurgicale, elle est également moins coûteuse. Elle permet de vérifier qu'une anomalie est bénigne, sans passer par une intervention chirurgicale [86].

❖ **BIOPSIE ECHOGUIDÉE :**

Est une technique de prélèvement qui présente de nombreux avantages : elle est plus rapide à mettre en œuvre, moins invasive et moins coûteuse qu'une intervention chirurgicale, elle est efficace pour aboutir au diagnostic, elle ne provoque pas de cicatrice visible sur la peau et n'entraîne pas de modification de l'aspect du sein lors des mammographies suivantes, elle évite une intervention chirurgicale lorsqu'elle montre que l'anomalie est bénigne et lorsque l'anomalie est cancéreuse les prélèvements permettent au médecin de choisir le traitement le plus adapté. Lorsque l'anomalie est bien visible à l'échographie, le radiologue choisit souvent cette technique pour diriger l'aiguille, on dit alors que le prélèvement est échoguidé [27].

❖ **BIOPSIE STEREOTAXIQUE :**

Est une biopsie réalisée sous mammographie afin de guider avec précision l'aiguille jusqu'à l'anomalie pendant le prélèvement à travers la peau. Cette technique est retenue notamment lorsque la lésion est très petite et non palpable ou qu'elle n'est pas bien visible à l'échographie. Elle s'effectue en ambulatoire, c'est-à-dire sans hospitalisation et en salle de radiologie. La patiente allongée sur le ventre, torse nu sur une table d'examen. Une ouverture de la table permet le passage du sein et il est maintenu comprimé comme lors d'une mammographie, il est nécessaire de garder cette position pendant toute la durée de l'examen. Le manipulateur aide à trouver une position confortable tout en maintenant correctement le sein, il applique ensuite un produit désinfectant sur la peau du sein. Le radiologue et le manipulateur travaillent autour et au-dessous de la table d'examen. Des radiographies de la zone anormale sont réalisées pour retrouver l'anomalie et déterminer l'endroit précis [271].

❖ **BIOPSIE CHIRURGICALE :**

Elle consiste à enlever, par chirurgie, une partie ou la totalité d'une anomalie au niveau du sein, identifiée au préalable par des examens d'imagerie. Elle est rarement effectuée et uniquement nécessaire dans le cas où une biopsie percutanée n'a pas permis de faire le diagnostic du cancer, soit par ce que sa réalisation était impossible, soit parce qu'il y a une discordance entre une image suspecte et une biopsie qui elle ne confirme pas la suspicion de

cancer. Ce type de prélèvement est réalisé par un chirurgien, sous anesthésie générale [272]. Le chirurgien pratique une petite coupure (incision) dans la peau, au-dessus de la région anormale. Si la masse est impalpable, des examens d'imagerie peuvent servir à diriger le chirurgien. Pendant ces examens, on peut introduire un fil ou un marqueur métallique pour guider le chirurgien vers la région anormale. Lors d'une biopsie excisionnelle, le chirurgien enlève l'entièreté de la masse ou de la région anormale ainsi qu'une petite quantité de tissu sain tout autour (marge) et lors d'une biopsie incisionnelle, le chirurgien enlève seulement une petite partie de la masse. Ensuite, les tissus prélevés sont envoyés à un laboratoire afin d'être examinés au microscope. Une fois la biopsie terminée, on applique de la pression et de la glace sur la région opérée et on couvre le site de la biopsie d'un petit bandage [273].

II.11.1.6 Ponction cytologique :

Une ponction cytologique consiste à prélever des cellules au niveau d'une anomalie du sein. Les cellules sont analysées au microscope afin d'identifier la nature de la lésion, de décider si un traitement est nécessaire et si c'est le cas, d'orienter les médecins sur le choix du traitement [87]. Les cellules sont prélevées à travers la peau (prélèvement percutané) à l'aide d'une seringue et d'une aiguille fine. On parle aussi de ponction à l'aiguille fine. Plus rarement, lorsque la lésion dans le sein évoque un cancer, cette ponction est également effectuée dans des ganglions de l'aisselle. Elle est peu douloureuse et rapide et ne nécessite pas d'anesthésie locale ni d'hospitalisation, effectuée par le gynécologue, le radiologue ou le chirurgien. En général, la ponction cytologique n'est pas suffisante pour établir le diagnostic, il est nécessaire de prélever un fragment de tissu au niveau de l'anomalie du sein et le prélèvement est transmis à un laboratoire d'anatomopathologie [274].

II.11.1.7 Examen anatomopathologique :

L'examen anatomopathologique consiste à analyser au microscope des cellules ou des tissus prélevés sur un organe, on parle aussi d'examen histopathologique et il est souvent abrégé par les professionnels de santé en « examen anapath ». C'est l'examen anatomopathologique qui permet d'établir de façon définitive le diagnostic de cancer car on parle de preuve histologique [275]. Il permet d'étudier les caractéristiques du tissu cancéreux et de déterminer le type de cancer du sein et renseigne aussi sur les principaux facteurs prédictifs de réponse aux traitements, comme la présence de récepteurs hormonaux sur les cellules cancéreuses ou celle du récepteur HER₂, qui sont des informations indispensables dans le choix des traitements [276]. Il est réalisé à deux moments clés de la prise en charge d'un cancer :

- Au moment du diagnostic, lorsque l'on réalise un examen anatomopathologique de la biopsie ;
- Après la chirurgie, lorsqu'un examen anatomopathologique de la pièce opératoire est demandé. A l'issue de l'examen anatomopathologique, le pathologiste rédige un compte-rendu qui donne les résultats et précise les caractéristiques de la tumeur. Ce compte-rendu est transmis au médecin qui a réalisé le prélèvement ou à celui qui a prescrit l'examen [275].

II.11.2 BILAN D'EXTENSION :

A l'issue de l'examen clinique, de la mammographie et de l'examen anatomopathologique de la biopsie, si les résultats laissent penser que les cellules cancéreuses ont pu migrer vers des parties du corps éloignées du sein malade et former des métastases comme dans les ganglions lymphatiques voisins, mais aussi les poumons, le foie, les os ou le cerveau, d'autres examens d'imagerie peuvent être réalisés [88][277]. En fait, le bilan initial est réalisé pour confirmer la maladie et localiser avec précision la tumeur et le bilan d'extension permet d'évaluer le stade de la maladie et son étendue. Le bilan d'extension n'est pas un examen particulier mais un ensemble d'examens dont les résultats permettent aux équipes soignantes de mettre en place une stratégie thérapeutique adaptée [89]. Il s'agit essentiellement d'examens d'imagerie médicale :

- Scanner thoracique ;
- Tomosynthèse qui est une technique de mammographie numérique ;
- Scintigraphie osseuse qui un examen d'imagerie pour rechercher les métastases osseuses ;
- Echographie abdominale et pelvienne [278].

II.12 CANCER DU SEIN CHEZ L'HOMME :

Les hommes, comme les femmes, peuvent développer un cancer du sein. Toutefois il est rare, moins de 1% de tous les cancers du sein affectent les hommes. Si le cancer du sein chez l'homme se traite de la même manière que chez la femme, son pronostic peut s'avérer plus délicat. De ce fait, il ne fait pas l'objet d'un dépistage organisé comme le cancer du sein chez la femme, et son diagnostic est parfois tardif [279].Le risque de développer un cancer du sein pour un homme augmente avec l'âge et le cancer du sein est plus fréquemment diagnostiqué chez les hommes de plus de 60 ans et la plupart des hommes atteints d'un cancer du sein ont un carcinome canalaire infiltrant, les autres types de cancer du sein sont très rares [280].Les symptômes, l'évolution de la maladie et la prise en charge d'un carcinome canalaire infiltrant

(diagnostic, traitement, suivi) sont sensiblement identiques chez l'homme et chez la femme. Ainsi, les facteurs de risque classiques sont les suivants :

- **Antécédents familiaux de cancer du sein :**

Les hommes dont un parent proche, tant homme que femme, a eu un cancer du sein risquent davantage d'être atteints de cette maladie. Le risque augmente en fonction du nombre de parents proches concernés par ce cancer [280].

- **Prédisposition génétique :**

Environ 15% des cancers du sein chez l'homme sont liés à une mutation héritée du gène **BRCA₂**[90].

- **Syndrome de Klinefelter :**

C'est un trouble (génétique) héréditaire très rare. Chez l'homme atteint de ce syndrome, le taux d'androgènes est bas et le taux d'œstrogène est élevé : ils sont tous deux liés à un risque accru de cancer du sein [280].

- **Gynécomastie :**

C'est un trouble correspondant à un développement anormal du tissu mammaire chez l'homme pouvant être associé à des désordres hormonaux, est également établie comme un facteur de risque [90].

- **Exposition aux rayonnements :**

Une exposition antérieure aux rayonnements, en particulier du thorax, accroît le risque de cancer du sein chez l'homme [280].

- **Cirrhose du foie :**

Un foie endommagé par la cirrhose fait augmenter le taux d'œstrogène et baisser le taux d'androgènes, qui sont tous deux liés à un risque accru de cancer du sein [280].

L'obésité, la cirrhose, la consommation excessive d'alcool et les traitements médicaux à base d'œstrogènes (pouvant être mis en œuvre pour lutter contre un cancer de la prostate, par exemple) sont également des facteurs de risque. Enfin, des facteurs de risques environnementaux pourraient également être impliqués. C'est, par exemple, le cas d'une exposition à des substances cancérigènes [90].

CHAPITRE III : PRISE EN CHARGE DU CANCER DU SEIN

La prise en charge du cancer du sein nécessite une coordination étroite entre différentes disciplines médicales et paramédicales [281]. Elle dépend de la nature, de la localisation et du stade de la maladie, l'âge et l'état de santé général du patient sont également des éléments importants pris en compte par l'équipe médical [28]. Il existe différents traitements permettant la prise en charge d'un cancer du sein. Il arrive parfois qu'un seul type de traitement soit nécessaire, dans d'autres cas, une association de traitements est utile pour mieux maîtriser la maladie [282]. Dont l'objectif est de :

- Guérir du cancer en cherchant à détruire la tumeur et les autres cellules cancéreuses éventuellement présentes dans le corps et de contenir l'évolution de la maladie [29] ;
- Conduire à un traitement adapté à la patiente et au stade de sa maladie ;
- Réduire le risque des complications et des séquelles thérapeutiques ;
- Préserver la qualité de vie : le besoin en soins de support (en particulier du fait d'une symptomatologie douloureuse) est systématiquement recherché ;
- Proposer un soutien à la patiente et à son entourage ;
- Accompagner la patiente et son entourage dans l'acquisition et le maintien des compétences dont ils ont besoin pour participer à la prise en charge [283].

III.1 RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PROMOTION DE PRÉVENTION ET DU DÉPISTAGE DU CANCER DU SEIN :

Le cancer du sein étant une maladie qui peut évoluer plus ou moins rapidement, il est important de le détecter le plus tôt possible pour agir en conséquence. C'est pourquoi la prévention est un des facteurs clés dans la lutte contre le cancer du sein. En officine, le pharmacien joue un rôle fondamental dans la prévention, le dépistage et aux conseils des patientes atteintes de cancer du sein [91]. Au-delà du dépistage organisé, le pharmacien, de par sa proximité avec la population, peut répondre directement aux nombreuses questions que se posent les femmes, être rassurant pour les amener à une démarche de prévention, par exemple conseiller l'auto-surveillance par une autopalpation régulière, il peut aussi dispenser des conseils d'ordre hygiéno-diététique qui font partie intégrante de la prévention : alimentation saine, réduction de la sédentarité, éviter le facteurs de risque (tabac, stress, alcool, obésité...) [92]. Ses missions concernent, bien-sûr, la dispensation médicamenteuse, les modalités de prise la prévention et la gestion des nombreux effets indésirables induits par les molécules anticancéreuses toxiques. De plus, sa proximité lui permet également de nouer

une relation de confiance avec les patientes, de les soutenir et ainsi les accompagner afin de mieux appréhender leur maladie [30].

III.2 DIFFERENTS PROFESSIONNELS DE SANTE INTERVENANT DANS LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT CANCEREUX :

La prise en charge thérapeutique de cancer du sein est multidisciplinaire, nécessite la participation de différents spécialistes [283] :

- **Médecin généraliste** : il a un rôle primordial dans la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein. La clé de la réussite du dépistage est particulièrement liée au médecin généraliste par son rôle d'information aux patientes. Par ailleurs, il assure la coordination des soins avec les spécialistes [93].
- **Oncologue médicale** : le rôle de l'oncologue médical est de comprendre la ou les cause(s) du cancer, d'en identifier le type (généralement en coopération avec l'anatomopathologiste), la gravité et l'étendue. Une fois le diagnostic de cancer est posé, il propose une stratégie thérapeutique (elle est discutée avec d'autres spécialistes : chirurgiens, anatomopathologistes, radiologues, radiothérapeutes...) dans le cadre de réunions de concertations pluridisciplinaires (RCP) afin de s'assurer de la prise en compte de toutes options possibles. Lorsqu'un traitement médical est retenu, l'oncologue médical va prescrire les médicaments sélectionnés, suivre leur administration, vérifier leur efficacité et suivre leurs effets indésirables éventuels [94].
- **Oncologue chirurgicale** : ce médecin procède à des interventions chirurgicales pour retirer les tumeurs cancéreuses du sein. Il offre son expertise sur les techniques de biopsie et d'imagerie et détermine quel rôle peut jouer la chirurgie, le cas échéant, pour aider au traitement des cancers du sein à un stade plus avancé [95].
- **Médecin radiologue** : il est capable de visualiser les tumeurs, les anomalies et les traumatismes internes grâce aux outils d'imagerie médicale, il occupe une place centrale surtout dans le dépistage, le diagnostic, le traitement et le suivi de cancer du sein [96].
- **Gynécologue** : est un acteur essentiel du dépistage du cancer du sein. Outre l'information et l'éducation des patientes, il oriente la femme vers le radiologue, donne un avis sur les mammographies réalisées et accompagne la démarche diagnostique et l'orientation de la patiente si une anomalie est décelée [97].
- **Oncologue radiothérapeute** : médecin spécialiste des traitements des cancers du sein par radiothérapie. Une radiothérapie consiste à exposer la tumeur et, parfois, certains

ganglions reliés au sein, à des rayons afin de détruire les cellules cancéreuses. En collaboration avec une équipe spécialisée qui comprend un physicien et un dosimétriste, le radiothérapeute calcule la dose des rayons nécessaire au traitement de la patiente et planifie les séances de radiothérapie. Celles-ci seront effectuées par un manipulateur de radiothérapie. Des consultations régulières permettent au radiothérapeute de vérifier le bon déroulement du traitement et de prescrire des médicaments pour traiter d'éventuels effets secondaires [284].

- **Anatomopathologiste ou pathologiste** : est un médecin spécialiste qui examine au microscope les cellules et les tissus prélevés au cours d'une biopsie mammaire ou d'une chirurgie du sein. Son rôle est déterminant pour le diagnostic et l'orientation du choix des traitements lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire [285].
- **Chirurgien plasticien** : Un chirurgien plasticien peut opérer la tumeur comme le ferait un spécialiste du cancer du sein quand celui-ci requiert uniquement une opération d'excision (à part la radiothérapie ou la chimiothérapie). Ses compétences et sa formation lui confèrent la capacité de retirer la tumeur, de pratiquer le procédé du ganglion sentinelle et éventuellement de réaliser une ablation des ganglions lymphatiques axillaires. La plupart du temps, la première prise en charge du cancer est réalisée par un chirurgien oncologue, puis la phase secondaire de reconstruction ou d'embellissement des séquelles possibles est réalisée par le chirurgien plasticien [286].
- **Anesthésiste** : est un médecin qui intervient avant, pendant et après toute opération chirurgicale qui nécessite une anesthésie générale ou locorégionale [98]. La chirurgie des cancers du sein est réalisée sous anesthésie générale. La consultation avec l'anesthésiste permet d'évaluer les risques liés à l'anesthésie, en prenant en compte les antécédents médicaux et chirurgicaux de la patiente [287].
- **Médecin algologue** : est un médecin spécialiste dans le traitement de la douleur, il aide les femmes à contrôler les manifestations douloureuses qui résultent de certains types de traitements (chimiothérapie) pour éviter qu'elles ne perturbent pas leurs quotidiens. L'algologue peut aussi intervenir dans le cas des cancers du sein métastatiques pour traiter les éventuelles douleurs liées aux métastases [99].
- **Infirmiers et infirmières** : ils prodiguent des soins aux patients atteints de cancer du sein, que ce soit dans les centres anticancéreux, dans les hôpitaux ou dans la communauté. Ils demeurent le point de liaison central pour les patients tout au long du diagnostic et du traitement. Ils favorisent des soins de qualité en temps opportun. Le

rôle des infirmiers varie d'un centre de traitement du cancer à un autre et il peut inclure la navigation, l'accompagnement, le renvoi à des spécialistes, l'éducation en matière de santé et le counselling. Leur fonction est de comprendre les besoins en santé des patients et de s'assurer qu'ils reçoivent les meilleurs soins possibles [95].

- **Psychologue** : que ce soit lors de l'annonce de la maladie, durant le traitement ou après la période des soins, le soutien psychologique apparaît alors comme un aspect essentiel de la thérapie inhérente à la lutte contre le cancer du sein [100].
- **Kinésithérapeute** : le cancer du sein et les traitements qu'il entraîne sont une épreuve difficile dans la vie d'une femme. Pendant et après la maladie, les séances de kinésithérapie peuvent être d'un grand soutien, à la fois physique et psychologique, il permet notamment de corriger les troubles veineux et lymphatiques (lymphoedème, lymphocèle), d'adopter des bons mouvements, en évitant les positions dites antalgiques (positions qui soulagent la douleur, mais qui causent un enraidissement), de retrouver une bonne mobilité du bras et de l'épaule, de favoriser la cicatrisation, de diminuer les douleurs aiguës, par exemple en cas de thrombose lymphatique et en fin d'améliorer la qualité de vie générale, en soulageant les tensions dans la zone opérée, mais aussi dans le cou et le dos [101].
- **Diététicien** : la prise en charge du cancer du sein est un parcours de soin dans lequel il est important d'intégrer un suivi diététique et nutritionnel dont le but est de maintenir une bonne énergie pour un mieux-être voire un bien-être [102]. Le diététicien peut également aider à régler certains problèmes de mastication ou de déglutition, de constipation, de diarrhée, de ballonnements, de douleurs ou de sécheresse buccales, de changement du goût, de perte d'appétit et de poids à cause des traitements. Il peut aussi répondre aux questions portant sur les mythes entourant l'alimentation et le cancer du sein, les produits de santé naturels, les suppléments nutritifs, les vitamines et les minéraux et la réduction du risque de cancer du sein [95].
- **Pharmacien hospitalier** : il travaille en collaboration étroite avec les autres professionnels de l'établissement de santé (les médecins, les infirmières, les diététiciens, etc.), il participe à la préparation des chimiothérapies injectables, à l'élaboration de la stratégie thérapeutique, à l'éducation et au suivi des patients sous chimiothérapie orale [103].

III.3 EDUCATION THERAPEUTIQUE DES PATIENTES ATTEINTES DU CANCER DU SEIN :

La durée moyenne des traitements pour un cancer du sein à un stade précoce (guérissable) est d'environ un an, ce qui impacte aussi la vie quotidienne, familiale, professionnelle et sociale des patientes et de leur entourage. Dans ce contexte, l'éducation thérapeutique du patient (ETP) peut jouer un rôle important, complémentaire des soins directs [104].

L'éducation thérapeutique contribue au développement de compétences qui permettent à la patiente de comprendre sa maladie, les traitements et leurs effets indésirables éventuels, les précautions à prendre ainsi que la possibilité de participer à un essai thérapeutique, améliorer l'observance d'un traitement ambulatoire en particulier pour mieux soulager des symptômes, participer à la planification du suivi après le traitement, faire face à des changements de son mode de vie (activité physique, activité professionnelle, équilibre diététique, etc.), comprendre et accepter une prise en charge nutritionnelle dès la phase diagnostique, impliquer son entourage dans la gestion de la maladie, des traitements et des répercussions qui en découlent [283].

III.4 TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN :

III.4.1 TRAITEMENT LOCO-RÉGIONAUX :

III.4.1.1 CHIRURGIE :

III.4.1.1.1 Principe de la chirurgie :

Elle est dans 80% des cas le traitement de première intention du cancer du sein non métastatique [105]. La chirurgie est le traitement de référence de la plupart des cancers du sein et a pour objectif d'enlever les tissus touchés par les cellules cancéreuses, mais peut aussi être précédée d'un traitement néo adjuvant (une chimiothérapie ou une hormonothérapie) destiné à réduire la taille de tumeur avant l'opération pour en améliorer l'efficacité [28]. Une fois l'opération réalisée, d'autres types de traitement sont souvent proposés, de manière complémentaire. Ils visent à éliminer les éventuelles cellules cancéreuses qui n'auraient pas été retirées au cours de l'intervention chirurgicale et à prévenir ainsi les risques de récives du cancer du sein [288].

III.4.1.1.2 Types de la chirurgie :

➤ Chirurgie du creux axillaire :

✓ Exérèse des ganglions sentinelles :

Les ganglions axillaires les plus proches de la tumeur sont les premiers ganglions à être envahis par les cellules cancéreuses lorsque le cancer du sein a atteint les ganglions axillaires, ces ganglions ont été dénommés ganglions sentinelles. Pour les tumeurs de petite taille qui présentent un risque faible d'extension vers les ganglions, il est parfois possible de prélever uniquement ces ganglions sentinelles. On parle alors de technique du ganglion sentinelle [31].

* Technique :

Avant l'intervention, on injecte un colorant bleu et une toute petite quantité de liquide radioactif dans la région entourant la tumeur ou le mamelon. Sous l'action du colorant, les ganglions lymphatiques deviendront bleus. Les premiers ganglions à devenir bleus ou radioactifs sont ceux qu'on appelle « sentinelles », le chirurgien ne prélèvera que ceux-là pour vérifier s'ils contiennent des cellules cancéreuses (**Figure 27**) [32].



Figure 27 : Exérèse des ganglions sentinelles [106].

* Indications :

Carcinome infiltrant unicentrique en place ≤ 50 mm, prouvé et sans adénopathie palpable (N0) [10].

* Contre-indications :

Elle est contre indiquée en cas de ganglion palpable, taille de tumeur > 50 mm, tumeur multicentrique, après chimiothérapie néoadjuvante, cancer inflammatoire, exploration antérieure du creux axillaire et antécédents de chirurgie mammaire, surtout si susceptible de modifier le drainage[33].

✓ **Curage ganglionnaire :**

En cas de faible envahissement ganglionnaire (faible nombre de cellules tumorales et seulement un ou deux ganglions sur trois prélevés par exemple), les médecins peuvent estimer que le traitement adjuvant sera suffisant pour détruire ces cellules cancéreuses. Si l'envahissement est plus important, ils procèdent à un curage ganglionnaire axillaire. Il consiste à retirer la chaîne de ganglions lymphatiques qui drainent la zone du sein afin d'éviter la propagation de métastases au cours d'une nouvelle intervention [28]. Le curage axillaire présente l'avantage de détecter la présence des cellules cancéreuses mais il entraîne parfois un lymphoedème [31].

* **Indications :**

Un curage axillaire est réalisé pour les tumeurs infiltrant, lorsque l'exérèse du ganglion sentinelle n'est pas possible ou n'est pas indiquée et dans certains cas, quand le ganglion sentinelle contient des cellules cancéreuses (ganglion positif) [289].

* **Effets secondaires :**

Le plus connu des effets secondaires d'un curage axillaire est le gonflement du membre supérieur appelé « lymphœdème ou gros bras ». Lorsqu'un curage des ganglions de l'aisselle a été réalisé, une « kinésithérapie » est souhaitable pour éviter ou réduire la raideur de l'épaule du côté du sein opéré et retrouver un fonctionnement normal du bras [289].

➤ **Chirurgie mammaire conservatrice :**

La chirurgie mammaire conservatrice consiste à retirer la tumeur et une petite quantité du tissu qui l'entoure de façon à conserver la plus grande partie de sein possible. Il se peut également qu'on retire des ganglions lymphatiques lors de l'intervention. La chirurgie conservatrice peut-être une possibilité si la tumeur est suffisamment petite, en comparaison du sein, pour qu'on puisse enlever toutes les cellules cancéreuses et une marge de tissu sain. On utilise également le mot « tumorectomie » pour désigner une chirurgie mammaire conservatrice [32]. On parle de tumorectomie lorsque la lésion est palpable alors que la zonectomie correspond à une lésion non palpable mais identifiée lors des examens radiologiques (grâce au repérage mammaire). La quadrantectomie intéresse une zone plus large de glande mammaire correspondant environ à un quadrant du sein, elle est donc réservée à des lésions plus étendues (**Figure 28**) [289].

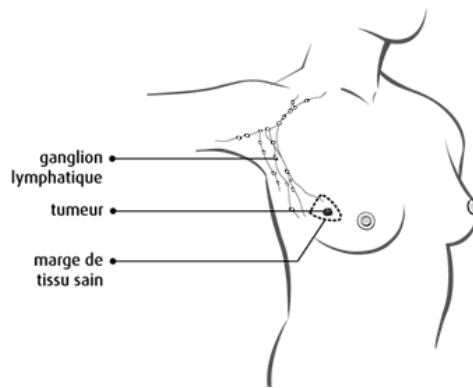


Figure 28 : Chirurgie mammaire conservatrice [289].

*** Indications :**

Elle est indiquée pour les tumeurs avec une taille entre 3 et 4 cm (si le rapport taille tumorale / volume mammaire le permet), pour les lésions bifocales (T1 ou T2 <3cm), si elles sont dans le même quadrant et accessible à une exérèse monobloc en limites saine, et pour les tumeurs T2 > 3 cm qui semblent pouvoir être accessibles à une chirurgie conservatrice après chimiothérapie néo-adjuvante [33].

*** Contres indications :**

Elle est contre indiquée en cas de tumeur en T3 ou en T4 en l'absence de chimiothérapie néo-adjuvante, en cas des lésions multifocales ou bifocales dans plusieurs quadrants et en cas de tumeurs inflammatoires (T4) [33].

➤ **Chirurgie mammaire non conservatrice (mastectomie) :**

Lors de la mastectomie, on enlève tout le sein. On y a recours pour traiter les tumeurs qui sont grosses comparativement à la taille du sein. On peut faire une mastectomie quand le cancer est présent dans plus d'une région du sein ou quand on a constaté que les marges chirurgicales étaient positives à la suite de la chirurgie mammaire conservatrice. On pratique également une mastectomie si le cancer réapparaît, ou récidive, dans le sein après une chirurgie mammaire conservatrice et une radiothérapie [290]. On a deux types de mastectomie :

✓ **Mastectomie radicale modifiée :**

Une mastectomie radicale modifiée consiste à enlever tout le sein de même que plusieurs ganglions axillaires. Les muscles recouvrant les côtes sont conservés [32]. Par différence avec la mastectomie totale, ici, certains ganglions lymphatiques de l'aisselle sont retirés (ganglions axillaires) et analysés afin de savoir s'ils contiennent des cellules cancéreuses. Cette

information aide à déterminer le degré d'extension du cancer du sein et à déterminer la suite du traitement (**Figure 29**) [289].

✓ **Mastectomie totale :**

Lors d'une mastectomie totale (encore appelée mastectomie simple), le chirurgien enlève le sein, le mamelon ainsi que le revêtement des muscles du thorax (fascia pectoral). Il laisse en place les ganglions lymphatiques, les nerfs et les muscles du thorax. La mastectomie totale est proposée lorsque le cancer du sein est découvert à un stade très précoce, in situ et que rien n'indique que les ganglions lymphatiques avoisinants sont touchés (**Figure 30**) [287].

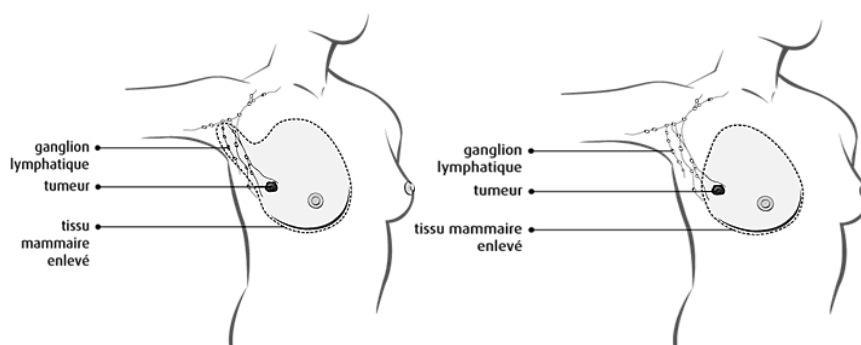


Figure 29 : Mastectomie radicale modifiée [289]. **Figure 30 :** Mastectomie totale [289].

➤ **Reconstruction mammaire :**

La reconstruction mammaire fait partie intégrante de la prise en charge d'un cancer du sein, en particulier après une chirurgie mammaire non conservatrice, elle est plus rarement nécessaire après une chirurgie conservatrice notamment lorsque les résultats esthétiques ne sont pas satisfaisants pour la patiente (différence de forme ou de volume trop marquée entre les deux seins ou déformation importante du sein traité) [291]. Il existe plusieurs types de reconstruction mammaire et plusieurs moments pour la réaliser. Cette chirurgie mammaire nécessite souvent plusieurs interventions qui seront réalisées sur plusieurs mois. Le processus de reconstruction du sein est long et nécessite une bonne coordination entre les chirurgiens oncologues et les chirurgiens plasticiens [107].

✓ **Reconstruction mammaire immédiate :**

Elle est réalisée au cours de la chirurgie de mastectomie, elle nécessite la collaboration d'un chirurgien plasticien-reconstructeur qui interviendra dans le même temps opératoire que le chirurgien cancérologue. En cas de reconstruction immédiate on peut conserver l'étui cutané (la peau en regard de la glande mammaire) et parfois l'aréole et le mamelon. La

reconstruction immédiate ne peut pas être proposée dans toutes les situations. Ainsi, les antécédents des patientes (diabète, troubles vasculaires ou tabagisme actif sont en général des contre-indications à la reconstruction du sein), les caractéristiques du cancer et les traitements médicaux prévus notamment la radiothérapie, seront pris en compte par le chirurgien pour évaluer la possibilité de reconstruction immédiate du sein [107].

