الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Université Dr.Yahia جامعة الدكتور يحي فارس بالمدية

FARES de MEDEA

FACULTE DES SCIENCES BIOLOGIQUES

Projet de fin d'étude en vue de l'obtention du Diplôme de Master II

En Science de la Nature et de la Vie

Spécialité : Biologie et pathologie cellulaire

Sujet :

Le cancer du sein et sa relation avec les acides gras

Présentée par :

LAMRI Sabrina

Soutenu publiquement le 12/09/2018 devant le jury composé de :

Président : M.RAHAL

Promoteur : M.BENAFRI.N

Examinatrice : Mme. SALEM

Promotion : 2017/2018

Sommaire

CHAPITRE I : Rappel bibliographique

Introduction ……...01

I : le sein de la physiologie à la cancérogenèse……03

I.1. Anatomie……...……...03

I.1. Histologie……..……..06

I.2 : Le cancer du sein……..……13

A.Définition……..……13

B.Epidémiologie……..…14

C.facteurs de risque……...……18

D.Classification des cancers du sein……....23

D.1. classification TNM (Tumor Node Metastasis)……..……23

D.2.La classification histologique……..……27

- Les carcinomes non infiltrant……..27
- Les carcinomes infiltrant……30

D.3 .La classification moléculaire……...……33

E.Carcinogenèse mammaire……..……34

I.3 : Données de consommation et composition des aliments en lipides

I.3.a.Types de nutriments……..35

I.3.b.Types d'aliments……...35

I.3.c.Les lipides alimentaires……35

CHAPITRE II : Materiels et méthodes

II.1Matériel biologique……..……..37

II.2 Techniques de prélèvement d'échantillon biologique……37

II.3 Technique histologique……..……37

II.4 Etudes analytiques……43

II.5 Etudes statistique……45

II.6 Données des consomation et Composition des aliments en lipides……47

CHAPITRE III:Résultat et discussion

III.1 Caractéristique du patients……48

III.2 Histopathologie des tumeurs malignes du sein étudies……48

CHAPITRE IV : Conclusion……67

Références bibliographiques

Annexes

Résumé

La relation entre acides gras et cancer du sein a longtemps été débattue, en raison de la fréquence du cancer du sein et des résultats contradictoires des nombreuses études consacrées à ce sujet. Cette revue inclut, selon des critères méthodologiques précis, des études cas-témoins et prospectives estimant l'exposition aux acides gras mono-insaturés (AGMI) et polyinsaturés (AGPI) n-3 et n-6 par des questionnaires alimentaires ou des marqueurs (plasma, érythrocytes, tissu adipeux). La relation entre apport en AGMI et risque de cancer du sein semble dépendre de l'aliment contributeur : neutre ou bénéfique pour l'huile végétale, plutôt délétère pour les produits animaux. Contrairement aux données de l'expérimentation animale, les études humaines ne montrent pas d'augmentation de risque de cancer du sein avec la consommation d'AGPI n-6. L'estimation du risque associé à l'acide α-linolénique est rendue difficile par l'insuffisance des tables de composition et les études portant sur les marqueurs sont encore peu nombreuses. Il en va de même pour les AGPI n-3 à longue chaîne malgré la suggestion d'une diminution de risque, en accord avec les études animales. Cependant, il est difficile chez l'homme de dissocier l'effet de l'apport en nutriment de celui des aliments contributeurs ou même du profil nutritionnel.

Mots-clés : cancer du sein, lipide, AGMI, AGPI, nutrition.

ملخص

العلاقة بين الأحماض الدهنية وسرطان الثدي نوقش منذ فترة طويلة ، بسبب تواتر سرطان الثدي والنتائج المتناقضة للدراسات الكثيرة المخصصة له. تشمل هذه المراجعة ، وفقًا للمعايير المنهجية الدقيقة ، ومراقبة الحالات والدراسات المستقبلية تقدير التعرض للأحماض الدهنية الأحادية (MUFA) والأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة n-3 (PUFA) و n-6 بواسطة استبيانات أو علامات غذائية (البلازما ، كريات الدم الحمراء ، الأنسجة الدهنية). يبدو أن العلاقة بين تناول MUFA وخطر الإصابة بسرطان الثدي تعتمد على الطعام المساهم: محايد أو مفيد للزيت النباتي ، وهو ضار بالأحرى بالنسبة للمنتجات الحيوانية. وعلى النقيض من البيانات المأخوذة من التجارب على الحيوانات ، لا تظهر الدراسات البشرية زيادة في خطر الإصابة بسرطان الثدي مع استهلاك الـ .PU-N-6 يصعب تقدير المخاطر المرتبطة بحمض α-linolenic بسبب عدم كفاية جداول التكوين ، ولا تزال الدراسات على العلامات قليلة. وينطبق الشيء نفسه على سلسلة طويلة من PUFA 3-على الرغم من اقتراح انخفاض المخاطر ، وذلك تمشيا مع الدراسات على الحيوانات. ومع ذلك ، فمن الصعب على البشر فصل تأثير تناول المغذيات من تلك التي تسهم في الأغذية أو حتى ملامح الغذائية . .

الكلمات المفتاحية : سرطان الثدي,الدهون,الأحماض الدهنية المتعددة الغير مشبعة ' الأحماض الدهنية الأحادية الغير مشبعة 'التغذية.

Abstract

The relationship between fatty acids and breast cancer has been debated for long, because of the high frequency of breast cancer and the contradictory results from the numerous studies devoted to this issue. The present review includes case-control and prospective studies, according to specified methodological criteria, which estimated the exposure to monounsaturated fatty acids (MUFA) and n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) using dietary questionnaires or markers (plasma, erythrocytes, adipose tissue). The relationship between MUFA intake and breast cancer risk seems to depend on the contributing food: neutral or beneficial for vegetable oil, rather deleterious for animal products. Contrary to data from animal experiments, human studies do not show an increase of breast cancer risk with n-6 PUFA intake. Estimating the risk associated with α-linolenic acid appears difficult due to the incompleteness of food composition tables and studies on biomarkers remain few. The same applies to long-chain n-3 PUFA despite the suggestion of a decrease in risk, in agreement with animal studies. However, it is difficult in human to disentangle the effect of nutrient intake from that of contributing foods or even nutritional profile.

Keywords: breast cancer, lipid, PUFA, MUFA ,nutrition.

Abréviations

A :

ADN : Acide désoxyribonucléique

AG : Acides gras

AGMI : Acides gras monoinsaturés

AGNE : Acides gras non estérifiés

AGPI : Acides gras polyinsaturés

AGS : Acides gras saturés

ALA : Acide alpha-linolénique

AOX : acyl-CoA oxydase

AGCL : Acides gras à longue chaine

AGE : Acides gras essentiels

B:

BRCA1: Breast cancer1

BRCA2: Breast cancer2

C:

CCIS : Carcinome canalaire in situ (intracanalaire).

CLIS : Carcinome lobulaire in situ.

CCI : Carcinome canalaire infiltrant.

CLI : Carcinome lobulaire infiltrent**.**

CLA : conjuguated linoleic acid

COX : cyclooxygénase

CS: cancer du sein

D:

DG : diglycéride

DHA : acide docosahexaénoïque

DMBA : di-méthyl benzanthracène

E:

E3N : Etude Epidémiologique auprès des femmes de l'Education nationale

EPA : acide eicosapentaénoïque

ER : estrogen receptor

F :

FABP : fatty acid binding protein

H :

HER2: Hormonal Epidermal growth factor receptor 2.

L:

LA : acide linoléique

LOX : lipooxygénase

LPS : lipopolysaccharide

M :

MDA : malondialdéhyde

MEDHEA : mediteranean diet and health

MUFA: monounsaturated fatty acids

N:

N^+ : envahissement ganglionnaire positif

N^- : envahissement ganglionnaire négatif

O:

OMS : Organisation mondiale de la santé.

P :

PG : prostaglandine

PKC : protéine kinase C

PL : phospholipide

PUFA : polyunsaturated fatty acids

PPAR : *peroxysome proliferator activated receptor*

R:

RH : Récepteur hormonaux**.**

RE : Récepteurs à l'œstrogène.

RP : Récepteurs à la progestérone.

S :

SBR: Scarff Bloom Richardson.

T:

TG : triglycéride

Liste de figures

N⁰	Titre de Figures	Page
1	Anatomie du sein et structure du réseau lobulo-alvéolaire.	3
2	Schéma général de l'évolution de la glande mammaire depuis l'embryon jusqu'à la lactation.	4
3	Histologie de la glande mammaire	6
4	Histologie normale du sein(Les types de stroma mammaire)	7
5	Histologie du sein	7
6	coupe sagittale du sein	8
7	coupe histologique en microscopie optique d'un canal inter lobulaire	9
8	l'architecture de l'acinus mammaire (alvéole)	10
9	le tissu adipeux de la glande mammaire.	11
10	Le cancer le plus fréquent dans le monde	15
11	Incidence globale du cancer en Algérie, 2015	15
12	Données d'incidence des Registres validés. Taux standardisés pour 100 000 habitants dans différentes région d'Algérie2015.	16
13	Les localisations cancéreuse chez les femmes a Alger 2014	17
14	Répartition par tranches d'âges du cancer du sein année 2014.	17
15	Image CCIS de grade nucléaire intermédiaire et d'architecture massive sans nécrose .	29
16	Photographies des étapes de la prise en charge macroscopie d'une pièce de mastectomie physiopathologiques.	39
17	Photographies représentant les étapes de la prise en charge du curage axillaire	39
18	Photographie d'automate d'inclusion	40
19	Photographie des étapes d'enrobage	41
20	Schéma explicatif des différentes étapes de coloration	41
21	Mécanismes potentiels de régulation de l'expression des gènes par les acides gras.	42
22	Coupe histologique d'un carcinome canalaire infiltrant(HE) avec métastase ganglionnaires à différents grossissements.	49
23	Carcinome infiltrants riche en lipides	50
24	Carcinome intracanalaire de haut grade	51
25	Carcinome intracanalaire de bas grade	52
26	Répartition des patientes selon la parité	56

27	Le graphe de la répartition selon l'âge	57
28	Incidence decancer du sein selon l’allaitement	58
29	Incidence de cancer du seinSelon la prise de contraceptifs oraux	59
30	Les antécédents familiaux decancer du sein	60
31	Localisation de la tumeur	61
32	Classification TNM	61
33	Types histologiques	62

Titre de Tableaux

N⁰	Titre de Tableaux	Page
I	Classification histopathologique pTNM du cancer du sein selon AJCC, 7ème édition, 2009	23
II	Grades histopronostiques SBR modifiés par Ellis et Elston	25
III	classification histologique des carcinomes mammaires selon l'OMS	27
IV	Classification moléculaire du cancer du sein.	33
V	Principales sources alimentaires des acides gras	36
VI	ANC en acides gras (ANC, Martin, 2001)	36
VII	Comparaison en préopératoire des moyennes des paramètres biochimiques étudiés entre les malades et les témoins	44
VIII	Evolution des paramètres étudiés chez les malades	44
IX	TableauIX : Données clinicopathologiques des patientes.P :préménopausée Mp :ménopausée	45
X	Incidence du cancer du sein selon la parité	45
XI	Age d'apparition de cancer du sein	45
XII	cancer du sein selon l'allaitement	46
XIII	Incidence cancer du sein selon l'apport du contraceptif oraux	46
XIV	Incidence du cancer du sein selon les antécédents familiaux	46
XV	Incidence de Cancer du sein selon le type histologique	46
XVI	Incidence de cancer du sein selon la classification TNM	46
XVII	Incidence de Cancer du sein selon le type histologique	46

CHAPITRE I



Rappel bibliographique

INTRODUCTION

Le cancer du sein est le premier cancer chez la femme dans la quasi-totalité des pays. L'incidence du cancer du sein progresse dans le monde du fait d'une plus longue espérance de vie, de l'augmentation de l'urbanisation et de l'adoption des modes de vie occidentaux **(OMS, 2011)**.En Algérie, il affecte habituellement les femmes de plus de 50 ans.

Cependant, les femmes de tout âge peuvent avoir un cancer du sein et dans de rares cas, le cancer du sein peut aussi affecter les hommes. Cette pathologie reste la principale cause de mortalité féminine en Algérie et dans le monde et demeure donc un problème majeur de santé publique.

Il existe suffisamment de preuves permettant d'affirmer que la susceptibilité génétique, l'exposition à des facteurs environnementaux et à ceux liés au style de vie jouent un rôle important dans l'étiologie de cette maladie**.(Nkondjok et Ghadirian,2005).**

La partie externe du sein est essentiellement constituée de tissu graisseux, lui-même majoritairement composé de cellules adipeuses (adipocytes). Ces cellules sont capables, outre leur activité de stockage/libération des graisses, de sécréter de nombreuses protéines. les chercheurs ont donc cherché à savoir si ces protéines jouaient un rôle dans le développement des cancers du sein (Dirat et coll…,2011).

Il est clairement établi, que hormis le patrimoine génétique, le risque de développer un cancer dépend aussi, de l'environnement et du mode de vie dont les habitudes alimentaires

Ce travail d'analyse portant sur les relations « acides gras alimentaires et cancer », l'accent sur la complexité de la relation entre l'apport nutritionnel et sa capacité à diminuer le risque pathologique.

il existe des acides gras (AG) présentant des effets négatifs pour la santé humaine : les AG saturés (AGS) ayant 12 à 16 carbones, et certains AG monoènes de configuration *trans* (*trans*-C18:1). À l'opposé, il existe des AG potentiellement bénéfiques pour la santé humaine : AG polyinsaturés (AGPI) ω6 et surtout ω3, et isomères conjugués de l'acide linoléique (CLA). Les CLA sont un groupe d'isomères de l'acide linoléique (c9,c12-C18:2) présentant des activités biologiques intéressantes en relation avec la santé humaine. Notamment ils préviendraient l'apparition de certains cancers, **(Lock et al., 2009; Tissot-Favre et Waldron, 2009).** Néanmoins, tous les isomères CLA ne sont pas équivalents.

Le risque entre la cancérogénèse les graisses alimentaires est surtout étudiées sur la base de l'origine (animale ou végétale), de la quantité (totale), ou le type d'acides gras. Les acides gras spécifiques sont impliqués dans de nombreuses réactions biologique et exercent de nombreux effets en terme d'initiation, de promotion et de répression du développement des tumeurs **(LE CORRE et *al.*, 2005 ; RONGERE et *al.*, 2005)**. Les acides gras polyinsaturés sont très susceptibles d'auto-oxydation par les radicaux libres et espèces oxygénées réactives. Les produits de cette réaction pourraient à la fois promouvoir et réprimer la cancérogénèse suggérant l'importance de l'apport en antioxydants **(BARSCH et *al.*,2007 ;ALDINI et *al., 2010)***

En vue de mieux comprendre l'evolution pathologique du cancer mammaire chez les femmes algériennes de la willaya de Méea atteintes de cancer du sein , ce travail de recherche a pour objectifs :

-d'explorer les associations possibles entre le mode de vie et le risque de CS chez cette population. .

-d’étudierl’impact des habitudes alimentaires sur le cancer du sein.Les habitudes alimentaires seront évaluées en fonction de la composition en repas ainsi que de la fréquence alimentaire par groupe d’aliments.

-d’éxaminer le profil de certains paramètres lipidiques

I.Le sein de la physiologie à la cancérogenèse

Les seins jouent un rôle important dans la féminité et dans l'image que la femme a de son corps et leur fonction biologique est de produire du lait afin de nourrir un nouveau-né. Chaque sein contient : une glande mammaire, elle-même composée de quinze à vingt compartiments séparés par du tissu graisseux ; du tissu de soutien constitué de vaisseaux, de fibres et de graisse. Chacun des compartiments de la glande mammaire est constitué de lobules et de canaux. Le rôle des lobules est de produire le lait en période d'allaitement. Les canaux transportent le lait vers le mamelon,il représente une papille téumentaire complexe**(coujard et al.1980)**

Etroitement liée au tissu glandulaire, la quantité de tissu adipeux est en grande partie responsable du volume des seins. On distingue deux couches graisseuses. La couche antérieure pré glandulaire n'existe pas au niveau de la plaque aréolo mamelonnaire. Elle est cloisonnée par des travées conjonctives : les ligaments de Cooper qui relient la peau à la glande en formant les crêtes de Ducret. La couche postérieure est limitée par le fascia superficialis, elle est séparée de l'aponévrose du grand pectoral par du tissu conjonctif. L'ensemble peau-glande-graisse glisse sur le grand pectoral. **(Al ,2009).**

I.1. Anatomie

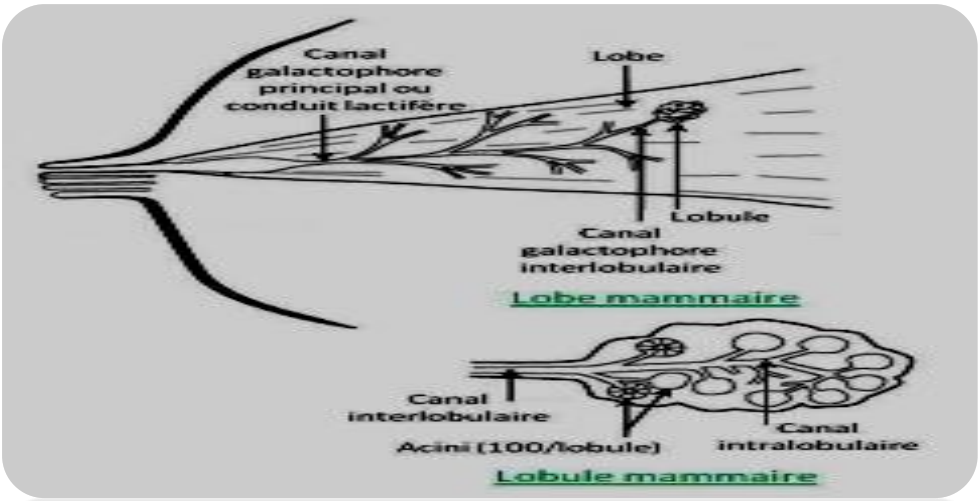


Figure 1 : Anatomie du sein et structure du réseau lobulo-alvéolaire. Coupes schématiques d'un lobe (en haut) et d'un lobule (en bas) mammaire. La glande est une structure en grappe composée d'acini regroupés en lobules, eux-mêmes regroupés en lobes. Les sécrétions des acini sont récupérées par un réseau de canaux intralobulaires qui s'associent pour former un canal interlobulaire drainant un lobule. Le canal galactophore principal ou conduit lactifère réunit les canaux interlobulaires et converge vers le mamelon. Modifié d'après Serfaty D. 2011.

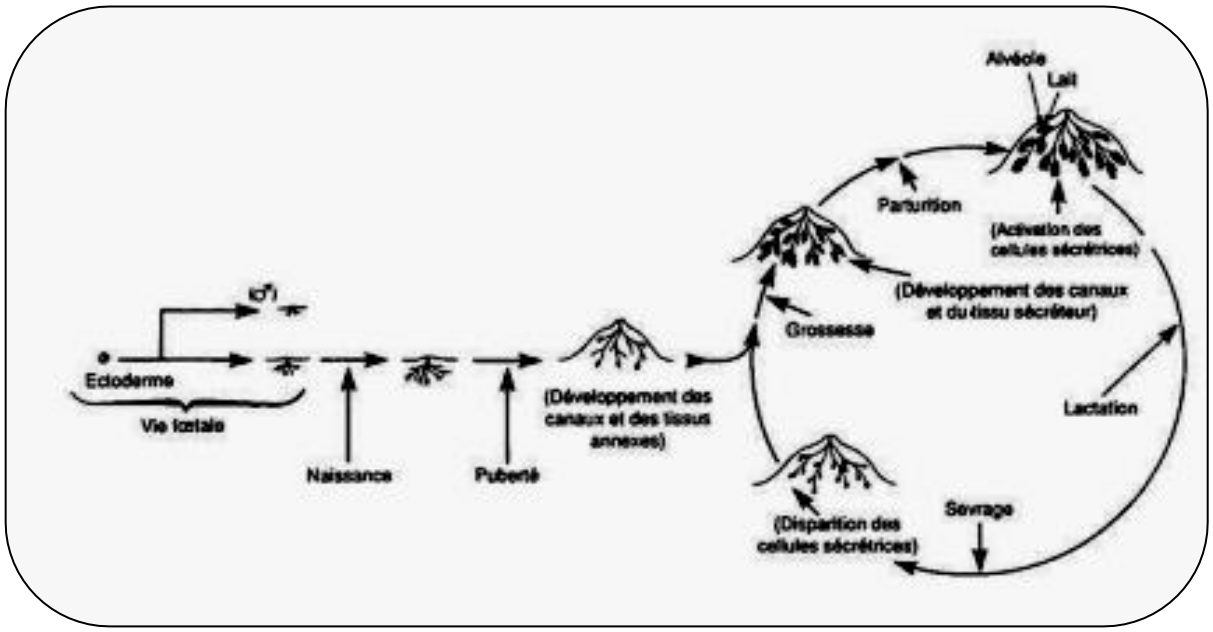


Figure 2 : Schéma général de l'évolution de la glande mammaire depuis l'embryon jusqu'à la lactation.

Le sein se développe tout au long de la vie de la femme, du stade fœtal à la ménopause, sous l'influence des hormones sexuelles (œstrogène et progestérone) et d'un certain nombre de facteurs de croissance. Dès la quatrième semaine de la vie fœtale, le sein se développe à partir de l'ectoderme chez le fœtus mâle et femelle mais la différenciation de celui-ci est effectuée lors du troisième trimestre de la grossesse sous l'influence des hormones maternelles (Figure 2). Chez le fœtus mâle, le bourgeon mammaire cesse de se développer sous l'effet inhibiteur des androgènes produits par le testicule embryonnaire. Chez les femelles, les ébauches des canaux galactophores sont formées et des bourgeons terminaux se différencient à la naissance. Jusqu'à la puberté, la glande mammaire se développe lentement sous l'influence des hormones de croissance. A la puberté, le développement s'accélère avec principalement une augmentation du tissu graisseux et la ramification de bourgeons alvéolaires à partir des bourgeons terminaux. Les changements hormonaux dus à la mise en place des cycles menstruels induisent la formation de lobules. Au cours des cycles et ce jusqu'à l'âge de 35 ans, les lobules évolueront lentement en lobules de plus en plus complexes avec une augmentation du nombre d'alvéoles. Néanmoins la différenciation totale de ces lobules ne pourra être atteinte si aucune gestation ne survient **(Russo J & Russo IH. 2004).**

La gestation et la lactation entraînent des modifications importantes du sein. Sous l'influence notamment des hormones œstrogène/progestérone et des facteurs de croissance tels que le TGFα (Transforming Growth Factor de type α), les lobules atteignent leur différenciation maximale avec une augmentation du nombre et de la taille des acini **(Lamote I., *et al.* 2004).** Les changements hormonaux qui surviennent lors de la parturition induisent la lactogenèse.

Durant 2à3 jours après l'accouchement, la glande mammaire va sécréter un liquide riche en protéines et en anticorps, c'est le colostrum. Par la suite la sécrétion graisseuse augmente et il se transformera en lait.

Ainsi la glande mammaire n'achève son développement qu'avec la première lactation. A la fin de celle-ci, le tissu alvéolaire est détruit et est remplacé par du tissu adipeux dans lequel se développera une nouvelle masse glandulaire au cours d'un nouveau cycle de reproduction.

A la ménopause, les alvéoles régressent mais les canaux galactophores sont maintenus.

I.2. Histologie

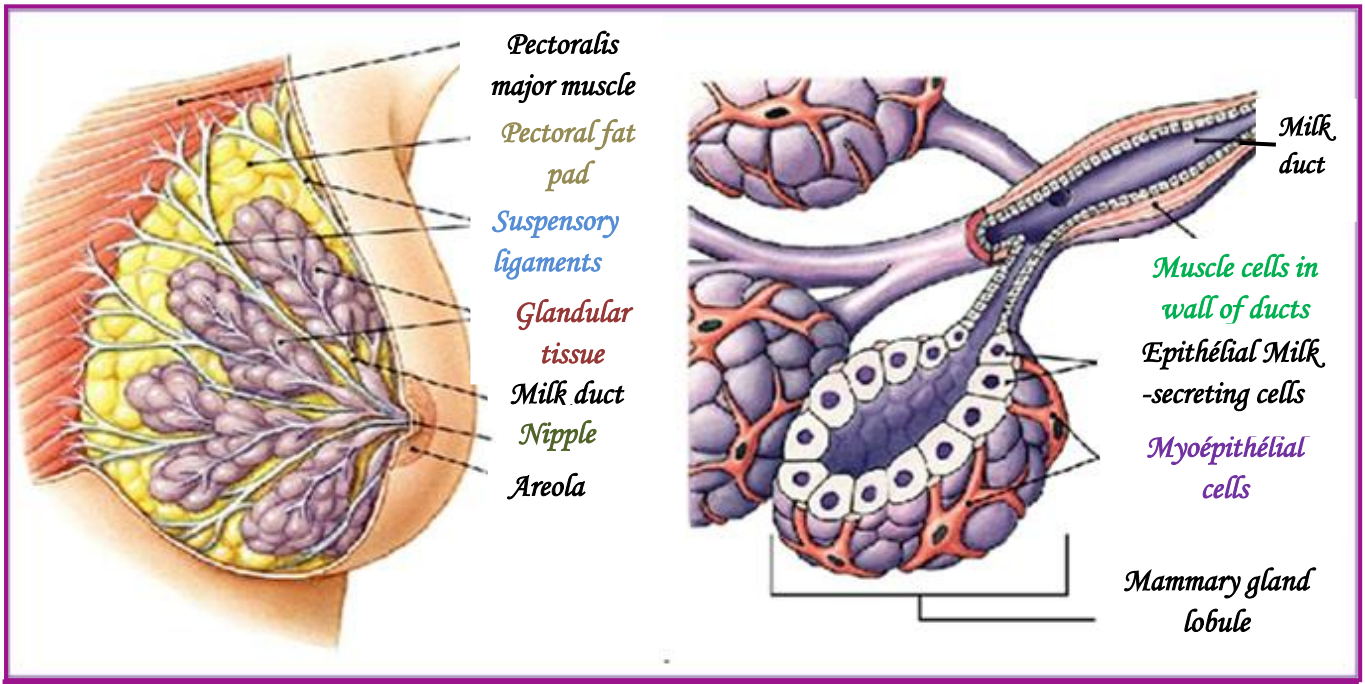


Figure3 : Histologie de la glande mammaire (Abby Alvarado 2016)

Les glandes mammaires sont constituées de deux composants, le parenchyme et le stroma environnant.

Parenchyme: désigne le tissu qui remplit la fonction spéciale de l'organe produisant du lait. Ce tissu particulier se compose d '«alvéoles», qui se réfère à des grappes ressemblant à du raisin qui stockent le lait. Il contient également 10 à 15 canaux de dérivation (canaux tubulaires) qui portent également des sécrétions glandulaires. Chacun de ces canaux est alors constitué de deux cellules appelées "cellules épithéliales internes" et "cellules myoépithéliales".

Les cellules épithéliales internes produisent du lait et les cellules myoépithéliales sont de grosses cellules qui agissent à la base des cellules sécrétoires des glandes. Ces conduits fusionnent ensuite dans ce que l'on appelle un conduit primaire et se drainent ensuite dans l'ouverture du mamelon.

Les cellules myoépithéliales se contractent alors et poussent le lait à travers les canaux lactifères et dans le canal primaire et vers le mamelon.

