REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE DE MEDEA
FACULTE DES SCIENCES



Mémoire

Présenté pour obtenir le diplôme de **Master**

en biologie

Spécialité : Immunologie et maladies infectieuses

Présenté Par :

BOUSSILA Hocine

SAOUDI Abd Elkader

SELMANE Samir

Etude rétrospective du cancer du sein dans la wilaya de Médéa

Soutenue publiquement le 09/07/2019, devant le jury composé de :

Mme. Khoudir. S	MAA	Présidente	UYFM
Mme. Salem. S	MAB	Examinatrice	UYFM
Mr. Boucelkha. A	MAA	Examinateur	UYFM
Mr. Nasri. R	MAA	Encadreur	UYFM

Année universitaire : 2018/2019

Remerciements

D’abord et avant tout nous remercions Allah qui nous a donné du courage et de volonté pour terminer ce modeste travail.

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude et notre éternelle reconnaissance à notre promoteur : M. NASRI R, qui nous a permis d’entreprendre et de finaliser ce travail. Nous le remercions vivement pour sa grande gentillesse, sa patience, son encouragement, sa constante disponibilité, son soutien indéfectible, qui ont contribué en grande partie à l’aboutissement de ce travail.

Nous exprimons tous nos remerciements aux membres du jury, pour avoir accepté de participer à notre soutenance de thèse et de juger notre travail.

Nous tenons aussi à adresser nos sincères remerciements à Madame GHERNAOUT H, Docteur au laboratoire d’anatomie et de cytologie pathologique pour Son expérience et ses qualités remarquables nous ont permis de profiter de ses connaissances et ont contribué à l’avancement de notre travail, en ne négligeant ni ses conseils avisés ni ses critiques constructives.

Un grand merci à Monsieur HADJ SAID M, Docteur au laboratoire d’anatomie et de cytologie pathologique, qui nous a transmis des connaissances en clinique médicale.

Nous tenons à remercier le chef de laboratoire d’anatomie et de cytologie pathologique de l’établissement publique hospitalier de Médéa, M. BAILICHE M de nous avoir accepté au niveau de son service.

A toute l’équipe de laboratoire d’anatomie et de cytologie pathologie et toute l’équipe de service d’oncologie, qui nous ont accueilli de la meilleure des façons et qui nous ont aidé à réaliser ce travail

À toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Résumé

Le cancer du sein est une maladie complexe d'évolution imprévisible. Cliniquement, les cancers du sein sont très hétérogènes dans leur présentation, leur pronostic et leur réponse aux traitements, et les classifications histologiques et cliniques actuelles ne permettent pas de prédire totalement leur évolution. Il est l'un des cancers les plus rencontrés chez les femmes algériennes et représente la première cause de mortalité chez la femme dans l'Algérie et le monde.

L'objectif principal de cette étude est de déterminer la prévalence du cancer du sein, et d'analyser les caractéristiques histopathologiques et biologiques des tumeurs mammaires dans la wilaya de Médéa à travers une étude rétrospective portant sur 105 patients.

L'étude que nous avons menée sur la période de 2016 à 2018, nous a permis d'étudier 105 patients porteurs d'un carcinome infiltrat avec une prédominance observée chez les femmes (99,04%) que chez les hommes. L'âge s'étend de 30 à 81 ans (moyenne : 49,44 ans) avec un pic de fréquence observée chez la tranche d'âge de [40-50[ans (60%). Le type histologique le plus dominant est le carcinome canalaire infiltrant (82.86 %), suivi par le carcinome lobulaire infiltrant (6,67%).

Caractéristiques des carcinomes mammaires : taille tumorale mesurant entre 2 et 5cm : 57,14%; grade histopronostique SBR II: 74.28%; présence d'envahissement ganglionnaire (N+): 71,84%; Ki67 ≥ 20%: 61.29%; luminal B: 45.17%.

Mots clés : Cancer du sein, Carcinome canalaire infiltrant, Luminal B.

Abstract

Breast cancer is a complex disease with an unpredictable course. Clinically, breast cancers are very heterogeneous in their presentation, prognosis and response to treatment, and current histological and clinical classifications do not fully predict their progression. It is one of the most common cancers among Algerian women and is the leading cause of death among women in Algeria and the world.

The main objective of this study is to determine the prevalence of breast cancer, and to analyze the histopathological and biological characteristics of breast tumors in the wilaya of Medea through a retrospective study involving 105 patients.

The study we conducted between 2016 and 2018, allowed us to study 105 patients with infiltrated carcinoma with a predominance observed in women (99.04%) than in men. Age ranges from 30 to 81 years (mean: 49.44 years) with a peak frequency observed in the age group of [40- 50[years (60%). The most dominant histological type is ductal invasive carcinoma (82.86%), followed by lobular invasive carcinoma (6.67%).

Characteristics of mammary carcinomas: tumor size between 2 and 5cm: 57.14%; histopronostic grade SBR II: 74.28%; presence of lymph node invasion (N+): 71.24%; Ki67 ≥ 20%: 61.29%; luminal B: 45.17%.

Key words: Breast cancer, ductal invasive carcinoma, Luminal B.

ملخص

سرطان الثدي هو مرض معقد ذو تطور لا يمكن التنبؤ به. سريريا، سرطانات الثدي غير متجانسة للغاية في عرضها، والتشخيص والاستجابة للعلاج، والتصنيفات النسيجية والسريرية الحالية لا تسمح بالتنبؤ الكلي لتطورها. إنه أحد أكثر أنواع السرطان شيوعًا بين النساء الجزائريات ويمثل السبب الرئيسي لوفاة النساء في الجزائر والعالم.

الهدف الرئيسي من هذه الدراسة هو تحديد مدى انتشار سرطان الثدي، وتحليل الخصائص التشريحية والبيولوجية لأورام الثدي في ولاية المدية من خلال دراسة بأثر رجعي من 105 مريضا.

سمحت لنا الدراسة التي أجريناها في الفترة الممتدة من 2016 إلى 2018 بدراسة 105 مريضًا بسرطان غازي مع غلبة لوحظت في النساء (99.04٪) أكثر من الرجال. يتراوح العمر بين 30 و81 عامًا (متوسط: 49.44 عامًا) مع تردد الذروة الذي لوحظ في الفئة العمرية من [40-50 [سنة (60٪). النوع النسيجي الأكثر شيوعًا هو سرطان القنوات الغازي (82.86٪)، يليه سرطان الغدد الغازي (6.67٪).

خصائص سرطان الثدي: حجم الورم يبلغ ما بين 2 و 5 سم: 57.14٪ ؛ درجة التشخيص التكهني النسيجي SBRII : 74.28٪ ؛ وجود غزو عقدي (N+) :71.84٪؛ 20 ٪ ≤Ki67 :61.29 ؛ لمعي ب 45.17٪.

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي، سرطان القنوات الغازي، لمعي ب.

Table des matières

Liste des annexes

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste d'abréviations

Introduction ...……....1

Etude bibliographique

Chapitre I : Généralités sur le cancer du sein ……...2

I.1. Anatomie du sein …….…….2

I.1.1. Aspect externe ……...……2

I.1.2. Sein chez la femme ……3

I.1.3. Sein chez l'homme ……....3

I.1.4. Histologie de la glande ……..3

I.2. Epidémiologie du cancer du sein ……4

I.2.1 Incidence, mortalité et évolution……..……..…..……4

I.2.2 Facteurs de risque ……..……...……...……5

I.2.2.1. Facteurs hormonaux endogènes ……...…..…….……5

II.2.2.2 Facteurs hormonaux exogènes …….…….……..6

II.2.2.3 Facteurs liés à la reproduction ……6

II.2.2.4 Facteurs génétiques ……..…..…..……..7

II.2.2.5 Facteurs sanitaires ……..……..……..7

II.2.2.6 Facteurs liés aux habitudes de vie et nutrition ……7

II.2.2.7 Facteurs Sociobiologiques……..……..…....…….……8

II.2.2.8 Facteurs environnementaux ……..……..……8

I.3. Classification du cancer du sein ……..…….9

I.3.1. Classification histologique ……..……...9

I.3.1.1. Carcinomes *in situ* ……..9

I.3.1.2 Carcinomes infiltrants ……..9

I.3.1.3. Autre tumeurs malignes ……10

I.3.2. Classification moléculaire ……...……10

I.4. Diagnostic du cancer du sein …….……12

I.4.1. Examen clinique ……..12

I.4.2. Examen d'imagerie ……..12

I.4.2.1. Mammographie ……..…12

I.4.2.2. Echographie …….....12

I.4.2.3. IRM (imagerie par résonance magnétique) ……..13

I.4.3. Examen d'anatomopathologie ……..…13

I.4.3.1. Cytoponction à l'aiguille fine ……13

I.4.3.2. Biopsie ……..…….13

II : Facteurs prédictifs et pronostiques des cancers du sein..……13

II.1. Facteurs cliniques ……..……14

II.1.1. Age et statut ménopausique ……...……14

II.2. Facteurs histopathologiques ……14

II.2.1. Envahissement ganglionnaire ……14

II.2.2. Taille histologique ……...……..14

II.2.3. Réponse pathologique complète.……..……..14

II.2.4. Grade histologique…….……...……..15

II.2.5. Index mitotique….……..16

II.2.6. Type histologique.……..16

II.2.7. Présence d'emboles ……...16

II.3. Biomarqueurs d'intérêt thérapeutique ……....……..16

II.3.1. Récepteurs hormonaux ..…….……...…….17

II.3.2. Oncogène HER2..……18

II.3.3.Antigène Ki-67...……18

II.3.4. Autres marqueurs pronostiques ……..18

II.4. Tests d'expression génique ……...20

II.5. Principaux index pronostiques…….. 22

II.5.1.Index pronostique de Nottingham ……...22

II.5.2. Index RDBN ……...22

II.5.3. Score IHC4…… 23

III. Immunologie du cancer…….. 23

III.1. Concept de l'immunosurveillance et l'immunoéditing……... 23

III.1.1. Élimination (immunosurveillance) …….. 24

III.1.2. Phase d'équilibre…….. 25

III.1.3. Phase d'échappement (ou l'évasion) ……26

IV : Modalités thérapeutiques ...…….. 28

IV.1. Chirurgie…..…….28

IV.2 Radiothérapie ……...……28
IV.3 Traitements médicamenteux ……29
IV.3.1 Chimiothérapie ……..29
IV.3.2 Hormonothérapie ……...30
IV.3.3. Thérapie ciblée ……..……31
Chapitre II : Matériel et méthodes…….33
II.1. Matériel……...33
II.1.1. Matériel biologique……..33
II.1.2. Matériel non biologique……...……33
II.2. Méthodes……...…….33
II.2.1. Réception et enregistrement……...…….33
II.2.2. Etude anatomopathologique……33
II.2.3. Etude imunohistochimique…….…….36
Chapitre III : Résultats et discussion…… 37
III.1. Répartition des patients selon années……...37
III.2. Répartition des patients selon le sexe ……..38
III.3. Répartition des patients selon les tranches d'âge…… 39
III.4. Répartition des patients selon la localisation de la tumeur…… 40
III.5. Répartition des patients selon le type de prélèvement.……41
III.6. Répartition des patients selon la taille tumorale.…….…….42
III.7. Répartition des patients selon le grade SBR ……..……44
III.8. Répartition des patients selon le type histologique …….……45
III.9. Répartition des patients selon l'envahissement ganglionnaire ……47
III.10. Répartition des patients selon les emboles vasculaires ……48
III.11. Répartition des patients selon l'expression des récepteurs d'œstrogènes……..49
III.12. Répartition des patients selon l'expression des récepteurs de la progestérone..50
III.13. Répartition des patients selon l'expression des récepteurs hormonaux…….51
III.14. Répartition des patients selon le statut HER2……52
III.15. Répartition des patients selon le Ki67……53
III.16. Répartition des patients selon la classification moléculaire……...54

Chapitre IV : Conclusion et perspective……56
Références bibliographiques
Annexes

Listes des annexes

Annexe I : Classification histologique des tumeurs du sein selon l'OMS 2012

Annexe II : Classification BI-RADS de l'ACR des anomalies mammographiques

Annexe III : Grade histopronostique de Scarff Bloom Richardson (SBR)

Annexe IV : Système de score Allred

Annexe V : Critères d'interprétation du marquage immunohistochimique d'HER2 selon les recommandations de l'ASCO 2013.

Annexe VI : Index pronostic de Nottingham (NPI)

Annexe VII : Fiche de renseignement

Annexe VIII : Matériel et appareillages.

Liste des tableaux

Tableau 1 : Principaux types de médicaments utilisés en hormonothérapie 30

Tableau 2 : Nombre de cas de patients selon les années..... 37

Tableau 3 : Nombre de cas de patients selon le sexe..... 38

Tableau 4 : Nombre de cas de patients selon les tranches d'âge 39

Tableau 5 : Nombre de cas de patients selon la localisation de la tumeur..... 40

Tableau 6 : Nombre de cas de patients selon le type de prélèvement..... 41

Tableau 7 : Nombre de cas de patients selon la taille tumorale..... 43

Tableau 8 : Nombre de cas de patients selon le grade SBR..... 44

Tableau 9 : Nombre de cas de patients selon le type histologique 45

Tableau 10 : Nombre de cas de patients selon l'enhaissement ganglionnaire..... 47

Tableau 11 : Nombre de cas de patients selon les emboles vasculaires 48

Tableau 12 : Nombre de cas de patients selon l'expression de RE 49

Tableau 13 : Nombre de cas de patients selon l'expression de RP..... 50

Tableau 14 : Nombre de cas de patients selon l'expression des RH 51

Tableau 15 : Nombre de cas de patients selon le statut HER2 52

Tableau 16 : Nombre de cas de patients selon le Ki67 53

Tableau 17 : Nombre de cas de patients selon le sous-type moléculaire..... 54

Liste des figures

Figure 1 : Structure de la glande mammaire 4

Figure 2 : Différents modes d'élimination des tumeurs par le système immunitaire 25

Figure 3 : Phase d'équilibre dans l'immunoéditing du cancer 26

Figure 4 : Mécanisme d'échappement tumoral à l'immunité 27

Figure 5 : Schéma explicatif des différentes étapes de la coloration 35

Figure 6 : Histogramme représentatif de l'évolution du cancer du sein selon les années..... 37

Figure 7 : Répartition des patients selon le sexe 38

Figure 8 : Répartition des patients selon les tranches d'age 39

Figure 9 : Répartition des patients selon la localisation de la tumeur 41

Figure 10 : Répartition des patients selon le type de prélèvement 42

Figure 11 : Répartition des patients selon la taille tumorale 43

Figure 12 : Répartition des patients selon le grade SBR 44

Figure 13 : Répartition des patients selon le type histologique 46

Figure 14 : Différentes types histologiques 46

Figure 15 : Répartition des patients selon l'envahissement ganglionnaire 47

Figure 16 : Répartition des patients selon l'expression des récepteurs d'oestrogènes 49

Figure 17 : Répartition des patients selon l'expression des récepteurs de la progestérone 50

Figure 18 : Répartition des patients selon les récepteurs hormonaux 51

Figure 19 : Répartition des patients selon le statut HER2 52

Figure 20 : Répartition des patients selon le Ki67 53

Figure 21 : Répartition des patients selon le sous-type moléculaire 54

Liste d’abréviations

A2a/bR : Adenosine A2a/b receptor

ACR : American College of Radiologists

ADN : acide désoxyribonucléique

AMP : Adénosine monophosphate

ARNm : acide ribonucléique messager

ASCO : American Society of Clinical Oncology

ATM: Ataxia telangiectasia mutated gene

ATP : Adénosine triphosphate

Bcl-2 : B-cell lymphoma 2

BIRADS : Breast Imaging Reporting And Data System

BRCA1/ BRCA2 : Breast Cancer 1/2

CAIX : Carbonic anhydrase IX

CCI : Le carcinome canalaire infiltrant

CCIS : Le carcinome canalaire *in situ*

CD : Cluster de différenciation

CK : cytokératine

CLI : Le carcinome lobulaire infiltrant

CLIS : le carcinome lobulaire *in situ*

CMH : molécule du complexe majeur d’histocompatibilité

CTLA-4 : cytotoxic T-lymphocyte antigen 4

CTNA : Chimiothérapie néoadjuvante

EP: EndoPredict

Fas : apoptosis stimulating fragment

GEP: gene expression profiling

GITR : Glucocorticoid-Induced TNFR family Related gene

HER2 : human epidermal growth factor receptor 2

HIF-1: hypoxia inductible factor-1

IDO : Indoleamine 2,3-dioxygenase

IFN : interferon

IHC : immunohistochimie

IL : interleukine

IMC : Indice de masse corporelle

iNOS : Inducible nitric oxide synthase

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LAG-3 : Lymphocyte Activation Gene-3

LH-RH : Luteinizing Hormone Releasing Hormone

LTc: Lymphocyte T cytotoxique

M-CSF : monocyte colony-stimulating factor

MDSC : Myeloid-derived suppressor cells

MDSC: myeloid-derived suppressor cells

MIC : MHC-class I Related protein

MICA/B: MHC class I chain-related protein A and B

MSBR : SBR modifié

NKG2D : Natural killer group 2 member D

NKT : natural killer T

NPI : Nottingham Prognostic Index

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAI-1: inhibiteur de type I d'uPA

pCR : réponse pathologique complete

PD-1 : programmed cell death protein-1

PDL-1 : programmed death ligand-1

qRT-PCR : Quantitative reverse transcription polymerase chain reaction

RDBN : Residual Disease in Breast and Nodes

RE : Récepteur aux oestrogènes

RH : Récepteur hormonaux

ROR : risk of recurrence

ROS : Reactive oxygen species

RP : Récepteur à la progesterone

RS: Score de rechute

RT-PCR : Reverse transcription polymerase chain reaction

SBR: Scraff-Bloom et Richardson

SERD : Selective Estrogen Receptor Downregulators

SERM : Selective Estrogen Receptor modulators

STAT : signal transducers and activators of transcription

TDO : tryptophan 2,3- dioxygenase

TGF : transforming growth factor

THS : Traitement hormonal substitutif

TIM-3 : T-cell Immunoglobulin domain and Mucin domain 3

TNF : tumor necrosis factor

TP53 : Tumor protein 53

TRAIL: TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand.

Treg : T régulateurs

uPA: urokinase plasminogen activator

VEGF: vascular endothelial growth factor

Introduction

Introduction

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme dans les pays en voie de développement, et malgré l'évolution des traitements ces trente dernières années, il reste la première cause de mortalité par cancer chez la femme **(Salhi, 2017)**. Il demeure une maladie mal connue, et les classifications cliniques et histologiques actuelles ne permettent pas de prédire totalement les paramètres pronostiques et prédictifs de réponse aux traitements. Il résulte d'une prolifération anarchique des cellules mammaires suite à une défaillance du mécanisme de régulation de la croissance cellulaire et qui conduit à la formation d'une masse tumorale et la dissémination dans d'autres organes pour former des tumeurs secondaires ou métastases **(Badid, 2012)**.

De nombreux facteurs de risque intervenant dans la cancérogenèse mammaire ont pu été identifié tels que les facteurs environnementaux, les affections bénigne du sein, et les antécédents familiaux. Toutefois ces facteurs de risque sont moindres par rapport à une histoire familiale de cancer qui reste le facteur de risque le plus important de développer un cancer du sein **(Krim et Razi, 2017)**.

Depuis les estimations de l'OMS en 2008, l'incidence du cancer du sein a augmenté de plus de 20%, posant des problèmes majeurs de santé publique (prévention primaire et dépistage). Elle est très rare en dessous de 30 ans et augmente entre 45 et 70 ans, puis diminue progressivement **(Mombelli, 2014)**.

En Algérie, les données de l'institut national de santé publique portant sur l'incidence et la prévalence des cancers en 2015, ont montré que le cancer du sein est en nette augmentation depuis plus de 20 ans, avec 11 000 nouveaux cas sont estimés par année chez la femme **(Taguida, 2016)**.

Ce travail a été réalisé au niveau du service d'anatomie et de cytologie pathologique de l'hôpital de Médéa. Il s'agit d'une étude rétrospective porté sur 105 patients atteints du cancer du sein, visant à définir la prévalence du cancer du sein ainsi que les caractéristiques histopathologiques et biologiques des carcinomes mammaires.

Etude bibliographique

Chapitre I : Généralités sur le cancer du sein

I.1. Anatomie du sein

Le sein est un organe glandulaire, de forme approximativement hémisphérique (**Weledji et Tambe, 2018)**. Il occupe la partie antéro-supérieure du thorax, de part et d'autre du sternum en avant des muscles pectoraux, au regard de l'espace compris entre la 3ème et la 7ème côte. Le mamelon se situant au niveau de la 9ème vertèbre dorsale.

Chaque sein contient une glande mammaire et du tissu de soutien qui contient des vaisseaux, des fibres et de la graisse **(Derouache et *al*., 2016)**.

La glande mammaire est composée de quinze à vingt unités glandulaires de base « ou lobe glandulaire » dont chacune est constituée de lobules (20 à 40) composés d'une multitude d'acini (10 à 100) drainés par des canaux. Le rôle des lobules est de produire le lait en période d'allaitement. Les canaux transportent le lait vers le mamelon.

Les lobes glandulaires baignent dans du tissu conjonctif plus ou moins dense dans lequel courent les filets nerveux, les vaisseaux sanguins ainsi que les vaisseaux lymphatiques dont la majorité se jette dans les ganglions axillaires (**Derouache et *al*., 2016)**.

I.1.1. Aspect externe

La glande mammaire comporte 3 zones :

- Zone périphérique

La peau est dans son ensemble lisse et souple ; elle est fine, mobile et glisse facilement sur la glande ; elle se plisse en donnant de nombreux et fins sillons ; glabre chez la femme et l'enfant, elle est revêtue d'un système pileux plus ou moins abondant chez l'homme surtout près de la ligne médiane **(Aissani et Hamri, 2018)**.

- Aréole

L'aréole a une forme ronde, pigmentée et une taille variable, en moyenne de 3 à 6 centimètres, situé normalement autour de la quatrième côte. Il a des glandes sébacées qui font des projections sur sa surface, formant un tubercule de Morgani, ou des glandes aréolaires **(Matthes et *al*., 2015)**.