✓ **Reconstruction du sein différée :**

Elle permet à la patiente de concentrer pleinement sur le traitement puis de décider plus tard si elle veut reconstruire son sein. Elle donne le temps à la patiente d'accepter la perte du sein, ce qui peut l'aider à accepter le sein reconstruit. Elle donne également plus de temps pour déterminer, avec le chirurgien, la meilleure technique de reconstruction. L'inconvénient majeur de cette option est de devoir subir, plus tard, une seconde intervention chirurgicale et de devoir supporter pendant un temps plus ou moins long l'absence d'un sein et le port éventuel d'une prothèse externe [107].

* **Techniques de reconstruction mammaire :**

Reconstruction mammaire par implant :

Cette méthode de reconstruction du sein est la plus couramment utilisée. Elle consiste à placer un implant mammaire sous la peau et le muscle pectoral en général afin de recréer le volume du sein. Cette méthode est possible à chaque fois que l'élasticité de la peau mammaire le permet. Dans certains cas, notamment après radiothérapie, la peau est abîmée et manque de souplesse ne permettant pas d'utiliser d'implant (**Figure 31**). L'intervention pour reconstruire un sein dure une à deux heures environs et nécessite 1 à 4 nuits d'hospitalisation en fonction des cas [108].

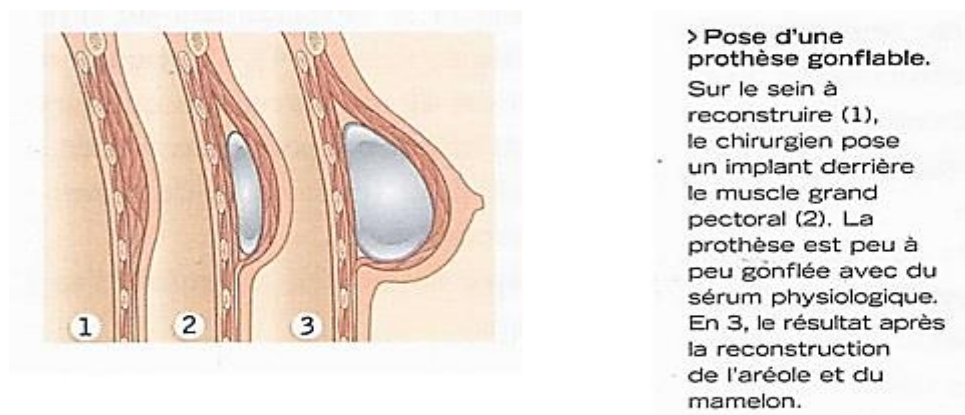


Figure 31 : Reconstruction mammaire par implant [109].

Reconstruction mammaire par lambeau de grand dorsal :

La reconstruction par lambeau utilise les propres tissus de la patiente (peau, graisse, muscle) pour récréer le volume du sein, en les déplaçant depuis une autre partie du corps (dos, ventre). Cette technique est aussi appelée reconstruction autologue. Elle est contre-indiquée chez les fumeuses, qui ont une moins bonne vascularisation de leurs tissus. Les résultats de cette technique sont souvent satisfaisants d'un point de vue esthétique. La forme et la souplesse du sein sont plus naturelles, moins figées qu'avec un implant mammaire, puisque le sein est constitué des propres tissus de la patiente. L'intervention est cependant plus complexe et plus longue que dans le cas de la pose d'un implant mammaire. 12 à 18 mois sont le plus souvent nécessaires à l'obtention d'un résultat satisfaisant sur le plan physique et psychologique. Même si elle s'atténue le plus souvent avec le temps, une nouvelle cicatrice est créée à l'endroit où le lambeau est prélevé (**Figure 32**) [108].

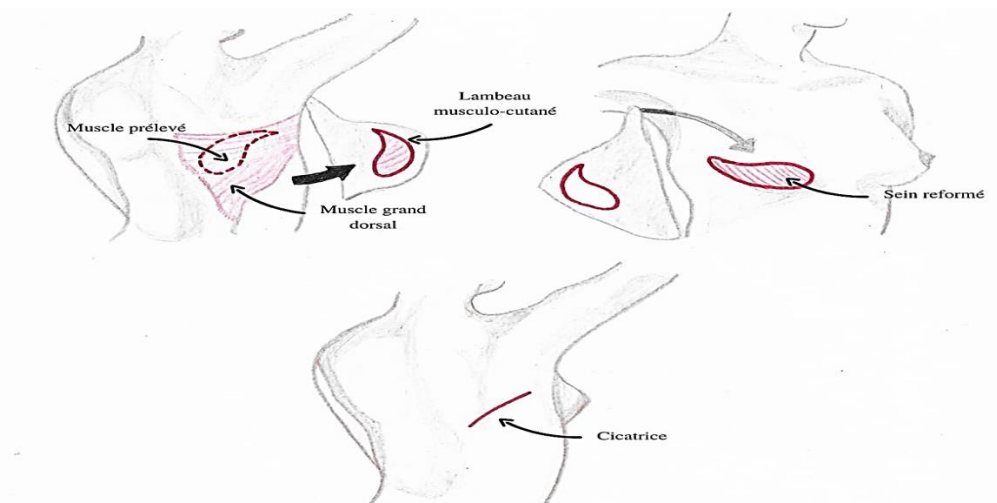


Figure 32 : Reconstruction mammaire par lambeau du grand dorsal [110].

Reconstruction mammaire par prothèse :

C'est la technique la plus fréquemment utilisée. Le volume mammaire est reconstruit à l'aide d'une prothèse rempli de sérum physiologique gélifié (**Figure 33**). Il s'agit d'une technique chirurgicale simple. Les résultats esthétiques dépendent bien-sûr du volume et de la forme du sein. Il s'agit de la technique privilégiée en cas de reconstruction immédiate lorsqu'une radiothérapie est envisagée après chirurgie [107].

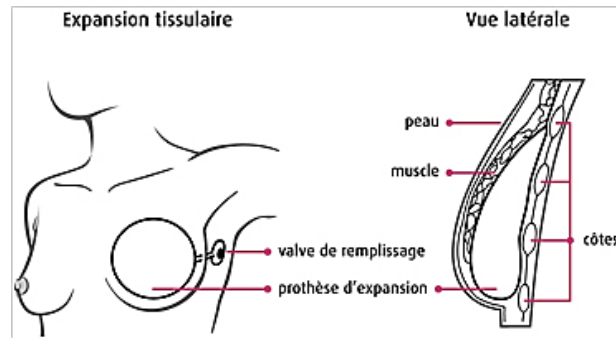


Figure 33 : Reconstruction mammaire par prothèse [292].

III.4.1.1.3 Effets secondaires de la chirurgie :

❖ Effets secondaires précoces :

- ◆ **Douleurs** : au réveil, comme après toute intervention chirurgicale, il peut apparaître un inconfort ou une sensibilité autour de l'incision et sous le bras, qui peut descendre le long de la partie interne du bras, une sensation de resserrement au niveau de l'aisselle et dans la partie supérieure du bras peut être ressentie, il faut la signaler à l'équipe soignante, des dispositions sont prises pour la contrôler, elle disparaît souvent 2 à 3 mois après l'intervention [289].
- ◆ **Raideurs** : une faiblesse du bras ou de l'épaule ou une mobilité réduite du bras du côté opéré, il est important de les signaler au plus tôt car une rééducation précoce permet de les limiter ou de les faire disparaître [289].
- ◆ **Fatigue** : due notamment à l'anesthésie, aux pertes de sang ou encore à l'anxiété générée par l'opération. La fatigue dépend de la façon dont la patiente avait supporté l'intervention et des autres effets secondaires. Elle ne doit pas être banalisée [289].
- ◆ **Œdème** : de la zone opérée, de l'épaule, du thorax ou du bras. Il est fréquent tout juste après une chirurgie mammaire conservatrice. La plupart du temps, il se résorbe spontanément en quelques jours [108].
- ◆ **Hématome** : ou une infection qui apparaissent au niveau du site opératoire. Ces effets disparaissent souvent à l'aide de soins locaux. Toutefois, s'ils persistent, une nouvelle opération peut être nécessaire [108].

❖ Effets secondaires tardifs :

- ◆ **Changement de l'image corporelle** : et de l'estime de soi, en particulier après une chirurgie mammaire non conservatrice. Rarement, une réaction allergique au colorant utilisé lors de l'exérèse du ganglion sentinelle, et exceptionnellement, une nécrose de la peau [108].

- ◆ **Risque d'infection accru** : en particulier après un curage axillaire. Les ganglions lymphatiques agissent comme de petits filtres, c'est-à-dire qu'ils permettent notamment d'éliminer les cellules infectées. Lorsque certains d'entre eux sont enlevés, la capacité de défense face aux infections possibles du bras et du thorax du côté de l'opération, diminue. Il faut donc veiller à désinfecter toute plaie, aussi minime soit-elle (y compris les brûlures ou les égratignures) [289].
- ◆ **Rougeur de la cicatrice** : qui s'atténue progressivement en cas de curage axillaire, un lymphoedème du membre supérieur, également appelé « gros bras », caractérisé par une accumulation de liquide lymphatique (la lymphe) au niveau de ce membre. Afin de limiter le risque de survenue d'un lymphoedème, quelques précautions sont à prendre dans la vie quotidienne comme protéger les bras et les mains de blessures telles que des coupures, des égratignures, des brûlures en portant des gants en caoutchouc lorsqu'on cuisine, réaliser des travaux de jardinage ou ménagers. Il faut éviter également de porter des charges lourdes, les injections et la prise de tension du côté du bras concerné [108].

III.4.1.2 RADIOTHERAPIE :

III.4.1.2.1 Principe de la radiothérapie :

La radiothérapie est une des armes thérapeutiques phares de la lutte contre le cancer du sein. Pour une efficacité accrue, elle est fréquemment associée à d'autres traitements tout aussi réputés : la chirurgie et la chimiothérapie du cancer du sein[111]. La radiothérapie est un traitement visant la destruction des cellules cancéreuses par radiation qui est souvent administrée après une mastectomie. Elle permet d'éliminer les cellules restantes après la chirurgie, de réduire la taille de la tumeur avant la chirurgie (néo-adjuvant) ou de soulager la douleur dans le cas d'un cancer métastatique [112]. C'est l'utilisation de rayons à haute énergie, soit des photons (rayons X) ou des électrons, pour détruire les cellules cancéreuses ou de les empêcher de se multiplier. Comme la chirurgie, c'est un traitement locorégional car l'irradiation ne peut atteindre que les cellules cancéreuses dans la zone traitée [113].

La radiothérapie fait appel à des appareils de très haute technologie, informatisés et contrôlés en permanence. Tous les paramètres du traitement sont calculés avant le début des séances à partir d'un scanner qui sera dans la même position que pour une séance de rayons, et toutes les séances seront délivrées exactement de la même manière [114].

III.4.1.2.2 Déroulement :

◆ La première consultation :

La première consultation est l'occasion de discuter des éléments de la situation du malade avec le médecin radio-oncologue spécialisé dans le traitement du cancer. S'il le souhaite, le malade peut être accompagné par un de ses proches. Avant le début du traitement, le médecin radio-oncologue va expliquer le déroulement pratique et s'assure qu'il est adapté à la situation. Il complète ses explications par une fiche d'information écrite [115].

◆ La simulation et le marquage des champs d'irradiation :

L'oncologue radiothérapeute repère la cible sur laquelle les rayons vont être dirigés et les organes à risque à protéger (reins, foie et intestins). Pour cela, une TDM centrée sur la zone à traiter est réalisée afin d'obtenir une image en trois dimensions des ganglions lymphatiques et des organes voisins. Pendant ce repérage, votre position est soigneusement définie. Vous devrez la reprendre lors de chaque séance. Pour cela, un marquage sur la peau (sous forme d'un tatouage le plus souvent effaçable) ou des contentions spécialement adaptées à votre morphologie (cales, coques de mousse, matelas thermoformés, etc.) sont réalisés [293].

◆ La dosimétrie :

Grâce aux données acquises pendant la simulation, la dose globale nécessaire à délivrer est calculée : elle s'exprime en Gray (Gy). Le plan de traitement, c'est-à-dire le nombre de séances (étalées sur plusieurs semaines en général) et la dose délivrée par séance, est établi en fonction du type de cancer, de son stade, de l'âge du patient... Seule l'équipe spécialisée est présente pendant cette étape [28]. À partir des données acquises lors du scanner, les dosimétristes et les physiciens définissent les modalités techniques de l'irradiation : optimisation de la configuration des faisceaux de rayonnement (simulation virtuelle) et de la répartition de la dose (dosimétrie prévisionnelle) [116].

III.4.1.2.3 Traitement :

Une radiothérapie est généralement composée de 15 à 40 séances qui s'étalent sur 3 à 7 semaines, au cours desquelles des contrôles sont réalisés, afin de s'assurer que le traitement effectivement réalisé correspond au traitement planifié. La dose est délivrée par fraction (ou séance) de 2 grays, une fraction par jour, 5 jours par semaine. À chaque séance, le patient doit

être repositionné avec précision afin de reproduire fidèlement le plan du traitement. Pour définir un traitement par irradiation, il faut donc prendre autant en compte la dose totale que la dose par séance, le nombre total de séances et le nombre de séances par semaine. La dose nécessaire est délivrée avec précision afin d'allier l'efficacité thérapeutique à un minimum de complications au niveau des tissus sains. Pour ce faire, les faisceaux utilisés sont adaptés à la taille de la tumeur et croisés dans plusieurs directions afin de minimiser la dose aux tissus sains et une surveillance du malade est assurée par le médecin radiothérapeute et le médecin traitant pendant toute la durée de la radiothérapie. Elle a pour but de soutenir le patient sur le plan psychologique et de s'assurer de la tolérance à la radiothérapie. En fin de traitement, le radiothérapeute rédige un compte rendu complet précisant notamment la technique utilisée, les doses délivrées, les effets secondaires éventuellement rencontrés, la tolérance et l'efficacité, ce compte rendu est adressé aux différents médecins responsables du patient[117].

III.4.1.2.4 Indications de la radiothérapie :

- * Après une chirurgie conservatrice, une radiothérapie externe de la glande mammaire est quasiment toujours réalisée. En présence de facteurs de risque de récurrence, une dose additionnelle peut être administrée, toujours par radiothérapie externe ou parfois par curiethérapie, au niveau du lit tumoral, c'est-à-dire dans la région où la tumeur a été retirée. Cette irradiation additionnelle est appelée boost ou surimpression. Elle est facilitée par la mise en place par le chirurgien de petits clips radio-opaques au niveau du lit tumoral. Par ailleurs, pour les cancers infiltrant, l'indication d'une irradiation des ganglions est discutée selon l'envahissement ganglionnaire [285].
- * Après une chirurgie non conservatrice (mastectomie totale), une irradiation de la paroi thoracique est uniquement indiquée pour les cancers infiltrant en présence de facteurs de risque de récurrence. Une irradiation des aires ganglionnaires peut être discutée selon qu'ils sont envahis ou non [285].

III.4.1.2.5 Radiothérapie Externe :

La radiothérapie externe est la technique la plus fréquemment utilisée dans le cadre du cancer du sein, qui utilise une source externe de rayonnements dirigés, à travers la peau, vers la zone à traiter. Ces rayonnements sont produits par un accélérateur de particules. C'est la modalité la plus fréquente pour la radiothérapie des cancers du sein [118] [285]. Il s'agit d'un traitement local car la radiothérapie externe vise un endroit bien précis du corps [116]. Plusieurs zones peuvent être traitées par radiothérapie externe :

- Glande mammaire (après chirurgie conservatrice) ;
- Lit tumoral, c'est-à-dire la région du sein où se trouvait la tumeur avant l'intervention chirurgicale (après chirurgie conservatrice) ;
- Paroi thoracique (après chirurgie non conservatrice) en cas de tumeurs de grande taille, multiples ou infiltrant la paroi thoracique ;
- Ganglions de la chaîne mammaire interne et ceux situés au-dessus de la clavicule, l'indication est indépendante du type de chirurgie, mais dépend de la présence et de la localisation de ganglions lymphatiques infiltrés [118].

III.4.1.2.6 Curiethérapie :

La curiethérapie (dite radiothérapie « interne ») est une technique d'irradiation consistant à introduire des sources radioactives au contact ou à l'intérieur même de la tumeur. Cette technique est souvent utilisée pour traiter les cancers localisés comme les cancers gynécologiques, les cancers otorhinolaryngologiques ou le cancer de la prostate. Son action très ciblée, forte au niveau de la zone à traiter et faible au niveau des tissus sains, présente très peu d'effets secondaires. Le traitement dure quelques minutes, dans le cas de la curiethérapie à haut débit de dose (HDR : high dose rate) [119]. Elle utilise une source radioactive placée à l'intérieur du corps, directement au contact de la zone à traiter. Dans le cas du cancer du sein, elle est peu fréquemment utilisée. Pour un cancer du sein, les zones qui peuvent être traitées pas la radiothérapie interne sont les mêmes que la radiothérapie externe [285].

III.4.1.2.7 Effets secondaires de radiothérapie mammaire :

Ils peuvent se manifester à un niveau local et/ou général. Ils tendent à varier chez chaque patiente, tant dans leur nature que dans leur intensité. Cela n'est pas corrélé à l'efficacité du traitement. Les effets secondaires généraux de la radiothérapie sont communs à tous les cancers traités, quelle que soit la zone du corps irradiée. En règle générale, plus la zone irradiée est importante, plus les effets secondaires sont intenses [94].

▪ Effets secondaires précoces :

Ils se manifestent en général durant la radiothérapie externe et apparaissent à partir de la deuxième ou la troisième semaine de traitement, et les plus courants sont :

- Un érythème cutané entraînant une irritation de la peau (la peau se met à peler puis devient rouge) ;

- Une modification de l'aspect cicatriciel ;
- Une couperose de la peau de la zone irradiée ;
- Des douleurs ou des démangeaisons ;
- Un œdème du sein (gonflement), pouvant persister après la fin de l'irradiation ;
- Une légère pigmentation cutanée, pouvant persister au-delà des traitements ;
- Une irritation de l'œsophage avec difficultés à avaler (notamment lorsque la chaîne mammaire interne est irradiée) ;
- Une fatigue, pouvant aussi être liée aux contraintes des traitements (nombre de séances, trajets...) [120].

- **Effets secondaires tardifs :**

Ces effets secondaires différés apparaissent plusieurs mois après la fin des séances de radiothérapie, voire plus tard. Comme pour les effets secondaires précoces, ceux-ci varient en fonction de la zone irradiée, de la dose délivrée, de l'âge du patient ainsi que de sa sensibilité aux rayons. Les machines et techniques utilisées aujourd'hui limitent fortement le risque d'apparition de ces séquelles tardives. Les effets secondaires tardifs, rarissimes, peuvent se manifester par :

- Un lymphœdème (gonflement du bras) ;
- Une rétraction du sein irradié ;
- Une majoration transitoire de la douleur ;
- Une difficulté à bouger l'épaule ;
- Des complications cardiaques ;
- Un poumon radique (inflammation du poumon) [120].

III.4.2 PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE :

III.4.2.1 CHIMIOOTHERAPIE :

III.4.2.1.1 Définition et objectif :

La chimiothérapie consiste en l'administration intraveineuse ou per os de molécules chimiques cytotoxiques détruisant les cellules cancéreuses, le mode d'administration le plus fréquent est par voie injectable. Son but est d'éradiquer les micros métastases et les éventuelles cellules tumorales non détectables s'étant échappées de la tumeur primitive. Ceci fait diminuer le risque de récurrence de 5 à 50%, ainsi le cancer du sein étant l'un des cancers les plus chimio sensibles. Ces anticancéreux agissent en inhibant la synthèse de l'ADN ou en induisant des lésions irréversibles de l'ADN qui aboutissent à la mort cellulaire et à l'inhibition de la division cellulaire. La chimiothérapie est active sur les cellules tumorales à croissance rapide comme beaucoup de types de cellules cancéreuses mais aussi comme beaucoup de cellules saines à renouvellement élevé. C'est pour cela qu'elle présente de nombreux effets indésirables [34].

III.4.2.1.2 Types de chimiothérapie :

- ✓ **Chimiothérapie néo-adjuvante** : pratiquée avant une chirurgie, elle a pour but de diminuer la taille de la tumeur et de faciliter ainsi l'opération et de diminuer les risques de récurrence du cancer du sein. De plus, elle permet d'évaluer rapidement si les médicaments de chimiothérapie sont efficaces sur la tumeur et dure en moyenne de 3 à 5 mois [121].
- ✓ **Chimiothérapie adjuvante** : pratiquée après une chirurgie complète de la tumeur, c'est-à-dire lorsque le chirurgien a enlevé toutes les cellules cancéreuses visibles. Elle a pour but de diminuer les risques de récurrence locale ou à distance, elle complète alors la chirurgie et dure de 5 à 6 mois [121].
- ✓ **Chimiothérapie métastatique** : pratiquée pour traiter les métastases, elle a pour but de détruire les cellules cancéreuses qui se sont propagées dans d'autres parties du corps, elle dure de 3 mois à plus d'un an [121].
- ✓ **Monochimiothérapie et polychimiothérapie** : la chimiothérapie est parfois utilisée comme unique traitement, mais lorsqu'elle est associée à un traitement par radiothérapie, on parle alors de radio-chimiothérapie. Ainsi, les poly-chimiothérapies (associations de plusieurs molécules) démontrent un bénéfice sur la survie quelle que soit la catégorie d'âge, bien qu'elles soient moins efficaces en post-ménopause, la chimiothérapie reste

indiquée chez les patientes de moins de 70 ans à fort risque de rechute. Elles sont plus efficaces qu'une mono-chimiothérapie, et les prescriptions s'étalant sur 1 an ou plus, car elles ne démontrent pas de bénéfices à une durée de traitement de 6 mois [121].

III.4.2.1.3 Déroulement :

Le déroulement de la chimiothérapie est soigneusement planifié par l'équipe médicale en fonction de la situation du malade, le médecin le prend en charge remet un calendrier qui détermine le lieu et les jours de traitement, ainsi que les noms des médicaments utilisés ou le nom du protocole. La chimiothérapie n'est pas administrée tous les jours mais par cycles. Un cycle est le temps nécessaire pour administrer le traitement et permettre ensuite à l'organisme de se remettre des effets secondaires. Il est donc nécessaire de respecter un temps de pause entre deux cycles. La durée totale du traitement et son mode d'administration sont variables en fonction des médicaments utilisés et de l'objectif de la chimiothérapie, chaque cure (ou séance de perfusion) est suivie d'une période de repos qui permet au corps de récupérer. Les schémas d'administration sont variables d'un protocole de traitement à l'autre. Ils comprennent habituellement 4 à 6 cures, le plus souvent espacées de 21 jours. Avant chaque cure, un examen clinique et des examens de sang sont réalisés pour vérifier que l'état de santé général du malade permet de poursuivre le traitement. En cas d'anomalies (baisse importante du taux de globules blancs par exemple), le traitement peut être remis à plus tard ou modifié [122].

III.4.2.1.4 Principaux protocoles de la chimiothérapie dans le cancer du sein :

Les patientes traitées par chimiothérapie peuvent recevoir un seul médicament anticancéreux. Cependant, la plupart du temps, l'administration d'une seule molécule n'est pas suffisamment efficace et peut entraîner une résistance précoce au traitement, d'où le recours à des combinaisons de plusieurs médicaments de chimiothérapie appelées « protocoles ».

⇒ Protocole « FEC » :

Est indiqué dans le traitement du cancer du sein, en situation adjuvante, néo adjuvante ou métastatique. Il est composé de :

Fluoro-uracile à une dose de **500 mg/m²**.

Epirubicine à une dose de **100 mg/m²**.

Cyclophosphamide à une dose de **500 mg/m²**.

Le traitement s'organise en 6 cures espacées de 21 jours. Durant chaque cycle, le protocole s'administre à J1 en perfusion intraveineuse de 1h30 [294].

⇒ **Protocole « CMF » :**

Est indiqué dans le traitement du cancer du sein en situation adjuvante ou métastatique. Il est souvent utilisé chez les patientes ne supportant pas le protocole FEC. Il constitue de ce fait une bonne alternative à tout protocole contenant une anthracycline qui peut être responsable d'une toxicité cardiaque. Le protocole CMF est composé de :

Cyclophosphamide à une dose de **600 mg/m²**.

Méthotrexate à une dose de **40 mg/m²**.

Fluoro-uracile à une dose de **600 mg/m²**.

Le traitement s'organise en 6 cures espacées de 21 jours. Durant chaque cycle, le protocole est administré à J1 en perfusion intraveineuse de 1h30 [295].

⇒ **Protocole « VINORELBINE / CAPECITABINE » :**

Ce protocole est indiqué uniquement dans le traitement du cancer du sein métastatique. Il est composé de la Vinorelbine et la Capécitabine. Le traitement s'organise en 6 cures espacées de 21 jours. Durant chaque cycle, la Vinorelbine est administrée par voie intraveineuse à une dose de 60 à 80 mg/m² à J1 et J8 et la Capécitabine est prise par voie orale à la dose de 1000 mg/ m² matin et soir de J2 à J15 [123].

⇒ **Protocole « DOCETAXEL/ CAPECITABINE » :**

Ce protocole est indiqué dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique. Il est composé du Docétaxel et Decapécitabine. Le traitement s'organise en 6 cures espacées de 21 jours. Durant chaque cycle, le Docétaxel est administré à J1 par voie intraveineuse, à une dose de 75 mg/m² et la Capécitabine est prise par voie orale à la dose de 1250mg/m² matin et soir de J1 à J14 [123].

III.4.2.1.5 Principales molécules utilisées en chimiothérapie intraveineuse :

◆ **Cyclophosphamide:**

C'est un agent alkylant bi fonctionnel, il fonctionne en ralentissant ou en arrêtant la croissance des cellules cancéreuses, de type oxazaphosphorine de la famille des moutardes azotées, utilisé dans le traitement de nombreuses tumeurs solides [124]. C'est une pro drogue qui est activée par des cytochromes P450, en hydroxycyclophosphamide qui se décompose en moutarde-phosphoramide (l'espèce bis-alkylante électrophile) et en acroléine (toxique pour la vessie) [125]. C'est un médicament cytotoxique. C'est la moutarde phosphoramide qui va provoquer la cytotoxicité de la molécule, induisant des pontages bi- fonctionnels de l'ADN

avec pour conséquence une inhibition de la transcription et de la réplication de l'ADN aboutissant à la destruction cellulaire. La posologie standard varie entre 120 à 1 600 mg/m² de surface corporelle une fois par jour. Ses principaux effets indésirables sont hématologiques, allergiques, digestifs, cutanés, cardiaques, gonadiques [124]. Devant ce risque conséquent d'effets indésirables, il est nécessaire de prendre des précautions avant et pendant la mise en place du traitement avec des bilans hématologiques réguliers, une hydratation par voie orale ou parentérale, le recours à un traitement anticoagulant en cas de risque thrombotique avec un contrôle régulier de l'INR (quotient international normalisé) et le recours au Mesna® (agent cytoprotecteur préventif du risque de toxicité urinaire) en cas de cystite hémorragique [124].

◆ **Doxorubicine et Epirubicine :**

Ces deux molécules font partie de la famille des anthracyclines. Il s'agit d'agents provoquant des coupures de l'ADN en s'intercalant entre deux paires de bases et stabilisant les complexes clivables entre ADN et topoisomérase II. L'administration est réalisée par perfusion intraveineuse lente pour éviter les risques de nécrose. La Doxorubicine provoque la formation de radicaux libres qui est la cause d'une toxicité aigüe survenant dans les 48h suivant l'injection et est indépendante de la dose administrée. Elle se manifeste principalement au niveau cardiaque par des troubles du rythme cardiaque, des troubles de l'électrocardiogramme. Les anthracyclines provoquent également une toxicité chronique qui apparaît quelques jours à plus de huit mois après la dernière injection et qui est cette fois corrélée à la dose injectée. La posologie standard du Doxorubicine est de 40 à 75 mg/m² et entre 40 et 100 mg/m² pour l'Epirubicine [126] [127]. Il est nécessaire de réaliser un bilan cardiaque (ECG, doppler, échographie) avant la mise en place du traitement et d'assurer une surveillance tout au long du traitement, un bilan hématologique et hépatique est nécessaire avant et pendant le traitement. Le risque thrombotique nécessite souvent le recours à des anticoagulants et un contrôle régulier de l'INR [126].

◆ **5-fluorouracile (5-FU) :**

C'est un antimétabolite analogue des bases pyrimidiques qui va être métabolisé en 5-déoxyuridine monophosphate (5-dUMP) et va bloquer la synthèse de l'ADN, en 5-fluorouridine triphosphate (5-FUTP) et 5-fluorodésoxyuridine triphosphate (5-FdUTP) qui vont s'incorporer directement dans l'ADN ou l'ARN nucléaire. Il est indiqué dans le traitement du cancer du sein après traitement locorégional ou rechute, cancers digestifs et colo-rectaux. La posologie standard 300 à 600 mg/m² une fois par jour en intraveineuse (solution à diluer pour perfusion). Les principaux effets indésirables sont des troubles

hématologiques, des troubles digestifs, cutanés et oculaires [128]. Un bilan hématologique avant et pendant le traitement est nécessaire, tout comme une surveillance cardiaque régulière, et un recours aux anticoagulants peut être nécessaire en cas de risque thrombotique [128].

◆ **Paclitaxel et Docétaxel:**

Ces deux molécules sont des taxanes, dérivés hémi-synthétiques de l'if (*Taxus baccata*), ils se lient à la tubuline, favorisant la polymérisation en microtubules. En se liant à celle-ci, ils stabilisent les microtubules et inhibent leur capacité de dépolymérisation, conduisant à l'interruption de la mitose et de la réplication cellulaire. Ils peuvent induire la différenciation cellulaire ainsi que la fragmentation de l'ADN suggérant une implication du mécanisme d'apoptose dans l'action de la molécule. La posologie standard du Docétaxel varie de 75 mg/m² à 100 mg/m² une fois par jour toutes les 3 semaines, tandis que la posologie du Paclitaxel est entre 175 et 220 mg/m² une fois par jour toutes les 3 semaines. Les principaux effets indésirables des taxanes sont des troubles hématologiques, des hypersensibilités, des troubles digestifs, des myalgies, une alopecie, une asthénie. Le Docétaxel peut aussi provoquer des dyspnées, un syndrome main-pied, des troubles de la rétention hydrique alors que le Paclitaxel aura une influence au niveau hépatique [129] [130]. Une surveillance hebdomadaire de la numération formule sanguine (NFS) est nécessaire devant le risque de troubles hématologiques conséquent, ainsi qu'une surveillance hépatique pour le Docétaxel. Une prémédication à base de corticoïdes et d'antihistaminiques est indispensable avant les cures. Le risque d'œdème du Docétaxel rend l'utilisation d'un diurétique souvent nécessaire et l'utilisation d'un traitement anti-coagulant avec une surveillance régulière de l'INR est fréquente lors de l'utilisation de taxanes afin de limiter le risque thrombotique [129].

