

Bc.03/2008

REPUBLIQUE ALERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULATAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DE JIJAL
FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE MOLECULAIRE ET CELLULAIRE



MEMOIRE

EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETUDES SUPERIEURES (DES)

OPTION : **BIOCHIMIE**

THEME

CANCER DU SEIN

*Vu le 24/06/08
Nelle Bouhafs Leila
ci 3*

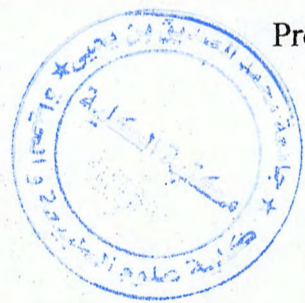
MEMBRES DU JURY

Encadreur : BOUSSNANE Hanane Nadia
Examinatrice : BOUHAFS Leila

Présenté par :

KHALLEF Sara
ZAIMECHE Leila
BOULFOUS Akila

Promotion : Juin 2008



Remerciement :

Nous tenons tout d'abord à remercier **Dieu, le Tout- Puissant**, qui nous aidé à réaliser ce travail.

Nous remercions très sincèrement l'encadreur **Me Bousenane Hannane Nadia**, d'avoir accepté de diriger ce travail.

Nous sommes très reconnaissants vers elle pour son aide, ses conseils, et sa compétence, mais aussi pour sa modestie.

Nous remercions également l'examinatrice **BOUHAFES Leila** Pour avoir accepter de juger ce modeste travail.

En fin nous adressons nos remerciements à tous ceux qui nous ont aidé et encouragé de prés ou de lois : nos familles et nos amies.

A vous tous un grand Merci

Table de matières

Introduction.....	01
Chapitre I : cancer, définition et classification	
I.1-Définition du cancer.....	02
I.2-les types du cancer.....	02
I.3-cancer du sein.....	02
I.3.1-le sein.....	02
I.3.2-la structure du sein.....	02
I.4-les types du cancer du sein	03
I.4.1-les carcinomes.....	03
II.4.1.1-les carcinomes in situ ou non infiltrants.....	04
I.4.1.1.1-les carcinomes intracanalaires (CIC) non infiltrant.....	04
I.4.1.1.2-les carcinomes lobulaires in situ (CLIS).....	04
I.4.1.2-les carcinomes infiltrants	05
II.4.1.2.1-les carcinomes canauxaires infiltrants (CCI) ou épithélioma galactophorique.....	05
I.4.1.2.2-carcinome canal aire infiltrant à composante prédominante.....	05
I.4.1.2.3-carcinome lobulaire infiltrant (CLI) ou épithélioma lobulaire.....	05
I.4.1.2.4-carcinome tubuleux.....	05
I.4.1.2.5-carcinome mucineux	05
I.4.1.2.6-autres carcinome infiltrant	05
I.4.2-maladie de Paget.....	06
I.4.3-sarcomes ou tumeurs malignes non épithéliales.....	06
I.5-mécanisme de déclenchement tumorale	06
I.6-progression tumorale et l'échappement thérapeutique.....	10
I.7-les symptômes.....	12
I.7.1-tumeurs ou nodules mammaires.....	12
I.7.2-douleur.....	13
I.7.3-modification cutanées et aréolomamelonaires.....	13
I.7.4-écoulement mamelonaire	13
I.7.5-adénopathies axillaires isolés.....	14
I.7.6-gros bras.....	14
Chapitre II : épidémiologie, facteurs de risque et prévention	
II.1-épidémiologie.....	15
II.1.1-exposition du risque.....	15
II.1.2-incidence.....	15
II.1.3-mortalité.....	15
II.1.4-l'épidémiologie en Algérie.....	16
II.2-les facteurs de risque.....	16
II.2.1-facteurs hormonaux endogènes.....	16
II.2.2-facteurs hormonaux exogènes.....	17
II.2.3-facteurs liés à la reproduction.....	17
II.2.4-facteurs génétique, environnementaux, démographiques et sanitaires.....	18
II.2.5-facteurs liés aux habitudes de vie et nutrition.....	20
II.3-prévention.....	22

Chapitre III :diagnostic et préthérapie	
III.1-diagnostic clinique.....	23
III.1.1-examen clinique.....	23
III.1.2-diagnostic différentiel.....	24
III.2-examen complémentaires.....	24
III.2.1-mmammographie.....	24
III.2.2échographie.....	25
III.2.3-IRM.....	25
III.2.4-galactographie.....	25
III.3-l'examen histologique.....	25
III.4-l'examen cytologie.....	27
III.5-dépistage.....	27
Chapitre IV : traitement et phytothérapie	
IV.1-traitement	28
IV.1.1-la chirurgie.....	28
IV.1.2-la radiothérapie.....	28
IV.1.3-la chimiothérapie.....	28
IV.1.4-la hormonothérapie.....	28
IV.1.5-L'immunothérapie.....	28
IV.2-La phytothérapie.....	29
IV.2.1-définition des métabolites secondaires.....	29
IV.2.2-classification des métabolites secondaires.....	29
IV.2.2.1-Les flavonoïdes.....	29
IV.2.2.2-les terpenoïdes.....	31
IV.2.2.3-les alcaloïdes.....	31
Conclusion.....	33

Liste des figures :

Figure 1 : la glande mammaire03

Figure 2 : l'unité terminale ductulobulaire04

Figure 3: initiation, promotion et progression d'une cellule tumorale :
Rôle de l'équilibre entre pro et anti- oncogène08

Figure 4 : Rôle des protéines p53 et PRb, codé par les anti-oncogène
p53 et Rb, dans la régulation de croissance des cellules normales du sein.09

Figure 5: mécanisme de l'angiotensine tumorale et interaction de différents
facteurs impliqués dans le développement de néovaisseaux.....12

Figure 6: les différents quadrants du sein (Sein gauche)13

Liste de tableaux :

Tableau1:Facteurs endogènes régulant l'angiogénèse tumorale11

Liste des abréviations :

ADN : acide désoxy ribo nucléique.
BCCDDP : breast cancer détection démonstration Project.
BRCA (1,2) : breast cancer.
CCI : carcinomes canauxaires infiltrant.
CCIS : carcinomes canauxaires in situ.
CIC : carcinomes intracanauxaire.
CLIS : carcinomes lobulaires in situ.
Cirad : centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement.
DMO : dépistage de masse organique.
EGF: epithelial growth factor.
ERE: estrogen-reponsive element.
FGF: fibroblast growth factor.
HGF: Hepatocyte growth factor.
HIP: health insurances project.
IGF: insuline-like growth factor.
IL₈: interleukine-8.
INF- δ : interferon- δ .
Mad: myc-associated protein D.
Max: myc-associated.
MMP₂: matrix métallo protease 2.
OMS: organisation mondiale de la santé.
P53 : protéine 53.
PDGF: platelet-derived growth factor.
pH: potentiel d'hydrogène.
PRb: protein du rétinoblastoma.
Rb: rétinoblastome.
RE _{α} : estrogen-receptor α .
RO : récepteurs aux œstrogènes.
RP : récepteurs aux progestérone.
SBR (I, II, III): scarff bloom Richardson.
SPARC: secreted protein acidic and richincystein.
TGF_(α,β): tumeur growth factor (α,β).
TSH: traitement hormonal substitutif.
TIMP: tissular inhibitor of substitutif.
TNF: tumor necrosis factor.
VEGF (B, C, D): vascular endothelial growth factor.

Introduction

Introduction :

Le cancer est l'un des problèmes majeurs de santé publique. Il désigne plus d'une centaine de maladies, chacune d'entre elle porte un nom différent selon l'organe atteint.

Le cancer du sein représente la 1^{ère} cause de mortalité chez la femme. Les thérapeutiques conventionnelles (radiothérapie, chimiothérapie et hormonothérapie) ne peuvent pas combattre la maladie surtout lorsqu'elle est en stade avancé.

Cela a poussé les scientifiques à exploiter les métabolites secondaires des plantes médicinales pour le traitement du cancer du sein même pour le prévenir.

De nos jours, la phytothérapie s'avère indispensable. Elle est aujourd'hui au centre de recherche dans de célèbres laboratoires dont la plus grande partie de leur intérêt porte sur l'étude de ces molécules. Parmi les quelles, on cite : les composés phénoliques, les isoprénoïdes et les alcaloïdes.

Ainsi l'objectif de notre travail consiste à :

- définir le cancer du sein et la présentation de tout ce qui est en relation avec la maladie.
- les méthodes de la prévention.
- le nouveau traitement par les plantes (métabolites secondaires).

Chapitre I

**Cancer, définition et
classification.**

I-Cancer, définition et classification :

I.1-La définition du cancer :

Maladie qui a pour mécanisme une prolifération cellulaire anarchique, incontrôlée et incessante. Le terme cancer recouvre un ensemble de maladies, cataloguées selon les cellules et les tissus à partir desquels les cancers se forment. La tumeur développée dans un organe (tumeur primitive) va se greffer à distance d'autres organes (cerveau, poumon, foie, etc.), en passant par les voies lymphatiques ou sanguines. Ces tumeurs secondaires, qui reproduisent la structure de la tumeur mère, s'appellent les métastases [1].

I.2-Les types du cancer :

Il y a une centaine de types de cancers, toutefois, certains sont beaucoup plus fréquents que d'autres, telle que le cancer de la peau, du poumon, de la prostate, du col de l'utérus, du colon, du rectum, la leucémie et le cancer du sein.

I.3-Le cancer du sein :

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme, il touche la glande mammaire de la femme, principalement, sous la forme d'un adénocarcinome (cancer du tissu glandulaire), parfois sous la forme d'un sarcome (cancer du tissu conjonctif) [1].

L'éclosion d'un cancer se fait en deux étapes : **une étape d'initiation** sous l'influence d'un cancérigène initiale et de formation d'une cellule «cellule tumorale dormante» ; **une étape de promotion** par multiplication anarchique des cellules tumorales sous l'influence de différents facteurs environnants [2].

I.3.1-Le sein:

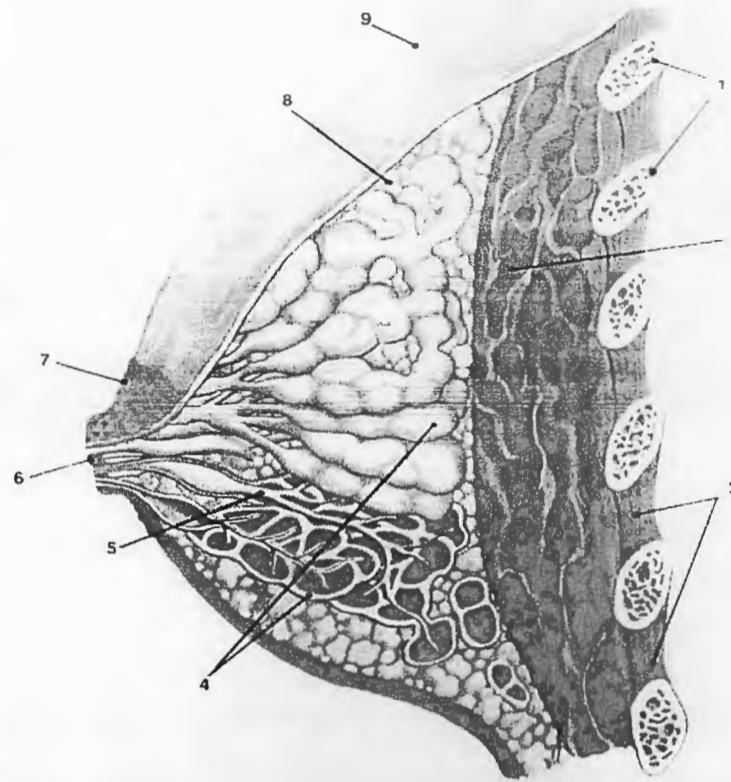
Le sein est un organe glandulaire qui repose sur les muscles pectoraux. Il contient de 15 à 25 lobes glandulaires responsables de la sécrétion du lait, Celui-ci est conduit par les canaux galactophores vers le mamelon [1].

I.3.2- Structure du sein :

Chez la femme, les seins sont centrés par un mamelon, lui-même entouré d'une zone pigmentée, l'aréole. La peau de l'aréole, très fine, est légèrement déformée par les orifices des glandes sébacées, des glandes sudoripares et des follicules pileux. La glande mammaire est constituée d'une vingtaine de lobes glandulaires noyés dans du tissu graisseux. Les canaux excréteurs de ces lobes, appelés canaux galactophores, débouchent sur le mamelon. Les seins reposent en arrière sur le muscle pectoral. Les moyens de fixation du sein sont la peau et les structures fibreuses qui pénètrent la glande mammaire pour le soutenir. Chez l'homme, les seins demeurent immatures et ne contiennent pas de glande mammaire [1].

Glande mammaire

- 1- Cerveau
- 2- Grand pectoral
- 3- Muscles intercostaux
- 4- Cerveau
- 5- Canaux galactophores
- 6- Téton
- 7- Areole
- 8- Tissu adipeux
- 9- Peau



coupe sagittale médiane

Fig.1- la glande mammaire [3].

I.4-Les types de cancer du sein :

Les tumeurs malignes du sein les plus nombreuses sont, de loin, les carcinomes dont les variétés infra cliniques prennent actuellement le pas sur les formes plus évoluées, au fur et à mesure que se mettent en place les compagnes de dépistage.

Le cancer du sein peut se développer à partir de tous les constituants histologiques du sein, mais les plus fréquents sont ceux issus du revêtement des canaux galactophores ou des lobules : les carcinomes ou épithélioma [4].

I.4.1-les carcinomes :

Les épithéliomas représentent 98% des tumeurs malignes du sein [5]. Ils naissent du revêtement épithélial des canaux et/ou des lobules, et sont définis en fonction de leur caractère *in situ* ou *infiltrant* [5]

I.4.1.1-les carcinomes *in situ* ou non *infiltrant* :

Les carcinomes *in situ* du sein, lobulaires (CCIS), se définissent comme la prolifération maligne de cellules glandulaires restantes confinée dans le système ductulo-lobulaire (Fig:2) sans dépasser la membrane basale [6].

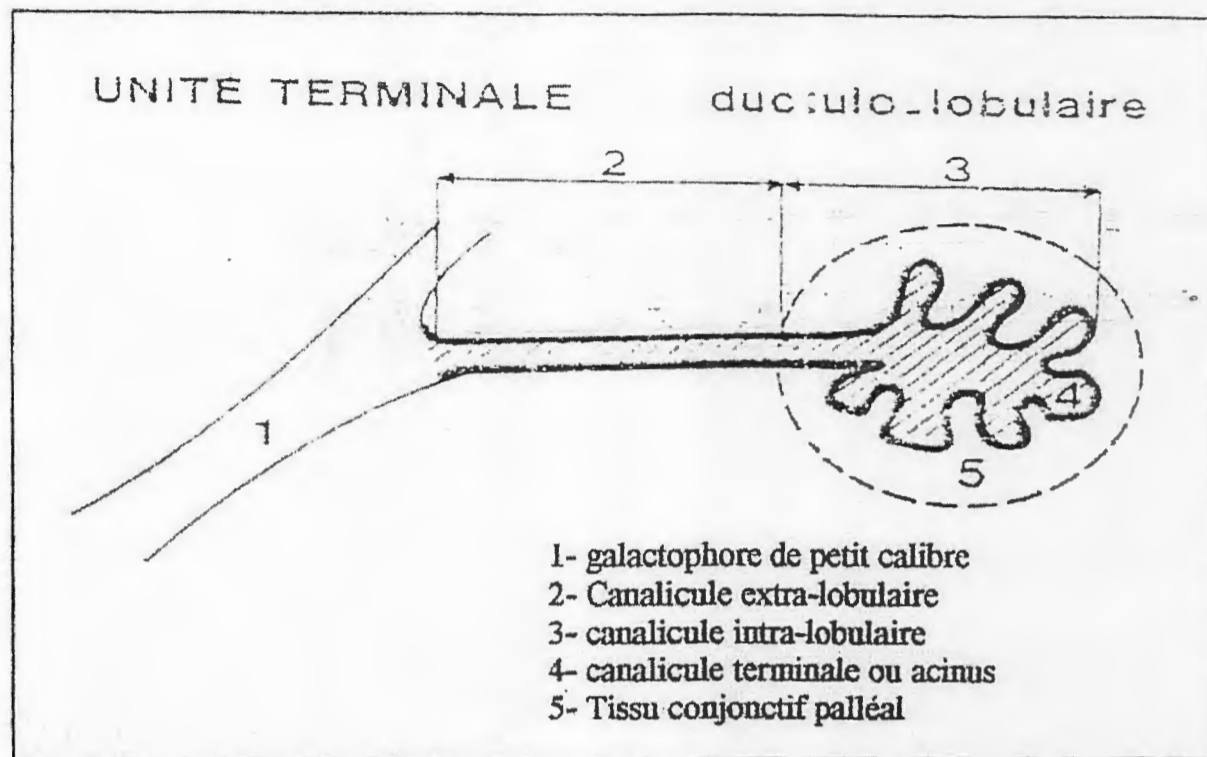


Fig.2-l'unité terminale ductulo-lobulaire [4].