- Mamelon

Il est placé au centre de l'aréole, de forme cylindrique et de taille variable, d'une largeur moyenne de 10 à 12 mm de largeur sur 9 à 10 mm de hauteur. Sa peau est semblable à l'aréole, mais n'a pas de glandes sébacées. Il a 10 à 20 pores correspondants à la terminaison des canaux galactophores **(Matthes et *al*., 2015)**.

Les mamelons diffèrent grandement en taille et en forme chez les femmes. La taille des mamelons augmente généralement pendant la grossesse et est liée aux taux plasmatiques de prolactine **(Hassiotou et Geddes, 2012)**.

I.1.2. Sein chez la femme

À la naissance, les glandes mammaires sont sous-développées et forment de légères élévations sur la poitrine. À la puberté, sous l'influence des œstrogènes et de la progestérone, les seins de la femme commencent à grossir. Le système de conduit atteint sa maturité et de la graisse s'accumule, ce qui accroit la taille des seins **(Houari, 2016)**.

I.1.3. Sein chez l'homme

Chez les garçons, les hormones fabriquées par les testicules (testostérone) empêchent le tissu mammaire de se développer beaucoup. Le tissu mammaire des hommes a des canaux, mais seuls quelques lobules, voire aucun **(Ramesh et *al*., 2013)**.

I.1.4. Histologie de la glande

Le sein comporte d'avant en arrière le tégument, le tissu conjonctif sous-cutané, le corps mammaire, renfermant la glande mammaire puis un tissu conjonctif lâche permettant au corps mammaire discoïde de glisser en arrière sur le plan musculaire du grand pectoral **(Aissani et Hamri, 2018)**.

La glande mammaire est constituée de deux compartiments cellulaires séparés par une membrane basale : un compartiment mésenchymateux, richement vascularisé et innervé, et un compartiment épithélial. Ce dernier renferme une structure en grappe composée d'alvéoles ou acini correspondant à la partie sécrétrice de la glande (Figure 1). Les alvéoles sont regroupées au sein de lobules, eux-mêmes regroupes en lobes. Les alvéoles sont ainsi reparties autour de canaux alvéolaires ou canaux intralobulaires qui s'associent pour former un canal galactophore interlobulaire drainant un lobule. Plusieurs canaux interlobulaires se réunissent à leur tour pour former un canal galactophore principal ou conduit lactifère qui converge vers le mamelon (**Christelle, 2013)**.

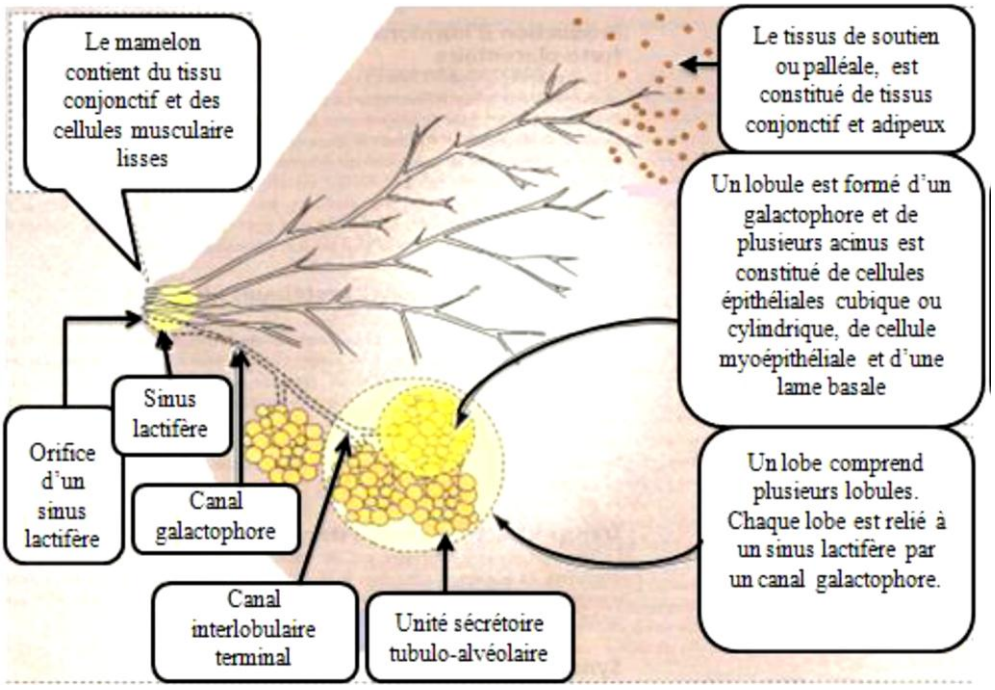


Figure 1 : Structure de la glande mammaire (**Guedjali et Zenati, 2017).**

I.2. Epidémiologie du cancer du sein

I.2.1 Incidence, mortalité et évolution

Le cancer du sein est le premier cancer chez la femme à la fois dans les pays développés et dans les pays en développement. L'incidence du cancer du sein progresse dans le monde en développement du fait d'une plus longue espérance de vie, de l'augmentation de l'urbanisation et de l'adoption des modes de vie occidentaux (**Keita, 2016**). De plus, Une étude basée sur plus de 300 registres du cancer dans 187 pays a montré que le nombre de cancers du sein serait passé de quelque 640.000 cas en 1980 à 1,6 millions en 2010 **(Sami, 2016)**. Le cancer du sein représente également la première cause de mortalité par cancer chez la femme avec plus de 450 000 décès par an dans le monde (soit 13% des cas de mort par cancer chez la femme) (**Albert, 2011)**.

En Algérie, le cancer du sein occupe la première cause de décès chez la femme et le principal motif de consultation en oncologie, et vient en tête des cas de cancer recensés avec 11000 nouveaux cas par an **(Krim et Razi, 2017)**. Il touche souvent les femmes âgées de plus de 50 ans. Cependant, les femmes de différentes tranches d'âge pourraient développer un cancer. Dans de rares cas, le cancer du sein peut également toucher les hommes **(Berroukche et *al*, 2018)**.

Le cancer du sein affecte de manière relativement importante la femme jeune. L'âge médian est à 47 ans selon les données du registre d'Alger de 2012. Les premiers cas de cancer du sein surviennent dès l'âge de 15 ans. Cette caractéristique épidémiologique constitue une différence fondamentale avec le cancer du sein en occident où il survient vers 60 ans **(Sami, 2016)**.

I.2.2 Facteurs de risque

Des études ont montré qu'un certain nombre de conditions connues sous le nom de facteurs de risque encouragent ou prédisposent au cancer **(Angahar, 2017)**. La présence de facteurs de risque de cancer du sein ne signifie pas que le cancer est inévitable, de nombreuses femmes présentant des facteurs de risque ne développent jamais de cancer du sein. Il est important de se rappeler que le cancer du sein peut également survenir chez les femmes ne présentant aucun facteur de risque identifiable **(Lakshmi et *al*., 2012)**.

I.2.2.1. Facteurs hormonaux endogènes

- **Age précoce des premières menstruations**

De nombreuses études montrent que la survenue des premières règles avant l'âge de 12 ans augmente le risque de cancer du sein plus tard dans la vie **(Lakshmi et *al*., 2012)**. Le fondement biologique de cette association correspond à l'exposition précoce et prolongée à l'imprégnation hormonale qui existe durant la période d'activité des ovaires. Cette exposition est considérable lorsque les cycles menstruels sont réguliers. Une telle hypothèse concorde avec les taux d'œstrogènes élevés après les règles, que l'on observe chez les femmes qui ont eu leurs menstruations précocement **(Nkondjock et Ghadirian, 2005)**.

- **Ménopause tardive**

Les femmes qui ont leur ménopause après 50 ans présentent un risque accru de cancer du sein, en comparaison avec celles dont les menstruations cessent précocement. Le risque de cancer du sein augmente d'environ 3 %, pour chaque année supplémentaire, à partir de l'âge présumé de la ménopause. Le mécanisme par lequel la ménopause tardive augmente le risque de cancer du sein semble le fait d'une production prolongée des hormones ovariennes **(Nkondjock et Ghadirian, 2005)**.

II.2.2.2 Facteurs hormonaux exogènes

- **Contraceptifs oraux**

Le risque de cancer du sein est augmenté d'environ 25 % chez les femmes utilisant couramment les contraceptifs oraux. Cependant, cet accroissement de risque chute dès l'arrêt de la consommation, de sorte que, 10 ans après l'arrêt de l'utilisation, aucune augmentation significative de risque n'est manifeste **(Nkondjock et Ghadirian, 2005)**.

- **Traitement hormonal substitutif**

Le traitement hormonal substitutif (THS) de la ménopause est prescrit pour pallier la diminution du niveau des hormones ovariennes circulantes. Les femmes sous THS présentent un risque augmenté de cancer du sein, si on les compare aux femmes qui ne l'ont jamais utilisé, et le risque de cancer du sein augmente avec la durée d'utilisation **(Nkondjock et Ghadirian, 2005)**.

II.2.2.3 Facteurs liés à la reproduction

- **Multiparité et âge précoce à la première maternité**

Les femmes qui ont mené au moins une grossesse à terme avant l'âge de 30 ans présentent, en moyenne, un risque de cancer du sein diminué de 25 % par rapport aux femmes nullipares. L'effet protecteur de la multiparité semble augmenter proportionnellement au nombre d'accouchements. Les femmes qui ont eu de huit à neuf accouchements présentent des risques²réduits d'environ 30 %, en comparaison avec celles qui ont eu cinq accouchements **(Nkondjock et Ghadirian, 2005)**.

- **Allaitement**

L'allaitement protège contre le cancer du sein et le risque de cancer du sein diminue de 7% tous les 12 mois d'allaitement **(Pechlivani et Vivilaki, 2012)**. Différents mécanismes psychopathologiques sont impliqués dans l'effet protecteur de l'allaitement et en particulier de l'anovulation et de la différenciation cellulaire des cellules mammaires **(Pechlivani et Vivilaki, 2012).**

II.2.2.4 Facteurs génétiques

❖ **Antécédents familiaux et mutations génétiques**

Les femmes avec des antécédents familiaux de cancer du sein (que ce soit dans la branche maternelle ou paternelle) ont un risque accru d'être atteintes. Un facteur familial est retrouvé chez environ 10 à 15% des patientes mais la transmission d'un gène muté n'est identifié que dans la moitié de ces cas familiaux. Actuellement, deux gènes principaux ont été identifiés : les gènes BRCA1 et BRCA2 (**Geffroy, 2010).**

II.2.2.5 Facteurs sanitaires

❖ **Densité mammographique**

Le risque de cancer du sein augmente avec le niveau de densité des tissus mammaires en mammographie **(Nkondjock et Ghadirian, 2005)**. Les femmes qui présentent une très forte densité mammaire ont un risque 4 à 6 fois plus élevé de cancer (**Geffroy, 2010).**

❖ **Maladies bénignes du sein**

Les femmes présentant certains problèmes mammaires bénins ou des modifications telles que le développement d'un carcinome non cancéreux à structure compacte ou lobulaire in situ ont plus de risques de développer un cancer du sein **(Gogoi et *al*., 2015).**

II.2.2.6 Facteurs liés aux habitudes de vie et nutrition

❖ **Obésité et prise de poids**

L'obésité augmente d'environ 50 % le risque du cancer du sein chez les femmes ménopausées, les femmes ayant un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 20 kg à partir de l'âge de 18 ans, présentent un risque multiplié par deux après la ménopause **(Lakshmi et *al*., 2012)**.

En effet, avant la ménopause, les femmes obèses ont un plus faible nombre d'ovulation et une diminution du taux d'hormones sanguins .A la ménopause, la production d'œstrogènes est stoppée dans les ovaires mais elle se poursuit dans les tissu adipeux. Une femme ménopausée avec un IMC élevé a donc une production accrue d'œstrogènes par apport aux femmes ayant un IMC normal **(Krim et Razi, 2017)**.

❖ **Activité physique**

Plusieurs études ont montré que la pratique d'une activité physique joue un rôle de protection vis-à-vis du cancer du sein (**Aquatias et *al*., 2008).**

❖ **Cigarette**

Les recherches récentes suggèrent que les femmes qui ont commencé à fumer régulièrement dans leur jeunesse sont 70% plus susceptibles de développer un cancer du sein avant l'âge de 50 ans que les non-fumeurs **(Gogoi et *al*., 2015).**

❖ **Alcool**

Des études ont montré que le risque de cancer du sein augmente avec la quantité d'alcool qu'une femme boit. Le principal mécanisme par lequel l'alcool provoque le cancer du sein est l'augmentation des taux d'œstrogènes. L'alcool peut limiter la capacité de contrôler les taux sanguins d'œstrogène, ce qui peut augmenter le risque. L'alcool peut également augmenter le risque de cancer du sein en endommageant l'ADN des cellules **(Lakshmi et *al*., 2012)**.

❖ **Alimentation**

Un apport élevé en graisses augmente le risque de cancer du sein. Une alimentation riche en gras, en caféine et en viande rouge est un facteur de risque positif du cancer du sein. Bien que la consommation de fruits et de légumes puisse réduire le risque de cancer du sein **(Angahar, 2017)**.

II.2.2.7 Facteurs Sociobiologiques

❖ **Age**

L'âge constitue le principal facteur de risque du cancer du sein. Le risque d'avoir un cancer du sein augmente avec l'âge même s'il peut atteindre des femmes à des âges différents **(Thomas, 2016)**.

❖ **Sexe**

Le cancer du sein est très fréquent chez les femmes et est 100 fois plus important que chez les hommes **(Anjum et *al*., 2017)**.

II.2.2.8 Facteurs environnementaux

❖ **Radiations ionisantes**

L'exposition aux radiations ionisantes, notamment au cours de l'adolescence, augmente le risque de cancer du sein. Le sein est en effet un des organes du corps humain les plus radio sensibles **(Baldi et *al*., 2008)**.

I.3. Classification du cancer du sein

I.3.1. Classification histologique

Le type de cancer du sein est déterminé par les cellules spécifiques affectées dans le sein. La plupart des cancers du sein sont des carcinomes. Les carcinomes sont des tumeurs qui commencent dans les cellules épithéliales qui tapissent les organes et les tissus dans tout le corps.

Le cancer du sein peut être classé en deux types : Les carcinomes *in situ* ou non infiltrants et les carcinomes infiltrants ou invasives **(Malhotra et *al*., 2010).**

I.3.1.1. Carcinomes *in situ*

Ils correspondent à une prolifération carcinomateuse qui se développe dans la lumière des canaux ou des lobules, de proche en proche, sans franchir leur membrane, ni envahir le tissu conjonctif. Suivant la localisation de la prolifération, deux types de carcinome in situ sont individualisés **(Mombelli, 2014)** :

- ✓ Les **carcinomes canalaires *in situ* (CCIS)** : ils sont les plus fréquents, représentant 15 à 20 % des cancers du sein avec une incidence de 7 000 à 8 000 nouvelles patientes par an **(Bruno et *al*., 2009)**. La prolifération intéresse les canaux de petit, moyen et grand calibre **(Baldi et *al*., 2008)**.
- ✓ Les **carcinomes lobulaires *in situ* (CLIS) :** ils représentent environ 10 à 15 % des cancers du sein *in situ,* soit approximativement 0,5 à 3,8 % de l'ensemble des cancers du sein **(Bruno et *al*., 2009)**.

I.3.1.2 Carcinomes infiltrants

La prolifération tumorale dépasse la membrane basale et envahit le conjonctif palléal. L'origine du cancer est l'unité terminale ductulo-lobulaire (**Baldi et *al*., 2008)**. La classification de l'OMS 2012 (annexe I) définit de nombreuses entités, pour certaines classiques et pour d'autres très rares. Les 2 types de carcinomes les plus fréquents sont les carcinomes canalaires infiltrants de type non spécifique et les carcinomes lobulaires infiltrants.

- ✓ **Carcinome canalaire infiltrant de type non spécifique**

Il s'agit de la forme la plus fréquente de cancers du sein, représentant environ 80% des carcinomes mammaires infiltrants. Le terme de « type non spécifique » (TNS) correspond au fait que ces tumeurs ne présentent pas de caractéristiques morphologiques suffisantes pour les classer dans une autre catégorie. Ces tumeurs représentent donc un groupe hétérogène de morphologies très variables (**Geffroy, 2010**).Ces tumeurs commencent à partir des cellules

épithéliales du système canalaire, elles traversent la membrane basale et envahissent le stroma et le tissu adipeux **(Sharma et *al*., 2010)**.

- ✓ **Carcinome lobulaire infiltrant**

Le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) est plus rare, représentant de 5 a 15 % des cancers infiltrants. Il est constitué de petites cellules généralement régulières et peu mitotiques, comportant une inclusion de mucus dans le cytoplasme. Ces cellules sont non cohésives et se disposent souvent « en file indienne » respectant les structures préexistantes **(Baldi et *al*., 2008)**.

I.3.1.3. Autre tumeurs malignes

Il existe également d'autres types de cancers du sein, moins courants, tels que les sarcomes, les phyllodes, la maladie de Paget et les angiosarcomes, qui commencent dans les cellules du muscle, de la graisse ou du tissu conjonctif.

Elles représentent moins de 1% de toutes les tumeurs malignes du sein, comportant les sarcomes phyllodes, les sarcomes mésenchymateux, les angiosacromes, les lymphomes malins non hodgkiniens primitifs du sein **(Mombelli, 2014)**.

I.3.2. Classification moléculaire

Depuis une dizaine d'années des études transcriptomiques ont été menées afin de classer les différentes tumeurs en fonction de leur expression génique **(Lahaye, 2015)**. Cinq sous types moléculaires ont ainsi été mis en évidence : « Luminal A », « Luminal B », « HER2 surexprimé», « Normal-Like » et « Basal-Like »

- ✓ **Le sous-type luminal A** : il représente 50 à 60% des cas de cancer du sein et se caractérise par un faible grade histologique et de bon pronostic. Les tumeurs appartenant à ce groupe sont définis par la forte expression des récepteurs hormonaux (RE^+et/ou RP^+) avec l'absence de surexpression de l'HER2 ($HER2^-$) et un faible index de prolifération (Ki-67) (inférieur à 14% ou 20% selon le seuil utilisé) et ils présentent une faible fréquence de mutations de P53 **(Neophytou et *al*., 2018)**.

- ✓ **Le sous-type luminal B** : il représente 10 à 20% des cancers du sein, plus agressif ; ils ont un grade plus élevé. Ces tumeurs sont caractérisées par un faible niveau d'expression des récepteurs hormonaux (RE^+et/ou RP^+), un Ki67 plus élevé (supérieur à 14% ou 20% selon

le seuil utilisé) et l'absence de la surexpression de l'HER2.Ils ont une fréquence plus élevée de mutation P53 **(Neophytou et *al.*, 2018**).

- ✓ **Le sous-type HER2 surexprimé :** il représente environ 15 à 20 % des cancers du sein. Il se caractérise par une forte expression du gène HER2, des gènes liés à la prolifération cellulaire, Ces tumeurs sont majoritairement de grade histologique élevé (75 % des tumeurs) **(Dufour, 2016)**. Ces tumeurs expriment les récepteurs hormonaux (RH^+) dans 30 à 40% des cas et sont appelées dans ce cas luminal B/ HER2. Les tumeurs luminal B/ HER2 sont souvent classées dans le sous type luminal B.

- ✓ **Le sous-type normal-Like :** représente 5 à 10 % des tumeurs du sein. En effet, celui-ci exprime des gènes caractéristiques des cellules adipeuses et présente un statut RE^-, RP^-et $HER2^-$en IHC , le rattachant ainsi au phénotype triple négatif **(Dufour, 2016)**.

- ✓ **Le sous-type Basal-Like :** est le plus agressif de tous les sous-types moléculaires. Il représente 10 à 20% des cancers du sein. Il doit son nom au fait qu'il exprime des gènes spécifiques des cellules basales formant les canaux galactophores. Il s'agit notamment des gènes des cytokératines CK5 et CK17, de la P-cadhérine, de la cavéoline 1 et 2 et de CD44 **(Dufour, 2016)**. Il se caractérise par une prolifération élevée, un grade histologique élevé et un mauvais pronostic **(Neophytou et *al.*, *2018*)**. Du point de vue immunohistochimique, la caractéristique majeure de ces tumeurs est l'appartenance de 70 % d'entre elles au phénotype triple négatif (statut RE^-, RP^-et $HER2^-$)**,** les 30 % restant expriment l'un de ces trois récepteurs **(Dufour, 2016).** Donc, tous les cancers de type basal-like ne sont pas triple négatifs **(Neophytou et *al.*, 2018)**.

Un nouveau sous-type appelé «**claudin-low**» a été ajouté **(Christelle, 2013)**. Ce sous type est principalement caractérisé au niveau moléculaire par une faible expression des gènes impliqués dans les jonctions cellulaires tels ceux des claudin-3, -4, -7, de l'E-cadhérine, d'où son nom de Claudin-Low. Ces tumeurs sont classées comme proche des « Basal-Like », indiquant que ces tumeurs pourraient partager certaines caractéristiques moléculaires. Cependant, contrairement aux « Basal-Like »,ce nouveau sous type présente une surexpression de quarante gènes impliqués dans la réponse immune, indiquant une probable infiltration de ces tumeurs par des cellules immunitaires . En IHC, 80% de ces tumeurs apparaissent comme triple négatif, les 20% restants exprimant l'un des trois récepteurs **(Dufour, 2016)**.

I.4. Diagnostic du cancer du sein

I.4.1. Examen clinique

L'examen clinique, c'est la première étape d'exploration de la glande mammaire. Il permet d'identifier les lésions. La découverte de la tumeur, ou autres anomalies, peut être faite par la patiente elle-même ou par le médecin examinant (lors de la palpation). Cet examen est basé sur la réalisation d'un examen minutieux des seins pour préciser la taille de la tumeur, sa mobilité, l'aspect de la peau, le mamelon et les signes inflammatoires, la présence de ganglions régionaux (**Guedjali et Zenati, 2017)**.