◆ **Méthotrexate :**

Il exerce une action qui bloque un processus enzymatique nécessaire à la duplication des cellules cancéreuses (inhibiteur de la dihydrofolate réductase). Employé à cette fin, le méthotrexate est alors connu comme un anti-métabolite. Il présente des effets indésirables hématologiques, digestifs, dermatologiques, pulmonaires et rénaux. La posologie standard est de 25 à 50 mg/m² une fois par 24 heures [131].

III.4.2.1.6 Principales molécules utilisées en chimiothérapie orale :

L'évolution de la prise en charge du cancer du sein et son glissement vers la médecine de ville a permis l'essor des chimiothérapies administrées par voie orale. Leur délivrance nécessite une prescription hospitalière réservée aux oncologues et aux hématologues.

◆ **Capécitabine :**

La Capécitabine est un carbamate de la Fluoropyrimidine non cytotoxique. Il se comporte comme un précurseur, administré par voie orale, de la fraction cytotoxique, le 5-fluorouracile (5-FU). Cette molécule est indiquée dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, en monothérapie ou en association avec le Docétaxel, après l'échec d'une chimiothérapie à base d'anthracyclines, mais aussi dans le traitement du cancer colorectal métastatique, dans le cancer du côlon de stade III et dans les cancers gastriques avancés. La posologie usuelle est de 1250 mg/m² deux fois par jour, à la fin des repas, pendant 14 jours tous les 21 jours. Si la molécule est associée au Docétaxel, la posologie est diminuée à 1000 mg/m². La Capécitabine est disponible en boîte de 60 comprimés dosés à 150 mg ou de 120 comprimés dosés à 500 mg [132]. Les principaux effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont surtout des syndromes mains-pieds, des diarrhées, des nausées, des stomatites, des vomissements, une fatigue, des douleurs abdominales, une anorexie, des dermatites, des ballonnements, une hyperbilirubinémie. Avant le traitement, la recherche d'un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) est nécessaire car il expose le patient à des risques de toxicité sévère, et une surveillance hématologique, hépatique et rénale est à réaliser avant et après chaque cycle de chimiothérapie [132].

◆ **Vinorelbine :**

Est un poison du fuseau de la famille des alcaloïdes de la pervenche (Vincaalcaloïde) qui va se fixer sur la tubuline et bloquer les cellules en métaphase. La Vinorelbine est indiquée dans le traitement du cancer du sein métastatique. La posologie usuelle par voie orale est de 60 à 80 mg/m²/semaine en monothérapie. Elle existe sous forme de capsules molles dosées à 20 ou 30mg et doit être conservée à une température entre 2 et 8°C. Les principaux effets indésirables rencontrés sont une toxicité hématologique, une toxicité neurologique dans 11 à 14% des cas, une alopécie, des nausées, des vomissements, des diarrhées ou des constipations, des rashes cutanés. Une surveillance de l'hémogramme est nécessaire avant et après chaque administration, tout comme une surveillance clinique stricte [133].

◆ **Melphalan :**

Il s'agit d'un agent bifonctionnel de la famille des moutardes à l'azote, d'utilisation assez restreinte dû à son potentiel leucémogène. La posologie usuelle par voie orale dans le cas du cancer du sein est de 0,15 mg/kg/jour ou 6 mg/m²/jour en cure de 4 à 6 jours toutes les 6 semaines, à prendre 15 à 30 minutes avant le repas. La molécule est disponible en boîtes de 50 comprimés dosés à 2 mg et doit être conservée à une température entre 2 et 8°C. Les

principaux effets indésirables sont une toxicité hématologique importante, une alopecie, des nausées et des vomissements, plus rarement des diarrhées, des stomatites et une aménorrhée. Une surveillance hématologique avant chaque cure est nécessaire et le traitement doit être arrêté en cas de leucopénie (nombre de globules blanc < 2000/mm³) ou de thrombopénie (nombre de plaquettes < 150000/mm³) [134].

◆ **Etoposide :**

Il s'agit d'un dérivé de la podophyllotoxine qui agit par inhibition de la topoisomérase II. Il est indiqué en cas de cancer du sein mais aussi de cancers bronchiques à petites cellules ou non à petites cellules, de tumeurs germinales testiculaires, de neuroblastomes, de lymphomes malins hodgkiniens ou non hodgkiniens et de leucémies aigües. La posologie usuelle par voie orale est de 100 à 300 mg/m²/ jour pendant 1 à 3 jours. La molécule est disponible en boîtes de 40 capsules dosées à 25 mg ou de 20 capsules dosées à 50 mg. Les principaux effets indésirables sont une toxicité hématologique non cumulative et dose dépendante, une alopecie, des nausées et des vomissements, des réactions anaphylactiques, des neuropathies, et une carcinogénicité. Avant et après le traitement, une surveillance cardiaque, hépatique, rénale et sanguine sont nécessaires [135].

III.4.2.1.7 Cancer du sein métastatique et autres molécules rencontrées :

La chimiothérapie, l'hormonothérapie et les thérapies ciblées sont les principaux traitements des cancers infiltrants présentant des métastases. La chimiothérapie est directement indiquée en présence de facteurs d'agressivité, les protocoles employés sont semblables à ceux des chimiothérapies adjuvantes et néoadjuvantes, seule leur durée varie (ils sont en général plus longs). Une monochimiothérapie peut néanmoins être proposée, le but étant d'observer une réponse favorable au traitement avec les moins d'effets indésirables possibles. La tolérance et l'efficacité des médicaments sont régulièrement réévaluées afin de déterminer le nombre de cycles. L'objectif est de stabiliser l'évolution de la maladie et d'améliorer la qualité de vie [136]. Parmi les autres molécules pouvant être utilisées seules ou en association on retrouve :

* **Gemcitabine (IV) :**

Analogue de la désoxycytidine (une cytosine attachée à un désoxyribose), est un antimétabolite ciblant la synthèse de l'ADN. A la suite de plusieurs phosphorylations au sein de la cellule, la Gemcitabine s'incorpore dans l'ADN sous forme triphosphatée à la place de la cytidine ce qui stoppe la synthèse nucléotidique et mène à l'apoptose. Elle peut induire des réactions allergiques et un effet de radio-sensibilisation, et dans de rares cas une toxicité

hémolytique (hémolyse, thrombocytopénie, augmentation de la bilirubine, créatinine ou LDH pouvant amener à une insuffisance rénale) [137].

*** Cisplatine (IV) :**

Antinéoplasique cytostatique, les sels de platine ont des propriétés biochimiques se rapprochant des agents alkylants. La molécule se fixe de manière sélective sur les bases puriques de l'ADN et modifient la conformation du double brin, empêchant de ce fait les étapes de réplication et de transcription aboutissant à la mort cellulaire. L'insuffisance rénale est un effet indésirable très fréquent quelles que soient les doses administrées, elle peut être irréversible dans certains cas (nécessité d'une forte hydratation par voie IV associée ou non à une prescription de furosémide). La Cisplatine est également très émétogène (prescription concomitante de corticoïdes et d'anti-émétiques), elle peut entraîner une myélotoxicité, des neuropathies périphériques (paresthésies, fourmillements, perte de sensibilité et du goût) et est responsable d'une ototoxicité parfois irréversible [296].

*** Carboplatine (IV) :**

Analogue de la cisplatine, plus soluble, moins néphrotoxique, moins émétogène, et responsable de moins de neuropathies. En revanche elle peut entraîner une thrombopénie importante limitant son utilisation [138].

Tableau 2 : Les médicaments utilisés en chimiothérapie anticancéreuse [125].

Les agents alkylants	Les antimétabolites	Les antibiotiques cytotoxiques	Les agents du fuseau	Autres
CYCLOPHOSPHAMIDE (Endoxan®)	METHOTREXATE (Ledertrexate®)	BLÉOMYCINE (Biéomycine®)	VINBLASTINE (Velbe®)	BORTEZOMIB (Velcade®)
MELPHALAN (Alkeran®)	PERMETREXED (Alimta®)	DOXORUBICINE (adriablastine®)	VINCRISTINE (Oncovin®)	L-asparaginase
CHLORAMBUCIL (Chloraminophene®)	RALITREXED (Tomudex®)	IDARUBICINE (zavedos®)	VINDÉSINE (Eldisine®)	
BENDAMUSTINE (Levact®)	CAPÉCITABINE (Xéloa®)	DAUNORUBICINE (Cerubidine®)	VINORELBINE (Navelbine®)	
ESTRAMUSTINE (Estracyt®)	FLUOROURACILE (Fluorouracile®)	EPIRUBICINE (Epirubicine®)	VINFLUNINE (Javlor®)	
IFOSFAMIDE (Holoxan®)	CYTARABINE (Aracytine®)	FARMORUBICINE (Farmorubicine®)	DOCÉTAXEL (Taxotère®)	
FOTEMUSTINE (Mulhoran®)		MITOXANTRONE (Novantrone®)	PACLITAXEL (Taxol®)	
LOMUSTINE (Belustine®)		PIXANTRONE (Pixuvri®)		
CARMUSTINE (Bicnu®)				
CISPLATINE (Cisplatine®)				
OXALIPLATINE (Eloxatine®)				
CARBOPLATINE (Carboplatine®)				

III.4.2.1.8 Effets indésirables post-chimiothérapie :

Les effets secondaires de la chimiothérapie sont variables selon les médicaments utilisés, les dosages et les personnes (chacun réagit différemment aux traitements). Ils peuvent également varier d'une cure de chimiothérapie à l'autre. Ils ne sont d'ailleurs pas systématiques. La présence ou l'absence d'effets secondaires n'est pas liée à l'efficacité du traitement. Ces effets sont représentés par :

- ❖ **Chute des cheveux** : appelée aussi alopécie, elle commence en général 2 à 3 semaines après la première perfusion. Les cheveux commencent à repousser environ 6 à 8 semaines après la fin du traitement. La chute peut être partielle ou totale et concerne les cheveux, les cils, les sourcils et la barbe. La Capécitabine, les taxanes et les anthracyclines sont les molécules les plus souvent responsables de la perte des cheveux [297].
- ❖ **Nausées et vomissements** : les nausées commencent souvent le soir ou le lendemain de la perfusion. Elles durent rarement plus de 72 heures après le traitement. Elles ne sont pas systématiquement accompagnées de vomissements. Lorsque des vomissements surviennent, il est conseillé de se rincer la bouche avec de l'eau froide et d'attendre 1 à 2 heures avant de manger [139].
- ❖ **Diarrhées** : un risque de diarrhées existe avec certains médicaments. Un traitement préventif (anti-diarrhéique) peut être prescrit. Pour limiter la survenue de diarrhées, une alimentation pauvre en fibres est à privilégier (riz, pâtes, pommes vapeur, bananes bien mûres, gelée de coing, fromage à pâte cuite, biscottes, carottes) [139].
- ❖ **Baisse des globules blancs, des globules rouges et des plaquettes** : une à 3 semaines après la chimiothérapie, on parle alors d'aplasie. Avant chaque cure de chimiothérapie, des prises de sang permettent de vérifier les taux de globules blancs, globules rouges et plaquettes. En dessous d'un certain seuil, la séance de chimiothérapie peut être remise à plus tard. Il est parfois nécessaire de prescrire des facteurs de croissance lorsque la baisse du nombre de globules blancs ou de globules rouges est trop importante [298].
- ❖ **Lésions de la bouche** : en particulier le 5-FU ou la Capécitabine, peuvent entraîner des lésions à l'intérieur de la bouche (aphtes, rougeurs, douleurs). On parle de mucite (inflammation d'une muqueuse) ou encore de stomatite (mucite de la bouche) [299].
- ❖ **Sensations d'engourdissement ou de fourmillement dans les mains ou les pieds** : certains médicaments de chimiothérapie ont un effet toxique sur les nerfs, notamment

le paclitaxel ou la Vinorelbine. Ils peuvent entraîner des troubles de la sensibilité, appelés paresthésies, qui se manifestent par des sensations désagréables, de fourmillement, de picotement qui peuvent être douloureuses et handicapantes. Ces symptômes sont nommés troubles neuropathiques périphériques [300].

- ❖ **Troubles cutanés et syndrome main-pied** : certains médicaments de chimiothérapie (5-FU, Capécitabine) peuvent entraîner des troubles au niveau de la peau : rougeurs, plaques, dessèchement de la peau. Parmi ces troubles figure le syndrome main-pied qui se manifeste au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds (**Figure 34**). Il se caractérise par des rougeurs, un gonflement, une sécheresse ou des cloques [300].



Figure 34 : Syndrome main-pied [300].

- ❖ **Modification de la couleur et une fragilisation des ongles** : les ongles deviennent cassants, striés et ondulés et finissent parfois par tomber. Il est conseillé de porter des chaussures confortables et des gants de protection pour le jardinage et les travaux ménagers, de se couper les ongles courts, afin d'éviter qu'ils ne se fissent ou se soulèvent [300].
- ❖ **Douleurs musculaires et articulaires** : des douleurs musculaires ou articulaires apparaissent en particulier avec les taxanes (Paclitaxel, Docétaxel) [301].
- ❖ **Troubles du cycle menstruel** : dans certains cas, une ménopause peut être induite par la chimiothérapie et ce risque augmente avec l'âge. Une contraception non hormonale (stérilet au cuivre, préservatifs) est nécessaire pendant toute la durée de la chimiothérapie à cause des risques de malformations et de fausses couches pendant le premier trimestre de grossesse [300].
- ❖ **Troubles cardiaques** : ces troubles peuvent survenir en particulier lorsque des anthracyclines comme la Doxorubicine ou l'Epirubicine ont été administrées. Cet effet

est lié à la dose totale de médicaments, c'est pourquoi le nombre maximal de cures est souvent limité. Cette toxicité nécessite une surveillance rapprochée par examen clinique et une évaluation de la fonction cardiaque par échographie ou scintigraphie cardiaque éventuellement associée à un électrocardiogramme [300].

- ❖ **Fatigue** : en dehors de la fatigue causée par la maladie elle-même, par l'appréhension des examens ou encore par les déplacements fréquents, la fatigue peut être liée à la chimiothérapie [301].

III.4.2.2 HORMONOTHERAPIE :

L'hormonothérapie intervient couramment dans la prise en charge du cancer du sein, généralement en complément d'autres traitements tels que la chirurgie oncologique, la radiothérapie et la chimiothérapie [145]. Certains types de tumeurs du sein vont utiliser l'action des hormones féminines naturelles du corps, les œstrogènes et la progestérone, pour stimuler leur croissance. On dit de ces tumeurs qu'elles sont hormonosensibles (ou hormonodépendantes) [140]. L'hormonothérapie est un traitement qui consiste à empêcher l'action stimulante des hormones féminines sur les cellules cancéreuses [141].

L'hormonothérapie est un traitement adjuvant du cancer du sein qui complète le traitement chirurgical. Elle a pour but de réduire le risque de métastases et diminue aussi le risque ultérieur de nouveau cancer du sein, l'hormonothérapie bloque la production ou l'action des hormones, afin de ralentir ou de stopper la croissance des cellules cancéreuses [142].

III.4.2.2.1 Hormones féminines et cancer du sein :

Les œstrogènes et la progestérone agissent sur les seins (développement, préparation à la lactation) en se liant à des récepteurs hormonaux (des récepteurs d'œstrogènes (ER) et de progestérone (PR)) présents à la surface de certaines cellules constituant les seins. Quand un cancer du sein se développe, les cellules du sein qui deviennent cancéreuses peuvent conserver leurs récepteurs hormonaux [302]. C'est sur ces récepteurs que les hormones se fixent aux cellules, une fois qu'elles s'y sont fixées, les hormones peuvent affecter le comportement et stimuler la croissance des cellules cancéreuses. Les cellules du cancer du sein qui ont des récepteurs ER et PR ont besoin de ces hormones pour croître et se diviser [143]. L'hormonothérapie vise à stopper la stimulation de la tumeur par les hormones par deux stratégies, soit bloquer la production des hormones (œstrogène et /ou progestérone) par ovariectomie ou empêcher leurs actions au niveau de la tumeur afin de ralentir ou de stopper la croissance des cellules cancéreuses [144].

III.4.2.2.2 Choix de l'hormonothérapie :

Le choix du traitement par l'hormonothérapie dépend essentiellement de :

✓ L'hormonosensibilité :

Environ 60% à 70% des cancers du sein sont hormonodépendants. Il convient cependant de noter que tous les cancers sont différents et que seule une équipe médicale pluridisciplinaire peut déterminer la pertinence d'une hormonothérapie, et ceci par un examen des cellules cancéreuses au microscope qui détermine si elles possèdent ou non des récepteurs aux œstrogènes et/ou à la progestérone. Cet examen, appelé examen anatomopathologique, il est réalisé sur un fragment de la tumeur prélevé par biopsie, ou sur la tumeur enlevée par intervention chirurgicale, plus le taux des récepteurs est élevé (résultats positifs dit ER⁺ et/ou PR⁺), plus la tumeur réagit à une hormonothérapie. S'il y a peu ou pas de récepteurs hormonaux sur les cellules cancéreuses (résultats négatifs dit ER⁻ et/ou PR⁻), cela signifie que les hormones n'affectent probablement pas la croissance des cellules cancéreuses donc la maladie n'étant pas sensible aux hormones et l'hormonothérapie ne serait pas efficace et n'est alors pas proposée [145] [141].

✓ Stade et type de cancer du sein :

⇒ En cas de cancer du sein infiltrant localisé ou non métastatique hormonosensible :

L'hormonothérapie est introduite après un traitement chirurgical de la tumeur ou après la chimiothérapie et la radiothérapie si elles ont lieu, elle est dite adjuvante, dont la durée de traitement est de 5 à 10 ans [146]. Elle a pour objectifs de réduire le risque de récurrence locale dans le sein opéré, de diminuer le risque d'atteinte au niveau de l'autre sein et de diminuer le risque d'avoir une évolution générale sous forme d'une métastase à distance [141].

⇒ En cas de cancer du sein hormonosensible métastasée :

L'hormonothérapie est utilisée seule ou en association à d'autres médicaments pour stabiliser l'évolution de la maladie et d'améliorer la qualité de vie [147].

⇒ En cas de cancer du sein hormonosensible trop volumineux :

En cas de cancer du sein infiltrant et volumineux et/ou inflammatoire, une hormonothérapie est proposée avant la chirurgie (moins fréquente), elle a alors pour but de réduire la taille d'une tumeur trop volumineuse pour être opérée d'emblée ou pour permettre une chirurgie conservatrice, on parle d'hormonothérapie néoadjuvante [141].

✓ **Statut hormonal :**

Les hormonothérapies les plus utilisées chez les femmes non ménopausées sont les anti-œstrogènes qui empêchent les œstrogènes de stimuler les cellules cancéreuses en prenant leur place au niveau des récepteurs hormonaux sur ces cellules (tamoxifène). Chez les femmes ménopausées, il s'agit des anti-aromatases (Anastrozole, Létrozole, Exémestane) qui entrent en compétition avec l'aromatase, une enzyme qui permet à l'organisme de continuer à produire des œstrogènes à partir des hormones androgènes après la ménopause. Ces médicaments sont généralement prescrits pendant au moins 5 ans, selon le contexte clinique [28].

III.4.2.2.3 Médicaments hormonaux :

Contrairement aux autres formes de traitement de cancer du sein, l'hormonothérapie ne vise pas à détruire directement les cellules cancéreuses. Il s'agit de donner des médicaments qui soit bloquent la production hormonale, soit s'opposent à son action. Cela permet ainsi de réduire la croissance des cellules cancéreuses [148].

III.4.2.2.3.1 Anti-œstrogènes :

Les œstrogènes, des hormones sexuelles sécrétées principalement chez la femme, sont susceptibles de stimuler la croissance de certaines cellules cancéreuses. Le traitement par les anti-œstrogènes vise à empêcher l'action de ces hormones afin d'éliminer les cellules cancéreuses qui y sont sensibles [149]. Les anti-œstrogènes sont des médicaments qui entrent en compétition avec les œstrogènes. Ils ne suppriment pas la sécrétion des œstrogènes, mais ils prennent leur place au niveau des récepteurs présents à la surface des cellules et bloquent ainsi leurs effets de stimulation sur les cellules cancéreuses. Ils peuvent être proposés à des femmes non ménopausées ou à des femmes ménopausées [303]. Il existe deux types des anti-œstrogènes :

✓ **Les SERM: Selective Estrogen Receptor Modulators**

Les SERM sont des molécules non stéroïdiennes capables de se fixer sur les récepteurs des œstrogènes. Ils possèdent des propriétés à la fois agonistes et antagonistes des œstrogènes. Sur le sein, le SERM le plus utilisé actuellement est le tamoxifène, d'autres SERM ont été développés (torémifène, droloxifène, idoxifène, arzoxifène), dont l'activité est comparable ou inférieure à celle du tamoxifène [150].

- **Tamoxifène :**

Est le médicament anti-œstrogénique le plus souvent employé. On l'administre aux femmes post-ménopausées et aux femmes pré-ménopausées. Le tamoxifène se prend par voie orale sous forme de comprimé de 10 et 20 mg [151]. Il agit en entrant en compétition avec les œstrogènes pour se fixer sur le récepteur nucléaire de l'œstradiol et prenant leur place au niveau des récepteurs hormonaux, les empêchant ainsi d'exercer leurs effets sur les cellules cancéreuses. Son action est variable selon le tissu cible : dans le tissu mammaire, il active des corépresseurs, ce qui aboutit à un effet antagoniste, tandis que, dans d'autres tissus (os et foie, par exemple), le recrutement de coactivateurs entraîne une action agoniste. Du fait de son mode d'action direct sur la cellule mammaire, cette hormonothérapie est efficace quelle que soit la source de production des œstrogènes, et que la patiente soit ménopausée ou non [152]. Il est utilisé soit en traitement adjuvant (traitement préventif des récurrences) dont la dose recommandée est de 20 mg par jour, en une ou deux prises, il est actuellement recommandé de traiter 5 ans. Soit dans le traitement des formes évoluées avec progression locale et/ou métastatique, avec des doses journalières comprises entre 20 et 40 mg sont utilisées, à raison d'une ou deux prises par jour [153].

✓ **Les SERD : Selective Estrogen Receptor Degradation**

Ils agissent sur les récepteurs hormonaux des cellules en les abîmant et empêchent de cette façon les œstrogènes d'exercer leur effet sur les cellules cancéreuses, dont la molécule principale est le Fulvestrant [303].

- **Fulvestrant :**

Le Fulvestrant (Faslodex) est un médicament anti-œstrogénique qui réduit le nombre de récepteurs d'œstrogènes sur les cellules cancéreuses du sein [151]. Il n'a aucune activité agoniste dans aucun tissu [154]. C'est un médicament injectable, la dose recommandée est une injection de 250 mg une fois par mois. On a recours au Fulvestrant pour traiter les femmes post-ménopausées dont le cancer du sein s'est développé après un traitement au tamoxifène. On l'administre également aux femmes post-ménopausées atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique qui n'a jamais été traité par hormonothérapie [151].

III.4.2.2.3.2 Inhibiteurs de l'aromatase (anti-aromatase) :

Avant la ménopause, les œstrogènes sont essentiellement synthétisés par les ovaires. Après la ménopause la sécrétion d'hormones par les ovaires décline rapidement et la principale source d'œstrogènes provient, alors, de la conversion périphérique des précurseurs des hormones

stéroïdiennes sexuelles secrétées par les glandes surrénales. La conversion chimique est sous la dépendance d'une enzyme, l'aromatase qui assure la conversion de l'androstènedione en œstrogènes. L'aromatase est présente surtout dans le tissu graisseux (adipeux), ainsi que dans les os, les muscles, la peau, le foie, le sein et donc les tumeurs du sein [154]. Les anti-aromatases sont des médicaments en forme de comprimés qui entrent en compétition avec l'aromatase et empêchent son action, c'est-à-dire que les androgènes ne se transforment plus en œstrogènes (ces œstrogènes qui ont un rôle sur la croissance de certaines cellules cancéreuses). Les œstrogènes ont disparu et ne peuvent donc plus se lier aux récepteurs de la cellule tumorale hormonosensible pour stimuler sa croissance et la croissance de ce dernier est donc stoppée [304]. Les anti-aromatases sont utilisés uniquement en traitement du cancer du sein adjuvant et métastatique chez les femmes ménopausées et contre indiqués chez les femmes non ménopausées car ces médicaments n'ont aucun effet sur les ovaires, où la plus grande partie de l'œstrogène est fabriquée avant la ménopause [283][151]. L'anastrozole, le létrozole, et l'exémestane sont parmi les inhibiteurs de l'aromatase les mieux tolérés et les plus efficaces actuellement contre des cancers du sein [305]. Ils peuvent être utilisés seuls pendant 5 ans ou pendant 2 ans, suivis par un traitement par tamoxifène (pour une durée totale de 5 ans) [304].

III.4.2.2.3.3 Agonistes de la LH-RH :

Les agonistes (ou analogues) de la LH-RH sont des médicaments qui ont pour objectif de stopper, chez la femme non ménopausée, la fabrication des œstrogènes par les ovaires [149]. La LH-RH est une hormone qui contrôle la production des hormones sexuelles mâles et femelles. L'hypothalamus produit l'hormone de libération de la lutéino-stimuline (LH-RH) qui, elle, stimule l'hypophyse pour qu'elle produise l'hormone lutéinisante (LH). Par ricochet, l'hormone lutéinisante (LH) stimule les testicules à produire de la testostérone et les ovaires à produire de l'œstrogène et de la progestérone. L'hormone de libération de la lutéinostimuline (LH-RH) est aussi appelée hormone de libération de la gonadotropine (GnRH) [156]. L'administration d'analogues de la LHRH a pour résultat d'hyper stimuler l'hypophyse qui va finir par ne plus répondre et donc arrêter de stimuler à son tour les ovaires. La production d'œstrogènes est ainsi stoppée. Pendant le traitement, il n'y a donc plus d'œstrogènes pour stimuler la croissance des cellules cancéreuses hormonosensibles. A l'arrêt du traitement, si la femme n'est pas proches de la ménopause, les ovaires reprennent leur fonctionnement normal et produisent à nouveau des œstrogènes [155]. À la phase initiale du traitement, on observe une stimulation de la sécrétion des hormones gonadotropes, celle-ci entraînant ainsi une

augmentation des taux sériques de FSH, LH, œstradiol et dihydrotestostérone. Puis, en deux à quatre semaines, la saturation des récepteurs hypophysaires va inhiber cette sécrétion aboutissant alors à un hypogonadisme par arrêt des fonctions ovariennes. Ce hypogonadisme persiste pendant toute la durée du traitement, mais il a intérêt d'être réversible après arrêt de l'hormonosuppression dans un délai d'environ quatre semaines [157]. Les analogues de la LHRH utilisés dans le cancer du sein métastatique hormono-dépendant de la femme non ménopausée sont la gosérelène et la leuproréline. Ils sont administrés par injection sous la peau [155].

III.4.2.2.3.4 Progestatifs anticancéreux :

Les progestatifs (acétate de médroxyprogestérone et acétate de mégestrol) sont des médicaments qui sont proches de la progestérone naturelle. Ils peuvent être proposés lorsque la tumeur ou ses métastases contiennent des récepteurs à la progestérone [158]. La Depoprodasone 500 mg, suspension injectable est utilisé dans le traitement hormonal des cancers du sein métastatiques hormonodépendants [159].

III.4.2.2.4 Hormonothérapie non médicamenteux :

Une autre méthode d'hormonothérapie consiste, chez des femmes non ménopausées, à agir directement au niveau des ovaires pour supprimer leur production d'œstrogènes. Il y a deux possibilités d'agir localement au niveau des ovaires :

- Par ablation au cours d'une chirurgie (on parle aussi d'ovariectomie) dont la production des œstrogènes est instantanément supprimée et la femme entre en ménopause prématurément et de façon irréversible ;
- Ou à l'aide d'une radiothérapie (irradiation des ovaires), la production des œstrogènes est stoppée dans les 3 mois qui suivent l'irradiation.

Dans les deux cas, la suppression de la synthèse des œstrogènes par les ovaires est définitive, elle provoque une ménopause irréversible, la grossesse n'est plus possible après ces interventions et la contraception n'est plus nécessaire [306].

III.4.2.2.5 Hormonothérapie de cancer du sein chez l'homme :

La plupart des cancers du sein chez l'homme ont des récepteurs hormonaux positifs, ce qui signifie qu'ils pourraient réagir à l'hormonothérapie. On a recours à l'hormonothérapie pour réduire le risque de réapparition du cancer ou pour traiter un cancer du sein avancé ou qui

récidive [160]. Chez l'homme, l'hormonothérapie est identique à celle de la femme, en dehors des anti-aromatases et l'ovariectomie, qui n'ont évidemment pas d'indication [283].

III.4.2.2.6 Effets secondaires de l'hormonothérapie :

Les effets indésirables sont différents selon le type d'hormonothérapie administrée, sont habituellement semblables aux symptômes survenant lors de la ménopause [140]. Ils peuvent parfois être plus intenses, et s'avérer difficiles à supporter psychologiquement notamment chez les femmes jeunes qui peuvent le vivre comme un vieillissement prématuré et craindre une infertilité irréversible [145]. Typiquement on observe :

***Bouffées de chaleur/sudations :** sont un des principaux effets indésirables, présents chez plus d'un tiers des patientes [161]. Surtout en cas de traitement par les anti-œstrogènes (Tamoxifène) [303]. Et les anti-aromatase et certains agonistes de LH-RH [304] [155].

***Sécheresse vaginale et troubles sexuels :** sont des plaintes fréquentes chez les patientes sous hormonothérapie (anti-oestrogènes, anti-aromatase, agonistes de LH-RH) [161].

***Risque d'ostéoporose et douleurs articulaires :** en cas d'utilisation des inhibiteurs de l'aromatase et la suppression de la synthèse ovarienne des œstrogènes chez la femme jeune, qui nécessitant une surveillance par ostéodensitométrie (au début du traitement puis à intervalles réguliers) et le cas échéant la mise en route d'un traitement [283].