Stroma: Se réfère simplement à la structure tissulaire de l'organe qui fournit le support et le matériel dans lequel le parenchyme se développe et est capable de fonctionner. (figure3)**(Abby Alvarado 2016).**

2 types de stroma mammaire

STROMA INTERLOBULAIRE →

Tissu conjonctif fibreux dense + tissu adipeux.

STROMA INTRALOBULAIRE →

Enveloppe les acini + cellules fibroblastes à réponse hormonale + lymphocytes dispersés.

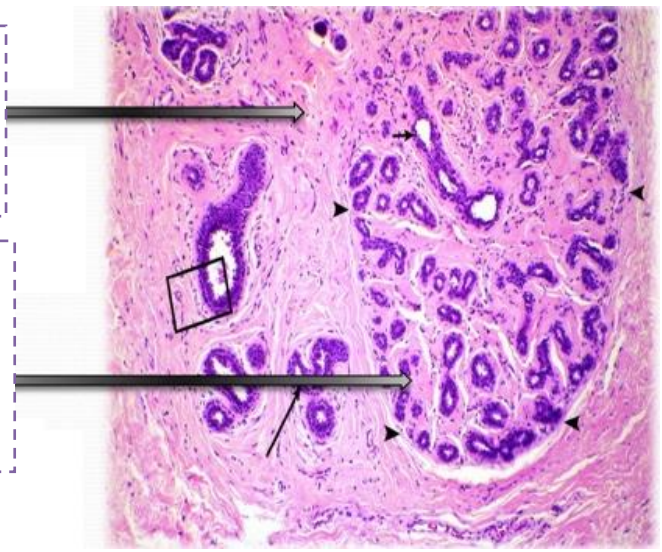


Figure4 : Histologie normale du sein(Les types de stroma mammaire)

(P.Karpagam Kuruba 2011).

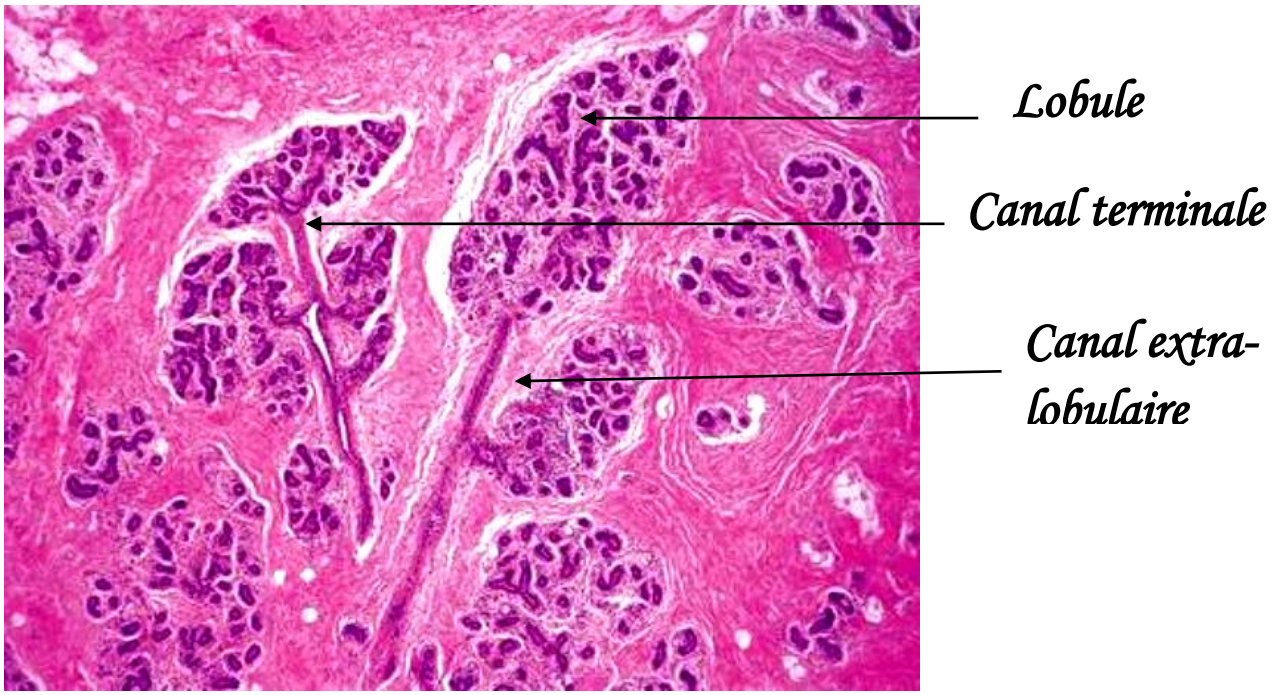


Figure 5 : Histologie du sein ***(Abby Alvarado 2016)***

Organisation générale :

Sur une coupe sagittale du sein, le corps de la glande mammaire est situé dans l'épaisseur du pannicule adipeux. Celui-ci se dédouble, formant un plan pré mammaire et un plan rétro-mammaire.

L'ensemble de ces structures repose à l'arrière sur le muscle grand pectoral. En avant, le sein est recouvert par le tégument mammaire.

Au milieu de ce tégument, existe une zone circulaire pigmentée, l'aréole, avec en son centre le mamelon.((Bayoud2014).

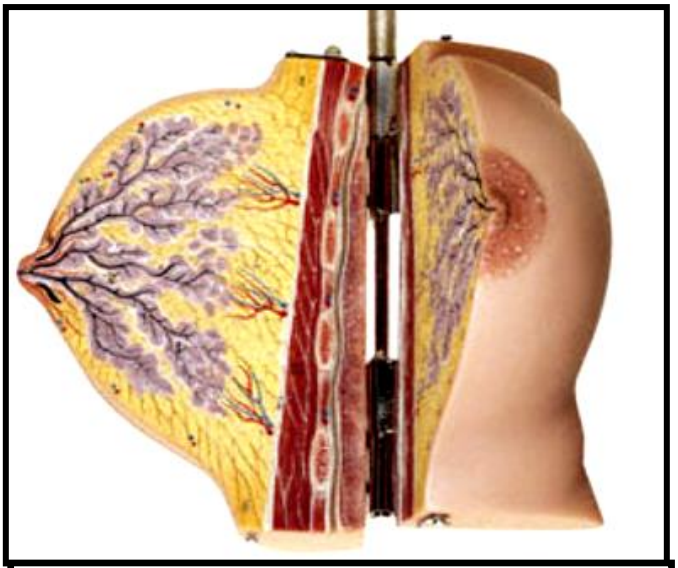


Figure6 : coupe sagittale du sein (Bayoud 2014)

Le tégument mammaire comporte :

- **Le mamelon :** une papille dépourvue de poils, qui porte les orifices de 10 à 20 canaux galactophores (pores galactophores). Très riche innervation sensitive : réflexe neuro-hormonal dans la lactation. zone érogène. Des muscles peauciers lisses sont à l'origine du thélotisme. Autour du mamelon, l'aréole est bosselée par les tubercules de Morgagni. Ces reliefs sont dus à la présence de glandes sébacées, les glandes de Montgomery.
- **L'aréole :** zone plus au moins pigmentée recouverte par un tégument bosselé (coujard et all 1980).
- **Les canaux excréteurs :**
  10 à 20 canaux galactophores : 10 à 20 glandes élémentaires s'ouvrant chacune à la peau par un canal séparé (de 0,5 mm de diamètre): Glande agminée. Chacun des canaux galactophores inter lobaires se dilate à la base du mamelon en une ampoule allongée : le sinus galactophore (Stevens et all., 2000).
  Canal mamelonnaire : très court, revêtement malpighien.
  Sinus galactophore : dilatation sur le trajet du canal,
  Canaux collecteurs: - de premier ordre (canal lobaire) prismatique bistratifié
  - de second ordre (canal interlobulaire) cubique simple épithélium est prismatique.
  - **Canaux intralobulaires**, épithélium cubique simple cellules myo-épithéliales.

Les cellules épithéliales liminales : Les cellules liminales constituent la couche interne des structures de la glande mammaire. Sous l'influence d'hormones ou de facteurs de croissance, ces cellules sont responsables de la production du lait lors de la lactation. Les cellules liminales sont classiquement caractérisées par l'expression des récepteurs hormonaux à l'œstradiol(ER),à la progestérone(PR) et à la prolactine ainsi que par la production de protéine du lait comme la production de protéine du lait comme la caséine et la lactalbumine-alpha durant la lactation (Dulbecco et al.,1998).

Cellules myoépithéliales

Les cellules myoépithéliales sont des cellules épithéliales présentant des caractéristiques de cellules musculaires lisses et dont le rôle est de favoriser le transport du lait à travers les galactophores, des acini jusqu'au mamelon .Ces cellules de formes allongées ou étoilée sont réparties en une couche plus ou moins discontinue en périphérie des cellules liminales, et possèdent de longs prolongements cytoplasmiques qui constituent un réseau contractile.

Elles sont également riches en protéines spécifiques des cellules musculaires lisses et responsables de leurs propriétés contractiles, telles que des myofilaments projetés dans le stroma dont notamment l'actine alpha du muscle lisse ou la myosine **(Kao et al. 2000)**.

Les cellules myoépithéliales contribuent à la formation et au maintien de la membrane basale par l'expression de fibronectine, de collagène IV et de laminine **(Warburton et al. 1988)**

La membrane basale

Il s'agit d'une structure membranaire soutenant l'épithélium, synthétisée par les cellules épithéliales. La membrane basale est une zone d'échange et de contact entre les structures épithéliales et le tissu conjonctif. En cancérologie, la membrane basale s'oppose au passage des cellules cancéreuses et son respect par les cellules néoplasiques a permis de définir le concept de carcinome in situ .Au-delà, se situe le tissu palléal ou manteau

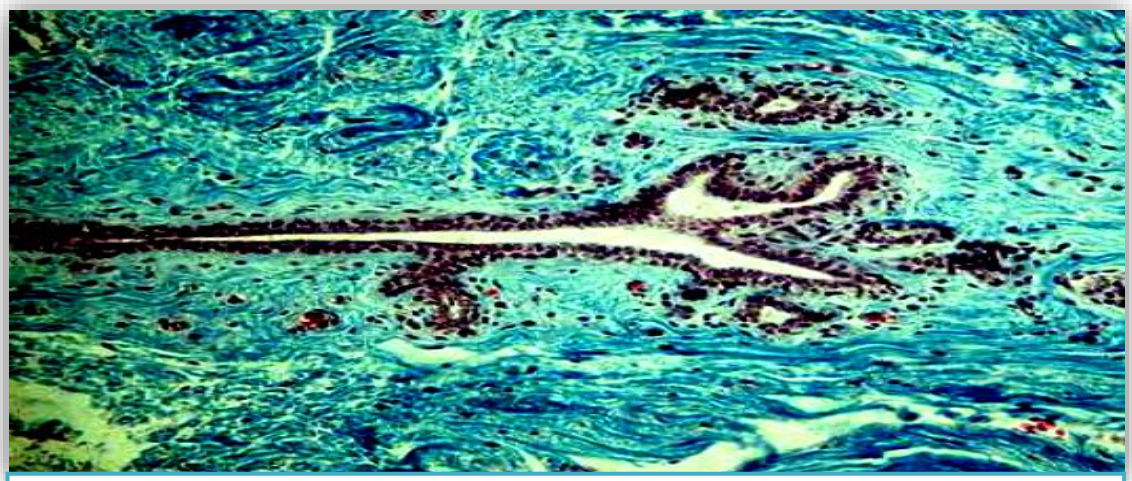


Figure7 : coupe histologique en microscopie optique d'un canal inter lobulaire

- **Unités sécrétoires:**

Alvéoles avec épithélium cubique simple.

Lumière peu apparente en dehors de la gestation.

Cellules myo-épithéliales.

Les alvéoles se développent dans le tissu adipeux, qui est réduit au profit du tissu alvéolaire pendant la lactation et reprend sa place après le tarissement. (www.santéallaitement maternel.com).

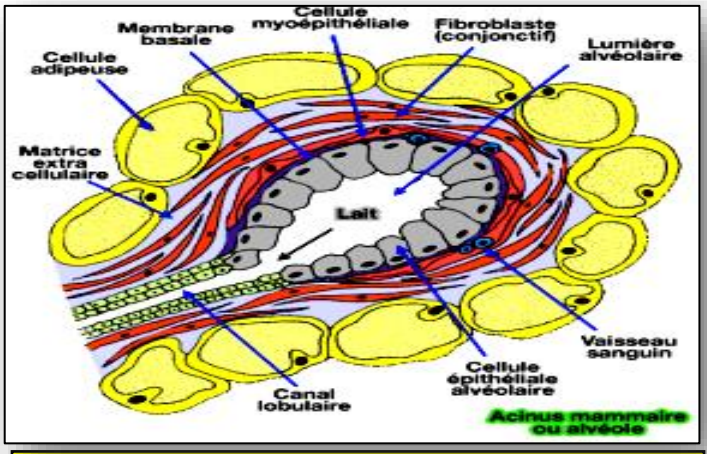


Figure8 : schéma représente l'architecture de l'acinus mammaire (alvéole) (d'après Lamrah. 2011).

- **Les lobes mammaires**

Les lobes sont classés en quatre types selon le nombre des lobules qui les constituent. Les lobes de type 1 sont les premiers à se former et sont ceux qui contiennent le moins de lobules, 11 lobules pour 80 lobules dans les lobes de type 3. le type 4 ne sera présent que durant la gestation et la lactation et correspond à la période de différenciation maximale des cellules épithéliales. **(Russo .2004).**

L'unité fonctionnelle sécrétoire appelée unité terminale ductulo-lobulaire (UTDL) comporte le canal galactophore terminal extra et intra lobulaire dans lequel s'abouche une vingtaine de tubes glandulaires en doigt de gant : les acini (alvéole).

L'acinus se présente sous forme d'un petit sachet arrondi, microscopique. Chacune comporte comme le canal galactophore, une double assise cellulaire bordée extérieurement par une membrane basale : une couche interne de cellules épithéliales cubiques responsables de la fonction sécrétoire lactée, séparée de la membrane basale par une couche de cellule myoépithéliales, contractiles, aplaties, capables de rétrécie la lumière afin de faciliter la progression du lait.

Le tissu conjonctif

Le tissu conjonctif inter lobaire est habituellement dense et peu cellulaire, tendis que celui du lobule est lâche, très cellulaire et s'accompagne d'un tissu adipeux pauvre, de quelque lymphocytes et d'un riche réseau capillaire. Ce tissu conjonctif intra lobulaire est également appelé tissu palléal. Il s'agit d'un tissu conjonctif spécialisé, sensible aux modifications hormonales. Il facilite la prolifération et la croissance des alvéoles de la glande mammaire au cours de la grossesse. Il assure la protection et la nutrition aux structures glandulaires. **(wheater et all., 1979).**

Tissu conjonctif intralobulaire : lâche, riche en vaisseaux et en plasmocytes dépourvu de cellules adipeuses.

Tissu conjonctif interlobulaire: dense, faisceaux épais de fibres collagènes Lobules adipeux.

- **Le tissu adipeux**

Le tissu adipeux est moins abondant lors de la gestation et la lactation, mais il reprend son volume après le tarissement. Les adipocytes fabriquent les acides gras insaturés contribuant ainsi à la prolifération et à l'organisation des cellules épithéliales, augmentant la vascularisation de la glande mammaire et favorisant également la ramification des canaux mammaires**(Dolle.2003).**

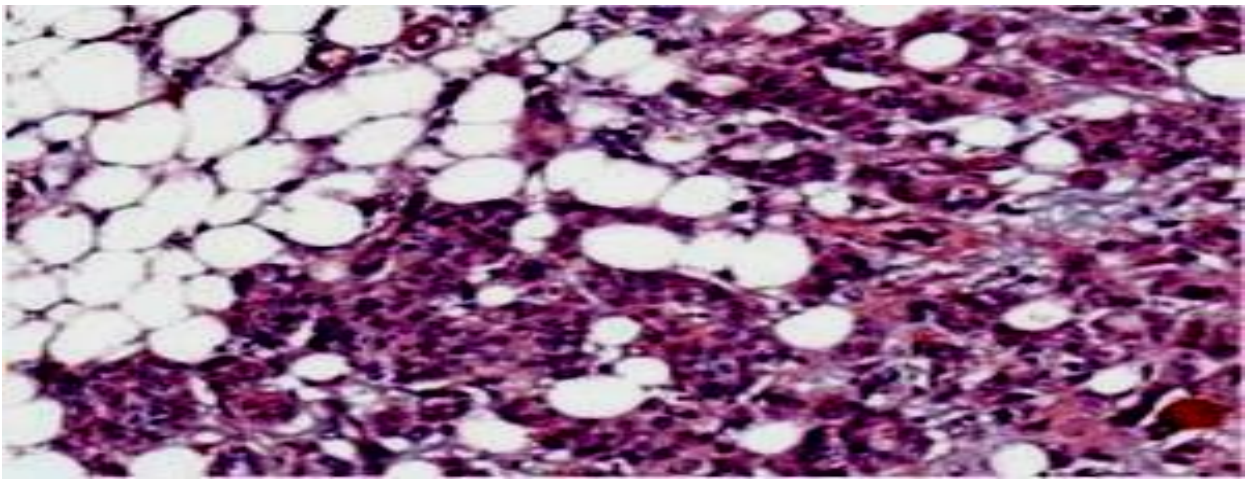


Figure 9 : schéma représente le tissu adipeux de la glande mammaire (Catherine Muller et de Philippe Valet, 2016)

Physiologie du sein

À la puberté, la jeune fille observe des changements dans la forme et le volume de ses seins sous l'influence des hormones sexuelles. Ces hormones fabriquées par les ovaires, ont une influence sur les seins tout au long de la vie. Elles sont de deux types :

***Les œstrogènes :** permettent le développement des seins au moment de la puberté. Ces sont fabriquées au cours de la première partie du cycle menstruel après les règles.

***La progestérone :** est principalement présente lors de la seconde partie du cycle menstruel, avant les règles. Elle a une action complémentaire à celle des œstrogènes. **(Institut nationale contre le cancer 2007).**

La production du lait se fait à l'intérieur des lobules qui sont reliés à un canal principal, le canal lactifère. Le lait est ainsi drainé dans ce canal jusqu'au mamelon. à l'extérieur de cette portion glandulaire, on retrouve en bonne proportion de la graisse et du stroma ainsi que des ligaments que l'on appelle ligament de Cooper et qui ont pour fonction principale d'aider à maintenir l'intégrité structurale de sein.

Finalement, on y retrouve également un réseau vasculaire ainsi qu'un réseau lymphatique. **(Tavassoéli, et all., 2003).**

I.2 Le cancer du sein

a.Définition

D'après la définition de l'OMS en 2006, "Cancer est un terme utilisé pour désigner la prolifération maligne autonome et anarchique des cellules. Une telle prolifération entraîne la formation de tumeurs qui peuvent envahir des organes voisins ou distants, en détruisant les tissus normaux et en rivalisant pour l'utilisation de l'oxygène et des nutriments".

Le cancer est un groupe de maladies qui causent des changements dans les cellules du corps et une propagation hors de contrôle. La plupart des types de cellules cancéreuses forment finalement une masse ou une masse appelée tumeur et portent le nom de la partie du corps d'où provient la tumeur. La plupart des cancers du sein commencent soit dans le tissu mammaire constitué de glandes pour la production de lait, appelé lobules, ou dans les canaux qui relient les lobules au mamelon. Le reste de la poitrine est composé de tissus graisseux, conjonctifs et lymphatiques. **(Atlanta: American Cancer Society, Inc. 2017).**

Il faut plusieurs mois ou plusieurs années pour que la tumeur atteigne un volume suffisant pour devenir perceptible, soit à l'examen clinique, soit par l'imagerie médicale, soit par la sécrétion de marqueurs tumoraux. Une tumeur ne peut grossir au-delà de quelques millimètres cubes sans un apport d'oxygène et de substances nutritives fournis par des vaisseaux sanguins. Ceux-ci vont être créés par néoangiogénèse **(Marx, 2001in Mihoubi, 2009).**

Le cancer du sein commence dans les cellules du sein en tant que groupe de cellules cancéreuses qui peuvent ensuite envahir les tissus environnants ou se propager (métastases) à d'autres parties du corps. **(National Breast Cancer Foundation 2016).**

Dans le cas du cancer du sein, les cellules peuvent rester dans le sein ou se répandre dans le corps par les vaisseaux sanguins ou lymphatiques. La plupart du temps, la progression d'un cancer du sein prend plusieurs mois et même quelques années.

Les facteurs environnementaux sont également impliqués dans le développement de ce type de cancer. Par exemple des facteurs alimentaires ont été mis en cause.

Ainsi il a été démontré qu'une consommation élevée d'acides gras *trans* augmente le risque de développer un cancer du sein **(Chajès V., *et al*. 2008).**

b.Epidémiologie

Tous les registres du cancer dans le monde ont noté une augmentation de l'incidence du cancer du sein au cours de ces 20 dernières années. Taux d'incidence > à 80/ personnes / an .Il a estimé le nombre de cas prévisibles en 2017, entre 44 000 et 50 000 nouveaux malades. Parmi les causes de cette pathologie, le vieillissement de la population et la mauvaise alimentation, représentant un facteur estimé à 30%.**(Messaoud Zitouni 2017).**

Le cancer était la deuxième cause de décès dans le monde, avec 8,7 millions de décès en 2015.

En Algérie, pays à épidémiologie, démographie et transitions nutritionnelles, l'incidence du cancer est augmentée. En 2014, l'incidence du taux standardisé du cancer était de 118,4 hommes et 136 femmes.ils on trouvés 40 000 nouveaux cas de cancer sont diagnostiqués chaque année avec plus de 25 000 décès.**(Hamdi Cherif M et al., J Cancer Res Ther 2015).**

En revanche, les taux de cancer du sein pour 100 000 femmes sont plus élevés en Europe, au Canada et aux Etats-Unis que dans les pays en développement. A l'inverse, les taux de mortalité y sont nettement inférieurs. Les pays ayant la plus forte incidence : Pays-Bas (95,3), France (94,6), Etats-Unis (90,6) et les pays ayant la plus faible incidence : Thaïlande (25,6), Algérie (29,8), Inde (30,9)

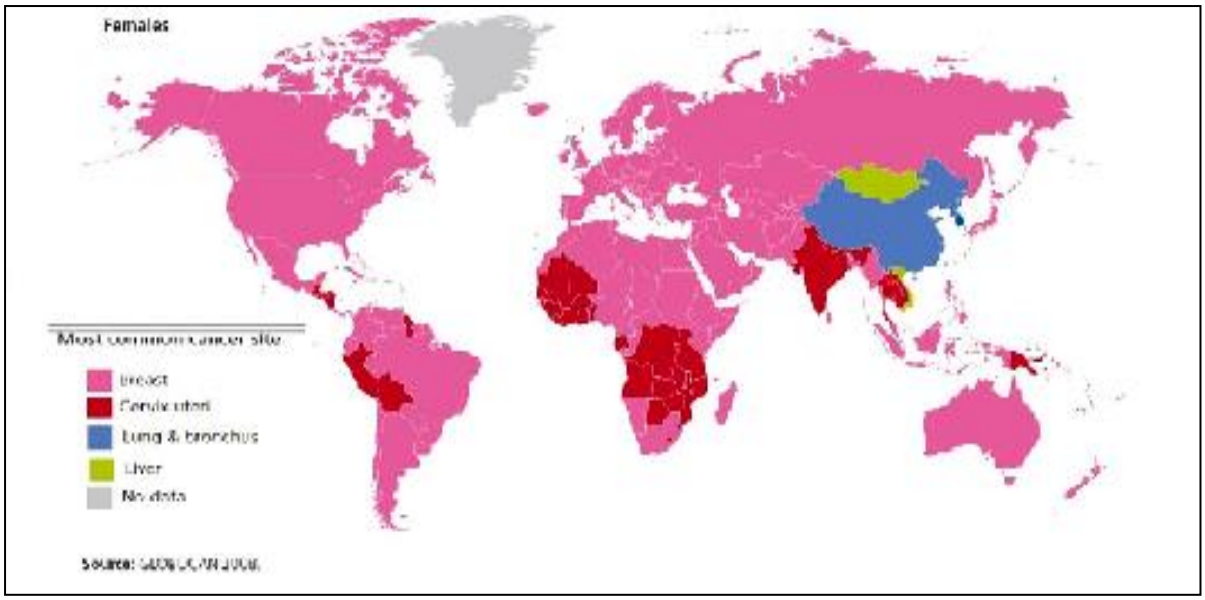


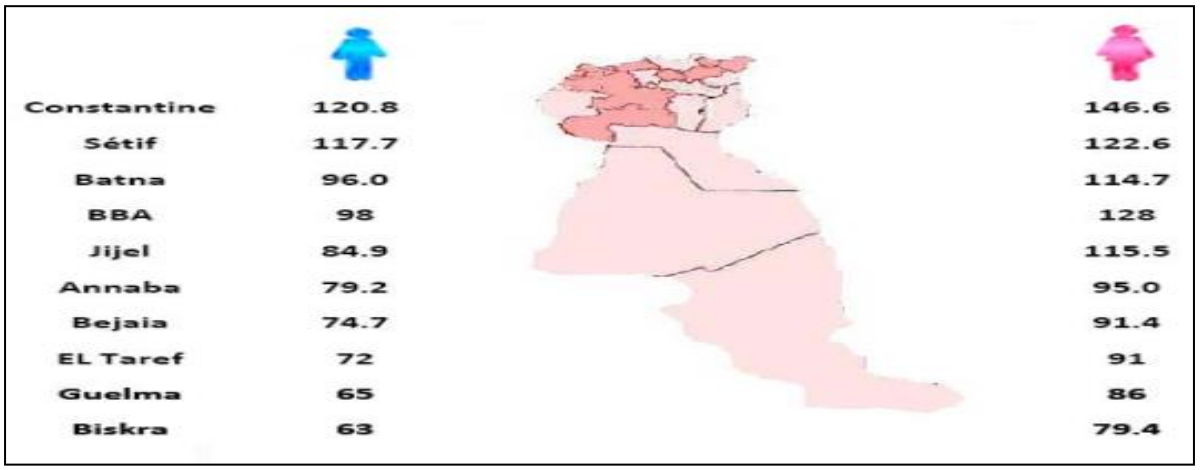
Figure10 : Le cancer le plus fréquent dans le monde en 2015(mahshid ghoncheh et al, 2015).

Incidence globale du cancer en Algérie, 2015

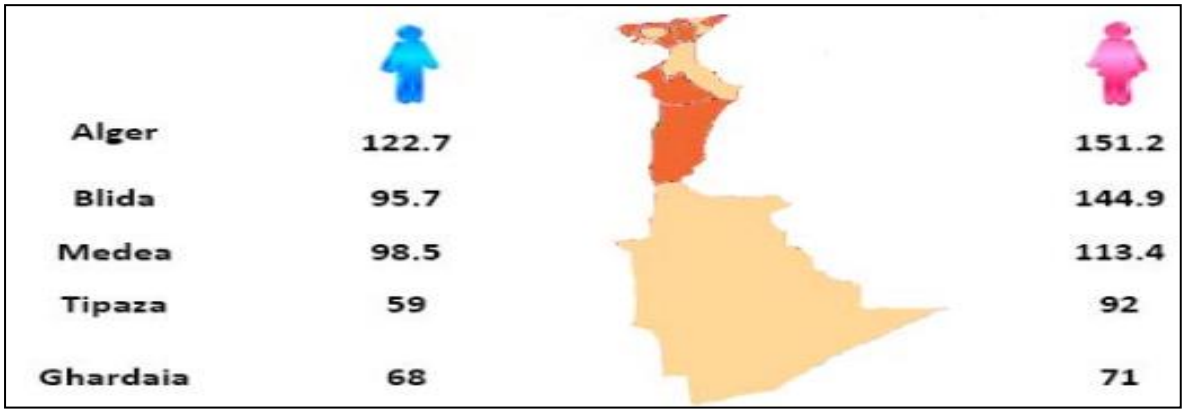
	Effectif	Taux Brut	Taux standardisé
♀	16748	100.2	109.2
♀	25122	111.8	119.8
♀♂	41870	106	114.5

Figure11 : Incidence globale du cancer en Algérie, 2015 (selon les registres hospitaliers).