I.4.2. Examen d'imagerie

I.4.2.1. Mammographie

La mammographie est une radiographie des seins. Elle permet souvent de préciser la nature de la masse dans l'un ou l'autre sein. A l'aide de rayons X, cet examen favorise l'obtention des images de l'intérieur du sein et de localiser les différentes anomalies. Cet examen fait appel à deux radiographies par sein, une de face et une en oblique, ce qui permet de comparer les deux côtés de chaque sein. Le médecin se base sur cet outil pour établir son diagnostic. Il utilise le système BIRADS de l'ACR, pour classer les images mammographiques (Annexe II) (**Guedjali et Zenati, 2017)**.

Trois types d'images sont à rechercher : les opacités, les calcifications et les ruptures d'architecture (**Geffroy, 2010)**.

La mammographie est de deux types : la mammographie de dépistage et la mammographie numérique. Une mammographie de dépistage est suggérée pour les femmes ne présentant aucun symptôme de cancer du sein **(Gogoi et *al*., 2015)**.

I.4.2.2. Echographie

C'est un test complémentaire à la mammographie. Ce test aide à différencier le contenu fluide d'un kyste (souvent bénin) des masses solides qui pourraient être malignes. Il est utile dans le cas de seins denses où la mammographie a une capacité moindre à définir la nature de la lésion testée **(Abu Naser et *al*., 2016)**.

I.4.2.3. IRM (imagerie par résonance magnétique)

C'est une technique qui utilise un appareillage lourd émettant des champs magnétiques sur la partie à examiner (**Guedjali et Zenati, 2017)**. Elle a pour but de détecter une néoangiogénèse anormale que développe la tumeur maligne pour assurer sa croissance (**Geffroy, 2010)**. L'IRM peut montrer les plus petites lésions / anomalies qui ne sont pas visibles par la mammographie ou l'échographie. **(Gogoi et *al.*, 2015)**.

I.4.3. Examen d'anatomopathologie

I.4.3.1. Cytoponction à l'aiguille fine

La cytoponction se pratique avec une seringue montée d'une aiguille fine (21 ou 22 Gauge), le plus souvent sous contrôle échographique. Cette technique de prélèvement est indiquée en cas d'image kystique ou de nodule palpable **(Geffroy, 2010)**.

I.4.3.2. Biopsie

Les diagnostics en pathologie mammaire sont souvent portés en premier lieu sur des prélèvements biopsiques (microbiopsies de lésions manifestement carcinomateuses, macrobiopsies dans le cas de microcalcifications) **(Penault-Llorca et *al.*, 2013)** . Elle est réalisée par le médecin radiologue ou gynécologue, souvent accompagnée par une échographie pour guider l'aiguille dans la tumeur **(Geffroy, 2010)**.

II : Facteurs prédictifs et pronostiques des cancers du sein.

Plusieurs critères clinico-pathologiques sont utilisés pour déterminer si un cancer du sein est à priori de bon ou de mauvais pronostic, et déterminer si un traitement complémentaire systémique doit être administré (chimiothérapie, hormonothérapie), afin de diminuer le risque de récidive et de décès **(Biganzoli, 2009)**.

Le pronostic de chaque patient diffère considérablement. Idéalement, un marqueur pronostique dans le cancer du sein permettrait de prédire le risque de récidive chez une patiente non traitée, tandis qu'un marqueur prédictif permettrait de prévoir la probabilité de réponse à un traitement donné **(Karlsson, 2014)**. Certains facteurs sont à la fois pronostiques et prédictifs **(Shokouh et *al.*, 2015)**.

II.1. Facteurs cliniques

II.1.1. Age et statut ménopausique (*valeur prédictive et pronostique*)

L'âge constitue un facteur pronostique aussi bien pour les récidives que pour l'évolution métastatique **(Zafrani et *al*., 2007)**. Selon de nombreuses études, le cancer du sein chez les jeunes groupes d'âge tend à être plus avancé et plus agressif que les groupes plus âgés. La récidive locale chez les femmes de moins de 45 ans était quatre fois plus fréquente que chez les femmes plus de 65 ans **(Pourzand et *al*., 2011)**.

Une enquête menée en Iran en 2013, auprès de 2750 patientes atteintes d'un cancer du sein a montré que le nombre de patientes présentant une HER-2-positive en période de ménopause (46-55 ans) était plus élevé que celui des patientes plus âgées **(Aalipour et Jangholi, 2016)**.

II.2. Facteurs histopathologiques

II.2.1. Envahissement ganglionnaire *(valeur pronostique)*

Le statut des ganglions lymphatiques est corrélé à un pronostic défavorable. Il a été rapporté que les patients avec des ganglions négatifs avaient des taux de mortalité plus bas que les patients à ganglions positifs **(Fernández et *al*,. 2016)**.

II.2.2. Taille histologique *(valeur pronostique)*

Il est établi que la taille de la tumeur représente un élément pronostic fondamental, le risque métastasique croit de façon linéaire avec elle. Plus la taille tumorale est importante, plus le pronostic est défavorable **(Aissani et Hamri, 2018)**.

II.2.3. Réponse pathologique complète (*valeur pronostique)*

La chimiothérapie néoadjuvante (CTNA) est le traitement de choix pour les patients avec un cancer du sein localement avancé et présentant une tumeur inopérable. L'un des avantages potentiels de la CTNA est qu'elle aide dans la recherche de l'effet des médicaments de chimiothérapie et des nouvelles stratégies de traitement dans les essais cliniques. Le modèle d'essai néoadjuvant fournit une évaluation rapide de l'efficacité d'un médicament à court terme en utilisant la réponse pathologique complète (pCR) comme critère d'évaluation principal **(Olfatbakhsh et *al*., 2018)**.

La pCR a été défini comme l'absence de cellules tumorales invasives au niveau du sein et l'invasion de l'espace lymphovasculaire dans les ganglions lymphatiques du sein **(Clark et *al*., 2018)**.

Dans de nombreux essais cliniques néoadjuvants, les patientes atteignant une pCR ont montré une meilleure survie à long terme, indiquant la pCR comme un facteur pronostique fort (**Mombelli, 2014)**.

Selon des études antérieures, les tumeurs à taux de prolifération élevé et RH^-sont plus sensibles à la chimiothérapie et ont plus de chances de faire partie du groupe pCR. En revanche, les tumeurs bien différenciées à faible taux de prolifération et RH^+présentent moins de risque de pCR. De plus, le taux de pCR est significativement augmenté en cas de traitement par trastuzumab en association à la chimiothérapie (**Lahaye, 2015)**.

II.2.4. Grade histologique *(valeur pronostique)*

Le grade histologique a été décrit pour la première fois par Bloom et Richardson en 1957, puis révisé par Elston et Ellis en 1991. Le grade SBR (grade selon Scarff-Bloom et Richardson) est un facteur histopronostique basé sur la somme de trois scores, déterminés à partir de 3 caractéristiques histologiques indépendantes : la formation des tubules, le pléomorphisme nucléaire, et le nombre de mitoses (Annexe III) (**Lamy et Jacot, 2014)**. Le score total permet ainsi de séparer les tumeurs en 3 catégories : grade I pour les tumeurs très différenciées, grade II pour les tumeurs moyennement différenciées et grade III pour les tumeurs faiblement différenciées. Ce grade est utilisé pour tous les carcinomes infiltrants de type canalaire (**Mombelli, 2014)**.

Elston et ses collègues ont montré que les patients atteints de tumeurs de grade 1 avaient une survie nettement meilleure que ceux atteints de tumeurs de grades 2 et 3 **(Biganzoli, 2009)**.

Le grade SBR a été critiqué du fait que 50 à 60% des tumeurs sont classées dans le grade II ; or, ce grade regroupe à la fois des patientes qui évoluent très favorablement et d'autres qui évoluent très défavorablement. Afin d'affiner la classification SBR, Le Doussal et *al* en 1970, ont créé un grade SBR modifié, le MSBR. Ce grade comprend 5 subdivisions basées sur le pléomorphisme nucléaire et l'index mitotique. Les cinq grades sont eux-mêmes subdivisés en deux groupes pronostiques : un groupe à faible risque métastatique, regroupant les grades MSBR 1, 2 et 3, et un groupe à haut risque métastatique (2 fois plus de risque que dans le premier groupe), regroupant les grades MSBR 4 et 5.

Quel que soit le système d'évaluation du grade histologique utilisé, il constitue un facteur pronostique important et indépendant pour le risque métastatique et la survie des patientes. Plusieurs études ont montré que la survie globale et la survie sans rechute sont meilleures chez des patientes présentant une tumeur très différenciée (grade I) comparé à des patientes présentant une tumeur moyennement (grade II) ou peu différenciée (grade III), et ce en situation adjuvante comme en néoadjuvante **(Mombelli, 2014)**.

II.2.5. Index mitotique *(valeur prédictive et pronostique)*

L'index mitotique, défini comme le nombre de figures mitotiques dans une zone tumorale donnée, est un moyen précis d'estimer la prolifération cellulaire et fait partie des 3 composants du grade SBR **(Fitzgibbons et *al*., 2000)**.

C'est un facteur pronostic majeur, les patients ayant une tumeur à fort index mitotique ont plus de risque de récidive. Il est également un facteur prédictif de réponse à la chimiothérapie adjuvante et néoadjuvante (**Lahaye, 2015)**.

II.2.6. Type histologique *(valeur prédictive et pronostique)*

Le type histologique est également un facteur pronostique du cancer du sein. le meilleur pronostic est observé chez les carcinomes tubulaires et le mauvais pronostic chez les carcinomes canalaires de type non spécifique **(Aalipour et Jangholi, 2016)**.

Ils ont trouvés aussi que le type histologique influence la réponse au traitement, le taux de réponse à la chimiothérapie néo adjuvante est significativement plus élevé avec un cancer canalaire qu'avec un carcinome lobulaire **(Mombelli, 2014)**.

II.2.7. Présence d'emboles *(valeur pronostique)*

Les emboles vasculaires sont définis par la présence de cellules tumorales dans les vaisseaux (sanguins et / ou lymphatiques) situés en périphérie du carcinome invasif. La présence, à la fois des emboles vasculaires et d'un envahissement ganglionnaire, confère un plus mauvais pronostic qu'en présence d'un seul de ces 2 facteurs (**Lahaye, 2015)**.

II.3. Biomarqueurs d'intérêt thérapeutique

Un biomarqueur tumoral est une molécule ou une fonction cellulaire caractéristique d'un cancer (ou d'une personne à haut risque de cancer) par rapport à sa contre-partie normale (en termes de tissus ou de population). Un marqueur peut être également une molécule associée à

une fonction cellulaire qui caractérise le potentiel évolutif particulier d'un processus tumoral (invasivité, néo-angiogenèse, résistance aux thérapeutiques…) **(Martin, 2006)**.

L'introduction des techniques de protéomique et de génomique au cours de ces quinze dernières années a permis une meilleure caractérisation de la biologie du cancer et a démontré qu'il existe de meilleurs facteurs prédictifs et/ou pronostiques que les facteurs clinico-pathologiques classiques détaillés ci-dessus.

Selon la 12ème conférence internationale sur le cancer du sein de St Gallen , différents sous-types moléculaires de cancer du sein sont décrits sur la base de 4 biomarqueurs, désormais détectés par techniques immunohistochimique (IHC) en routine: RE, RP, HER2 et Ki-67. Ces biomarqueurs affectent le pronostic et donc le choix de thérapies spécifiques **(Mombelli, 2014)**.

II.3.1. Récepteurs hormonaux *(valeur prédictive et pronostique)*

Environ 70 à 80% des tumeurs du sein sont hormono-dépendantes et la présence des récepteurs hormonaux s'avère essentielle pour décider de l'application de l'hormonothérapie **(Moriya *et al*, 2010)**.

Les récepteurs hormonaux sont de deux types, les récepteurs d'œstrogène (RE), et les récepteurs de la progestérone (RP) **(Aissani et Hamri, 2018)**.

Environ un tiers des cancers du sein sont RE^+et se caractérisent par une croissance lente, un degré élevé de différenciation, une augmentation de la survie sans récidive et globale et une bonne réponse aux médicaments anti-œstrogènes tels que le tamoxifène. Les effets antitumoraux du tamoxifène seraient dus à son activité anti-œstrogène, induite par l'inhibition compétitive de la liaison des œstrogènes à leurs récepteurs. Cependant, la plupart des tumeurs RE^+peuvent éventuellement devenir résistantes à ce médicament.

Environ 50% de toutes les tumeurs du sein RE^+sont également RP^+et ces tumeurs double-positives présentent un avantage majeur avec les traitements hormonaux **(Laguens et *al*., 2006)**.

Pour évaluer les récepteurs hormonaux par immunohistochimie, le score d'Allred est utilisé. Ce score est obtenu en ajoutant la note de l'intensité du marquage (0 à 3) à celle du pourcentage de cellules marquées (1 à 5). Le total varie de 0 (absence de marquage) à 8 (marquage intense de plus de 2 tiers de cellules tumorales). Le seuil de positivité est défini à 3 (marquage faible de 1 à 10 % des cellules tumorales) (Annexe IV) **(Guinebretière et Spyratos, 2012)**.

II.3.2. Oncogène HER2 *(valeur prédictive et pronostique)*

Le récepteur HER2 est une glycoprotéine transmembranaire à activité tyrosine kinase qui joue un rôle important dans la croissance, la différenciation et la survie des cellules **(Albert, 2011)**. Il est codé par l'oncogène ERBB2 / HER2 situé sur le chromosome 17q21. Il existe une amplification et / ou une surexpression de HER2 dans 20 à 30% des cancers du sein. Le statut HER2 est déterminé par IHC et l'interprétation de ce dernier se fait selon les recommandations de l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) (Annexe V). La surexpression et / ou l'amplification de HER2 sont associés à un mauvais pronostic **(Hirata et *al*., 2014)**, à des métastases ganglionnaires, à une surexpression de p53 et à une augmentation de la prolifération cellulaire **(Laguens et *al*., 2006)**, à une résistance aux traitements antihormonaux, cytotoxiques et à une survie globale réduite **(Hirata et *al*., 2014)**.

La surexpression de HER2 dans le cancer du sein est également un facteur prédictif du bénéfice clinique apporté par les thérapies anti-HER2 telles que le trastuzumab (Herceptine®), un anticorps monoclonal humanisé qui se lie au domaine extracellulaire de HER2 (Lahaye, 2015), ce qui a permis de réduire les taux de récidive de 39 à 52% et la mortalité de 30% chez les patientes HER2+ **(Albert, 2011)**.

II.3.3.Antigène Ki-67 *(valeur prédictive et pronostique)*

Le Ki-67 est une protéine nucléaire non-histone présente dans la cellule à différentes phases du cycle cellulaire, mais pas en phase de quiescence G0 **(Aboutajdine, 2016)**. L'index Ki-67 permet donc d'évaluer le taux de prolifération des cellules tumorales, qui est un des paramètres pronostiques les plus importants dans les cancers du sein. La détermination de l'index Ki-67 se fait par une technique immunohistochimique en comptant le pourcentage de cellules présentant un marquage positif de l'antigène Ki-67, grâce à l'anticorps MIB-1 **(Mombelli, 2014).** Un taux élevé de Ki-67 est associé à un mauvais pronostic. Toutefois, sa valeur prédictive de la réponse à la chimiothérapie n'est pour autant pas établie. En effet, si en situation néoadjuvante, le Ki67 est positivement corrélé à un taux de réponse clinique ou histologique complète, en situation adjuvante, sa valeur prédictive est plus floue **(Aboutajdine, 2016)**.

II.3.4. Autres marqueurs pronostiques

- **Marqueurs de la prolifération cellulaire**

Des marqueurs tels que : PPH3 (Phosphohistone H3), cycline A, cycline B1, cycline E, cycline D1, sont aussi considérés comme des marqueurs pronostics.

La **cycline D1** est surexprimée dans plus de la moitié des cancers du sein. Cette protéine est impliquée dans la prolifération cellulaire et l'amplification de ce gène constitue un facteur de mauvais pronostic. De plus, la surexpression de la cycline D1 est prédictive d'une faible réponse aux traitements à base d'anti-œstrogènes **(Albert, 2011)**.

- **Marqueurs de l'apoptose**

P53

TP53 est le gène muté le plus connu dans les cancers humains. Face à des stimuli tels que les rayonnements ionisants, la chimiothérapie et l'hypoxie, le p53 normal, produit du gène TP53, arrête le cycle cellulaire par la médiation de certaines voies et conduit les cellules à l'apoptose. La TP53 mutée produit une protéine de demi-vie prolongée, dépourvue de conformation native et incapable d'exercer ses activités normales. La surexpression de p53, survenue dans environ un tiers des cancers du sein, il est également corrélé avec une différenciation nucléaire élevée, une aneuploïdie, un cycle cellulaire accru, HER-2-positif et ER-négatif. Plusieurs études ont démontré que la mutation de p53 dans le cancer du sein prédit un pronostic plus faible chez ces patientes **(Aalipour et Jangholi, 2016)**.

Bcl-2

Des études récentes ont suggéré que la protéine anti apoptotique Bcl-2 (B-Cell Lymphoma Protein-2) est un marqueur pronostique fiable, en particulier pour le cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs. L'expression du Bcl-2 est associée à de meilleurs résultats du cancer du sein métastatique et précoce traité par hormonothérapie ou chimiothérapie **(Eom et *al*., 2016)**.

- **Marqueurs de l'invasion tumorale**

Cathepsine D

La cathepsine D est une protéinase lysosomale surexprimée dans certains cancers du sein. Certaines études ont suggéré que la cathepsine D est un facteur pronostique. La cathepsine D est également un constituant normal des cellules stromales et des macrophages et certaines études ont montré qu'il n'y avait aucune signification pronostique de l'expression de la cathepsine D dans les cellules tumorales **(Fitzgibbons et *al*., 2000)**.

Métalloprotéinases

Les membres de la famille des métalloprotéinases matricielles (MMP_s) ont été identifiés comme étant des marqueurs de mauvais pronostic pour les patientes atteintes du cancer du sein **(Radisky E et Radisky D, 2015).**

uPA/PAI-1

Deux marqueurs émergents également liés au stroma tissulaire sont l'activateur du plasminogène urokinase (uPA) et l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1). Leur surexpression a toujours été associé à un pronostic défavorable dans le cancer du sein à un stade précoce **(Dowsett et Dunbier, 2008)**.

- **Marqueurs de l'angiogénèse**

VEGF

Dans le cancer du sein, le VEGF (vascular endothelial growth factor) est utilisé comme marqueur pronostic défavorable car il est associé à la récidive. Il a été observé que les patients atteints de métastases présentent des taux plus élevés de VEGF sérique et pourraient bénéficier d'un traitement anti-VEGF **(Laguens et *al*., 2006)**.

- **Marqueurs de l'hypoxie**

L'hypoxie provoque la surexpression du facteur HIF-1α (Hypoxia inductible factor-1 alpha) et de CAIX (Carbonic anhydrase IX) qui sont associés à un pronostic défavorable du cancer du sein **(Kaya et *al*., 2012)**.

II.4. Tests d'expression génique

De nombreuses équipes tentent aujourd'hui de développer des outils pronostiques basés sur l'identification des gènes et/ou des protéines spécifiquement exprimés par les cellules tumorales. De tels outils devraient permettre de déterminer, pour chaque patiente, au-delà des classifications cliniques habituelles, le risque de métastases et les chances de réponse au traitement. Ces « tests d'expression génique » (GEP pour *Gene Expression Profiling*) , on parle aussi de « signature génique ») font partie des tests dits « de profilage moléculaire» **(Miguel et *al*., 2018)**. Parmi ces tests **:**

- **MammaPrint® :** C'est un test GEP qui mesure l'expression de 70 gènes tumoraux connus pour augmenter le risque de récidive dans des échantillons de tissu cancéreux provenant de biopsies ou d'interventions chirurgicales. L'analyse de ces 70 marqueurs génétiques aboutit à une distinction entre risque faible et élevé, la chimiothérapie adjuvante ne devant être proposée qu'aux patientes à risque élevé **(Miguel et *al*., 2018)**.

- Oncotype DX^{MC} : il correspond à une version simplifiée du test initial par puces à ADN (250 gènes) utilisant 21 gènes seulement par qRT-PCR (16 gènes associés au cancer : famille des récepteurs hormonaux, de HER2, de la prolifération, du stroma et de l'invasion) et 5 gènes permettant de contrôler le bon fonctionnement de la technique. Le test donne un score de rechute (RS) [variable continue de 0 à 100], qui est contenu dans 3 classes : RS faible < 18, RS élevé ≥ 31 et RS intermédiaire, entre les 2 catégories précédentes. De nombreuses études ont montré que les patientes RE positives avec un RS bas ne bénéficiaient pas de la chimiothérapie mais de l'hormonothérapie, à l'opposé des patientes avec RS élevé, qui bénéficiaient de l'adjonction de la chimiothérapie (**Penault-Llorca, 2014)**.

- EndoPredict® : il analyse l'expression de huit gènes : trois sont associés à la prolifération cellulaire et cinq à la signalisation des RE et à la différenciation cellulaire. Les résultats du test sont exprimés sous la forme de deux indices qui permettent d'attribuer un risque de développer une récidive à distance particulier à chaque patiente :

- l'indice EP est basé sur le profil d'expression génique de la tumeur. Le risque est exprimé sur une échelle continue de 1 à 15.
- l'indice EPclin intègre à l'indice EP la taille de la tumeur et le nombre de ganglions envahis, de façon à estimer un risque de récidive à distance échelonné entre 1 et 6.

Les indices EP et EPclin permettent la stratification dans une catégorie sur deux **(Girard et Bélanger, 2018)** :

- Risque faible : risque de récidive à distance inférieur à 10 %.
- Risque élevé : risque de récidive à distance supérieur à 10 %.

- Test Prosigna^{MC}

Le test Prosigna^{MC} initialement développé sous l'appellation PAM50^{MC}.Il est réalisé selon une approche d'hybridation et de visualisation directe des ARNm d'intérêt. Il mesure l'expression de 50 gènes impliqués dans les voies de prolifération cellulaire ou associés à l'identification du sous-type moléculaire intrinsèque (luminal A, luminal B, HER2 enrichi ou basal) et à celle de 8 gènes de référence. Le rapport de l'analyse fournit l'information suivante :

- ✓ l'indice ROR (*risk of recurrence*) : représentation numérique (située sur une échelle de 0 à 100) obtenue à partir de l'information sur l'expression des gènes de prolifération cellulaire visés par l'analyse et la taille de la tumeur.
- ✓ le sous-type intrinsèque de la tumeur.