On distingue deux types :

I.4.1.1.1-Carcinome intracanaire (CIC) non *infiltrant* :

Le carcinome intracanaire (CIC) non *infiltrant*, est défini selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) comme un carcinome des galactophores n'infiltrant pas le tissu conjonctif [7, 8, 4].

I.4.1.1.2-Carcinome lobulaire *in situ* (CLIS) :

Le carcinome lobulaire *in situ* (CLIS) est défini selon l'OMS comme : un carcinome intéressant les canalicules intra-lobulaires comblés et distendus par une prolifération de cellules peu jointives, sans envahissement du tissu conjonctif voisin [4].

I.4.1.2-Les carcinomes *infiltrants* :

Ils sont, de loin, le groupe le plus fortement représenté. Selon leur degré de différenciation, on distingue des formes hautement différenciées (2%), polymorphes ou communes (70%) ou atypique (12%) [5]. Ils sont de plusieurs types :

I.4.1.2.1-Carcinome canalaire *Infiltrant* (CCI) ou épithélioma galactophorique:

Le carcinome canalaire *infiltrant* (CCI) se définit comme une prolifération maligne de cellules cylindriques du système ductulo-lobulaire avec dépassement de la membrane basale [6,9].

I.4.1.2.2-Carcinome canalaire *infiltrant* à composante intra-canalaire prédominante:

Carcinome canalaire *infiltrant* à composante intra-canalaire prédominante est défini comme carcinome essentiellement intra-canalaire avec foyers d'infiltration du tissu conjonctif [4].

I.4.1.2.3-Carcinome lobulaire *infiltrant* (CLI) ou épithélioma lobulaire:

Le carcinome lobulaire *infiltrant* (CLI) est défini comme carcinome *infiltrant* formé de cellules régulières ressemblant à celle du (CLIS) avec faible taux de mitoses [4].

I.4.1.2.4-Carcinome tubuleux:

Carcinome *infiltrant* très différencié constitué de tubules faits d'une seule couche cellulaire et entourés d'un abondant stroma fibreux [4]. Cette forme représente 3 à 5% de l'ensemble des cancers mammaires *infiltrants* [10].

I.4.1.2.5-carcinome mucineux:

Le carcinome mucineux est défini comme : carcinome riche en mucus extracellulaire, en quantité suffisante pour être visible macroscopiquement et se reconnaître au microscope comme extra et intra cellulaire [4].

Il s'agit d'un épithélioma qui se rencontre plutôt chez la femme âgée. Il représente environ 1% de l'ensemble des épithélioma mammaires *infiltrants* [5, 10].

I.4.1.2.6-Autres carcinomes *infiltrants*:

D'autres épithéliomas *infiltrants* sont décrits dans la littérature : carcinome papillaire sécrétoire juvénile, carcinoïde cribriforme...etc. Leur grande rareté rend difficile la description d'une sémiologie clinique particulière [10].

I.4.2-Maladie de Paget:

La maladie de **Paget** est définie comme une lésion se développant de l'épithélium des canaux terminaux et se propage au mamelon par des grandes cellules claires, peu colorées, décrite par **Paget**, le plus souvent, la tumeur est un stade intra-canalair ou *infiltrant* [4,9]. Elle n'est donc que l'extériorisation d'un carcinome sous-jacent infiltrant ou intracanalair [5].

I.4.3-Sarcome ou tumeurs malignes non épithéliales:

Les tumeurs malignes non épithéliales du sein sont rares. Elles représentent environ 1% de l'ensemble des cancers mammaires [10]. Il faut distinguer quatre (4) entités particulières :

- ❖ Les sarcomes phyllodes [5,10].
- ❖ Les sarcomes méenchymateux [5,10].
- ❖ Les angiosarcomes [5,10].
- ❖ Les lymphomes malins non hodgkiniens primitif du sein [5,10].

I.5-Le mécanisme de déclenchement tumoral:

La glande mammaire est un organe en évolution permanente sous l'influence des hormones et des facteurs de croissance. Ceci en fait un organe à part du point de vue du nombre de cellules en croissance et en différenciation, mais le rend plus susceptible aux transformations cancéreuses [11]. Comme tout mécanisme tumoral, la carcinogenèse mammaire résulte de l'acquisition par les cellules d'un certain nombre de caractéristiques : une autonomie vis-à-vis des signaux de croissance cellulaire, une insensibilité aux signaux inhibiteurs de croissance cellulaire, une évasion du système de mort cellulaire programmée (apoptose), un potentiel de réplication illimité et une invasion tissulaire (potentiel métastatique). Ces caractéristiques sont acquises par les cellules tout au long du développement tumoral [12].

La première étape de cancérisation est une **phase d'initiation**. Elle se caractérise par une accumulation de mutations qui ont pour conséquence une surexpression des facteurs oncogéniques. Les cellules sont génétiquement anormales mais toujours contrôlées par l'environnement cellulaire via les jonctions serrées (gap-junction). Lorsque les cellules entrent dans la seconde étape dite **de promotion**, elles acquièrent leur indépendance vis-à-vis des facteurs de croissance grâce aux oncogènes, et perdent leur capacité de communication intercellulaire (fig. 3). Cette acquisition d'indépendance peut se faire de plusieurs manières :

- ❖ Soit la cellule est capable de synthétiser elle-même un certain nombre de facteurs : on parle alors de contrôle autocrine notamment avec une augmentation de la synthèse et une surexpression d'«Insuline growth factor» (IGF), d'«Epithelial growth factor» (EGF) ou encore TGF- α .
- ❖ Soit il y a une surexpression des récepteurs transducteurs de signaux comme par exemple C-erb B2, le récepteur de l'EGF [13]

- ❖ Soit la cellule sur exprime des facteurs de transcription, par exemple le proto-oncogène C-myc dans la cellule normale, il forme un dimère avec la protéine Max et induit la prolifération cellulaire. Ce stimulus est régulé dans les conditions physiologiques par le complexe Mad-Max. En cas de surexpression de C-myc, le complexe Myc-Max est favorisé au dépend de Mad-Max ce qui entraîne une prolifération cellulaire non régulée [13].

Les mécanismes de cancérisation sont aussi provoqués par la perte d'un certain nombre de contrôles sur la croissance cellulaire, avec notamment des pertes de fonctionnalité des anti-oncogènes. Deux anti-oncogènes majeurs interviennent dans la régulation du cycle cellulaire : la protéine du rétinoblastome (pRb) et le produit du gène p53 (figure 4). La protéine pRb peut, en fonction de son état de phosphorylation, bloquer le cycle cellulaire (hypophosphorylée) ou contrôler sa progression (hyperphosphorylée). Le stade hypophosphorylé est notamment maintenu par le TGF- β (« Tumor Growth Factor- β »), qui bloque en même temps l'expression de c-myc. Une mutation ou une perte de fonctionnalité de TGF- β ou de son récepteur provoque de manière concomitante la phosphorylation de pRb donc une avancée des cellules dans le cycle cellulaire, et l'expression de c-myc, favorisant la prolifération cellulaire. Le gène p53 contrôle lui aussi l'arrêt du cycle cellulaire en réponse aux dommages causés à l'ADN, soit pour permettre sa réparation soit, si celle-ci est impossible, pour entraîner l'apoptose. En présence de p53 muté, l'ADN n'est plus réparé, il en résulte une instabilité génomique associée à une accumulation de mutations provoquant une croissance incontrôlée [14].

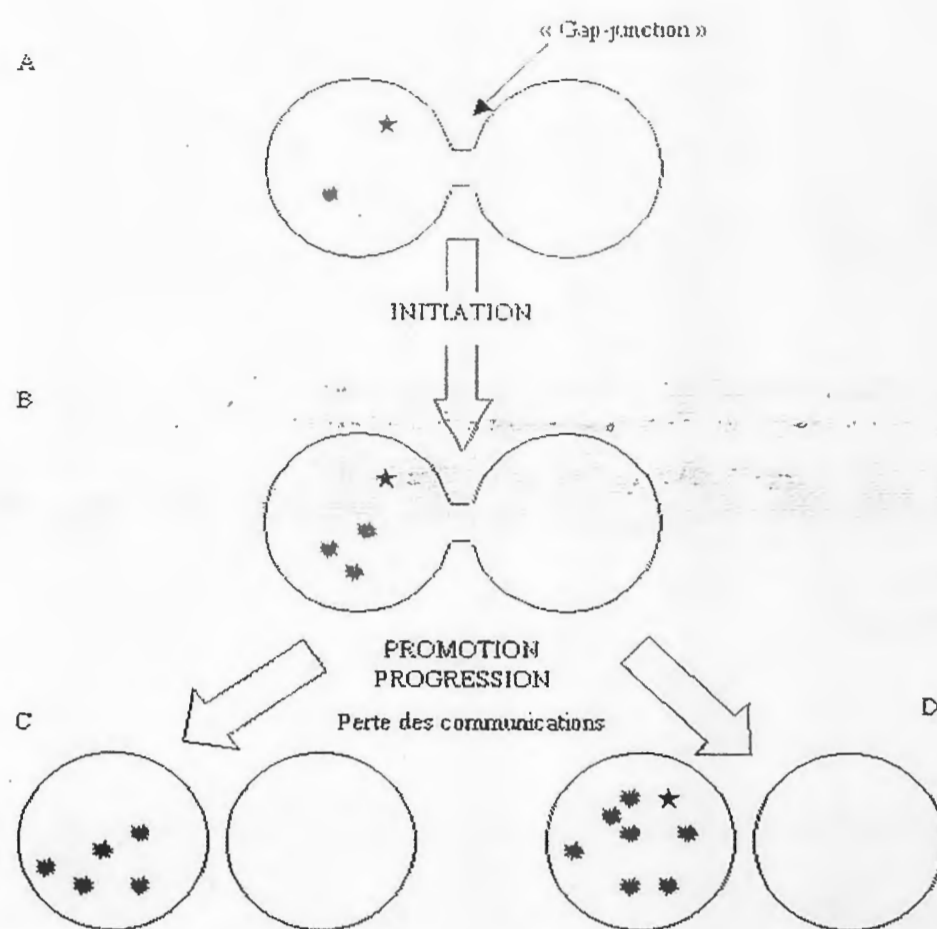


Fig.3-Initiation, promotion et progression d'une cellule tumorale: rôle de l'équilibre entre pro et anti-oncogène.

Pro-oncogène.: *, Anti-oncogène : ★.

A : équilibre entre pro et anti-oncogènes la croissance cellulaire est normale.

B : phase d'initiation avec un déséquilibre entre pro et anti-oncogènes. La croissance est toujours normale.

C : perte des anti-oncogènes et des communications intercellulaires. La croissance devient incontrôlée.

D : sur activation des pro-oncogènes et perte des communications intercellulaires. La croissance devient incontrôlée.

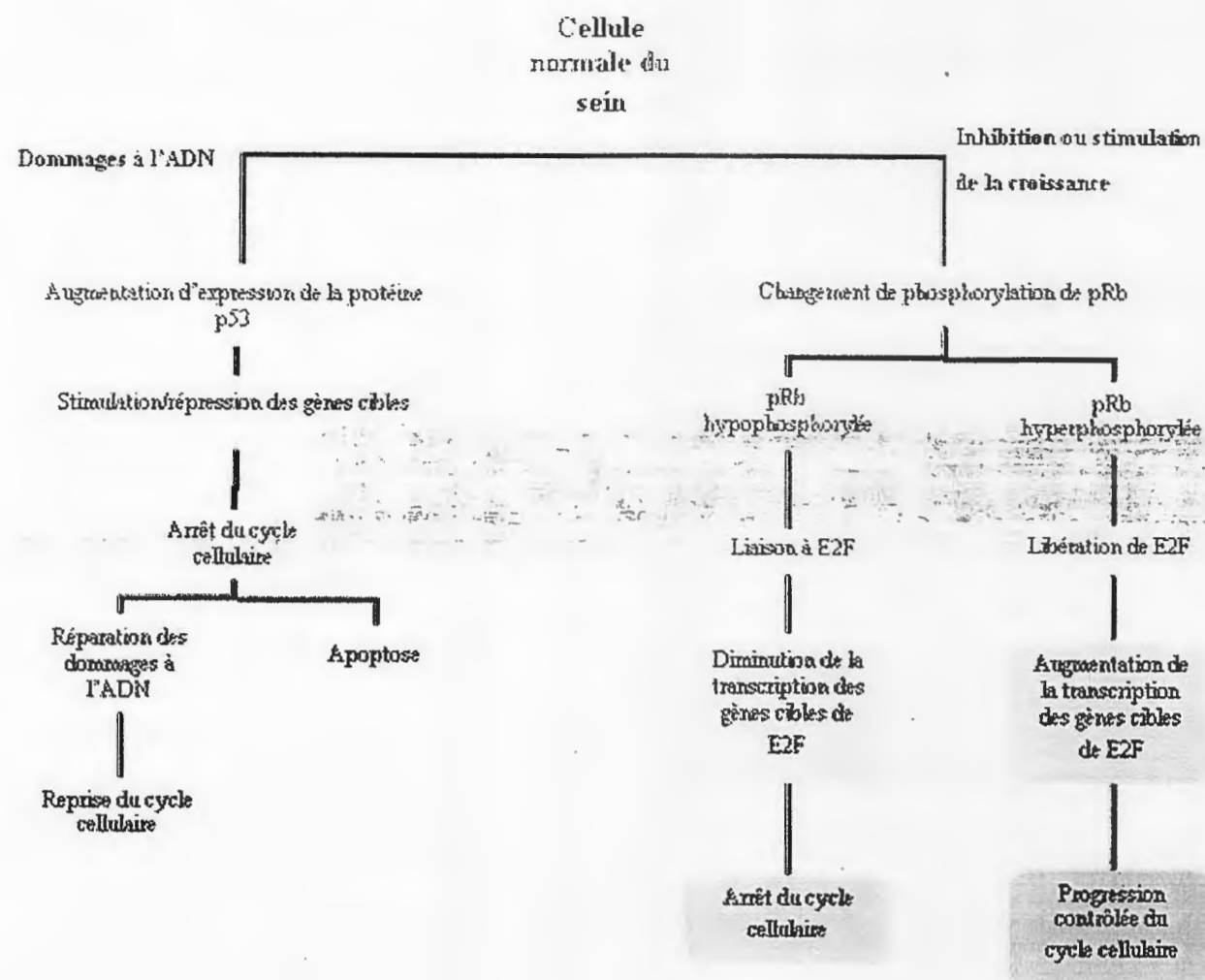


Fig. 4- Rôle des protéines p53 et pRb, codées par les anti-oncogènes *p53* et *Rb*, dans la régulation de croissance des cellules normales du sein [14].