Région Est



Région centre



Région ouest

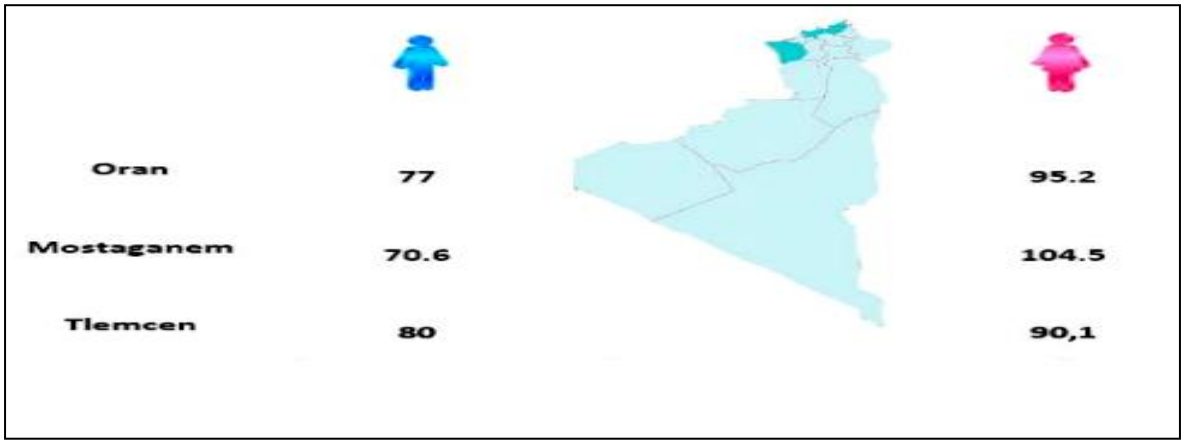


Figure12 : Données d'incidence des Registres validés.

Taux standardisés pour 100 000 habitants dans différentes région d'Algérie2015. (Selon les Registres hospitaliers)

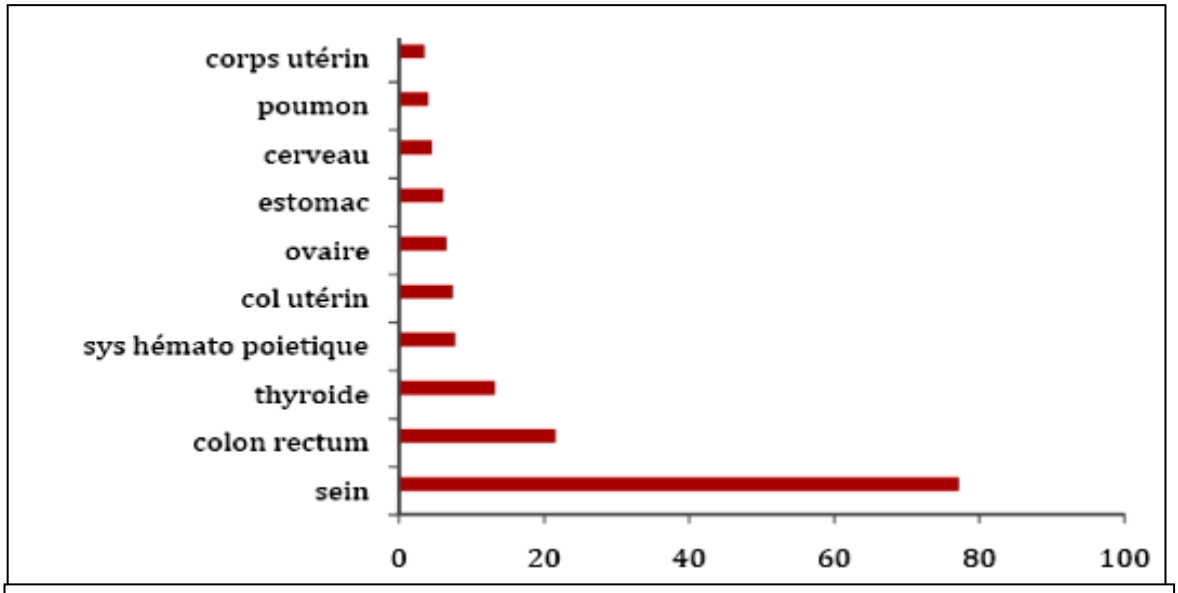


Figure13 : Les localisations cancéreuse chez les femmes a Alger 2014(Registre des tumeurs d'Alger 2014).

Répartition par tranches d'âges du cancer du sein année 2014

L'incidence du cancer du sein augmente notablement dès 30-34 ans et enregistre deux pics à 50-54 ans et 60-64 ans et diminue au-delà.(Registre des tumeurs d Alger 2014).

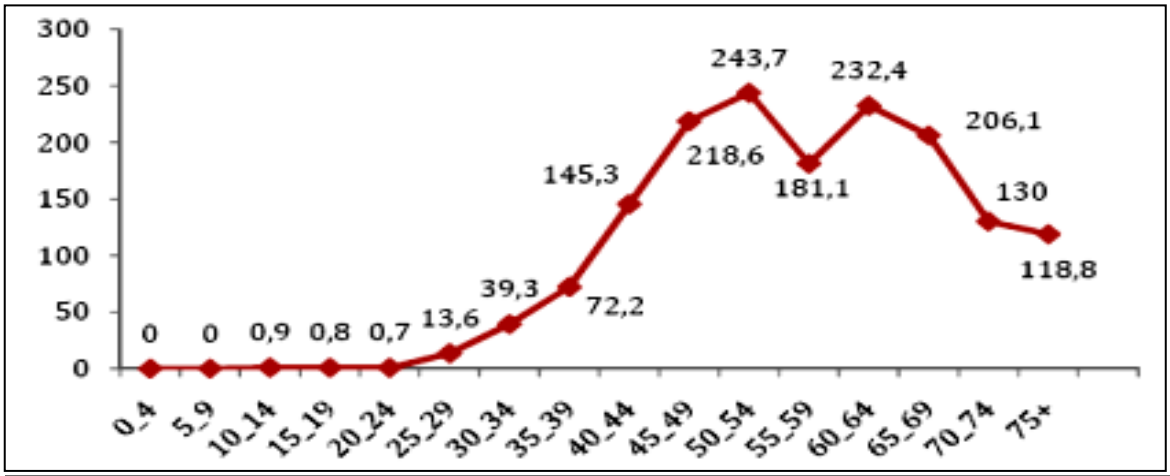


Figure 14: Répartition par tranches d'âges du cancer du sein année 2014.
(Registre des tumeurs d Alger 2014).

C. Facteurs de risque

A la suite de très nombreuses études, certains aspects de la vie hormonale et reproductive, et des facteurs génétiques ont été clairement identifies comme facteurs de risque des cancers du sein.

On classe ces facteurs principalement en deux groupes : les facteurs de risques reproductifs et non reproductifs **(Kerr et al.2016)**

➢ C.1Les facteurs hormonaux et reproductifs

C.1. a .Âge à la puberté, Âge à la ménopause

L âge a la puberté et l âge a la ménopause jalonnent respectivement le début et la fin de l'exposition des femmes aux hormones ovariennes endogènes (Li 2010).

C.1.b. Parité et âge au premier enfant

De façon générale, les femmes multipares ont un risque plus faible de cancer du sein que les femmes nullipares. La parité diminue a long terme le risque de cancer du sein **(Albrektsen et all., 2005).** De plus, l âge au premier enfant est associe au risque de cancer du sein, indépendamment de la parité. Chaque année retardant l âge au premier enfant augmente le risque de 5 % et de 3 % chez les femmes en pré- et en post-ménopause respectivement. L'effet protecteur de la parité résulte de la différenciation des cellules de la glande mammaire induite par la grossesse. Ces cellules deviennent alors moins sensibles aux actions des cancérogènes Plus l âge au premier enfant est précoce, plus les femmes bénéficient de la période de protection induite par la différenciation des cellules épithéliales glandulaires. **(Clavel-Chapelonand Gerber 2002).**

C.1.c .Allaitement

D'après une analyse poolee de données individuelles obtenues a partir de 47 études cas témoins (nichées dans des cohortes ou rétrospectives) dans 30 pays, l'allaitement entraine une diminution du risque de cancer. Le risque relatif de cancer du sein décroit de 4,3 % par année d'allaitement. L'allaitement pourrait rendre les cellules plus résistantes aux cancérogènes du fait d'une différenciation complète des cellules épithéliales et pourrait réduire la durée d'exposition aux œstrogènes grâce à la prolongation de période d'anovulation et au report du rétablissement des cycles menstruels. **(Collaborative Group on Hormonal Factors Cancer 2002).**

C.1.d Contraceptifs oraux

D'après une analyse poolee de données individuelles obtenues a partir de 54 études cas témoins, les contraceptifs oraux représentent un facteur de risque modéré du cancer du sein, avec un risque relatif de 1,24 pour les utilisatrices actuelles par rapport aux femmes n'ayant jamais pris de contraceptifs **(Collaborative Group on Hormonal Factor in Breast Cancer).** Cet excès de risque disparait dans les dix ans suivant l'arrêt de l'utilisation.

C.1.e Traitement hormonal de la ménopause (THM)

L'étude Million Women Study (MWS) initiée en 1996 a permis de suivre plus d'un million de femmes âgées de 50 a 64 ans au Royaume-Uni. Les premiers résultats obtenus en 2003 ont montre que la prise actuelle de traitement a base d'une combinaison oestroprogestative doublait le risque de cancer (Million Women Study Collaborators and Beral 2003). Ce risque augmente avec la durée du traitement.

C.2 facteurs anthropométriques

La taille est associée a une augmentation modérée du risque de cancer du sein **(Friedenreich 2001).** La taille pourrait refléter l'apport énergétique nutritionnel dans l'enfance, des prédispositions génétiques, des expositions prénatales et des niveaux élevés des facteurs de croissance (IGF-1Insuline-like Growth Fac Le poids et l'indice de masse corporelle (IMC) sont inversement associes avec le risque de cancer du sein chez les femmes pré-ménopausées **(Friedenreich 2001).** Apres la ménopause, un poids ou un IMC plus élevés sont associes a une augmentation du risque (Lahmann et all., 2004 ;a Lahmann et all., 2004b). Avant la ménopause, les femmes en surpoids ont un plus faible nombre d'ovulations et une diminution du taux sanguin d'hormones. A la ménopause, la production d'œstrogènes dans les ovaires est stoppée, mais elle se poursuit dans les tissus adipeux. Une femme ménopausée avec un IMC élevé a donc une production accrue d'œstrogènes **(Lahmann et all., 2004 ;a Lahmann et al. 2004b).**

C.3 Facteurs liés au mode de vie

***Nutrition :**

Peu de facteurs alimentaires sont clairement associés au cancer du sein dans les études épidémiologiques. Des études ont été menées sur l'apport en graisses, la consommation de fruits et légumes, l'apport en glucides, en vitamines anti-oxydantes (A, C, E et beta-carotène), les consommations journalières de vitamine D, de soja et d'isoflavones, de the vert, de café **(Michels et all., 2007).**

L'alcool est le seul facteur de risque alimentaire clairement associe au risque de cancer du sein **(Tjonneland et all., 2007).**

***Activité physique**

Les femmes pratiquant une activité physique régulière ont un risque diminue de cancer du sein (Vainio et all., 2002). Une revue d'études publiées incluant 19 cohortes et 29 études cas-témoins rapporte l'existence d'un effet protecteur de l'activité physique sur le risque de cancer du sein en post-ménopause (Monninkhof et all., 2007). Cette diminution de risque peut-être expliquée par des modifications hormonales et par une amélioration de la fonction immunitaire **(McTiernan 2008).**

***Tabac**

Jusqu'en 2002, la plupart des études sur le lien entre la consommation de tabac et le risque de cancer du sein ne montrent pas d'association **(Hankinson and Hunter 2002).**

Cependant des études récentes ont suggère une augmentation du risque chez les fumeuses, en particulier si l'exposition est longue ou débute avant la première grossesse, laissant penser que l'effet du tabac pourrait varier au cours de la vie et selon le début de l'exposition **(Expertise collective Inserm 2008).**

C.4Facteurs de risque environnementaux

Par facteurs environnementaux, nous entendons les expositions environnementales que les personnes subissent de façon passive, et qui sont dues a des pollutions ou des caractéristiques du monde extérieur .Les expositions environnementales ont été relativement peu étudiées comme facteurs de risque potentiels de cancer du sein et enfin la faible part expliquée par les facteurs reconnus de cancer du sein. Les principales expositions environnementales pouvant joué un rôle dans le cancer du sein sont détaillées ci-dessous.

*les radiations ionisantes

Les radiations ionisantes constituent la seule exposition environnementale dont les effets dans la cancérogenèse mammaire sont bien établis. Une relation linéaire dose-réponse **(International Agency for Research on Cancer 2000).**

C.5 Perturbateurs endocriniens

Un perturbateur endocrinien est défini comme (une substance étrangère a l'organisme qui produit des effets délétères sur l'organisme) ou sur sa descendance, à la suite d'une modification de la fonction hormonale **(Cravedi et all., 2007).**

C.6 Acides gras saturés

Selon le Figaro en 2008, (il a été montré que la consommation de graissses animales ainsi que celle des acides gras étaient des facteurs de risque à part entiére. Une étude (Inserm GR.1995-1998) a prouvé que le risque de cancer du sein augmente de prés de 50 % chez les femmes ayant un taux sanguin élevé d'acides gras , produits utilisés dans les aliments industriels tels que pains et biscuits industriels, gàteaux, chips, pàtes à pizza.

C.7. Manque de vitamine D

le cancer du sein est souvent associé à de bas taux de vitamine D (carence ou d'insuffisance dans 78 % des cas selon une étude faite sur 145 patientes). Un excès de mortalité par cancer (incluant le cancer du sein) chez les Afro-Américains est attribué à leur pigmentation cutanée, qui bloque plus de rayons ultraviolets qui nécessaire à ces latitudes et entrve la production de vitamine D de façon marquée. **(Engel, et all., 2011).**

C.8Maladies bénignes du sein

Des antécédents personnels de maladies bénignes du sein sont associes a un risque accru de cancer du sein **(Bodian CA, 1993).**

C.9Hérédité

Les femmes ayant un, deux ou trois parents du premier degré atteints d'un cancer du sein ont un risque multiplie respectivement par 2, 3 ou 4 par rapport aux femmes sans Antecedents familiaux **(Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 2001).**

C.10 Travail posté et travail de nuit

Le travail poste correspond au travail de nuit ou a horaires décales. Il a été classe dans le groupe 2A (probablement cancérigène) par le CIRC, sur la base de preuves limitées chez l'homme et suffisantes chez l'animal (IARC **(International Agency for Research on Cancer)** 2010). Les horaires de travail atypiques, et plus particulièrement le travail de nuit, provoquent des perturbations de l'horloge biologique interne qui régule l'alternance des périodes de veille et de sommeil, entrainant des modifications du système hormonal, et une baisse des défenses immunitaires. Ces perturbations ont des répercussions sur la différenciation cellulaire et les mécanismes d'apoptose, et pourraient entrainer un risque accru de cancer **(Fu and Lee 2003 ; Straifet al. 2007).**

C.11 la densité osseuse

Le lien physiopathologique le plus communément avancé entre le risque de cancer du sein et la majoration du niveau de la DMO est l'existence d'une exposition tissulaire aux estrogènes plus importante et/ou plus longue. Différents arguments de nature épidémiologique plaident en faveur de cette hypothèse. Plusieurs situations cliniques, reflet de la longueur de l'exposition aux estrogènes influencent de la même façon le risque de cancer du sein et le niveau de la DMO. C'est le cas de la puberté précoce et de la ménopause tardive qui sont des facteurs de risque classiques du cancer du sein et qui sont associés à une augmentation du niveau de la DMO post ménopausique et à un risque faible d'ostéoporose. **(Nguyen TV, Center JR, Eisman JA. Association between breast cancer and bone mineral density: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. Maturitas 2000;).**

C.12 l'obésité

La surcharge pondérale, qui regroupe le surpoids et l'obésité, est un facteur reconnu comme favorisant le développement des cancers.

*** Géne impliqués dans l'obésité :**

CD36 ? Facteur génétique et environnemental d'obésité, comprendre que la protéine facilite l'absorption des acides gras peut étre essentiel dans la lutte contre l'obésité, compte-tenu de la part croissante des aliments gras dans les régimes alimentaires.

Or sur l'animal, une alimentation riche en graisse conduit à une moidre production de CD36 qui rend le modèle moins sensible à la graisse **.(http:// blog.santelog.com/2012/01/19/obesite-le-gene-qui-donne-a-nospapilles-le-gout-du-gras-journal-of-lipid-research/#sthash.ZTW3YG8w.dpuf)**

. Les sécrétions adipocytaires impliquées dans la progression tumorale

Un nombre d'études épidémiologiques suggèrent que le tissu adipeux aurait un rôle important dans l'apparition et le pronostic de cancer du sein, et que ce rôle dépendrait de ces sécrétions :

La leptine est une protéine de 16 KD. C'est une adipokine produite de manière prédominante par les tissus adipeux. La leptine est capable de stimuler la croissance de nombreuses lignées cellulaires et aussi la prolifération de cellules épithéliales du sein qu'elles soient normales ou cancéreuses **(Garofalo et all., 2004),** et de réguler positivement l'activité aromatase dans les MCF-7 ce qui conduit à l'augmentation de la production d'oestradiol (à partir des androgènes circulants), ce qui promeut également la prolifération.

Le recepteur α aux œstrogènes (REα) peut être transcriptionellement activé en l'absence de son ligand et la leptine peut directement stimuler le REα au travers de la voie dépendante des MAP Kinases **(catalano et all., 2004).**

L'adiponectine est un polypeptide de 30 KD spécifiquement sécrété par les adipocytes. Le role de l'ApN dans l'étiologie des cancers n'est pas totalement élucidé. Il a été pourtant montré qu'une relation inverse entre les taux de cette protéine dans les sérums de patients et le risque de développer un cancer du sein **(Mantzoros et all., 2004).**

Il a été également décrit que le taux d'ApN était négativement corrélé à l'IMC et au niveau d'hypoxie **(Chen et all., 2006).**

L'IL-6 est une cytokine multifonctionnelle de 21 à 28 KDa en fonction de sa glycosylation. La concentration plasmatique de cette cytokine est directement proportionnelle à l'obésité **(Kershaw et all., 2004).**

L'IL-6 capable de diminuer la sécrétion de l'adiponectine **(Vozarova et al. 2001)** et d'augmenter l'expression de l'aromatase dans le tissu adipeux et dans les cellules de cancer

du sein ce qui conduit à une augmentation de la synthèse d'œstrogène et à la progression des cancers du sein **(Purohit et all., 1995).**

La consommation de graisses totales

L'association entre la consommation de graisses alimentation et le cancer du sein à été largement étudiée mais les résultats de ces études sont assez controversés. Les études ainsi que les études cas-témoins chez l'homme suggèrent qu'une élévation de l'apport en graisse totale augmente le risque du cancer du sein, ce qui n'est pas le cas des études prospectives. Plusieurs raisons sont avancées pour expliquer la discordance entre ces différentes études, les difficultés méthodologiques à quantifiers, à classer les différents types de graisses consommées mais également la di e de données sur l'alimentation **(Lof & Weiderpass, 2009).**

D. Classification des cancers du sein

D.a. classification TNM (Tumor Node Metastasis)

La classification TNM (Tumor Node Metastasis) est la norme acceptée internationalement pour la stadification du cancer, publiée par l'UICC **(*Union for International Cancer Control*).**

La classification TNM est un système basé sur la mesure de la tumeur primitive (T), le statut des adénopathies régionales (N pour lymph Node) et l'absence ou la présence de métastases (M).

La classification pTNM est la classification histopathologique, p correspondant à "pathology".

TNM désigne :

- T correspond à la taille de la tumeur primaire
- N correspond à la participation régionale ganglionnaire
- M correspond à la présence ou non de métastase à distance (Tableau I).

Tableau I : Classification histopathologique pTNM du cancer du sein selon AJCC, 7ème édition, 2009

T : Tumeur primitive	
Tx	
T0	pas de tumeur primitive décelable
Tis	carcinome in situ
Tis (CCIS)	carcinome canalaire in situ
Tis (CLIS)	carcinome lobulaire in situ
Tis (Paget)	maladie de Paget du mamelon
T1	tumeur ≤ 2 cm
T1mi	micro-invasion ≤ 0,1 cm
T1a	0,1 cm ≤ tumeur ≤ 0,5 cm
T1b	0,5 cm ≤ tumeur ≤ 1 cm
T1c	1 cm ≤ tumeur ≤ 2 cm
T2	2 cm ≤ tumeur ≤ 5 cm
T3	tumeur ≥ 5 cm
T4	tumeur de n'importe quelle taille avec extension directe
T4a	à la paroi thoracique
T4b	à la peau (ulcération, nodules satellites homolatéraux, œdème et "peau d'orange")
T4c	association de T4a et T4b

T4d	cancer du sein inflammatoire*
N : Adénopathies régionales	
pN0	Absence de métastase ganglionnaire régionale détectée en histologie standard (y compris un amas de cellules tumorales de moins de 0.2 mm)
pN1mi	Micro-métastase (entre 0.2mm et/ou plus de 200 cellules ET < à 2.0mm)
pN1a	Atteinte de 1 à 3 ganglions axillaires (dont au moins une métastase > 2 mm)
pN2a	Atteinte de 4 à 9 ganglions axillaires (dont au moins une métastase > 2 mm)
pN3a	Atteinte d'au moins 10 ganglions axillaires (dont au moins une métastase > 2 mm)
M : Métastases à distances	
M0	absence de métastase à distance
M1	présence de métastase(s) à distance
Reliquat tumoral :	
R0 : Absence de reliquat tumoral	
R1 : Présence d'un reliquat tumoral de découverte microscopique	
R2 : Présence d'un reliquat tumoral macroscopique	

Ensuite, les différentes classes TNM sont regroupées en stades :

- Stade 0 : TisN0MO.
- Stade IA : T1N0MO (T1 comprend T1mi).
- Stade IB : T0N1miMO, T1N1miM0 (T1 comprend T1mi).
- Stade IIA : T0N1M1, T1N1M0 (ne comprend pas N1mi, T1 comprend T1mi), T2N0M0 (ne comprend pas N1mi).
- Stade IIB : T2N1M0, T3N0M0

- Stade IIIA : T0N2M0, T1N2MO (T1 comprend T1mi), T2N2M0, T3N1M0, T3N2M0.
- Stade IIIB : T4N0M0, T4N1M0, T4N2M0.
- Stade IIIC : n'importe quel T, N3, M0.
- Stade IV : n'importe quel T et N, M1.

❖ Le grade SBR

Le grade histologique représente un facteur de pronostic très important pour le risque des métastases et le survie de patients **(Mombelli 2014).**

Différents systèmes de grading existent, le plus ancien et le plus utilisé étant celui de Scarff Bloom Richardson (SBR) modifié par Elston et Ellis **(Grade de Nottingham).**

Le grade SBR constitue un facteur pronostique majeur. Il s'applique à tous les carcinomes infiltrant (sauf le carcinome médullaire et le carcinome micro-invasif), permettant de classer les tumeurs en trois grades (I, II et III) en fonction de l'appréciation de 3 facteurs : la formation glandulaire, le pléomorphisme nucléaire et l'index mitotique cotés de 1 à 3 **(Tableau II).**

Les éléments sont successivement additionnés afin d'obtenir le score global. Plus ce score est élevé, plus la tumeur est agressive et plus le pronostic est mauvais. Les cancers de grade I sont mieux différenciés tandis que les cancers de grade III le sont moins. ***(Grade of Breast Cancer).***

Tableau II : Grades histopronostiques SBR modifiés par Ellis et Elston

Critères histologiques	Scores
1. Différenciation tubulo-glandulaire (proportion de tubes ou de glande dans la tumeur):	
> 75%: tumeur bien différenciée	1
10-75%: tumeur moyennement différencié	2
< 10%: tumeur peu différenciée	3
2. Plésiomorphisme nucléaire (atypies cellulaires):	
Noyaux petits, réguliers, uniformes	1
Plésiomorphisme modéré	2
Variations marquées de taille, nucléoles prédominants	3
3. Nombre de mitoses (à compter sur 10 champs au Gr*400):	
0 à 6 mitoses	1
7 à 12 mitoses	2
> 12 mitoses	3
Grades :	Total des scores
Grade I	3,4,5
Grade II	6,7
Grade III	8,9

- **Les récepteurs hormonaux**

Le statut hormonal de la tumeur est défini par l'expression ou non des récepteurs oestrogéniques et/ou progestéroniques (ER et/ou PR). La méthode de choix est la technique immunohistochimique sur des coupes histologiques de tumeur fixée et incluse en paraffine. Outre la prédiction d'une

hormonosensibilité tumorale, l'expression des récepteurs hormonaux est également un facteur de bon pronostic.

❖ La surexpression HER2

Le statut du récepteur au facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2) est un facteur prédictif de la réponse à des thérapies ciblées et notamment au Trastuzumab (anticorps antiHER2).La surexpression de cette protéine est le témoin d'un pronostic plus péjoratif et d'une moindre sensibilité à toute hormonothérapie.

❖ Le marqueur de prolifération Ki67

Le Ki 67 évalue le nombre de cellules engagées dans le cycle de division cellulaire. Les tumeurs avec un indice de prolifération bas sont de bon pronostic. Il n'existe pas de seuil précis, ça oscille entre 10% et 20%. Néanmoins pour la classification moléculaire le seuil de 14% permet de classer les luminaux A et B .

Dans la 14ème conférence internationale *St. Gallen* sur le cancer du sein, une partie des panélistes *St. Gallen* (36,4%) exigent un seuil d'au moins 20-29% du Ki-67 comme limite pour un carcinome Luminal B. les tumeurs avec un seuil intermédiaire du Ki-67 (10-13%) représentent une incertitude de classification et donc un problème dans la décision thérapeutique. Dans les cancers du sein Luminal A, le seuil du Ki-67 est vraisemblablement 10%, même s'il est impossible de définir un seuil clair.

❖ Les emboles vasculaires peritumoraux

La présence d'emboles tumoraux dans les vaisseaux lymphatiques situés en périphérie de la tumeur est associée à un risque de rechute locale et de survenue de métastases.