Les patientes se voient attribuer une des trois catégories de risque de développer une récidive à distance **(Girard et Bélanger, 2018)** :

- Risque faible : risque de récidive à distance inférieur à 10 %.
- Risque intermédiaire : risque de récidive à distance entre 10 et 20 %.
- Risque élevé : risque de récidive à distance supérieur à 20 %.

II.5. Principaux index pronostiques

Comme détaillés ci-dessus, il existe de nombreux facteurs cliniques, histopathologiques et biologiques prédictifs et/ou pronostiques. Cependant c'est encore la combinaison de plusieurs de ces facteurs qui apporte la prédiction la plus fiable du risque de rechute et donc le meilleur pronostic **(Mombelli, 2014)**.

II.5.1.Index pronostique de Nottingham

L'index pronostique de Nottingham (NPI) est un modèle pronostique basé sur la taille de la tumeur, l'implication des ganglions lymphatiques et le grade de la tumeur (Annexe VI). Le NPI peut être utilisé pour estimer le risque de récidive avec un suivi à court et à long terme **(Ekholm, 2018)**.

II.5.2. Index RDBN

Il est décrit pour la première fois par Chollet et *al* en 2008. La méthode RDBN (Residual Disease in Breast and Nodes) classe les tumeurs en quatre niveaux de risque et utilise des facteurs pathologiques qui conservent leur valeur pronostique lorsqu'ils sont évalués après l'intervention de la chimiothérapie néoadjuvante. Ces facteurs comprennent le nombre des ganglions lymphatiques atteints, taille résiduelle de la tumeur dans le sein et grade de la tumeur **(Clark et *al*., 2018)**.

Le RDBN définit quatre niveaux de pronostic à l'aide de l'équation suivantes : RDBN = 0,2 x taille résiduelle tumorale (cm) + index d'envahissement ganglionnaire résiduel (0 pour 0 ganglion; 1 pour 1 à 4 ganglions; 2 pour 5 à 7; et 3 pour 8 et plus) + grade tumoral post-CTNA (SBR: 1-3).

L'index RDBN évalue la réponse de la maladie au traitement néoadjuvant. De plus, la classification proposée par l'index RDBN inclue la pCR et classe les patientes en 4 groupes :
- Niveau 1: pCR dans le sein et le creux axillaire, avec ou sans carcinome in situ

- Niveau 2: index RDBN de 0,1 à 2,9
- Niveau 3: index de 3,0 à 4,3
- Niveau 4: index ≥ 4,4

Plus le niveau est élevé, moins bon est le pronostic, ainsi Chollet et *al* en 2008, ont obtenu les taux de survie globale à 15 ans suivants dans l'ordre des niveaux : 87,7%, 69,5%, 44% et 36,9% **(Mombelli, 2014)**.

II.5.3. Score IHC4

Récemment, des techniques d'IHC ont été utilisées pour valider le développement d'un score pronostique (IHC4) basé sur quatre marqueurs de routine : RE, RP, HER2 et Ki67. Le test est en cours de développement par un groupe de recherche académique. Les analyses peuvent facilement être effectuées dans un laboratoire d'anatomopathologie sur les tissus de biopsies tumorales fixées en paraffine. L'algorithme permet de calculer avec ces 4 marqueurs un score de risque pour la récidive à distance (**Lamy et Jacot, 2014)**.

Ce score a également été combiné à certains paramètres cliniques tels que le pN, le pT, le grade SBR et l'âge des patientes pour former l'index IHC4+C, encore plus puissant **(Mombelli, 2014)**.

III. Immunologie du cancer

III.1. Concept de l'immunosurveillance et l'immunoéditing

Le concept d'immunosurveillance a été proposé pour la première fois par Burnet et Thomas depuis plus de 50 ans (**Mittal et *al*., 2014)**. Ce dernier stipule que l'éradication continue et spontanée des tumeurs naissantes par le système immunitaire se produit sans indication de l'existence du cancer. Ce concept est maintenant clairement établi, principalement par des démonstrations de l'augmentation de l'incidence du cancer chez les souris immunodéficientes et les humains. Néanmoins, le cancer se développe malgré la surveillance tumorale. Une réconciliation de la surveillance des tumeurs face à des cancers cliniquement évidents implique le paradigme de l'immunoéditing du cancer. L'immunoéditing du cancer comporte trois phases : une phase initiale d'élimination, au cours de laquelle les tumeurs immunogènes sont éradiquées, suivie d'une phase d'équilibre, au cours de laquelle les cellules tumorales et les cellules immunitaires coexistent, et aboutit à l'échappement des tumeurs du contrôle immunitaire. Ainsi, l'émergence de variantes malignes mal immunogènes capables d'échapper

aux réponses immunitaires est une caractéristique de l'immunoéditing du cancer. Il est à noter que l'immunosurveillance est la première étape de l'immunoéditing **(Gross et *al.*, 2013)**.

III.1.1. Élimination (immunosurveillance)

L'élimination est une phase d'immunoéditing du cancer où le système immunitaire inné et adaptatif ensemble détecte et détruit les tumeurs précoces avant de devenir cliniquement visibles **(Vesely et *al.*, 2013)**. Les cellules normales sont transformées en cellules tumorales par des agents cancérogènes et d'autres facteurs génotoxiques ainsi que par l'échec des mécanismes intrinsèques de suppression des tumeurs (p53, ATM). Ces cellules tumorales expriment des molécules induites par le stress telles que la calréticuline de surface ,les antigènes tumoraux dans le contexte des molécules CMH de classe I et/ou des ligands NKG2D (Natural killer group 2 member D) reconnus par les cellules effectrices $CD8^+$ et les cellules NK, respectivement.

Les cellules dendritiques (CD) peuvent également capter et présenter des antigènes tumoraux aux lymphocytes T, y compris les cellules NKT. Ces cellules effectrices activées libèrent de l'interféron-γ (IFN-γ) qui peut médier les effets antitumoraux en inhibant la prolifération des cellules tumorales et l'angiogenèse. Les lymphocytes T $CD8^+$ peuvent induire l'apoptose des cellules tumorales en interagissant avec les récepteurs Fas (apoptosis stimulating fragment) et TRAIL (TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand) des cellules tumorales, ou en sécrétant de la perforine et des granzymes. Les lymphocytes T effecteurs expriment des molécules co-stimulatrices telles que CD28, CD137, GITR (Glucocorticoid-Induced TNFR family Related gene), OX40 qui favorisent leur prolifération et leur survie. Les lymphocytes T γδ peuvent également reconnaître et tuer les tumeurs exprimant les ligands NKG2D (MICA/B chez l'homme). Les cellules immunitaires innées comme les macrophages (M1) et les granulocytes contribuent également à l'immunité antitumorale en sécrétant le TNF-α, l'IL-1, l'IL-12 et le ROS (Reactive oxygen species). Dans la phase d'élimination, l'équilibre est vers l'immunité anti-tumorale due à une augmentation de l'expression des antigènes tumoraux, du CMH de classe I, du récepteur Fas et TRAIL sur les cellules tumorales , de la perforine et des granzymes, de l'IFN-α/γ/β , IL-1, IL-12, TNF-α (Tumor necrosis factor-α) dans le microenvironnement tumoral **(Mittal et *al.*, 2014)**.

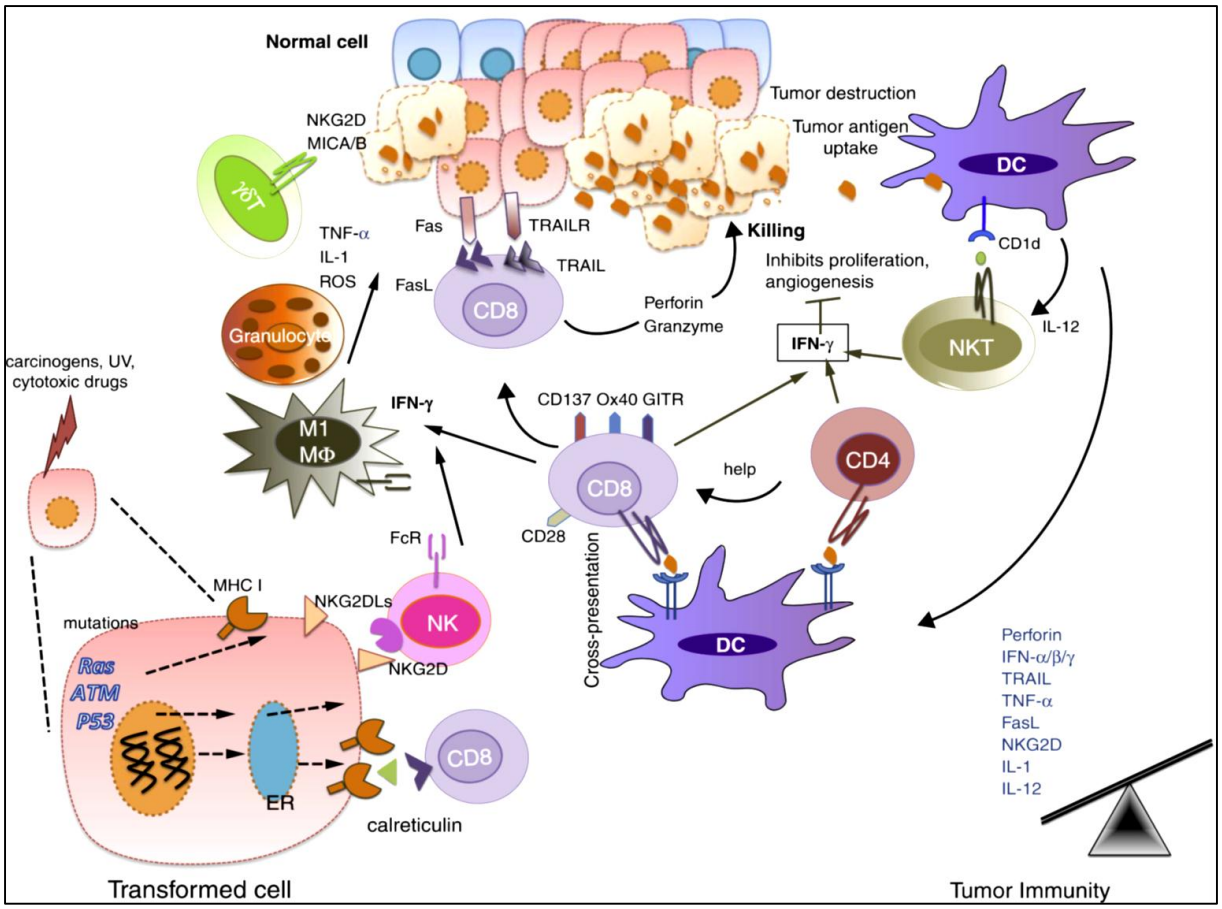


Figure 02 : Différents modes d'élimination des tumeurs par le système immunitaire (Mittal *et al.*, 2014).

III.1.2. Phase d'équilibre

Dans la phase d'équilibre de l'immunoéditing, le système immunitaire maintient la tumeur dans un état de dormance fonctionnelle. Certaines cellules tumorales subissent des modifications génétiques et épigénétiques et en raison d'une pression immunitaire constante, des variantes des cellules tumorales évoluent qui résistent à la reconnaissance immunitaire (perte d'antigène ou défauts de présentation de l'antigène) et induisent une immunosuppression (PDL1 : programmed death ligand-1). La phase d'équilibre est un équilibre entre les cytokines antitumorales (IL-12, IFN-γ) et tumorales (IL-10, IL-23). Le système immunitaire adaptatif est nécessaire pour maintenir la tumeur dans un état de dormance fonctionnelle tandis que les cellules NK et les cytokines telles que IL-4, IL-17A et IFN-α/β sont dispensables **(Mittal *et al.*, 2014)**.

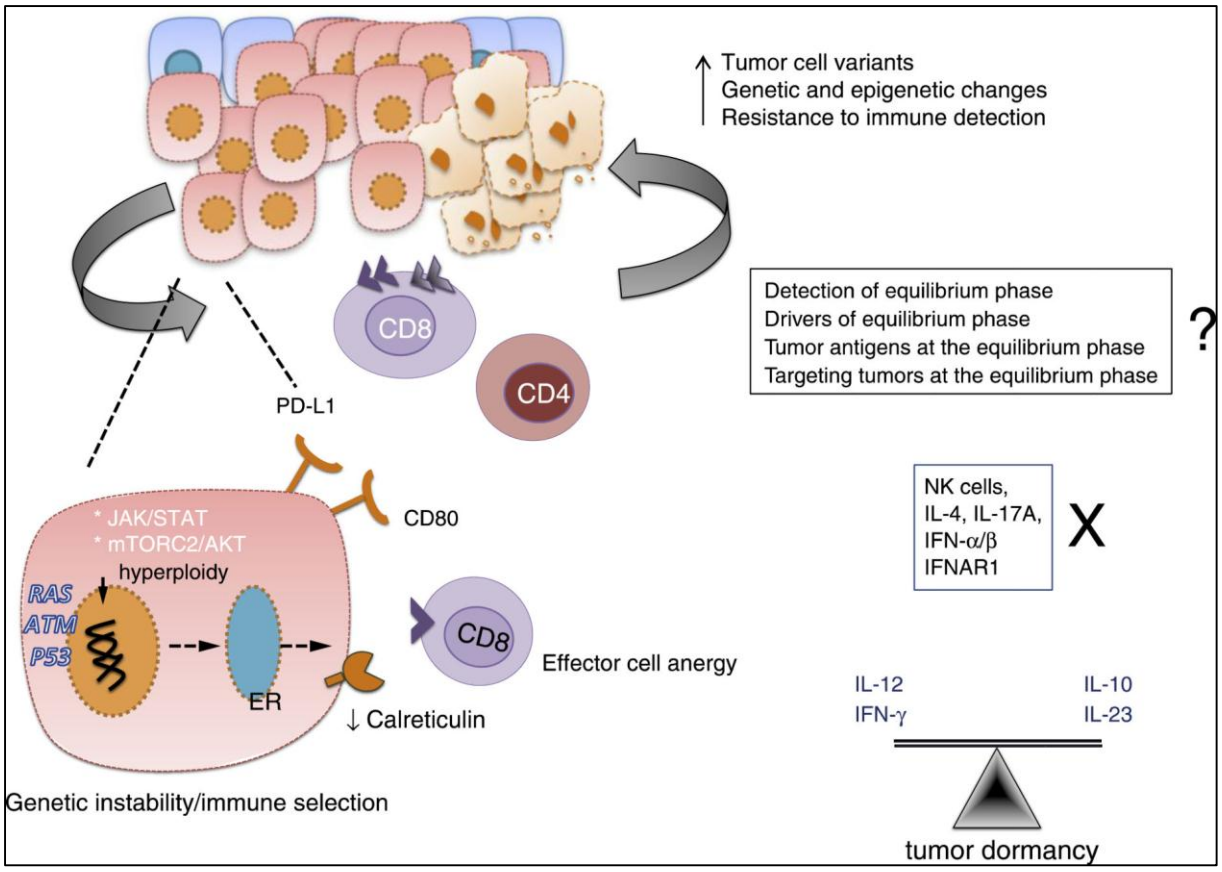


Figure 03 : Phase d'équilibre dans l'immunoéditing du cancer (Mittal et *al*., 2014).

III.1.3. Phase d'échappement (ou l'évasion)

Au cours de la phase d'échappement de l'immunoéditing, le système immunitaire ne parvient pas à limiter la prolifération tumorale et les cellules tumorales émergentes, provoquant une maladie cliniquement apparente. Dans cette phase, les cellules tumorales échappent à la reconnaissance immunitaire (perte des antigènes tumoraux, du CMH de classe I ou des molécules co-stimulatrices) et elles expriment des molécules de résistance accrue (STAT-3), de survie (molécule anti-apoptotique bcl2) et d'immunosuppression (IDO, TDO, PD-L1, galectine-1/3/9, CD39, CD73, adénosine) et sécrètent des cytokines VEGF, TGF-β, IL-6, M-CSF qui favorisent l'angiogenèse. De plus, les MDSC (Myeloid-Derived Suppressor Cells), les macrophages M2 et les CD peuvent également exprimer des molécules immunorégulatrices telles que l'arginase, l'iNOS (Inducible nitric oxide synthase) et l'indoléamine 2,3-dioxygénase (IDO) et sécrètent des cytokines immunosuppressives IL-10 et TGF-β qui peuvent empêcher la prolifération des $LTCD8^{+}$ ou induire une apoptose. Les MDSC et les CD exprimant IDO induisent également la génération de cellules T régulatrices. IDO, arginase, CD39 et CD73 sont des enzymes immunorégulatrices tandis que IDO catabolise le tryptophane en kyneurénine,

arginase catabolise la L-arginine en ornithine et urée, CD39 métabolise l'ATP en AMP qui peut ensuite être transformé en adénosine par CD73. L'adénosine peut se lier aux récepteurs de l'adénosine (A2aR et A2bR), qui sont exprimés sur les cellules tumorales, les cellules endothéliales et les cellules immunitaires. Les lymphocytes T, y compris Tregs, peuvent exprimer des récepteurs inhibiteurs tels que PD-1(Programmed cell death protein-1), CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4), Tim-3 (T-cell Immunoglobulin domain and Mucin domain 3) et LAG-3 (Lymphocyte Activation Gene-3) qui suppriment la réponse immunitaire antitumorale et favorisent la croissance des tumeurs qui en découlent. Dans la phase d'échappement, l'équilibre est biaisé vers la progression tumorale en raison de la présence de cytokines immunosuppressives et de molécules telles que IL-10, TGF-β, VEGF, IDO, PDL1 **(Mittal *et al.*, 2014)**.

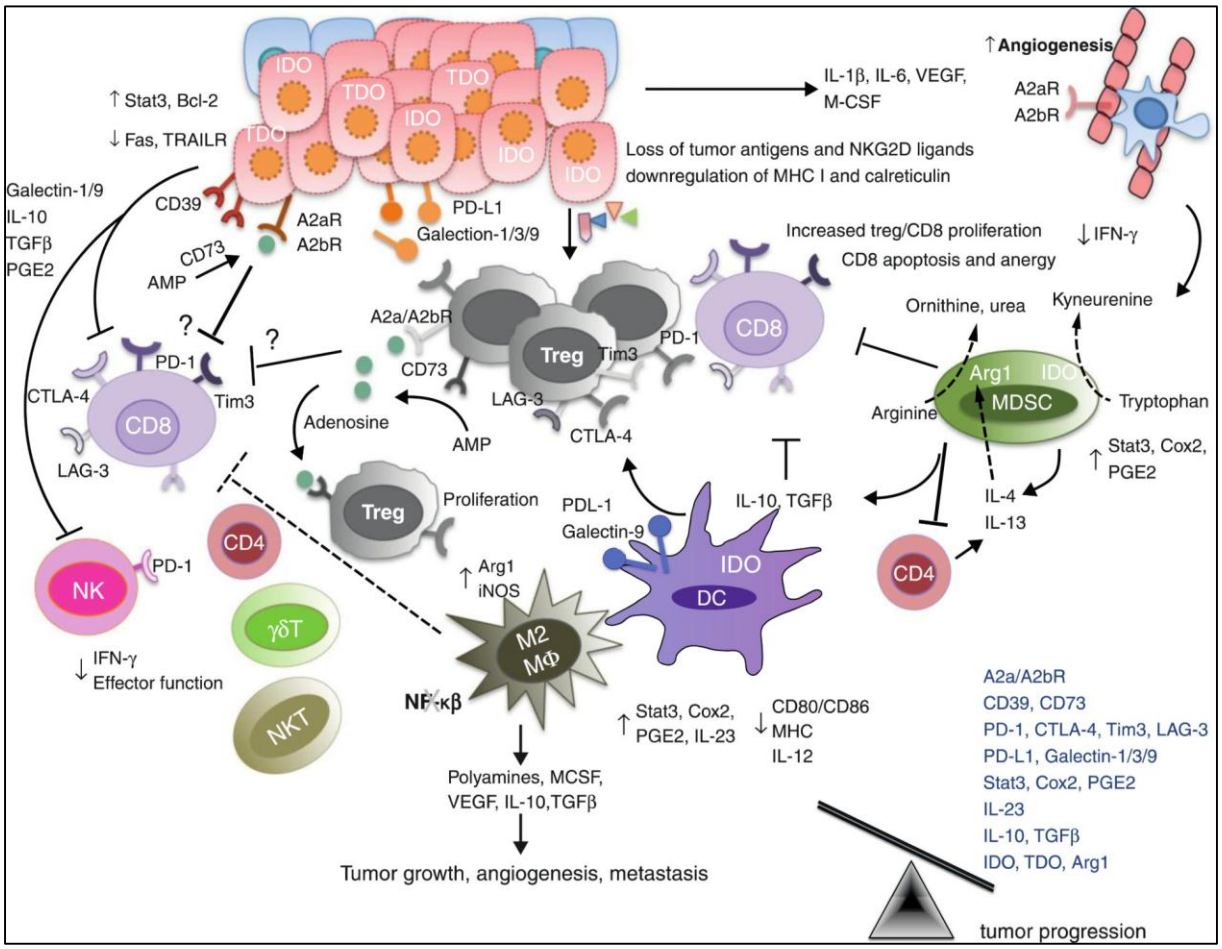


Figure 04 : Mécanisme d'échappement tumoral à l'immunité (Mittal et *al.*, 2014).

IV : Modalités thérapeutiques

Trois types de traitements sont utilisés pour traiter les cancers du sein : la chirurgie, la radiothérapie, les traitements médicamenteux (chimiothérapie, thérapies ciblées et hormonothérapie). Ces traitements peuvent être utilisés seuls ou associés les uns aux autres.
Ils ont pour objectifs, selon les cas :

- de supprimer la tumeur ou les métastases.
- de réduire le risque de récidive.
- de ralentir le développement de la tumeur ou des métastases.
- de traiter les symptômes engendrés par la maladie.