***Un dérèglement du cycle menstruel :** chez la femme non ménopausée, règles irrégulières ou absence de règles [303].

***Modification pondérale :** prise ou perte de poids [161].

***Risque thromboembolique :** sont rares et surtout en cas d'une hormonothérapie avec le tamoxifène [303].

***Des troubles de l'humeur, fatigue, insomnies :** sont présents pour environ une patiente sur cinq [162].

***Maux de tête, vomissements, diarrhée, constipation, perte d'appétit :** sont des effets fréquents (1 à 10%) [155].

***Un risque de cancer de l'endomètre (cancer du corps de l'utérus) :** plus fréquente avec le tamoxifène, qui augmente avec la durée du traitement [154].

***Amincissement des poils et des cheveux :** cet effet est plus observé avec les inhibiteurs de l'aromatase [164].

III.4.2.3 THERAPIES CIBLEES :

III.4.2.3.1 Définition :

Les thérapies ciblées sont des molécules ciblant spécifiquement certains mécanismes responsables de l'oncogenèse au sein des cellules tumorales, elles font parties des médecines de précisions ou aussi appelées médecines personnalisées. Leur mode de fonctionnement est à l'opposé des chimiothérapies systémiques qui interfèrent avec l'ADN sans distinction du type de cellules, elles sont dites « ciblées » dont les médicaments agissent plus spécifiquement sur les cellules cancéreuses en visant des cibles moléculaires impliquées dans la cancérogenèse, et offrent par conséquent un traitement ciblé et mieux tolérable. Cette approche thérapeutique permet donc d'utiliser le système immunitaire comme « médicament naturel ». Dans le cancer du sein, on retrouve principalement deux classes de thérapies moléculaires ciblées : les anticorps monoclonaux dirigés contre le domaine extracellulaire du récepteur HER2 et les inhibiteurs de tyrosine kinases qui vont bloquer l'activité enzymatique du domaine intracellulaire [307].

III.4.2.3.2 Anticorps monoclonaux :

Dans le cadre d'un traitement anti cancéreux, les anticorps monoclonaux sont des protéines du système immunitaire spécialement conçues pour bloquer, selon un mécanisme de reconnaissance immunologique, une cible moléculaire impliquée dans la cancérogenèse [308]. Parmi ces anticorps monoclonaux, ceux utilisés dans le traitement du cancer du sein sont :

➤ Trastuzumab :

Cet anticorps monoclonal humanisé de type Ig1 (immunoglobuline1) est spécialement conçu pour bloquer la protéine HER₂ (récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain) impliquée dans la croissance cellulaire et sur exprimée à la surface des cellules cancéreuses du sein. Il n'est efficace que chez les patientes dont l'examen anatomopathologique de la tumeur révèle une surexpression de la protéine HER₂ à la surface tumorale. Il est indiqué en traitement du cancer du sein métastatique HER₂⁺, en monothérapie après un traitement initial par anthracyclines et taxanes ou par cyclophosphamide. La posologie est d'une injection par semaine : 4mg/kg à J1 puis 2 mg/kg à J8 et J15. Puis une injection à 21j de 8 mg/kg. Il a les effets indésirables suivants : allergie, neutropénie, toxicité cardiaque [165].

➤ **Trastuzumab emtansine :**

Cet anticorps monoclonal possède une double action à la fois anti HER₂ et cytotoxique. En effet, le Trastuzumab est conjugué à un dérivé la maytansine (DM1) qui inhibe l'assemblage des microtubules au sein des tumeurs malignes surexprimant la protéine HER₂, ce qui bloque la division cellulaire et entraîne la mort tumorale. Indiqué en traitement du cancer du sein métastatique HER₂₊, en monothérapie après un traitement initial par Trastuzumab et une taxane. La posologie varie de 2,4 à 3,6 mg/kg une fois par jour toutes les 3 semaines. Ses effets secondaires sont principalement une neutropénie, thrombopénie, fièvre, dyspnée [166].

➤ **Bévacizumab :**

Cet anticorps monoclonal humanisé de type Ig1 (immunglobuline1) est spécialement conçu pour cibler le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) impliqué dans la croissance des vaisseaux sanguins. En empêchant la liaison du VEGF à ses récepteurs VEGFr1 et 2, le Bévacizumab neutralise l'activité biologique du VEGF et bloque ainsi l'angiogenèse tumorale. Par conséquent, les cellules cancéreuses ne peuvent plus développer leur propre réseau vasculaire et ne sont plus alimentées en nutriments et en oxygène, ce qui ralentit leur croissance et les entraîne vers l'apoptose. Indiqué en traitement du cancer du sein métastatique HER₂₊ en association au paclitaxel ou à la Capecitabine. La posologie est de 10 mg/kg une fois toutes les 2 semaines, puis 15 mg/kg une fois toutes les 3 semaines. Ses effets indésirables sont des douleurs abdominales, asthénie, fièvre [167].

➤ **Pertuzumab :**

Cet anticorps monoclonal humanisé de type Ig1, il est spécialement conçu pour cibler le domaine extracellulaire de la protéine HER₂, bloquant ainsi la voie de signalisation impliquée dans la croissance cellulaire. Indiqué en traitement du cancer du sein métastatique HER₂₊, en monothérapie ou associé au Trastuzumab. La posologie est de 840 mg/kg lors de la première cure, puis 420 mg/kg lors des cures suivantes (solution à diluer pour perfusion 420 mg/14ml). Ses effets secondaires sont une allergie et une toxicité cardiaque [168].

III.4.2.3.3 Inhibiteurs des protéines kinases :

Les protéines kinases jouent un rôle fondamental dans la prolifération cellulaire et représentent de ce fait, une des principales cibles moléculaires des traitements anticancéreux. Des thérapies ciblées sont conçues spécialement pour bloquer les voies de signalisation induites par ces protéines kinases, ce qui ralentit dans le cas d'un cancer, la multiplication et la croissance des cellules cancéreuses [169]. Les principaux inhibiteurs des protéines kinases utilisés dans le traitement du cancer du sein sont :

❖ Lapatinib :

Est une protéine kinase, plus précisément le domaine intracellulaire de la tyrosine kinase associée aux récepteurs de facteur de croissance épidermique (EGFR) et HER₂, ce qui ralentit la prolifération des cellules cancéreuses sur exprimant ces récepteurs. Indiqué en traitement du cancer du sein métastatique HER₂⁺ en association à la Capecitabine, au Trastuzumab ou à un inhibiteur de l'aromatase. Par voie orale, la posologie est de 1000 à 1500 en une prise par jour. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à l'obtention d'un bénéfice clinique. Ses effets indésirables sont des nausées, vomissements, syndrome Mains-Pieds, toxicité cardiaque [169].

❖ Palbociclib :

Est une protéine kinase, plus précisément les kinases 4 et 6 associées aux cyclines (CDK : cyclines dépendante des kinases). Ces cyclines sont en aval de multiples voies de signalisation impliquées dans la prolifération cellulaire. En inhibant les CDK 4 et 6, le Palbociclib bloque toutes les voies de signalisation en aval et ralentit par conséquent la croissance des cellules cancéreuses. L'examen de l'activité du Palbociclib dans un certain nombre de cancer du sein a révélé une haute activité vis à vis des tumeurs exprimant les récepteurs aux estrogènes (RE). Indiqué en traitement du cancer du sein métastatique RH₊ et HER₂⁻, en association à un inhibiteur de l'aromatase ou au Fulvestrant. Par voie orale, la posologie est de 125 mg une fois par jour pendant 21 jours. Ses effets indésirables sont des nausées, vomissements, diarrhées, mucites, alopecie [170].

❖ Everolimus:

Est une protéine kinase, plus précisément la serine thréonine kinase appelée « mTOR » (Mammalian Target of Rapamycin) et connue pour être dérégulée dans de nombreux cas du cancer. En bloquant l'activité de la protéine mTOR, l'Everolimus réduit la prolifération des cellules cancéreuses, mais aussi la prolifération des fibroblastes, des cellules endothéliales et

des cellules musculaires lisses. Par ailleurs, l'Everolimus réduit le taux du facteur de croissance vasculaire VEGF ce qui lui confère un effet anti angiogénique. Indiquée en traitement du cancer du sein métastatique. RH⁺ et HER₂⁻, en association à l'Exemestane chez les femmes ménopausées traitées au préalable par un inhibiteur de l'aromatase. Par voie orale, la posologie est de 10 mg une fois par jour. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à l'obtention d'un bénéfice clinique. Ses effets secondaires sont des nausées, vomissements, mucites, diarrhée, neutropénie, toux, essoufflement [171].

III.4.2.3.4 Effets secondaires des thérapies ciblées :

Les effets secondaires des thérapies ciblées dépendent de chaque type de thérapie ciblée (sa classe thérapeutique, son mécanisme d'action, sa composition). Il peut s'agir d'une hypertension artérielle, protéinurie (perte de protéines dans les urines), diarrhée, réaction cutanée (acné, rougeur, sécheresse), allergie, insuffisance cardiaque, fatigue, nausées ou des vomissements [172]. Certains effets peuvent être limités ou évités grâce à des traitements préventifs appropriés (tels que des anti-diarrhéiques) ou des conseils pratiques. À titre d'exemple, une prise du traitement pendant les repas, quand elle est possible, peut permettre d'atténuer les nausées ou les vomissements. De même, limiter les expositions au soleil et appliquer un agent hydratant et adoucissant une à deux fois par jour peut limiter certains effets cutanés [309].

III.4.2.4 Soins de support :

On entend par soins de support l'ensemble des soins nécessaires aux patients tout au long de la maladie ainsi que pendant le suivi. Il s'agit par exemple de médicaments contre la douleur, contre la fatigue, contre la dénutrition, contre les effets indésirables des médicaments anticancéreux mais aussi des moyens d'aide contre les difficultés sociales et les souffrances physiques ressenties par les patients suite à des modifications corporelles. Ils peuvent également être un accompagnement de fin de vie. Les soins de support sont associés aux soins spécifiques mis en place pour lutter contre le cancer (chimiothérapies, radiothérapies, hormonothérapies) et sont indissociables d'une prise en charge de qualité. Ils sont pour la quasi-totalité disponibles en pharmacie d'officine [310]. Ces soins de support peuvent être prescrits par les spécialistes mais aussi par les médecins traitants et se révèlent être un accompagnement essentiel pour les patients. Ils sont réalisés à domicile, le plus souvent par les patients eux-mêmes. Cependant, les professionnels de santé libéraux ont un rôle principal dans la prise en charge à domicile (médecin traitant, assistant de service social, infirmier libéral, pharmacien d'officine, diététicien, médecin de la douleur, kinésithérapeute,

psychologue, socio-esthéticienne...), notamment dans la prise en charge de la douleur. En particulier, les infirmiers sont les plus présents aux côtés des patients, parfois quotidiennement. Au besoin, ils peuvent prévenir le médecin traitant d'un éventuel besoin d'ajustement de posologie ou modification de traitement. Différentes structures permettent aux patients de recevoir leurs traitements chez eux. Cependant, pour qu'ils bénéficient des mêmes conditions de qualité et de sécurité qu'à l'hôpital, il faut que l'équipe médicale qui les prend en charge à domicile soit clairement informée du traitement et des conditions dans lesquelles ils doivent le recevoir. La communication entre les professionnels de santé hospitaliers et libéraux est primordiale, l'administration des traitements et l'élimination des déchets qui en découlent doivent être prévues [35].

III.4.2.5 Suivi de cancer du sein après le traitement :

Le suivi après le traitement du cancer du sein est une composante importante des soins apportés aux personnes atteintes. Les spécialistes (oncologues et chirurgiens) et le médecin traitant se partagent souvent cette responsabilité, ils décident quel suivi répond en fonction des besoins de la patiente. Le risque de réapparition (récidive) du cancer du sein est plus élevé au cours des cinq premières années qui suivent le traitement, donc un suivi étroit est nécessaire durant cette période. Les femmes ayant reçu un diagnostic de cancer du sein risquent également davantage d'avoir un cancer à l'autre sein, ainsi qu'un cancer du côlon, de l'ovaire et de l'utérus [173]. Les objectifs de suivi sont de déceler les récidives locales ou à distance et la survenue d'un nouveau cancer du sein controlatéral, rechercher et prendre en charge les complications tardives liées aux traitements et les séquelles, organiser les soins de support nécessaires et faciliter la réinsertion socioprofessionnelle [283]. Le suivi doit être régulier et prolongé sur plusieurs années. En règle générale, il repose sur :

- Une consultation tous les 6 mois pendant 5 ans, et ensuite une fois par an à vie.
- La réalisation tous les ans d'une mammographie éventuellement associée à une échographie mammaire [311].
- Pour les patientes traitées par tamoxifène, une échographie pelvienne annuelle est nécessaire du fait du risque de cancer de l'endomètre [283].

Il faut consulter le médecin devant tout une perte de poids inexplicquée, une fatigue qui s'intensifie avec le temps, une enflure (lymphœdème) de la main ou du bras du même côté du corps que la tumeur, un mal de tête qui ne disparaît pas, des engourdissements ou des

picotements dans les mains ou les pieds, des saignements vaginaux légers ou importants, un essoufflement, une nouvelle douleur ou une douleur qui s'aggrave, en particulier à la jambe, à la hanche ou au dos ou une toux qui ne disparaît pas [173].

III.4.2.6 Prise en charge des effets indésirables :

Tableau 3 : Les effets secondaires des molécules de la chimiothérapie néo-adjuvante et adjuvante.

EFFETS SECONDAIRES	RISQUE	PREVENTION
Nausées et vomissements grade IV	Risque élevé avec l'Epirubicine et Trastuzumab.	Par des anti-vomitifs à prendre systématiquement avant et après le traitement de chimiothérapie [314].
Alopécie grade III	Risque élevé avec l'Epirubicine et le Docetaxel.	Par le port d'un casque réfrigérant pendant la chimiothérapie (prévention partielle) [177].
Mucite grade III	Risque élevée avec presque toutes les molécules, à des degrés variable.	Par des bains de bouche réguliers en prévention et une bonne hygiène buccodentaire [178].
Prise de poids	Fréquente avec toutes les molécules de la chimiothérapie : tendance globale à une prise de 2-3 kg en moyenne. Avec le Docetaxel : possibilités d'œdèmes des membres inférieurs.	Par une surveillance de l'équilibre alimentaire. Les œdèmes régressent spontanément ou avec l'aide d'un traitement corticoïde préventif [182].
Toxicité cutanée grade III	Risque élevé avec le Docetaxel et Trastuzumab.	En évitant l'exposition solaire, boire beaucoup d'eau. Consultation médicale pour un traitement local [313].

Arthralgie et douleurs musculaires	Fréquentes avec le Docetaxel (2 à 7 jours après le traitement).	Par des antalgiques [180].
Diarrhée	Fréquente avec le Docetaxel (la deuxième semaine) et Trastuzumab.	Par un traitement anti-diarrhéique [314].
Constipation	Fréquente avec Docetaxel les premiers jours après la chimiothérapie.	Par une hygiène de vie adéquate (alimentation, hydratation, activité physique) et un traitement préventif (la constipation peut favoriser une crise hémorroïdaire) [314].
Asthénie	Fréquente avec le Docetaxel et Trastuzumab.	Par apport des fortifiants et des multivitamines [312].
Maux de tête	Possibles avec la plupart des molécules.	Par des antalgiques [184].
Hématome et œdème et infection de la plaie	Surviennt après la chirurgie.	Utilisation d'une poche de glace sur la zone opérée. Insérer des drains dans la plaie pour évacuer l'excès de liquide [312].
Irritation de l'œsophage	Possibles avec la plupart des molécules.	Prendre des médicaments qui diminuent l'acidité de l'estomac, appelés inhibiteurs de pompe à protons (IPP), associés à des pansements digestifs [314].
Lymphœdème	Fréquent avec la chirurgie.	Utilisation d'un drainage lymphatique manuel [175].
Irritation de l'œsophage	Possibles avec la plupart des molécules.	Prendre des médicaments qui diminuent l'acidité de l'estomac, appelés

		inhibiteurs de pompe à protons (IPP), associés à des pansements digestifs [314].
Peau de la région du corps irradiée et syndrome main-pied	Fréquent avec la chimiothérapie	Eviter de mettre des produits alcoolisés (parfums, lotions, déodorants) ou des crèmes grasses sur la zone traitée avant la séance, elles. D'éviter les vêtements serrés et préférer les habits larges et doux au contact de la peau (coton, soie). D'utiliser des savons sur gras pour la toilette de la zone traitée [313].
Paresthésies ou troubles neuropathiques périphériques	Surviennent après une chimiothérapie.	Prescription des antidépresseurs, les anticonvulsifs tels que la gabapentine et les analgésiques tels que les analgésiques opioïdes ou la lidocaïne. Ou une aide à la rééducation : par la physiothérapie qui donne des exercices pour améliorer la force, l'amplitude de mouvement et l'équilibre [179].
Sécheresse vaginale et troubles sexuels	Après la radiothérapie	Il est possible de soigner une sécheresse intime avec des lubrifiants sous la forme de gel ou d'ovule [181].
Insomnies	Surviennent après une	Prescription des

hormonothérapie.

benzodiazépines ou apparentés, antidépresseurs, neuroleptiques ou antipsychotiques). Ou des moyens non médicamenteux tels que les thérapies cognitivo-comportementales, la relaxation, mieux tolérées et souvent mieux acceptées par les patients [183].

Perte d'appétit

Survient avec la plupart des traitements.

Il est possible de pratiquer un exercice physique modéré comme la marche, qui peut ouvrir l'appétit, de rincer régulièrement la bouche : une boisson gazeuse acidulée peut aider à mieux apprécier les aliments, et, si possible, d'éloigner le temps du repas de celui des traitements [182].

CHAPITRE IV : SUIVI DES PATIENTS ATTEINT DU CANCER DU SEIN EN MILIEU HOSPITALIER

IV.1 OBJECTIF :

Cette étude a pour but d'identifier les circonstances de découverte, les facteurs de risques, les symptômes et les facteurs de pronostiques des patients atteints du cancer du sein et d'évaluer le statut de leurs tumeurs et leurs évolutions. Ainsi d'étudier quel type de traitement adapté tout au long de la prise en charge et la possibilité de survenu d'effets indésirables ou de risques éventuels liées aux différents traitements anticancéreux mis en place.

Deux exemples de suivi des patients (une femme et un homme) atteints du cancer du sein expliquent la prise en charge de cette maladie en milieu hospitalier.

IV.2 CAS D'UNE FEMME ATTEINTE DU CANCER DU SEIN

IV.2.1 PROFIL PHYSIOLOGIQUE :

Madame A.Djamila âgée de 44 ans, elle est mariée et a 4 enfants vivants, elle est d'origine de Bouira demeurent à Blida, elle est sans profession. Elle était adressée au service d'oncologie du centre en lutte contre le cancer (CAC) de Blida le 23 novembre 2021 pour une prise en charge d'un néoplasie mammaire du sein droit.

IV.2.2 PROFIL PATHOLOGIQUE :

Le début de la symptomatologie semble remonter à un an (novembre 2020), marqué par la découverte d'un nodule mammaire droit à l'autopalpation à la maison, motivant la patiente à consulter chez un médecin qui a confirmé la présence d'une anomalie au niveau du sein droit.

Cette femme n'a pas d'antécédent du cancer du sein, ni d'antécédent familiale du cancer du sein ou de l'ovaire, ce qui exclut la possibilité du caractère héréditaire du cancer du sein.

Un entretien avec la patiente nous a permis de chercher les facteurs de risques qui ont pu déclencher cette maladie chez cette femme.

Les facteurs de risques du cancer du sein sont :

- **Le sexe :** le fait d'être une femme augmente le risque d'apparition du cancer du sein.
- **L'âge :** le pourcentage des femmes qu'elles ont moins de 50 ans et qui sont atteintes d'un cancer du sein est faible (20%) par rapport aux femmes âgées.

- **L'hérédité** : la patiente n'a pas d'antécédent familiale du cancer du sein ni du cancer de l'ovaire, le médecin ne l'a pas donc orienté vers une consultation d'oncogénétique ; tandis que sa tante maternelle a décédé par une néoplasie gastrique à l'âge de 80 ans, ainsi que son oncle maternel a décédé par la même maladie à l'âge de 50 ans
- **Des antécédents personnels du cancer du sein** : la patiente n'a pas d'antécédent personnels des maladies bénignes du sein ou du cancer du sein.
- **La période de fertilité** : cette patiente a eu ses premières règles à l'âge du 17 ans, donc elle n'a pas une puberté précoce qui augmente le risque d'apparition du cancer du sein, elle n'est pas ménopausée et elle a un cycle menstruel régulier.
- **Grossesses et accouchements** : elle est mariée à l'âge de 23 ans, elle a fait G₄P₄ (4 grossesses et 4 accouchements) dont la première grossesse était à l'âge de 24 ans (avant 30 ans) ce qui diminue le risque du développement du cancer du sein.
- **L'allaitement** : la période d'allaitement est de 5 ans (une durée totale de ses 4 enfants) ce qui présente un risque réduit de 33%, par rapport à celles qui n'ont jamais allaité, une diminution significative du risque de cancer du sein de plus de 4 % a été rapportée pour chaque période d'allaitement de 12 mois.
- **La prise de pilule contraceptive** : elle prend des contraceptifs oraux pendant 12 ans, ce qui augmente le risque de cancer du sein.
- **L'obésité** : cette patiente pèse 72 kg pour 1 mètre 63. Son indice de masse corporelle (IMC) est de 27.1, elle est donc en surpoids et elle ne pratique pas non plus d'activité physique (considéré comme un facteur de risque après la ménopause).
- **Consommation d'alcool** : elle n'a jamais pris d'alcool.
- **Le tabac** : elle ne fume pas et elle n'est pas exposée au risque de tabac passif.
- **Stress** : cette patiente est stressée durant sa vie quotidienne, elle a un syndrome dépressif et elle est sous traitement anxiolytique (KIETYL : bromazepam), et antidépresseur (CLONAPRIME : clomipramine).
- **Actes chirurgicaux** : elle était opérée en 1994 pour un kyste hydatique au niveau du foie.
- **Mauvaises habitudes alimentaires** : elle suit un régime alimentaire non équilibré. Elle préfère du Fastfood et consomme des viennoiseries de temps en temps.

Le tableau suivant met en évidence les facteurs de risques qui ont pu contribuer à l'apparition d'un cancer du sein chez cette femme :

Tableau 4 : Les facteurs de risque du cancer du sein présent chez la patiente.

FACTEURS DE RISQUE	PRÉSENCE OU ABSENCE DU RISQUE
Sexe (femme)	Présence
Age (44 ans)	Présence
Hérédité	Absence
Antécédents personnels	Absence
Période de fertilité	Absence
Grossesses et accouchements	Absence
Allaitement	Absence
Prise de pilule contraceptive	Présence
Obésité	Absence
Consommation d'alcool	Absence
Tabac	Absence
Stress	Présence
Mauvaises habitudes alimentaires	Présence

Ainsi, cette patiente présente 5 facteurs de risque qui peuvent être responsable de l'apparition d'un cancer du sein. Cependant, il ne faut pas négliger non plus que ce n'est pas forcément à cause de ces facteurs de risques que cette femme est touchée par cette maladie car il y a plusieurs femmes dans le monde qui présentent plus de facteurs de risque et qui ne seront jamais touchés par un cancer du sein. Inversement, il est possible qu'une personne n'ayant aucun facteur de risque et soit atteinte de ce cancer.

IV.2.3 HISTOIRE DE LA MALADIE :

En novembre 2020, la patiente a consulté un médecin généraliste après la découverte d'un nodule mammaire droit suite à l'autopalpation à la maison, qui l'orient vers une oncologue. Il n'y a pas d'anomalies au niveau du mamelon, pas de rougeur au niveau du sein. Cependant, suite à la palpation l'oncologue ressent une masse au niveau du quadrant inféro-interne (QII) du sein droit, d'où la demande d'une mammographie avec une cytoponction :

IV.2.3.1 Compte rendu de la mammographie: 25 novembre 2020

- **La mammographie bilatérale objective :** montre des seins peu denses type B de l'ACR avec la présence des calcifications linéaires de type canalaire comble sub-totalement le quadrant inféro-interne (QII) du sein droit. La peau est uniformément

fine et régulière avec des prolongements axillaires siègent à droite de ganglions à centre clair.

- **L'exploration des glandes mammaires réalisée par la sonde superficielle montre :** multiples micro calcifications intra canalaire au niveau de QII sans masse décelable, deux nodules droits partiellement calcifiés de forme ovale bien limitée de grand axe horizontal au niveau du QII (20.5x7.5 mm) et quadrant médulo-interne (QMI) du sein droit (6x4mm) et un kyste simple du quadrant médulo-externe (QME) droit (08x06mm) avec absence d'anomalies des canaux galactophorique, un tissu cutané fin et régulier et des creux axillaires siègent de ganglions à centre échogène (inflammatoire).
- **Conclusion :**

Un large foyer de microcalcifications linéaire (type canalaire) du QII droit d'allure suspecte classé BIRADS IV de l'ACR avec deux nodules d'allure bénigne (intérêt d'une cytoponction) et un kyste du sein droit, le sein gauche est sans anomalie classé BIRADS I.

IV.2.3.2 Compte rendu de cytoponction : 26 novembre 2020

La cytoponction écho guidée a intéressé deux nodules mammaires droits de 6 et 20.6 mm montrant l'aspect d'une cytologie **bénigne** en faveur d'une ectasie canalaire enflammée et absence des signes de malignité.

En janvier 2021, la patiente a palpé un deuxième nodule mammaire droit motivant sa consultation où une échographie mammaire et une micro biopsie (examen anatomopathologique) ont été demandées confirmant le diagnostique.

IV.2.3.3 BILAN INITIAL :

Il est nécessaire pour préciser le type histologique, le stade et l'agressivité du cancer du sein, et nécessite une :

IV.2.3.3.1 ECHOGRAPHIE MAMMAIRE :

- **Compte rendu de l'échographie mammaire : 20 février 2021**

L'exploration échographique montre des multiples microkystes dystrophiques bilatéraux dont le plus volumineux mesure à droite 6.6x6 mm (quadrant médulo-externe QME) et 3.5 à gauche (quadrant super-externe QSE). Mise en évidence de multiples micros calcifications intra canalaire du sein droit dont la plus volumineuse mesure 8.7 mm de siège retro aréolaire séquellaire d'une galactophorite, absence de mise en évidence d'anomalies focales tissulaires suspectes ou atténuantes et absence d'ectasie des canaux lactifère et d'adénomégalie axillaire.

- **Conclusion :**

Dystrophie micro kystique mammaire bilatérale, macro calcifications intra canalaire séquellaire d'une galactophorite et absence de lésions tissulaire suspecte de malignité ou atténuante des deux seins.

- **Compte rendu d'échographie mammaire : 27 novembre 2021 :**

L'exploration échographique réalisée montre :

Sein droit : un nodule hypoéchogène au contour irrégulier grand axe vertical du quadrant supéro-interne (QSI) mesurant 9x4.5 mm contient une macro calcification centrale sans atténuation acoustique postérieure et une ectasie des canaux galactophorique retro aréolaires contiennent des macros calcifications.

Sein gauche : microkyste dystrophique du quadrant supéro-externe (QSE) mesurant 2.9 mm et pas de lésion mammaire atténuante suspecte et absence d'adénomégalies axillaires.

- **Conclusion :**

Nodule calcifié au centre de nature indéterminées du quadrant super-inferieure (QSI) droit classé BIRADS-4B (intérêt d'une micro biopsie), avec des macros calcification intra-canalaire rétro aréolaires droites séquellaires de galactophorite.

IV.2.3.3.2 MICRPBIOPSIE ET LECTURE ANATOMOPATHOLOGIQUE : 31 octobre 2021 :

Macroscopie : 07 carottes biopsique dont la taille varie de 10 à 17 mm.

Microscopie : l'analyse histologique montre un parenchyme mammaire siège d'une prolifération tumorale carcinomateuse, réalisant l'aspect **d'un carcinome infiltrant de type non spécifique (canalaire), de grade III du SBR**. Le stroma est fibreux de moyenne abondance. Les tils sont estimés à 30%, présence d'embolies vasculaires péri-tumorale (EV+), présence d'une composante in situ estimée à 10 %, de haut grade et calcifiée et présence de calcifications.

IV.2.3.3.3 Etude immunohistochimique : 31 octobre 2021

Cette étude a montré la présence des :

Récepteurs aux œstrogènes (RE) : expression nucléaire intense de 100 % des cellules carcinomateuse Score 8.

Récepteurs à la progestérone (RP) : expression nucléaire intense de 100% de cellules carcinomateuse Score 8.

HER₂ : score3+ : expression membranaire intense et complète de 100% des cellules.

Ki₆₇ : 60% des cellules carcinomateuses sont engagées dans le cycle cellulaire (le Ki₆₇ est un antigène exprimé pendant la division cellulaire, son pourcentage indique le pourcentage de cellules en cours de division au moment du dosage. La valeur du Ki₆₇ a un intérêt pronostique, un taux élevé étant le témoin d'une agressivité tumorale importante et donc d'une sensibilité importante à la chimiothérapie. De plus, cet index constitue un facteur pronostique indépendant dans les cancers du sein RE₊ de l'agressivité de la tumeur).

- **Conclusion :**

Il s'agit d'une métastase d'un carcinome canalaire (non spécifique) infiltrant (CINOS) SBR III, EV₍₊₎, luminal HER₂₍₊₎.

IV.2.3.4 BILAN D'EXTENSION :

Il est réalisé pour chercher la migration des cellules cancéreuses vers d'autres parties du corps éloignées de sein malade et formation des métastases. C'est un ensemble d'exams dont les résultats permettent aux équipes soignantes de mettre en place une stratégie thérapeutique adaptée, il s'agit essentiellement d'un :

IV.2.3.4.1 TDM (TOMO-DENSITO-METRIE) THORACO-ABDOMINO-PELVIENNE : 16 novembre 2021 :

Examen réalisé avec injection du produit de contraste iodé sur scanner multi-barrettes montre une absence de localisation secondaires parenchymateuses pulmonaires et hépatiques.

IV.2.3.4.2 SCINTIGRAPHIE OSSEUSE : 18 novembre 2021 :

L'examen scintigraphique n'a pas mis en évidence d'anomalies de fixation significatives, sur l'ensemble du squelette exploré, susceptible d'évoquer l'existence de localisations osseuses secondaires.