D.2 La classification histologique selon l'OMS

Tableau III : classification histologique des carcinomes mammaires selon l'OMS

Tumeurs épithéliales non infiltrantes	Tumeurs épithéliales infiltrantes
Carcinome canalaire in situ (intracanalaire) (CCIS) Carcinome lobulaire in situ (CLIS)	Carcinome canalaire infiltrant de forme commune Carcinome canalaire infiltrant avec composante intra-canalaire prédominante Carcinome lobulaire infiltrant Carcinome mucineux Carcinome médullaire Carcinome papillaire Carcinome tubuleux Carcinome adénoïde kystique Carcinome sécrétant juvénile Carcinome apocrine Carcinome métaplasique de type épidermoïde Carcinome métaplasique de type à cellules fusiformes Carcinome métaplasique de type chondroïde et osseux Carcinome métaplasique de type mixte Maladie de paget du mamelon

B-1. Carcinomes non infiltrant

B-1-1.Carcinome canalaire in situ (intracanalaire) (CCI)

Dans le cas du carcinome canalaire in situ (CCIS), on observe des cellules cancéreuses seulement dans le revêtement des canaux mammaires, et elles ne se sont pas propagées à l'extérieur des canaux jusqu'au tissu mammaire voisin ou à d'autres organes.

Le CCIS est le type de cancer du sein non infiltrant le plus courant. On peut aussi l'appeler carcinome intracanalaires ou carcinome canalaire non envahissant Presque toutes les femmes qui sont atteintes de ce cancer précoce peuvent être traitées avec succès.**(American Cancer Society ; 2009).**

. Le CCIS est généralement trop petit pour être senti au toucher lors d'un examen clinique des seins (ECS). On le détecte le plus souvent à la mammographie, où il apparaît sous forme de micro calcifications. **(06 Inflammatory breast cancer. BC Cancer Agency).**

Une femme atteinte d'un CCIS risque davantage de développer un carcinome canalaire infiltrant. Cependant, on ne sait pas encore comment déterminer quel CCIS évoluera en cancer infiltrant et lequel ne le fera pas.

On peut classer le CCIS selon l'apparence des cellules observées au microscope. Il existe 2 sous-types principaux de CCIS, soit le type comédocarcinome et le type non comédocarcinome. **(Bursein Hj et *all*., 2008).**

B-1-1-a. Type comédocarcinome

Le préfixe comédo décrit l'apparence des cellules du CCIS. Quand on les observe au microscope, on voit qu'une matière morte (nécrose) obstrue leur partie centrale. On peut extraire cette matière des cellules, comme on le fait pour un comédon sur la peau.Le CCIS de type comédocarcinome a tendance à se développer rapidement et à se propager dans le tissu mammaire voisin. **(Foxson SB et *all*., 2011).**

B-1-1-b. Type non comédocarcinome

Le CCIS de type non comédocarcinome se développe plus lentement que le CCIS de type comédocarcinome et est moins susceptible de se propager dans le tissu mammaire voisin

Il existe 3 types différents de CCIS de type non comédocarcinome :
•CCIS solide

✓ Les cellules cancéreuses obstruent complètement le ou les canaux mammaires.
•CCIS cribriforme

✓ Il y a des espaces entre les cellules cancéreuses et les canaux ne sont pas complètement obstrués.

• CCIS papillaire et micro papillaire

✓ Les cellules sont disposées en forme de fougère ou de plume (papilles) vers le centre du canal mammaire.

✓ Dans le cas du CCIS micro papillaire, les papilles sont plus petites que celles du CCIS papillaire. **(National Cancer Institute ; 2010, August 13).**

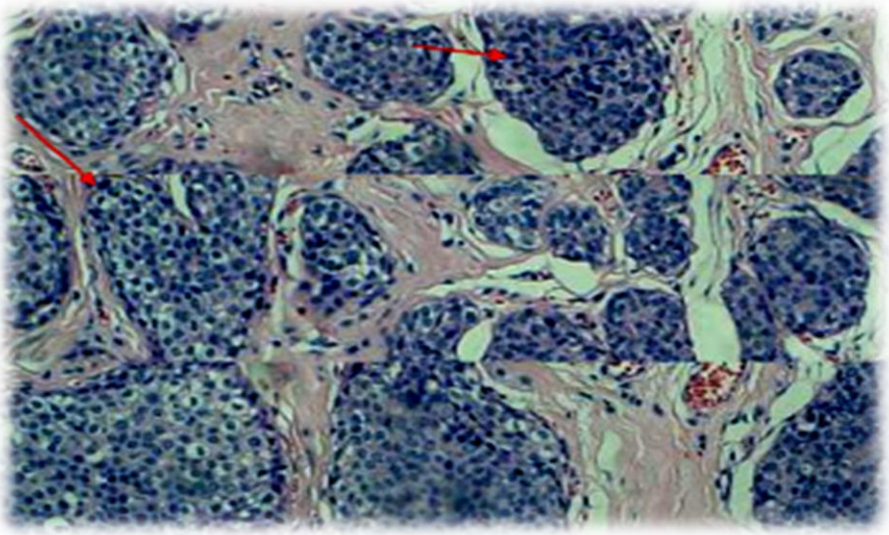


Figure15 : Image CCIS de grade nucléaire intermédiaire et d'architecture massive sans nécrose (Lamrah, 2011).

B-1-2. Carcinome lobulaire in situ(CLIS)

Le carcinome lobulaire in situ (CLIS) n'est pas vraiment un état précancéreux ou un vrai cancer du sein. Le CLIS est un marqueur révélant qu'une femme risque d'avantage d'être un jour atteinte d'un cancer du sein lobulaire ou canalaire infiltrant**. (American Cancer Society. 2009)**

Dans le cas du CLIS, des cellules anormales s'accumulent dans les lobules du sein, mais elles ne se propagent pas hors des lobules jusque dans le tissu mammaire voisin. Le CLIS apparaît souvent dans bien des parties différentes du sein et il est plus susceptible d'affecter les deux seins**.(06 Inflammatory breast cancer. BC Cancer Agency).**

On ne détecte habituellement pas le CLIS à la mammographie ou lors d'un examen clinique des seins (ECS). On le fait le plus souvent lors d'une biopsie pratiquée pour une autre raison, comme une masse suspecte au sein ou une mammographie anormale.

Bien que le CLIS fasse augmenter le risque, de nombreuses femmes qui en sont atteintes ne développeront pas de cancer du sein infiltrant. **(Bursein Hj et *al* ; 2008)** Cependant, on ne sait pas encore comment déterminer chez quelles femmes ce carcinome finira par évoluer en cancer du sein infiltrant, et celles chez qui il ne le fera pas. Les femmes atteintes d'un CLIS qui présentent d'autres facteurs de risque du cancer du sein, comme des antécédents familiaux ou des mutations du gène BRCA, pourraient risquer davantage de développer un jour un cancer du sein infiltrant que les femmes n'ayant aucun autre facteur de risque. **(Foxson SB et *all*., 2011).**

En raison de ce risque accru, la détection précoce et le dépistage du cancer du sein sont très importants pour la femme atteinte d'un CLIS. Ces femmes devraient discuter avec leur médecin d'un plan de suivi et de dépistage personnalisé qui peut comprendre :

- Une mammographie plus souvent

- Un examen clinique des seins fréquent

Les femmes atteintes d'un CLIS pourraient discuter avec leur médecin d'un plan personnalisé de stratégies de réduction des risques pour le cancer du sein qui peut comprendre:

- une chimioprévention à base de tamoxifène (Nolvadex, Tamofen)

✓ Le tamoxifène s'est révélé efficace pour réduire le risque de cancer du sein chez la femme atteinte d'un CLIS.

- une mastectomie prophylactique

✓ L'ablation des deux seins est habituellement réservé aux femmes atteintes d'un CLIS qui présentent d'autres facteurs de risque de cancer du sein, ce qui accroît grandement leur probabilité de développer la maladie. (National Cancer Institute. **(2010, August 13).**

B-2. Carcinome canalaire infiltrant

Aussi appelé carcinome canalaire envahissant ou adénocarcinome canalaire, est le type de cancer du sein infiltrant le plus courant. Il représente jusqu'à 80 % de tous les cancers du sein infiltrant. **(American Cancer Society ; 2009).**

Le carcinome canalaire infiltrant prend naissance dans les canaux mammaires mais traverse leurs parois et se propage au tissu mammaire voisin. Les cellules cancéreuses peuvent continuer de se développer et former une masse ou un épaississement dans le sein. Les cellules cancéreuses du sein peuvent aussi se propager (métastases) jusqu'aux ganglions lymphatiques et à d'autres parties du corps.

Le carcinome canalaire infiltrant est souvent constitué en partie de cellules du carcinome canalaire in situ (CCIS). La présence de cellules du CCIS laisse croire que le CCIS peut se développer en tumeur infiltrant. **(06 Inflammatory breast cancer. BC Cancer Agency)**

On peut classer davantage le carcinome canalaire infiltrant :

B-2-1.Carcinome infiltrant, sans autre indication (SAI) ou de type non spécifique (TNS) :

C'est le type de carcinome canalaire infiltrant le plus courant.

B-2-2. Carcinome infiltrant à prédominance intracanalaires :

B-2-3. Carcinome muscinaux (colloïde) :

Ce type de carcinome canalaire infiltrant évolue lentement et est moins susceptible de se propager aux ganglions lymphatiques.

Les cellules tumorales dans cette variété se regroupent en petits ilots flottant au sein d'espaces clairs remplis de mucine. Cette tumeur peut être purement mucineuse ou comporter également une composante canalaire infiltrant habituelle **(Kussaibi, 2007).**

B-2-4. Carcinome Papillaire :

- Les cellules se développent en forme de fougère.

- En général, il évolue lentement et se propage rarement aux ganglions lymphatiques. **(Bursein Hj et *all*., 2008).**

B.2-5. Carcinomes Tubuleux :

- Les cellules cancéreuses forment des structures ressemblant à des tubes.
- Il récidive rarement après avoir été traité. **(Breast cancer pathology reportin checklist)**

Ces tumeurs se composent presque exclusivement de tubules bien formés ou parfois anguleux bordés de cellules épithéliales avec peu d'atypies. La couche de cellules myoépithéliales est absente. Il est parfois nécessaire de s'aider d'immunomarquages pour attester de cette disparition **(Kussaibi, 2007).**

B-2-6. Carcinome Médullaire :

- La tumeur est composée de cellules plus grosses, a des bords bien définis et peut contenir des globules blancs globules blancs (Type de cellule sanguine qui aide le corps à lutter contre les infections et les maladies.)

- Il se propage rarement aux ganglions lymphatiques. (**Foxson SB et al ; 2011)**

Par définition cette tumeur se caractériser par une bonne délimitation histologique, une absence de structure glandulaire prolifération d'aspect syncitial (limites cellulaires non visibles).Une anisocaryose importante ainsi qu'un stroma lymphoïde dense .Ces tumeurs sont de pronostic assez bon en général **(Kussaibi, 2007).**

B.2-7. Carcinome Squirrheux :

- Les cellules sont entourées d'épais faisceaux de fibres.

- La tumeur peut être d'évolution rapide et agressive. **(National Cancer Institute ; 2010, August 13)**

B-2-8. Carcinome lobulaire infiltrant :

Le carcinome lobulaire infiltrant, aussi appelé carcinome lobulaire envahissant, est moins courant que le carcinome canalaire infiltrant. Il représente environ 10 % de tous les cancers du sein infiltrants. **(American Cancer Society ; 2009)** Le carcinome lobulaire infiltrant prend naissance dans les lobules du sein mais traverse ces glandes et se propage au tissu mammaire voisin. Il peut aussi se propager (métastases) aux ganglions lymphatiques et à d'autres parties du corps. (Breast cancer pathology reporting checklist).

Le carcinome lobulaire peut se développer à plusieurs endroits dans un seul sein (carcinome multifocal ou multicentrique) ou dans les deux seins. Il est plus susceptible d'affecter les deux seins que d'autres types de cancers du sein. **(Bursein Hj et *al* ; 2008).**

Plutôt que de former une masse, le carcinome lobulaire forme une seule bande dans les tissus graisseux du sein, créant ainsi une zone épaisse de tissu mammaire. Il peut y avoir des changements de la peau du sein, comme une texture différente ou des capitons. **(06 Inflammatory breast cancer. BC Cancer Agency).**

Il est difficile de diagnostiquer le carcinome lobulaire infiltrant par mammographie. On peut avoir recours à l'échographie ou à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) pour détecter un carcinome lobulaire, mais la biopsie Prélèvement de cellules ou de fragments de tissu qui seront examinés au microscope. Reste l'examen le plus fréquemment employé pour diagnostiquer le carcinome lobulaire. **(Foxson SB et *al* ; 2011).**

La plupart des carcinomes lobulaires ont des récepteurs hormonaux positifs et réagissent bien à l'hormonothérapie **(National Cancer Institute ; 2010, August 13).**

B-2-9. Carcinome apocrine

Il se compose entièrement ou essentiellement de cellules tumorales de type apocrine (cellules a cytoplasme acidophile abondant, un peu granuleux, fortement PAS positif).Les noyaux comportent des gros nucléoles **(Kussaibi 2007).**

B-2-10.Carcinome adénoïde kystique :

On observe dans cette variété, comme dans la forme souvent retrouvée dans les glandes salivaires, deux types de formations de cavité : des vrais lumières glandulaires et des cylindres" contenant un matériel faiblement éosinophile dérivant des membranes basales **(Kussaibi, 2007).**

B-2-11.Carcinome secrétant

Ce carcinome, rare est caractérisé par une architecture microkystique et tubulaire avec présence d'un abondant produit de sécrétion intra- et extracellulaire les cellules sécrétantes s'organisent en massifs ou tubes creusés d'une cavité microkystique renfermant le produit de sécrétion. Les atypies sont peu marquées et les mitoses sont rares **(Leroux, 2004).**

B-2-12.Carcinome métaplasique

Ces tumeurs peuvent être d'allure purement épithéliale avec des secteurs adénocarcinomateux mêlés à des secteurs malpighiens plus ou moins kératinisant, ou être mixtes avec une composante conjonctive (métaplasie cartilagineuse ou osseuse, parfois véritable composante sarcomateuse **(Kussaibi, 2007).**

B-2-13.Maladie de Paget

Un carcinome mammaire, in situ ou infiltrant, peut s'étendre vers l'épiderme du mamelon des cellules glandulaires tumorales sont alors retrouvées en situation intra-épidermique mamelonnaire. Des immunomarquages peuvent distinguer ces cellules tumorales des cellules malpighiennes environnantes ou d'une prolifération mélanocytaire **(Kussaibi, 2007).**

La maladie de Paget du mamelon, ou maladie de Paget du sein, est un type rare de cancer du sein qui apparaît sous forme d'une éruption cutanée ou d'autres changements cutanés sur le mamelon. Elle affecte rarement les deux seins. Elle est plus courante chez les femmes âgées de plus de 50 ans.

On croit que ce type de cancer prend naissance dans les canaux du sein et que les cellules cancéreuses se déplacent dans ces canaux jusqu'à la peau du mamelon. Ce cancer peut se propager à l'aréole (peau de couleur foncée qui entoure le mamelon).

La plupart des femmes atteintes de la maladie de Paget ont également un cancer sous-jacent, soit un carcinome canalaire in situ (CCIS) ou un carcinome canalaire infiltrant. **(Chen CY rt al ; 2006).**

B-2-14.Cancer inflammatoire du sein

Le cancer inflammatoire du sein (CIS) est un type peu courant de cancer du sein puisqu'il représente seulement de 1 à 4 % de tous les cas de cancer du sein. Le CIS n'est pas causé par une infection ou une inflammation du sein. Le mot inflammatoire décrit plutôt l'apparence du sein atteint de ce type de cancer. Le cancer inflammatoire du sein prend naissance dans les canaux mammaires. Les cellules cancéreuses passent des canaux aux vaisseaux lymphatiques.

Le cancer inflammatoire du sein est plus susceptible d'être diagnostiqué chez les femmes d'origine africaine et chez les jeunes femmes**. (American Cancer Society. 2009, November 9).**

D.3 La classification moléculaire

L'étude des altérations génomiques des cellules tumorales a mis en évidence leur relation avec le pronostic et l'efficacité des traitements. La classification moléculaire qui en découle a permis l'émergence de nombreux tests diagnostiques utilisant des approches technologiques et cliniques très différentes qui devraient permettre de mieux classer les tumeurs pour aboutir à une thérapie personnalisée.

Tableau IV : Classification moléculaire du cancer du sein.

Soutype intrinsèque	définition clinicopathologique
Luminal A	**Luminal A** ER et/ou PgR positif (PgR ≥ 20%) HER2 négatif Ki 67 faible (≤10%) *
Luminal B	**Luminal B (HER2 négatif)**
	ER et/ou PgR positif (PgR < 20%) HER2 négatif Ki-67 (>20-29%)
	Luminal B (HER2 positif)
	ER and/or PgR positif Ki-67 quelconque HER2 surexprimé
surexpression Erb-B2	**HER2 positive (non luminal)**
	HER2 surexprimé ER et PgR négatifs
Basal-like	ER et PgR négatifs HER2 négatif

* Il est impossible de définir un seuil précis

E.Carcinogenèse mammaire

La cancérogenèse est un processus qui conduit à la transformation progressive de cellules normales en cellules malignes.

Le cancer du sein est une maladie qui se développe en plusieurs phases, dont une phase de latence de plusieurs années avant l'apparition de symptômes cliniques. Il résulte de l'accumulation d'altérations génétiques au cours de la vie et est accéléré par la diminution de la réparation génique (par exemple, inactivation de gènes suppresseurs de tumeur), l'activation d'oncogènes ou la présence d'agents mutagènes. Selon *Hanahan et Weinberg*, six modifications de la physiologie cellulaire sont considérées comme essentielles pour permettre aux cellules transformées de prendre l'ascendant sur les autres cellules:

✓ Indépendance vis à vis des signaux de croissance.

✓ Perte de la sensibilité aux signaux anti-prolifératifs,
✓ Résistance à l'apoptose.

✓ Potentiel réplicatif illimité.
✓ Capacité à envahir les tissus et à métastaser.

✓ Néo-angiogenèse **(Figure 16).**

I.3.aTypes de nutriments

Les nutriments concernés sont ceux susceptibles d'agir ou d'influencer sur l'augmentation ou la diminution du risque du cancer. La démarche est donc dans un but de prévention. L'objectif à visée curative n'est pas traité dans le cadre de cette réflexion.

Parmi les nutriments, les différents types d'acides gras mais aussi les interactions qu'il peut y avoir avec d'autres nutriments ont été considérés. L'importance d'identifier les différents types d'aliments vecteurs de ces nutriments est également soulignée. Les nutriments lipidiques étudiés sont alors :

- Les acides gras saturés AGS
- Les acides gras polyinsaturés AGPI n-3 et n-6
- Les acide gras monoinsaturés AGMI
- Les acides gras trans
- Les acides gras conjugués (CLA)
- Interactions entre les AGPI et d'autres nutriments comme les rétinoïdes etc…

I.3.b Types d'aliments

Les groupes d'aliments étudiés sont ceux identifiés comme étant les principaux aliments contribuant aux apports lipidiques : les viandes et charcuteries, les produits laitiers et dérivés, les plats composés, les aliments prêts à consommer, les viandes et poissons, les huiles végétales, les pâtisseries et viennoiseries…

I.3.cLes lipides alimentaires

Les lipides appartiennent à une famille de substances composant les matières grasses et comprenant une fraction principale saponifiable et une fraction mineure insaponifiable. Les lipides sont caractérisés par l'insolubilité dans l'eau et la solubilité dans les solvants organiques. Il existe différents types de lipides : les acides gras, les lipides simples (esters d'acides gras), les lipides complexes (phospholipides, sphingolipides), les insaponifiables (stérols, vitamines, caroténoïdes). Ce rapport se focalisera sur les effets des différents types d'acides gras sur l'augmentation ou la diminution des risques de cancer.

Le tableau suivant présente les principaux aliments sources des différents types d'acides gras.

Tableau V : Principales sources alimentaires des acides gras (ANC, Martin, 2001)

Acides gras	Principaux aliments sources
LA	Huiles végétales dont tournesol, maïs
ALA	Huiles végétales dont colza et soja
AA	Produits animaux d'origine terrestre (viande, œuf, lait maternel)
EPA, DHA	Produits animaux marins, lait maternel, autres produits animaux terrestres
CLA	Produits laitiers et dérivés, huiles végétales, viandes
Acides gras *trans*	Huiles partiellement hydrogénées, margarine, produits laitiers

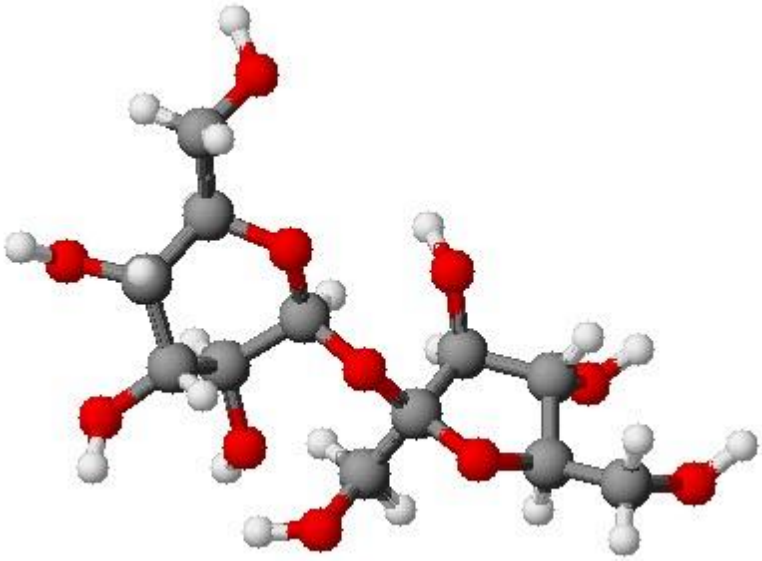
Rappel des apports nutritionnels conseillés (2001) en acides gras chez l'adulte par rapport à l'apport énergétique total (AET) :

En kcal/j		AGS	AGMI	AGPI (AL)	AGPI(ALN)	AGPI (à longue chaîne)
Homme (2200)	g/j	19,5	49	10	2	0,5
	% AET	8	20	4	0,8	0,2
Femme (1800)	g/j	16	40	8	1,6	0,4
	% AET	8	20	4	0,8	0,2

Tableau VI: ANC en acides gras (ANC, Martin, 2001)

CHAPITRE II





Matériels et Méthodes



Objectif:

Les objectifs principaux sont d'évaluer:

- Le risque de cancer du sein associé à une exposition à des facteurs environnementaux.

-d'étudierl'impact des habitudes alimentaires sur le cancer du sein.Les habitudes alimentaires seront évaluées en fonction de la composition en repas ainsi que de la fréquence alimentaire par groupe d'aliments.

-d'éxaminer le profil de certains paramètres lipidiques

II.1Matériel

II.1. a Population étudiée

Les patientes atteintes de cancers du sein admises en consultations ou en traitements au EPH de médea, aux services d'oncologie médicale, ou pour analyse histopathologique au sein d'un laboratoire d'anatomie pathologique, ont fait l'objet d'une étude épidémiologique durant les périodes allant de janvier 2018 à juin2018.

Les dossiers de ces patientes ont servi à répondre au questionnaire médical que nous avons établi afin de réaliser une étude épidémiologique et d'établir des corrélations entre les différents paramètres incriminés dans la survenue du cancer du sein chez les femmes.

Ces paramètres sont

- L'age de la patiente
- La prise de contraceptifs
- Le nombre de ganglions (N) retrouvés lors d'un curage axillaire et ceux envahis par les cellules cancéreuses (N+)
- Le groupe sanguin
- Les autres pathologies décelées
- Les récepteurs hormonaux
- Les stades (TNM)

II.2Techniques de prélèvement des échantillons

Les tumeurs mammaires étudiées dans ce mémoire sont prélevées par exérèse sur des malades provonant d'EPH de Médea et analysées auprès du laboratoire d'anatomopathologie à Medea.

II.3Technique Histologique

Matériels et Méthodes

Les tumeurs récupérées sont immédiatement mises dans un liquide fixateur.La pièce est mesurée (Longueur-largeur) et sa localisation est déterminée.La pièce est ensuite préparée à la microscopie en suivant les étapes ci après :

1. Etude macroscopique

Cette étape est réalisée par le médecin pathologiste. La prise en charge macroscopique doit être adaptée au type du prélèvement reçu. Elle a pour objectif d'obtenir des informations concernant les aspects morphologiques et histoporonostiques utiles pour le diagnostic et le traitement des lésions mammaires. Dans tous les cas, il est important de fournir au pathologiste des renseignements cliniques et radiologiques. Cette étude se déroule en se basant sur plusieurs aspects :

- Orientation de la pièce de mastectomie, qui dépend des repères (fils, clips…) mis par le chirurgien sur le prélèvement.
- Mesure du poids de la pièce opératoire.
- Mesure dans les trois plans de l'espace de la taille de la pièce transmis (largeur, longueur, diamètre) .
- Analyse macroscopique de la pièce opératoire par la vue et le toucher (palpation), et décrire l'état de la pièce (dur, aspect de la peau, état du mamelon…).
- Encrage de la surface profonde de la pièce opératoire avec encre de chine.
- Après un découpage, les prélèvements sont mis dans des cassettes en plastique, codées.

❖ Types de prélèvement

Mastectomie

Des prélèvements systématiques sont effectués sur les limites de résection chirurgicales périphériques et la limite profonde avec encrage (figure 7).

- Dans le foyer Tumoral: 3 prélèvements au minimum, dans 3 directions, en incluant• une section représentative de la tumeur dans son plus grand axe.
- Mamelon: 2 prélèvements perpendiculaires au plan cutané, un prélèvement rétromammelonaire• parallèle au plan cutané.
- Autres quadrants: prélèvements systématiques.



Figure16 : Photographies des étapes de la prise en charge macroscopie d'une pièce de mastectomie

Curage axillaire

Tous les ganglions sont prélevés et inclus en totalité. Une tranche de section représentative suffit pour les ganglions manifestement envahis à l'examen macroscopique. Les plus grands ganglions sont coupés en tranches macroscopiques sériées de 2 mm d'épaisseur. Les plus petits ne pouvant être coupés en tranches sont inclus isolément ou à plusieurs en une ou plusieurs cassettes. Il est nécessaire d'examiner un minimum de 10 ganglions pour considérer l'information pronostique fournie par l'étude histologique d'un

curage axillaire comme fiable. Dans le compte rendu il faut préciser le nombre de ganglions de curage retrouvés (Fig. 8) **(Sigal-Zafrani et al., 2007).**



Figure 17: Photographies représentant les étapes de prise en charge du curage axillaire.

Les différentes étapes de l'étude histologique ont été réalisées on se basant sur le protocole proposé par Martoja et martoja-pierson (1967).

2. Fixation

Afin de protéger les pièces de toute atteinte extérieure **(infection)** et de maintenir les constituants cellulaires des tissus étudies aussi proche que possible de leur état naturel, Le fixateur le plus commun en microscopie optique (MO) et le plus utilisé dans le monde est le formol à 4% (formaldéhyde à 10%). et la quantité de fixateur utilisée doit être au moins dix fois plus importante que le volume de tissu à fixer : quelques heures suffisent donc pour fixer les petits fragments. La fixation permet de conserver l'architecture tissulaire et cellulaire de façon aussi proche que possible de leur aspect à l'état vivant. C'est une étape primordiale car elle détermine la qualité de tout le processus, la fiabilité du diagnostic et la rapidité du résultat.

3. Déshydratation et inclusion



Figure18:Photographie d'automate d'inclusion.