IV.1. Chirurgie

La chirurgie est généralement le premier traitement entrepris en l'absence de contre-indication. Les contre-indications à cette thérapeutique sont un cancer inflammatoire ou des tumeurs trop volumineuses. Elle sert à enlever les tissus atteints par les cellules cancéreuses **(Salhi, 2017)**. Elle comprend la tumorectomie, également appelée chirurgie conservatrice du sein, la mastectomie, l'ablation des ganglions lymphatiques (ou dissection axillaire des ganglions lymphatiques) qui a lieu pendant la tumorectomie ou la mastectomie. D'autres options incluent des chirurgies préventives telles que la mastectomie prophylactique pour les femmes à haut risque et l'ablation prophylactique des ovaires pour réduire la production d'œstrogène dans le corps **(Dhillon, 2009)**.

Elle peut être le seul traitement réalisé ou être suivie d'une chimiothérapie et/ou d'une radiothérapie et/ou d'une hormonothérapie. Ces traitements complémentaires de la chirurgie sont dits adjuvants. L'intervention est parfois précédée d'une chimiothérapie ou d'une hormonothérapie en vue de réduire la taille de la tumeur et de faciliter l'intervention. Ces traitements réalisés avant l'intervention sont dits néoadjuvants **(Institut national du cancer, 2013)**.

I.2 Radiothérapie

La radiothérapie peut être utilisée avant ou après l'intervention chirurgicale ; avant l'intervention chirurgicale pour réduire la taille de la tumeur et après celle-ci pour détruire les cellules restantes dans les régions du sein, de la paroi thoracique et de l'aisselle. Il existe deux types de radiothérapie, à savoir la radiothérapie externe et la curiethérapie. Le type, le stade et

l'emplacement de la tumeur déterminent la méthode de la radiothérapie **(Rafsanjani et *al*., 2012)**.

La radiothérapie externe utilise une source externe de rayonnements dirigés, à travers la peau, vers la zone à traiter. Ces rayonnements sont produits par un accélérateur de particules. C'est la modalité la plus fréquente pour la radiothérapie des cancers du sein, alors que la curiethérapie, qui utilise une source radioactive placée à l'intérieur du corps, directement au contact de la zone à traiter. Dans le cas du cancer du sein, elle est peu fréquemment utilisée **(Institut national du cancer, 2013)**.

I.3 Traitements médicamenteux

Il s'agit de traitements généraux, appelés aussi traitements systémiques, qui agissent dans l'ensemble du corps. Cela permet d'atteindre les cellules cancéreuses quelle que soit leur localisation, même si elles sont isolées et n'ont pas été détectées lors du diagnostic **(Institut national du cancer, 2013)**.

I.3.1 Chimiothérapie

La chimiothérapie consiste à administrer des médicaments cytotoxiques agissant sur les mécanismes de la division cellulaire, soit avant un traitement locorégional (***néoadjuvante***) dans le but de rendre les tumeurs inopérables opérables, améliorer la qualité de la chirurgie, espérer un traitement conservateur et améliorer la survie globale ; soit après le traitement locorégional (***adjuvant***) dans le but de diminuer le risque de récidive et d'améliorer la survie globale **(Salhi, 2017)**.

- ✓ **Chimiothérapie adjuvante**

Une chimiothérapie adjuvante est classiquement recommandée après le traitement chirurgical quand il existe au moins l'un des facteurs péjoratifs suivants : une atteinte métastatique ganglionnaire axillaire, une taille tumorale supérieure ou égale à 2 cm, un grade histologique élevé (SBR II ou III), l'absence d'expression des récepteurs hormonaux, un âge au diagnostic de moins de 35 ans (**Geffroy, 2010)**.

- ✓ **Chimiothérapie néoadjuvante**

La CTNA correspond à l'utilisation d'un traitement cytotoxique systémique avant le traitement locorégional (chirurgie et/ou radiothérapie). Elle a été introduite dans les années 1970, dans le but de réduire le stade de la maladie localement avancée (inopérable) et de la rendre opérable **(Asselain et *al*., 2018)**.

I.3.2 Hormonothérapie

Une hormonothérapie est indiquée dans le traitement adjuvant des cancers du sein hormonosensibles. Une tumeur est considérée comme hormonosensible (RH+) lorsque les cellules tumorales expriment des récepteurs pour les œstrogènes (RE+) et/ou pour la progestérone (RP+) (**Geffroy, 2010)**. Il peut être administré à un stade précoce de la maladie, soit pour réduire la quantité d'œstrogènes, soit pour bloquer son action afin de réduire le risque de récidive. Il peut également être administré en cas de maladie métastatique ou à un stade avancé pour réduire ou ralentir la croissance des tumeurs existantes **(Dhillon, 2009)**. Deux types d'hormonothérapie sont distinguées :

- ✓ Les traitements médicamenteux, qui agissent par voie générale, c'est-à-dire dans l'ensemble du corps, sur toutes les cellules sensibles aux hormones. On parle de traitement systémique.
- ✓ Les traitements non médicamenteux, qui consistent à stopper la production d'œstrogènes par les ovaires en les enlevant par une intervention chirurgicale (ovariectomie) ou en les irradiant (radiothérapie) **(Institut national du cancer, 2013)**.

Il existe trois principaux types de médicaments utilisés en hormonothérapie : les anti-œstrogènes, les anti-aromatases et les agonistes de la LH-RH (Luteinizing Hormone Releasing Hormone) (Tableau 01).

Tableau 01 : Principaux types de médicaments utilisés en hormonothérapie **(Institut national du cancer, 2013)**.

Principaux médicaments d'hormonothérapie ayant actuellement une AMM (Autorisation de mise sur le marché)		
Type d'hormonothérapie	Molécule	Forme
Anti-œstrogènes SERM	Tamoxifène Toremifene	comprimés
Anti-œstrogènes SERD	Fulvestrant	Injection intramusculaire
Anti-aromatases	Letrozole Anastrazole Exémestane	comprimés
Agonistes de la LH-RH	Goséréline Leuproréline	Injection sous-cutanée

I.3.3. Thérapie ciblée

La chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et l'hormonothérapie apportent des résultats positifs dans le traitement des cancers. Il reste cependant des avancées à faire. En effet, ces stratégies thérapeutiques ne sont pas efficaces a 100% et impliquent de nombreux effets secondaires car ils n'agissent pas uniquement sur la tumeur. Dans cette optique, de nouvelles thérapies ciblées sont mises au point. Celles-ci correspondent à des médicaments qui freinent la croissance de la tumeur en agissant spécifiquement sur des mécanismes contrôlant le développement de la tumeur (**christelle, 2013).** Des essais cliniques mis en œuvre pour cibler l'induction de l'apoptose ou l'inhibition des protéines anti-apoptiques, la transduction du signal et l'angiogenèse ont prouvé leurs intérêts **(Taguida, 2016).**

Plusieurs thérapies ciblées sont utilisées dans le traitement du cancer du sein, notamment le trastuzumab, le bévacizumab, le lapatinib et l'évérolimus.

- ***Trastuzumab***

Il est Connu aussi sous son nom commercial Herceptin®, le trastuzumab fait partie de la famille des anticorps monoclonaux. Il a été spécialement conçu pour bloquer la protéine HER2 qui a la propriété de favoriser la croissance des cellules. Cette protéine HER2 est située à la surface des cellules du sein. Certains cancers du sein ont la particularité de présenter à la surface de leurs cellules cancéreuses une quantité très importante de protéines HER2 : on dit de ces tumeurs qu'elles surexpriment HER2, ou encore qu'elles sont HER2 positives. En bloquant le récepteur HER2, le trastuzumab bloque l'un des processus de division et de développement des cellules cancéreuses. Il a par ailleurs une action de stimulation du système immunitaire afin de l'aider à détruire les cellules cancéreuses **(Institut national du cancer , 2013)**.

- ***Bévacizumab***

Il est commercialisé sous le nom d'Avastin®, le bévacizumab fait partie de la famille des anticorps monoclonaux. Il a été conçu pour s'attacher au facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), une protéine qui circule dans le sang et qui favorise la croissance des vaisseaux sanguins. En se liant au VEGF, Avastin® l'empêche de produire cet effet. Par conséquent, les cellules cancéreuses ne peuvent développer leur propre alimentation sanguine et sont privées d'oxygène et de nutriments, ce qui favorise le ralentissement de la croissance des tumeurs **(Institut national du cancer , 2013)**.

❖ ***Lapatinib***

Il est commercialisé sous le nom de Tyverb®, le lapatinib appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs de protéines kinases. Ces composés agissent en bloquant des enzymes connues sous le nom de protéines kinases, dont certaines sont des récepteurs situés à la surface des cellules cancéreuses, comme l'HER2. En bloquant ces récepteurs, le lapatinib contribue à limiter la division et le développement des cellules cancéreuses **(Institut national du cancer, 2013)**.

❖ ***Evérolimus***

Il est commercialisé sous le nom d'Afinitor®, il appartient au groupe des médicaments appelés inhibiteurs de protéines kinases. L'évérolimus agit en se fixant sur une protéine à l'intérieur de la cellule tumorale pour bloquer un des mécanismes de prolifération et de division cellulaire. Ce traitement, qui se présente sous forme de comprimés, peut être utilisé en association avec certaines hormonothérapies pour prendre en charge des cancers du sein métastatiques avec des récepteurs hormonaux positifs **(Institut national du cancer, 2013)**.

Chapitre II :

Matériel & méthodes

II. Matériel et méthodes

Notre étude a été réalisée au niveau du laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologique de l'hôpital de Médéa, durant une période de 2 mois, du 14 Janvier au 14 Mars 2019.

II.1. Matériel

II.1.1. Matériel biologique

A. Population d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective établie sur 105 patients (104 femmes et 1 homme) atteints du cancer du sein dont l'âge varie entre 30 et 81ans, et sélectionnés après une étude de leurs comptes rendus anatomopathologiques des pièces opératoires. Les patients ont été diagnostiqués entre 2016 et 2018.

Une base de données (Excel) contenant les informations cliniques et histologiques des patients a été créée à partir des données archivées au niveau du laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologique et du service d'oncologie de l'hôpital de Médéa (Annexe VII).

II.1.2. Matériel non biologique

La réalisation de notre étude a nécessité l'utilisation d'une variété d'appareillage et de réactifs. L'ensemble du matériel est illustré dans la partie **annexe VIII**.

II.2. Méthodes

II.2.1. Réception et enregistrement

Les pièces opératoires (mastectomie et tumorectomie), sont remises au laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologique, où elles reçoivent un numéro d'enregistrement et une fiche recueillant les informations cliniques des patients. Ces pièces opératoires sont préalablement fixées. Le but de la fixation est de s'opposer à l'autolyse tissulaire et de conserver une structure la plus proche possible de la structure "in vivo". Le formol à 10 % est le fixateur le plus couramment utilisé. Il permet l'utilisation des tissus fixés pour l'immunohistochimie.

II.2.2. Etude anatomopathologique

A. Etude macroscopique

Les pièces opératoires sont découpées par l'anatomopathologiste afin d'arriver à étudier les caractéristiques de la pièce opératoire. Il est important de fournir au anatomopathologiste des

renseignements cliniques et radiologiques. Cette étude se déroule en se basant sur plusieurs aspects :

- Orientation de la pièce de tumorectomie, qui dépend des repères (fils, clips) mis par le chirurgien sur le prélèvement.
- Mesure dans les trois plans de l'espace de la taille de la pièce opératoire (largeur, longueur, diamètre).
- Analyse macroscopique de la pièce opératoire par la vue et la palpation, et décrire l'état de la pièce (dur, aspect de la peau, état du mamelon, etc).
- Etudier les caractéristiques du foyer tumoral (organisation, forme, couleur et présence d'hémorragie). Ce dernier est mesuré en 3 dimensions. Des fragments sont prélevés de différentes zones de la tumeur, et sont déposés dans des cassettes. Les cassettes confectionnés sont plongés dans du formol à 10%.

B. Phase de la déshydratation

Les cassettes sont placées dans l'appareil de déshydratation (Annexe VIII) où les échantillons vont déshydrater par passage dans 11 bains pendant 15 heures **:**

- ✓ 7 bains d'alcool à degrés croissant (70, 90,100).
- ✓ 2 bains de xylènes (Désalcoolisation)
- ✓ 2 bains de paraffine liquide

C. Phase de l'inclusion

Cette étape est manuelle et consiste à réorienter convenablement le fragment tissulaire dans le sens de la coupe dans un moule de paraffine (Annexe VIII). L'inclusion ne se fera de façon satisfaisante que si la pièce à couper ne contient ni eau ni solvant intermédiaire. Elle se fait via un appareil spécial suivant les différentes étapes :

- mettre la paraffine dans le moule métallique,
- prélever les échantillons à l'aide d'une pince à partir des cassettes
- placer les échantillons puis les fixer dans le moule métallique, contenant la paraffine, dans le sens de la coupe,
- couvrir les échantillons par la partie de la cassette qui contient le numéro de la pièce pour éviter les erreurs, et les laisser refroidir sur le côté froid de l'appareil,

Après refroidissement, on procède au démoulage, on obtient alors un bloc de paraffine contenant l'échantillon du tissu. Puis on met les blocs dans le congélateur, pour renforcer leur solidité et faciliter leur coupe.

D. Phase de la coupe

Après refroidissement des blocs, on procède au découpage grâce à un microtome (Annexe VIII). Les coupes de 3 à 5 microns d'épaisseur sont étalées dans un bain marie pour éviter leurs plissements et on les récupère avec une lame codée (le même code de celui du bloc).

Les lames préparées sont placées dans une plaque chauffante et mises dans une étuve à 100°C pendant 15 min pour les déparaffiner.

E. Phase de la coloration

Les lames obtenues sont colorées, afin de faciliter l'observation des structures cellulaires au microscope et donner une vue d'ensemble des tissus et des lésions. La coloration utilisée est une coloration de type Hématoxyline-Eosine (HE), largement utilisée en histologie. Elle correspond à l'imprégnation des cellules par deux colorants spécifiques sachant que :

- Hématoxyline est un colorant basique, il colore le noyau en bleu violet.
- l'éosine est une solution acide, qui colore le cytoplasme en rose

Les lames obtenues sont colorés manuellement suivant le protocole ci-dessous (Figure 05) :

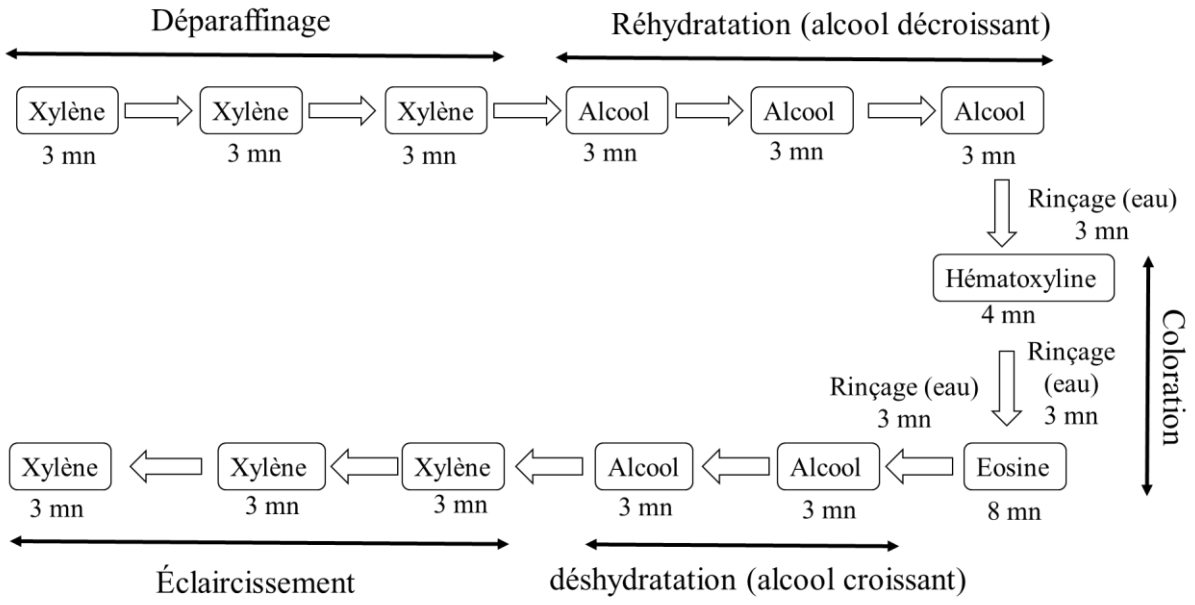


Figure 05 : Schéma explicatif des différentes étapes de la coloration.

F. Montage

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.

G. Etude microscopique

L'examen microscopique se fait par la lecture des lames issues de la coloration de routine à l'aide d'un microscope photonique.

II.2.3. Etude immunohistochimique

Les valeurs des paramètres immunohistochimiques (RE, RP, HER2 et Ki67) ont été recueillées à partir des comptes rendus des patients archivés au niveau du service d'oncologie. Ces paramètres immunohistochimiques ont été effectués dans des laboratoires spécialisés.

Chapitre III :

Résultats & Discussion

III. Résultats et discussion

III.1. Répartition des patients selon les années.

Le nombre des patients atteints du cancer du sein était en diminution progressive depuis 2016 jusqu'au 2018, avec une diminution du taux de cas de 39,05% (41 cas) en 2016 à 32,38% (34 cas) en 2017 puis à 28,57% (30 cas) en 2018 (Tableau 02 et figure 06).

Tableau 02 : Nombre de cas de patients selon les années.

Année	Effectifs
2016	41
2017	34
2018	30

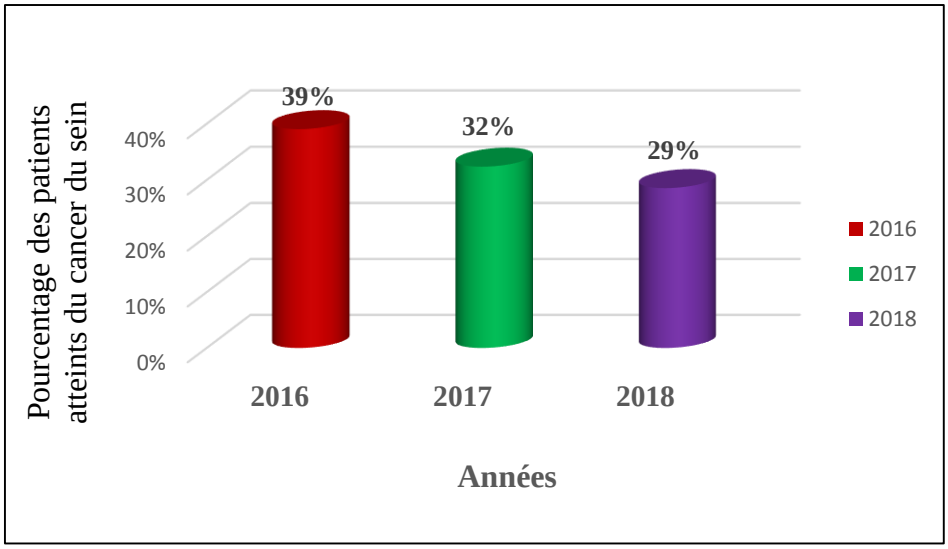


Figure 06 : Histogramme représentatif de l'évolution du cancer du sein selon les années.

Dans une étude algérienne, du service d'anatomie pathologique et de cytologie du CHU de Bejaia, portant sur les aspects anatomo-histopathologiques du cancer du sein au cours de quarte ans (2013-2016), avait montré qu'il y a une augmentation progressive du nombre de cas de cancer depuis 2013 jusqu'au 2016, avec une augmentation du taux de cas de 2,35% en 2013 à 40,60% en 2015. En 2016, une diminution des cas était enregistrée jusqu'au 34,55%. Cette diminution était due à la cessation de la réception des prélèvements par manque des produits au niveau du service **(Guedjali et Zenati, 2017)**. Selon une étude marocaine portant sur le profil

épidémiologique et clinique du cancer du sein chez la femme au CHU Mohammed VI de Marrakech, menée sur un échantillon de 219 cas durant une période de cinq ans (2005-2009), avait montré que la fréquence du cancer du sein était augmenté au cours des années avec une augmentation du nombre de cas de 11,9%, soit 26 cas en 2005 à 27%, soit 59 cas en 2009 **(Bouaalloucha, 2012)**.

III.2. Répartition des patients selon le sexe

Parmi les 105 patients atteints du cancer du sein, 104 patients étaient de sexe féminin (99.05%). Le sex-ratio était de 1homme/104femmes, soit une nette prédominance féminine (Tableau 03 et figure 07).

Tableau 03 : Nombre de cas de patients selon le sexe.

Sexe	Effectifs
Masculin	01
Féminin	104

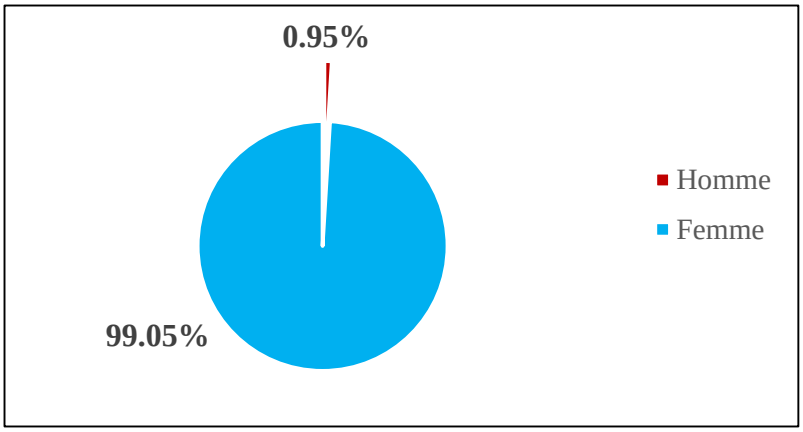


Figure 07 : Répartition des patients selon le sexe.