La régulation de la croissance tumorale par les oestrogènes se fait de la même manière que pour le développement normal du sein. Les oestrogènes pénètrent par voie passive dans la cellule et se fixent à leur récepteur (RE- α) cellulaire (cytoplasmique ou nucléaire). Il s'en suit une modification de la conformation du récepteur avec dimérisation. Le dimère se fixe alors à l'ADN sur une séquence spécifique ERE « estrogen-responsive element ». Cette séquence spécifique se situe au niveau de la région promotrice des gènes régulés par l'oestrogène [15]. Ceci entraîne soit une induction du cycle cellulaire (contrôle direct), soit la production d'enzymes et de peptides nécessaires à la synthèse d'acides nucléiques: c-myc, ou encore la thymidine kinase ou la thymidilate synthase (contrôle indirect) [16].

Dans certains cas (5 à 10% des cancers du sein) tous ces mécanismes sont favorisés par la

présence des mutations oncogéniques héréditaires qui touchent préférentiellement les gènes suppresseurs de tumeurs ou anti-oncogènes tels que : BRCA1, BRCA2 ou p53. On parle alors de cancers du sein héréditaires par opposition aux cancers du sein sporadiques. Le gène BRCA1 muté est retrouvé dans 40 à 45% des cas de cancers du sein héréditaires, et une telle mutation n'est quasiment jamais observée dans les cas de cancers sporadiques [17]. Un grand nombre de fonctions sont attribuées au gène BRCA1, notamment sa capacité à maintenir l'intégrité du génome, à contrôler le cycle cellulaire, ainsi que l'apoptose. Il joue à la fois le rôle de « Gatekeeper » par sa capacité à contrôler les divisions cellulaires, ainsi que la mort des cellules, et le rôle de « Caretaker » en maintenant l'intégrité du génome [18]. Parmi toutes ses fonctions, le gène BRCA1 a celle d'interagir avec le proto-oncogène c-myc, et d'inhiber ainsi la transformation cellulaire induite par c-myc. BRCA1 bloque aussi l'activité transcriptionnelle du récepteur à l'oestrogène RE- α en interagissant directement avec la partie N-terminale de ce dernier.

BRCA1 se lie directement à p53. Cette liaison provoque une augmentation de l'activité de p53 [17]. Enfin, BRCA1 a une influence sur le cycle cellulaire en provoquant la déphosphorylation de pRb et en inhibant la progression du cycle cellulaire en phase S [19]. Le gène BRCA1 est donc un maillon essentiel dans le maintien de l'activité normale d'une cellule, c'est pourquoi les personnes qui possèdent une mutation héréditaire de ce gène présentent 50 à 80% de risque de développer un cancer du sein par la perte de l'allèle non muté du gène [18].

I.6-Progrression tumorale et l'échappement thérapeutique :

Lorsque la tumeur atteint 1 à 3 mm³, elle a besoin d'apports en oxygène et en nutriments pour poursuivre sa croissance, dans le cas contraire elle entre en nécrose [20]. Pour échapper à la nécrose, elle met en place un processus de néo-vascularisation appelé néo-angiogenèse. Il s'agit d'un processus naturel qui a surtout lieu lors du développement embryonnaire. La formation de nouveaux vaisseaux apparaît aussi au cours du cycle menstruel (irrigation de l'utérus) et dans les phénomènes de cicatrisation [21]. L'angiogenèse physiologique est régulée par un équilibre entre des facteurs pro-angiogéniques tel que le « vascular endothelial growth factor » (VEGF) et des facteurs anti-angiogéniques tels que l'angiostatine et l'Endostatine (tableau 1). L'angiotensine tumorale répond à trois grands principes d'activation mis en jeu par les cellules tumorales en hypoxie : la libération directe de facteurs pro-angiogéniques, la dégradation des composants de la membrane basale, provoquant la libération de facteurs de croissance et pro-angiogéniques, ce qui entraîne l'activation de macrophages l'amplification du phénomène [22].

Les facteurs pro-angiogéniques tels que le VEGF, agissent sur les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins pré-existants, qui sont des cellules à faible potentiel de division. Ils provoquent leur entrée en cycle cellulaire et une augmentation de leur pouvoir mitotique. Elles rompent la membrane basale des vaisseaux sanguins, et s'organisent en capillaires. Ces derniers migrent vers la source émettrice des facteurs pro-angiogéniques : la tumeur. Les cellules mésenchymateuses se différencient en péricytes, et les capillaires forment alors les



nouveaux vaisseaux fonctionnels. Ce nouveau réseau de vaisseaux permet à la tumeur de se développer et de mettre en place les processus d'invasion métastatique. Les cellules tumorales en plein développement provoquent une rupture de la membrane basale tumorale et migrent dans les vaisseaux sanguins (figure 5) [23]. Une fois dans la circulation, elles essaient dans d'autres organes comme les poumons ou les os. La dissémination métastatique d'un cancer mammaire se fait aussi via le système lymphatique, grâce au processus de lymphangiogenèse. La lymphangiogenèse est un processus physiologique impliqué dans la synthèse de néo-vaisseaux lymphatiques. Comme pour l'angiogenèse, la lymphangiogenèse est détournée par les cellules tumorales afin de favoriser leur développement. Lorsque les cellules tumorales envahissent les vaisseaux lymphatiques, on observe un envahissement ganglionnaire. Une fois le processus métastatique enclenché, et les métastases à distance présentes, la maladie atteint un stade critique, avec généralement une perte d'efficacité de la chimiothérapie (phénomène de chimiorésistance) et de l'hormonothérapie (perte des récepteurs hormonaux à la surface des cellules). La maladie entre en stade final dit d'échappement thérapeutique [23].

Tableau 1 : Facteurs endogènes régulant l'angiogenèse tumorale.

Facteurs anti-angiogéniques	Facteurs pro-angiogéniques
Angiostatine	Angiogénine
Angiopoïétine-2	Angiopoïétine-1
Endostatine	«Epidermal growth factor» (EGF)
Facteur 4 plaquettaire	«Fibroblast growth factor» (FGF) basique et acide
Fragments de la prolactine	«Hepatocyte growth factor» (HGF)
«Fragments de la « matrix metalloprotease 2 » (MMP2)	Interleukine-8 (IL-8)
«Tissular inhibitor of matrix metalloprotease» (TIMP)	«Placenta growth factor»
Interférons (INF) α et β	«Platelet-derived growth factor» (PDGF)
Protamine	«Secreted protein acidic and rich in cystein» (SPARC)
«Transforming growth factor» (TGF) β^*	«Transforming growth factor» (TGF) α et β^*
Trombospondine-1	«Tumor necrosis factor» (TNF) α
	«Vascular endothelial growth factor» (VEGF)
	VEGF-B, VEGF-C et VEGF-D

* Le rôle du TGF- β est complexe puisqu' in vitro il inhibe la croissance des cellules endothéliales et in vivo il induit l'angiogenèse [23].

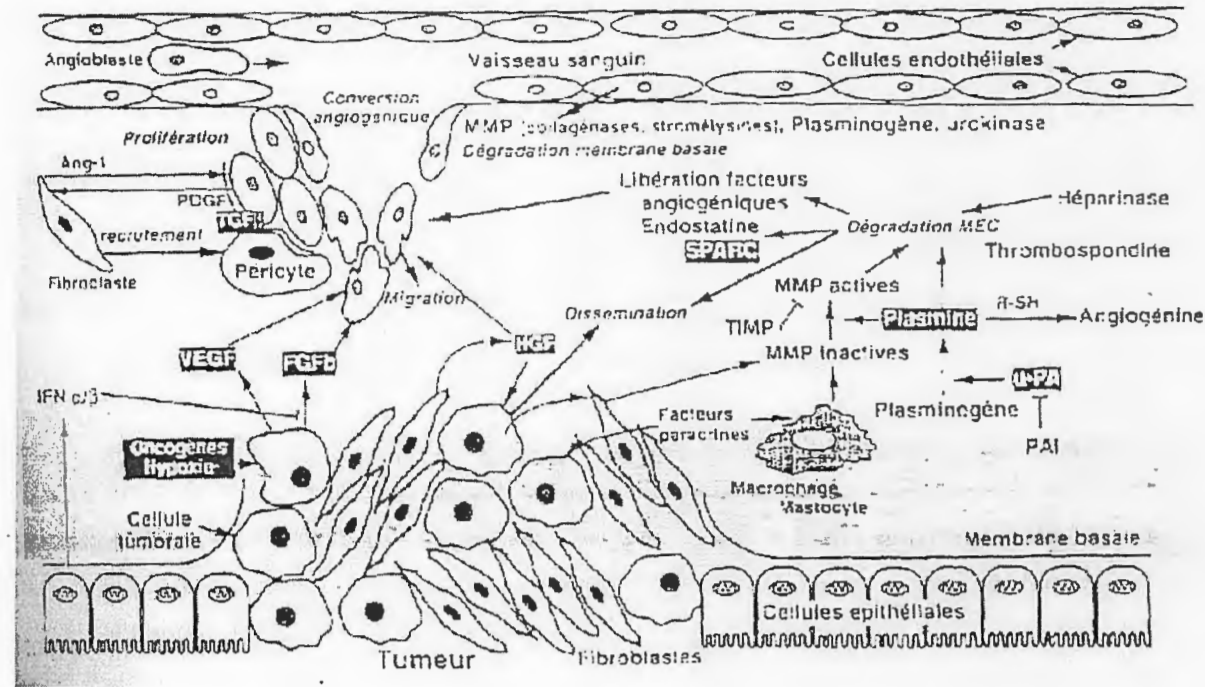


Fig. 5- Mécanisme de l'angiogenèse tumorale et interaction des différents facteurs impliqués dans le développement de néo-vaisseaux [23].

I.7 - Symptômes:

I.7.1-Tumeurs ou nodules mammaires:

L'induction ou la nodosité palpable, généralement indolore mais comme "fixée" à la peau constitue généralement le symptôme le plus fréquent du cancer du sein .Elle est parfois accompagnée de douleurs ou d'une sensation de tensions ou de lourdeur, les modification palpables du sein ne sont pas toutes des cancers mais doivent toujours être examinées par un médecin seule personne apte à poser un diagnostic [24].

- Ces tumeurs présentent dans 65 à 80 % des cas [10].
- 90% des tumeurs sont découverts par la patiente [10].
- 10% sont décelées par le médecin [10].
- L'examen clinique précis :
 - la taille de ce nodule [25].
 - sa localisation exacte (Fig.6) :
- 60% dans le quadrant supéro-externe du sein [9]...
- 10% dans le quadrant inféro-externe du sein [27].
- 20% dans la position centrale du sein [27].
- 20% dans le quadrant interne [27].

Son adhérence à la peau est aux plans profonds [28,9].

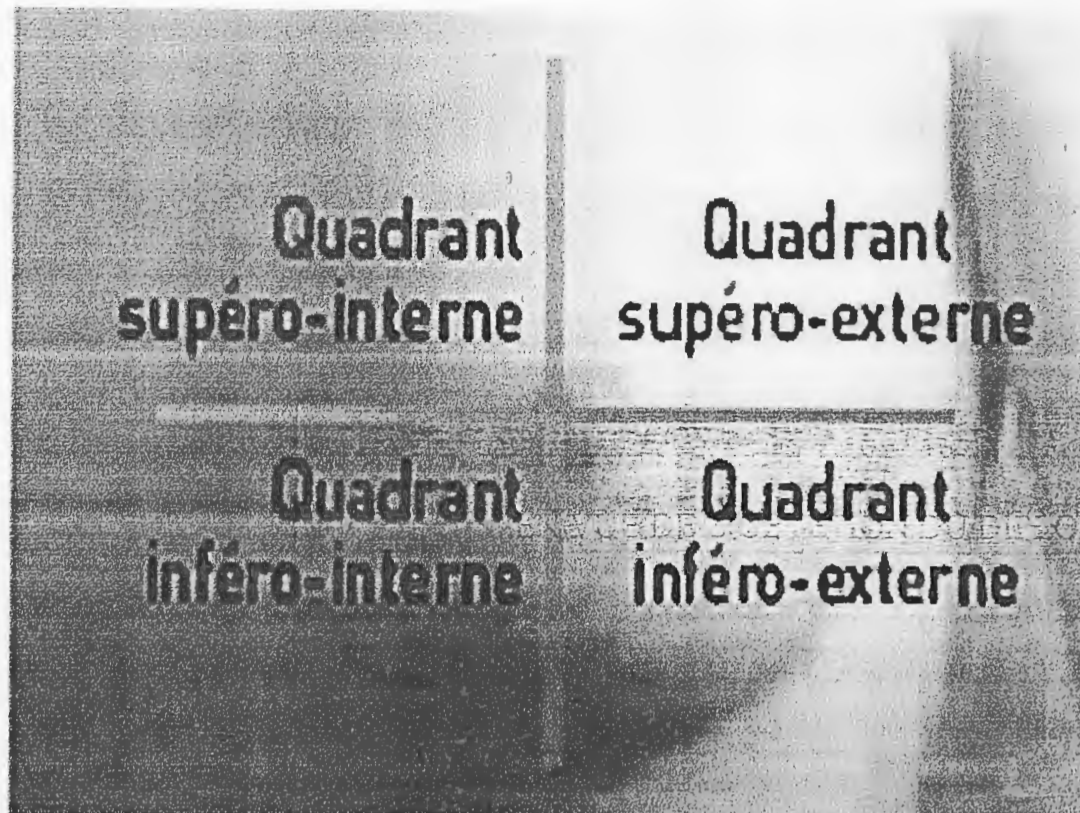


Fig.6- Les différents quadrants du sein (sein gauche) [26].

I.7.2-Douleur :

- Présente dans 1 à 15% des cancers mammaires [10].
- Il faut se méfier toujours d'une douleur persistante après les règles [10 ,29].

I.7.3-Modification cutanées et aréolomamelonnaires :

D'autres signes peuvent apparaître, par exemple, œdème généralisé, localisé, la rougeurs, ulcération ... etc [10]. Ou une rétraction de la peau, une lésion du mamelon ou rarement un écoulement. La majorité des femmes atteintes d'un cancer du sein ne représentent aucun signe d'altération de l'état générale et se sentent en bonne santé au moment du diagnostic [24].

I.7.4-Ecoulement mamelonnaire :

Présent chez 2 à 10% des patientes [10]

- Un écoulement seroanglant, séreux ou sanglant traduit une tumeur maligne avec pourcentage de 20 à 25 % des cas [10,30].
- Un écoulement verdâtre ou loctescent traduit une tumeur bénigne [10].

L'examen clinique doit chercher le caractère uni ou bilatérale, uni-pauci ou multiporique de l'écoulement [10].

- Ecoulement bilatéral traduit une étiologie souvent bénigne [9].
- Ecoulement uni latérale traduit une étiologie maligne [9].
-

I.7.5-Adénopathies axillaires isolés :

Trois cancers du sein sur 1000 sont révélés par une adénopathie axillaire isolée [10].

Plus fréquentes dans les tumeurs de grandes tailles, siège central ou externe, et dans les carcinomes canal aire *in situ* (CCI) [4].

I.7.6-Gros bras :

L'apparition d'un gros bras difficile à dissimiler s'observe chez 1%des patientes [10].

Au stade avancé, les symptômes du cancer du sein sont très variables et dépendent principalement de la localisation et de l'étendue de la tumeur. Ils peuvent se manifester sous la forme de gros ganglions dans le creux axillaire du coté atteint, des douleurs dorsales (métastases osseuses), d'une taux d'irritation accompagnée d'une gêne respiratoire (métastase pulmonaire), d'une perte de l'appétit ,perte pondérale ,d'une ictère (jaunisse , métastases hépatiques), etc.

Tous ces symptômes doivent faire immédiatement consulter un médecin, même s'ils ne sont pas forcément les signes d'un cancer du sein [24].