Pour que la lumière puisse passer à travers le tissu à examiner, celui-ci doit être très fin. Or les tissus sont mous, il faut donc leur donner une consistance solide. C'est le principe de l'inclusion : l'inclusion en paraffine consiste à infiltrer et à enrober les tissus à examiner avec de la paraffine. L'inclusion est précédée de deux étapes essentielles. Il faut tout d'abord procéder à la déshydratation : on passe les tissus dans des bains d'alcool de degré croissant (70°, 80°, 90°, 95°, 99°, puis enfin 100°). L'intérêt de la déshydratation est d'éliminer le fixateur. L'alcool (éthanol) est ensuite remplacé par un solvant miscible à la paraffine : il s'agit soit de xylène, soit de toluène (hydrocarbures). Ces substances éliminent l'éthanol. Au fur et à mesure de leur infiltration par le solvant, les tissus ont tendance à s'éclaircir : cette étape est donc parfois appelée éclaircissement ou clarification. Une fois totalement imprégné, le tissu est placé dans de la paraffine fondue (portée à 56/58°C) ; la chaleur provoque l'évaporation du solvant (et sa dissolution dans la paraffine) : les espaces ainsi libérés sont remplis par la paraffine. Puis la paraffine est placée dans de petits moules, à température ambiante, ce qui provoque son durcissement et donc la rigidification des fragments tissulaires prélevés. On procède alors au démoulage, les blocs démoulés sont étiquetés afin de les référencer: on obtient des fragments tissulaires inclus dans un bloc de paraffine.

4. La microtomie

On isole ensuite des coupes dans le bloc de paraffine. On utilise pour cela un microtome, qui fait avancer le bloc sur un rasoir : le bloc avance d'environ 2 à 3 um à chaque fois (en MO classique, les coupes mesurent environ 5 um). L'ensemble des tranches vont former un ruban dans lequel on retrouve des coupes sériées de prélèvement tissulaire.

Etalement et collage des coupes sur des lames de verre On chauffe sur une plaque chauffante la paraffine et ainsi la paraffine colle à la lame.



Figure 19 : Photographies des étapes d'enrobage.

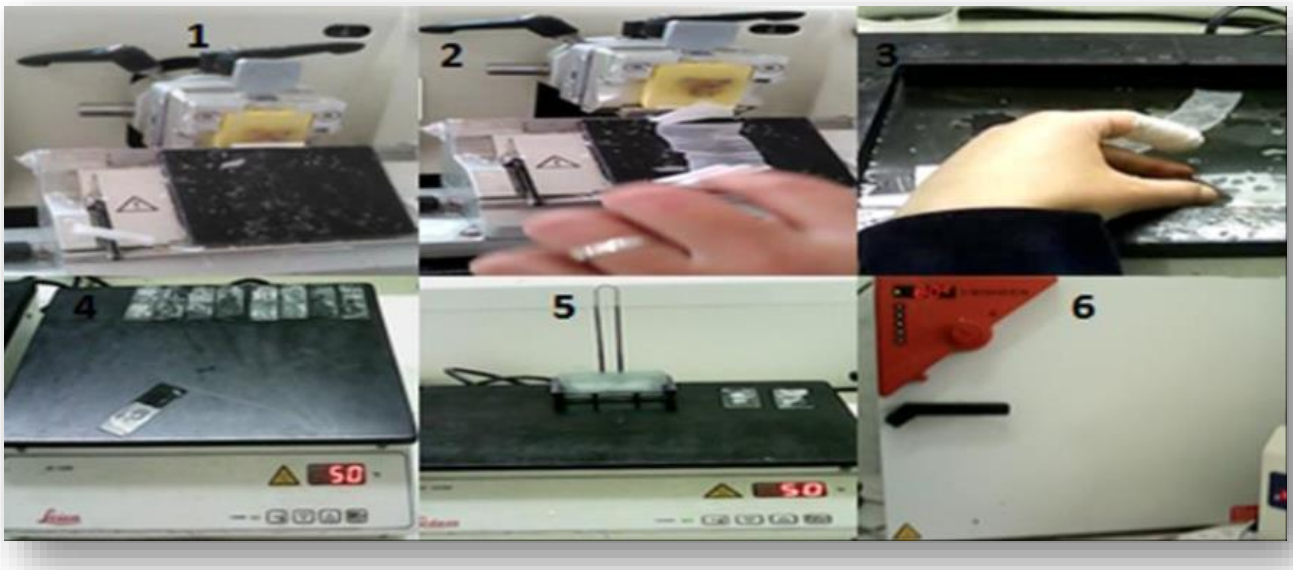


Figure20 : Photographies de différentes étapes de réalisation des coupes.

6. Coloration des lames

Les tissus de l'organisme ne sont pas spontanément colorés, ce qui rend les observations difficiles. Les colorants utilisés en histologie sont plus ou moins sélectifs ; la plupart sont des composants acides ou basiques en milieu aqueux qui forment des sels avec les radicaux ionisés des tissus. Des composants acides sont utilisés pour les zones tissulaires basophiles, et des composants basiques sont utilisés pour les zones tissulaires acidophiles . La coloration la plus utilisée est HES : hématéine/éosine/safran. L'hématéine est une substance plutôt basique, qui colore les noyaux en violet donc colore les acides nucléiques. L'éosine est une substance plutôt acide, qui colore plutôt les cytoplasmes (en rose) donc colore les protéines. Enfin, le safran colore les fibres de collagène en jaune. Cependant, pour que l'on puisse utiliser une coloration, la paraffine doit être éliminée. On procède donc au déparaffinage, qui consiste à passer les lames dans des bains de toluène ou de xylène afin de dissoudre la paraffine. On effectue ensuite une réhydratation : l'alcool se mélange avec l'eau et le toluène, on passe les lames dans des bains d'alcool de degré décroissant (de 100° à 70°, voire 50/40°).

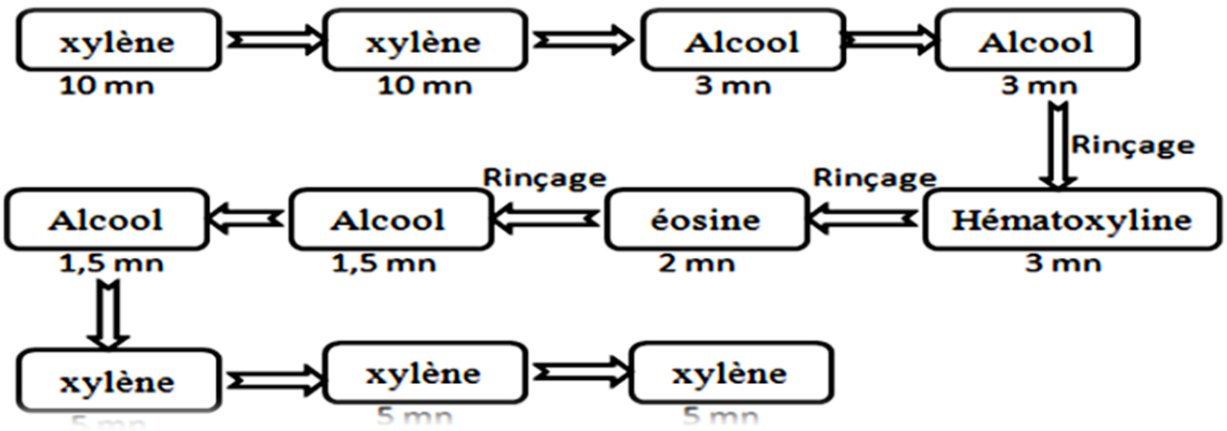


Figure21 : Schéma explicatif des différentes étapes de la coloration.

7. Montage

Les lames sont montées pour préserver les colorations (plus difficile avec les marquages, pour lesquels on utilise généralement des photos). Les lames sont déshydratées grâce à des bains en toluène, puis on colle des lamelles de verre par-dessus (grâce à des résines synthétiques) afin de préserver les préparations. La phase du montage représente la dernière phase de la technique, elle consiste à mettre une grosse goutte d'Eukitt® (colle biologique) sur la lame colorée et de déposer en dessus une lamelle de verre, des petites pressions sur la lamelle permettent d'éliminer les bulles d'air qui peuvent gêner l'observation au microscope.Les lames ainsi montées peuvent être conservées pendant plusieurs dizaines voire plusieurs centaines d'années. Ces techniques sont cependant mises en défaut pour un certain nombre d'analyse, car l'alcool dissout les graisses.

8. Lecture des lames

La lecture des lames est pratiquée par le médecin spécialiste pathologiste. Cette étape permet en particulier d'affirmer le caractère tumoral ou non d'une lésion et d'aboutir à l'identification de la tumeur, basée sur son phénotype cellulaire et tissulaire. Les coupes sont réalisées sur un ultra-microtome avec rasoir de verre ou de diamant : on obtient des coupes d'environ 80 nm d'épaisseur. Ces coupes sont ensuite déposées sur de petites grilles de cuivre mesurant quelques centimètres de diamètre, et l'observation se fait entre les barreaux. Il n'existe pas de techniques de coloration en ME, mais des techniques de contraste des tissus.

Remarque : La cryohistologie repose sur l'utilisation d'un microtome à congélation (environ -18°C/- 25°C) ; utilisée en particulier pour les lipides, elle permet une observation rapide et possède des applications très utiles. Elle est notamment utilisée pour des examens extemporanés (au bloc opératoire), associée à des techniques de coloration rapides mais moins efficaces.

II.4Etudes Analytiques

Depuis les années 80 et jusqu'à très récemment, plusieurs études épidémiologiques ont investigué les relations entre les taux de cholestérol total plasmatique ou sérique (C-T), d'HDL, de LDL et le risque de cancer du sein. Ces études, aux résultats contrastés, nécessitent d'être mises en perspective.

En outre, il a été montré que le cancer lui-même, y compris à un stade infra-clinique, était susceptible d'influencer les taux de cholestérol sanguins via différents mécanismes. Il est donc important d'étudier l'association entre les paramètres du cholestérol et le risque de cancer du sein dans des études non seulement prospective.

Notre objectif était de conduire la première revue systématique et méta-analyse des études prospectives portant sur l'association entre C-T, HDL, LDL, ApoA1, ApoB et risque de cancer du sein.

Le cholestérol est un ester d'acide gras qui joue un rôle biologique majeur dans la structure de la membrane plasmique des cellules.

Mon travail prospectif a intéressé 30 malades présentant un cancer du sein, pris en charge à l'hopital pierre et Marie curie d'alger. La population témoin a été représentée par 30 individus non cancéreux en bonne santé, ayant la même représentation selon l'âge et le sexe. Tous nos malades ont eu trois prélèvements de sang veineux : le premier avant tout traitement, le second 48 heures après la chirurgie et le troisième six mois après le premier prélèvement. Les sujets témoins ont eu un seul prélèvement. Les prélèvements ont été pratiqués sur tube sec chez des sujets à jeun depuis au moins 12 heures en vue du dosage de la cholestérolémie totale, de la triglycéridémie, de la cholestérolémie liée aux HDL et aux LDL respectivement et des apoprotéines AI et B.

L'analyse statistique des données a été effectuée à l'aide d'un logiciel SPSS. La comparaison des moyennes entre les malades et les témoins, a été effectuée par le test non paramétrique de Mann Withney. Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.

Paramètres	Malades	Témoins	P
Cholestérol(mmol/l)	4.09±0.71	5.65±0.84	0.001(s)
Triglycérides(mmol/l)	1.12±0.33	1.41±0.58	0.06(NS)
HDL-chol(mmol/l)	1.12±0.46	1.45±0.21	0.04(s)
LDL-cho(mmol/l)	2.27±0.68	3.29±0.78	0.001(s)
Apo AI(g/l)	1.37±0.25	1.46±0.75	0.076(NS)
Apo B(g/l)	1.15±0.12	1.45±0.20	0.08(NS)

NS : Non significatif S :Significatif

Tableau VII : **Comparaison en préopératoire des moyennes des paramètres biochimiques étudiés entre les malades et les témoins**

Au cours de l'évolution, les variations des paramètres étudiés du bilan lipidique sont rapportées dans le tableau VIII.

Paramètre	Valeurs moyennes écart types		
	En préopératoire	2ème Prélevement	3ème Prélevement
Cholestérol(mmol/l)	4.09±0.71	4.86±0.11	5.20±0.15
Triglycérides(mmol/l)	1.12±0.33	1.41±0.64	1.41±0.57
HDL-chol(mmol/l)	1.12±0.21	1.34±0.35	1.18±0.21
LDL-cho(mmol/l)	2.27±0.68	2.69±0.42	2.98±0.67
Apo AI(g/l)	1.37±0.25	1.30±0.42	1.33±0.33
Apo B(g/l)	1.15±0.12	1.20±0.16	1.18±0.22

Tableau VIII : Evolution des paramètres étudiés chez les malades

II.5Etudes statistiques

1. Materiel biologique

Le deuxième volet de cette étude, concerne 30 patientes atteintes d'un carcinome canalaire infiltrant du sein.Les blocs histologiques ont été fournis par le laboratoire de cytologie et d'anatomie pathologiques d'EPH de medea. Le tableau représente les caractéristiques cliniques et d'anatomopathologique des patientes choisies pour m'etude.

patientes	Age (ans)	SBR	Statut ménopausique	patientes	Age (ans)	SBR	Statut ménopausique
1	47	III	p	16	50	III	p
2	45	III	p	17	50	III	p
3	62	III	Mp	18	62	III	Mp
4	37	II	p	19	70	III	Mp
5	37	III	p	20	45	II	p
6	44	II	p	21	55	III	Mp
7	36	III	p	22	45	I	p
8	41	I	p	23	63	I	Mp
9	54	III	Mp	24	54	III	Mp
10	58	II	Mp	25	55	II	Mp
11	72	II	Mp	27	34	III	p
12	42	III	p	28	37	II	p
13	53	II	Mp	29	72	II	Mp
14	28	I	p	30	58	II	Mp
15	32	III	p	31	32	III	p

Tableau IX : Données clinicopathologiques des patientes.P :préménopausée Mp :ménopausée

.2.Incidence du cancer du sein selon la parité

Parité	Nombres	pourcentage
Nullipares	48	67.60%
Paucipares	12	23.50%
Multipares	3	8.82%
Total	63	100%

Tableau X : Incidence du cancer du sein selon la parité

3.Incidence de cancer du sein selon l'age

Ages	Avant 30 ans	30-50ans	Après 50 ans	Imprécis
Nbr de cas	1 cas	50 cas	42 cas	4 cas
% d'apparition	1.03%	51.54%	43.29%	4.12%

Tableau XI : Age d'apparition de cancer du sein.

4.Allaitement

Age	Célibataire	Avant 25 ans	Après 25 ans	Cas imprécis
Nbr de cas	56 cas	24 cas	10 cas	7 cas
% d'apparition	57.73%	24.74%	10.30	7.21

Tableau XII : cancer du sein selon l'allaitement

5.Contraception

Durée de contraception	Absente	>10 ans	<10ans	Cas imprécis
Nbr de cas	27 cas	17cas	10cas	43 cas
% d'apparition	27.83%	17.52%	10.30%	44.32%

Tableau XIII : Incidence cancer du sein selon l'apport du contraceptif oraux

6. Les antécédents familiaux

Antécédents familiaux	Absent	1erdegrés	2ème degrés	3ème degrés	4 ème degrés
Nbr des cas	76 cas	10 cas	8 cas	0 cas	3 cas
% d'apparition	78.35 %	10.30 %	8.24 %	0%	3.09%

Tableau XIV : Incidence du cancer du sein selon les antécédents familiaux

7. Localisation de la tumeur

Endroit	Droite	Gauche	Bilatérale	Cas imprécis
Nbr de cas	40 cas	47 cas	00 cas	10 cas
% d'apparition	41.23%	48.45 %	0 %	10.30 %

Tableau XV : Incidence du cancer du sein selon la localisation de tumeur

Classification TNM

Type	I($T_1N_0M_0$)	II ($T_{1,2,3}N_0M_0$)	III ($T_{1,2,3,4}N_{1,2,3}M_0$)	IV(M1)	Cas imprécis
Nbr de cas	12cas	10 cas	66 cas	3 cas	6 cas
% d'apparition	12.37 %	10.30 %	68.04 %	3.09 %	6.18%

Tableau XVI : Incidence de cancer du sein selon la classification TNM

8. Types histologiques

Type	Carcinome intracanalaire (CIS)	Carcinome canalaire infiltrant	Carcinome lobaire infiltrant (CLI)	Autres types	Cas imprécis
Nbr de cas	02 cas	74 cas	08 cas	10 cas	03 cas
% d'apparition	2.06 %	76.28 %	8.24 %	10.30 %	3.09 %

Tableau XVII : Incidence de Cancer du sein selon le type histologique

II.6Données des consomation et Composition des aliments en lipides

1. Méthodologie de travail

Afin de pouvoir examiner les différents aspects, l'organisation de la réflexion a été répartie en sous-groupes :

- Aspects consommation et composition des aliments
- Aspects épidémiologiques
- Aspects expérimentaux
- Aspects mécanistiques et nutrigénétiques

Chapitre III

Résultats et Discussion



III.1Caractéristique du patient

Les résultats portent su 45 dossiers de patientes suivies au service d'oncologie médicale d'EPH de médea.

Ces dossiers sont répartisen 23 recensés au service d'oncologie médicale d'EPH de Médea et 22 prélèvements étudiés au sein du laboratoire d'anatomopathologie.

Ces résultats sont présentés en deux parties :

- La première partie a porté sur la mise en évidence des données épidémiologiques, elle nous rapporter les différents facteurs de risque et de confronter ces résultats entre eux, afin de faire ressortir les corrélations qui peuvent exister entre ces facteurs et les données cliniques.
- La deuxième partie a permis de décrireles différents types histologiques étudiés de cancers du sein.

III.2 Histopathologie des tumeurs malignes du sein étudiées

Le sein est composé d'acini, de lobules,de canaux et de lobe.Les acini sont des petites alvéoles tapissées de cellules qui sécrètent le lait.Ces acini se regroupent pour former des « lobules ».Ces « lobules »quant a eux débouchent sur des canaux qui conduisent le lait au mamelon (ce sont les canaux galactophores)les coupes histologiques du sein normal sont représentées sur les figures suivantes.

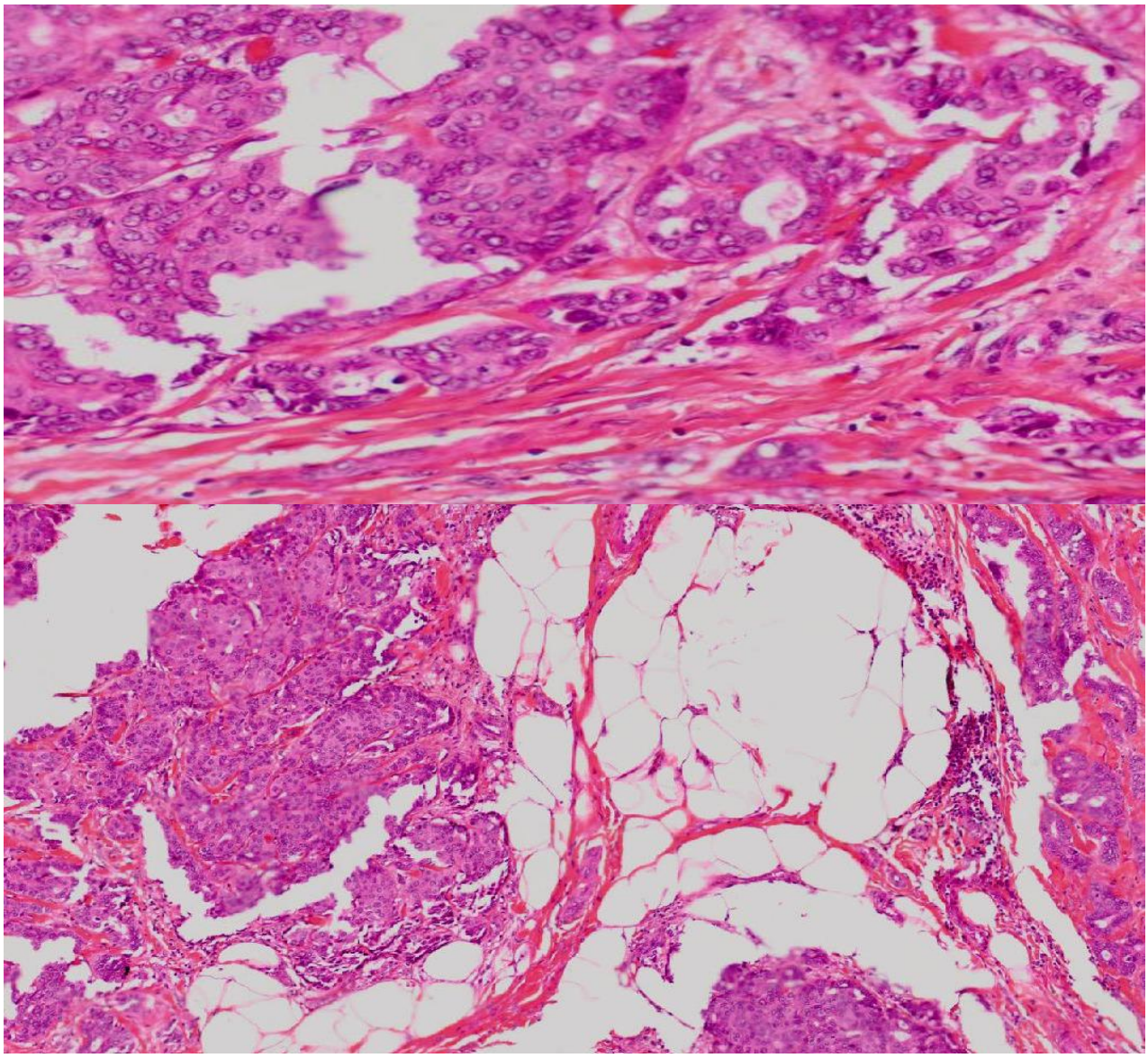


Figure 22: Original coupe histologique d'un carcinome canalaire infiltrant(HE) avec métastase ganglionnaires. (Laboratoire d'anapathologie de l'EPH de médea)

La figure montre un carcinome canalaire peu différencié.Le sein à un aspect squirrheux, les cellules carcinomateuses sont exprimées dans la maille d'un tissu fibreux.C'est un type de cancer de mauvais pronostic.

Cette tumeur également nommée carcinome mucoide ou colloide, est un carcinome riche en mucus épithélial extra cellulaire en quantité suffisantepour etre visible macroscopiquement.Elle se caractérise par de petits ilots de cellules uniformes noyés dans une grande quantité de mucus extra cellulaire représenté sur la figure.

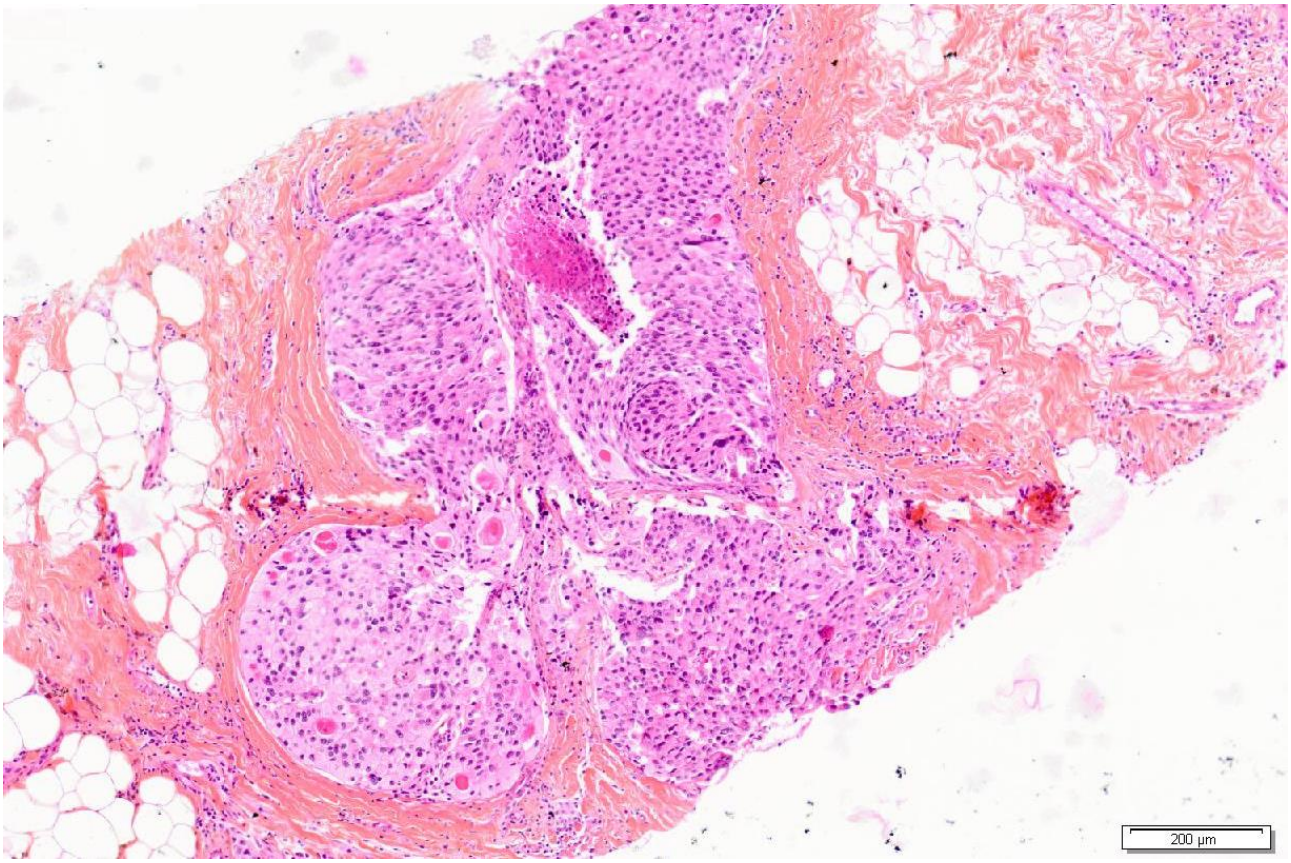


Figure 23: Original carcinome infiltrants riche en lipides (Service d'anapathologie au niveau de l'EPH de médea).

C'est une forme de carcinome infiltrant qui montre l'accumulation de lipides dans le cytoplasme des cellules tumorales. **(**La majorité des cellules a un cytoplasme abondant et pâle). Cytoplasme finement vacuolaire. La présence de lipides a été mise en évidence par ta coloration des graisses sur coupes à la congélation. x 375.

Il est formé de cellules à cytoplasme spumeux contenant une quantité anormalement élevée de lipides, ce qui devra èt reconfirmé par les techniques appropriées. Certaines tumeurs ont été dites carcinomes à petiles cellules .et d'autres carcinomes à cellules en bague à chaton) l'orsqu'il est difficile de düe si leur origine est lobulaire ou canalaire. Des carcinomes ayant des caractères de tumeur carcinoïde ont été décrits comme ayant des granulations argyrophiles. Des études complémentaires sont nécessaires pour mieux les caractériser. Les carcinomes inf1ammatoires ne constituent pas une forme histologique, mais plutôt une entité clinique. Le terme est utilisé pour les cancers qui présentent oedème, congestion, sensibilité et augmentation rapide du volume du sein. Ces caractères sont associés à une infiltration massive des lymphatiques du derme par la tumeur.Le cancer du sein chez l'homme est bien moins frequent que chez la femme mais comporte des types histologiques similaires.