- **Conclusion :**

Bilan d'extension négatif, notamment absence de localisations secondaires parenchymateuses pulmonaires, hépatiques ou osseuses décelables.

IV.2.4 TRAITEMENT DE LA PATIENTE :

D'après les résultats du bilan initial et du bilan d'extension, le médecin oncologue a décidé de commencer les cures de la chimiothérapie néo-adjuvante :

Le 23 novembre 2021, la patiente s'est présentée au niveau du service d'oncologie pour une consultation, elle était consciente, coopérante, en bon état générale (BEG), avec une bonne coloration cutanéomuqueuses (BCCM) et une performance statut (PS)=01 (selon l'OMS).

EXAMEN SEINOLOGIQUE :

Montre la présence d'un nodule au niveau du QMS droit de 2 cm de diamètre, dure et mobile, sans signes inflammatoires.

EXAMEN LYMPHOGLANGLIONNAIRE :

Montre la présence d'une adénopathie axillaire homolatérale de 1.5 cm de diamètre, dure et mobile.

CONDUITE A TENIR (CAT) :

Le médecin a donné un rendez-vous pour une chimiothérapie **néoadjuvante** : type **3EC / 3TH** (E : Epirubicine, C : Cyclophosphamide, TH :Trastuzumab) dont le but est de diminuer la taille de la tumeur avant la chirurgie, mais il faut faire un bilan pré-chimiothérapie qui est constitué d'un bilan biologique avec dosage de l'antigène tumorale₁₅₋₃ (Cancer Antigène₁₅₋₃ : CA₁₅₋₃), un bilan cardiaque, un courrier adressé à la chirurgie et un autre à la radiothérapie. Ainsi, il est obligatoire pour la patiente d'utiliser un dispositif intra-utérine (DIU) pour éviter une grossesse au cours du traitement.

IV.2.4.1 CHIMIOOTHERAPIE NÉO-ADJUVANTE :

La chimiothérapie néo-adjuvante type **3EC/3TH** (voir tableau 02) pour un CINOS du sein droit classé T₁N₁M₀ luminal HER₂(+) dont :

- ✓ T₁ : Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension ;
- ✓ N₁ : Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ;
- ✓ M₀ : Absence de métastase à distance.

Consiste à réaliser 6 cures successives avec un intervalle de 20 à 25 jours, les trois premières cures par 180mg de l'épirubicine et 900mg de cyclophosphamide.

Avant de commencer la première (C₁) de la chimiothérapie néo-adjuvante il faut contrôler les résultats du bilan pré-chimiothérapie :

Bilan cardiaque : l'échographie cardiaque et l'électro-cardio-gramme (ECG) ont montré une fonction, une fréquence et un rythme cardiaque normal avec une fraction d'éjection de 70% (FE=70 %).

Bilan biologique : les paramètres biologiques sont normaux.

Dosage de CA_{15.3} : réalisée en décembre 2021, le CA_{15.3}=10.08 U/ml (dose normale : CA_{15.3} inférieur à 25 U/ml).

Sérologie : la patiente est saine et ne présente aucun virus (le virus de l'immunodéficience humaine (HIV) : (-), virus de l'hépatite C (HCV) : (-), l'antigène de surface du virus de l'hépatite C (HBs) : (-)).

Examen du jour :

Patiente consciente, coopérante, BEG, BCCM et PS=01.

Examen seinologique et lympho-ganglionnaire sont inchangée.

Vu que les examens précédents sont favorisants pour le début du traitement, le commencement de la C₁ de la chimiothérapie type 3EC/3TH est accordé, dont les dates des cures sont les suivants :

- ❖ *1^{ère} cure C₁ : 01/12/2021*
- ❖ *2^{ème} cure C₂ : 22/12/2021*
- ❖ *3^{ème} cure C₃ : 18/01/2022*

À chaque inter-cure, la patiente avait un rendez-vous avec l'oncologue pour la cure suivante et discuter le traitement et les effets secondaires de l'Epirubicine et le Cyclophosphamide et il demande de refaire le bilan biologique plus un traitement symptomatologique en cas des effets indésirables après chaque cure.

Après la C₃ la masse palpable au niveau du sein droit a disparu et elle n'est plus ressentie au cours de palpation.

- ❖ *4^{ème} cure C₄ : 08/02/2022*

Après les trois premières cures, la patiente avait des nausées et des vomissements grade IV, alopecie grade III et une mucite grade III, constipation et diarrhée grade I, douleurs

musculaires, avec diminution de certains paramètres biologiques d'où la prescription du Dompéridone pour les nausées et les vomissements et Lopéramide pour la diarrhée, des antalgiques de palier III et bains de bouche (Bicarbonate à 1.4% + Méthylprednisolone 120 mg + Aspégic 1000 mg) trois fois par jour pour les mucites.

La C₄ de la chimiothérapie **néo-adjuvante** type 3EC/3TH est au même temps la C₁ du Trastuzumab.

Durant l'examen du jour la patiente était consciente, coopérante, en BEG, avec une BCCM et un PS=01.

L'Examen seinologique et lympho-ganglionnaire sont inchangée.

Application de la C₄ (C₁ du Trastuzumab) avec 180 mg de Docétaxel (taxotère) et 580 mg de Trastuzumab (forte dose de charge parce que c'est la 1^{ère} dose).

❖ **5^{ème} cure C₅ (C₂) : 01/03/2022**

❖ **6^{ème} cure C₆ (C₃) : 22/03/2022**

Durant la C₅ et C₆, la patiente a reçue 140mg de Docétaxel et 400mg de Trastuzumab (dose d'entretien), elle avait une toxicité cutanée grade III, arthralgies et mucite plus une augmentation de plusieurs paramètres biologiques d'où la prescription d'une crème hydratante pour la toxicité cutanée et des bains de bouche pour la mucite.

Le tableau suivant résume les cures de la chimiothérapie néo-adjuvante et les molécules utilisées avec les doses :

Tableau 5 : Résumer des cures de chimiothérapie néo-adjuvante.

CURE	DATE	MEDICAMENTS	DOSE (mg)
C ₁	01/12/2021	Epirubicine	180
		Cyclophosphamide	900
C ₂	22/12/2021	Epirubicine	180
		Cyclophosphamide	900
C ₃	18/01/2022	Epirubicine	180
		Cyclophosphamide	900
C ₄ (C ₁ de trastuzumab)	08/02/2022	Docetaxel	180
		Trastuzumab	580
C ₅ (C ₂ de	01/03/2022	Docetaxel	140

trastuzumab)		Trastuzumab	400
C ₆ (C ₃ de	22/03/2022	Docetaxel	140
trastuzumab)		Trastuzumab	400

IV.2.4.2 CHIRURGIE (mastectomie + curage ganglionnaire) : 05 mai 2022

La patiente a subi une mastectomie du sein droit après avoir reçue 6 cures de chimiothérapie néo-adjuvante type **3EC/3TH**, plus un curage ganglionnaire dont le but est d'enlever toutes les cellules cancéreuses qui auraient pu propager jusqu'aux ganglions lymphatiques et ainsi de réduire le risque de récurrence de la maladie et permet aussi de contribuer au choix des traitements complémentaires à la chirurgie.

✓ **Compte rendu anatomopathologique : 02 juin 2022.**

Etude macroscopique :

Montre une pièce de mastectomie droite non orientée de : (18x16x2) cm, recouverte d'un lambeau cutané de (12x9) cm, centrée par un mamelon souple non rétracté, au dos le fascia est présent. Le curage adressé à part mesure (6x4) cm, avec présence d'un placard fibreux cicatriciel sans lésions macroscopiquement visibles de (10x2x08) cm.

Etude microscopique :

L'étude microscopique des multiples prélèvements effectués montre un parenchyme mammaire mastosique sans reliquat tumoral et sans cellules tumorales viables donc l'effet thérapeutique est total. Absence d'embolies vasculaires et la plaque péri aréolaire est saine que la peau.

Le curage ganglionnaire a permis de retirer 10 ganglions tous en adénites réactionnelle avec effet thérapeutique.

Conclusion : pièce de mastectomie curage gauche **sans reliquat tumoral classé T_AN_A selon la classification de Sataloff.**

D'après le résultat anatomopathologique de la pièce de mastectomie, le médecin oncologue a décidé de commencer directement les cures de la chimiothérapie adjuvante au lieu de faire des séances de la radiothérapie.

IV.2.4.3 CHIMIOTHÉRAPIE ADJUVANTE :

Elle est indiquée notamment lorsque les examens cliniques et anatomopathologiques laissent à penser que le risque de récurrence est important, pour cela, la patiente a reçu plusieurs cures de chimiothérapie adjuvante utilisant principalement le Trastuzumab, sachant que la C4, C5 et C6 de la chimiothérapie néo-adjuvante étaient la C1, C2 et C3 de Trastuzumab, donc elle va continuer la C4 de Trastuzumab de la chimiothérapie adjuvante.

❖ *4^{ème} cure C₄ : 06/06/2022*

600mg de Trastuzumab (dose de charge) car c'est la première dose après la mastectomie, associée d'une hormonothérapie par le Tamoxifène + Décapeptyl.

❖ *5^{ème} cure C₅ : 27/06/2022*

❖ *6^{ème} cure C₆ : 18/07/2022*

Durant la C₅ et C₆ la patiente était traitée par 450mg du Trastuzumab (dose d'entretien).

❖ *7^{ème} cure C₇ : 20/10/2022*

La patiente a pris du poids 75 kg (72 kg au début de la chimiothérapie), durant C₇, la dose était de 600mg du Trastuzumab. Pour toutes les cures qui vont suivre le médecin oncologue a décidé de donner 450 mg du Trastuzumab selon le tableau suivant :

Tableau 6 : Cures de la chimiothérapie adjuvante.

CURE	DATE	MEDICAMENT	DOSE (mg)
C ₄	06/06/2022	Trastuzumab	600
C ₅	27/06/2022	Trastuzumab	450
C ₆	18/07/2022	Trastuzumab	450
C ₇	20/10/2022	Trastuzumab	600
C ₈	10/11/2022	Trastuzumab	450
C ₉	01/12/2022	Trastuzumab	450
C ₁₀	22/12/2022	Trastuzumab	450
C ₁₁	20/01/2023	Trastuzumab	450
C ₁₂	09/02/2023	Trastuzumab	450
C ₁₃	02/03/2023	Trastuzumab	450
C ₁₄	23/03/2023	Trastuzumab	450
C ₁₅	12/04/2023	Trastuzumab	450
C ₁₆	04/05/2023	Trastuzumab	450

Par ailleurs, il restent encore d'autres cures de chimiothérapies adjuvante programées, puis la patiente va passer au traitement hormonal (Tamoxifene en comprimés) pendant dix ans pour éviter le risque de récives.

LE COMBAT EMOTIONNEL DE LA PATIENTE DURANT LE TRAITEMENT :

Une rencontre avec la patiente nous a permis de savoir comment elle a su gérer ses émotions quand elle a découvert sa maladie et durant toute la durée du traitement, elle a témoigné :

« Mon histoire avec le cancer du sein a commencé un mois avant le nouvel an, un jour suite à une autopalpation à la maison, j'ai senti une petite boule au niveau de mon sein droit, une semaine après j'ai consulté un médecin généraliste qui m'a prescrit une mammographie avec une cytoponction. D'après les résultats, il m'a dit que j'avais un kyste mammaire inoffensif, en ce moment-là moi je n'étais pas trop inquiète, le médecin m'a rien prescrit comme traitement mais il m'a conseillé d'éviter le stress.

Deux mois après, j'ai refait une autopalpation à la maison et j'ai ressenti l'apparition d'une deuxième boule, le lendemain, je suis allé à nouveau avec mon mari chez un médecin spécialiste qui m'a demandé une échographie mammaire et une biopsie.

Moi je n'avais aucun antécédent de cancer du sein dans ma famille et pourtant... 44 ans, cancer du sein !

L'annonce de mon cancer du sein est tombée comme une bombe, je n'aurais jamais pensé être touchée par cette maladie, c'est se sentir extrêmement seule par moment même si l'on est bien entourée, DIEU merci, je n'étais pas seule dans ce calvaire, au début j'ai décidé de ne pas le dire à ma famille mais ensuite je leurs ai dit, ils étaient sous le choc et ils avaient peur de me perdre.

Le médecin oncologue m'a orienté vers le service d'oncologie du centre de lutte contre le cancer (CAC) de Blida. J'ai consulté chez une oncologue, qui a étudié mon cas d'après mon dossier médical et elle m'a posé quelques questions par rapport à la prise de la pilule contraceptive, nombre d'accouchement, période d'allaitement... elle m'a rassuré sur ma situation et m'a demandé de faire une autre mammographie et d'autres examens complémentaires pour préciser le stade de ma maladie...

La chimiothérapie...

J'ai vécu ma première chimio comme un tunnel dont la sortie était la fin du traitement, et l'enjeu, la guérison. Ma première cure était très dure, je me souviens de mon premier choc physique, après le

début de la chimiothérapie, quand j'ai découvert tout le bas de mon visage affaissé, sec, couvert de rides, je me suis senti très fatiguée, épuisée comme jamais. Pendant les cures de chimiothérapie, c'est haut-le-cœur, nausée, fatigue, je passe une semaine au lit, alors les deux semaines de pause entre les cures, quand je me sens mieux, j'ai envie de bouger et je m'occupe de mes enfants... je suis active, dès la deuxième cure, mes cheveux ont commencé à tomber sur mon coussin, c'était le moment le plus difficile que je redoutais tellement, j'ai calculé au bout de combien du temps ils allaient repousser. J'étais toujours dans l'après, j'ai commencé à cacher mes cheveux pour éviter toute autre personne de les voir surtout mon mari et mes enfants.

Le 05 mai 2022, le jour de ma chirurgie mammaire...

Je n'ai pas dormi toute la nuit, je ne pouvais pas imaginer mon nouveau corps, le chirurgien m'a fait une ablation totale du sein droit. Quand on m'a enlevé le pansement, j'ai eu du mépris : ce n'était pas moi, ce n'était pas mon corps. Pendant plusieurs jours, j'ai juste passé un gant de toilette sous mon T-shirt pour ne pas voir mon buste. Puis je me suis relevée. J'ai acheté des soutiens-gorge renforcés dans lesquels je mets un bout de tissu

Continuation des cures de la chimiothérapie...

Un mois après, j'ai recommencé mes cures de la chimiothérapie, pour éviter toute récurrence, qui était ma plus grande peur, la souffrance recommence et je suis encore sous... !

J'ai certainement vécu la période la plus traumatisante de toute mon existence durant ces deux dernières années. Si je devais conserver un seul mot pour définir les derniers mois, cela serait certainement un **“combat”** ».

IV.3 CAS D'UN HOMME ATTEINT DU CANCER DU SEIN

IV.3.1 PROFIL PHYSIOLOGIQUE :

Monsieur “Amar” âgé de 53 ans, père de 3 enfants vivants, originaire de Ghilizane, sans profession, adressé au service d'oncologie du centre de lutte contre le cancer (CAC) de Blida pour une prise en charge d'une néoplasie mammaire du sein gauche.

IV.3.2 PROFIL PATHOLOGIQUE :

Le début de la symptomatologie semble remonter à 6 mois avant (janvier 2021) marqué par une augmentation du volume de la glande mammaire gauche motivant le patient à consulter chez un médecin qui lui a demandé de faire une échographie mammaire complétée par une biopsie mammaire revenant en faveur du diagnostic.

Un entretien avec le patient nous a permis de chercher les facteurs de risques qui ont pu déclencher cette maladie chez lui :

- **Le sexe** : homme, ce qui diminue la possibilité d'une atteinte par cancer du sein mais ne l'exclut pas.
- **L'âge** : un risque moyen d'apparition.
- **L'hérédité** : ce patient n'a pas d'antécédent familiale du cancer du sein ni d'autres types du cancer, sachant que sa tante paternelle a décédé par un néoplasie rénal à l'âge de 75 ans.
- **Des antécédents personnels du cancer du sein** : ce patient avait déjà antécédent d'une néoplasie mammaire droite traitée en 2010.
- **L'obésité** : il pèse 105 kg pour 1 mètre 80 cm, son IMC (indice de masse corporelle) est de 32.40, il est donc obèse et il ne pratique pas une activité physique.
- **Consommation d'alcool** : il ne prend jamais d'alcool.
- **Le tabac** : il ne fume pas mais il est exposé au risque de tabac passif, absence de tabac à chiquer.
- **Stress** : cet homme est presque toujours sous stress.
- **Traitements médicaux** : ce patient est déjà sous traitement de dysthyroïdie depuis 4 ans.
- **Actes chirurgicaux** : il s'est fait opérer pour une appendicectomie en 1987 et une fistule anale en 2015
- **Mauvaises habitudes alimentaires** : il consomme souvent du fast-food avec un régime alimentaire non équilibré.

Le tableau suivant résume ses facteurs de risque :

Tableau 7 : Les facteurs de risque du cancer du sein présent chez ce patient.

FACTEURS DE RISQUE	PRÉSENCE OU ABSENCE DE RISQUE
Sexe (homme)	Absence
Age (53 ans)	Présence
Hérédité	Absence
Antécédents personnels	Présence
Obésité	Présence

Consommation d'alcool	Absence
Tabac	Absence
Stress	Présence
Mauvaises habitudes alimentaires	Présence

Ce patient présente 5 facteurs de risque qui peuvent être responsable de l'apparition de cette maladie. Une personne qui possède un ou plusieurs facteurs de risque peut ne jamais développer du cancer du sein, inversement, il est possible qu'une personne n'ayant aucun facteur de risque soit atteinte de ce cancer.

IV.3.3 HISTOIRE DE LA MALADIE :

Le 22 juin 2021, le patient a consulté chez un médecin oncologue du service d'oncologie suite à une augmentation de volume de la glande mammaire gauche, sachant que le patient était déjà traité et opéré en 2010 pour une néoplasie mammaire droite, ayant bénéficié d'une mastectomie et curage ganglionnaire suivi d'une radiothérapie, donc il a une rechute controlatérale après 10 ans, d'où la demande d'une échographie mammaire complétée par une biopsie mammaire dont les résultats sont les suivants :

IV.3.3.1 BILAN INITIAL :

IV.3.3.1.1 Compte rendu d'échographie mammaire : 19 mars 2021

Existence de deux formations nodulaires hypo échogènes plus au moins irrégulier de 10x8 mm et de 11x8 mm ACR 4 et un ganglion axillaires droit de 06x03 mm en état stationnaire au niveau de quadrant extérieure du sein gauche. Le système canalaire est non dilaté, le tissu graisseux sous-cutané à un aspect normal avec un revêtement cutané fin et absence d'adénopathies axillaires gauches.

- **Conclusion :**
 - Deux formations nodulaires mammaires gauche ACR 4
 - Ganglion axillaires droit de 06x03 mm en état stationnaire.

IV.3.3.1.2 Compte rendu de biopsie mammaire : étude anatomopathologique : 06 avril 2021

- **Etude macroscopique :** 8 carottes biopsique allant de 04 à 17 mm inclusion en totalité.
- **Etude microscopique :** l'analyse histologique montre un parenchyme mammaire siège d'un carcinome infiltrant de type non spécifique grade II de SBR modifié.

IV.3.3.1.3 Etude immunohistochimique :

Récepteurs aux œstrogènes : expression nucléaire forte de 100% de cellules carcinomateuse score 8.

Récepteurs à la progestérone : expression nucléaire modérée de 70% des cellules carcinomateuse score 7.

HER₂ : score 0

KI₆₇ : 10% des cellules carcinomateuses sont engagées dans le cycle cellulaire.

- **Conclusion :**

Il s'agit d'un carcinome infiltrant non spécifique SBR II.

IV.3.3.2 BILAN D'EXTENSION :

IV.3.3.2.1 TDM (TOMO-DENSITO-METRIE) THORACO-ABDOMINO-PELVIENNE:

13 avril 2021

Présence de deux nodules mammaires contiguës de quadrant extérieure gauche (QEG) avec deux kystes rénaux simple bilatéraux.

En conclusion, absence d'anomalies décelées.

IV.3.4 TRAITEMENT DU PATIENT :

D'après les résultats, une chirurgie non conservatrice est programmée :

IV.3.4.1 CHIRURGIE : 19 mai 2021

Le chirurgien procède a une mastectomie du sein gauche plus curage axillaire en respectant tous les éléments vasculo nerveux.

IV.3.4.1.1 Compte rendue anatomopathologique : 05.06.2021

Pièce de mastectomie gauche de (15x14x2.5) cm adressée fixée, lambeau cutanée de (11.5x3.5) cm centré par un mamelon rétracté, curage : (9.5x6) cm et au dos le fascia est présent. A la tranche de section présence d'un nodule tumorale blanchâtre et mal limité du QMI de (3x1.5x1) cm il est distant de : limite supérieure : 7cm, limite inférieure : 6cm, limite externe : 8cm, limite interne : 5cm, peau : 1.5cm. Le curage renferme 14 ganglions.

L'examen histologique objective un parenchyme mammaire siège d'un carcinome infiltrant de type non spécifique NOS de grade II de SBR.

Examen du jour :

Patient conscient coopérant avec un bon état général et bonne coloration cutanéomuqueuses.

Examen seinologiques :

Cicatrice de mastectomie bilatérale propre sans signes en faveur d'une récurrence locale.

Conduite à tenir :

Décision d'appliquer une chimiothérapie adjuvante type **3EC/3Ttx** (**E** : Epirubicine + **C** : Cyclophosphamide, **Ttx** : Docetaxel) avec demande d'un bilan biologique, cardiaque, une échographie abdomino-pelvienne, une scintigraphie osseuse avec le dosage de CA₁₅₋₃.

IV.3.4.2 CHIMIOThERAPIE ADJUVANTE :

Le patient reçu au service d'oncologie le 11 juillet 2021 la cure 1 (**C₁**) de chimiothérapie adjuvante de type 3EC/3Ttx suite à une rechute contralatérale d'une néoplasie mammaire droite traitée en 2010, qui consiste d'un carcinome infiltrant non spécifique du sein gauche opérée «mastectomie» et qui est classé p**T₂pN₁M_x** dont :

- ✓ **T₂** : 2 cm < tumeur ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension ;
- ✓ **N₁** : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ;
- ✓ **M_x** : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance ;
- ✓ **pT₂pN₁** : Correspond au stade anatomopathologique post-chirurgical du système TNM.

Bilan pré-chimiothérapie : examen cardiovasculaire et ECG réalisés et qui sont sans anomalies, pas de contre-indication d'ordre cardiovasculaire à l'anesthésie générale.

Bilan biologique normal

Dosage de CA₁₅₋₃ : 4.65 U/ml (dose normale : CA₁₅₋₃ inférieur à 25 U/ml).

Sérologie : le virus de l'immunodéficience humaine (HIV) : (-), virus de l'hépatite C (HCV) : (-), l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (HBs) : (-).

Scintigraphie osseuse: absence d'arguments scintigraphiques évocateurs de localisation osseuse secondaire.

Echographie abdomino-pelvienne : pas d'anomalie abdominale ou pelvienne décelable.

Compte rendu de telerax de face : absence d'épanchement pleurale, pas d'anomalie de la silhouette cardio-médiastinale.

Examen du jour : patient conscient coopérant avec un bon état général et bonne coloration de muqueuse.

Examen seinologiques : cicatrice de mastectomie bilatérale propre sans signes en faveur d'une récurrence locale.

D'après les résultats du bilan pré-chimiothérapie qui sont normaux, l'application de la première cure (C₁) de la chimiothérapie type 3EC/3T_{xt} est accordée en utilisant : 150mg d'Epirubicine et 1000mg du Cyclophosphamide, plus 40mg de Solumedrol injectable et 8mg de Zophren (prémédication des effets secondaires de la chimiothérapie).

Pour les deux cures qui suivent, le médecin a donné 150mg d'Epirubicine et 1000mg de Cyclophosphamide avec un intervalle de 21-25 jours, dont les dates sont les suivantes :

❖ *1^{ère} cure C₁ : 11/07/2021*

❖ *2^{ème} cure C₂ : 08/08/2021*

❖ *3^{ème} cure C₃ : 29/08/2021*

A chaque inter-cure, le patient a un rendez-vous chez le médecin oncologue pour évaluer son cas post chimiothérapie et les effets secondaires du traitement avec le traitement symptomatique, ainsi il demande un autre bilan biologique et par la suite lui donne un rendez-vous pour la cure suivante.

Après la C₂, le patient avait des nausées et une diarrhée grade II donc il a été traité par 8mg de zophren.

Après la C₃, le patient avait une alopecie grade II et une diarrhée grade I qui était traité aussi par 8mg de zophren.

Durant ses 3 cures la performance statue du patient (PS=0) selon la classification de l'OMS.

❖ *4^{ème} cure C₄ : 19/09/2021*

Patient vu ce jour pour la C₄ de chimiothérapie adjuvant type 3EC/3T_{xt} pour une néoplasie de sein gauche, C'est la C₁ de Docetaxel en faveur de 140mg, puis 150mg pour les deux cures qui suivent.

Après la C₃, le patient avait des nausées grade I, une asthénie et des vertiges.

❖ *5^{ème} cure C₅ : 10/10/2021*

❖ *6^{ème} cure C₆ : 31/10/2021*

Le patient avait des signes d'urticaire après la C₅ et C₆ donc il a reçu un traitement symptomatique (voir tableau 3).

Après avoir reçu 6 cures de chimiothérapie adjuvante, le médecin a décidé d'arrêter les cures et de commencer le traitement d'hormonothérapie par prescription de Tamoxifene en forme de

comprimés durant les dix ans qui suivent la chimiothérapie adjuvante pour éviter le risque des récurrences.

Le tableau suivant résume les dates, les molécules et les doses utilisées en chimiothérapie adjuvante :

Tableau 8 : Cures de la chimiothérapie adjuvante.

CURE	DATE	MEDICAMENTS	DOSE (mg)
C₁	11/07/2021	Epirubicine	150
		Cyclophosphamide	1000
C₂	08/08/2021	Epirubicine	150
		Cyclophosphamide	1000
C₃	29/08/2021	Epirubicine	150
		Cyclophosphamide	1000
C₄	19/09/2021	Docetaxel	140
C₅	10/10/2021	Docetaxel	150
C₆	31/10/2021	Docetaxel	150

CONCLUSION

L'évolution et l'amélioration constante de la qualité de la prise en charge et des traitements médicamenteux et non médicamenteux ont permis de diminuer la mortalité du cancer du sein en Algérie.

Cependant on constate un manque important du rôle du pharmacien ; notamment le pharmacien hospitalier, qui doit agir en accompagnant les patients tout au long de la maladie, assurer la délivrance des traitements, aider dans la prise en charge des effets indésirables et des interactions médicamenteuses et prodiguer les recommandations et les conseils hygiéno-diététiques à suivre. Également son rôle d'acteur de santé publique en assurant la promotion du dépistage en permettant l'orientation des patientes vers des structures adaptées, en participant à des actions de prévention du cancer du sein ou en délivrant des fiches conseils aux femmes concernées.

Pour cela, le métier du pharmacien hospitalier doit être développer et améliorer par la mise en œuvre de nouvelles mesures pour l'avancement des pratiques en soins et services pharmaceutiques cancérologiques en Algérie par des arrêtés déterminés par l'autorité de santé, de promouvoir le rôle du pharmacien en oncologie dans le parcours thérapeutique de la personne atteinte de cancer, de favoriser le développement d'une culture du travail en réseau par le partage des résultats, des outils, des pratiques exemplaires et des projets réalisés dans les différents territoires et enfin de proposer à la Direction générale de cancérologie des recommandations pour des pistes d'amélioration sur des sujets particuliers.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

OUVRAGES ET THESES :

- [1]- Élaboration d'un guide pédagogique pour la rédaction des questions d'anatomie des concours de résidanat et d'internat : appareil locomoteur, digestif et urogénital. Page 14. Site : <http://anatomie-fmpm.uca.ma/wp-content/uploads/2020/08/Le-sein.pdf>
- [2]-**Docteur CHENAF**A. La glande mammaire. Service d'anatomie normale chu Oran. 2019/2020. Page 02. Site : https://facmed-univ-oran.dz/ressources/fichiers_produits/fichier_produit_2173.pdf
- [3]-**Docteurs Edwige Bourstyn et Rogner Mislowski**. Embryologie et anatomie du sein. Paris. Page 13. Site : <https://centre-maladies-sein-saint-louis.org/formations/presentations/M1%202019/2%20BOURSTYN%20Edwige%20Embryologie%20et%20anatomie%20du%20sein%20normal%20.pdf>
- [4]-**Pr Ag Belarbi-Amar N**. La glande mammaire. 2019/2020. Université Oran 1. Page 04. Site : https://facmed-univ-oran.dz/ressources/fichiers_produits/fichier_produit_2179.pdf
- [5]-**Dr N-Belagoune**. La glande mammaire. 2020/2021. Batna. Page 01. Site : http://medecine.univ-batna2.dz/sites/default/files/medecine/files/la_glande_mammaire.pdf
- [6]-**Pr Geneviève PLU-BUREAU**. Physiologie du sein. Paris. Page 15. Site : <https://centre-maladies-sein-saint-louis.org/formations/presentations/M1%202019/11%20PLU%20BUREAU%20Genevieve%200%20Physiologie%20du%20sein%20en%20dehors%20de%20la%20lactation%20et%20physiologie%20de%20la%20lactation.pdf>
- [7]-**L. M. HOUDEBINE**. Contrôle hormonal du développement et de l'activité de la glande mammaire. France. Page 18. Site : https://rnd.edpsciences.org/articles/rnd/pdf/1986/04/RND_0181-1916_1986_26_2B_ART0001.pdf
- [8]-**Marie Roux**. Fibroadénome géant chez l'adolescente et influence hormonale : analyse d'une série de 90 cas. 2013. Paris. Page 33. Site : http://www.bichat-larib.com/publications.documents/4286_ROUX_THESE.pdf

- [9]-**LAHLAIDI.A.** Anatomie topographique Applications anatomo-chirurgicales. Volume III. Le thorax. 1^{ère} édition 1986 : page57-61.
- [10]-**CHEVREL.J.P.** Anatomie clinique. Le tronc tome 2. 1994. Page622.
- [11]-**MAUVAIS-JARVAIS.P, GOMPTEL.A.** Hormones et sein. En amont du cancer. Paris. 1989. Page 52.
- [12]-**BATTERSBY.S, ANDERSON.TJ.** Modifications histologiques du tissu mammaire qui caractérisent une grossesse récente. 1989.
- [13]-**CHOPIER.J, SALEM.C, BILLIERES.P, BALLEYGUIER.C.** Variations du sein normal. Aspects mammographiques et échographiques. Elsevier. Paris. 2003. Page 22.
- [14]-**SOBOTTA.J.** Précis d'histologie : cytologie, histologie, anatomie macroscopique. 2004.
- [15]-**Mahnane A. Hamdi Cherif M.** Épidémiologie du cancer du sein en Algérie. 2012. Page 15. Site : http://www.santemaghreb.com/algerie/documentations_pdf/cancer_sein_2012/1.pdf
- [16]-**Dr Madani LY MD.** Cancérogénèse. Service d'oncologie médicale CHU le Luxembourg. Page 23.Site : https://fmos.usttb.edu.ml/cours/pluginfile.php/19632/mod_resource/content/0/01_Cancerogenese.pdf
- [17]-**Gérard Lasfargues.** Chapitre 1 Quelques notions d'actualité en cancérogénèse. 2018. Page 22. Site : https://www.etui.org/sites/default/files/Chapitre%201_2.pdf
- [18]-**L. H. SOBIN1.** La Classification histologique internationale des Tumeurs. 1982. Site : <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/264738/PMC2535956.pdf>
- [19]-**Morgane Sand.** Carcinome canalaire infiltrant du sein associé à une composante in situ : évaluation diagnostic et pronostic en IRM. Page 11.Site : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02549516/document>
- [20]-**Dr. R. Gérard-Marchant et au Dr. G. Contesso.** Types histologiques des tumeurs du sein.Deuxième édition. Page 33. 1981.Site : https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37660/9242761028_fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- [21]-**F. feuihade E. calitvhi J.P bourgeois.** Cancer du sein. 1993.