Chapitre II

**Épidémiologie, facteurs de risque et
prévention.**

II-Épidémiologie, facteurs de risque et prévention:

II.1-Épidémiologie :

III.1- Exposition du risque :

Le cancer du sein est en extrême fréquence dans les pays industrialisés [31,32], c'est le premier cancer qui touche la femme en Europe [10]. Il est en deuxième position dans les Etats Unis derrière le cancer bronchique depuis 1987[33]; et le deuxième cancer de la femme dans les pays en voie de développement, derrière le cancer du col de l'utérus [34,35]

Leur fréquence en augmentation constante de 2 à 4% par an [36].

Il touche :

- Une femme sur 14 au USA (1982) [28,37].
- Une femme sur 9 au USA (2000) [36].
- Une femme sur 9 au France (2000) [36].
- Une femme sur 80 au Japon (2003) [38].

II.1.2-Incidence : Nombre de nouveaux cas par an

- 28 à 32 % de l'ensemble des cancers féminins [9, 32].
- 840000 nouveaux cas par an à travers le monde en 1998[39].
- Soit 92 à 107 nouveaux cas pour 100000 femmes par an (0,09) [27,32].
- Moins d'un nouveaux cas pour 100000 hommes par an [34].
- Concerne au moyenne une femme sur 11 (1/10 -1/12) au cours de sa vie [9,27].
- Chaque 7 minutes, un nouveau cas est diagnostiqué [31].
- Chez l'homme un cancer du sein pour 100 cancers chez la femme [27, 9, 36,10].
- Le taux d'incidence du cancer du sein en France est de 77/10000 habitants /an; il est, comme le taux de mortalité, en constante augmentation au fil du temps. Il y a en 33000 nouveaux cas en 1995 le rapport incidence / mortalité est de 3,7 reflet de l'amélioration du dépistage et des thérapeutiques.

II-1-3-Mortalité :

- Première cause de mortalité par cancer chez la femme [32].
- 340000 décès par an dans le monde en 1998 [39].
- Soit 18 % des décès par cancer chez la femme [27].
- Un décès par ce cancer toutes les 15 minutes [31].
- Le taux de mortalité augmente avec l'âge [32]

- 10/100000 femmes entre 35 – 40 ans.
- 80/100000 femmes vers 65 ans.
- 150/100000 femme au de là de 80 ans.

- Comme dans tous les pays occidentaux, le cancer du sein représente en France la première cause de mortalité par cancer chez la femme (taux de mortalité = 28/100000 habitants /an, soit 19,7% des décès par cancer). Contrairement aux autres cancers féminins le taux augmente, en particulier, dans la tranche d'âge 50-80 [40].

II.1.4-L'épidémiologie en Algérie :

Dans la dernière décennie de XX^e siècle, le cancer du sein est devenu le premier cancer en Algérie et la première cause de mortalité par cancer chez l'Algérienne, devant nettement dans les trois registres du cancer pérennes (Sétif 1987, Oran 1990, Alger 1992) le cancer du col de l'utérus. Son incidence (nombre de nouveaux cas par an) est en augmentation continue. C'est ainsi qu'en 2002, en Algérie, on peut estimer à 7000 le nombre de nouveaux cas de cancer du sein. Par ailleurs il y a un cancer chez l'homme pour cent cancers du sein chez la femme [41]. En supposant que l'incidence de cancer du sein reste identique à celle observée à Alger durant l'année 1999, on peut s'attendre à devoir traiter 3900 nouveaux cas de cancer du sein chez la femme en 2010.

Actuellement, les principaux centres anticancéreux de l'Algérie prennent en charge entre 1500 et 2000 cancers du sein et n'arrivent plus à répondre à la demande sans cesse croissante [42].

II.2 - Facteurs de risque :

II.2.1- facteurs hormonaux endogènes :

A-Âge précoce des premières menstruations :

De nombreuses études montrent que la survenue des premières règles avant l'âge de 12 ans augmente le risque de cancer du sein [43].

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 les taux d'oestrogènes élevés après les règles, que l'on observe chez les femmes qui ont eu leurs menstruations précocement [44].

B-Ménopause tardive :

Les femmes qui ont leur ménopause après 50 ans présentent un risque de cancer du sein, en comparaison avec celles dont les menstruations cessent précocement. Le risque de cancer du sein augmente d'environ 3%, pour chaque année supplémentaire, à partir de l'âge présumé de la ménopause [45]. Cette association entre l'âge et le risque de cancer du sein est similaire, que la ménopause soit survenue naturellement, où qu'elle résulte d'une ovariectomie bilatérale [45]. Le mécanisme par lequel la ménopause tardive augmente le risque de cancer du sein semble le fait d'une production prolongée des hormones ovariennes.

II.2.2-Facteurs hormonaux exogènes :

A- Contraceptifs oraux :

Le risque de cancer du sein est augmenté d'environ 25 % chez les femmes utilisant couramment les contraceptifs oraux. Cependant, cet accroissement de risque chute dès l'arrêt de la consommation, de sorte que, 10 ans après l'arrêt de l'utilisation, aucune augmentation significative de risque n'est manifeste [46]. Le risque de cancer du sein ne change pas de manière significative avec la durée d'utilisation et est indépendant du type d'oestrogène ou de la combinaison des préparations utilisées. Le cancer du sein est rare chez les jeunes femmes en âge de procréer qui utilisent les contraceptifs oraux, et une utilisation importante de ces produits n'entraîne pas un nombre supplémentaire de cas. En revanche, l'utilisation de ces médicaments, tard dans la vie reproductive, entraîne une augmentation relative du risque de cancer du sein au moment où le risque naturel devient appréciable. Ainsi, plus les contraceptifs oraux seront utilisés tardivement, plus le nombre de cas de cancer du sein qui en résulteront sera important [46].

B- Traitement hormonal substitutif (THS) :

Le THS de la ménopause est prescrit pour pallier 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 [45,47], 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% [45,47]. Cependant le risque attribuable (effet réel du THS) diminue dès l'arrêt du traitement. 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 1000 [45]. Par ailleurs, l'effet du THS varie selon la composition des produits. Le risque relatif est de deux chez les femmes utilisant une association oestroprogestative, tandis qu'il n'est augmenté que de 30 % chez les femmes recevant un traitement oestrogénique seul [48]. Un des mécanismes par lesquels le THS influence le risque de cancer du sein est qu'il retarde les effets de la ménopause [45].

II .2.3-Facteurs liés à la reproduction :

A- Multiparité et âge précoce à la première maternité :

Les femmes qui ont mené au moins une grossesse à terme avant l'âge de 30 ans présentent; en moyenne, un risque de cancer du sein diminué de 25 % par rapport aux femmes nullipares [49]. L'effet protecteur de la multiparité semble augmenter proportionnellement au nombre d'accouchements. Les femmes qui ont eu de huit à neuf accouchements présentent des risques réduits d'environ 30%, en comparaison avec celles qui ont eu cinq accouchements [50]. Plusieurs mécanismes, par lesquels la multiparité influence le risque de cancer du sein, sont connus ou supposés. Certes, la multiparité a pour avantage de protéger 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 première 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 [51].

B- Allaitement naturel :

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 [52]. Une diminution significative du risque de cancer du sein de plus de 4% a été rapportée pour chaque période d'allaitement de 12 mois [52]. 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 [44]. 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'oestrogènes et une augmentation de la production de prolactine, qui est supposées diminuer l'exposition cumulative aux oestrogènes chez la femme. Par conséquent, la lactation réprimerait l'apparition et le développement du cancer de sein [53]. Il a été montré que le niveau d'oestrogènes 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 nullipare [54]. 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 [55]. Enfin, l'effet protecteur de l'allaitement serait attribuable à son rôle dans le décalage du rétablissement de l'ovulation.

II.2.4- Facteurs génétiques, environnementaux, démographiques et sanitaires :

A- Histoire familiale et mutations génétiques :

L'histoire familiale est associée, de manière régulière, à un risque accru du sein. Le risque relatif pour toute forme de parenté est d'environ 1,9 et l'excès de risque est plus marqué chez les femmes plus jeunes et lorsque la maladie s'est développée chez une proche parente (mère, fille ou sœur), avant l'âge de 50 ans. Par ailleurs, certaines mutations génétiques sont susceptibles d'augmenter le risque de cancer du sein. Deux gènes, BRCA1 et BCRA2,

semblent les plus impliqués. Par rapport à la population générale, les femmes porteuses des mutations sur ces gènes présentent un risque accru de cancer du sein. Il est estimé que le risque associé aux mutations de ces gènes dépasse 80% pour les femmes et 6% pour les hommes, lorsque le sujet porteur de ces gènes atteint l'âge de 70 ans [56,57]. Le fait d'avoir le même environnement, le même style de vie et un patrimoine génétique commun, ajouté à l'instabilité génomique en rapport avec les mutations, expliquerait en partie le risque accru de cancer du sein associé à l'agrégation familiale et aux mutations génétiques.

B- Radiations ionisantes :

Un suivi intensif de plusieurs groupes de population a montré que le sein est l'un des organes les plus sensibles aux effets des radiations [44]. 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. Il a également été montré que l'effet des radiations ionisantes, chez les femmes exposées avant l'âge de 40 ans, est associé à un risque de cancer du sein multiplié par trois, pour une exposition évaluée à 1 Gy [58]. Le risque de cancer du sein est similaire pour une exposition unique ou pour des expositions multiples à intensité totale égale [59].

Les radiations ionisantes augmentent le risque de cancer du sein dans la mesure où elles endommagent l'ADN et ses constituants.

C- Âge :

L'âge est le facteur de risque le plus important vis-à-vis du cancer du sein. La maladie est rare chez les femmes de moins de 30 ans. Le risque augmente entre 50 et 70 ans après des deux tiers des cancers du sein [60].

D- Maladies bénignes du sein :

Les maladies bénignes du sein constituent un facteur de risque de cancer du sein. Elles sont histologiquement divisées en deux groupes: les lésions prolifératives et les lésions non prolifératives avec ou sans atypie. Les lésions non prolifératives ne sont généralement pas associées à un risque accru de cancer du sein, 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 [44].

E- Densité mammaire :

Le risque de cancer du sein augmente avec le niveau de densité des tissus mammaires en mammographie. Pour les femmes ayant des seins denses en mammographie, le risque est multiplié de deux à six fois. Cette augmentation du risque est indépendante de l'effet des autres facteurs de risque. On estime que 30% des cas de cancer du sein sont attribuables à une densité mammaire à la mammographie supérieure à 50% par rapport à la moyenne [61].

II.2.5- Facteurs liés aux habitudes de vie et nutrition :

A- Obésité et prise de poids :

L'obésité est associée à un profil hormonal soupçonné de favoriser le développement du cancer du sein. 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 [44]. Cependant, parce qu'elle donne souvent lieu à des cycles menstruels anovulatoires, l'obésité n'augmente pas le risque chez les femmes avant la ménopause. Elle serait même associée à un risque réduit chez ces femmes dans les pays économiquement développés [43]. 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 [63]. L'excès de tissu adipeux entraîne l'augmentation de la production et du temps d'exposition aux hormones stéroïdiennes. Le tissu adipeux est également un site de stockage et de métabolisme des stéroïdes sexuels. Après la ménopause, l'aromatase dans le tissu adipeux est l'une des plus considérables sources d'oestrogènes circulants [64].

B- 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 [43]. 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'oestrogènes et le maintien de l'équilibre énergétique [63]. Une activité physique intense augmente l'âge d'apparition des premières règles, l'anovulation et le nombre de cycles menstruels irréguliers. Par conséquent, elle diminue l'exposition générale aux oestrogènes endogènes. L'activité physique influence également le risque de cancer du sein en diminuant la prise de poids, en particulier après la ménopause. L'obésité après la ménopause est un facteur de risque bien circonscrit et indépendant du cancer du sein; elle peut être évitée par l'activité physique, une composante majeure du maintien de l'équilibre énergétique [63].

C- Cigarette :

La fumée du tabac est une importante source de substances carcinogènes. Pourtant, la cigarette n'est pas considérée comme un facteur de risque établi du cancer du sein. Certains investigateurs ont trouvé que les fumeuses présentent un risque réduit, d'autres aucun risque, d'autres ont rapporté une augmentation de risque associé au tabagisme. Le tabagisme passif semble associé à un risque augmenté d'environ 60%; ce risque est multiplié par trois chez les femmes après la ménopause [64]. L'effet protecteur de la cigarette dans le cancer du sein serait dû à une diminution des oestrogènes circulants et à l'action anti-oestrogénique du

tabac. Il a été rapporté que les fumeuses ont une ménopause précoce et une concentration urinaire réduite d'oestrogènes pendant la phase lutéale du cycle menstruel [65].

D- Taille :

Une grande taille à l'âge adulte est associée à un risque accru de cancer du sein. Le risque augmente de 10%, par tranche de 10 cm supérieure à la taille moyenne, chez les femmes ménopausées [43]. Cette relation serait en partie expliquée par la nutrition pendant l'enfance et l'adolescence. Durant ces périodes, il a été montré que la nutrition détermine la taille et influence le risque de cancer du sein [66]. Par ailleurs, l'effet de la taille sur le risque de cancer du sein implique un mécanisme hormonal. Les hormones et les facteurs de croissance, déterminants de la taille, affectent la fermeture de l'épiphyse et contribuent à la promotion de la cancérogenèse mammaire, en particulier durant la puberté, période pendant laquelle le sein se développe rapidement [43].

E- Alcool :

L'alcool est le seul facteur nutritionnel établi de risque de cancer du sein. Ce risque augmente d'environ 7% pour une consommation moyenne d'une boisson alcoolique par jour [67]. Les femmes ayant un cancer du sein, et consommant au moins une boisson alcoolique par jour, ont une durée de survie diminuée de 15% à 40%, comparativement à celles qui ne boivent pas d'alcool [68]. L'alcool provoque une augmentation du niveau des hormones dans le sérum et une production accrue de facteurs de croissance IGF (insulin-like growth factor). Les IGF agissent comme des mitogènes. Inhibent l'apoptose et interagissent avec les oestrogènes. Une production accrue d'IGF augmente le risque de cancer du sein, surtout avant la ménopause [69].

F- Autres déterminants nutritionnels :

L'association entre le risque de cancer du sein et les principales composantes de l'alimentation humaine incluant les fruits et les légumes, les produits laitiers, la viande, les vitamines, les fibres et les phyto-oestrogènes a fait l'objet de nombreuses études [43]. Un intérêt particulier a été porté sur les graisses alimentaires. D'une manière générale, les résultats restent discordants [43,70]. Par ailleurs, la restriction de l'apport énergétique durant l'enfance ou avant la première grossesse réduit le risque de cancer du sein de 23% à 76%. Le mécanisme de cette association impliquerait le recul de l'âge d'apparition des premières règles et la diminution du niveau de l'hormone de croissance IGF-I et des oestrogènes [43].

II.3-Prévention:

Il existe des facteurs de risque du cancer du sein sur lesquels on n'a aucun contrôle, comme notre âge, nos antécédents de reproduction. On peut toutefois réduire les risques en modifiant notre style de vie [71].

La perte de poids qu'on a en trop. Même un léger excès de poids (5kg ou 11 lbs ou plus) est associé à une augmentation du risque de cancer du sein, en particulier après la ménopause [71].

Les études démontrent que les activités physiques modérées peuvent réduire de 30 à 40% le risque. Un exercice ou une activité qui réchauffe les muscles et qui accélère la respiration (comme la marche rapide) durant une période d'au moins 30 minutes, cinq jours par semaines ou plus [71].

La consommation d'alcool doit être limitée. Les femmes qui consomment de l'alcool augmentent légèrement le risque d'être atteintes d'un cancer. Plus la consommation est élevée, plus le risque est grand. La consommation de plus un verre par jour, soit 12 onces (340ml) de bière, 5 onces (140ml) de vin ou 1.5 onces (42ml) de spiritueux [71].

L'allaitement semble offrir une protection contre le cancer du sein chez certaines femmes et il est bon pour les enfants. L'allaitement est au moins durant une période de quatre mois [71].

La cigarette et la fumée secondaire ont été associées au cancer du sein dans certaines études. La fumée de tabac est à l'origine de 30 pour 100 de tous les décès causés par le cancer [71].