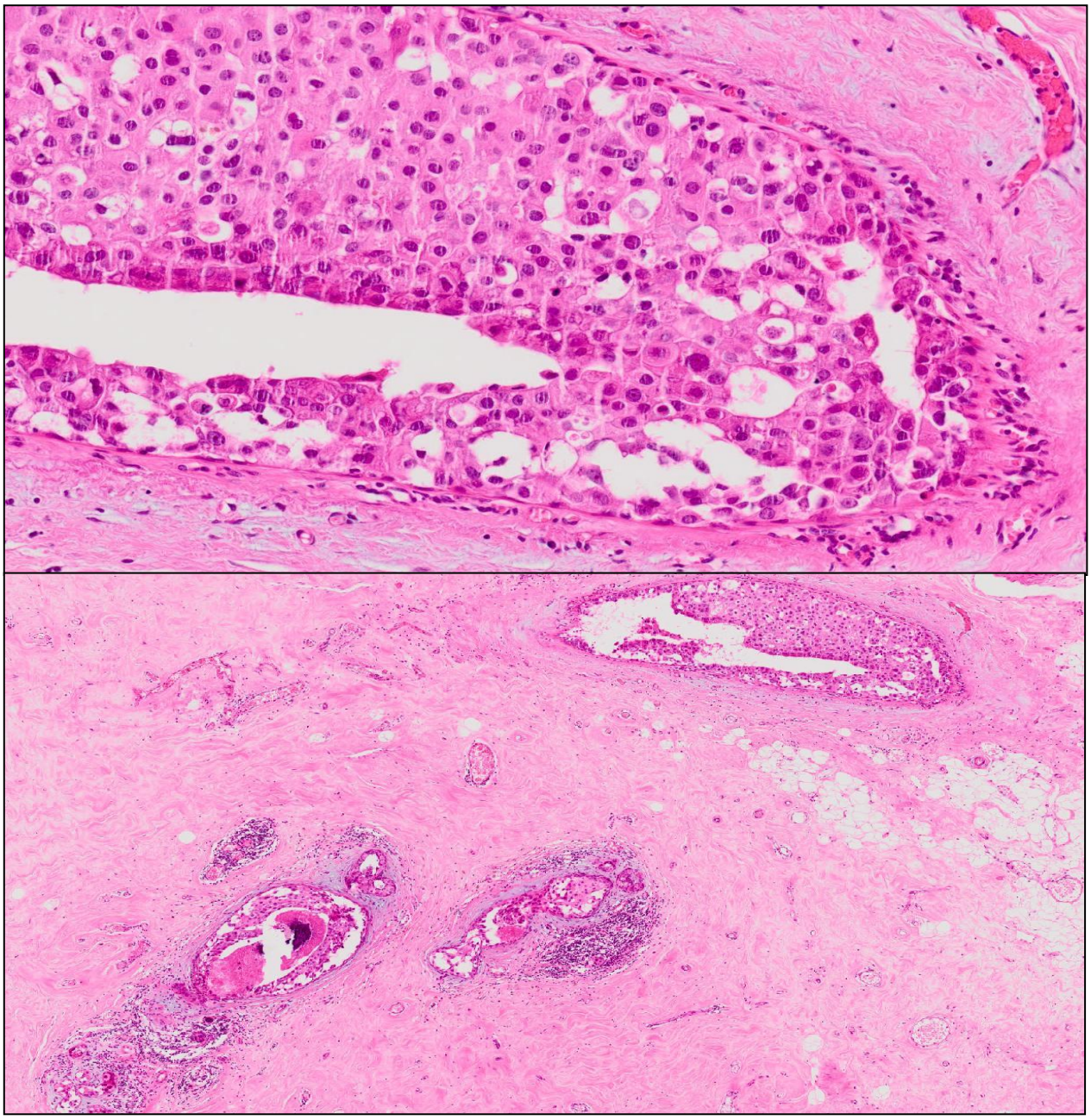


Figure 24:Original carcinome intracanalaire de haut grade **(service d'anapathologie au niveau de l'EPH de médea).**

Cette lésion est caractérisée par une prolifération intracanalaire de cellules pléomorphes avec atypies nucléaires marquées.

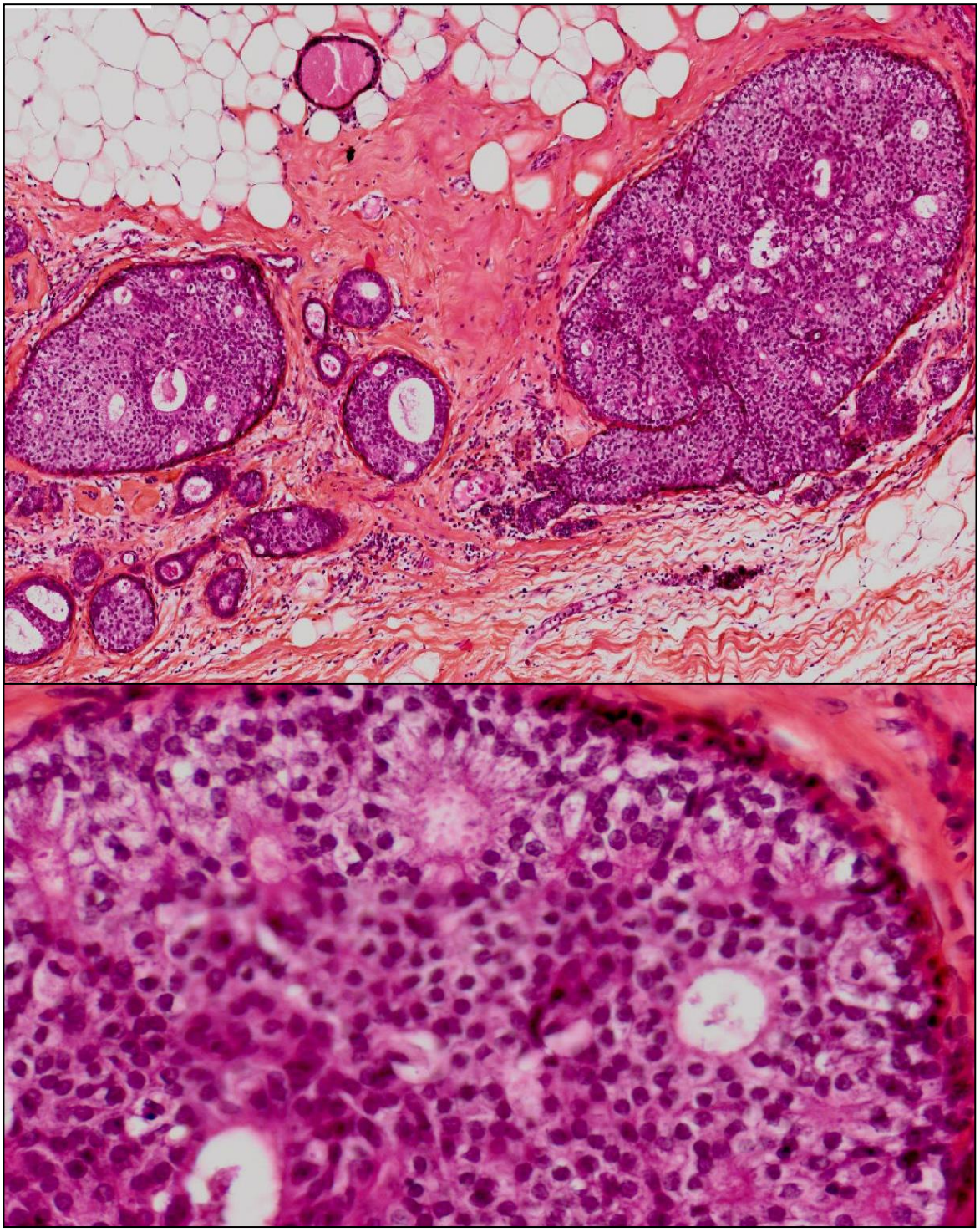


Figure25 : Original carcinome intracanalaire de bas grade. (Service d'anapathologie au niveau de l'EPH de médea)

Ces lésions comportent une prolifération intracanalaire de cellules souvent très régulièrement disposées, et formant des aspects « rigides » en ponts, en dentelle, en micropapilles, ou avec des cavités cribriformes. Le degré d'anisocaryose (irrégularité de taille des noyaux) est faible.

Carcinome des canaux galactophores n'infiltrant pas le tissu conjonctif voisin et caractérisé par quatre types architecturaux: massif. en comédons, papillaire et cribriforme.Il existe en général une association de ces quatre types architecturaux (bien que l'un d'eux puisse prédominer dans une tumeur donnée.

L'âge moyen de nos patients était de 61 ± 40 ans avec des extrêmes de 26 et de 93 ans. Nos malades sont répartis en 13 hommes et 17 femmes avec un sex- ratio de 1,3. La localisation tumorale était mammaire. Au moment du diagnostic 9 malades étaient métastatiques d'emblée .Le diagnostic des tumeurs du sein a été confirmé par l'examen anatomo-pathologique.. Après le bilan d'extension et à l'issue des constatations opératoires et histologiques ; 3,3% de nos malades étaient classés stade A, 50% stade B, 16,7% stade C et 30% stade D.

Les moyennes et les écart- types des paramètres étudiés chez les malades (avant traitement) et les témoins sont illustrés dans le tableau VII. Nous avons noté : une hypertriglycéridémie (supérieure à 1,88 mmol/l chez l'homme et à 1,6 mmol/l chez la femme) dans 2 cas (6,66%) ; une hypocholestérolémie (inférieure à 3,9 mmol/l) chez 13 malades (43,3% des cas) : une diminution du taux sérique du LDL-cholestérol (inférieur à 2,84 mmol/l chez l'homme et à 2,58 mmol/l chez la femme) chez 23 malades (76,6% des cas) ; un taux sérique bas du HDLcholestérol (inférieur à 0,91mmol/l chez l'homme et à 1,08 mmol/l chez la femme) chez 9 malades (30% des cas). Chez tous ces malades les taux des LDL-cholestérol et du cholestérol total étaient diminués. Les taux de l'Apo AI et de l'Apo B étaient normaux. La comparaison des moyennes entre les malades et les témoins montrent l'existence d'une différence significative pour les paramètres suivants : cholestérol total, HDL-cholestérol, LDL- cholestérol (p respectivement de 0,001; 0,04 et 0,001) (tableau VII).

Le bilan lipidique a été étudié chez différentes populations cancéreuses dont le profil est surtout caractérisé par une baisse de la cholestérolémie dans 30 à 48 % des cas (patients 5, 6, 7) et touchent particulièrement la fraction liée aux LDL (patients 8, 1, 9, 3, 10) et à moindre degré la fraction liée aux HDL (4, 8). Plus rarement une hypertriglycéridémie a été notée dans 25 % de cas (Patients11, 12).

En fait la question qui se pose est de savoir si l'hypocholestérolémie représente un facteur de risque de développer un cancer ou si elle n'est que la conséquence d'un processus cancéreux (Patients 13, 14). Cambien et al (15) ont suggéré, dès 1980, que l'hypocholestérolémie était associée à un risque excessif de mortalité par cancer et depuis, plusieurs autres études (patients 2, 16) ont rapporté une relation négative entre la cholestérolémie totale et la mortalité par cancer.

Plusieurs hypothèses physiopathologiques ont été avancées pour expliquer cette relation. Il a été constaté que la première cause de l'association de

L'hypocholestérolémie et le cancer serait une diminution du LDL cholestérol (Patients17, 18).

Ce qui suppose une carence d'apport du cholestérol aux tissus par les LDL et par conséquent des modifications de la fluidité membranaire vont apparaître, perturbant la perméabilité et les échanges membranaires et diminuant les taux d'antioxydants et de vitamines liposolubles transportés par les LDL (Patiente17).

Cependant, il semble que la diminution de la cholestérolémie soit assez modeste pour avoir des effets décisifs et qu'elles agissent en synergie avec d'autres facteurs tels que les facteurs environnementaux, nutritionnels, génétiques pour favoriser l'apparition et la progression d'un processus malin (patients19, 14, 16).

Par ailleurs, des taux abaissés de cholestérol ne sont pas obligatoirement accompagnés de troubles de fonctionnement des membranes cellulaires comme en témoigne l'espérance de vie des patients atteints d'hypobêtalipoprotéinémie qui, sur le plan biologique présentent une absence d'apoprotéine B et des taux de cholestérol très diminués (patients 20, 4). De plus s'il existe une relation entre l'hypocholestérolémie et l'augmentation de l'incidence des cancers.L'hypocholestérolémie observée chez les sujets cancéreux est en revanche pour beaucoup d'auteurs une conséquence du processus cancéreux (patients 14, 16). Elle peut être due à des facteurs non spécifiques tels que l'anorexie ou la perte de poids, comme elle peut se manifester à la suite de besoins accrus de l'organisme en ce métabolite dus, à l'accélération de la multiplication et de la division des cellules cancéreuses caractérisées entre autres par une plus grande activité de liaison des récepteurs LDL (Patients 7, 18).Dans note série, une hypocholestérolémie a été retrouvée dans 43,3% des cas, une hypo HDL cholestérolémie dans 30% des cas et une diminution du LDL cholestérol dans 76,6% des cas.

De même les valeurs moyennes de ces paramètres étaient significativement plus basses chez les patients par rapport aux témoins.

Nos résultats rejoignent ceux trouvés dans la littérature. En effet, Forones et al (7) ont évalué les modifications du cholestérol total et de ces fractions chez 85 patients ayant un cancer du sein, comparés à des témoins appariés selon le sexe et l'âge. Ils ont trouvé que les valeurs des paramètres étudiés étaient nettement plus diminuées chez les malades cancéreux par rapport aux témoins avec une baisse de la cholestérolémie dans 35% des cas, une hypo HDL cholestérolémie dans 28% des cas et une hypo LDL cholestérolémie dans 58% des cas. La triglycéridémie était élevée chez seulement deux malades. En accord avec plusieurs études, nos résultats n'ont pas trouvé de différence significative entre les malades et les témoins (Patients 3, 10). Cependant Fiorenzea et al (8).

Par ailleurs, les résultats concernant les corrélations entre le bilan lipidique d'un côté, le stade de la maladie et le type histologique d'un autre côté sont controversés ; tandis que certains auteurs montrent que le taux des différents paramètres varient selon le stade de la maladie, d'autres ne trouvent aucune variation selon les données cliniques (Patients 13, 10).

Dans notre série, la comparaison des moyennes des différents paramètres du bilan lipidique, selon les données cliniques ne trouve pas de variation selon le type histologique ou le stade de la maladie.

Par contre, nous avons mentionné que la moyenne de la cholestérolémie varie significativement selon la localisation tumorale.

Facteurs de risque hormonaux et reproductifs

Le cancer du sein est un cancer hormono-dépendant. Les stéroïdes sexuels, en particulier les œstrogènes, jouent un rôle important dans le cancer du sein chez les femmes pré- et post ménopausées .Les données expérimentales montrent que les œstrogènes jouent un rôle dans le développement et la croissance du cancer du sein par des mécanismes qui n'ont pas complètement été élucide. **(Hankinson and Eliassen 2007).**

Un âge tardif a la puberté est un facteur protecteur reconnu du cancer du sein. D'âpres une analyse poolée des résultats de 21 études, le risque de cancer est diminue de 9 % pour chaque année supplémentaire avant la puberté chez les femmes pré-ménopausée et de 4 % chez les femmes post ménopausées **(Clavel-Chapelon and Gerber 2002).** Un âge tardif a la ménopause est également un facteur de risque reconnu du cancer du sein. Chaque année supplémentaire avant la ménopause augmente le risque d'environ 3 %. **(Clavel-Chapelon and Gerber 2002). (Tableau 123)**

Parité

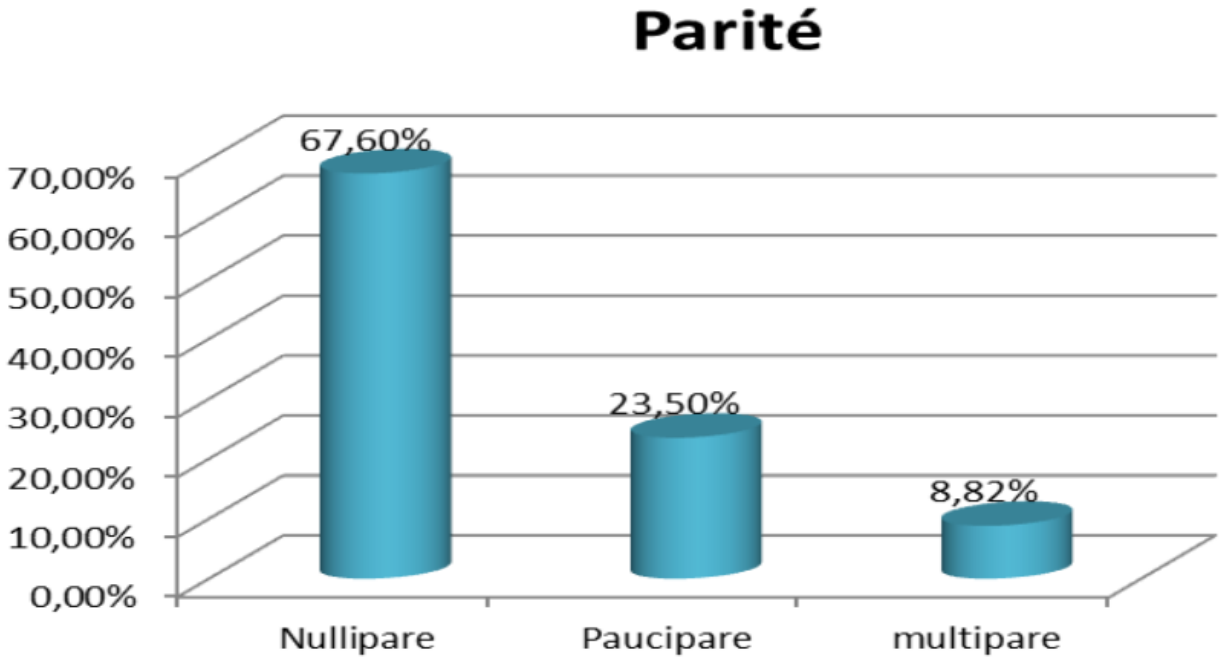


Figure 26: Répartition des patientes selon la parité

La majorité de nos patientes était des nullipares avec une fréquence de 67,6%.

De façon générale, les femmes multipares ont un risque plus faible de cancer du sein que les femmes nullipares. La parité diminue à long terme le risque de cancer du sein **(Albrektsen et all., 2005)**. De plus, l âge au premier enfant est associe au risque de cancer du sein, indépendamment de la parité. Chaque année retardant l âge au premier enfant augmente le risque de 5 % et de 3 % chez les femmes en pré- et en post-ménopause

respectivement. L'effet protecteur de la parité résulte de la différenciation des cellules de la glande mammaire induite par la grossesse. Ces cellules deviennent alors moins sensibles aux actions des cancérogènes Plus l' âge au premier enfant est précoce, plus les femmes bénéficient de la période de protection induite par la différenciation des cellules épithéliales glandulaires. **(Clavel-Chapelonand Gerber 2002).**

Discussion

- Le groupe d'étude a décidé pour l'analyse de l'influence d'un facteur de protection contre le cancer du sein et qui est l'âge précoce du mariage et de la première grossesse.

- Et tout cela pour confirmer la loi qui dit « Une première grossesse menée à terme à un âge précoce réduit le risque de cancer du sein ,ce dernier diminue aussi avec le nombre de grossesses menées à terme. »

L'age d'apparitionde cancer du sein

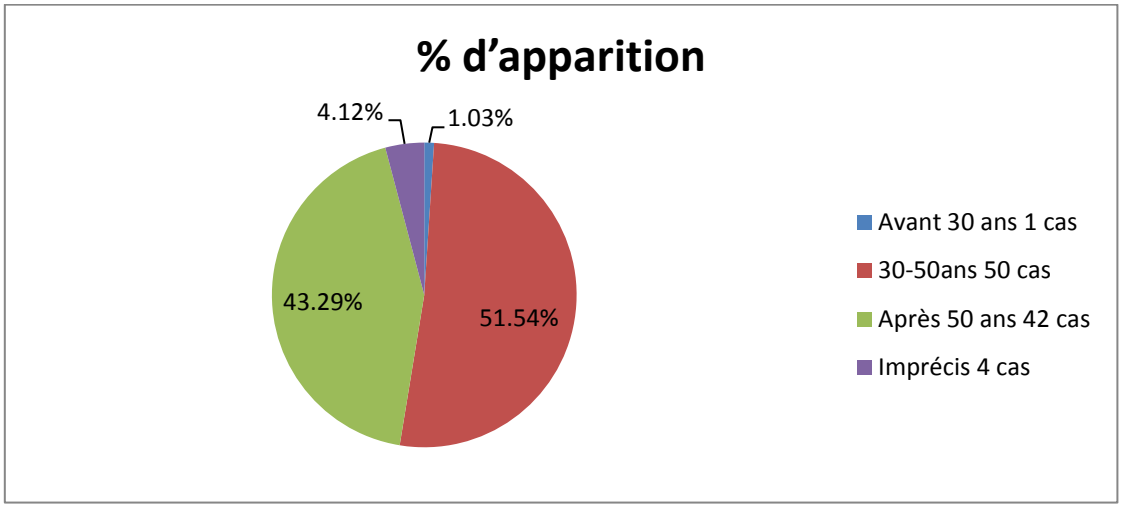


Figure 27 : Le graphe de la répartition selon l'âge

Discussion

Le graphe de la répartition selon l'âge :

- est explicite dans la mesure où le nombre de cas est en relation avec l'âge, du moins concernant : avant 30 ans –après 50 ans.

- On note la présence d'un seul cas confirmé avant 30 ans contre 50 cas dans la population des patientes âgées de 30 -50 ans. presque les mêmes résultats sont retrouvés dans la population âgée plus de 50 ans .

- ces résultats confirme la loi qui dit « Le risque de *cancer du sein* augmente avec l'*âge* » c'est-à-dire le cancer du sein est une maladie qui touche rarement la femme jeune mais plus la femme âgée suite à l'accumulation de plusieurs facteurs favorisants qui ne sont pas retrouvés chez la femme jeune tel que le traitement hormonal substitutif et l'obésité.

➢ Cela peut être lié aussi au développement d'une certaine conscience chez les patientes jeunes grâce aux compagnes de sensibilisation qui leurs poussent a adopter certaines règles de vie qui sont proposées dans les études qui s'intéressent a la prévention primaire contre le cancer.

Allaitement

➢ l'allaitement entraine une diminution du risque de cancer du sein

➢ L'allaitement pourrait rendre les cellules plus résistantes aux cancérogènes du fait d'une différenciation complète des cellules épithéliales et pourrait réduire la durée d'exposition aux œstrogènes grâce à la prolongation de période d'anovulation et au report du rétablissement des cycles menstruels. **(Collaborative Group on Hormonal Factors Cancer 2002).**

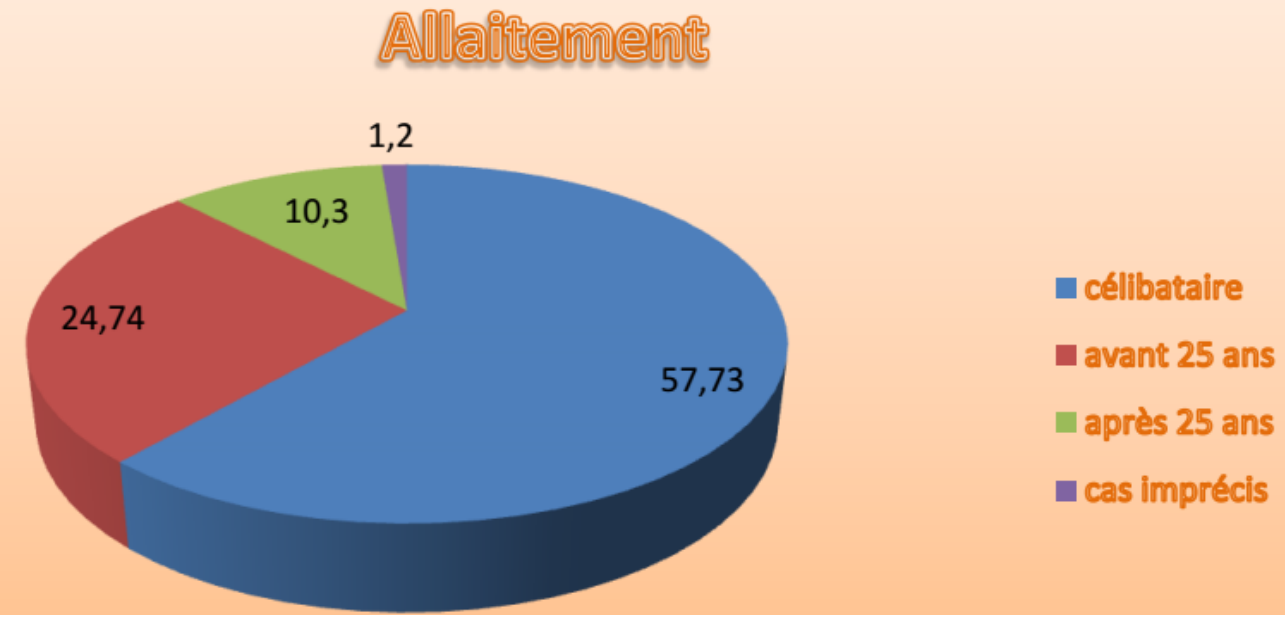


Figure28 : Incidence de cancer du sein selon l'allaitement

Discussion

Selon l'allaitement :

➢ Notre étude vient de confirmer la célèbre théorie qui dit « allaiter ses enfants diminue le risque de cancer du sein. Mais attention, il ne suffit pas de nourrir quinze jours, il faut attendre un an pour que la diminution du risque soit significative car on note que 57.73% des femmes cancéreuses sont célibataires.

➢ Ce chiffre très important vient a nous aider affirmer que l'allaitement est facteur protecteur contre la survenue de cancer du sein.

Contraceptifs oraux

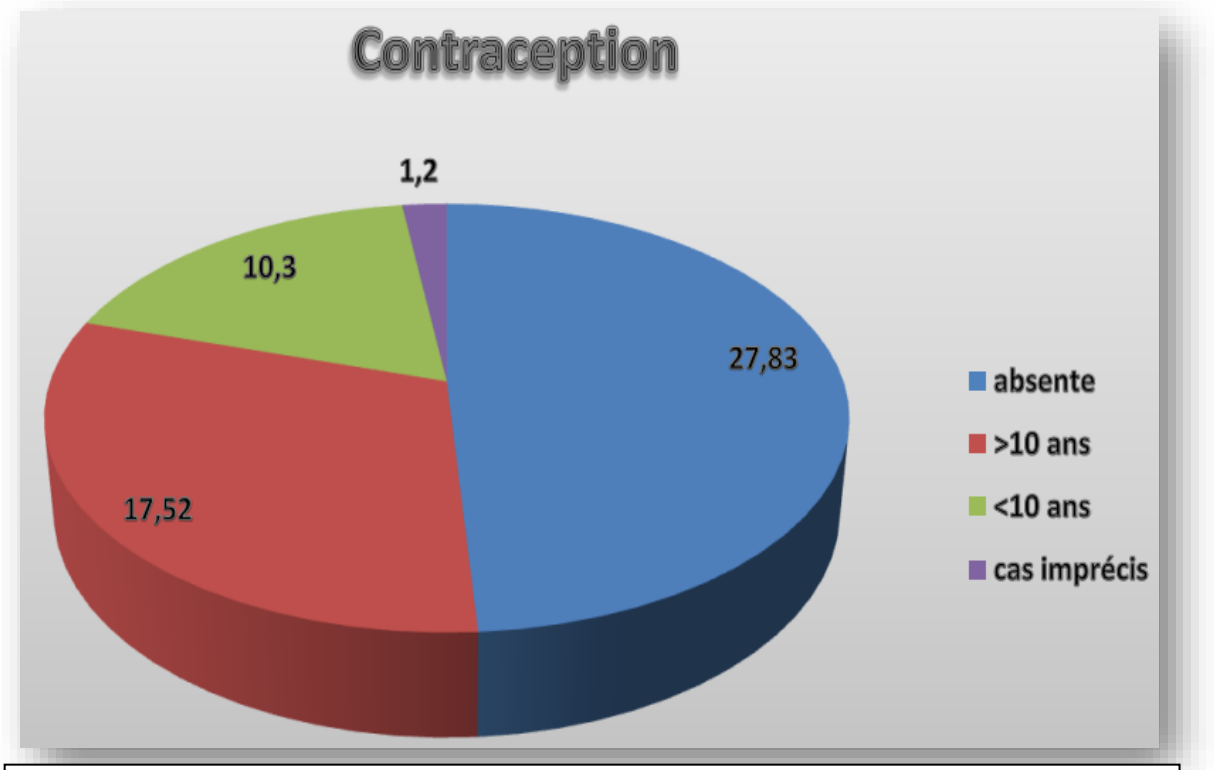


Figure29 : Incidence de cancer du seinSelon la prise de contraceptifs oraux

les contraceptifs oraux représentent un facteur de risque modéré du cancer du sein, avec un risque relatif de 1,24 pour les utilisatrices actuelles par rapport aux femmes n'ayant jamais pris de contraceptifs **(Collaborative Group on Hormonal Factor in Breast Cancer)** . Cet excès de risque disparait dans les dix ans suivant l'arrêt de l'utilisation.