- [22]-**J.SAGLIER C. ANTOINE**. Cancer du sein - questions et réponses au quotidien. 1996.
- [23]-Dépistage et prévention du cancer du sein. Haute autorité de santé. 2015.Site : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-04/refces_k_du_sein_vf.pdf
- [24]-**Professeur Norbert Ifrah**. Le Dépistage Des Cancers Du Sein. 2021.Page 24.
- [25]-**Jacques ROUËSSÉ. Hélène SANCHO-GARNIER**. Le dépistage organisé du cancer du sein. 2014.Site : <https://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2015/06/pages-369-386.pdf>
- [26]-**Louis-Marie Ecomard** : Modalités diagnostiques du cancer du sein chez la femme, à partir de 75 ans, en Gironde : rôle du médecin généraliste. 2013. France. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01001030/document>
- [27]-**Issue de SOR SAVOIR PATIENT (Standards, Options et Recommandations pour le Savoir des Patients)** mené par la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) : comprendre la biopsie échoguidée du sein, page : 02/09/2022. France. Disponible sur : https://www.centreleonberard.fr/sites/default/files/2018-08/sein_biopsiechoguidee_sor.pdf
- [28]-**Fondation ARC pour la recherche sur le cancer** : les cancers du sein. Page 24. 07-2020. Disponible sur : https://www.fondation-arc.org/sites/default/files/2020-09/brochure_cancer_sein.pdf
- [29]-**Haute Autorité de Santé HAS**: la prise en charge du cancer du sein. Page 04. 06-2010. France. Disponible sur : [file:///C:/Users/Partenaire_Inform/Downloads/ALD-KS-GP%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/Partenaire_Inform/Downloads/ALD-KS-GP%20(2).pdf)
- [30]-**Pernelle Vincerot. Tiffany Welsch** : Place du pharmacien dans l'accompagnement non médicamenteux de la femme atteinte d'un cancer du sein (enquête auprès des pharmaciens d'officine). Page : 68-70, 04-2020. Université de LORRAINE, faculté de pharmacie, France. Disponible sur : <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03298118/document>
- [31]-**L'institut national du cancer** : comprendre le cancer du sein, page : 38-39. 11-2007. Paris, France. Disponible sur : <https://www.chu-poitiers.fr/wp-content/uploads/ksein.pdf>
- [32]-**Société Canadienne de cancer**: Comprendre les traitements du cancer du sein. Page : 32-33. 2017. France. Disponible sur:

https://ciusssmcq.ca/Content/Client/Librairie/Documents/Soins_et_services_-_documents/32077-understanding-treatment-for-breast-cancer-FR.pdf

[33]-**République Algérienne** : Manuel de prise en charge du cancer du sein. Page : 23, 02-2016. Algérie. Disponible sur:

https://extranet.who.int/ncdccc/Data/DZA_D1_manuel%20cancer_sein.pdf

[34]-Razali, 2018. Thèse : Contribution à l'étude d'une enquête sur le cancer du sein dans la région d'El Oued .

[35] Thèse : Prise en charge ambulatoire des patients cancéreux : exemple du cancer du sein
Nathalie Duvillard.

REVUES ET ARTICLES SCIENTIFIQUES :

[36]-**Laure Dasinieres**. Sein : anatomie, mamelon, aréole, examens, maladies. 2022.

Disponible sur : <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-anatomie-et-examens/2571039-sein-anatomie-examens-et-maladies>

[37]-**Vigué-Martín**. Atlas d'anatomie humaine. 2004. Disponible

sur : <https://ia800709.us.archive.org/29/items/AtlasDAnatomieHumaine/Atlas%20D%27Anatomie%20Humaine.pdf>

[38]-**Docteur Pascale**. Le sein de l'embryologie à l'allaitement. Chapitre 4.

2010/2011. Disponible sur : [https://docplayer.fr/amp/19456060-Chapitre-4-le-sein-de-l-](https://docplayer.fr/amp/19456060-Chapitre-4-le-sein-de-l-embryologie-a-l-)

[allaitement.html?fbclid=IwAR1WtR6omH1MfoC83gzEMh_7xY3o573Y8Dx3fu-00OnTyevx_XMY89bv_Y0](https://docplayer.fr/amp/19456060-Chapitre-4-le-sein-de-l-embryologie-a-l-allaitement.html?fbclid=IwAR1WtR6omH1MfoC83gzEMh_7xY3o573Y8Dx3fu-00OnTyevx_XMY89bv_Y0)

[39]-**Docteur Franck Benhamou**. Anatomie des seins. 2023. Disponible sur :

<https://www.docteur-benhamou.com/fr-fr/chirurgie-plastique/chirurgie-reparatrice/anatomie-des-seins/t2475#:~:text=Le%20sein%20est%20richement%20vascularis%C3%A9,des%20diff%C3%A9rentes%20art%C3%A8res%20du%20sein>

[40]-**G. Plu-Bureau. C. Dufl os**. Développement du sein et malformations mammaires.

[41]-**M Lamothe-Guay. Y Lefebvre ,L Lamothe-Laforest**. Physiologie du sein. 1991.

Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/article/1967/physiologie-du-sein>

[42]-Cancer du sein. 2023. Disponible sur :<https://www.vidal.fr/maladies/cancers/cancer-sein.html>

[43]-**Anaïs Plateau**. Cancer du sein : de quand date le dépistage ?.2022. Disponible sur :<https://www.allodocteurs.fr/cancer-du-sein-de-quand-date-le-depistage-33421.html>

[44]-**CBCN TEAM**. Histoire de la lutte contre le cancer du sein. 2018. Disponible sur :<https://www.cbcn.ca/fr/blog/our-stories/breast-cancer-history>

[45]-**Jean-Luc Nothias**. Le cancer du sein est connu depuis l'Antiquité. 2014. Disponible sur :<https://sante.lefigaro.fr/actualite/2014/10/07/22875-cancer-sein-est-connu-depuis-lantiquite>

[46]-**Jacques Rouëssé**. Le dépistage du cancer du sein à travers les siècles. 2011. Disponible sur :<https://www.canalacademies.com/emissions/focus-sur/le-depistage-du-cancer-du-sein-a-travers-les-siecles>

[47]-Cancer du sein: plus de 14.000 nouveaux cas enregistrés chaque année en Algérie. 2021. Disponible sur :<https://www.aps.dz/sante-science-technologie/128256-cancer-du-sein-plus-de-14-000-nouveaux-cas-enregistres-chaque-annee-en-algerie>

[48]**Mourad Raiah.Khadidja Terki.**

Lydia Benrabah. Fatima Ammour. Abdellah Lounis. Zoubir Ahmed Fouatih.

Épidémiologie des cancers en Algérie. 1996–2019. 2023. Disponible sur :

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0007455122002004#!>

[49]-**E. Mouret-Fourme. D. Stevens. C. Noguès**. Épidémiologie du cancer du sein en Europe.

[50]-How common is breast cancer?. 2023. Disponible sur :<https://www.breastcancer.org/facts-statistics>

[51]-Cancer du sein : les femmes d'origine asiatique paraissent moins exposées. 2005. Disponible sur :<https://www.caducee.net/actualite-medicale/5392/cancer-du-sein-les-femmes-d-origine-asiatique-paraissent-moins-exposees.html>

[52]-**Yu Xian Lim, Zi Lin Lim, PehJoo Ho and Jingmei Li.** Cancer du sein en Asie : incidence, mortalité, détection précoce, programmes de mammographie et initiatives de dépistage fondé sur le risque.

[53]-En Afrique, le cancer du sein souvent détecté à un stade trop avancé. 2021. Disponible sur :<https://www.france24.com/fr/afrique/20211019-en-afrique-le-cancer-du-sein-est-souvent-d%C3%A9tect%C3%A9-%C3%A0-un-stade-trop-avanc%C3%A9>

[54]-**Jauzein.** La glande mammaire et sa cancérisation. 2017. Disponible sur :<http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/sante/epidemiologie/cancersein/glandemammaire#:~:text=La%20glande%20mammaire%20est%20constitu%C3%A9e,de%20lobules%20renfermant%20les%20aiv%C3%A9oles>.

[55]-**Amal Elamrani, Meriem Khyatti, Mustapha Benhessou, Moulay Mustapha Ennaji.** Cancer du sein : Données Actuelles. 2013. Disponible sur :
https://www.researchgate.net/figure/a-Le-cancer-du-sein-est-une-maladie-genetique-et-genomique-heterogene-qui-se_fig2_267128044

[56]-**Robert Peter Gale.** Développement et propagation du cancer. 2022. Disponible sur :
<https://www.msmanuals.com/fr/accueil/cancer/pr%C3%A9sentation-des-cancers/d%C3%A9veloppement-et-propagation-du-cancer#:~:text=Cellules%20canc%C3%A9reuses-.Initiation,pour%20qu'elle%20devienne%20maligne>.

[57]-**Gregory L. Wells.** Maladie de Paget du mamelon ; Maladie de Paget du sein. 2022. Disponible sur : <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-cutan%C3%A9s/cancers-de-la-peau/maladie-de-paget-du-mamelon>

[58]-**Jason Wasserman.** Carcinome lobulaire in situ (CLIS). 2022. Disponible sur :
<https://www.mypathologyreport.ca/fr/diagnosis-library/lobular-carcinoma-in-situ/>

[59]-**Julie Giorgetta.** Marqueurs du cancer : interpréter son analyse de sang. 2023. Disponible sur :<https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2521529-marqueurs-tumoraux-cancer-analyse-de-sang/>

[60]-Les marqueurs tumoraux dans le cancer de sein. 2022. Disponible sur :
<https://www.esculape.com/gynecologie/ca153.html>

- [61]-**André Nkondjocket ParvizGhadirian**. Facteurs de risque du cancer du sein. 2005. Paris.Disponible sur :https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2005/02/medsci2005212p175/medsci2005212p175.html
- [62]-Groupe collaboratif sur les facteurs hormonaux dans le cancer du sein. Cancer du sein et allaitement : réanalyse collaborative des données individuelles de 47 études épidémiologiques dans 30 pays, incluant 50 302 femmes atteintes d'un cancer du sein et 96 973 femmes non atteintes.
- [63]-**Key TJ, Verkasalo PK, Banks E**,«Épidémiologie du cancer du sein». 2001.
- [64]-**T J Key, M C Pike**. Le rôle des estrogènes et des progestatifs dans l'épidémiologie et la prévention du cancer du sein. 1988.
- [65]-**Petrakis NL, Wrensch MR, ErnsterVL**. Influence de la grossesse et de l'allaitement sur les taux d'œstrogène dans le sérum et le liquide mammaire : implications pour le risque de cancer du sein. 1987.
- [66]-**Kennedy KI**. Effets de l'allaitement sur la santé des femmes. 1994.
- [67]-Groupe collaboratif sur les facteurs hormonaux dans le cancer du sein. Cancer du sein et hormonothérapie substitutive : réanalyse collaborative des données individuelles de 51 études épidémiologiques portant sur 52 705 femmes atteintes d'un cancer du sein et 108 411 femmes sans cancer du sein, 1997.
- [68]-Million WomenStudyCollaborators. Cancer du sein et hormonothérapie : thérapie de substitution dans l'étude Million Women. 2003.
- [69]-**Boice JD**. Cancer après irradiation dans l'enfance et l'adolescence. Médecin Pédiatre. 1996.
- [70]-Les symptômes et l'évolution du cancer du sein. 2023. Disponible sur :<https://www.vidal.fr/maladies/cancers/cancer-sein/symptomes-evolution.html>
- [71]-**Anaïs Thiébaux**. 6 premiers symptômes d'un cancer du sein. 2022.Disponible sur :<https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2749789-symptomes-cancer-du-sein-premiers-signes-autopalpation>

[72]-**Anne-Sophie Glover-Bondeau**. Ecoulement du mamelon : avec pression, marron, verdâtre, causes. 2020. Disponible sur : <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-sexo-gyneco/2644701-ecoulement-du-mamelon-avec-pression-marron-verdatre-causes-homme-femme/>

[73]-**Laure Dasinieres**. Sein : anatomie, mamelon, aréole, examens, maladie. 2022. Disponible sur : <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-anatomie-et-examens/2571039-sein-anatomie-examens-et-maladies>

[74]-L'autopalpation des seins, parlons-en !. 2023. Disponible sur <https://mon-cancer.com/articles/lautopalpation-des-seins-parlons-en/>

[75]-Autopalpation Mammaire : Comment Auto-Examiner Ses Seins ?. Disponible sur <https://www.pharmaciengiphar.com/maladies/cancers/cancer-sein/autopalpation-mammaire-comment-auto-examiner-ses-seins>

[76]- Prévention des cancers - Dépistage du cancer du sein - point de vue du Groupe de Travail du CIRC. Disponible sur : <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/publications-du-circ/handbooks-prevention-des-cancers-depistage-du-cancer-du-sein/#:~:text=Les%20femmes%20de%2050%20%C3%A0,%2C%20estim%C3%A9e%20%C3%A0%20environ%2040%20%25.>

[77]-Les cancers du sein, Cancers du sein: le dépistage et les symptômes. 2023. Disponible sur : <https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-sein/depistage-cancer>

[78]-Les symptômes et le diagnostic du cancer du sein. 2022. Disponible sur <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cancer-sein/symptomes-diagnostic#:~:text=Des%20examens%20radiologiques%20des%20seins,ultrasons%20pour%20former%20une%20image.>

[79]-Cancer du sein : diagnostic du cancer du sein. 12/07/2022. France. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cancer-sein/symptomes-diagnostic#:~:text=Des%20examens%20radiologiques%20des%20seins,ultrasons%20pour%20former%20une%20image.>

[80]-**Haute Autorité De Santé HAS** : dépistage et prévention du cancer du sein. Février 2015. Disponible sur : https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-04/refces_k_du_sein_vf.pdf

[81]-**Dr Raphael KHAYAT** : Classification Birads de l'ACR. 2022 France. Disponible sur : [https://radiologie-la-defense.fr/centre-paris/sein/mammographie-acr-classification-birads-1-2-3-4-5/#:~:text=Une%20mammographie%20class%C3%A9e%20ACR1%20\(ou,une%20surveillance%20habituelle%20est%20pr%C3%A9conis%C3%A9e](https://radiologie-la-defense.fr/centre-paris/sein/mammographie-acr-classification-birads-1-2-3-4-5/#:~:text=Une%20mammographie%20class%C3%A9e%20ACR1%20(ou,une%20surveillance%20habituelle%20est%20pr%C3%A9conis%C3%A9e)

[82]-**Dr. Eric Sebban** : chirurgien gynécologue et cancérologue : rôle et intérêt de l'échographie mammaire. 07/2022. France. Disponible sur : <https://www.docteur-eric-sebban.fr/cancer-du-sein/diagnostic-cancer-sein/echographie-mammaire-resultats/>

[83]- **ICM - Institut du Cancer de Montpellier** : IRM mammaire. 2023. France. Disponible sur : <https://www.icm.unicancer.fr/fr/irm-mammaire>

[84]-**Dr Violette Mesdag, chirurgien et sénologue au centre Léon Bérard de Lyon** : IRM mammaire : comment elle se déroule ? Quand la faire ? 10/2020. France. Disponible sur : <https://www.doctissimo.fr/sante/cancer-sein/diagnostic-du-cancer-du-sein/irm-mammaire-examen-complementaire-precieux>

[85]-Clinique universitaire saint luc : biopsie percutané. Disponible sur : <https://www.saintluc.be/sites/default/files/2020-09/commu-dsq-129-1.0-biopsie-percutanee.pdf>

[86]- Comité éditorial Giphar : biopsie mammaire : en quoi consiste cet examen . 07/2020. France. Disponible sur : <https://www.pharmacien-giphar.com/maladies/cancers/cancer-sein/biopsie-mammaire-en-quoi-consiste-cet-examen#:~:text=La%20biopsie%20percutan%C3%A9e&text=Un%20radiologue%20pr%C3%A9conis%C3%A8ve%20des%20fragments,ou%20non%20de%20la%20I%C3%A9sion>

[87]- Centre Hospitalier de Luxembourg maternité : la cytoponction mammaire. France. Disponible sur : <https://maternite.chl.lu/fr/dossier/la-cytoponction-mammaire>

[88]-**Dr Marc Espié** : Cancers du sein: le diagnostic. 02/2023. Hôpital Saint-Louis. Paris. Disponible sur : <https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-sein/diagnostic-cancer>

[89]-**Marion Berthon** : Cancer : un bilan d'extension pour évaluer le stade de la maladie. 02/2022. France. Disponible sur : <https://www.deuxiemeavis.fr/blog/article/602-cancer-un-bilan-d-extension-pour-evaluer-le-stade-de-la-maladie>

[90]-**Dr. Ilan Darmon** : Le cancer du sein chez l'homme: facteurs de risque, diagnostic et traitements. 06-2021. France. Disponible sur : <https://radiotherapie-hartmann.fr/actualites/cancer-sein/cancer-du-sein-chez-l-homme-diagnostic-et-traitements/>

[91]-**Manon Averty** :Le rôle du pharmacien dans la prévention et la lutte contre le cancer du sein. 10-2021. France. Disponible sur : <https://www.3ssante.com/role-pharmacien-prevention-cancer-du-sein/>

[92]-**Ordre National Des Pharmaciens**.Disponible sur : <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Publications-ordinales/RapportDevelopper-la-prevention-en-France>

[93]-**C.uzan, M.nikpayam** :Cancer du sein : rôle du médecin généraliste dans la prise en charge. 09-2015. France. Disponible sur :<https://www.em-consulte.com/article/1004282/cancer-du-sein-role-du-medecin-generaliste-dans-la#:~:text=Le%20m%C3%A9decin%20g%C3%A9n%C3%A9raliste%20a%20un,des%20soins%20avec%20les%20sp%C3%9cialistes>

[94]- Oncologiemedicale. Disponible sur :<https://www.elsan.care/fr/patients/oncologie-medicale>

[95]- Les rôles de votre équipe de traitement. Disponible sur:

https://www.cbcn.ca/fr/treatment_team#:~:text=Oncologue%20m%C3%A9dical%20%E2%80%93%20Ce%20m%C3%A9decin%20est,cancer%20du%20sein%20soient%20effectu%C3%A9s

[96]-**Marion Berthon** :découvrez le métier de radiologue. 03-2021. France. Disponible sur : <https://www.deuxiemeavis.fr/blog/article/459-decouvrez-le-metier-de-radiologue>

[97]- **DR-SafiaTaieb** : Cancer du sein : dépistageengynécologie. Disponible sur:

<http://www.dr-safia-taieb.tn/specialites/gynecologie/depistage-en-gynecologie/cancer-du-sein/#:~:text=Le%20gyn%C3%A9cologue%20est%20un%20acteur,si%20une%20anomalie%20est%20d%C3%A9cel%C3%A9e>

[98]-**Josée Lesparre** : anesthésiste réanimateur, anesthésiste réanimatrice. 05-2022. France. Disponible sur : <https://www.cidj.com/metiers/anesthesiste-reanimateur-anesthesiste-reanimatrice#:~:text=L'anesth%C3%A9siste%20Dr%C3%A9animateur%20est%20un,appropri%C3%A9e%20et%20rassure%20le%20patient>

[99]-**Institut de sein** : soins support : l'algologie. Disponible sur : <https://www.institutdusein17.fr/index.php/parcours-de-soins/traitement-medical-2/algologie#:~:text=L'algologie%20aide%20les%20femmes,%C3%A9ventuelles%20douleurs%20li%C3%A9es%20aux%20m%C3%A9tastases>

[100]-**Institut de sein : Henri Hartmann** : Cancer du sein : l'importance du soutien psychologique. 05-2020. France. Disponible sur : <https://ishh.fr/cancer-du-sein/importance-du-soutien-psychologique>

[101]- **Institut Kiné Paris** : Pourquoi faire de la rééducation après un cancer du sein ?. publié 07-2020, modifiée 11-2021. France. Disponible sur : <https://www.institut-kinesitherapie.paris/actualites/pourquoi-faire-de-la-reeducation-apres-un-cancer-du-sein/#:~:text=Consulter%20un%20kin%C3%A9sith%C3%A9rapeute%20en%20cas,mais%20qui%20causent%20un%20enraidissement>

[102]-**Institut Français du Sein ,Florence WAXIN** : cancers du sein : diététique et nutrition. France. Disponible sur : <https://www.ifsein.com/consultation-nutrition-dieteticien#:~:text=Cette%20prise%20en%20charge%20individuelle,et%20plaisir%20de%20la%20table>

[103]-**Dr Héloïse CADART**: Le rôle éducatif du pharmacien hospitalier auprès des patients. 05-2021. France. Disponible sur : <https://www.acteursdesante.fr/le-role-educatif-du-pharmacien-hospitalier-aupres-des-patients/1807>

[104]-**Blandine Labbé-Pinlon, Cindy Lombart**: Cancer du sein: les bénéfices de l'éducation thérapeutique pour les patientes. 10-2021. France. Disponible sur : <https://theconversation.com/cancer-du-sein-les-benefices-de-leducation-therapeutique-pour-les-patientes-169492#:~:text=L'%C3%A9ducation%20th%C3%A9rapeutique%2C%20de%20patient%20%C3%A0%20acteur&text=Cette%20d%C3%A9marche%20implique%20des%20activit%C3%A9s,et%20les%20comportements%20de%20sant%C3%A9> .

[105]-**Fondation de L'avenir** :quels sont les traitements du cancer du sein ?. 05-2023, France. Disponible sur : <https://www.fondationdelavenir.org/traitements-cancer-du-sein/>

[106]-**Dr.AdrianaRimbu, Pr. Christophe Van de Wiele** : repérage scintigraphique du ganglion sentinelle. Disponible sur : <http://www.nuclearord.fr/informations-reperage-scintigraphique-du-ganglion-sentinelle-4.html>

[107]-**InstitutBOURDONNAIS** : reconstruction mammaire. Paris. Disponible sur : <https://institutbourdonnais.fr/cancer-sein/chirurgie-mammaire/reconstruction-mammaire/>

[108]-**Dr. Camille Ozil, Dr. MahastiSaghatchian**: la reconstruction mammaire après mastectomie. 09-2022. France. Disponible sur: <https://www.american-hospital.org/traitement/la-reconstruction-mammaire-apres-mastectomie>

[109]-**Dr. Jerome Monnier, Dr. Olivier Garboul**:Augmentation mammaire : prothèses ou injections de graisse ?. 01-2020, France. Disponible sur :<https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-sante-du-quotidien/2601872-augmentation-mammaire-technique-douleur-prix-prothese-injection-graisse/>

[110]-**Dr Gauthier D'HALLUIN Dr Geoffroy ATROUS** : LA RECONSTRUCTION MAMMAIRE PAR LAMBEAU DU GRAND DORSAL. 03.20218. France. Disponible sur : <http://www.chirurgie-gynecologie.fr/page-chir-sein/rm-lambeau-dorsal.html>

[111]- **Institut Privé de Radiothérapie de Metz** : Quelssont les effets secondaires de la radiothérapie mammaire ?.10/2022. France. Disponible sur :<https://www.elsan.care/fr/radiotherapie-metz-iprm/nos-actualites/quels-sont-les-effets-secondaires-de-la-radiotherapie>

[112] - **Fondationdu cancer du sein du Québec** : radiothérapie et cancer du sein. Montréal.Disponible sur -<https://rubanrose.org/minformer/traitement-cancer-du-sein/radiotherapie/>

[113]-**Infocancer** , la radiothérapie. 09.09.2022.France.Disponible sur : <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-sein/traitements/la-radiotherapie.html/>

[114]-**L'institut du sein paris** : cancer et reconstruction. France. Disponible sur <https://www.idsein.fr/cancer-et-reconstruction/traitements/radiotherapie/>

[115]-**Service de radio-oncologie chuv**. Votre prise en charge. Suisse. 13.12.2022. Disponible sur : <https://www.chuv.ch/fr/radio-oncologie/rth-home/patients-et-familles/votre-prise-en-charge>

[116]-**Cabinet de cancerologie cagne-sur-mer** : déroulement de la radiothérapie. France. Disponible sur : <https://cancerologie06.fr/deroulement-de-la-radiotherapie/>

[117]-**Republic française IRSN**: déroulement de la radiothérapie externe. France. Disponible sur : <https://www.irsn.fr/savoir-comprendre/sante/deroulement-dune-radiotherapie-externe#:~:text=Une%20radioth%C3%A9rapie%20est%20g%C3%A9n%C3%A9ralement%20compos%C3%A9e,r%C3%A9alis%C3%A9%20correspond%20au%20traitement%20planifi%C3%A9>

[118]-**Acteur de ma santé**: traiter le cancer du sein, que faut-il savoir sur la radiothérapie ?. 2023. France. Disponible sur : <https://acteurdemasante.lu/fr/cancer-du-sein/traiter-le-cancer-du-sein-que-faut-il-savoir-sur-la-radiotherapie/#:~:text=La%20radioth%C3%A9rapie%20externe%20est%20la,pour%20d%C3%A9truire%20les%20cellules%20canc%C3%A9reuses>

[119]-**Centre radiotherapy oncology**: curiethérapie. 20210 Blida. Disponible sur : <https://cro.dz/curietherapie/>

[120]-**Institute de radiotherapies et de radiochirurgie** : quelles sont les effets secondaires de la radiothérapie mammaire. 21.09.2020. Disponible sur : <https://radiotherapie-hartmann.fr/actualites/traitements/effets-secondaires-de-la-radiotherapie-mammaire/>

[121]-**Institut national du cancer** : qu'est ce que la chimiothérapie. 01.2019. France. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Chimiotherapie/Qu-est-ce-que-la-chimiotherapie>

[122]-**Institut national du cancer** : déroulement, France. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chimiotherapie/Deroulement>

[123] -**Thésaurus régional harmonisé des protocoles de chimiothérapie SEIN**.03.2013.France. Disponible sur : https://onconormandie.fr/wp-content/uploads/2017/05/thesaurus_chimio_sein_mars_2013.pdf

[124]-**L'intelligence médicale au service du soin** : Substance active cyclophosphamide, 23.05.2023, France. Disponible sur :

<https://www.vidal.fr/medicaments/substances/cyclophosphamide-1145.html>

[125] -**Académie nationale de pharmacie** : cyclophosphamide. 01.2016. France. Disponible sur : <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Cyclophosphamide>

[126]-Substance active doxorubicine. 16.01.2013, France. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/doxorubicine-6769.html>

[127]-Substance active épirubicine. 16.01.2013, France. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/epirubicine-6773.html>

[128]-Substance active fluorouracil. 05.2014, France. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/fluorouracil-4138.html>

[129]-Substance active paclitaxel. 01.2013. France. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/paclitaxel-4403.html#:~:text=Le%20paclitaxel%20est%20un%20agent,microtubules%20en%20emp%C3%A9chant%20leur%20d%C3%A9polym%C3%A9risation>

[130]-Substance active docetaxel. 05.2023. France. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/docetaxel-7050.html>

[131]-Substance active méthotrexate. 02.2018. France. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/methotrexate-2347.html#prec>

[132] - Substance active capecitabine. 05.2023. France. Disponible sur <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/capecitabine-18983.html>

[133] - Substance active vinorelbine. 01.2013. France. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/vinorelbine-6904.html>

[134]-Substance active melphalan. 01.2013. France. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/melphalan-2274.html>

[135]-Substance active étoposide, 06.2018. France. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/etoposide-1433.html>

- [136] Le traitement du cancer du sein métastatique. France. Disponible sur : <https://www.lillyoncologie.fr/cancer-du-sein/metastatique/traitements>
- [137]-Substance active gemcitabine. 01.2013. France. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/gemcitabine-16506.html>
- [138]-Substance active carboplatine. 01.2013. France. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/carboplatine-810.html>
- [139]-Institut national du cancer du sein : effets indésirables de la chimiothérapie. 01.2019. France. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Chimiotherapie/Chimiotherapie-quels-effets-indesirables-possibles/Maux-de-ventre-et-du-bas-ventre>
- [140]-**Hormonothérapie et Cancer du sein** : effets indésirables. 06.2021. France. Disponible sur : <https://www.roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/effets-secondaires-traitement-cancer/hormonotherapie-effets-secondaires.html>
- [141]-**Institut national du cancer** : hormonothérapie. France. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Hormonotherapie>
- [142]-**Fondation contre le cancer** : cancer du sein- traitement. 10.2018. France. Disponible sur : <https://www.cancer.be/les-cancers/types-de-cancers/cancer-du-sein/traitements>
- [143]-**Société canadienne du cancer** : analyse du statut des récepteurs hormonaux. 2023. Canada. Disponible sur : <https://cancer.ca/fr/treatments/tests-and-procedures/hormone-receptor-status-test#:~:text=Dans%20environ%20deux%20tiers%20de,pour%20s'assurer%20du%20statut>
- [144]-**Fondation pour la recherche sur le cancer** : Qu'est-ce que l'hormonothérapie ?. Dr Pascale This, gynécologue endocrinologue à l'Institut Curie (Paris) et de Vincent Goffin. 11.2018. France. Disponible sur : <https://www.fondation-arc.org/traitements-soins-cancer/hormonotherapie/quest-ce-que-hormonotherapie>
- [145]-Institut de radiothérapie et de radio chirurgie : l'hormonothérapie dans la prise en charge du cancer du sein. 03.2022. France. Disponible sur : <https://radiotherapie-hartmann.fr/actualites/cancer-sein/hormonotherapie-cancer-du-sein/>

[146]-Hôpitaux universitaires Genève : l'hormonothérapie adjuvante. 09.2021. France.
Disponible sur : <https://www.hug.ch/centre-du-sein/lhormonotherapie-adjuvante#:~:text=Qu'est%2Dce%20que%20l,de%205%20%C3%A0%2010%20ans>

[147]-Personnalisation de l'accompagnement
du patient en **oncologie** : L'hormonothérapie : en quoi consiste-t-elle ?. France. Disponible
sur : <https://www.pactonco.fr/l-hormonotherapie-en-quoi-consiste-t-elle#:~:text=L'hormonoth%C3%A9rapie%20fait%20partie%20des%20traitements%20dits%20g%C3%A9n%C3%A9raux%20ou%20syst%C3%A9miques.&text=L'objectif%20de%20ce%20type,cancer%20du%20sein%20m%C3%A9tastatique%20hormonosensible>.