Parler au médecin des risques et des avantages d'un traitement hormonal substitutif. Ce type de traitement peut soulager certains symptômes de la ménopause et réduire le risque d'ostéoporose et de cancer du colon. Elle accroît cependant le risque de cancer du sein et de maladies du cœur [71].

Bien qu'on ne dispose pas de preuves contraignantes indiquant que l'exposition aux pesticides et à d'autres produits chimiques potentiellement nocifs est associée à un risque de cancer du sein, il serait néanmoins prudent de réduire votre exposition à ces agents et de suivre les mises en garde et les procédures de manutention présentées dans les fiches signalétiques disponibles pour la plupart des produits chimiques [71].

Chapitre III

Diagnostic et pré thérapie.

III- Diagnostic et pré thérapie :**III.1- Diagnostic clinique :****III.1.1- L'examen clinique :**

Les performances de l'examen clinique pour le dépistage du cancer du sein dépendent de la méthode et de l'expérience du clinicien. L'examen lui-même est d'autant plus difficile que la patiente ne signale aucune manifestation locale; inversement, les lésions dysplasiques et tumorales bénignes sont fréquentes chez la femme jeune. L'examen doit être méthodique et comparatif appel à l'inspection et à la palpation, au niveau des deux régions mammaires en totalité et des creux axillaires et susclaviculaire. De préférence, l'examen devrait être pratiqué en période post-menstruelle [72].

La femme est examinée dévêtue jusqu'à la ceinture, en position assise, les mains reposent sur les cuisses puis les bras levés. L'inspection s'attache à rechercher une modification des contours de la glande, de la surface cutanée des plis, du sillon sous mammaire, une irrégularité, une rétraction ou un eczéma du mamelon. Toujours en position assise, la palpation des creux sus claviculaires et axillaires doit être minutieuse, en particulier avec les extrémités des doigts de la main droite pour le creux axillaire gauche et vis versa. La palpation du sein, effectuée avec la pulpe des doigts, par petit mouvement circulaire, explore méthodiquement de la périphérie vers le mamelon tous les quadrants. La femme est ensuite examinée couchée à plat, éventuellement en position oblique, bras relevés, la glande étant déplacée latéralement pour mieux palper les quadrants sur le relief costal sous-jacent; l'examineur se place du côté droit pour examiner le sein droit et à gauche pour le sein gauche. Une compression légère de la région aréolaire s'assure de l'absence d'écoulement mamelonnaire où en précise son caractère uni ou pluri canalaire ainsi que son aspect.

Dans l'étude du: Breast Cancer Detection Demonstration Project (BCDDP) [73], la sensibilité de l'examen clinique est de 63p.100 pour les femmes âgées de 40 à 49 ans et de 56p.100 pour les femmes âgées de 50 à 59 ans. Dans l'étude du Health Insurance Project (HIP), les taux sont respectivement de 81p.100 et de 58p.100 [74].

Pour les femmes âgées de 40 à 49 ans, 13p.100 des cancers sont décelés uniquement par l'examen clinique et 7p.100 parmi les femmes âgées de 50 à 59 ans [73].

La sensibilité et la spécificité de l'examen clinique pour déceler un cancer du sein dépendent surtout des données sémiologiques: dimensions de la lésion perçue cliniquement, consistance (ferme ou molle), mobilité, nature proportionnelle à la dimension de la tumeur mammaire; elle dépasse 90p.100 pour une tumeur de plus de 3 cm de diamètre, mais ne dépasse pas 10p.100 pour un diamètre inférieur à 5cm. L'examen clinique seul est donc une méthode de faible sensibilité pour dépister des cancers asymptomatiques de petite taille [73].

III.1.2- Diagnostic différentiel :

Se fait, devant une masse découverte à la palpation, avec un fibroadénome, un kyste, une cytotéaténecrose post-traumatique, une "mastose"; en cas d'écoulement mamelonnaire, on éliminera une galactonlée, une infection, une galactophorite hyperplasiant et, en cas de signes inflammatoire un abcès du sein une thrombophlébite superficielle [72].

III.2- Examen complémentaires:

III.2.1-La mammographie :

Est la meilleure méthode pour dépister un petit cancer du sein. Elle décèle seule des tumeurs dont le diamètre est inférieur au centimètre et dont la probabilité d'extension gonglionnaire axillaire est faible. Elle est facilement acceptée chez les femmes car elle est non invasive, non douloureuse et rapide. Des techniques ont amélioré la qualité des images et réduit le risque d'irradiation [75]. Avec es appareils spécialisés pour mammographie, avec anode en molybdène et couple écran film monocouche, en limitant l'examen soit à une incidence externe médoilatérale, oblique à 60°, soit à deux incidences cranio-caudale et oblique médiolatérale, les doses d'irradiation, variable selon l'épaisseur du sein et son opacité, sont de 0,1 à 0,3 Gy (rad) par pose. A cette dose, le risque de cancer mammaire radio induit est négligeable puisque selon les modèles linéaires de premier ou de deuxième degré, le nombre de cas de ces cancers serait compris entre 0,035 et 3,5 pour 100000 femmes par an et par rad pour une femme exposée à l'âge de 35 ans et plus [76].

La double incidence pour chaque sein présente l'avantage de déceler un peu plus de cancers et de réduire le nombre de clichés supplémentaires nécessaires pour une meilleure interprétation [77]. La xérographie, qui délivre des doses plus élevées de rayons X (2 à 9 Cg pose) doit être abandonnée pour dépistage [78].

Les aspects mammographiques sont divers [79]. Schématiquement, les cancers sont caractérisés par une opacité dense, mal limitée, spiculée ou irrégulière, contenant des micro calcifications fines, hétérogène, irrégulières et groupées, provoquant des ruptures architectures, un épaissement cutané, une rétraction mamelonnaire. A l'inverse, les fibroadénomes, fréquents chez les femmes de moins de 35 ans, forment des opacités bien limites, rondes ou ovales, parfois lobulées, homogènes, entourées d'un halo clair. Au-delà de 35 ans, les dysplasies mammaires sont fréquentes. Ses aspects radiographiques sont moins précis et moins réguliers. En l'absence de toutes lésions mammaire maligne ou bénigne, la mammographie révèle également un aspect des éléments parenchymateux et du tissu conjonctivo-adipeux dont l'analyse comparative permet de définir un type mammographiques associe à un risque relatif de 1 à 3 [80].

La mammographie a une bonne sensibilité. Dans l'étude du BCDDP, elle est de 89p.100 42p.100 des cancers découverts par la mammographie ne sont pas palpable. Chez les femmes de moins de 50 ans, 35p.100 des cancers ne sont décelés que par la mammographie. Sur l'ensemble de la série, près de 10p.100des cancers invasifs mesurent moins de 1cm et

53p.100 de ces derniers sont reconnus par la mammographie seule [73].

Des cancers de petite taille peuvent ne pas être reconnus lorsqu'ils surviennent dans un sein dense à la radiothérapie et en l'absence de microcalcification significatives. Des cancers plus avancés peuvent également échapper au contrôle radiographique, en particulier les carcinomes lobulaires, parfois de 5cm de diamètre, *infiltrant* le parenchyme glandulaire de façon diffuse [81].

III.2.2-Echographie :

Echographie ne peut pas remplacer la mammographie mais peut compléter utilement quand celle-ci n'est pas concluante 10% de cas [82].

Cependant, elle est capable de diagnostiquer un cancer (67% à 93 %) [83]. Elle est surtout indiquée chez les femmes jeunes aux seins denses [84].

L'échographie par sonde unique ou par balayage automatique avec sondes multiples, avec des fréquences élevées, méthode non invasive et sans danger, permet de relever une tumeur dont la malignité est évoquée parce qu'elle est solide et a contours anguleux, une échogénicité décroissante de la paroi proximale à la paroi distale, avec image de tunnel anéchogène au-delà de cette paroi [85,86]. Sur une série de 35 cancers de moins de 2cm, 8 fois l'aspect échographique est bénin et 24 fois il est suspect à cause des contours irréguliers [86]. La sensibilité de l'échographie pour détecter un cancer de moins de 2cm varie de 46 à 89 p.100 et pour un cancer de moins de 1cm de 38 à 58 p.100 [87].

Dans une série de 64 cancers mammaires, chez des femmes symptomatiques, la sensibilité de la mammographie est de 97 p.100 et celle de l'échographie de 58p.100 .Seulement 8p.100 des tumeurs de moins de 1cm sont décelées par l'échographie. Les performances de l'échographie sont donc très inférieures à celle de la mammographie. L'échographie est utilisable pour les seins denses fibrokystiques mais elle ne relève pas les microcalcifications et ne peut être proposée sans mammographie simultanée [88].

III.2.3- IRM :

Elle n'est indiquée qu'en cas de difficulté d'analyse des lésions par les explorations classiques ou dans l'exploration des seins préalablement traités par chirurgie conservatrice [40].

III.2.4-Galactographie :

Est indiquée en cas d'écoulement mamelonnaire [72].

III.3-Examen histologique :

Est indispensable pour confirmer le diagnostic et mettre en évidence les éléments pronostiques, différenciation cellulaire et dosage des récepteurs hormonaux.

La ponction –aspiration d'une masse mammaire est un examen simple, rapide et sûr quand il est pratiqué par des personnes entraînées. C'est un examen fiable puisque le taux de faux négatifs est de 5% et le taux de faux positifs de 0,2% seulement. Lorsqu'un ganglion axillaire est détecté, il doit être ponctionné.

En fin, un écoulement mamelonnaire doit toujours être prélevé et étalé sur lame [72].

Une biopsie: réalisée selon l'une ou l'autre des deux méthodes de prélèvements actuellement recommandées, biopsie par "tru-cut" ou forage biopsique, devrait être faite avant de proposer un traitement. Elle doit permettre de recueillir un fragment tissulaire suffisant pour pratiquer des corps histologiques de bonne qualité. Si une tumorectomie est envisagée, elle est pratiquée d'emblée après cytoponction ou après un examen histologique extemporané [72].

On distingue trois formes histologiques :

- Les formes communes *infiltrants* sont les plus fréquentes; elles sont lobulaires ou canalaire (83%).
- Les formes particulières *infiltrants* comptent notamment le carcinome médullaire caractérisé par infiltrat lymphocytaire abondant (carcinome médullaire à stroma lymphoïde) de meilleur pronostic que les autres formes et la maladie de Paget de mamelon. Cette dernière se manifeste par une lésion cutanée eczématiqu, toujours associée à un carcinome intracanaire, souvent non détectable cliniquement. En l'absence de masse palpable, le pronostic est souvent bon (12%).
- Les carcinomes *in situ* peuvent toucher les lobules; ils sont alors un excellent pronostic. L'atteinte, souvent bilatérale (30% des cas), doit faire systématiquement rechercher un foyer dans le sein controlatéral. Intracanaire, les carcinomes *in situ* représentent 4 à 5 % des cancers du sein. Ils sont souvent multifocaux; après excision seule, le taux de récurrence varie de 30 à 50 % selon les séries [72].

A-Le système histologique :

SBR (scarff. Bloom Richardson) fait intervenir le degré de différenciation architecturale et des critères cytonucléaires (nombre de mitoses par exemple) qui reflètent l'activité proliférative dans les adénocarcinomes.

Il permet de distinguer des formes de bon pronostic (SBR I), des formes de pronostic intermédiaire (SBR II) et des formes de mauvais pronostic (SBR III). Ce système ne s'applique qu'aux formes communes *infiltrantes*, à l'exclusion de toute autre variété de cancer du sein [72].

B-Le dosage des récepteurs hormonaux :

Aux œstrogènes (RO) et à la progestérone (RP) devrait être systématiquement pratiqué. Dans ce but, il faut effectuer un prélèvement séparé qui doit être placé immédiatement dans l'azote liquide. Les récepteurs hormonaux sont des marqueurs pronostiques de différenciation cellulaire: un taux élevé est en faveur d'un meilleur pronostic qu'un taux bas. La synthèse des RP est sous la dépendance de la synthèse des RO [89].

En fin, la réponse aux traitements hormonaux du cancer du sein est liée à la qualité de RO et de RP présents dans le prélèvement [89].

III.4-L'examen cytologique :

D'écoulement galactophoriques provoqués a été proposé. Une expérience Française regroupant 3200 femmes suivies pendant 9 ans, a permis de décèler, en l'absence d'anomalie clinique ou radiologique, 2 cancers *in situ* et 3 cancers *infiltrants*. Une autre étude [91] décèle sur 2120 écoulement provoqués du mamelon, 53 cas correspondant à un cancer prouvé histologiquement auxquels s'ajoutent 7 cytologies malignes qui n'ont pas été contrôlées histologiquement. Des végétations épithéliales sont observées 11 fois; 8 correspondent à un carcinome [90].

III.5-Dépistage :

Constitue à rechercher la maladie dans sa phase pré clinique, donc chez les personnes asymptomatiques en leur appliquent un test qui va permettre de discriminer les personnes susceptible d'avoir un cancer de celles qui n'en ont pas [41].

Le dépistage de masse d'un cancer du sein est recommandé par l'OMS, tout les deux ans de 50 à 75 ans, car il a été prouvé qu'il permet de diminuer de 30% la mortalité par cancer du sein. Le seul test de dépistage valide est la mammographie, bien sûr bilatérale [41].

L'auto examen mensuel des seins n'est pas plus conseillé car anxiogène et peu rentable. L'examen clinique systématique des seins, n'est pas utilisé non plus dans le cadre du dépistage. Le dépistage de masse organisé (DMO) exige une compliance importante des personnes à dépister une compétence hautement spécialisée en imagerie de dépistage (un aspect en mammographie de dépistage lit au moins 2000 mammographies de dépistage par an) [41].

Un équipement et des moyennes financiers qui ne sont accessibles à l'heure actuelle qu'à certains pays développés. De plus les caractéristiques épidémiologiques du cancer du sein en Algérie notamment l'âge moyen au diagnostic de quinze ans inférieur aux données recueillies en occident, laisse présumer que les modalités de dépistage en Algérie seront probablement différentes. En fin, le préalable à une politique de dépistage cohérente est la disponibilité dans des délais raisonnables des procédures diagnostiques et thérapeutiques curatives [41].

Le dépistage individuel s'effectue sur prescription médicale par l'examen clinique, l'échographie mammaire (plus adaptée chez les femmes jeunes) et la mammographie. Ce type de dépistage est le plus rentable chez des personnes estimées à risque, en particulier génétique [41].

Chapitre IV

Traitement et phytothérapie

IV- Traitement et phytothérapie :

IV.1.1-Traitement :

IV.1.1-La chirurgie :

La chirurgie d'exérèse carcinologique est l'arme majeure du traitement curatif du cancer du sein. Le plus souvent, il s'agira d'une mastéctomie-curage (dite de Patay modifiée) compte-tenu du recrutement tardif (avec supérieur à 3cm dans 3/4 des cas) et /ou de la localisation centrale de la tumeur.

Le traitement conservateur (tumorectomie, quadrantectomie) est possible pour les petites tumeurs éloignées du mamelon: il s'accompagne toujours d'une curage ganglionnaire axillaire. La chirurgie intervient également en phase métastatique [41].

IV.1.2-La radiothérapie :

La radiothérapie externe locorégionale (paroi si mastectomie, glande résiduelle si tumorectomie aires ganglionnaires axillaire, mammaire interne, susclaviculaire) est le complément indispensable de la chirurgie [41].

IV.1.3-La chimiothérapie :

Est administrée en situation adjuvant (après chirurgie et avant radiothérapie), en situation néo-adjuvant (ou d'induction avant chirurgie) et en situation métastatique. Il s'agira le plus souvent d'une poly chimiothérapie associant deux à trois médicaments efficaces.

Parmi ces derniers, les Antracyclines, le 5 FluoroUracile, les Alkylants, les Taxones sont validés par des essais cliniques et sont, de ce fait, largement utilisés [41].