Discussion

Selon la notion de prise de contraceptifs oraux :

- Ce graphe étudie la fréquence d'apparition du cancer du sein selon la notion de prise de contraceptifs oraux sur une période longue (< 10 ans _ et _ > 10 ans).
- On note que le nombre des cas augmente par un chiffre de 7 cas dans le cas où les contraceptifs oraux ont été pris sur une période plus de 10 ans par rapport à l'autre population ou les contraceptifs oraux ont été pris sur une période moindre que la première.
- Cette étude vient de confirmer que la prise chronique de contraceptifs oraux (> 10ans) augmente faiblement le risque de survenue du cancer du sein.

Antécédants Familiaux

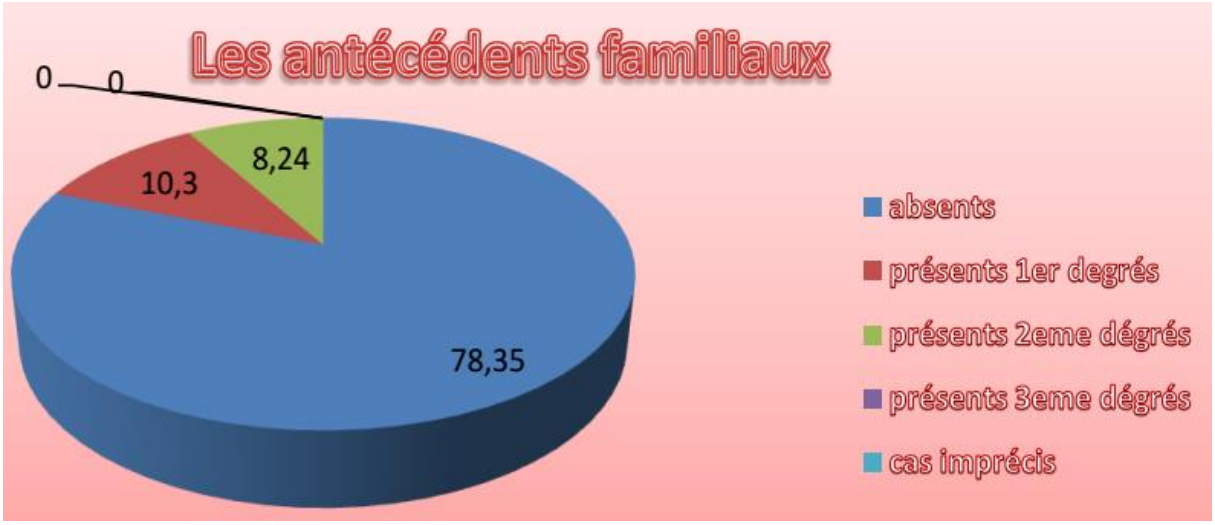


Figure 30 : Les antécédents familiaux decancer du sein

Discussion

Selon la présence des antécédents familiaux :

➢ en analysant ce graphe on observe la présence d'antécédent familial (du cancer du sein) de premier degré dans 10.30% des cas ,ce chiffre vient de diminuer lorsqu'on parle d'antécédent familial de deuxième degré (8.24%) et le risque vient de devenir pratiquement nul lorsqu'on note la présence d'une membre de la famille qui appartient au 3 rang et qui est atteinte.

➢ Tout cela doit être comparé avec l'absence d'antécédent familial du cancer du sein dans presque 78.35% des cas ce qui peut être expliqué tout simplement par la possibilité de survenue de mutation génétique du gène BRCA 1 et BRCA 2 chez n'importe quelle personne de la population générale et chez laquelle on trouve surtout un ou plusieurs facteurs de risque (âge, puberté précoce, ménopause tardive) et qui vont favoriser la survenue de cette mutation.

➢ Donc comme conclusion : le cancer du sein peut survenir chez n'importe quelle femme de la population générale chez laquelle on trouve l'accumulation de plusieurs facteurs de risque mais le risque est plus augmenté chez une femme dont une personne de sa famille était déjà atteinte (surtout 1er rang) cela augmente le risque chez cette dernière et doit la pousser a bien suivre les réglementations d'exploration et de prévention primaire contre le cancer du sein parce qu'elle est plus concernée.

Localisation de la tumeur

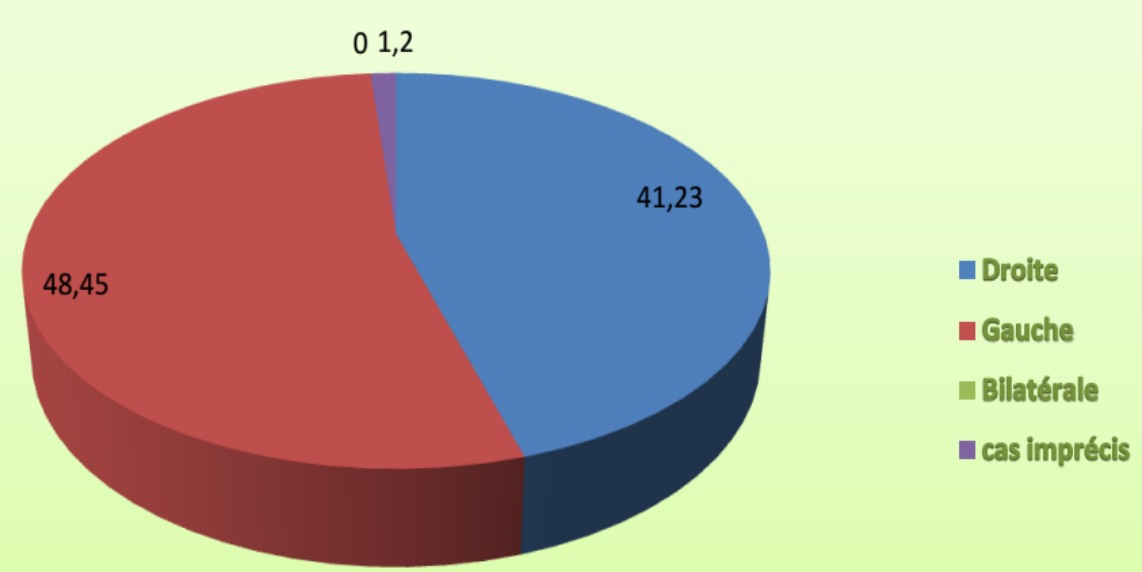


Figure31 : Localisation de la tumeur

Discussion

Selon la localisation :

➢ sur ce graphe on remarque que le développement de cancer du sein intéresse toujours les 2 cotés à savoir le droit et gauche avec une légère prédominance à gauche selon mes études.

Classification TNM



Figure32 : Classification TNM

Discussion

➢ Sur ce graphe on note que plus des 3/4 des cas des cancers du sein sont classés soit dans le stade III (T1,2,3,4N1,2,3M0),soit dans le stade II(T1,2,3N0M0) (avec prédominance du stade Ⅲ 68% des cas), et seulement 12% des cas dans le stade I(T1N0M0).

Types histologiques

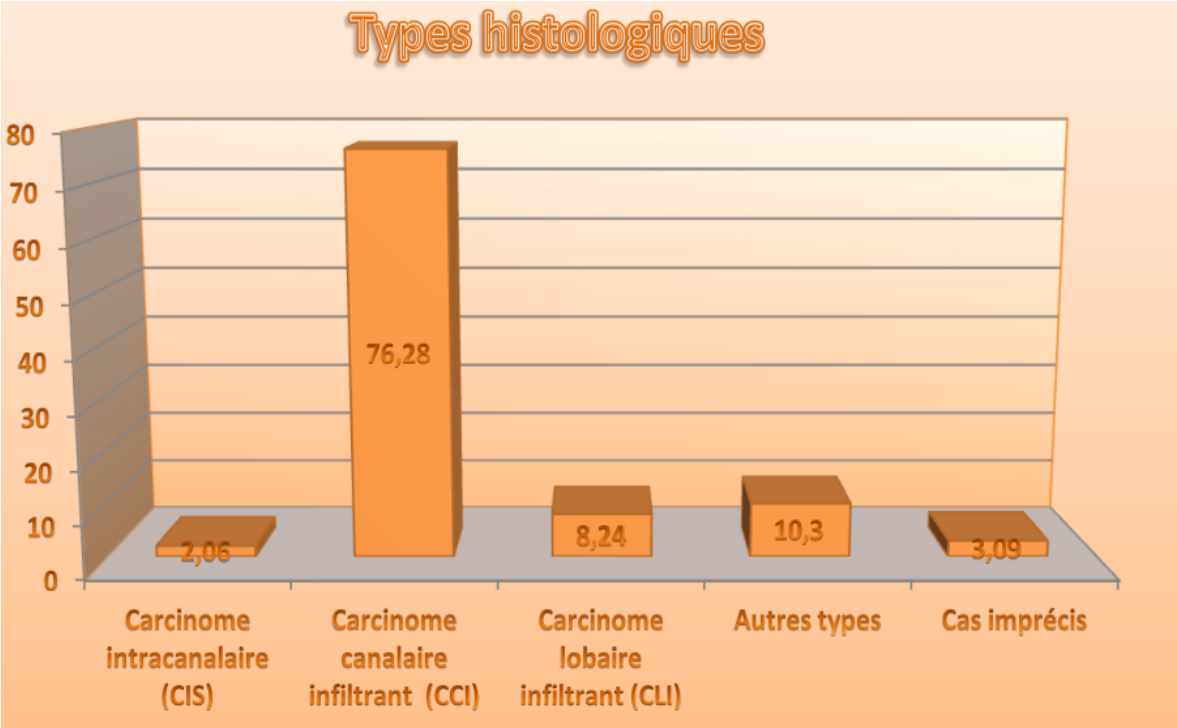


Figure 33 : Types histologiques

Discussion

➢ Sur ce graphe on remarque que le type histologique prédominant et le plus fréquent c'est le carcinome canalaire infiltrant (CCI) plus de 3/4 des cas, sinon 8% des cancers du sein sont de type carcinome lobaire infiltrant (CLI), seulement 2 % des cas de type carcinome intracanalaire (CIS).

1-AGMI, acide oléique et cancer du sein

Etudes cas-témoins et de cohorte basées sur des questionnaires alimentaires

Parmi les 23 études cas-témoins portant sur les acides alimentaires, 20 ont indiqué des OR associés à l'apport en AGMI dont 3 évaluent l'apport en acide oléique spécifiquement. Sur ces 20 études, 4 suggèrent une association positive, c'est-à-dire un risque de cancer du sein deux voire trois fois plus important chez les femmes ayant les apports les plus élevés en AGMI ou acide oléique par rapport aux femmes ayant les apports les moins élevés.

Les 12 études de cohorte basées sur un questionnaire alimentaire ont estimé l'association du risque de cancer du sein avec un apport élevé en AGMI, ou en acide oléique (pour 4 d'entre elles) : 4 études trouvent une association positive.

b- Etudes basées sur des prélèvements biologiques

Parmi les études basées sur des prélèvements biologiques, une étude cas-témoins utilisant du tissu adipeux mammaire montre une association négative significative

Des constituants de l'huile d'olive (composés phénoliques) ou à un comportement, alimentaire et non alimentaire, plus sain associé à une consommation importante d'huile d'olive.

Au final, l'acide oléique ne semble donc pas exercer de lui-même un effet protecteur (ou délétère) sur l'incidence de cancer du sein.

2- Acides gras polyinsaturés (totaux) et cancer du sein

Vingt études cas-témoins ont étudié la relation entre cancer du sein et AGPI totaux dont 5 trouvent un OR ou un test de tendance dans le sens d'un risque diminué (OR 0,1-0,7) avec un apport élevé, chez les femmes avant ménopause (Lee et al., 1991; Witte et al., 1997), après ménopause (Zaridze et al., 1991) ou sans distinction du statut ménopausique (Franceschi et al., 1996; Landa et al., 1994). Parmi les 8 études de cohorte, une seule trouve une association significative, avec un risque multiplié par 3 pour le quintile d'apport le plus élevé comparé au plus faible (Wirfält et al., 2002). Aucune des méta-analyses publiées à ce jour n'a montré d'association des AGPI totaux avec le risque de cancer du sein, ni dans les études cas-témoins (Boyd et al., 1993; Howe et al., 1990) ni dans les études de cohorte (Boyd et al., 1993; Smith-Warner et al., 2001).

Des 3 études cas-témoins basées sur des biomarqueurs de l'apport en AGPI totaux, seule l'étude multicentrique EURAMIC montre un risque significativement augmenté de 26 % (Kohlmeier et al., 1997). Cette augmentation n'est en fait retrouvée que dans le centre espagnol, avec un OR de 2,37 (IC95 % 1,59-3,53), les OR dans les 4 autres centres étaient tous inférieurs à 1 mais non significatifs. En accord avec les centres nord-européens de l'étude EURAMIC, l'étude norvégienne suggère une association négative avec un OR à 0,6 et un p de tendance de 0,14 (Vatten et al., 1993). Les 2 études de cohorte, toutes les 2 basées sur la composition des phospholipides du sérum ou des membranes érythrocytaires, sont nettement en faveur d'une association négative avec un risque diminué de 60 à 70 % chez les femmes ménopausées (Pala et al., 2001; Saadatian-Elahi et al.,2002).

3. Acide linoléique, diènes conjugués et cancer du sein

Parmi les études s'appuyant sur des questionnaires alimentaires, 3 études cas-témoins sur 4 suggèrent une association négative (OR 0,3-0,7) avec un apport élevé d'acide linoléique **(De Stefani et al., 1998; Franceschi et al., 1996; Witte et al., 1997),** de même que 2 études de cohorte sur 4, avec un RR estimé à 0,13 non significatif **(Velie et al., 2000)** pour l'une et une diminution de risque significative mais de 10 % seulement pour l'autre **(Holmes et al.,1999)**. Une étude de cohorte a étudié la relation entre cancer du sein et AGPI n-6 totaux dont l'acide linoléique est le principal élément **(Wirfält et al., 2002)** : cette étude montre un risque de cancer du sein multiplié par 3 pour le quintile d'apport le plus élevé. Sur 6 études cas-témoins basées sur des prélèvements biologiques, 2 font apparaître une association négative significative **(Vatten et al., 1993; Zaridze et al., 1990)** et une seule une association positive **(Maillard et al., 2002).** Parmi les 3 études de cohorte, une seule met en évidence un risque significativement diminué de 56 % **(Pala et al., 2001).** Ces conclusions contradictoires se révèlent très liées au type de biomarqueur utilisé.

Ainsi, l'étude de cohorte **(Pala et al., 2001)** et les 2 études cas-témoins qui ont également montré une association négative **(Vatten et al., 1993; Zaridze et al., 1990)** ont analysé les taux d'acide linoléique dans les phospholipides du sérum ou des membranes érythrocytaires (sur 5 études au total portant sur les phospholipides).

Les 4 autres études, à partir de biopsies de tissu adipeux, ne montrent au contraire pas d'association sauf une dans le sens opposé **(Maillard et al., 2002).** Zock et Katan (1998) ont combiné les OR de 16 études cas-témoins publiées avant 1996,13 portant sur des données alimentaires, 3 sur des prélèvements biologiques, représentant 6 910 cas et 8 536 témoins, et concluent à l'absence d'effet délétère de l'acide linoléique sur le risque de cancer du sein avec un méta-OR de 0,84 (IC 95 % 0,71-1,00). Les estimations de risque issues des études prospectives sont toutes proches de 1.

En ce qui concerne l'apport en acide linoléique conjugué (CLA), seulement une étude castémoins **(Aro et al., 2000)** et une étude de cohorte **(Voorrips et al., 2002)** basées sur des données de consommation alimentaire ont été publiées, la première trouvant un risque significativement diminué (OR 0,3) et la seconde un risque augmenté avec une tendance significative (RR 1,24). Les études portant sur des biomarqueurs sont tout aussi discordantes : une étude cas-témoins analysant les CLA du sérum trouve un risque significativement diminué de 80 % en post-ménopause **(Aro et al., 2000)** tandis qu'une autre étude cas-témoins utilisant du tissu adipeux mammaire suggère un excès de risque de plus de 80 % **(Chajès et al., 2002b)**. Les résultats des études épidémiologiques sont donc actuellement largement insuffisants pour conclure sur l'effet des diènes conjugués sur le risque de cancer du sein

Il faut noter cependant que ces résultats négatifs peuvent être liés aux aspects suivants :

• Il existe différents isomères des CLA, on mesure généralement seulement le *9cis 11 trans*.

Le taux de CLA apporté par l'alimentation actuellement est inférieur d'environ un ordre de grandeur de la quantité efficace suggérée par les études expérimentales chez le rat.

En effet pour observer un effet dans ce modèle animal il faut 6% de CLA dans les lipides du tissu adipeux, alors que chez la femme on observe en moyenne 0,3%.

4- Acide alpha-linolénique et cancer du sein

Deux études cas-témoins **(De Stefani et al., 1998; Franceschi et al., 1996)** et 2 études de cohorte **(Holmes et al., 1999; Voorrips et al., 2002)** ont estimé l'apport en acide α-linolénique (ou linolénique) à l'aide d'un questionnaire alimentaire et trouvent un risque diminué d'environ 30 % pour 3 d'entre elles, dont 2 significatives **(Franceschi et al., 1996; Voorrips et al., 2002).** L'étude restante montre au contraire un risque plus que triplé dans le quartile d'apport le plus élevé **(De Stefani et al., 1998).** Les résultats apparaissent également contradictoires au regard des 5 études cas-témoins et des 3 études de cohorte basées sur des prélèvements biologiques : 2 études utilisant du tissu adipeux mammaire **(Klein et al., 2000; Maillard et al., 2002)** font apparaître une réduction de risque de cancer du sein de 55-60 % tandis que les études utilisant les phospholipides du sérum ou des membranes érythrocytaires ne montrent pas d'association, à l'exception d'une étude sur les phospholipides sériques qui trouvent un risque diminué de 40 % non significatif **(Vatten et al., 1993).**

Par ailleurs, une étude de cohorte avec questionnaire alimentaire montre un excès significatif de risque de cancer du sein de 80 % associé à un apport important en AGPI n-3 totaux **(Wirfält et al., 2002)** tandis qu'une étude cas-témoins utilisant du tissu adipeux ne trouve aucune association **(Petrek et al., 1994).**

5- AGPI n-3 à longue chaîne, consommation de poisson et cancer du sein

Une seule étude cas-témoins **(London et al., 1993)** et 2 études de cohorte **(Holmes et al.,1999; Voorrips et al., 2002**) ont estimé les apports en EPA et DHA à l'aide d'un questionnaire alimentaire. Seule une étude trouve une association significative mais très modérée, avec un excès de risque de 6 % pour un apport élevé en EPA et de 4 % pour un apport élevé en DHA **(Holmes et al., 1999).** Cette même étude trouve un RR significatif de 1,09 pour un apport important d'AGPI n-3 en provenance du poisson. Les études reposant sur des prélèvements biologiques sont un peu plus nombreuses : 5 études cas-témoins et 3 études de cohorte. Toutes les études concernant la concentration en EPA sont non significatives sauf une étude de cohorte qui trouve une réduction de 50 % à la limite de la significativité **(Chajès et al., 1999a).**

Une étude cas-témoins met en évidence une réduction significative de risque de près de 70% avec un taux élevé en acide DHA dans le tissu adipeux mammaire **(Maillard et al., 2002)**, tandis qu'une étude de cohorte montre une étude a enfin examiné les taux d'AGPI n-3 à longue chaîne (avec 20 atomes de carbone et plus) sans distinction et, contrairement aux études précédentes, semble indiquer un risque augmenté mais non significatif **(Klein et al., 2000).**

En ce qui concerne les AGPI n-3 à longue chaîne provenant essentiellement de la consommation de poissons et d'huiles de poisson, les études ayant examiné la relation entre incidence de cancer du sein et consommation de poisson ou fruits de mer ont été analysés.

Deux études écologiques ont montré des corrélations fortes et négatives entre taux d'incidence ou de mortalité et consommation de poisson, dans 32 pays pour l'une **(Kaizer et al., 1989)** et 25 pays européens pour l'autre **(Caygill and Hill, 1995).**

Dix-sept études castémoins et 4 études de cohorte ont par ailleurs examiné la relation entre cancer du sein et consommation de poisson estimée à l'aide d'un questionnaire alimentaire. Cinq études castémoins **(Franceschi et al., 1995; Hirose et al., 1995; Hislop et al., 1986; Iscovich et al., 1989; Landa et al., 1994)** et une étude de cohorte **(Vatten et al., 1993)** mettent en évidence une association négative. Une étude cas-témoins a distingué la consommation de poisson frit et de poisson non frit et trouve un risque augmenté pour le poisson frit et diminué pour le poisson non frit **(Ronco et al., 2003)**, ce qui suggère qu'un mode de cuisson favorisant la formation d'amines hétérocycliques ou l'adjonction de matières grasses sont des éléments défavorables à prendre en considération. Une étude met en évidence un excès de risque de 50 % **(Mills et al., 1989)** ; il s'agit toutefois d'une cohorte d'Adventistes qui préconisent en général un régime végétarien et il est probable que la consommation de poisson soit corrélée à la consommation d'autres produits animaux et à d'autres comportements jugés moins sains par la communauté.

La méta-analyse du Pooling Project of Prospective Studies of Diet and Cancer **(Missmer et al., 2002)** ne met en évidence aucune association entre le risque de cancer du sein et la consommation de poisson ou de fruits de mer.

6- Acides gras trans et cancer du sein

Deux études cas-témoins **(Challier et al., 1998; London et al., 1993)** et 2 études de cohorte **(Holmes et al., 1999; Voorrips et al., 2002)** basées sur des enquêtes alimentaires, ainsi que 3 études cas-témoins basées sur des prélèvements biologiques de tissu adipeux **(Kohlmeier et al., 1997; London et al., 1993; Petrek et al., 1994)** donnent des résultats contradictoires et peu convaincants sur les acides gras trans. Les études de cohorte avec questionnaire alimentaire indiquent une association modérée, négative pour l'une **(Holmes et al., 1999)** et positive pour l'autre **(Voorrips et al., 2002).**

Une étude cas-témoins suggère une association positive avec un apport alimentaire élevé mais celle-ci n'est pas retrouvée avec les taux dans le tissu adipeux **(London et al., 1993).**

Une autre étude cas-témoins utilisant également du tissu adipeux suggère au contraire une association négative **(Petrek et al., 1994)**. L'étude multicentrique EURAMIC montre un risque augmenté de 50 %, avec des OR supérieurs à 1 dans 4 centres sur 5 et significatifs pour 2 de ces centres **(Kohlmeier et al., 1997)**. Cette association est nettement renforcée après ajustement sur les taux en AGPI totaux, avec un OR qui passe de 1,40 à 5,87 (IC95 % 2,45-14,05), et le test d'interaction entre AGPI totaux et acides gras trans apparaît significatif. L'augmentation de risque associé à un taux élevé en acides gras trans est la plus forte dans le tertile inférieur de taux d'AGPI avec un RR de 3,65 (IC95 % 2,17-6,14) et disparaît complètement pour le tertile supérieur. Il

semble donc qu'un apport élevé en AGPI annule l'effet potentiellement délétère des acides gras trans. Il serait intéressant que d'autres études examinent cette interaction pour confirmer ce résultat.

CHAPITRE IV

Conclusion



Conclusion

Ce travail d'analyse portant sur les relations « acides gras alimentaires et cancer ». L'ensemble des études portant sur des données alimentaires recueillies par questionnaire serait donc plutôt en faveur d'un effet protecteur de l'acide linoléique sur le risque de cancer du sein.

En effet, l'analyse du tissu adipeux fournit une mesure de l'alimentation sur le long-terme puisque la demi-vie des acides gras y est estimée à 2 ans alors que la concentration en acides gras des phospholipides est fortement déterminée par l'alimentation des derniers mois ou semaines. Pour une étude cas-témoins, les taux d'acides gras dans le sang pourraient donc être différents chez les cas à cause d'un changement récent d'habitudes alimentaires lié au diagnostic ou au traitement de leur cancer,. Pour les acides gras à longue chaine, très peu d'études par questionnaire étant donné le peu d'information à ce sujet dans les tables de consommation.

- L'analyse met en évidence de nombreux mécanismes d'action qui peuvent expliquer les effets des AG dans la modulation de la cancérogenèse. Il semble néanmoins nécessaire d'intensifier les recherches sur les mécanismes d'action des AG, en développant des protocoles mimant plus fidèlement les conditions physiologiques.

La conjonction des deux approches devrait permettre d'identifier de nouveaux marqueurs cibles des AG. A cet égard, a été noté l'intérêt de mieux appréhender l'action des AG dans l'angiogenèse qui est une fonction cruciale conditionnant le développement tumoral.

En conclusion, il est important de rappeler que la cancérogenèse est un processus qui implique la cellule cancéreuse et également les cellules de l'hôte. A l'échelle de la cellule cancéreuse, il s'agit de la conséquence d'altération acquise des gènes. A l'échelle de l'individu, le cancer est l'expression clinique – sous la forme d'une tumeur - d'un désordre lié à la réponse de l'hôte à la présence de cellules cancéreuses. Entre ces deux aspects se situent les étapes du développement des tumeurs, en l'absence desquelles la maladie cancéreuse n'apparaît pas. L'environnement, alimentaire notamment, en influençant ces étapes, peut stimuler ou inhiber la formation des tumeurs, donc avancer ou retarder leur apparition et ainsi augmenter ou diminuer leur taux d'incidence dans les populations. Implicitement, ceci ouvre la voie à une possible diminution du risque par une stratégie ciblée sur ces facteurs. C'est précisément le cas pour le cancer du sein.