Les résultats obtenus corroborent avec ceux de l'étude pakistanaise portant sur 285 cas de cancer. Cette étude avait montré une prédominance féminine avec un pourcentage de 98.24% des cas **(Gulzar et *al.*, 2018)**. Une étude algérienne, du service d'oncologie, EPH les sœurs Bedj (Chlef), menée sur 43 cas, avait montré une prédominance féminine avec un sex-ratio de 1homme/42femmes, soit 97,7% **(Bouzar, 2017)**.

Les études de **Si et *al.*, 2015** et **Pathak et *al.*, 2016**, avaient montré une prédominance féminine avec un pourcentage de 99.4% et 97.3% respectivement.

La plupart des cancers du sein affectent la femme. Cette prédominance féminine peut être expliquée par le fait que les femmes sont caractérisées par la présence des hormones sexuelles (œstrogène et progestérone) en grande quantité que les hommes. L'exposition de la femme pendant toute sa vie aux œstrogènes est paradoxalement impliquée dans le développement du cancer du sein par le biais de la stimulation et de la prolifération des cellules du cancer du sein (**Health & Environment Alliance, 2008)**.

III.3. Répartition des patients selon les tranches d'âge

Nous avons effectué l'analyse de 103 patients vue l'absence des données pour deux cas. L'âge de la population étudiée varie entre 30 et 81 ans avec une moyenne d'âge de 49.44 ans. La population subdivisée selon les classes d'âge d'amplitude 10 ans (Tableau 04 et figure 08).

Tableau 04 : Nombre de patients selon les tranches d'âge

Tranches d'âge	Effectifs
[30-40[	18
[40-50[	40
[50-60[	22
[60-70[	17
> 70	6
Total	103

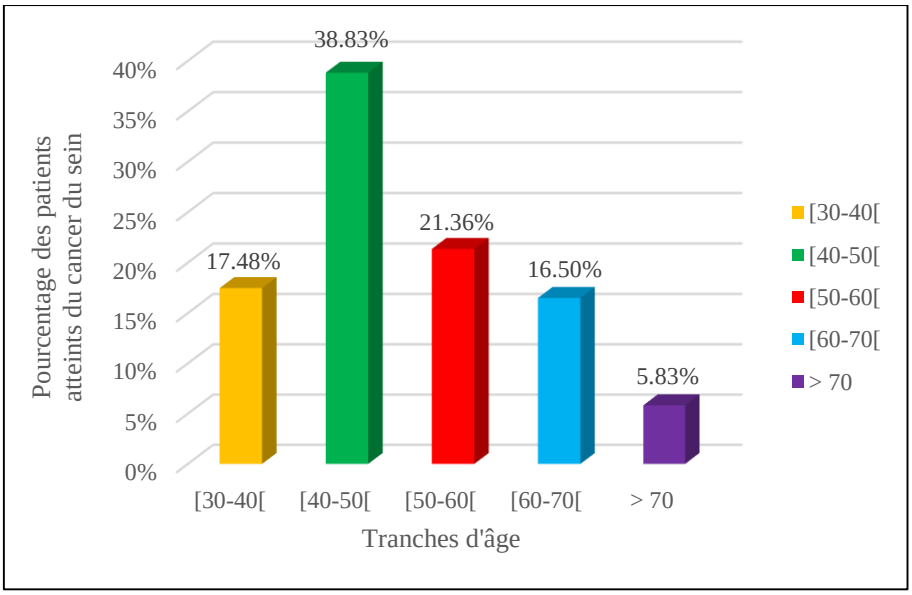


Figure 08 : Répartition des patients selon les tranches d'âge

Dans notre série, les données des trois années consécutives (2016-2018) étaient très variables et avait montré que la tranche d'âge la plus touché était entre [40-50[ans, soit 38.83%. Ces résultats sont en accord avec ceux de l'étude algérienne de **Krim et Razi** en 2017**,** portant sur 152 patients, qui avait montré que le pic d'âge était observé dans la tranche d'âge 40 à 49 ans (26,31%).

Une autre étude nigérienne en 2014 portant sur le profil histopathologique du cancer du sein dans une population africaine à propos de 261 cas, avait montré aussi que le pic d'âge était observé dans la tranche d'âge 40 à 49 ans, soit 36% **(Forae et *al*., 2014)**.

Par ailleurs, nous remarquons que l'apparition du cancer du sein augmente à partir de 30 ans, ce qui concorde avec la littérature et confirme les différents travaux qui avaient trouvé que la moyenne d'âge d'apparition du cancer du sein chez la femme jeune se situe souvent après 30 ans **(Guendouz et *al*., 2011 ; Bouzid et *al*., 2013 ; Yeo et *al*., 2014)**.

Une étude Algérienne en 2016 portant sur 110 patientes, avait montré que la tranche d'âge la plus touchée était entre [50-59] ans **(Taguida, 2016)**. Dans une autre étude marocaine en 2012 portant sur le profil épidémiologique et clinique du cancer du sein chez la femme au CHU Mohammed VI de Marrakech à propos de 219 cas, avait montré que la tranche d'âge la plus touchée est celle comprise entre 35 et 50 ans (51,2%) **(Bouaalloucha, 2012)**.

III.4. Répartition des patients selon la localisation de la tumeur

Nous avons effectué l'analyse de 102 patients vue l'absence des données pour trois cas. L'atteinte du sein droit était retrouvée dans 41.18% des cas avec une légère prédominance de l'atteinte du sein gauche (58.82%) (Tableau 05 et figure 09).

Tableau 05 : Nombre de patients selon la localisation de la tumeur

Localisation de la tumeur	Effectifs
Sein droit	42
Sein gauche	**60**
Bilatérale	**0**

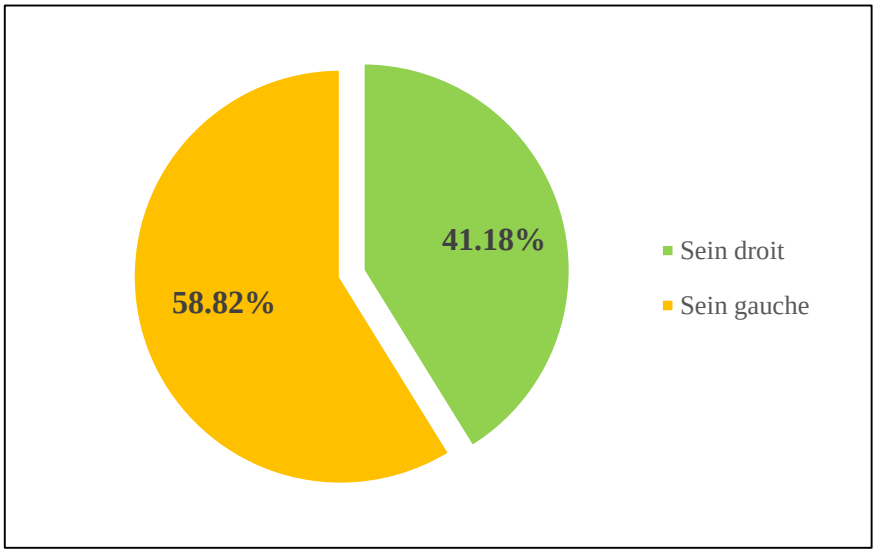


Figure 09 : Répartition des patients selon la localisation de la tumeur

Une étude marocaine portant sur 261 patientes, avait montré que l'atteinte du sein gauche était légèrement plus élevée avec un taux de 51% contre 47% pour le sein droit **(Laktib, 2017)**. De plus, une étude réalisée en Turquie en 2013 portant sur 1422 cas, avait montré que la tumeur était localisée au niveau du sein gauche dans 54,2%, et 45,8% au niveau du sein droit **(Mutlu et *al*., 2013)**.

Cependant, une autre étude portant sur 1238 cas, avait montré que 58.08% des cas, soit 719 patientes avaient le cancer du sein au niveau du sein droit , 33.2% des cas, soit 411 patientes avaient le cancer du sein au niveau du sein gauche et 8.72% des cas, soit 108 patientes avaient le cancer du sein bilatéral **(Bano et *al*., 2016)**.

III.5. Répartition des patients selon le type de prélèvement

La majorité des prélèvements étaient des pièces de mastectomie (94,29%), alors que la tumorectomie était notée dans 5,71% des cas (Tableau 06 et figure 10).

Tableau 06 : Nombre de cas de patients selon le type de prélèvement

Type de prélèvement	Effectifs
Mastectomie	99
Tumorectomie	06

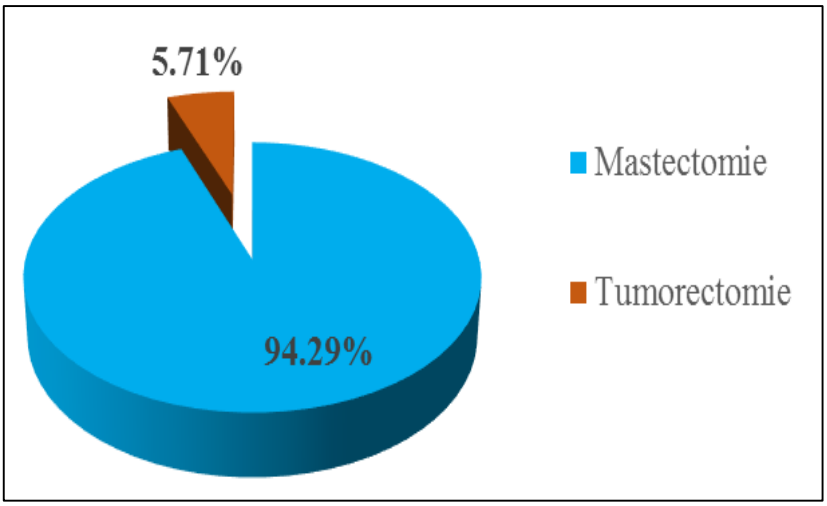


Figure 10 : Répartition des patients selon le type de prélèvement

Une étude centrafricaine portant sur une étude rétrospective du cancer du sein, menée sur 174 cas, avait retrouvé que la majorité des prélèvements était des tumorectomies (69%), suivis par les biopsies (30%), et les mastectomies ne représentaient que 1% des cas **(Balekouzou et *al*., 2016)**.

Une étude malienne portant sur 65 cas, avait retrouvé que la majorité des prélèvements étaient des mastectomies, soit 47,7% (31cas) suivis par des tumorectomies avec un pourcentage de 27,7%, soit 18 cas, suivis par d'autres types de prélèvements avec un pourcentage de 24.6% (tumorectomie + curage ganglionnaire, biopsie, mastectomie +curage ganglionnaire, curage ganglionnaire avec un pourcentage de 12.3%, 9.2%, 1.5%, 1.5% respectivement) **(Traoré, 2008)**.

Une étude soudanaise en 2014 portant sur 85 patients, avait montré que la majorité des prélèvements étaient des mastectomies, soit 88,24% (75cas), suivis par des biopsies avec un pourcentage de 11.76%, soit 10 cas **(Hamza, 2014)**.

III.6. Répartition des patients selon la taille tumorale

Les tumeurs étaient classées selon leur diamètre en trois groupes :

- ✓ **Groupe 01** : inférieur ou égal à 2 cm
- ✓ **Groupe 02** : supérieur à 2 cm et inférieur ou égal à 5 cm
- ✓ **Groupe 03** : supérieur à 5 cm.

La taille tumorale moyenne était de 3.07 cm avec des extrêmes allant de 0.6 cm à 12 cm. 60 tumeurs, soit 57,14% des cas étaient classées dans le groupe 1, 37 tumeurs, soit 35,24% des cas

étaient classées dans le groupe 2, et 8 tumeurs, soit 7,62% des cas étaient classées dans le groupe 3 (Tableau 07 et figure 11).

Tableau 07 : Nombre de cas de patients selon la taille tumorale

Taille tumorale	Effectifs
T ≤ 2cm	37
2cm < T ≤ 5cm	60
T > 5cm	08

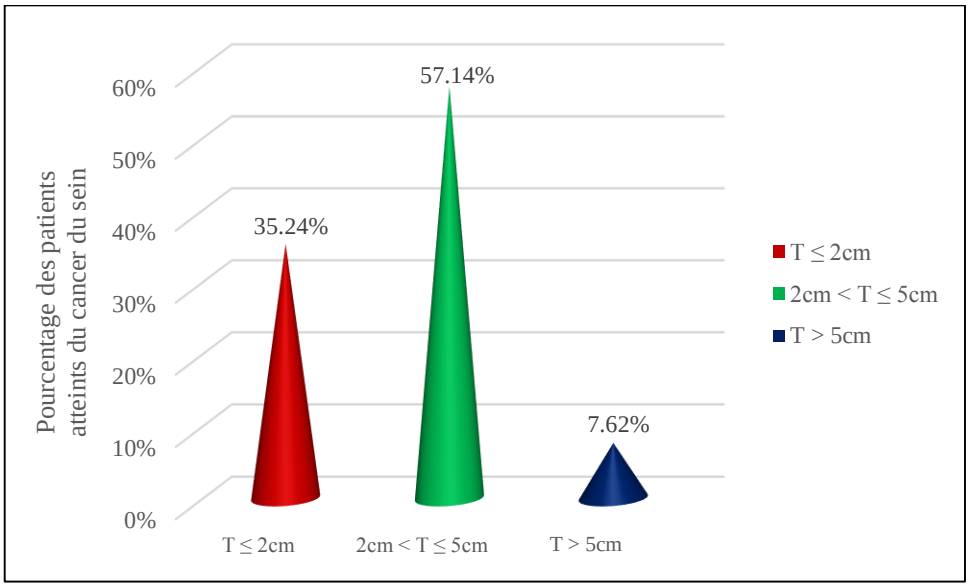


Figure 11 : Répartition des patients selon la taille tumorale

Une étude réalisée en 2017 portant sur les sous-types moléculaires des cancers du sein chez les femmes birmanes, menée sur 91 cas, avait montré que 61 patientes, soit 67% avaient une tumeur mesurant entre 2 et 5cm, 24 patientes avaient une taille tumorale supérieure à 5cm, soit 26.4% des cas et 6 patientes avec un taux de 6.6%, avaient une tumeur inférieure à 2cm **(San et *al.*, 2017)**. Une autre étude marocaine portant sur 261 cas, avait montré que 159 patientes avaient une taille tumorale mesurant entre 2 et 5cm soit un taux de 61%, 34 patientes avaient une taille tumorale inférieure à 2cm soit 13% des cas et une taille tumorale dépassant les 5cm chez 28 patientes soit un taux de 11% **(Laktib, 2017).**

Cependant, une autre étude cubaine portant sur 837 cas, avait montré que 49.20% de la population étudiée, soit 412 cas avaient une taille égale ou supérieure à 2cm, 383 patientes, soit

45.75% des cas avaient une tumeur comprise entre 2 et 5 cm et 5.01% des cas, soit 42 patientes avaient une tumeur supérieure à 5cm **(Goyanes, 2010)**.

Une étude soudanaise en 2014 portant sur 85 patients, avait montré que la majorité des patients avaient une taille tumorale supérieure à 5 cm (41patients, soit 54.4%), 23 patients, soit 30.4% des cas avaient une taille tumorale mesurant entre 2 et 5 cm et le reste des patients avaient une taille tumorale égale ou supérieure à 2cm (11 patients, 15.2%) (**Hamza, 2014)**.

III.7. Répartition des patients selon le grade SBR

78 tumeurs, soit 74.28% des cas étaient de grade II de SBR, 16 tumeurs étaient de grade III de SBR et 11 cas étaient de grade I de SBR (Tableau 08 et figure 12).

Tableau 08 : Nombre de cas de patients selon le grade SBR

Grade SBR	Effectifs
Grade I	11
Grade II	78
Grade III	16

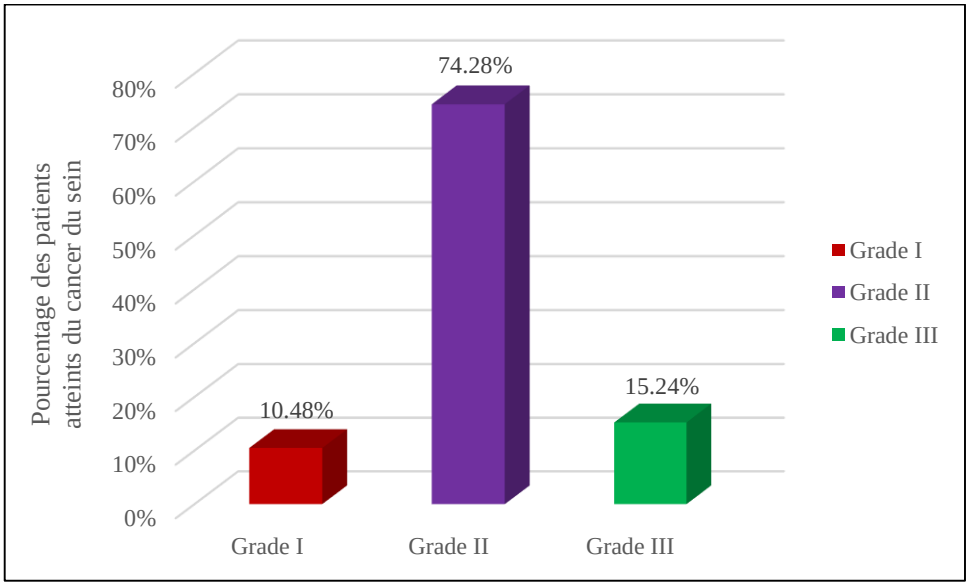


Figure 12 : Répartition des patients selon le grade SBR

Plusieurs études avaient montré que le grae II de SBR était le grade dominant **(Henouda et *al*., 2015; Elkablawy et *al*., 2016; Emmanuel et *al*., 2017)**. Une étude réalisée au Népal portant sur l'évaluation histopathologique du cancer du sein, menée sur112 patients, avait montré que les tumeurs de grade II étaient les plus fréquentes avec 76,79 % des cas, soit 86 patients, suivies des tumeurs de grade I (12,50 % des cas, soit 14 patients) et de grade III (10,71 % des cas, soit 12 patients) **(Pathak et *al*., 2016)**. Une étude marocaine portant sur la classification moléculaire du cancer du sein au Maroc, menée sur 335 cas, avait montré que le grade II était le grade dominant avec un pourcentage de 55.3%, soit 185 patientes, suivi de grade III avec un pourcentage de 30.4%, soit 102 patientes et le grade I avec un pourcentage de 14.3%, soit 48 patientes **(Fouad, 2012)**.

Une étude algérienne portant sur l'étude histopathologique des cancers mammaires dans l'ouest Algérien, menée sur 81 cas, avait montré que le grade III était plus fréquent avec un pourcentage de 70%, suivi de grade II dans 20% des cas et le grade I avec un taux de 10% **(Tahari et *al*., 2009)**.

III.8. Répartition des patients selon le type histologique

Le carcinome canalaire infiltrant était le type histologique le plus fréquent (87 cas, 82.86 %), suivi par le carcinome lobulaire infiltrant (7 cas, 6,67%) (Tableau 09, Figures 13 et 14). Une composante in situ était retrouvé dans 72 cas, soit 68.57% des cas.

Tableau 09 : La répartition des patients selon le type histologique

Type histologique	Effectifs
Carcinome canalaire infiltrant	87
Carcinome lobulaire infiltrant	7
Carcinome métaplasique	2
Carcinome à différenciation neuro-endocrine	2
Carcinome apocrine	1
Carcinome mucineux	1
Carcinome cribiforme	1
Carcinome papillaire	1
CCI+Carcinome métaplasique	1
CCI + CLI + carcinome mucineux + carcinome neuro-endocrine	1
CLI + Carcinome mucineux	1

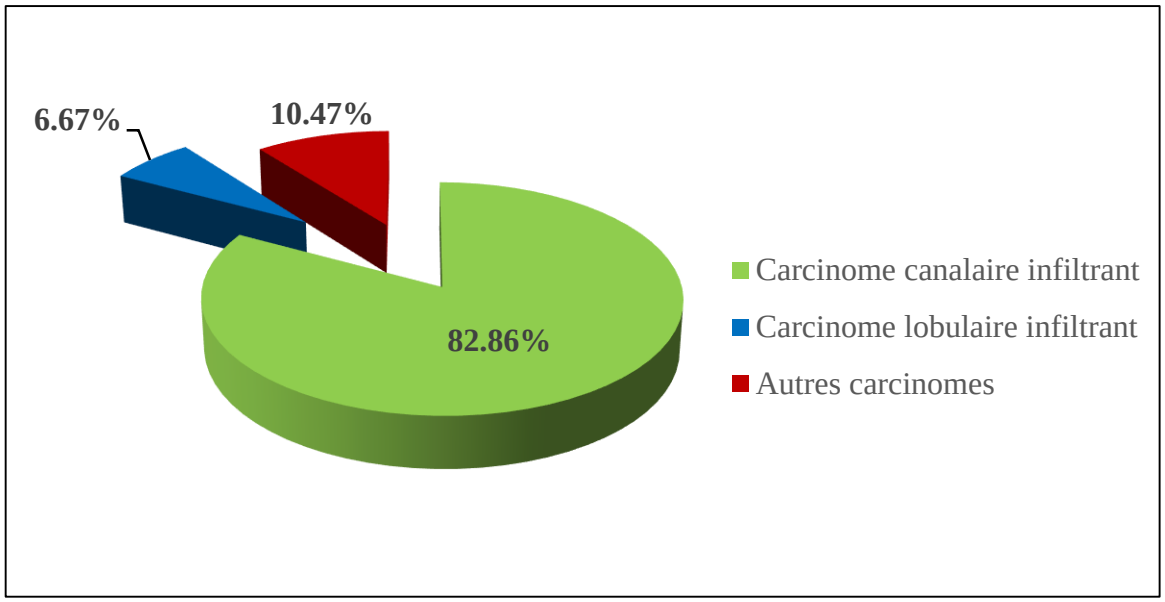


Figure 13 : Répartition des patients selon le type histologique

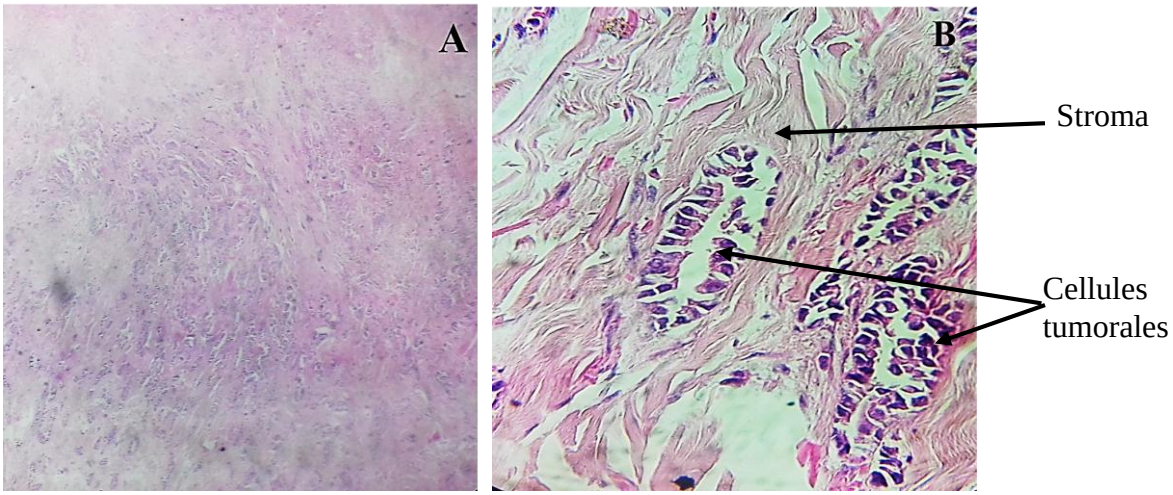


Figure 14 : Différents types histologiques : carcinome canalaire infiltrant (A) (G X200), carcinome lobulaire infiltrant (B) (G X400)

Une étude marocaine portant sur 280 patientes, avait montré que le carcinome canalaire infiltrant était prédominant avec un taux de 75%, suivi du carcinome lobulaire infiltrant avec un taux de14%. Les autres types histologiques étaient retrouvés avec un taux de 11% **(Derouache et *al*., 2016)**. D'après l'étude malienne portant sur 80 patientes, 81,25% des cas, soit 65 patientes avaient un carcinome canalaire infiltrant suivi du carcinome inflammatoire dans 10% des cas, soit 8 patientes et 8.75% des cas, soit 7 patientes avaient d'autres types histologiques **(Bissan, 2007)**.