IV.1.4-L'hormonothérapie :

Est administrée idéalement en présence d'une tumeur exprimant les récepteurs hormonaux, ce qui est la règle dans les cancers du sein post-ménopause. Son efficacité est validé aussi bien en préventions, qu'en traitement adjuvant, néo-adjuvant ou métastatique.

L'efficacité maximum chez la femme en activité génitale est obtenue après ovariolyse chimique (par Goserline ou Triptoréline) suivie de la prise pendant 2 à 5ans de l'anti œstrogène de référence (Tamoxifène) [41].

IV.1.5-Immuno thérapie :

Les anticorps sont des protéines produites par les lymphocytes, cellules du système immunitaire qui protègent l'organisme contre les infections. Le rôle des anticorps est de neutraliser certaines substances chimiques, les antigènes, qu'ils reconnaissent comme n'appartenant pas à l'individu. Les anticorps sont importants pour lutter contre les infections et les cancers. Certains anticorps, appelés anticorps monoclonaux, peuvent être produits en laboratoire.

Un quart des tumeurs du sein possèdent à la surface de leurs cellules un grand nombre de protéines particulières appelées HER2 ou c-erb B2.

On dit que ces cellules surexpriment cette protéine (on parle aussi de surexpression ou d'amplification). HER2 est un facteur de croissance qui stimule la production de cellules cancéreuses.

Des études récentes ont montré qu'un anticorps monoclonal, appelé trastuzumab empêche cette protéine d'agir en bloquant son récepteur.

La production des cellules cancéreuses est alors stoppée. Il est donc proposé comme traitement adjuvant chez des patientes atteintes d'un cancer du sein dont la tumeur possède beaucoup de protéines HER2. Ce nouveau traitement réduit de 50% environ le risque de Récidive dans les premières années [92].

IV.2-La phytothérapie de cancer du sein :

IV.2.1-Les métabolites secondaires:

Les plantes produisent un nombre de composés dont jusqu'à il n'y a pas très longtemps, on ne connaissait pas leur rôle pour la plante. Ces composés ne sont pas produit directement lors de la photosynthèse mais résultent des réactions chimiques ultérieures on les appelle **les métabolites secondaires** [93,94].

IV.2.2-Les différentes classes chimiques des métabolites secondaires :

Les métabolites secondaires sont répartis en deux classes chimiques: **les composés azotés** qui comprennent les alcaloïdes (la caféine) et les glycosides. Ils sont synthétisés à partir d'acides aminés, et **les composés phénoliques**; ils ont un groupe hydroxyle sur un cycle aromatique. Ceux sont, la lignine, les flavonoïdes (le resveratrol, la quercétine, la curcumine, les flavonoïdes existants dans le thé vert, les fruits et les légumes) et les terpénoïdes (le taxol) [95].

IV.2.2.1-flavonoïdes :

-Dans une étude publiée par le journal *of stéroid biochemical molecular biology*. La chryisine est un flavonoïde naturel que l'on extrait d'une plante, la passiflore ou fleur de la passion (*passiflora coerulea*). Elle a montré une capacité potentielle à agir comme un inhibiteur naturel de l'aromatase qui est une enzyme qui favorise la production d'œstrogène. L'efficacité de la chryisine est décuplée lorsqu'elle est associée à la pipérine; un extrait de le poivre [96].

-Les scientifiques qui ont conduit l'étude ont conclu en déclarant que les effets inhibiteurs de l'aromatase de certains flavonoïdes pouvaient expliquer les effets préventifs contre le cancer du sein d'une alimentation riche en fruits et légumes.

-Une étude récente a évalué la consommation de flavonoïdes chez les femmes ayant développé un cancer du sein. Les femmes ayant fait état d'une consommation élevée en flavonoïdes on observe une réduction du taux de mortalité.

-Certains scientifiques disaient qu'un régime comprenant au moins cinq fruits ou légumes par jour fournit suffisamment de flavonoïdes. Grâce à une équipe du CIRAD (centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement), une liste de fruits et légumes contenant le plus de polyphénols a été établie. En ce qui concerne les fruits, les trois premiers arrivant en tête sont les fraises, le litchi et le raisin. Et les trois derniers sont la pastèque, le kiwi, et le melon qui contient 30 fois moins de polyphénols que la fraise. Pour les légumes, les trois premiers sont l'artichaut, le persil et les choux et les trois derniers sont la carotte, les haricots et l'avocat qui contient 300 fois moins de polyphénols que le cœur d'artichaut [97].

-Beaucoup de flavonoïdes et phénol compris le resvératrol dans le vin rouge et l'épigallocatechine gallate dans le thé vert sont des antioxydants bien connus [97].

-Le resvératrol est une polyphénole présente dans le raisin. Il a montré son efficacité dans des modèles de carcinogenèses animales sur le cancer du sein. Il est antimutagène par trois mécanismes différents, inhibant à la fois l'initiation, la promotion et la prolifération de cellules cancéreuses. Bien qu'il augmente l'expression du récepteur aux œstrogènes de cellules tumorales mammaires, il a des effets antiprolifératifs directs vis-à-vis des cellules épithéliales mammaires, il favorise l'apoptose des cellules cancéreuses [98].

-Les polyphénols du thé vert sont actifs à tous les stades du cancer: initiation, promotion et progression [99]. Ils ont montré des effets protecteurs vis-à-vis des cancers du sein. Le fait que le thé vert présente peu de toxicité et qu'il ait de multiples bénéfices pour la santé permet de le conseiller en boisson comme en supplémentation [100].

-La quercétine est le flavonoïde, le plus abondant et le plus étudié de notre alimentation. Des études récentes se sont focalisées sur la capacité de la quercétine à prévenir la prolifération cellulaire et la carcinogénèse [100].

Elle est l'antagoniste des topoisomérases I et II produits par les cellules tumorales. Les topoisomérases sont des enzymes entraînant des torsions de l'ADN pendant la réplication et la transcription, responsables du développement de la tumeur [100].

La quercétine induit dans certaines cellules tumorales un arrêt du cycle cellulaire en phase G₁ et l'apoptose sur plusieurs lignées de cellules cancéreuses aboutissant à la fragmentation de leur noyau et à la condensation de la chromatine nucléaire.

-La curcumine (d'acétylchalcénone) est un pigment jaune extrait des rhizomes de *Curcuma longa* (curry). La curcumine semble efficace chez l'animal dans le cancer du sein.

Elle inhibe la carcinogénèse dans les étapes d'initiation, de promotion et de progression du cancer; une alimentation incluant de la curcumine, du B-carotène et de l'héspéridine

(flavonoïde), pendant les phases d'initiation du cancer induit une réduction des carcinomes chez la rate.

Ce phyto-nutriment a la capacité de moduler l'expression des proto-oncogènes, des gènes responsables de la prolifération tumorale (c - myc). Inhiber l'activité des médiateurs de signal cellulaire (protéine kinase c et la tyrosine kinase) des cellules tumorales, bloquant ainsi le signal de traduction de ces cellules et induisent par ce mécanisme leur apoptose dans les phases de promotion et de progression.

La curcumine présente des propriétés anti-angiogéniques, c'est-à-dire qu'elle réduit la prolifération de néo vaisseaux nécessaire au développement des tumeurs solides. Elle réduit à la fois le nombre et le volume des tumeurs. En fin, cette substance s'est révélée efficace à inhiber les effets œstrogéniques des pesticides et des substances chimiques de l'environnement [101].

IV.2.2.2- les terpénoïdes :

-Les terpénoïdes présents dans l'ail qui appartient au groupe de plantes alliées, utilisée pour ses vertus pharmaceutiques qui ont des propriétés antioxydants et anticancérigène.

L'administration de fortes doses d'ail à des rongeurs inhibe la formation de tumeurs. Il augmente le temps de latence (temps que met la tumeur à se développer) et diminue l'incidence des tumeurs mammaires chez les rates ayant reçu le composant organosulfure de l'ail sous forme de poudre d'ail (2 à 4 % dans un régime) [102].

L'extrait d'ail concentré inhibe la croissance des tumeurs transplantées ou chimiquement amorcées lorsqu'elle est administré par voie orale chez la souris et le rat. 20g/Kg d'extrait d'ail inhibent la fixation sur l'ADN d'un toxique responsable de tumeurs dans le tissu mammaire [103].

-Le Taxol est un terpène très intéressant en raison de ses propriétés anticancéreuses. On a montré qu'il réduit le cancer du sein [104].

IV.2.2.3-les alcaloïdes :

-La caféine n'est pas présente seulement dans le café, on la trouve également dans le thé (surtout le thé noir) et toutes les boissons à base de cola, le chocolat contient des quantités non négligeables de caféine. On peut se demander si la caféine a un goût particulier.

-Des études ont recherché la corrélation entre caféine et cancer. Selon une étude de la **Michigan State University**, l'ingestion de caféine dans l'eau de boisson par des souris augmente le Développement mammaire avec un risque augmenté de carcinome mammaire. La consommation de café réduit le risque de cancer du sein chez la femme mince, mais pourrait l'augmenter chez la femme obèse.

Chez la souris, on enregistre une augmentation des cancers de la vessie et du colon sous l'effet de la caféine ainsi que des lésions cancéreuses et précancéreuses du sein [105].

Conclusion

Conclusion :

Le cancer du sein est un problème de santé publique. C'est le cancer le plus fréquemment observé, son incidence augmente régulièrement, il atteint souvent les femmes d'une cinquantaine d'année et est la cause de nombreux décès chaque année avec une mortalité prématurée importante.

En effet, une femme sur dix sera un jour atteinte de cette maladie. Le seul moyen de combattre le cancer du sein, en dehors des progrès médicaux, est de se faire dépister régulièrement, s'il y a une tumeur, celle-ci soit la moins avancée possible, ceci augmentant les chances de guérison. D'où l'intérêt de la généralisation du dépistage qui se met progressivement en place en France. Ce dépistage est d'autant plus important pour la guérison du patient puisque l'on ne connaît pas les causes précises de ce cancer mais seulement des éléments qui accentuent sa progression.

On peut guérir la maladie par la chimiothérapie et les traitements cités précédemment Il faut rappeler qu'ils ont des effets néfastes pour la santé.

De nos jours les plantes médicinales et/ou leurs métabolites secondaires peuvent soulager « la patiente » car ils ont plusieurs avantages par rapport au traitement classique.

Glossaire

Adénopathie : toute affection des ganglions lymphatiques.

Adénocarcinome : cancer de tissu glandulaire.

ADN : acide désoxyribonucléique : acide nucléique des chromosomes, constitué de deux brins enroulés en double hélice et formés chacun d'une succession de nucléotides.

Alcaloïde : composé organique azoté et basique tiré d'un végétal (nom générique).

Anatomopathologie: examen au microscope de cellules (examen cytopathologique ou cytologie) ou de tissus (examen histopathologique ou histologie) de l'organisme. On parle aussi d'un examen anatomopathologique. C'est l'histologie qui permet d'établir de façon certaine le diagnostic de cancer.

Angiogenèse : développement de vaisseaux capillaires à partir de capillaires préexistants.

Apoptose : mécanisme de mort cellulaire programmée, intervenant pendant le développement de l'embryon et permettant la différenciation des organes définitifs à partir des structures embryonnaires.

Antioncogène : gène suppresseur de tumeur.

Atypique : qui diffère du type habituel que l'on peut difficilement classer.

Axillaire: situé au niveau d'une aisselle (espace creux situé sous le bras).

Bénin/bénigne : sans gravité. Une tumeur bénigne n'est pas un cancer.

Bilan: ensemble d'examens médicaux qui évaluent l'état de santé d'une personne à un moment donné.

Bilan diagnostique: ensemble d'examens médicaux qui ont pour but de déterminer si le patient a un cancer et si tel est le cas, d'identifier le type de cancer.

Biopsie : prélèvement d'un fragment d'un tissu ou d'organe sur un être vivant pour l'examen au microscope.

Calcification: dépôt de sels de calcium dans les tissus et les organes qui n'en contiennent pas à l'état normal.

Cancer : ensemble de cellules anormales qui se multiplient de façon incontrôlée. Elles finissent

souvent par former une masse qu'on appelle tumeur maligne.

Cancérigène : qui peut provoquer un cancer.

Carcinome : toute tumeur maligne développée à partir d'un tissu épithélial.

Cellule : élément visible au microscope dont est constitué tout organisme vivant. Plantes et animaux

Sont composés de cellules très différentes qui se multiplient, meurent et se renouvellent. Des cellules identiques assemblées entre elles forment un tissu. Des cellules cancéreuses sont des cellules qui se sont modifiées et se multiplient de façon incontrôlée.

Chimiothérapie : administration d'un produit chimique afin de guérir une maladie ou d'entraver sa progression.

Chirurgie conservatrice : opération qui ne retire que la tumeur en conservant l'organe sur lequel le cancer s'est développé.

Complication: apparition de nouveaux problèmes au cours d'une maladie, liés à la maladie elle-même ou à ses traitements.

Curage axillaire: acte qui consiste à enlever une partie ou l'ensemble des ganglions situés sous les aisselles (ganglions axillaires). Le curage axillaire diminue ou ralentit la

circulation de la lymphe au niveau de la région du sein opéré et du bras (lymphœdème).

Cytologie : partie de la biologie qui étudie la structure et les fonctions de la cellule .SYN.biologie cellulaire.

Dépistage : recherche actif dans une population de signe de maladie latente, généralement à l'aide des méthodes simples et non coûteuses.

Diagnostique : détermination de la nature d'une maladie, d'après les renseignements donnés par la maladie, l'étude de ses signes et symptômes, les résultats des épreuves de laboratoire.

Diagnostic clinique : diagnostic établi au lit du malade et, par extension, diagnostic posé sur la base de l'examen du malade, sans recours à des investigations de laboratoire.

Différenciation : apparition de caractères différents dans les cellules qui, à l'origine, étaient semblables (indifférenciées).La différenciation est un processus normal à la cour du développement embryonnaire.

Dysplasies : tout anomalie au cours de développement d'un tissu dont la conséquence est une augmentation de volume.

Echographie : technique d'imagerie médicale utilisant la réflexion (écho) d'un faisceau d'ultrasons par les organes.

Epidémiologie : étude des facteurs intrinsèques déterminant les maladies et leur évolution.

Epithélioma : tumeurs malignes développées à partir d'un tissu épithélial.

Etiologie : étude des causes des maladies et, abusivement ses causes elles mêmes.

Examen anatomopathologique : examen au microscope de cellules (examen cytopathologique ou cytologie) ou de tissus (examen histopathologique ou histologie) de l'organisme. C'est l'histologie qui permet d'établir de façon certaine le diagnostic de cancer.

Examen complémentaire : examen qui permet d'affirmer le diagnostic ou de déterminer si des cellules cancéreuses se sont propagées dans d'autres endroits du corps.

Examen clinique : examen pratiqué par un médecin qui, après avoir posé des questions en relation avec la maladie, examine le patient (auscultation, palpation, etc.). Un organe entier.

Facteur de risque : élément qui peut favoriser le développement d'un cancer ou une récurrence.

Galactophores : canaux excréteurs de la glande mammaire.

Gène : particule élémentaire d'un chromosome constitue essentiellement d'acide ribonucléique (ADN) et qui est responsable de la transmission héréditaire d'un caractère.

Génome : ensemble de gènes portés par les chromosomes .SYN : patrimoine génétique, patrimoine héréditaire. (Le génome humain comporte env.30000 gène).

Gong Lion : amas cellulaire formant un renflement situé sur le trajet soit, d'un vaisseau lymphatique : Gong Lion lymphatique soit, d'un nerf : Gong Lion nerveux.

Gong Lion axillaire : chacun des nombreux nodules lymphatiques de l'aisselle, d'où partent trois ou quatre troncs qui du côté gauche s'ouvrent dans le canal thoracique et du côté droit forment la grande veine lymphatique droite .

Hodgkiniens : qui se rapporte à la maladie Hodgkin, qui est atteint de la maladie de Hodgkin.