[148]- Cancer : les différents types de traitements. 06.2020. France. Disponible
sur : <https://www.roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/traitement-cancer/traitements-cancer.html>

[149]-**Les traitements** : Les traitements médicamenteux du cancer du sein. 2014.Disponible
sur : https://www.chuv.ch/fileadmin/sites/cse/documents/2.se_oncomed_general.pdf

[150]- EM consulte : Selective estrogen receptor modulators (SERM). 01.2021. France.
Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/69220/-selective-estrogen-receptor-modulators-serm>

[151]-**Société canadienne du cancer** :hormonothérapie pour le cancer du sein. Canada.
Disponible sur : [https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/breast/treatment/hormonal-therapy#:~:text=Le%20fulvestrant%20\(Faslodex\)%20est%20un,dans%20un%20muscle%20des%20fesses](https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/breast/treatment/hormonal-therapy#:~:text=Le%20fulvestrant%20(Faslodex)%20est%20un,dans%20un%20muscle%20des%20fesses)

[152]- Edimark.fr : Quelle hormonothérapie proposer selon le statut
ménopausique ?.06.2018France. Disponible sur : <https://www.edimark.fr/lettre-gynecologue/quelle-hormonotherapie-proposer-selon-statut-menopausique#:~:text=En%20pratique%2C%20chez%20les%20patientes,une%20tumeur%20de%20faible%20risque>

[153]-**Haute autorité de santé** : TAMOXIFENE TEVA 30 mg comprimé pelliculé. 09.2005.
France. Disponible sur : <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct032216.pdf>

[154]-**Infocancer** : hormonothérapie dans le cancer du sein. 17 out 2022. France. Disponible sur : <https://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/hormonotherapie/pour-les-cancers-du-sein.html/>

[155]-**Institut national du cancer** : agoniste de la LH-RH. France. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Hormonotherapie/Agonistes-de-la-LH-RH>

[156] – Fondation contre le cancer : **Hormone de libération de la lutéinostimuline (LH-RH)**. France. Disponible sur : [https://www.cancer.be/lexique/h/hormone-de-lib-ration-de-la-lut-inostimuline-lh-rh#:~:text=Hormone%20qui%20contr%C3%B4le%20la%20production,%20lut%C3%A9inisante%20\(LH\)](https://www.cancer.be/lexique/h/hormone-de-lib-ration-de-la-lut-inostimuline-lh-rh#:~:text=Hormone%20qui%20contr%C3%B4le%20la%20production,%20lut%C3%A9inisante%20(LH))

[157]-**Science directe** : Analogues de la LHRH : leur utilisation dans le traitement du cancer du sein en situation métastatique et adjuvante. 12.05.2005.France. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1297958905003358>

[158]-Les médicaments du cancer du sein. 13.02.2023. France. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/maladies/cancers/cancer-sein/medicaments.html>

[159]-**Haute autorité de santé** :DEPO PRODASONE (médroxyprogestérone (acétate)). 10.2013. France. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_1650020/fr/depo-prodasone-medroxyprogesterone-acetate-de#:~:text=Le%20service%20m%C3%A9dical%20rendu%20par,endom%C3%A8tre%20chez%20la%20femme%20m%C3%A9nopaus%C3%A9e

[160]-Société canadienne du cancer : cancer du sein chez l’homme. Canada. Disponible sur : <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/breast/what-is-breast-cancer/breast-cancer-in-men#:~:text=Hormonoth%C3%A9rapie,sein%20avanc%C3%A9%20ou%20qui%20r%C3%A9cidive>.

[161]- **Revue médical suisse** : Hormonothérapie dans le cancer du sein : efficacité et effets adverses. RAHEL ODERMAT , ANITA WOLFER , ZAMAN. Suisse. Disponible sur : <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2013/revue-medicale-suisse-387/hormonotherapie-dans-le-cancer-du-sein-efficacite-et-effets-adverses>

[162]-**Cancer du sein** : les effets indésirables de l'hormonothérapie. 06.2021. France.
Disponible sur : <https://www.roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/effets-secondaires-traitement-cancer/hormonotherapie-effets-secondaires.html#:~:text=Les%20effets%20ind%C3%A9sirables%20peuvent%20%C3%AAtre,%2D%C5%93strog%C3%A8nes%20ou%20anti%2Daromatases>

[163]-Gamme de médicament FULVESTRANT MYLAN. 05.2023. France. Disponible sur :
<https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/fulvestrant-mylan-86132.html>

[164]-**Fondation cancer du sein du Québec** : Hormonothérapie pour traiter le cancer du sein. Monreale. Disponible sur :
<https://rubanrose.org/minformer/traitement-cancer-du-sein/hormonotherapie/>

[165] -Substance active trastuzumab. 01.2013. France. Disponible sur :
<https://www.vidal.fr/medicaments/substances/trastuzumab-18886.html#:~:text=Le%20trastuzumab%20est%20un%20anticorps,des%20cancers%20primifs%20du%20sein>

[166] - Substanceactive trastuzumab emtansine. 11.2015. France. Disponible sur :<https://www.vidal.fr/medicaments/substances/trastuzumab-emtansine-23969.html>

[167]-Substanceactive bevacizumab. 10.2019.France. Disponible sur :<https://www.vidal.fr/medicaments/substances/bevacizumab-22676.html>

[168] - Substanceactive pertuzumab, 05.2015, France Disponible sur :<https://www.vidal.fr/medicaments/substances/pertuzumab-23708.html>

[169]-Substanceactive lapatinib. 01.2013. France. Disponible sur :<https://www.vidal.fr/medicaments/substances/lapatinib-22886.html>

[170]-IBRANCE gélule (palbociclib).08.2018. Disponible sur :
<https://www.vidal.fr/actualites/21251-cancer-du-sein-ibrance-gelule-palbociclib-desormais-disponible-en-ville.html>

[171] - Substanceactive everolimus. 03.2017. France
Disponible :<https://www.vidal.fr/medicaments/substances/everolimus->

[178] – Les mucites.mai 2020.France. Disponible sur :<https://www. Roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/effets-secondaires-traitement-cancer/mucites-traitement-cancer.html#:~:text=g%C3%A9ner%20l'alimentation.-.Il%20n'existe%20pas%20C3%A0%20l'heure%20actuelle%20de%20traitement,limiter%20la%20survenue%20des%20mucites>

[179]-**St Jude children's research hospital:** Neuropathie périphérique après la chimiothérapie. 08.2018. France. Disponible sur : <https://together.stjude.org/fr-fr/diagnostic-traitement/effets-secondaires/peripheral-neuropathy.html#:~:text=Les%20strat%C3%A9gies%20peuvent%20inclure%203A,analg%C3%A9siques%20opio%C3%AFdes%20ou%20la%20lidoca%C3%AFne>

[180]-Comment réagir en cas de douleurs articulaires ?. 01.2021. France. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/douleurs-articulaires/que-faire.html#:~:text=Le%20traitement%20des%20douleurs%20articulaires, prescrits%20contre%20les%20arthrites%20infectieuses>

[181]-La sécheresse vaginale ou sécheresse intime. France. Disponible sur :<https://www.elsan.care/fr/pathologie-et-traitement/maladies-gynecologiques/secheresse-vaginale-definition-causes-traitement#:~:text=Il%20est%20possible%20de%20soigner,hormonal%20pour%20les%20femmes%20m%C3%A9nopaus%C3%A9es>

[182]-Personnalisation de l'accompagnement du patient en **oncologie** : La perte d'appétit: un effet indésirable des traitements anti-cancéreux.France. Disponible sur : <https://www.pactonco.fr/la-perte-dappetit-un-effet-indesirable-des-traitements-anticancereux#:~:text=pratiquer%20un%20exercice%20physique%20mod%C3%A9r%C3%A9,repas%20de%20celui%20des%20traitements>

[183] -Science directe :Les insomnies en oncologie : dépistage et prise en charge.2012,.. . Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0007455115304501>

[184] -Le cancer nous rend-il méchant ?.01 juin 2021. France. Disponible sur :

<https://www.rose-up.fr/magazine/cancer-colere-comprendre-emotions/#:~:text=Cette%20approche%20peut%20%C3%AAtre%20utile,peuvent%20%C3%A9galement%20constituer%20des%20recours>

[185]-**Le Manuel MSD.** Syndrome néphrotique. 07.2021. France. Disponible sur :

<https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-r%C3%A9naux-et-des-voies-urinaires/troubles-de-la-filtration-r%C3%A9nale/syndrome-n%C3%A9phrotique#:~:text=en%20apprendre%20davantage%20associ%C3%A9%20%C3%A0,aggravation%20de%20la%20fonction%20r%C3%A9nale>

LIENS INTERNET :

[186]-<https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Anatomie-du-sein>

[187]-<https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/breast/what-is-breast-cancer/the-breasts#:~:text=Chaque%20sein%20repose%20sur%20un,au%20milieu%20du%20sternum%20environ>

[188]-<https://acteurdemasante.lu/fr/cancer-du-sein/le-sein-a-la-decouverte-de-son-anatomie>

[189]-<https://fr.wikipedia.org/wiki/Mamelon>

[190]-<https://www.babyboom.be/fr/article/les-tubercules-de-montgomery>

[191]-<https://spiegato.com/fr/que-sont-les-ligaments-de-cooper>

[192]-<https://www.doctissimo.fr/sante/dictionnaire-medical/canaux-galactophores#:~:text=D%C3%A9finition%20du%20terme%20Canaux%20galactophores,varie%20entre%20quinze%20et%20vingt>

[193]-<https://centre-des-coteaux.be/wp-content/uploads/2014/02/cancer-du-sein-1.png>

[194]-<https://clemedicine.com/anatomie-2>

[195]-<http://www.nuclearord.fr/informations-reperage-scintigraphique-du-ganglion-sentinelle-4.html>

- [196]-<https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/20927.pdf>
- [197]-<https://clemedicine.com/1-embryologie-et-histologie-mammaire/>
- [198]-<https://www.rapport-gratuit.com/embryologie-de-la-glande-mammaire/>
- [199]-<https://sante.lefigaro.fr/sante/traitement/oestrogenes/definition>
- [200]-
https://www.passeportsante.net/fr/Actualites/Dossiers/DossierComplexe.aspx?doc=guide_pilu_le_contraceptive_3eme_generation_page_3_do
- [201]-https://pedagogie.ac-strasbourg.fr/fileadmin/pedagogie/biotechnologies/Enseignement_technologique/Ressources_pedagogiques/Biologie_humaine/Generalites_en_cancerologie_-_Mme_Moerschel_-_03-02-10.pdf
- [202]-<https://www.centre-paul-strauss.fr/comprendre-le-cancer/histoire-et-definition>
- [203]-<https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-sein>
- [204]-<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
- [205]-<https://www.docteur-eric-sebban.fr/cancer-du-sein/epidemiologie/>
- [206]-<https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales>
- [207]-<https://www.europadonna.fr/le-cancer-du-sein/epidemiologie-cancer-du-sein/>
- [208]-<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein>
- [209]-<https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/breast/statistics>
- [210]-http://medecine.univ-batna2.dz/sites/default/files/medecine/files/bases_moleculaires_de_la_carcinogenese_1_1.pdf
- [211]-<https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/breast/what-is-breast-cancer#:~:text=Le%20cancer%20du%20sein%20prend,d'autres%20parties%20du%20corps.>
- [212]-<https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Cycle-cellulaire-et-dysfonctionnement-de-la-cellule>

- [213]-<https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-maladies-du-sein/Hyperplasie#:~:text=L'hyperplasie%20est%20une%20affection,les%20lobules%20du%20sein%20augmente.>
- [214]-<https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/breast/what-is-breast-cancer/non-cancerous-conditions/atypical-hyperplasia#:~:text=L'hyperplasie%20est%20atypique%20quand,d'hyperplasie%20atypique%20du%20sein.>
- [215]-<https://www.techniques-ingenieur.fr/glossaire/cancerogenese>
- [216]-<http://www.ligue-cancer21.info/actualites/comment-une-cellule-devient-elle-cancereuse/>
- [217]-<https://rubanrose.org/minformer/a-propos-du-cancer-du-sein/quest-ce-que-le-cancer-du-sein/>
- [218]-<https://cancer.ca/fr/cancer-information/what-is-cancer/genes-and-cancer/genetic-changes-and-cancer-risk#:~:text=Les%20g%C3%A8nes%20de%20r%C3%A9paration%20de,cela%20peut%20mener%20au%20cancer.>
- [219]-<https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-maladies-du-sein/Cancers-du-sein>
- [220]-[https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/breast/what-is-breast-cancer/cancerous-tumours/ductal-carcinoma#:~:text=Carcinome%20canalaire%20in%20situ%20\(CCIS\)&text=C'est%20le%20type%20le%20plus%20courant%20de%20cancer%20du,ou%20%C3%A0%20d'autres%20organes.](https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/breast/what-is-breast-cancer/cancerous-tumours/ductal-carcinoma#:~:text=Carcinome%20canalaire%20in%20situ%20(CCIS)&text=C'est%20le%20type%20le%20plus%20courant%20de%20cancer%20du,ou%20%C3%A0%20d'autres%20organes.)
- [221]-https://fr.wikipedia.org/wiki/Carcinome_canalaire_in_situ
- [222]-[https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/breast/what-is-breast-cancer/cancerous-tumours/lobular-carcinoma#:~:text=Carcinome%20lobulaire%20in%20situ%20\(CLIS,du%20sein%20en%20m%C3%AAm%20temps.](https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/breast/what-is-breast-cancer/cancerous-tumours/lobular-carcinoma#:~:text=Carcinome%20lobulaire%20in%20situ%20(CLIS,du%20sein%20en%20m%C3%AAm%20temps.)
- [223]-<https://ishh.fr/cancer-du-sein/carcinome-canalaire-infiltrant/>

- [224]-<https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/breast/grading#:~:text=Carcinome%20canaulaire%20ou%20lobulaire%20infiltrant&text=Les%20cellules%20canc%C3%A9reuses%20sont%20bien,l'air%20de%20cellules%20normales.&text=Les%20cellules%20canc%C3%A9reuses%20sont%20mod%C3%A9r%C3%A9ment,1%20et%20le%20grade%203.>
- [225]-https://fr.wikipedia.org/wiki/Carcinome_lobulaire_invasif_du_sein
- [226]-<https://www.docteur-eric-sebban.fr/cancer-du-sein/diagnostic-cancer-sein/stades-et-types-de-cancer-du-sein/>
- [227]-<https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-sein/formes-de-la-maladie/la-stadification.html/>
- [228]-https://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/image/texte_postu_2011/prise-en-charge-du-cancer-epidermoide-du-canal-anal-tab1.png
- [229]-<https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-grades-du-cancer>
- [230]-<https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-sein/formes-de-la-maladie/la-stadification.html/>
- [231]-http://www.depistagesein.ca/recepteurs-hormonaux-et-her2/#.Y_y513bMLIU
- [232]-<https://cancer-du-sein.ooreka.fr/comprendre/stades-cancer-sein#:~:text=Classification%20du%20cancer%20du%20sein%20selon%20l'%C3%A9tat%20des%20r%C3%A9cepteurs,-Plus%20de%20pr%C3%A9cision&text=Certains%20cancers%20du%20sein%20sont,cancers%20du%20sein%20hormono%2Dd%C3%A9pendants.>
- [233]-<https://www.roche.fr/fr/pharma/cancer/cancer-sein/types-de-cancer-du-sein.html>
- [234]-<https://www.roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/diagnostic-cancer/diagnostic-cancer-du-sein/her2.html>
- [235]-<https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=Astler-Coller%20%28classification%29&page=3#:~:text=%2D%20PEV%200%20%3A%20tumeur%20peu%20%C3%A9volutive,de%20la%20mastite%20aig%C3%BCe%20carcinomateuse.>
- [236]-https://fr.wikipedia.org/wiki/Cancer_du_sein

- [237]-<https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2521529-marqueurs-tumoraux-cancer-analyse-de-sang/>
- [238]-<https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque#:~:text=On%20distingue%20%3A,d'un%20cancer%20du%20sein.>
- [239]-<https://www.cancer-environnement.fr/fiches/expositions-environnementales/stress-et-cancer/>
- [240]-<http://www.depistagesein.ca/risques-familiaux/#.Y7HZmHbMLIU>
- [241]-<https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque/Antecedents-personnels>
- [242]-<https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque/Tabac-alcool-et-surpoids>
- [243]-<https://ishh.fr/cancer-du-sein/pilule-contraceptive-quel-impact-sur-le-risque-de-cancer-du-sein/>
- [244]-<https://www.roche.fr/fr/pharma/cancer/cancer-sein/types-de-cancer-du-sein.html>
- [245]<https://discountsales.discountshop2023.ru/content?c=inspection+examen+clinique+du+sein&id=19>
- [246]-https://scontent.falg7-1.fna.fbcdn.net/v/t1.6435-9/122595773_2665693147016467_2573196786709409508_n.jpg?nc_cat=111&ccb=1-7&nc_sid=8bfeb9&nc_ohc=-LKAb6abmiMAX8OzEdq&nc_ht=scontent.falg7-1.fna&oh=00_AfBRn86tlbEvcdhyL-ZJK4BBX87ZnbMviXt6h9JoLrZIUA&oe=64AB0EAC
- [247]-[https://www.cancer.be/les-cancers/types-de-cancers/cancer-du-sein/examens#:~:text=La%20mammographie%20\(radiographie%20du%20sein,est%20constat%20C3%A9e%20dans%20un%20sein](https://www.cancer.be/les-cancers/types-de-cancers/cancer-du-sein/examens#:~:text=La%20mammographie%20(radiographie%20du%20sein,est%20constat%20C3%A9e%20dans%20un%20sein)
- [248]-<https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Alimentation>
- [249]-<https://www.allodocteurs.fr/archives-ces-produits-chimiques-qui-favorisent-le-cancer-du-sein-13379.html>
- [250]-<https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Symptomes>

- [251]-<https://www.chirurgie-esthetique-vincent-masson.com/symptomes-du-cancer-sein>
- [252]-<https://acibadem.fr/news/7-signes-du-cancer-du-sein>
- [253]-<https://rubanrose.org/minformer/a-propos-du-cancer-du-sein/signes-et-symptomes-du-cancer-du-sein>
- [254]-<https://ishh.fr/cancer-du-sein/autopalpation-du-sein>
- [255]-<https://www.unisante.ch/fr/promotion-prevention/depistage/programmes-vaudois-depistage-du-cancer/depistage-du-cancer-du-sein-0>
- [256]-<https://www.passeportsante.net/fr/Maux/examens-medicaux-operations/Fiche.aspx?doc=examen-seins>
- [257]- https://scontent.falg7-1.fna.fbcdn.net/v/t1.6435-9/122595773_2665693147016467_2573196786709409508_n.jpg?nc_cat=111&ccb=1-7&nc_sid=8bf9&nc_ohc=4uDOnWq4_fwAX8BfHxm&nc_ht=scontent.falg7-1.fna&oh=00_AfBnvg-5QI9_6LcyV88enCLZtg7UwnxKPY0CeGZIIi7krA&oe=64AF3B6C
- [258]-<https://www.roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/diagnostic-cancer/diagnostic-cancer-du-sein/depistage-organise-cancer-sein.html>
- [259] -<https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Se-faire-depister/Depistage-du-cancer-du-sein/Prevenir-et-depister-tot>
- [260]-<https://www.quebec.ca/sante/conseils-et-prevention/depistage-et-offre-de-tests-de-porteur/depistage-du-cancer-du-sein/mammographie-avantages-inconvenients-et-limites#:~:text=Le%20d%C3%A9pistage%20du%20cancer%20du,de%20devoir%20subir%20une%20chimioth%C3%A9rapie.>
- [261]-<https://cancer.ca/fr/cancer-information/find-cancer-early/get-screened-for-breast-cancer/benefits-and-limitations-of-screening-for-breast-cancer>
- [262]-https://www.santepourtous.nc/vers-espace-pro/cancer-du-sein/avantages-et-inconvenients-du-depistage?fbclid=IwAR3EsILs-7uE4B-A4XJIJBG7E_dm2041v-wGLP-AnD9LNglcXh35aXmw6IY
- [263]-<https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic/Consultation-avec-un-medecin>

- [264]-<https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic/Mammographie>
- [265]-<https://www.roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/diagnostic-cancer/diagnostic-cancer-du-sein/depistage-mammographie.html>
- [266]-<https://clemedicine.com/1-bases-techniques-de-la-mammographie/>
- [267]-<https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic/Echographie-mammaire>
- [268]- <https://www.docteur-eric-sebban.fr/cancer-du-sein/diagnostic-cancer-sein/irm-mammaire-et-tep-scanner/#:~:text=L'IRM%20mammaire%20permet%20de,%C3%A0%20proposer%20%C3%A0%20la%20patiente.>
- [269]-<https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic/IRM>
- [270]-<https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic/Biopsie-percutanee>
- [271]-<https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic/Biopsie-stereotaxique>
- [272]-<https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic/Biopsie-chirurgicale>
- [273]-<https://cancer.ca/fr/treatments/tests-and-procedures/surgical-biopsy>
- [274]-<https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic/Ponction-cytologique>
- [275]-<https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic/Examen-anatomopathologique>

- [276]-<https://www.monreseau-cancerdusein.com/dossiers/mieux-comprendre/parcours-diagnostique/bilan-danapathologie-analyses-moleculaires/quest-ce-quun-examen-anatomopathologique>
- [277]-<https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic>
- [278]-<https://sante.lefigaro.fr/sante/maladie/cancer-sein/bilan-dextension>
- [279]-<https://rubanrose.org/minformer/a-propos-du-cancer-du-sein/cancer-du-sein-chez-lhomme/>
- [280]-<https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Cancer-du-sein-chez-l-homme>
- [281]-<https://www.cancer.be/les-cancers/types-de-cancers/cancer-du-sein/traitements>
- [282]-<https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Traitements>
- [283]-https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-02/ald_30_gm_ksein_vd.pdf
- [284]- <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/O/oncologue-radiotherapeute>
- [285]- <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Parcours-de-soins/Les-professionnels/Medecins>
- [286]- <https://www.chirurgie-esthetique-france.fr/dossiers/chirurgie-reconstructrice/chirurgie-reconstructrice-des-seins/cancer-du-sein/#:~:text=Un%20chirurgien%20plasticien%20peut%20op%C3%A9rer,la%20radioth%C3%A9rapie%20ou%20la%20chimioth%C3%A9rapie>
- [287]- <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chirurgie-tumorectomie-et-mastectomie>
- [288]-<https://www.roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/comprendre-cancer/cancer-du-sein.html>
- [289]-<https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chirurgie-tumorectomie-et-mastectomie/Exerese-du-ganglion-sentinel>
- [290]-<https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/breast/treatment/surgery#:~:text=La%20mastectomie%20totale%2C%20ou%20simple,On%20peut%20enlever%20le%20mamelon.>

- [291]-file:///C:/Users/icon/Downloads/Les-traitements-des-cancers-du-sein-V3-2016-1.pdf
- [292]-<https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Reconstruction-mammaire/Protheses-mammaires-internes>
- [293]- <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-testicule/Radiotherapie/Deroulement-de-la-radiotherapie>
- [294]- <https://ressources-aura.fr/wp-content/uploads/2020/02/FEC-06-2015.pdf>
- [295] <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/18410.pdf>
- [296]- <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/cisplatine-989.html>
- [297]-<https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Chimiotherapie/Chimiotherapie-quels-effets-indesirables-possibles/Chute-des-cheveux>
- [298]-<https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Chimiotherapie/Chimiotherapie-quels-effets-indesirables-possibles/Effets-indesirables-sur-le-sang>
- [299] - <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Chimiotherapie/Chimiotherapie-quels-effets-indesirables-possibles/Maux-de-bouche>
- [300]-<https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chimiotherapie/Effets-secondaires>
- [301] – <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Chimiotherapie/Chimiotherapie-quels-effets-indesirables-possibles/Effets-indesirables-generaux>
- [302]-<https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Hormonotherapie/Hormones-feminines>
- [303] - <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Hormonotherapie/Anti-oestrogenes>
- [304]- <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Hormonotherapie/Anti-aromatases>
- [305]-<https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/7784.pdf>

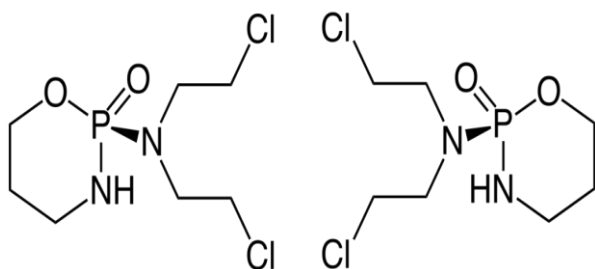
- [306]- <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Hormonotherapie/Traitements-non-medicamenteux>
- [307] -<https://www.fondation-arc.org/traitements-soins-cancer/therapies-ciblees/quest-ce-quune-therapie-ciblee>
- [308]- <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Therapies-ciblees>
- [309]- <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Effets-indesirables>
- [310] -<https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Soins-de-support>
- [311]- <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Le-suivi>
- [312]- <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Chirurgie/Effets-secondaires>
- [313]- <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Radiotherapie/Effets-secondaires/Peau>
- [314] -<https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancers-de-l-oesophage/La-radiotherapie>

ANNEXES

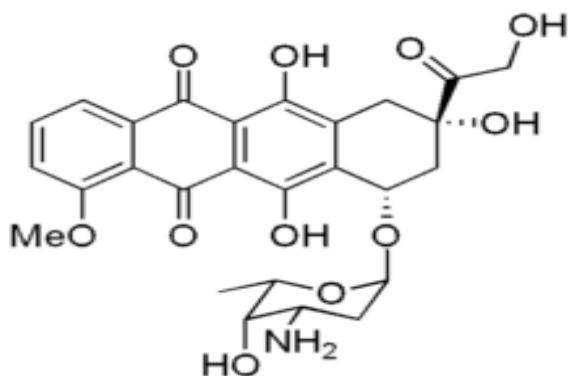
- Annexe 01** : Structure chimique et conditionnement du Cyclophosphamide
ou 2-H-1,3,2-oxazaphosphorinane(nom chimique :(RS)- N,N-bis(2-chloroéthyl)-2-oxo-1-oxa-
3-aza-2λ⁵-phosphacyclohexan-2-amine).....XXXIV
- Annexe 02** : Structure chimique et conditionnement du Doxorubicine ou
Hydroxydaunorubicine ((8S,10S)-10-(4-amino-5-hydroxy-6-méthyl-tétrahydro-2H-pyran-2-
yloxy)-6,8,11-trihydroxy-8-(2-hydroxyacétyl)-1-méthoxy-7,8,9,10-tétrahydratétracène-5,12-
dione)..... XXXIV
- Annexe 03** : Structure chimique et conditionnement d'Epirubicine (10-((3-amino-2,3,6-
trideoxy-beta-L-arabino-hexopyranosyl)oxy)-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydroxy-8-
(hydroxyacetyl)-1-methoxy-(8S-cis)-5,12-naphthacenedione).....XXXIV
- Annexe 04** : Structure chimique et conditionnement du 5-fluorouracile(5-fluoro-2,4(1H,3H)-
pyrimidinedione).....XXXV
- Annexe 05** : Structure chimique et conditionnement du Paclitaxel (acide β-(benzoylamino)-α-
hydroxy -6,12b-bis(acétyloxy)-12-(benzoyloxy)- 2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-
dodécahydro-4,11-dihydroxy-4a,8,13,13-tétraméthyl-5-oxo-7,11-méthano-1"H"-
cyclodéca(3,4)benz(1,2-b)oxet-9-yl ester,(2a"R"-(2a-α,4-β,4a-β,6-β,9-α(α-"R"* ,β-"S"*),11-
α,12-α,12a-α,""2b-α))-benzènepropanoïque)..... XXXV
- Annexe 06** : Structure chimique et conditionnement du Docetaxel ou Taxotère..... .XXXV
- Annexe 07** : Structure chimique et conditionnement du Méthotrexate (acide (2S)-2-[(4-[(2,4-
diamino-7,8-dihydroptéridin-6-yl)méthyl](méthyl)amino }phényl)formamido]
pentanedioïque).....XXXVI
- Annexe 08** : Structure chimique et conditionnement du Capécitabine(5'-désoxy-5-fluoro-N-
[(pentyloxy)carbonyl]-cytidine)..... XXXVI
- Annexe 09** : Structure chimique et conditionnement du Vinorelbine (ester de 4-(acétyloxy)-
6,7-didéhydro- 15-((2R,6R,8S)-4-éthyl- 1,3,6,7,8,9-hexahydro- 8-(méthoxycarbonyl)- 2,6-
méthano- 2H-azecino(4,3-b)indol-8-yl)- 3-hydroxy- 16-méthoxy- 1-méthyl-méthyle,
acide (2beta,3beta,4beta,5alpha,12R,19alpha)- aspidospermidine- 3-carboxylique)... XXXVI