D'autres études avaient également retrouvé que le carcinome canalaire infiltrant était le carcinome le plus fréquent **(Ebughe et *al.*, 2013 ; San et *al.*, 2017 ; Gulzar et *al.*, 2018 ; Charati et *al.*, 2018)**.

III.9. Répartition des patients selon l'envahissement ganglionnaire

Le principal caractère pris en compte pour prédire l'agressivité et l'évolution d'un cancer est l'envahissement ganglionnaire locorégionale, et qui constitue le mode métastasique le plus fréquent. Le stade N a été évalué chez la plupart de nos patients sauf deux cas où le curage n'était pas fait. L'envahissement ganglionnaire était retrouvé dans 74 cas, soit 71,84% alors que le curage ganglionnaire était non métastatique chez 29 cas, soit 28,16% des cas (Tableau 10 et Figure 15)

Tableau 10 : Nombre des cas de patients selon l'envahissement ganglionnaire.

Statut ganglionnaire	Effectifs
N^+	74
N^-	29

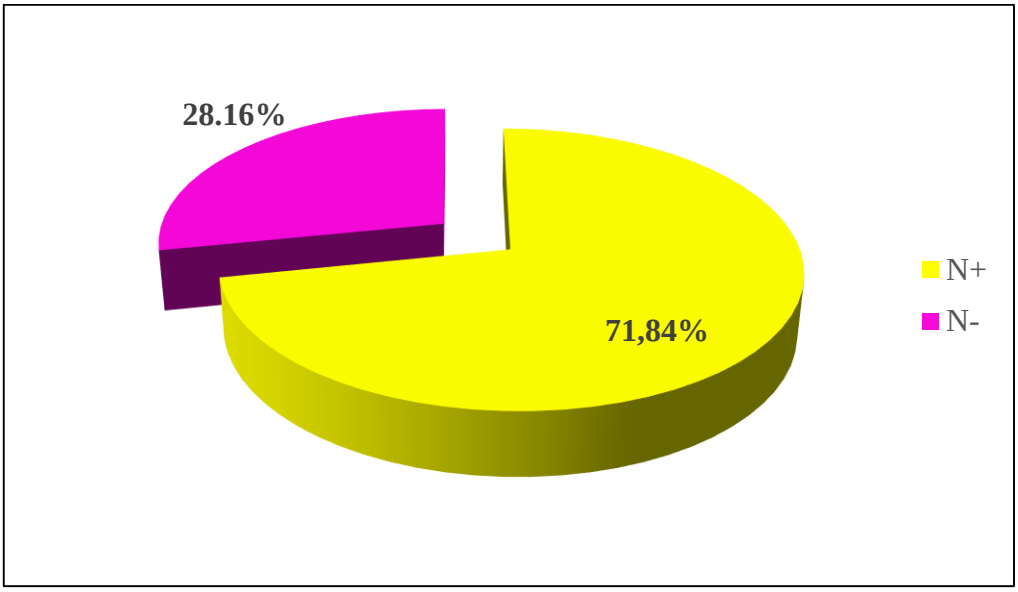


Figure 15 : Répartition des patients selon l'envahissement ganglionnaire.

Conformément aux données de la littérature, l'envahissement ganglionnaire dans notre série était trouvé dans la majorité des cas (74 cas), soit 71,84%. Une étude iranienne en 2016 portant sur 260 cas, avait montré que 64% des cas, soit 155 patientes avaient des ganglions atteints, 36% des cas, soit 87 patientes avaient des ganglions négatifs et 18 cas avec un statut ganglionnaire non déterminé **(Madani et *al.*, 2016)**. Une autre étude algérienne réalisée en 2007, portant sur l'étude histopathologique et immunohistochimique des cancers mammaires, menée sur 50 cas, avait montré que 80% des ganglions, soit 42 cas avaient des métastases ganglionnaires **(Tahari, 2007)**.

Nos résultats sont aussi soutenus par d'autres travaux, tels que ceux de **Henouda et *al*., 2015 ; Fayanju et *al*., 2015 ; Soliman et Yussif. 2016** , avaient trouvé que la majorité des ganglions étaient envahis avec un pourcentage de 58.5%, 57% et 75.7% respectivement.

Une étude marocaine portant sur 261 patientes, avait montré que 95 patientes avaient un envahissement ganglionnaire, soit un taux de 36% contre 109, soit 42% patientes avaient des ganglions négatifs et 57 patientes, soit 22% des cas avaient un statut ganglionnaire non précis **(Laktib, 2017)**.

III.10. Répartition des patients selon les emboles vasculaires

La majorité de patients (80 cas) avaient présenté des emboles vasculaires, soit 76.19%, tandis que 25 patients, soit 23.81% des cas n'avaient pas présenté des emboles vasculaires (Tableau 11).

Tableau 11 : Nombre de cas de patients selon les emboles vasculaires

	Effectifs	**%**
Présence	80	76.19
Absence	25	23.81

Les résultats obtenus corroborent avec ceux de l'étude Saoudienne portant sur l'expression de Ki67 dans le cancer du sein : corrélation avec les marqueurs pronostiques et les paramètres clinico-pathologiques, menée sur 115 cas, qui avait montré que 62.5% des cas, soit 70 patients avaient des emboles vasculaires et 30% des cas, soit 45 patients n'avaient pas des emboles

vasculaires **(Elkablawy et *al.*, 2016)**. Une autre étude portant sur le rôle prédictif de la taille tumorale dans le cancer du sein avec l'atteinte des ganglions lymphatiques axillaires, menée sur 789 cas, avait montré que 61.4% des patients avaient présenté des emboles vasculaires et 38.6% des cas n'avaient pas des emboles vasculaires **(Orang et *al.*, 2013)**.

Cependant, une étude marocaine réalisée en 2016, portant sur le cancer du sein localement avancé, menée sur 60 cas, avait montré que la majorité des cas (32 cas), soit 53.3% n'avaient pas des emboles vasculaires et 32 cas, soit 46.7% avaient présenté des emboles vasculaires **(Lakhrissi, 2016).**

III.11. Répartition des patients selon l'expression des récepteurs d'œstrogène (RE)

Nous avons effectué l'analyse de 73 cas vue l'absence des données pour 32 cas. Sur les 73 cas analysés, 57 patients, soit 78,08% avaient présenté un RE^{+}et 16 patients, soit 21,92% avaient présenté un RE^{-} (Tableau 12 et figure 16).

Tableau 12 : Nombre de cas des patients selon l'expression de RE

Expression de RE	Effectifs
RE^{+}	57
RE^{-}	16
Total	73

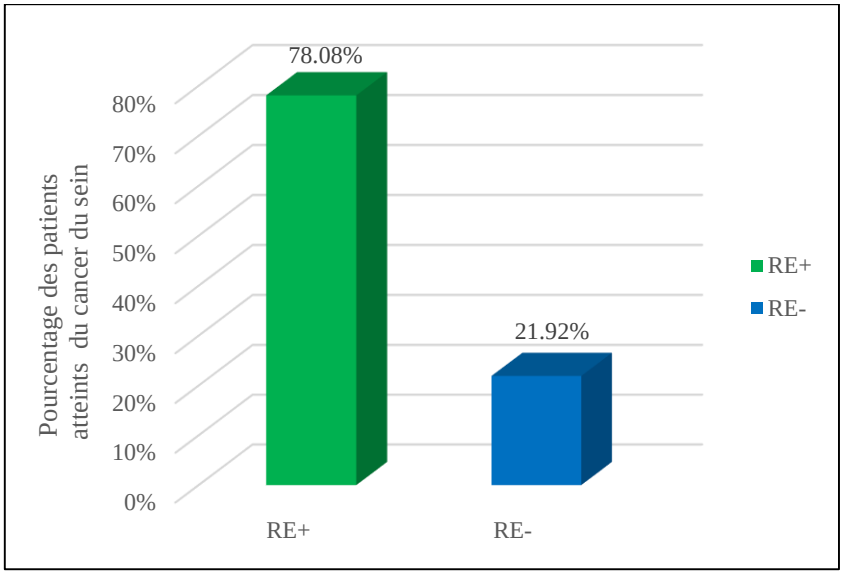


Figure 16 : Répartition des patients en fonction des récepteurs d'œstrogène

Ces résultats sont en accord avec ceux de l'étude iranienne réalisée en 2018 sur la comparaison de caractéristiques pathologiques de cancer du sein chez les jeunes femmes et les femmes âgées, menée sur 681 patientes. Cette étude avait montré que 73% des cas, soit 384 patientes avaient le RE^+, 27% des cas, soit 142 patientes avaient le RE^- et 155 patientes avaient un statut de RE inconnu **(Charati et *al.*, 2018)**. Une autre étude égyptienne portant sur le Ki-67 comme marqueur pronostique selon le sous-type moléculaire du cancer du sein, menée sur 107 cas, avait montré que les RE étaient positifs dans 53.3% des cas, soit 57 patients et négatifs dans 46.7% des cas, soit 50 cas **(Soliman et Yussif, 2016)**.

III.12. Répartition des patients selon l'expression des récepteurs de la progestérone (RP)

Nous avons effectué l'analyse de 75 cas vue l'absence des données pour 30 cas. Sur les 75 cas analysés, 57 patients, soit 76% avaient présenté un RP^+et 16 patients, soit 24% avaient présenté un RP^- (Tableau 13 et figure 17).

Tableau 13 : Nombre de cas de patients selon l'expression de RP

Expression de RP	Effectifs
RP^+	57
RP^-	18
Total	75

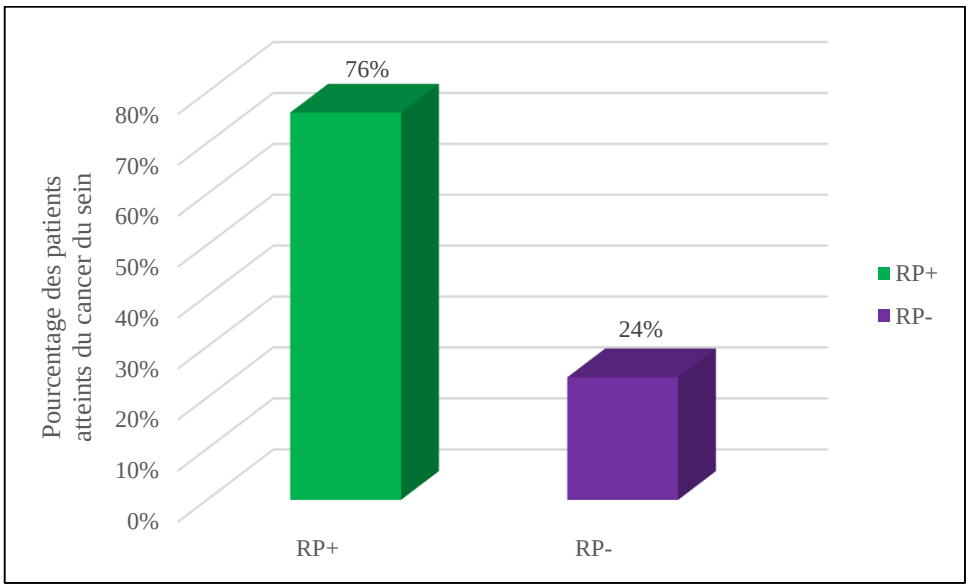


Figure 17 : Répartition des patients selon l'expression des récepteurs de la progestérone

Ces résultats concordent avec ceux de l'étude marocaine portant sur 75 cas, qui avait montré que 70.7% des cas, soit 53 patients avaient un RP^+et 29.3% des cas, soit 22 patients avaient un RP^-**(Albert, 2011)**. Une étude algérienne portant sur le cancer du sein chez les jeunes femmes algériennes de l'Est à propos de 135 cas, avait montré que 56.3% des cas avaient un RP^+et 43.7% des cas avaient un RP^-**(Henouda et *al.*, 2015)**.

III.13. Répartition des patients selon l'expression des récepteurs hormonaux (RE+RP)

La recherche de l'expression des récepteurs hormonaux (RH) a été réalisée chez 75 patients vue l'absence des données pour 30 cas. Les récepteurs hormonaux dans notre série étaient positifs dans 84% des cas, soit 63 patients et négatifs dans 16%, soit 12 patients. (Tableau 14 et figure 18).

Tableau 14 : Nombre de cas des patients selon l'expression des RH

Expression de RH (RE+RP)	Effectifs
$RH^+(RE^+ + RP^+)$	63
$RH^-(RE^- + RP^-)$	12
Total	75

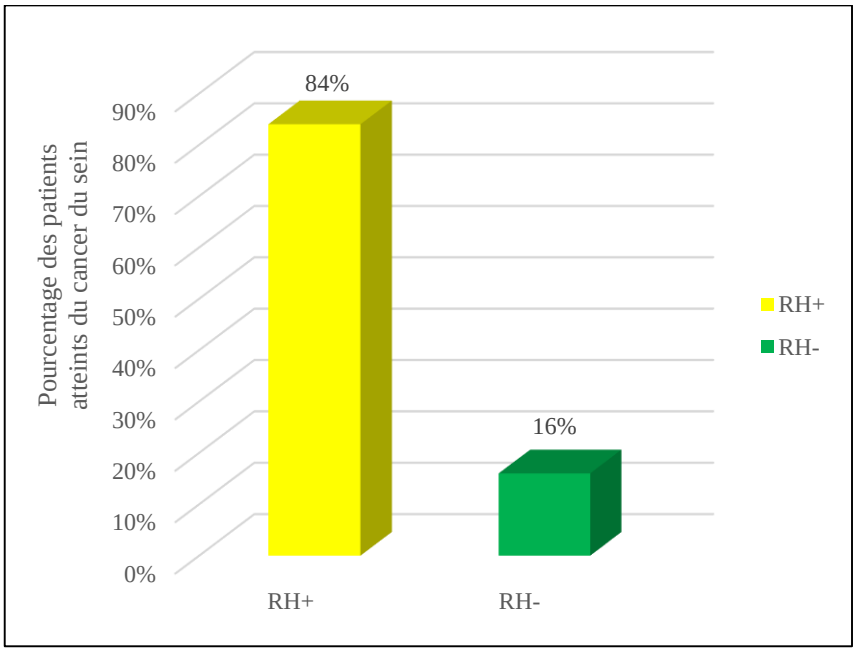


Figure 18 : Répartition des patients selon les récepteurs hormonaux

Une étude marocaine réalisée en 2016, portant sur le cancer du sein localement avancé, menée sur 60 cas, avait montré que la majorité des cas (32 cas), soit 63.3% avaient RH^+et 22 cas, soit 36.7% avaient RH^-**(Lakhrissi, 2016)**. Une étude algérienne portant sur l'étude des facteurs de risques du cancer du sein féminin dans la wilaya d'Oran, menée sur 305 cas, avait montré que 69% des cas, soit 210 patientes avaient des RH^+, 28.5% des cas, soit 87 patientes avaient des RH^-et 2.5% des cas, soit 8 patientes avaient un statut hormonal non déterminé **(Nait Behloul, 2018)**.

III.14. Répartition des patients selon le statut HER2

Nous avons effectué l'analyse de 75 cas vue l'absence des données pour 30 cas. Plus de deux tiers, soit 82.67% des patients avaient des scores 0 et 1+ (statut HER2 négatif). Les cas scorés à 2+ nécessitent une étude en hybridation in situ (Sish), Parmi les 4 cas scorés à 2+, un cas était $HER2^+$, un cas était $HER2^-$et deux cas n'étaient pas précisé sur leur fiche (Tableau 15 et figure 19).

Tableau 15 : Nombre de cas de patients selon le statut HER2

Score	Effectifs
0	48
1+	14
2+	4
3+	9
Total	75

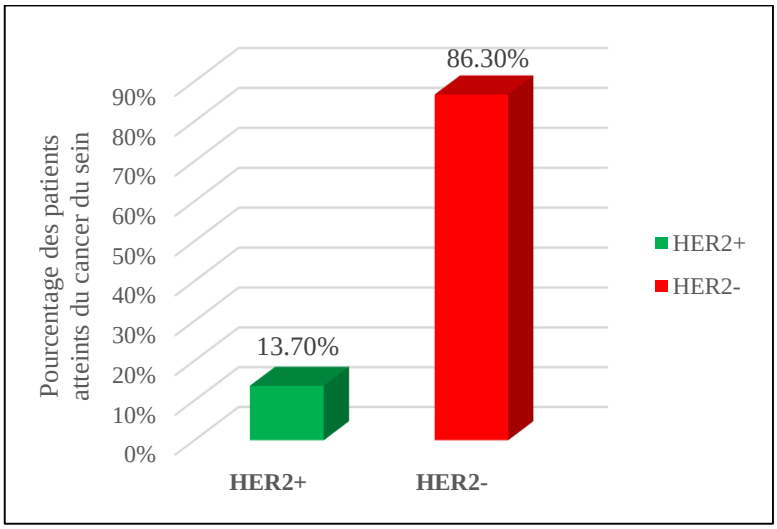


Figure 19 : Répartition des patients selon le statut HER2

Une étude algérienne portant sur l'étude de profil d'expression de la protéine HER2 dans 50 cas de cancers mammaires dans la wilaya d'Oran, avait montré que 70% des cas, soit 35 patients avaient des scores 0 ou 1+ à l'IHC **(Medjdoub et *al.*, 2009)**.

Dans une autre étude, la proportion des patients surexprimant la protéine HER2 (score 3+) était estimée à 12 % **(Dendukuri et Brophy, 2006)**, ce qui concorde avec les résultats de notre étude. Concernant le score 2+, 5.33% des cas avaient un score 2+, ce résultat concorde avec les résultats de l'étude de **Medjdoub et *al*** en 2009, qui avait trouvé que, 4% des cas avaient un score 2+.

86.30% des patients, soit 63 cas avaient un statut $HER2^{-}$et 13.70% des patients, soit 10 cas avaient un statut $HER2^{+}$. Ce résultat concorde avec les résultats de **Kawajiri et *al*** en 2013, qui avait trouvé que 76.7% des patients avaient un statut $HER2^{-}$. .

III.15. Répartition des patients selon le Ki67

Nous avons effectué l'analyse de 62 cas vue l'absence des données pour 43 cas. Dans notre étude, 38.71%, soit 24 cas avaient présenté un Ki67 < 20% et 61.29%, soit 38 cas avaient présenté un Ki67 ≥ 20% (Tableau 16 et figure 20).

Tableau 16 : Nombre de cas de patients selon le Ki67

Ki67	Effectifs
< 20%	24
≥ 20%	38
Total	62

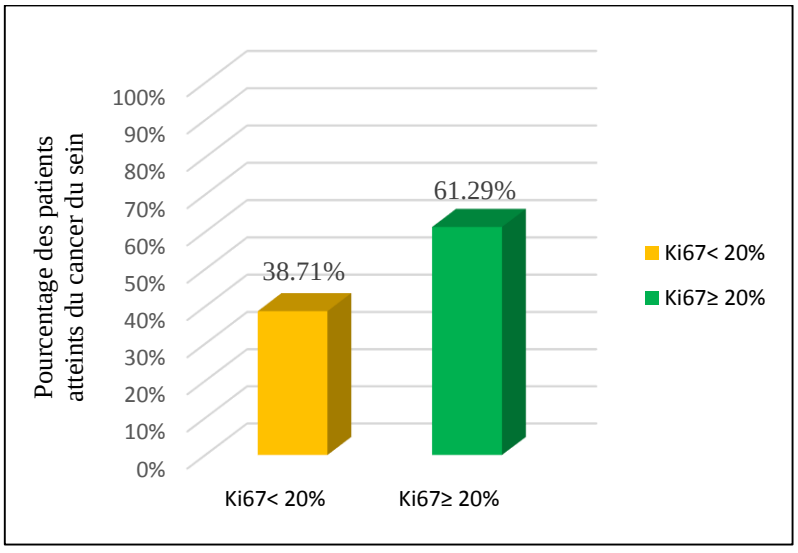


Figure 20 : Répartition des patients selon le Ki67

Ces résultats corroborent avec ceux de l'étude d'Aaltonen et ses collaborateurs en 2008, menée sur 1348 cas, qui avait montré que 64.6% des cas, soit 871 patientes avaient présenté un Ki67 < 20%, 32.2% des cas, soit 434 patientes avaient présenté un Ki67 ≥ 20% et 3.2% des cas, soit 43 patientes avaient un Ki67 non déterminé **(Aaltonen et *al.*, 2008)**. De plus, une étude iranienne portant sur la corrélation entre Ki67 et les autres facteurs pronostiques dans le cancer du sein, menée sur 260 cas, avait montré que 55.4%, soit 144 cas avaient présenté un Ki67 < 20% et 44.6%, soit 116 cas avaient présenté un Ki67 ≥ 20% **(Madani et *al.*, 2016)**.