Hormonothérapie : emploi d'hormones naturelles ou synthétiques à des fines thérapeutiques.

Hormone : substance produite par un organe et transportée par la circulation sanguine dans un autre organe ou un tissu (organe ou tissu cible) dont elle existe ou inhibe le développement et le fonctionnement.

Hyperplasie : prolifération anormale des cellules dans un tissu dont la conséquence est une augmentation de volume.

Immunothérapie: traitement qui vise à stimuler les défenses de l'organisme contre les cellules cancéreuses.

Incidence : nombre des cas nouveaux d'une maladie ou de personnels tombés malade pendant une période de temps donnés dans une population déterminent.

Inflammation: réponse de l'organisme à une irritation ou une lésion de tissus (douleur, gonflement, rougeur, chaleur...).

Infiltrant: on parle de cancer infiltrant lorsque les cellules cancéreuses ont envahi les couches de tissus voisines de la tumeur contrairement au cancer in situ où les cellules n'ont pas dépassé la membrane basale.

Infiltration : toute modification pathologique d'un tissu caractérisée par la présence de produits (liquide, organique, liquide injectés, gaz, matière organiques ou minérales ou de cellules qui ne s'y trouvent pas normalement.

Infection: pénétration et prolifération d'un micro-organisme invisible à l'œil nu (bacille, bactérie, virus), susceptible de provoquer des conséquences sur le plan médical. Une infection généralisée est appelée septicémie.

In situ : expression latine signifiant à sa place normale, en position habituelle.

Invasif : se dit à propos d'un examen qui risque de léser l'organisme.

IRM/Imagerie par Résonance Magnétique: technique d'examen qui permet de créer des images précises des organes ou d'une partie du corps en utilisant les propriétés de l'hydrogène présent dans les molécules d'eau de notre corps. L'appareil contient un aimant très puissant (d'où le terme de magnétique) qui fait réagir les molécules d'hydrogène et permet de les visualiser.

Kyste : anomalie contenant une substance liquide. Il s'agit la plupart du temps d'une anomalie sans gravité

Lobe : partie d'un organe parenchymateux (poumon, foie, cerveau, etc....) Nettement délimitée par des sillons ou des scissures partant de la surface de l'organe vers sa profondeur.

Lobule : petite lobe.

Lymphome : toute tumeur, souvent maligne, constituée par la prolifération d'un tissu lymphoïde.

Lymphœdème : gonflement du bras qui peut apparaître à la suite d'un curage des ganglions situés sous l'aisselle, lié au ralentissement de la circulation de la lymphe. On parle aussi de « gros bras ».

Maligne : se dit d'une maladie qui présente un caractère grave et insidieux ou d'une tumeur susceptible de se généraliser et de provoquer la mort de malade.

Mammographie : radiographie de la glande mammaire, sans aucune préparation préalable (sans opacification par un produit de contraste).

Mastectomie : opération chirurgicale qui consiste à enlever un sein dans sa totalité pour traiter un cancer du sein. On parle dans ce cas de mastectomie totale. S'il s'agit d'enlever seulement la tumeur ou une partie du sein, on parle de tumorectomie ou de quadrantectomie.

Mastose : mambose ; nom générique donné à diverses affections bénignes non inflammatoires du sein.

Membrane basale : fine couche, transparente, situé en dessous de l'épithélium des muqueuses et des glandes sécrétrices.

Ménopause : arrêt de la fonction ovarienne se produisent vers la cinquantaine, et après lequel il n'y a plus ni ovulation, ni fécondation, ni menstruation.

Mésenchyme : forme jeune de tissu conjonctif, aux cellules étoilées. qui donne naissance essentiellement aux divers tissus conjonctifs, (y compris les os et les cartilages) et aux éléments.

Métastases : foyer de cellules cancéreuses, en rapport avec un cancer primitif mais développé à distance de ce dernier et sans continuité avec lui.

Mucineux : mucine : glycoprotéine complexe présente dans les mucus, le liquide synovial, certains kystes et, normalement, dans l'urine.

Multipare : se dit d'une femme qui est enceinte au moins pour la deuxième fois.

Nodule : en anatomie et en pathologie, petit renflement ou saillie en forme de nœud (structure anatomique formée d'un amas de cellules exerçant une fonction particulière).

Nullipare : se dit d'une femme qui n'a pas encore d'enfants.

Oestrogène : physiologie, hormone secrétée par l'ovaire, assurant la formation, le maintien et fonctionnement des organes génitaux et des seins, chez la femme.

Ovaire: glande féminine dans laquelle se développent les cellules reproductrices de la femme (les ovules) et qui produit les hormones féminines (œstrogènes et progestérone).

Parenchymes :

Polymorphe : qui présente des aspects différents.

Poly phénol : composé dont la molécule comporte plusieurs fonctions phénoliques. Présents dans un grand nombre de végétaux, les poly phénols sont utilisés dans la préparation de suppléments alimentaires et de cosmétiques en raison de leurs propriétés antioxydantes.

Ponction: prélèvement de cellules, de tissus ou de liquide à l'aide d'une aiguille fine, dans une partie du corps. En cas de prélèvement de cellules, on parle de ponction cytologique; en cas de prélèvement de tissus, on parle de biopsie.

Prévention : ensemble de moyens médicaux et médico-sociaux mis en œuvre pour sauvegarder la santé des sujets et éviter des accidents (prévention primaire), pour empêcher une aggravation des maladies (prévention secondaire), ou pour permettre la réinsertion des maladies dans la vie proche de la normale (prévention tertiaire).

Progestérone : hormone stéroïde secrétée par le corps jaune pendant la période post-ovulaire du cycle, par le corps jaune gravidique au cours de la grossesse, puis par le placenta jusqu'au début de l'accouchement.

Pronostic : prévision sur l'évolution d'une maladie, y compris son issue, chez un sujet déterminé.

Puberté : période pendant laquelle un individu acquiert la maturité sexuelle; développement des organes génitaux (apparition des règles chez la fille, production des spermatozoïdes chez le garçon), apparition des critères sexuels secondaires.

Radiothérapie : emploi thérapeutique de rayonnements ionisants. Le spécialiste est le radiothérapeute, on dit souvent radiothérapie pour désigner spécifiquement le traitement par les rayons X.

Rayons X : rayons invisibles plus ou moins arrêtés selon les différents composants du corps qu'ils traversent. Les rayons qui peuvent traverser sont détectés et dessinent des images de l'intérieur du corps. Les rayons X sont également appelés photons X.

Récepteur hormonal : molécule qui reconnaît et capte les hormones dans le sang. Certaines cellules cancéreuses possèdent des récepteurs hormonaux. Une recherche des récepteurs

hormonaux est réalisée sur un fragment de tissu de la tumeur

Récidive : réapparition d'une maladie, plus ou moins longtemps après sa guérison, en particulier par suite d'une nouvelle infection.

Sarcome : tumeur maligne dérivée des cellules mésenchymateuses, qui peut se former au dépend de cellule de tissu conjonctif différencié.

Symptôme: manifestation anormale provoquée par la maladie sur l'organisme (gêne, douleur, brûlure, sensation d'étouffement, etc.). Un symptôme est ressenti d'une façon différente d'un patient à l'autre. L'apparition de tout nouveau symptôme doit être signalée au médecin.

Tissu conjonctif : le tissu conjonctif est le tissu de liaison qui entour, protège et réunit des organes, des tissus, des structures anatomiques.

Traitement adjuvant : traitement destiné à compléter le traitement principal.

Traitement conservateur : traitement qui vise à maintenir les fonctions physiologiques dans un état relativement satisfaisant.

Tumeur : production pathologique, non inflammatoire, de tissu de nouvelle formation.

Selon :

1-GARNIER M., DELAMAREV. (1997).dictionnaire des terme de médecine. 24^{ème} édition .Moloine, Paris.

2-GUEVAVILLIERS J., FINGERHUTA. (1997,1999).dictionnaire médical.1^{ère} édition Masson, Paris.

3-MANUILA L., LEWALLEP. , MANUILA A., NICOULIN U (1999).dictionnaire médical 8ème édition .Masson, Paris.

4-Larousse Illustré 2004, MassageriesADP, 1751 Richardson, Montréal (Québec).

5-ELISABETH L., et AL, (2002), comprendre le cancer du sein, Guide d'information et de dialogue à l'usage des personnes malades et de leurs proches.

Références Bibliographiques :

- 1-Larousse Médicale veuf 2002, ISBN: 2 -03560209-02.
- 2- **GORINS A.**, Cancer du sein.
- 3-Dr **AKKOUCHE**, Édition 2002, Atlas D'anatomie du corps humain, Alger P57.
- 4-**TROJANI M., CONTESSO G.**, (1986), Anatomie pathologique des cancers du sein .In : **HOERNI B.**, Ed, Encyclopédie des cancers: les cancers gynécologiques et mammaires, Flammarion Médecine Science, Paris, pp:277-291.
- 5-**CONTESSO G.**, GUINEBRTIERE J-M (1997). Classification, anatomo-pathologique des cancers du sein .In : **Petit J-Y., VERERONESI U., NAHAI F., RIETJENS M.**, Eds, Chirurgie du cancer du sein: diagnostique, curative et reconstructive. Copyright, France, pp : 55-66.
- 6-**GIARD S.**, (2001), carcinome *in situ* du sein, encycl. med chir. (éditions scientifiques et médicales), Elsevier SAS, Paris, gynécologie ,865-A-30,5P.
- 7-**GENARD R., CONTESSO G.**, (1981), Type histologique des tumeurs du sein, organisation mondiale de la santé 2ème édition, Genève, pp : 91-105.
- 8-**MAURIAC L.**, (1986), Etiopathogénie des cancers du sein. In: **HOERNI B**, Ed Encyclopédie des cancers, Les cancers gynécologiques et mammaires, Flammarion medecine-science, Paris, pp : 266-276.
- 9-**CABAROT E.**, (1998), tumeurs du sein .In: **Daly-Schweitzer N., Cabarrot E., Guimbarde R.**, Mayol E, Eds, Cancérologie Clinique 2ème édition, Masson, Paris, pp: 213-236.
- 10-**MATHELIN C., GAIRARD B., BRETTE JP., RENAND R.**, (1997), Examen clinique du cancer du sein, Encycl. Méd. Chir. (Elsevier, paris), Gynécologie, 865-C-10, 11P.
- 11-**OLSSON H.**, (2000), 'Tumor biology of a breast cancer at least partly reflects the biology of the tissue/epithelial cell of origin at the time of initiation- a hypothesis,' J Steroid Biochem Mol Biol 74(5): 345-50
- 12-**POLYAK K.**, (2001), 'On the birth of breast cancer', Biochim Biophys Acta 1552(1): 1-13.
- 13-**ECCLES, S. A.**, (2001), 'The role of c-erbB-2/HER2/neu in breast cancer progression and metastasis,' J Mammary Gland Biol Neoplasia 6(4): 393-406.
- 14-**WAZER D.E and BAND, V.**, (1999). 'Molecular and anatomic considerations in the pathogenesis of breast cancer.' Radiat Oncol Investig 7(1): 1-12.
- 15-**MURPHY, L.C and WATSON, P.**, (2002). 'Steroid receptors in human breast tumorigenesis and breast cancer progression.' Biomed Pharmacotherapy 56(2): 65-77.
- 16-**NGYE, B., KEANE, M. M and JOHNSTON, P. G.**, (1995). 'The biology of growth regulation in normal and malignant breast epithelium: from bench to clinic,' Crit Rev Oncol Hematol 20(3): 223-36.
- 17- **ROSEN, E. M., Fan, S., PESTELL, R. G. and GOLDBERG, I. D.**, (2003). 'BRCA1 gene in breast cancer,' J Cell Physiol 196(1): 19-41.
- 18- **KUBISTA, M., Rosner, M., Kubista, E., Bernaschek, G. and Hengstschlager, M.**, (2002), 'Brca1 regulates in vitro differentiation of mammary epithelial cells,' Oncogene 21(31): 4747-56.
- 19- **PAVELIC, K. and Gall-Troselj, K.**, (2001), 'Recent advances in molecular genetics of breast cancer,' J Mol Med 79(10): 566-73.
- 20- **FOLKMAN, J.**, (1995), 'Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease,' Nat Med 1(1): 27-31.

- 21- **LLOYD, R. V., VIDAL, S., HORVATH, E., KOVACS, K. and SCHEITHAUER, B.**, (2003), 'Angiogenesis in normal and neoplastic pituitary tissues,' *Microsc Res Tech* 60(2): 244-50.
- 22- **MILLER, K. D.**, (2002), 'Issues and challenges for antiangiogenic therapies,' *Breast Cancer Res Treat* 75 Suppl 1: S45-50; discussion S57-8.
- 23- **ANDRE, T., CHASTRE, E., KOTELEVETS, L., VAILLANT, J.C., LOUVET, C., BALOSSO, J., LeGALL, E., PREVOT, S. and GESPACH, C.**, (1998), '[Tumoral angiogenesis: physiopathology, prognostic value and therapeutic perspectives],' *Rev Med Interne* 19(12): 904-13.
- 24- **GOLDHIRSH A.**, copyright: 1995 ligue suisse contre le cancer. In: le cancer du sein causes. Symptômes. Diagnostic. Traitement. Pronostic.
- 25- **SERIN D., ESCOUTE M.**, (1998), Diagnostic et bilan préthérapeutique du cancer du sein. In: la revue du praticien. N°48, Paris, pp: 36-42.
- 26- **BATES B. M.D.**, (1980), Guide de l'examen clinique, 2^{ème} édition, PP : 187.
- 27- **DALY-SCHEVEITZER N.**, (1998), Cancérologie clinique, Masson Editeur, Paris, pp194, 206 ; 207.
- 28- **HAGUENOER J-M., FRIMAT P., BONNETERRE J., VENNIN PH.**, (1982), les cancers professionnels, Technique et documentation, Lavoisier, pp : 559.
- 29- **GIRAD J-R., BREMOND A., ROTTEN D.**, (1997), Gynécologie, Masson ,3ème édition, Paris, pp: 151.
- 30- **GENIN J., CONTESSO G., PRITIT Y.**, (1998), Ecoulement sanglant du mamelon. In : Traitement des cancers du sein, R .P.28.13.Tome XXVIII. N° 13, PP: 1023-1024-1027-1028.
- 31- **GORINS A.**, (1978), Le cancer du sein, la gynécologie et l'obstétrique, Flammarion Médecine, Paris, pp : 21-26.
- 32- **EPSIE M., TOURNANT B., CUVIER C et COTTU PH.**, (2001), Epidémiologie des lésions malignes du sein, Encycl méd Chir (Edition Scientifiques et médicales Elsevier SAS, Paris, Gynécologie ,840-A-15, 10P.
- 33- **MENNECIER B ; QUOIX E.**, (2005), Le cancer bronchique chez la femme, La lettre pneumologie, Volume VIII. N°1 :7, 15.
- 34- **BOYLE P., MAISONNEUVE P.**, (1997), Epidémiologie du cancer du sein et rôle de la nutrition. In : **PETIT J-Y., VERONESI V., NAHAI F., RIETJENS M.**, Eds, Chirurgie du cancer du sein : diagnostic curative et reconstructive, Copyright, France, pp: 21-43.
- 35- **DIALLO M-S., DIALLO T-S., DIALLO S-B., CAMARA N-D., DIALLO F-B., DIENG A., DIALLO Y., DIAW S-T.**, (1996) les tumeurs du sein: épidémiologie clinique, anatomie pathologique et pronostic ,*Méd. Afr. Noire*, 43 (5).
- 36- **LIPPMAN M-E.**, (2002), Cancer du sein .In: Harrison et Coll, Principe de médecine interne, Traduction française de la 15ème édition, Edition Flammarion Médecine-Science, Paris, pp : 571-578.
- 37- **ZELEK L., KHAYAT D.**, (2000), Guide pratique du cancérologie ,2ème édition .MMI Edition –Masson, Paris, pp : 57.
- 38- **PUJOL H., SANCHO-GANIER H., May-Levin F.**, (2003), Le cancer du sein, Brochure Ligne nationale contre le cancer, pp :2-4.
- 39- **NAB HOLTZ J-M.**, (2001), cancer du sein: Traitement adjuvant. In: **MORER J-F., MORNEX F., PICCARD M., NAB HOLZ J-M.**, Eds, thérapeutique du cancer, Springer-Verlag, France, p p: 291-317.
- 40- **Garnier C.**, 2002, Médecine nucléaire-Imagerie Fonctionnelle et métabolique, Vol, 26 N° 1M. Mousseau.