Annexe 10 : Structure chimique et conditionnement du Melphalan (acide 2-amino-3-[4-[bis(2-chloroéthyl)amino]phényl]propanoïque).....	XXXVII
Annexe 11 : Structure chimique et conditionnement d'Etoposide(4'-déméthyl-épipodophyllotoxine, 4,6-O-éthylidène-béta-D-glucopyranoside (8CI)).....	XXXVII
Annexe 12 : Structure chimique et conditionnement du Gemcitabine (2'-deoxy-2',2'-difluorocytidine).....	XXXVII
Annexe 13 : Structure chimique et conditionnement du Cisplatine (cis-diamminedichloroplatine(II)).....	XXXVII
Annexe 14 : Structure chimique et conditionnement du carboplatine (Diammine(cyclobutane-1,1-dicarboxylato (2-)-O,O') platinum)	XXXVIII
Annexe 15 : Structure chimique et conditionnement du Tamoxifène ((Z)-2-[4-(1,2-diphénylbut-1-ényl)phénoxy]-N,N-diméthyléthanamine).....	XXXVIII
Annexe 16 : Structure chimique et conditionnement du Fulvestrant (7 α -[9-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)-sulfinyl]nonyl]estra-1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol).....	XXXVIII
Annexe 17 : Structure chimique et conditionnement d'anastrozole 2,2'-[5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylméthyl)-1,3-phénylène]bis(2-méthylpropanenitrile).....	XXXVIII
Annexe 18 : Structure chimique et conditionnement de Létrozole(4,4'-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)méthylène]dibenzonitrile).....	XXXIX
Annexe 19 : Structure chimique et conditionnement d'Exémestane (6-méthylidèneandrosta-1,4-diène-3,17-dione).....	XXXIX
Annexe 20 : Structure chimique et conditionnement de Goséréline (acétate amide deL-pyroglutamyl-L-histidyl-L-tryptophyl-Lséryl-L-tyrosyl-D-(O-tert-butyl)séryl-L-leucyl-L-arginyl-Lprolyl-azaglycine).....	XXXIX
Annexe 21 : Structure chimique et conditionnement de Leuproréline(5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-d-Leu-Leu-Arg-Pro-NH-C ₂ H ₅).	XXXIX
Annexe 22 : Structure chimique et conditionnement de Depo-prodasone ou Acétate de médroxyprogestérone(acétate de 17 α -hydroxy-6 α -méthylprégn-4-ène-3,20-dione).....	XL
Annexe 23 : Structure chimique et conditionnement de Trastuzumab.....	XL
Annexe 24 : Structure chimique et conditionnement de Trastuzumab emtansine.....	XL

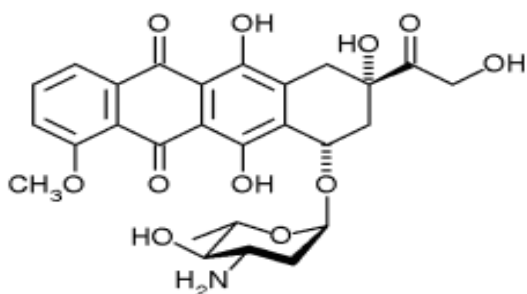
Annexe 25 : Conditionnement de Bevacizumab.....	XL
Annexe 26 : Conditionnement de Pertuzumab.....	XL
Annexe 27 : Structure chimique et conditionnement du Lapatinib (N-(3-chloro-4-((3-fluorophenyl) méthyl)oxyphenyl)-6-15-([[2- (méthylsulfonyl)ethyl]aminojméthyl)-2-furanyl]-4-quinazolinamine bis (4- méthylbenzenesulfonate) monohydrate).....	XLI
Annexe 28 : Structure chimique et conditionnement du Palbociclib (6-acétyl-8-cyclopentyl-5-méthyl-2- {[5-(pipérazin-1-yl)pyridin-2-yl]amino } pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-one).....	XLI
Annexe 29 : Structure chimique et conditionnement d'Everolimus ((1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)- 1,18-dihydroxy-12- [(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hydroxyéthoxy)-3- méthoxycyclohexyl]-1-méthyléthyl]-19,30- diméthoxy-15,17,21,23,29,35-hexaméthyl-11,36-dioxa-4- azatricyclo[30.3.1.04,9]hexatriaconta-16,24,26,28-tétraène-2,3,10,14,20-pentone).....	XLI
Annexe 30 : Recommandations hygiéno-diététiques pour la prévention du cancer du sein.....	XLII
Annexe 31 : Mouvements de kinésithérapie réalisés selon votre l'état de fatigue, de 5 à 10 fois par jour chaque exercice.....	XLIII



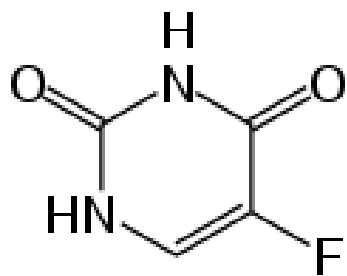
Annexe 01 : Structure chimique et conditionnement du Cyclophosphamide ou 2-H-1,3,2-oxazaphosphorinane (nom chimique : (RS)- N,N-bis(2-chloroéthyl)-2-oxo-1-oxa-3-aza-2λ⁵-phosphacyclohexan-2-amine).



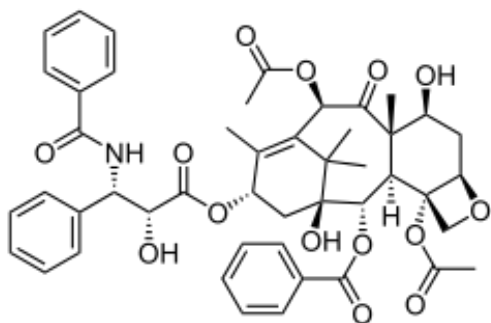
Annexe 02 : Structure chimique et conditionnement du Doxorubicine ou Hydroxydaunorubicine ((8S,10S)-10-(4-amino-5-hydroxy-6-méthyl-tétrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-6,8,11-trihydroxy-8-(2-hydroxyacétyl)-1-méthoxy-7,8,9,10-tétrahydro-tétracène-5,12-dione).



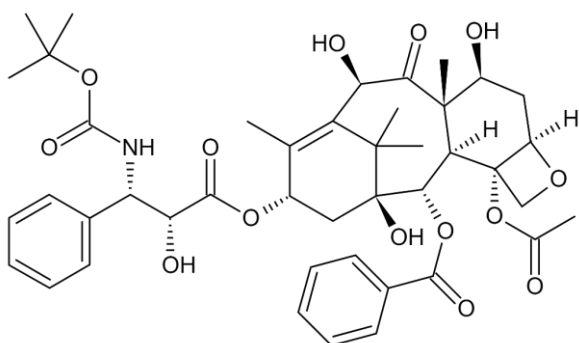
Annexe 03 : Structure chimique et conditionnement d'Epirubicine (10-((3-amino-2,3,6-trideoxy-beta-L-arabino-hexopyranosyl)oxy)-7,8,9,10-tétrahydro-6,8,11-trihydroxy-8-(hydroxyacétyl)-1-méthoxy-(8S-cis)-5,12-naphthacenedione).



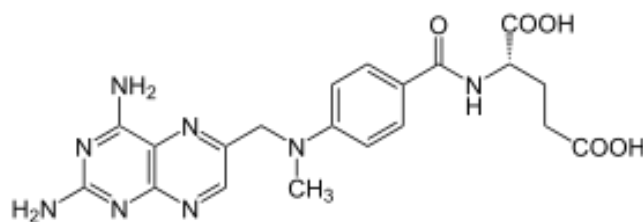
Annexe 04: Structure chimique et conditionnement du 5-fluorouracile (5-fluoro-2,4(1H,3H)-pyrimidinedione).



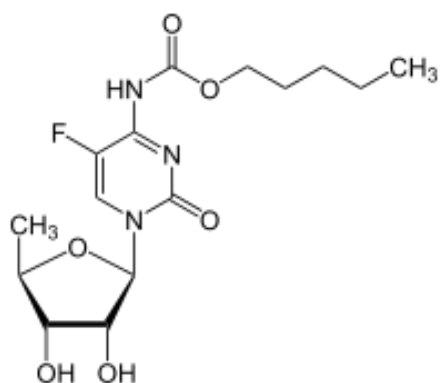
Annexe 05: Structure chimique et conditionnement du Paclitaxel (acide β -(benzoylamino)- α -hydroxy-6,12-bis(acétyloxy)-12-(benzoyloxy)-2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-dodécahydro-4,11-dihydroxy-4a,8,13,13-tétraméthyl-5-oxo-7,11-méthano-1^H-cyclodéca(3,4)benz(1,2-b)oxet-9-yl ester, (2a^R)-(2a- α ,4- β ,4a- β ,6- β ,9- α -(α -^R*, β -^S*),11- α ,12- α ,12a- α ,12b- α)-benzènepropanoïque).



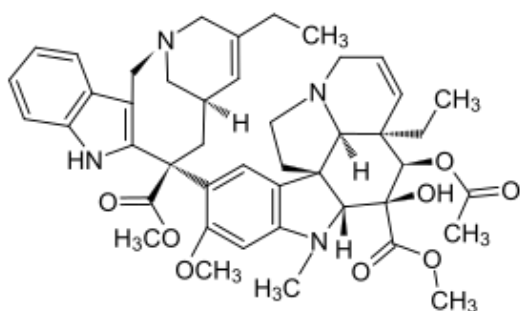
Annexe 06 : Structure chimique et conditionnement du Docetaxel ou Taxotère.



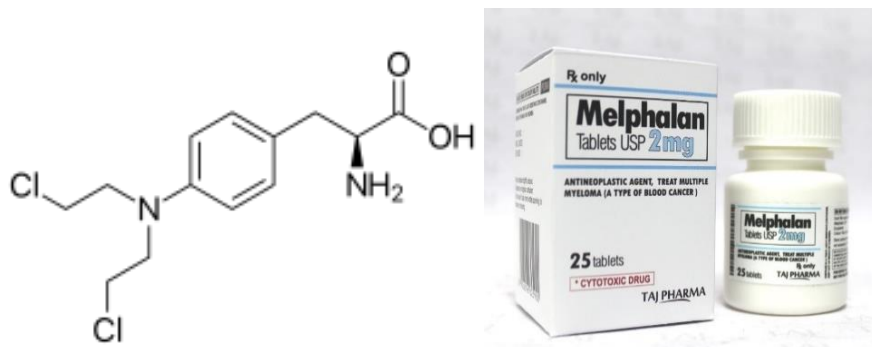
Annexe 07 : Structure chimique et conditionnement du Méthotrexate (acide (2*S*)-2-[(4-[(2,4-diamino-7,8-dihydroptéridin-6-yl)méthyl](méthyl)amino }phényl)formamido] pentanedioïque).



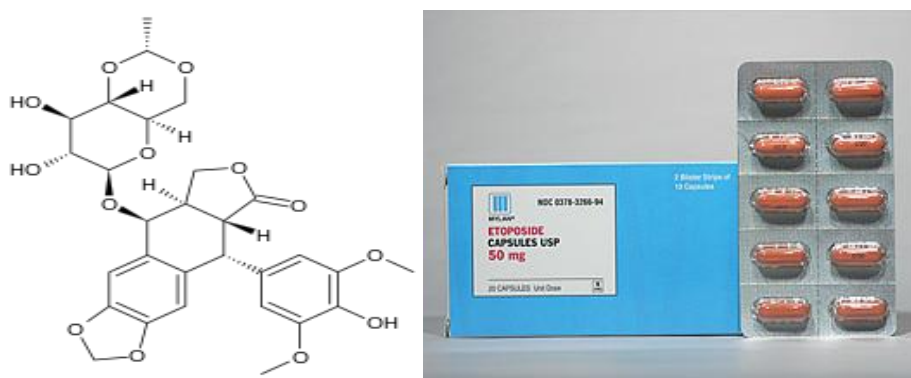
Annexe 08 : Structure chimique et conditionnement du Capécitabine(5'-désoxy-5-fluoro-N-[(pentyloxy)carbonyl]-cytidine).



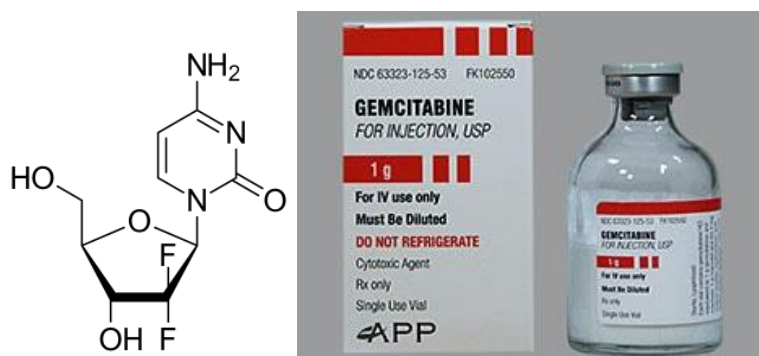
Annexe 09 : Structure chimique et conditionnement du Vinorelbine (ester de 4-(acétyloxy)-6,7-didéhydro- 15-((2*R*,6*R*,8*S*)-4-éthyl- 1,3,6,7,8,9-hexahydro- 8-(méthoxycarbonyl)- 2,6-méthano- 2*H*-azecino(4,3-*b*)indol-8-yl)- 3-hydroxy- 16-méthoxy- 1-méthyl-méthyle, acide (2*beta*,3*beta*,4*beta*,5*alpha*,12*R*,19*alpha*)- aspidospermidine- 3-carboxylique).



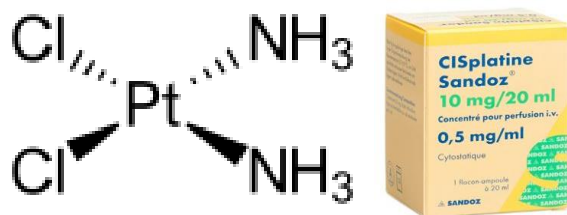
Annexe 10 : Structure chimique et conditionnement du Melphalan (acide 2-amino-3-[4-[bis(2-chloroéthyl)amino]phényl]propanoïque).



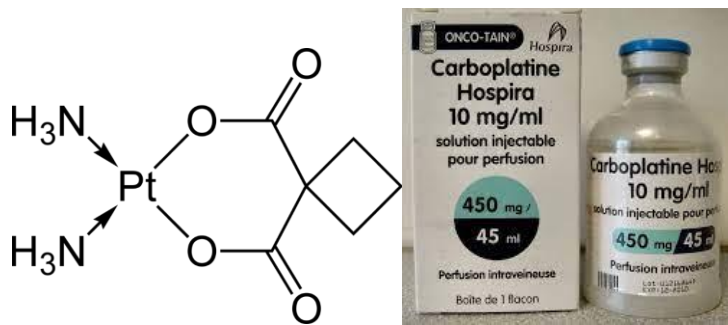
Annexe 11 : Structure chimique et conditionnement d'Etoposide (4'-déméthyl-épipodophyllotoxine, 4,6-O-éthylidène-β-D-glucopyranoside (8Cl)).



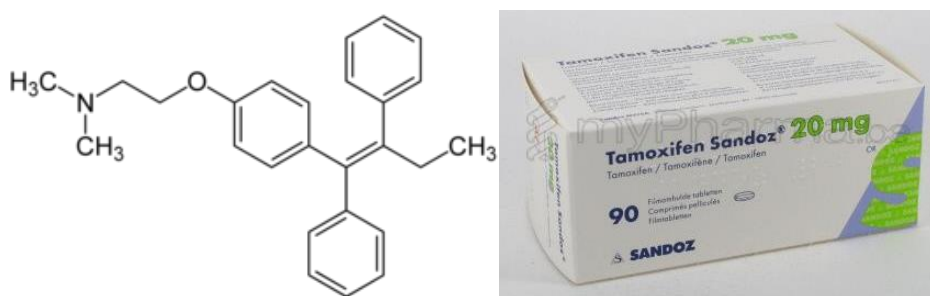
Annexe 12 : Structure chimique et conditionnement du Gemcitabine (2'-deoxy-2',2'-difluorocytidine).



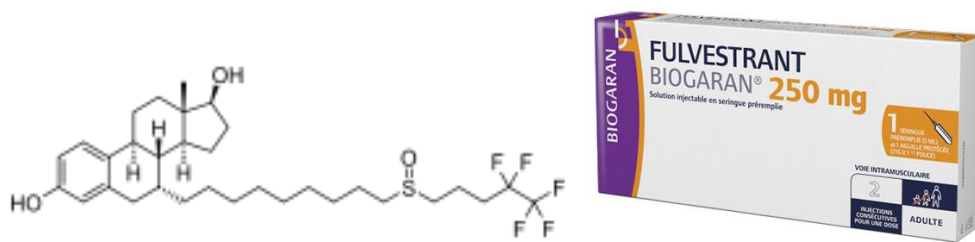
Annexe 13 : Structure chimique et conditionnement du Cisplatin (cis-diamminedichloroplatine(II)).



Annexe 14 : Structure chimique et conditionnement du carboplatine (Diammine(cyclobutane-1,1-dicarboxylato(2-)-O,O')platinum).



Annexe 15 : Structure chimique et conditionnement du Tamoxifène ((Z)-2-[4-(1,2-diphénylbut-1-ényl)phénoxy]-N,N-diméthyléthamine).



Annexe 16 : Structure chimique et conditionnement du Fulvestrant (7α-[9-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)-sulfinyl]nonyl]estra-1,3,5(10)-triène-3,17β-diol).



Annexe 17 : Structure chimique et conditionnement d'anastrozole 2,2'-[5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]-1,3-phénylène]bis(2-méthylpropanenitrile).



Annexe 18 : Structure chimique et conditionnement de Létrozole (4,4'-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)méthylène]dibenzonitrile).



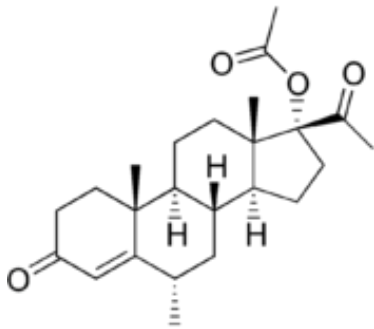
Annexe 19 : Structure chimique et conditionnement d'Exémestane (6-méthylidèneandrosta-1,4-diène-3,17-dione).



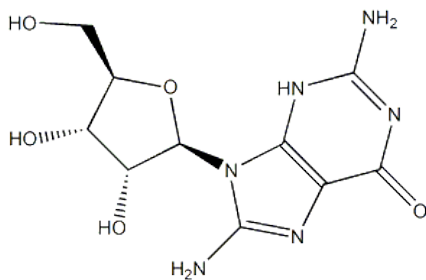
Annexe 20 : Structure chimique et conditionnement de Goséreline (acétate amide de L-pyroglutamyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-séryl-L-tyrosyl-D-(O-tert-butyl)séryl-L-leucyl-L-arginyl-L-prolyl-azaglycine).



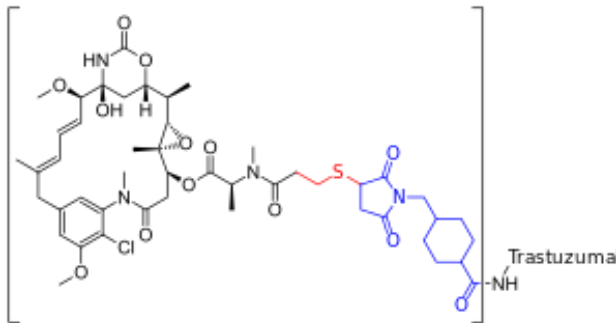
Annexe 21 : Structure chimique et conditionnement de Leuproreline (5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-d-Leu-Leu-Arg-Pro-NH-C₂H₅).



Annexe 22 : Structure chimique et conditionnement de Depo-prodasone ou Acétate de médroxyprogestérone (acétate de 17 α -hydroxy-6 α -méthylprégn-4-ène-3,20-dione).



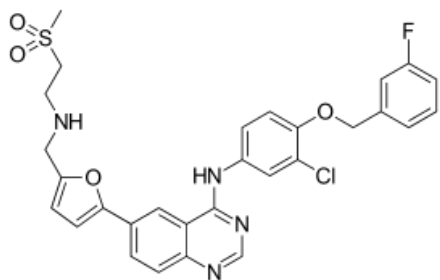
Annexe 23 : Structure chimique et conditionnement de Trastuzumab.



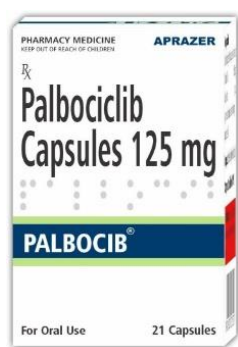
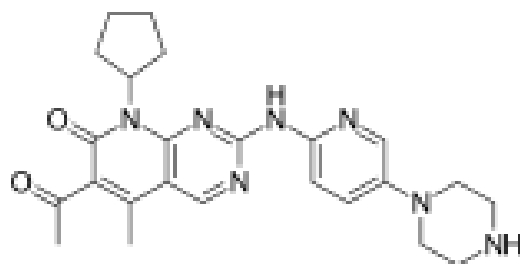
Annexe 24 : Structure chimique et conditionnement de Trastuzumab emtansine.



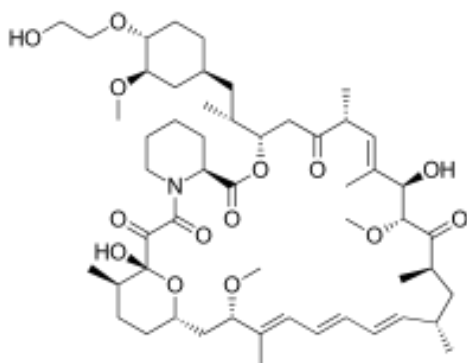
Annexe 25 : Conditionnement de Bevacizumab. **Annexe 26 :** Conditionnement de Pertuzumab.



Annexe 27 : Structure chimique et conditionnement du Lapatinib (N-(3-chloro-4-((3-fluorophenyl) méthyl)oxyphenyl)-6-15-[[[2- (méthylsulfonyl)ethyl]amino]méthyl]-2-furanyl]-4-quinazolinamine bis (4- méthylbenzenesulfonate) monohydrate).



Annexe 28 : Structure chimique et conditionnement du Palbociclib (6-acétyl-8-cyclopentyl-5-méthyl-2-[[5-(pipérazin-1-yl)pyridin-2-yl]amino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-one).



Annexe 29 : Structure chimique et conditionnement d'Everolimus ((1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)- 1,18-dihydroxy-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hydroxyéthoxy)-3- méthoxycyclohexyl]-1-méthyléthyl]-19,30-diméthoxy-15,17,21,23,29,35-hexaméthyl-11,36-dioxa-4-azatricyclo[30.3.1.04,9]hexatriaconta-16,24,26,28-tétraène-2,3,10,14,20-pentone).

 <p>Limiter la consommation d'alcool</p> <p>pour réduire les risques, maximum 2 verres d'alcool par jour et pas tous les jours</p>	 <p>Être physiquement actif</p> <ul style="list-style-type: none"> • au moins 30 minutes d'activités physiques dynamiques par jour • ne pas rester assis trop longtemps en prenant le temps de marcher un peu toutes les 2 h 	 <p>Limiter la consommation de fast food et d'aliments ultra-transformés riches en matière grasse ou sucre</p>	 <p>Pour les mères : si possible, allaiter son enfant</p>
 <p>Maintenir un poids santé</p>	<p>RECOMMANDATIONS NUTRITIONNELLES pour la prévention des cancers</p>		 <p>Ne pas consommer de compléments alimentaires</p>
 <p>Limiter la consommation de viandes rouges et charcuteries</p> <p>limiter la viande à 500 g par semaine et la charcuterie à 150 g par semaine</p>	 <p>Avoir une alimentation riche en céréales complètes, légumes secs et en fruits et légumes</p> <ul style="list-style-type: none"> • au moins 1 féculent complet par jour • au moins 2 fois par semaine des légumes secs • au moins 5 fruits et légumes par jour 	 <p>Limiter la consommation de boissons sucrées</p>	 <p>Après un diagnostic de cancer : si possible, suivre ces recommandations</p>
 <p>Le tabac est le premier facteur de risque de cancer.</p> <p>Pour réduire le risque de cancer, il est aussi important de ne pas fumer ou d'arrêter sa consommation.</p>			

© Pierre Bourcier

Annexe 30 : Recommandations hygiéno-diététiques pour la prévention du cancer du sein.



Exercice 1 : Petits cercles avec les épaules

Décrire des cercles avec vos deux épaules : haussez vos deux épaules et serrez les en arrière en inspirant. Relâchez les puis amenez les vers l'avant en soufflant.



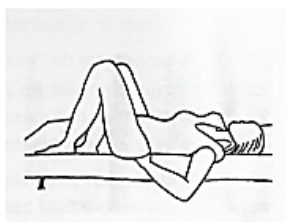
Exercice 2 : Inclinaison du tronc

Assise, dos bien droit, vos mains aux épaules. Inclinez votre tronc d'un côté en soufflant. Retour à la position de départ en inspirant. Idem de l'autre côté.



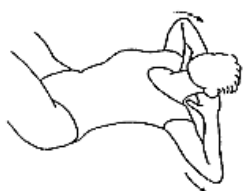
Exercice 3 : Contraction des fixateurs d'omoplate et rotation coudes au corps.

Bras le long du corps, coudes fléchis, et paumes de mains vers le sol. En inspirant, tirez vos coudes en arrière en serrant vos omoplates et en écartant les mains pendant 6 secondes. Puis relâchez et revenez à la position de départ en soufflant.



Exercice 4: Battements de coudes

Vos mains sont placées sous vos fesses. Sur l'expiration, soulevez les coudes en commençant par le côté non opéré puis du côté opéré.



Exercice 5 : Etirement des pectoraux

Mettez vos mains derrière votre nuque. Tirez vos coudes en arrière en inspirant, puis ramenez les en avant en soufflant.



Exercice 6: Elévation antérieure

Allongée sur le dos, jambes en crochet, bras tendus. Elevez vos deux mains symétriquement au dessus de votre tête.

Annexe 31 : Mouvements de kinésithérapie réalisés selon votre l'état de fatigue, de 5 à 10 fois par jour chaque exercice.

RÉSUMÉ

Le cancer du sein arrive en tête de liste des types de cancer prévalant en Algérie, avec plus de 14000 nouveaux cas enregistrés chaque année. Le nombre des patientes atteintes de cancer du sein en Algérie continue d'augmenter, de manière constante, sous l'effet d'un développement socioéconomique très rapide traduisant une profonde mutation des modes de vie des Algériens. D'où l'importance d'une prise en charge rigoureuse et adaptée pour chaque malade.

A travers ce travail nous avons pu reprendre les bases physio-pathologiques de la maladie et les modalités du dépistage et du diagnostic mis en place pour les patients cancéreux.

Nous avons ensuite pu détailler le rôle des différents professionnels de santé intervenant dans la prise en charge du cancer du sein, ainsi que les différentes stratégies thérapeutiques actuellement utilisées dans le traitement de cette maladie. A la fin on a étudié deux exemples de suivi de deux patients (femme et homme) atteinte de ce cancer expliquant la prise en charge hospitalière du cancer du sein.

Mots clés : Cancer du sein, prise en charge, stratégies thérapeutiques.

ملخص

يتصدر سرطان الثدي قائمة أنواع السرطان المنتشرة في الجزائر، حيث تُسجل أكثر من 14 ألف حالة جديدة كل عام. يتزايد باستمرار عدد مرضى سرطان الثدي في الجزائر تحت تأثير التطور الاجتماعي والاقتصادي السريع للغاية الذي يعكس تغييراً عميقاً في أنماط حياة الجزائريين.

ومن هنا تأتي أهمية الرعاية الدقيقة والمناسبة لكل مريض. من خلال هذا العمل تمكنا من تناول الأسس

الفيزيولوجية المرضية للمرض وطرق الفحص والتشخيص التي تم إعدادها لمرضى السرطان.

تمكنا بعد ذلك من تفصيل دور مختلف المهنيين الصحيين المشاركين في إدارة سرطان الثدي، بالإضافة إلى

الاستراتيجيات العلاجية المختلفة المستخدمة حالياً في علاج هذا المرض. في النهاية درسنا مثلاً لمتابعة

مريضين (امرأة ورجل) بهذا السرطان موضحين الدور المهم للمستشفى في التكفل بسرطان الثدي.

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي، التكفل، الإستراتيجيات العلاجية.

RÉSUMÉ

Le cancer du sein arrive en tête de liste des types de cancer prévalant en Algérie, avec plus de 14000 nouveaux cas enregistrés chaque année. Le nombre des patientes atteintes de cancer du sein en Algérie continue d'augmenter, de manière constante, sous l'effet d'un développement socioéconomique très rapide traduisant une profonde mutation des modes de vie des Algériens. D'où l'importance d'une prise en charge rigoureuse et adaptée pour chaque malade.

A travers ce travail nous avons pu reprendre les bases physio-pathologiques de la maladie et les modalités du dépistage et du diagnostic mis en place pour les patients cancéreux.

Nous avons ensuite pu détailler le rôle des différents professionnels de santé intervenant dans la prise en charge du cancer du sein, ainsi que les différentes stratégies thérapeutiques actuellement utilisées dans le traitement de cette maladie. A la fin on a étudié deux exemples de suivi de deux patients (femme et homme) atteinte de ce cancer expliquant la prise en charge hospitalière du cancer du sein.

Mots clés : Cancer du sein, prise en charge, stratégies thérapeutiques.

ABSTRACT

Breast cancer tops the list of cancer types prevalent in Algeria, with more than 14,000 new cases recorded each year. The number of patients with breast cancer in Algeria continues to increase, constantly, under the effect of a very rapid socio-economic development reflecting a profound change in the life styles of Algerians.

Hence the importance of rigorous and appropriate care for each patient. Through this work we were able to take up the physio-pathological bases of the disease and the methods of screening and diagnosis set up for cancer patients.

We were then able to detail the role of the various health professionals involved in the management of breast cancer, as well as the various therapeutic strategies currently used in the treatment of this disease. At the end we studied an example of the follow-up of two patients (woman and man) with this cancer explaining the hospital management of breast cancer.

Keywords : Breast cancer, management, therapeutic strategies.