Le role d'alimentation dans le risque de CS dans les pays en voie de développement a été le moins étudié.D'autre part,la majorité de ces études portant sur l'alimentation et le cancer du sein s'est concentrée sur l'alimentation pendant la vie adulte.Les seins peuvent etre l'organe le plus sensible aux effet des habitudes alimentaire.Les données actuelles ne permettent pas de tirer des conclusions sur le role d'alimentation avant ou pendant la puberté et le risque de cancer du sein . La période pourrait etre trop courte pour considérer les paramètres alimentaires comme initiateurs ou premiers facteurs de prévention du CS.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES



-Breast Cancer Res Treat DOI 10.1007/s10549-017-4434-y Hamdi Cherif M et al., J Cancer Res Ther 2015, 3(9):100-104

-Gerber, M. Omega-3 fatty acids and cancers: A systematic update review of epidemiological studies. Br. J. Nutr. 2012, 107 (Suppl. 2), S228–S239.

-Silva, V.; Barazzoni, R.; Singer, P. Biomarkers of fish oil omega-3 polyunsaturated fatty acids intake in humans. Nutr. Clin. Pract. 2014, 29, 63–72.

-Nutrients 2014, 6, 5184-5223; doi:10.3390/nu6115184

-Bursein HJ, Harris JR, Morrow M. Malignant tumors of the breast. Devita, V. T., Jr.,Lawrence, T. S., & Rosenberg, S. A. (2008). Cancer: Principles & Practice of Oncology. (8th Édition). Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. 43.2: pp.1606-54.

-BC Cancer Agency & BC Surgical Oncology Network. (2003, November 21). Provincial Guidelines for Lymphatic Mapping and Sentinel Node Biopsy for Breast Cancer. Vancouver, BC:BCCancerAgency.

-Carte SR, Single and combination nonhormonal chemtherapy in breast cancer, Cancer,Oncology ;64 :289-99(2003).

-Catalano, S., Mauro, L.S., Marscico, C., Giordano, P., Rizza, V., Rago, Montanaro,M., Maggiolini, M. L., Panno, and Ando, S. (2004).

-Leptin induces, via ERK1/ERK2 signal, functional activation of estrogen receptor alpha in MCF-7 cells. J Biol Chem ; 279 :19908-15.

-Canadian Cancer Society. Grades of Breast Cancer. Accessed January 3, 2014.

-Chen CY, Sun LM, Anderson BO.. Paget disease of the breast: changing patterns of incidence, clinical presentation, and treatment in the U.S..(2006,October1). Cancer. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, Inc. 107(7):1448-58 (PMID: 16933329).

-Chen, B., Lam, K. S., Wang.Y., Wu, D., Lam. M. C.,Shen, J., Wong, L., Hoo, R. L.,Zhang, J., and Xu, A. (2006). Hypoxia dysregulates the production of adiponectin and plasminogen activator inhibitor-1 independent of reactive oxygen species in adipocytes.

-Clavel-Chapelon F (2002).Cumulative number of menstruel cycles and breast cancer risk :results from the E3N cohort study of french women. Cancer causes control 13 :831-838.

-Cleary, M. P., and Grossmann, M. E. (2009). Minireview : Obesity and breast cancer : the estrogen connection. Endocrinology ; 150 : 2537-42- 63.

-Clavel-Chapelon F, Gerber M. 2002. Reproductive factors and breast cancer risk. Do they differ according to age at diagnosis? Breast Cancer Res Treat 72: 107-115.
-Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. 2001. Familial breast cancer:collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. Lancet 358: 1389-1399.
-Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. 2002. ---Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. Lancet 360: 187-195.
-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
-Cravedi JP, Zalko D, Savouret JF, Menuet A, Jegou B. 2007. (The concept of endocrine disruption and human health). Med Sci (Paris) 23: 198-204.
-Davis DL, Bradlow HL, Wolff M, Woodruff T, Hoel DG, nton-Culver H. (1993). Medical hypothesis: xenoestrogens as preventable causes of breast cancer. Environ Health Perspect 101: 372-377.
-Dieudonne, M. N. , Bussiere, M.,Dos Santos, E., Leneveu, M. C., Guidicelli, Y., and Pecquery R. (2006). Adiponectin mediates antiproliferative and apoptotic responses in human MCF7 breast cancer cells. Biochem Biophys Res Commun ; 345 : 271-9.
-Diallo,MS., et al. (1996).Les tumeurs du sein: épidémiologie, Clinique, anatomie pathologique et prognostic. Medicine d'AfriqueNoire;43(5):298-301.
-Drake., Richard, L., Vogl, A., Wayne., Mitchell., Adam, W. M. (2010). Gray's anatomie pour les étudiants. Issy-Les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 1103 p.
-Engel P, Fagherazzi G, Mesrine S, et al (Joint effects of dietary vitamin D and sun exposure on breast cancer risk : resultats from the French E3N cohot), Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., vol.20, no 1 187p (2001).
-Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Adult weight changeand risk of postmenopausal breast cancer. Jama. (2006) Jul 12;296(2):193-201.
-Errihani H, Mrabti H, Boutayeb S, Ichou M, El Mesbahi O, El Ghissassi I. et al. Psychosocial profile of Moroccan breast cancer patients. Abstract no 968P. In: Abstracts of the 31st ESMO (European Society for Medical Oncology) Congress, 29 September-3 October 2006, Istanbul, Turkey. Ann Oncol 2006 ; 17 (Suppl 9) : ix279-ix28

-Expertise collective Inserm. 2008. Cancer et environnement. Paris: Les editions Inserm.
-Fondation canadienne du cancer du sein. (2008). Guiding women though a breast cancer diagnosis. A supportive and personal approach
-Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, et al. 1998. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. Am J Hum Genet 62: 676-689.
-Foxson SB, Lattimer JG & Felder B. Breast cancer. Yarbro, CH, Wujcki D, & Holmes Gobel B. (eds.). (2011). Cancer Nursing: Principles and Practice. (7th Édition). Sudbury, MA: Jones and Bartlett. 48: pp. 1091-1145.
-Fu L, Lee CC. 2003. The circadian clock: pacemaker and tumour suppressor. Nat Rev Cancer 3: 350-361.
-Garofalo, C., Sisci, D., and Surmacz, E. (2004). Leptin interfffes with the effects of the antiestrogen ICI 182,780 in MCF-7 breast cancer cells. Clin Cancer RES ; 10 :64-66.
-Ginestier,C.,Adélaide,J., et al. (2007).HER2 phosphorylation of Breast cancer cell lines.Oncogene;26(50) : 7163-9
-Guillaume Galy. Impacts clinique et économique de l'utilisation de nouvelles molécules de chimiothérapie dans le cancer du sein métastatique : Etude comparative de 2 cohotes de patiente (1994-1998 et 2003-2006). Thése de doctorat en pharmacie de l'université LYON 1,107p. (2008).
-Grano, M., Mori, G., Minielli, V., Cantatore, F. P., Colucci S., and Zallone, A. Z.(2000).Breast cancer cell line MDA-231 stimulates osteoclastogenesis and bone resorption in human osteoclasts. Biochem Biophys Res Commun ; 270 : 1097-100.
-George R, Quan ML, McCready D., et al. Sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: guideline recommendations. Cancer Care Ontario. (2009, July 14). Evidence-Based Series (EBS) and Practice Guidelines (PG). Toronto, ON: Cancer CareOntario.17-5:Section1.
-Harvie M.N., Bokhari S. Shenton A., Achkroft L., Evance G., Swindell.,R., and HowellA.2007. Adult weight gain and central obesity in women with and without a family history of breast cancer ; a cause control study .Fam cancer 6(3) :287-94.
-Hankinson SE, Eliassen AH. 2007. Endogenous estrogen, testosterone and progesterone levels in relation to breast cancer risk. J Steroid Biochem Mol Biol 106: 24-30.
-Hankinson SE, Hunter DJ. 2002. Breast Cancer. In: Textbook of Cancer Epidemiology.New York: Oxford University Press. p. 301-339.

-Houdebine, L. M. (2007). Biologie de la lactation. Encycl Mèd Chir (Elsevier, Paris).Gynécologie/Obst trique ; 5 : 08-30.

-Hindorff LA, Gillanders EM, Manolio TA. 2011. Genetic architecture of cancer and other complex diseases: lessons learned and future directions. Carcinogenesis 32: 945-954.

-Her-2/neu. American Association for Clinical Chemistry. (2010, June 3). Lab Tests Online.

-HER2 and breast cancer. Macmillan Cancer Support. (2009, April 1). Macmillan CancerSupport. London, UK: Macmillan Cancer Support.

-IARC.(2010). Shiftwork. Lyon: IARC Monogr Eval Carcinog Risk Hum 98.

-IARC (International Agency for Research on Cancer). 1987. Polychlorinated biphenyls.IARC Monogr Eval Carcinog Risk Hum Overall Evaluations of Carcinogenicity: AnUpdating of IARC Monographs 1 to 42, Supplement 7: 321-325.

-IARC, working, group. Iarc handbook of cancer prevention, vol 6: Weight control and physical activity. Lyon: IARC.(2002).

-Institut nationale contre le cancer .comprendre le cancer du sein. Mise à jour ISBN :978-2-913 495-30-2(2007).

- Inflammatory breast cancer. BC Cancer Agency. Cancer Management Guidelines. Vancouver, BC: BC Cancer Agency.

-Jernstrom H., Lubinski J (2004).Breast feeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation cariers.J Natl cancer inst 96 :1094-1098.

-Johnson KC. 2005. Accumulating evidence on passive and active smoking and breast cancer risk. Int J Cancer 117: 619-628.

-Kavlock RJ, Daston GP, DeRosa C, Fenner-Crisp P, Gray LE, Kaattari S, et al. 1996.Research needs for the risk assessment of health and environmental effects of endocrine disruptors: a report of the U.S. EPA-sponsored workshop. Environ Health Perspect 104 Suppl 4: 715-740.

-Key.J., Verkasalo P.K., and Banks.E (2001).Epidemiology of breast cancer. Lancet oncol 2.133-140.

-Kao GF. Paget disease, mammary. (2009, December 17).eMedicine.com. Omaha:eMedicine, Inc.

-Kiecolt-Glaser JK, Glaser R. Psycho-neuro-immunology and cancer: fact of fiction? Eur JCancer 1999;35(11):1603-7.

-Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N, van Gils CH, Khaw KT, Tehard B, et al.(2004).a Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer And Nutrition (EPIC). Int J Cancer 111: 762-771.

-Lattore, A., Targioni, G., rubaltelli, F. F . (1999). Beta-glucoronidase and hyperbilirubinemia in breast-fed babies.Biol Neonate ;75 :82-4

-Layd.P.M., Webster L.A., and Boughman A.L.(1998).the independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with risk of breast cancer.J Clin Epidemiol 42 :963-973.

-Lawrence, A., Targioni, G., rubaltelli, F. F. (1999). Beta-glucoronidase and hyperbilirubinemia in breast-fed babies. Biol Neonate ; 75 : 82-4.

-Levy SM, Herberman RB, Maluish AM et al. Prognostic risk assessment in primary breast cancer by behavioural and immunological parameters. Health Psychol 1985;4:99-113.

-05: Locally advanced breast cancer (LABC) (T3N1; any T4; any N2, N3, M0). BC Cancer Agency. (2004, November). Cancer Management Guidelines. Vancouver, BC: BC Cancer Agency.

-Maccio, A., Mol, J., Med. (2010). Jul ; 88 : 677-86.Mahnane A. Hamdi Cherif M. Epidémiologie du cancer du sein en Algérie. Registre du
cancer de sétif. Laboratoire Santé Environnement des hauts Plateaux Sétifiens (2012)

-MacLennan, M., & Ma, D. (2010). Role of dietary fatty acids in mammary gland development and breast cancer. Breast Cancer Research, 12(5), 211

-Mantzoros, C., Petridou, E., Dessypris, N., Chavelas, C., Dalamaga, M., Alexe, D. M.,Papadiamantis, Y., Markopoulos, C.,Spanos, E., Chrousos, G., and Trichopoulos, D.(2004). Adiponectin and breast cancer risk. J Clin Endocrinol Metab ; 89 : 1102-7.

-Maalej,M.,Frikha,H.,et al. (1999).Le cancer du sein en Tunisie: Etude Clinique et épidémiologique Bulletin du Cancer;86(3) 302-6 mammografic screening in the Florence area, Italy. Cancer cause and control;10:313-7.

-McTiernan A. 2008. Mechanisms linking physical activity with cancer. Nat Rev Cancer 8:205-211.

-Michels KB, Mohllajee AP, Roset-Bahmanyar E, Beehler GP, Moysich KB. 2007. Diet and breast cancer: a review of the prospective observational studies. Cancer 109: 2712-2749.

-Million Women Study Collaborators, Beral V. 2003. Breast cancer and hormonereplacement therapy in the Million Women Study. Lancet 362: 419-427.

-Monninkhof EM, Elias SG, Vlems FA, van dT, I, Schuit AJ, Voskuil DW, et al. 2007.Physical activity and breast cancer: a systematic review. Epidemiology 18: 137-157.

-Mousselman, S., Polman, J., and Dijkema, R. (1996). ER beta : identification and characterization of a novel human estrogen receptor. FEBS Lett ; 392 :49-53.

-Molckovsky A, Fitzgerald B, Freedman O, et al. Clinical review: approach to inflammatory breast cancer. (2009, January). Canadian Family Physician. Mississauga, ON: The Family Physicians of Canada. 55(1): pp. 25-31.

-MRI (magnetic resonance imaging): Clinical indications for breast MRI. BC Cancer Agency. (2009, July 16). Cancer Management Guidelines. Vancouver, BC: BC Cancer Agency.

-Narod SA. 2002. Modifiers of risk of hereditary breast and ovarian cancer. Nat Rev Cancer 2: 113-123.

-Nguyen TV, Center JR, Eisman JA. Association between breast cancer and bone mineral density: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. Maturitas (2000);36:27-34.

-National Cancer Institute. (2010, August 13). Breast Cancer Treatment (PDQ®) Health Professional Version. Bethesda, MD: National Cancer Institute.

-National Cancer Institute. (2006, August 29). Fact Sheet Inflammatory Breast Cancer:Questions and Answers. Bethesda, MD: National Cancer Institute.

-National Cancer Institute. (2005, June 27). Fact Sheet Paget Disease of the Nipple:Questions and Answers. Bethesda, MD: National Cancer Institute.

-O'malley, B. W. (1984). Steroid hormone action in eucaryotic cells. J Clin Invest ; 74 : 307-12.OMS, 2003.

-Parache, R.M., and Migeon, C. (1996). Revue française des laboratoires. Volume 1996 ;286 : p149.

-Paget's disease of the breast. Macmillan Cancer Support. (2009, April 1). Macmillan Cancer Support. London, UK: Macmillan Cancer Support.

-Penault., LLorca,F.,Cayre,A.,(2004).Actualité des testes HER2 dans le cancer du sein. Bull cancer ;91(special):S211-5

-Platet N, Cathiard AM, Gleizes M, Garcia M. (2004). Estrogens and their receptors in breast cancer progression: a dual role in cancer proliferation and invasion. Crit Rev Oncol Hematol 51: 55-67.

-Pourier, J., Ribadeau-dumas, J. L., Catala, M., Andre, J.M., Andre, J.M., Gherardi, R.K., Bernaudin, J.F.(1999). Histologie moléculaire. Paris : Masson ; 430p.

-Purohit, A., Newman, S. P., and Reed, M.J. (2002). The role of cytokines in regulating estrogen synthesis : implications for the etiology of brest cancer. Breast Cancer Res ; 4 : 65-9.

-Program in Evidence-Based Care (PEBC). Members of the Breast Cancer Disease Site Group. Baseline staging tests in primary breast cancer: Practice Guideline Report #1-14. Cancer Care Ontario. (2003, April 30). Practice Guidelines & Evidence Summaries. Hamilton: Cancer Care Ontario

-Reed, M. J., and Purohit, A (2001). Aromatase regulation and breast cancer. Clin Endocrinol (Oxf) ; 54 : 563-71.

-Renhan, A. G., Tyson, M., Egger, M., Heller, R. F., and Zwahlen, M. (2008). Bodymass index and incidence of cancer : a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. Lancet ;371 : 569-78.

-Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D. Cancer incidence and mortalityin relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. BMJ (Clinical research ed. 2007 Dec 1;335(7630):1134.

-Review of anthropometric factors and breast cancer risk . Eur J Cancer Prev 10: 15-32. - Friedenreich CM. 2001.

-Russo, J.R.I.H.(2004). Development of the human breast. Maturiatas ; 49 :2-15.

-Sano,D .,Dao,B., et al. (1997).Cancer du sein en milieu Africain. A propos de 5 cas observe au centre hospital-universitaire de Ouagadougou (Bourkina Faso). Bulletin du cancer;84(2):175-7.

-Sasser, A. K., Sullivan, N.J., Studbaker, A. W., Hendey, L.F.,Axel, A.E., and Hall, B. M(2007). Interleukin-6 is a potent growth factor for ER-alpha-positive human breast cancer.Faseb J ; 21 : 3763-70.

-Saint Pol, T. (2007). Comment mesurer la corpulence et le poid « idéal » ? Histoire,interét et limites de l'indice de masse corporelle. Paris : Observatoire sociologique du changement ;01 : 22p.

-Simpson, E.R., Merrill, J. C., Hollub, A. J., Graham-Lorence, S., and Mendelson, C.R. (1989). Regulation of estrogen biosynthesis by humun adipose cells. Endocr Rev ;10 : 136-48.

-Sukumar, S., and Lorincz, A. M. (2006). Molecular Links between obesity and breast cancer. Endocr Relat Cancer ;13 :279-92.

Societé canadienne de cancer du sein.

-Sobin LH, Gospodarowicz MK & Wittekind C (eds.). (2009). TNM Classification of Malignant Tumours. (7th Édition). Wiley Blackwell.

-Sounlé Théophane Traoré. Cancer du sein au Mali : Anatomie clinique et suivi. Thése de doctorat en médecine. Bamako : Université de Bamako, 126p(2008).

-Stevens, A., Lowe, J. (2000). Histologie humaine. Bruxelles. De Boeck Universit ;408p.

-Steindorf K.,Schmidt M., and Ulrich C.(2012).Effects of physical activity on cancer risk and disease progression after cancer diagnosis. Bundesgesundheitsblatt.(55)1 :10-6.

-Stewart B. W. et Kleihues P. (Eds) : Le Cancer dans le Monde. IARCPress. Lyo Study.Cancer, 101(2005).

-Tavassoéli F.A, Devilee P. WHO. Pathology and genetics. Tumors of the breast and femal genital organs. (2003).

-Tahari,Z.,Medjdoub,A., et al. (2009).Etude histopathologique des cancers mammaires dans l'ouest algérien : à propos de 81cas. Afr. Cancer ;1:196-9

-Tjonneland A, Christensen J, Olsen A, Stripp C, Thomsen BL, Overvad K, et al.(2007).Alcohol intake and breast cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). Cancer Causes Control 18: 361-373.

-Tripathy D, Eskenazi LB, Goodson, WH, et al. Breast. Ko, A. H., Dollinger, M., &Rosenbaum, E. (2008). Everyone's Guide to Cancer Therapy: How Cancer is Diagnosed,Treated and Managed Day to Day. (5th Édition). Kansas City: Andrews McMeel Publishing.pp. 473-514.

-Vainio H, Kaaks R, Bianchini F. 2002. Weight control and physical activity in cancer prevention: international evaluation of the evidence. Eur J Cancer Prev 11 Suppl 2: S94-100.

-Victora C.G., Adair L., Fall., Hallal.P.,C.Martorrell R.,Richter.L and SachdevH.S(2008). Maternel and child Undernutrition study group 371(9607) :340-359.

-Wheater, P.R., Burkit, H.G., Daniels, V.G (1979). Histologie fonctionnelle. Manuel et Atlas 2ème édition. Medsi/Mc Graw-hill.

-World Cancer Research Fund, (WCRF), American Institute for Cancer Research,(AICR). Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective.AICR, Washington DC. 2007; 517 p.

-Chajès V, Lavillonnière F, Ferrari P, Jourdan ML, Pinault M, Maillard V, Sébédio JL, Bougnoux P, 2002b. Conjugated linoleic acid content
in breast adipose tissue is not associated with the relative risk of breast cancer in a population of French patients. Cancer Epidemiol
Biomarkers Prev 11: 672-673

-Chajès V, Lavillonnière F, Maillard V, Giraudeau B, Jourdan ML, Sébédio JL and Bougnoux P., 2003. Conjugated linoleic acid content in
breast adipose tissue of breast cancer patients and the risk of metastasis. Nutr Cancer ;45(1):17-23

-Challier B, Perarnau JM, Viel JF, 1998. Garlic, onion and cereal fibre as protective factors for breast cancer: a French case-control study.
Eur J Epidemiol 14: 737-747

http://humanbiologylab.pbworks.com/w/page/104941359/Histology%20of%20the%20Mammary%20Gland

Références bibliographiques

-https://www.slideshare.net/kirubavijay/breast-benign-disorders-pathology

-http://lecourrier-dalgerie.com/previsions-du-cancer-en-algerie-50-000-nouveaux-cas-en-2017/

-http://docplayer.fr/11041274-Epidemiologie-du-cancer-du-sein-en-algerie.html

-https://www.dzairnews.com/articles/elwatan-premieres-statistiques-de-l-epidemiologie-du-cancer-l-algerie-enregistre-41-870-nouveaux-cas-par-an

ANNEXES





AnnexeI : pièce de mastectomie



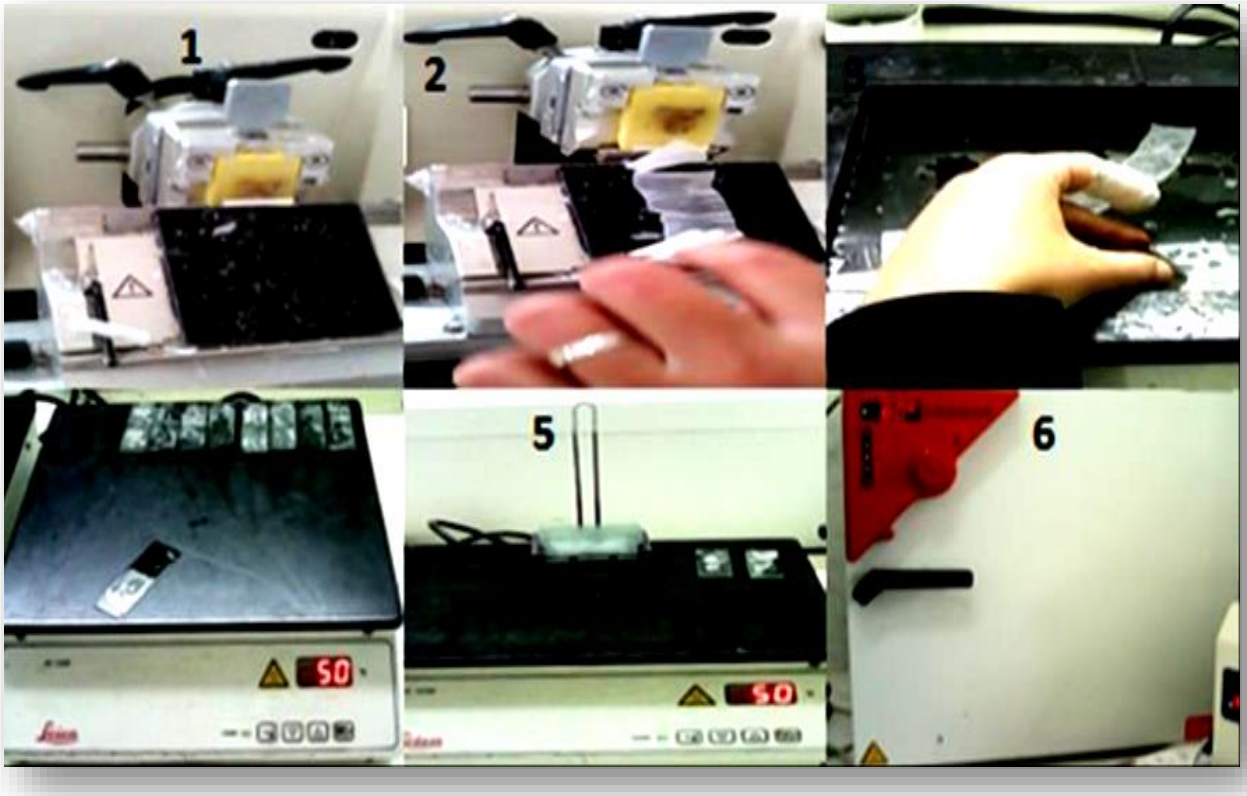
AnnexeII : prise en charge du curage axillaire



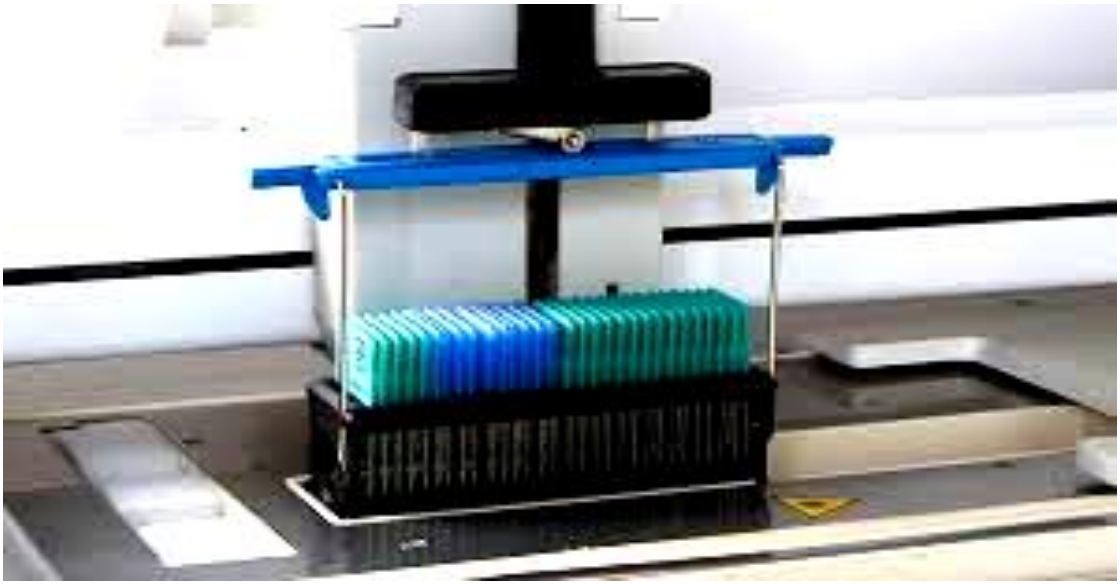
Annexe III : Automate d'inclusion.



Annexe IV : Enrobage des pièces



Annexe V : Microtome pour la réalisation des coupes



Annexe VI : Coloration des lames



Annexe VII : Microscope pour la lecture des lames

patientes	Age (ans)	SBR	Statut ménopausique	patientes	Age (ans)	SBR	Statut ménopausique
1	47	III	p	16	50	III	P
2	45	III	p	17	50	III	P
3	62	III	Mp	18	62	III	Mp
4	37	II	p	19	70	III	Mp
5	37	III	p	20	45	II	P
6	44	II	p	21	55	III	Mp
7	36	III	p	22	45	I	P
8	41	I	p	23	63	I	Mp
9	54	III	Mp	24	54	III	Mp
10	58	II	Mp	25	55	II	Mp
11	72	II	Mp	27	34	III	p
12	42	III	p	28	37	II	p
13	53	II	Mp	29	72	II	Mp
14	28	I	p	30	58	II	Mp
15	32	III	p	31	32	III	p

Annexe VIII : Données clinicopathologiques des patientes. P :préménopausée Mp :ménopausée



Annexe X : Réactifs de biochimie CHOLESTEROL-LDL et CHOLESTEROL HDL