- 41-la revue médicale trimestrielle N1/2004, fascicule de la santé special cancer en algérie, p : .
- 42-**DR.KAARAOUOT.**, thèse de doctorat en sciences médicales-université d'Alger faculté de médecine.
- 43- World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Expert report, Food, nutrition and the prevention of cancer: a global Perspective, Washington, DC: American Institute for Cancer Research,1997.
- 44- **KEY T J., VERKASALO PK., BANKS E.**, Epidemiology of breast cancer, *Lancet Oncol* 2001; 2: 133-40.
- 45- Collaborative group on hormonal factors in breast cancer, Breast cancer and hormonal replacement therapy: collaborative reanalysis of Individual data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with Breast cancer and 108, 411 women without breast cancer, *Lancet* 1997; 350: 1047-59.
- 46- Collaborative group on hormonal factors in breast cancer, Breast cancer And hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data On 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast Cancer from 54 epidemiological studies, *Lancet* 1996; 347: 1713-27.
- 47- Writing group for the Women's Health Initiative investigators, Risks and Benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women, Principal results from the Women's Health Initiative randomized Controlled trial, *JAMA* 2002; 288: 321-33.
- 48- Million Women Study Collaborators, Breast cancer and hormone: Replacement therapy in the Million Women study, *Lancet* 2003; 362: 419-27.
- 49- **LAYDE PM., WEBSTER L A., BAUGHMAN AL., ET L.** The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding With the risk of breast cancer, Cancer and steroid hormone study group, *J Clin Epidemiol* 1989; 42: 963-73.
- 50- **HINKULA M., PUKKALA E., KYIRONEN P., KAUPPILA A.**, Grand multiparity and the risk of breast cancer: population-based study in Finland, *Cancer Causes Control* 2001; 12: 491-500.
- 51- **RUSSO J., HU YF., YANG X., RUSSO IH.**, Developmental, cellular, and molecular Basis of human breast cancer, *J Natl Cancer Inst Monogr* 2000; 17-37.
- 52- Collaborative group on hormonal factors in breast cancer, Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47epidemiological studies in 30 countries, including 50,302 women with breast cancer and 96,973 women without the disease, *Lancet* 2002; 360:187-95.
- 53-**KEY T J., PIKE M C.**, The role of oestrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer, *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24: 29-43.
- 54-**PETRAKIS NL., WRENSH MR., ERNSTER VL., et al**, Influence of pregnancy and lactation on serum and breast fluid estrogen levels: implications for breast cancer risk. *Int J Cancer* 1987; 40: 587-91.
- 55-**KENNEDY K I.**, Effects of breastfeeding on women's health, *Int J Gynaecol Obstet* 1994; 47: S11-20.
- 56-**FORD D., EASTON DF., STRATTON M., et al**, Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families, The Breast Cancer Linkage Consortium, *Am J Hum Genet* 1998; 62: 676-89.
- 57-**WOLPERT N., WARNER E., SEMINSKY MF., et al**, Prevalence of BRCA1 and BRCA2 Mutations in male breast cancer patients in Canada, *Clin Breast Cancer* 2000; 1: 57-63.
- 58- **BOICE JD.**, Cancer following irradiation in childhood and adolescence, *Med Pediatr Oncol* 1996; 1 (suppl): 29-34.

- 59- **LITTLE M P., MUIRHEAD CR., HAYLOCK R G., THOMAS J M.**, Relative risks of Radiation-associated cancer: comparison of second cancer in therapeutically irradiated populations with the Japanese atomic bomb Survivors, *Radiat Environ Biophys* 1999; 38: 267-83.
- 60- **KELSEY JL., BERNSTEIN L.**, Epidemiology and prevention of breast cancer, *Annu Rev Publ Health* 1996; 17: 47-67.
- 61- **BOYD N F., LOCKWOOD G A., BYNG JW.**, et al, Mammographic densities and Breast cancer risk, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7: 1133-44.
- 62- **Wenten M., GILLILAND F D., BAUMGARTNER K., SAMET JM.**, Associations of weight, weight change, and body mass with breast cancer risk in Hispanic and non-Hispanic white women, *Ann Epidemiol* 2002; 12: 435-44.
- 63- **KIRSCHNER M A., SAMOJLIK E., DREJKA M.**, et al, Androgen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity, *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 473-9.
- 64- **JOHNSON K C., HU J., MAO Y.**, Passive and active smoking and breast cancer Risk in Canada, 1994-97, The Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group, *Cancer Causes Control* 2000; 11: 211-21.
- 65- **MACMAHON B., ANDERSEN AP., BROWN J.**, et al, Urine estrogen profiles in European countries with high or low breast cancer rates, *Eur J Cancer* 1980; 16: 1627-32.
- 66- **WAARD F.**, Risk factors for breast cancer at various ages, *Eur J Cancer Prev* 1998; 7 (suppl 1): S13-5.
- 67- Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Alcohol, Tobacco and breast cancer: collaborative reanalysis of individual data From 64 epidemiological studies, including 64,534 women with breast Cancer and 131,348 women without breast cancer, *Br J Cancer* 2002; 87: 1234-45.
- 68- **FEIGELSON HS., CALLE EE., ROLELTSON A S.**, et al, Alcohol consumption Increases the risk of fatal breast cancer (United States), *Cancer Causes Control* 2001; 12: 895-902.
- 69- **YU H.**, Alcohol consumption and breast cancer risk. *JAMA* 1998; 280: 1138-9.
- 70- **KEYTJ., SCHATZKIN A., WILLETT WC., ALLEN NE., DIET.**, nutrition and the Prevention of cancer. *Publ Health Nutr* 2004; 7: 187-200.
- 71- Sa Majesté la Reine du Chef du Canada, représentée par le ministre de la Santé, 2004 Mise à jour : mai 2004, Original : octobre 2002.
- 72- **JEAN-MARIE ANDRIEU.**, Traitements actuels des cancers, 1987 MEDSI, médecine et science internationales, Paris, pp :217-218.
- 73- **BAKER L H.**, Breast cancer detection demonstration project: Five-year summary report, *CA cancer J for Cliniciens* 1982; 32:194-225. In: **DEMAILLE A et CAPPELAERE P.**, la prévention et diagnostic des cancers, médecine-science, Flammarion, Paris.
- 74- **SHAPRIO S., VENET W., STRAX P., VENET L., ROESER R.**, Ten to fourteen year effect of screening on breast cancer mortality, *J Nat Cancer Inst* 1982.69:349-55 In: **DEMAILLE A et CAPPELAERE P.**, la prévention et diagnostic des cancers, médecine-science, Flammarion, Paris.
- 75- **DODD GD.**, Mammography, State of the art, *Cancer* 1984; 53: 652-7. In: **DEMAILLE A et CAPPELAERE P.**, la prévention et diagnostic des cancers, médecine-science, Flammarion, Paris.
- 76- **Feig S.**, Benefit and risk consideration in screening. In : *Sénologie et pathologie mammaire*, édité par Gets J; Paris : Masson, 1986. P .76-9. In: **DEMAILLE A et CAPPELAERE P.**, la prévention et diagnostic des cancers, médecine-science, Flammarion, Paris.

- 77-SICKLES EA, WEBER WN, GALVIN HB, OMINSKY SH, SOLLITTO RA. Baseline screening mammography: one vs, two views per breast, AJR 1986; 147:1149-53. In:DEMAILLE A et CAPPELAERE P., la prévention et diagnostic des cancers, médecine science, Flammarion, Paris.
- 78-CASTRO A., les mammographies (low-dose), Gynecologie 1984; 35:31-6 In:DEMAILLE A et CAPPELAERE P., la prévention et diagnostic des cancers, médecine-science, Flammarion, Paris.
- 79-HAEHNEL P., KLEITZ C., apport de la radiologie dans le diagnostic des cancer du sein infra cliniques. In : les maladies du sein en 1985, édité par Demaille A., Delecour M Adenis L., Crépin G., Cappelaere P., Paris, Masson, 1985.
- 80- CARLILE TH., KOPECKY KJ., THOMPSON DJ., et al ,breast cancer prediction and the wolfe classification of mammograms, JAMA 1985; 254: 1050-3.
- 81-HOLLAND R., HENDRIKS J., MRVUNAC M., Mammographically occult breast cancer, pathologic and radiologic study, Cancer 1983; 52: 1810-9. In:DEMAILLE A et CAPPELAERE P., la prévention et diagnostic des cancers, médecine-science, Flammarion, Paris.
- 82-AMALRIC R., GIRAUD D., ALTSCHULER C., et al,value and interest for dynamic telethermography in detection of breast cancer .acta thermographica 1976;1:89-96. In:DEMAILLE A et CAPPELAERE P., la prévention et diagnostic des cancers, médecine-science, Flammarion, Paris.
- 83- COLLIN A., CHASLE J.,les néoplasies intra épithéliales du col utérin,Gynécol 1986 ; 38 : 190-8. In:DEMAILLE A et CAPPELAERE P., la prévention et diagnostic des cancers, médecine-science, Flammarion, Paris.
- 84-COUCPEZ F, DE BRUX J, MEISELS A, MOTTOT C. table ronde sur l'aspect évolutif des lésions condylomateuses du col utérin et leur devenir. Bordeaux méd. 1986 ; 19 :24-7. In:DEMAILLE A et CAPPELAERE P., la prévention et diagnostic des cancers, médecine-science, Flammarion, Paris.
- 85-MURAT JL., GRUMBACH Y., BARATTE B., LEFLOT PH., estimation comparée des limites de la mammographie et de l'échographie en pratique sénologique,Rev Fr, Gynécol OBST2T 1984 ; 79 : 807-19. In:DEMAILLE A et CAPPELAERE P., la prévention et diagnostic des cancers, médecine-science, Flammarion, Paris.
- 86-SERADOUD B., POTIER A., PIANA., L'intérêt et limites de l'échographie en pathologie mammaire, Corrélations anatomo-échographiques. In : les maladies du sein en 1985 ,édité par DEMAILLE A,DELECOUR M ,ANENIS L , CR2PIN G , CAPPELAERE P. Paris:Masson, 1985. In:DEMAILLE A et CAPPELAERE P., la prévention et diagnostic des cancers, médecine-science, Flammarion, Paris.
- 87-LISSNER J., KESSLER M., ANHALT G., HAHN D., WENDT T., SEIDERER M., Developments in methods for early detection of breast cancer,P.93-112.In :Early breast cancer, édité par Zander J.,Berlin: Springer, 1985. In:DEMAILLE A et CAPPELAERE P., la prévention et diagnostic des cancers, médecine-science, Flammarion, Paris.
- 88-SICKLES E A.,FILLY R A., CALLEN PW.,Breast cancer detection with sonography and mammography: comparison using state-of -the-art equipment ,AJR 1983; 140:843-5. In:DEMAILLE A et CAPPELAERE P., la prévention et diagnostic des cancers, médecine-science, Flammarion, Paris.
- 89-Pr .JEAN. , ANDRIRU M., traitements actuels des cancers. Copyright, 1987 MEDSI, médecine et sciences internationales, Paris.
- 90-JAHIER J., FELDMAN JP., MAVEL D et al., Neuf ans d'examen cytologiques systématiques d'écoulements galactophoriques provoqués .dépistage des états

précancéreux . Rev Fr Gynécol, Obstét 1985 ; 80 ; 75-8. 9 In:DEMAILLE A et CAPPELAERE P., la prévention et diagnostic des cancers, médecine-science, Flammarion, Paris.

91-MOURIQUAND J., MERMET MA., BROCARD MC., COLLOMB N., BAYAN R., PANH M., Intérêt de l'examen cytologique systématique des sécrétions mammaires :60 cancers diagnostiqués sur 2120 écoulements examinés 0Rev, Fr Gynécol Obstét 1986 ; 81 : 41-5 In:DEMAILLE A et CAPPELAERE P., la prévention et diagnostic des cancers, médecine-science, Flammarion, Paris.

92-ELISABETH LUPORSI et AL., 2002, comprendre le cancer du sein, guide d'information et de dialogue à l'usage des personnes malades et leurs proches.

93-RICHTER G., métabolisme des végétaux, 1993, pp : 267, 287, 296, 297, 409, 411, 439,451.

94-THIRRY., Sévenet ; plantes, molécules et médicaments .p : 9, 47, 50, 51,93.

95-WIHEIM NULTSCH., Botanique général 10^{em} édition ,1995.

96-Journal of steroid Biochemical Molecular Biology (1993; vol n °3).

97- ELISABETH L., cancer epidemiology, biomarker & prevention, November 2007, vol 16, n°11, pp: 2285-2292.

98-BIRT D., SHULL JD., YAKTINE Al.,Cherno prevention of cancer,In Schils ME, Olson JA., Shike M., Ross AC.,Modern nutrition in health and disease, Ninth edition, Baltimore.

99-EDEAS M., 1ère conférence internationale sur les effets bénéfiques du thé sur la santé Pris, Novembre 2000.

100-Q'IN Y., le thé et la santé, les éditions du quimetation, Paris 1996,104-105.

101- Jeau-Marc Robin., Armelle Rouchy., Janvier 2001, La chimioprévention naturelle du cancer.

102-RIBOH E., DECLOITRE F., COLLET., RIPPMY C., 1996, Aliment action et cancer, Tec &Doc la viosier, Paris.

103-Nutrition et cancer, 1995, Cerin, Paris ; 119-128.

104- RANEN, EVERT, ECHHOR, Biologie végétal,Traduction la 7^{eme} édition américaine par Jules Bohharmont, Révision scientifique de Carlo Everest., p : 29.

Thème

Le cancer du sein

Préparés par les étudiantes :

- **KHALLEF Sara**
- **BOULFOUS Akila**
- **ZAIMECHE Leila**

Diriger par: **BOUSSNANE Hansue Nadia**

En vue l'obtention du diplôme d'étude supérieure en Biologie. Option : Biochimie.

تلخيص :

سرطان الثدي هو السرطان الأكثر شيوعا عند المرأة. وهناك عدة أنواع، والعديد من عوامل الخطر. علاج سرطان الثدي، يقوم على عدة طرق: كالجراحة، العلاج بالأشعة، العلاج الكيميائي، العلاج الهرموني والعلاج المناعي. ولكن أفضل حل هو الوقاية من المرض، وتجنب المخاطر التي يمكن أن تؤدي إلى الإصابة بالمرض. العلاج الكيميائي للسرطان له العديد من الآثار السلبية، والطعام الآن في مرحلة المعالجة باستخدام المركبات الأيضية الثانوية ناتج أو محصلة عملية التمثيل الغذائي في النباتات.

Résumé :

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme. Il en existe plusieurs types, les facteurs de risque sont multiples.

Le traitement de cancer du sein repose sur plusieurs méthodes ; la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie et l'immunothérapie.

Mais la meilleure solution reste une prévention de la maladie, en évitant tout risque qui peut déclencher la maladie.

La chimiothérapie anticancéreuse a plusieurs effets néfastes, les scientifiques maintenant se dirigent vers le phyto-traitement en utilisant les métabolites secondaires des plantes.

Summary:

Breast cancer is the most common cancer in women. There are several types, risk factors are many.

The treatment of breast cancer based on several methods: surgery, radiotherapy, Chemotherapy, hormone therapy and immunotherapy.

But the best solution is prevention of the disease, avoiding any risk that can trigger disease.

The cancer chemotherapy has several adverse effects, scientists now are moving to the treatment plant using the secondary metabolites in plants.