III.16. Répartition des patients selon la classification moléculaire

Nous avons effectué l'analyse de 62 cas vue l'absence des données pour 43 cas. La répartition des tumeurs selon la classification moléculaire avait montré que le profil luminal B était le profil légèrement dominant, avec 45.17% (28 cas), le profil luminal A était retrouvé chez 35.48% des cas (22 cas), le profil triple négative (TN) était retrouvé chez 17.74% des cas (11 cas) alors que le HER2 surexprimé était retrouvé dans un seul cas (Tableau 17 et figure 21).

Tableau 17 : Nombre de cas de patients selon le sous-type moléculaire

Sous-type moléculaire	Effectifs
Luminal A	22
Luminal B	28
HER2 surexprimé	11
Triple négatif	1
Total	62

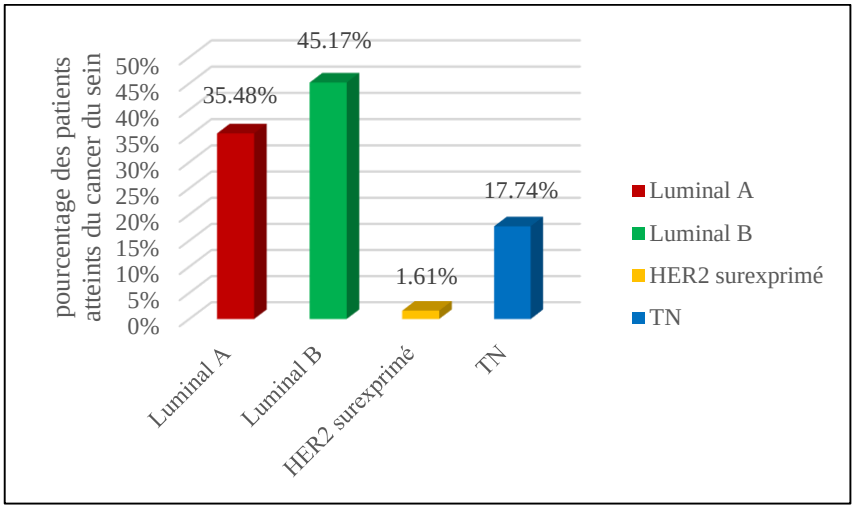


Figure 21 : Répartition des patients selon la classification moléculaire

Une étude chinoise portant sur le profil épidémiologique et clinico-pathologique du cancer du sein chez les patientes chinoises entre 1993 et 2013, menée sur 4968 cas, avait montré que le profil luminal B était le sous-type moléculaire dominant avec un pourcentage de 51.5%, suivi du profil luminal A, HER2 surexprimé et le profil triple négatif avec des pourcentages de 19%, 15.1% et 14.4% respectivement **(Si et *al*., 2015)**. Une étude pakistanaise en 2018 portant sur 285 cas, avait montré une prédominance du profil luminal B avec un pourcentage de 48.77%, suivi du profil luminal A, HER2 surexprimé et le profil triple négatif avec des pourcentages de 21.05%, 18.94% et 11.23% respectivement **(Gulzar et *al*., 2018)**.

Une étude indonésienne portant sur 247 cas, avait montré que le profil luminal A avait présenté 41.3% des cas, soit 102 patientes **(Setyawati et *al*., 2018)**. Une autre étude réalisée en Turquie portant sur 117 cas, avait montré que 43% des cas, avaient le profil luminal A **(Tanriverdi et *al*., 2014)**. Dans notre étude, le profil HER2 surexprimé était retrouvé dans 1.61% des cas, alors que dans une étude algérienne portant sur l'étude des facteurs de risques du cancer du sein féminin dans la wilaya d'Oran, menée sur 305 cas, avait montré que ce profil avait présenté 39.3% des cas **(Nait Behloul, 2018)**.

Conclusion et perspective

Conclusion et perspective

Le cancer du sein est une tumeur maligne qui peut se développer à partir de différents types de cellules mammaires. Les tumeurs malignes les plus fréquentes sont les adénocarcinomes canalaires ou lobulaires avec des formes invasives ou non-invasives. Il représente la première cause de mortalité par cancer chez la femme et il se caractérise par son extrême fréquence, réalisant un véritable problème de santé publique.

En Algérie, le cancer du sein est classé en première position des cancers les plus fréquents. Selon les statistiques de l'institut national de santé publique en 2015, le cancer du sein est en nette augmentation depuis plus de 20 ans dont 11 000 nouveaux cas sont estimés par année chez la femme.

Bien que de nombreux gènes et protéines aient été étudiés dans le cancer du sein, actuellement seuls les récepteurs aux estrogènes RE, les récepteurs à la progestérone RP et l'oncoprotéine HER2 sont pris en compte pour le choix thérapeutique. La classification et la compréhension de la carcinogenèse mammaire ont progressé grâce aux analyses des profils d'expression transcriptomique des carcinomes infiltrants du sein.

Cette étude a portée sur une population de 105 patients consultés au niveau de l'établissement public à Médéa. La population était répartie entre 104 femmes (99.05 %) et 1 homme (0.95 %), ce qui a suggéré l'importance des hormones sexuelles dans le développement du cancer du sein. L'âge de ces patients était compris entre 30 et 81 ans, avec une moyenne d'âge de 49.44 ans, et la tranche d'âge la plus touché était de [40-50[ans (60%).

Il ressort de cette étude que le carcinome canalaire infiltrant était le type histologique le plus fréquent avec une prédominance du grade II de SBR. La majorité des tumeurs (57,14% des cas) avaient une taille tumorale mesurant entre 2 et 5cm, avec présence d'envahissement ganglionnaire dans 71,84% des cas. De plus, la répartition des tumeurs selon la classification moléculaire avait montré que 45.17% des tumeurs étaient de profil luminal B.

Dans notre étude nous avons effectué une étude rétrospective seulement. Donc, il serait intéressant de faire une étude statistique afin de mieux caractériser la population.

L'amélioration du pronostic de cette maladie chez la femme ne peut être obtenue que par la possibilité de poser son diagnostic au stade le plus précoce. Donc, avec une détection précoce et un traitement adéquat, les chances de guérison sont grandes pour le cancer du sein.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

Aalipour E, Jangholi E. Prognosis and Predictive Factors Related to Breast Cancer. Galen Medical Journal. 2016; 5(2):45-48.

Aaltonen K, Amini R M, Landberg G, Eerola H, Aittomäki K, Heikkilä P, Blomqvist C. Cyclin D1 expression is associated with poor prognostic features in estrogen receptor positive breast cancer. Breast cancer research and treatment. 2009; 113(1), 75-82.

Aboutajdine F. Classification moléculaire du cancer du sein infiltrant : Etude rétrospective de 100 cas. Universite Mohammed V – RABAT. 2016.

Abu Naser S S, Bastami B G. A Proposed Rule Based System for Breasts Cancer Diagnosis. World Wide Journal of Multidisciplinary Research and Development. 2016; 2(5): 27-33.

Aissani B, Hamri S. Analyse et appréciation du pourcentage et distribution de cellules lymphoïdes dans le stroma du cancer du sein masculine. Université de saad dahlab blida-1. 2018.

Albert H. Epissage alternatif des phosphatases CDC25 dans le cancer du sein : expression des différents variants dans des modèles cellulaires et tissulaires de cancer mammaire et régulation en conditions de stress génotoxique. Université paul verlaine – metz. 2011.

Angahar LT. An overview of breast cancer epidemiology, risk factors, pathophysiology, and cancer risks reduction. MOJ Biol Med. 2017; 1(4):92–96.

Anjum F, Razvi N, Maqbool A, Jahan N. A review of breast cancer risk factors. Universal Journal of Pharmaceutical Research. 2017.

Aquatias S, Arnal J F, Rivière D, Bilard J, Callède J P, Casillas J M, Choquet M, Courteix D, Duclos M, Duché P, Guezennec C Y, Mignon P, Oppert J M, Vuillemin A. Activité physique: Contextes et effets sur la santé. Inserm. 2008.

Asselain B, Barlow W, Bartlett J, Bergh J, Bergsten-Nordström E, Bliss J, Bradley R. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-

analysis of individual patient data from ten randomised trials. The Lancet Oncology. 2018; 19(1), 27-39.

Badid N. Stress oxydatif et profil nutritionnel chez une population de femmes atteintes de cancer du sein dans la region de TLEMCEN. Université abou bekr belkaid Tlemcen. 2012.

Baldi I, Bard D, Benhamou S, Benichou J, Bernier M O, Bouchot O, Ceraline J, Charafe-Jauffret E, Clavel J, Clavel-Chapelon F, Vathaire F, Gerber M, Gilg soit ilg A, Guenel P, Guillouzo A, Hainaut P, Jaurand M C, Jougla E, Launoy G, Laurier D, Lévi Y, Maynadie M, Momas I, Pairon J C, Paris C, Parmentier C, Sanson M, Savouret J F, Stücker I, Thonneau P, Walschaerts M. Cancer et environnement. Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM). 2008.

Balekouzou A, Yin P, Pamatika C M, Bishwajit G, Nambei S W, Djeintote M, Ouansaba B E, Shu C, Yin M, Fu Z, Qing T, Yan M, Chen Y, Li H, Xu Z, Koffi B. Epidemiology of breast cancer: retrospective study in the Central African Republic. BMC Public Health. 2016; 16(1), 1230.

Bano R, Ismail M, Nadeem A, Khan M H, Rashid H. Potential risk factors for breast cancer in Pakistani women. Asian Pac J Cancer Prev. 2016; 17(9), 4307-4312.

Berroukche A, Kadari K, Bendahmane M, Kandouci B A, Boudou F, Dellaoui H, Lansari W, Zerarki I. Breast Cancer in Women Aged more than 30 Years in Western. Acta Scientific Pharmaceutical Sciences. 2018 ; 64-69.

Biganzoli L. Prognostic and Predictive Factors. Cancer Treatment and Research. 2009.

Bissan M. Cancer du sein : aspects cliniques et therapeutiques dans le service de chirurgie « a » du chu du point g. université de Bamako. 2007.

Bouaalloucha S. Le profil épidémiologique et clinique du cancer du sein chez la femme au CHU Mohammed VI de Marrakech. Faculte de Medecine et de Pharmacie. 2012.

Bouzar M. La fréquence de cancer du sein chez les patients consultants au niveau de service d'oncologie, EPH les sœurs Bedj (Chlef). Université Abdelhamid Ibn Badis de Mostaganem. 2017.

Bouzid N, Lahmar R, Tebra S, Bouaouina N. Cancer du sein chez la femme jeune de moins de 35 ans en Tunisie : étude rétrospective àpropos de 124 cas. Gynécologie Obstétrique & Fertilité. 2013; 41:356–360.

Charati YR, Hajian-Tilaki K, Sharbatdaran M. Comparison of pathologic characteristics of breast cancer in younger and older women. Caspian journal of internal medicine. 2018; 10(1), 42.

Christelle C C. Activité PPARγ-indépendante des ligands de PPARγ : une piste pour le traitement des cancers du sein ?. Ecole Doctorale BioSE (Biologie-Santé-Environnement), université de lorraine. 2013.

Clark B Z, Farrugia D J, Landmann A, Diego E J, Dabbs D J, Puhalla S L, Jankowitz R C, Brufsky A M, Ahrendt G M, McAuliffe P F, Bhargava R. Prognostic Significance of Modified Residual Disease in Breast and Nodes (mRDBN) Algorithm After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. Am J Clin Pathol. 2018; (149):332-343.

Dendukuri N, Brophy J. testing for HER2 positive breast cancer: a cost-effectiveness analysis. Montréal, Qc: McGill University Health Centre (MUHC). 2006.

Derouache N H, Dib N, Hachim A. Etude déscriptive et rétrospective de cas de cancer du sein» Prise en charge au niveau du service de la gynécologie obstétrique du CHU de Tlemcen de 2014 – 2016. Université Abou Bakr Belkaid– Tlemcen Faculté de Médecine.2016.

Dhillon P K. Breast cancer fact sheet. Mortality. 2009; 11(12.5), 10-8.

Dowsett M, Dunbier A k. Emerging Biomarkers and New Understanding of Traditional Markers in Personalized Therapy for Breast Cancer. American Association for Cancer Research. 2008; 14(24).

Dufour R. Différentes approches de l'optimisation du traitement du cancer du sein de phénotype" basal like" triple négatif par un anti-PARP: contournement des protéines" Multidrug Resistance" et traitement combiné radiothérapie/chimiothérapie. Spécialité Doctoral dissertation, Université d'Auvergne-Clermont-Ferrand I. 2016.

Ebughe G A, Ugare G U, Nnoli M A, Bassey I A, Nwagbara V J, Udosen J E, Omoronyia O E, Chukwuegbo C C, Ugbem T I, Omotoso A J, Okokon E. Histological type and tumour grade in

Nigerian breast cancer: Relationship to menarche, family history of breast cancer, parity, age at first birth, and age at menopause. IOSR Journal of Dental and Medical Sciences. 2013; 58-63.

Ekholm M. Prognostic and Predictive Markers in Primary Breast Cancer-Quality Assurance and Long-term Effects of Adjuvant tamoxifen Treatment. Doctoral dissertation, Lund University. 2018.

Elkablawy M A, Albasri A M, Mohammed R A, Hussainy A S, Nouh M M, Alhujaily A S. Ki67 expression in breast cancer: Correlation with prognostic markers and clinicopathological parameters in Saudi patients. Saudi medical journal. 2016 ; 37(2), 137.

Emmanuel I, Mandong B M, Kwaghe B V, Yakubu D. Estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor-2 status of breast cancers in women visiting the Jos University Teaching Hospital. Annals of Nigerian Medicine. 2017; 11(1), 22.

Eom Y H, Kim H S, Lee A, Song B J, Chae B J. BCL2 as a subtype-specific prognostic marker for breast cancer. Journal of breast cancer. 2016;19(3), 252-260.

Facteurs qui influencent le risque de cancer du sein - Facteurs établis et émergents. 2008. Health & Environment Alliance

Fayanju O M, Nwaogu I, Jeffe D B, Margenthaler J A. Pathological complete response in breast cancer patients following neoadjuvant chemotherapy at a Comprehensive Cancer Center: The natural history of an elusive prognosticator. Molecular and clinical oncology. 2015; 3(4), 775-780.

Fernández A G, Barco I, Fraile M, Lain J M, Carmona A, Gonzalez S, Pessarrodona A, Giménez N, García-Font M. Factors predictive ofmortality in a cohort ofwomen surgically treated for breast cancer from 1997 to 2014. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2016 ; 134(2): 212-216.

Fitzgibbons P L, Page D L, Weaver D, Thor A D, Allred D C, Clark G M, Ruby S G, O'Malley F, Simpson J F, Connolly J L, Hayes D F, Edge S B, Lichter A, Schnitt S J. Prognostic factors in breast cancer: College of American Pathologists consensus statement 1999. Archives of pathology & laboratory medicine. 2000; 124(7), 966-978.

Forae G D, Nwackokor F N, Igbe A P. Histopathological profile of breast cancer in an African population. Annals of medical and health sciences research. 2014; 4(3), 369-373.

Fouad A, Yousra A, Kaoutar Z, Omar E M, Afaf , Sanae B. Classification moléculaire du cancer du sein au Maroc. The Pan African Medical Journal. 2012; 13.

Geffroy M. Traitement chirurgical des récidives mammaires après traitement conservateur initial du cancer du sein. Y a-t-il une place pour un second traitement conservateur?(Doctoral dissertation, UHP-Université Henri Poincaré). 2010.

Girard N, Bélanger S. Utilisation d'EndoPredict et de Prosigna dans les cas de cancer du sein invasif précoce. Une production de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). 2018 ; 89 p.

Gogoi U R, Bhowmik M K, Bhattacharjee D, Ghosh A K, Majumdar G. A study and analysis of hybrid intelligent techniques for breast cancer detection using breast the rmograms. In Hybrid Soft Computing Approaches, Springer, New Delhi. 2015. (pp. 329-359).

Goyanes R I Á, Pérez X E, Rodríguez R C, López M O, Odio S F, Fernández L L, Yi M G, Padilla C R. Hormone receptors and other prognostic factors in breast cancer in Cuba. MEDICC review. 2010; 12(1), 36-40.

Gross E, Sunwoo J B, Bui J D. Cancer Immunosurveillance and Immunoediting by Natural Killer Cells. The Cancer Journal. 2013; (19): 483-489.

Guedjali A, Zenati Z, Djoudad-Kadji H E. Aspects anatomo-histopathologiques du cancer du sein. Université A. MIRA – Bejaia. 2017.

Guendouz H, Chetibi W, Abdelouahab A, Bendib A. Cancer du sein de la femme de moins de 35 ans : étude rétrospective à propos de 612 cas. Société française de sénologie et de pathologie mammaire. 2011.

Guinebretière J M, Spyratos F. Comment définit-on, en 2012, une tumeur hormonosensible?. La Lettre du cancérologue. 2012; 21(8), 384-389.

Gulzar R, Shahid R, Saleem O. Molecular Subtypes of Breast Cancer by Immunohistochemical Profiling. International Journal of Pathology. 2018; 46-51.

Hamza A A, Idris S A, Al-Haj M B, Mohammed A A. Prognostication of breast cancer using Nottingham Prognostic Index in Sudanese patients. Int J Pub Heal Res. 2014; 2, 1-5.

Hassiotou F, Geddes D. Anatomy of the human mammary gland: Current status of knowledge. Clinical anatomy. 2012; 26(1), 29-48.

Henouda S, Bensalem A, Rouabah L. Breast Carcinoma in Younger Algerian Eastern Women: Epidemiological Profile in Series of 135 Cases. Science Research. 2015; 3(4): 198-205.

Hirata B B K, Oda J M M, Losi Guembarovski R, Ariza C B, Oliveira C E C D, Watanabe M A E. Molecular markers for breast cancer: prediction on tumor behavior. Disease markers.2014.

Houari A F Z. Caractérisation épidémio-génétique de la population de Tlemcen par le cancer du sein chez la femme jeune, étude familial. Universite de Tlemcen. 2016.

Institut national du cancer. Les traitements des cancers du sein, collection Guides patients Cancer info, octobre 2013.

Karlsson E. Prognosis and predictive factors in human breast cancer during tumor progression. Inst för onkologi-patologi/Dept of Oncology-Pathology. 2014.

Kawajiri H, Takashima T, Aomatsu N, Kashiwagi S, Noda S, Onoda N, Hirakawa K. Prognostic significance of pathological complete response following neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. Oncology letters. 2013; 7(3), 663-668.

Kaya AO, Gunel N, Benekli M, Akyurek N, Buyukberber S, Tatli H, Coskun U, Yildiz R, Yaman E, Ozturk B. Hypoxia inducible factor-1 alpha and carbonic anhydrase IX overexpression are associated with poor survival in breast cancer patients. Journal of the Balkan Union of Oncology. 2012; 17: 663-668.

Keita S, salam Diarra A, El Fakir S, Tachfouti N, Berraho M, Traoré B M, Nejjari C. Connaissances des facteurs de risque et pratiques de dépistage du cancer du sein en milieu rural; 2Province de Taounate. Revue Marocaine de Santé Publique.2016; 3(5).

Krim B, Razi H. Prévalence du cancer du sein sur l'antécédent Familial dans la région de Maghnia. Universite de tlemcen. 2017.

Laguens G, Coronato S, Di Girolamo W. Biomarkers in breast cancer. Central European Journal of Medicine. 2006; 1(4) :330–347.

Lahaye S G. facteurs pronostiques et predictifs dans le cancer du sein infiltrant. Pour obtenir le grade de Docteur de l'Université de Bourgogne – Franche-Comté. 2015.

Lakhrissi M. Cancer Du Sein Localement Avancé Service de Gynécologie Obstétrique de l'hôpital Militaire Moulay Ismail - Meknés (à propos de 60 cas). Universite Sidi Mohammed Ben Abdellah. 2016.

Lakshmi R, Athira R, Mary J T, Vijayalakshmi S. Breast Cancer Risk Factors: preventable and non-preventable. International Research Journal of Pharmacy. 2012 ; 3(10), 48-52.

Laktib Y. Le cancer du sein au chu Mohammed VI de Marrakech 5 ans après implantation du programme national de détection précoce. 2017.

Lamy PJ, Jacot W. Place des biomarqueurs tissulaires dans la prise en charge du cancer du sein. Journal de Biologie Médicale.2014.

Le Doussal V, Tubiana HM, Friedman S, Hacen K, Spyratos F, Brunet M. Prognostic Value of Histologic Grade Nuclear Components of Scarff - Bloom - Richardson (SBR). 1970.

Madani S H, Payandeh M, Sadeghi M, Motamed H, Sadeghi E. The correlation between Ki-67 with other prognostic factors in breast cancer: A study in Iranian patients. Indian journal of medical and paediatric oncology: official journal of Indian Society of Medical & Paediatric Oncology. 2016; 37(2), 95.

Malhotra G K, Zhao X, Band H, Band v. Histological, molecular and functional subtypes of breast cancers. Cancer Biology & Therapy. 2010; (15) 955-960.

Martin P M. "Biomarqueurs tissulaires tumoraux. Cancer du sein. Facteurs pronostiques, facteurs prédictifs. Quels standards en 2005?." Cancer du sein. Springer, Paris. 2006 ; 83-130.

Matthes G Z, Urban C, Vallejo A. Anatomy of the nipple and breast ducts. Gland Surgery. 2015; 5(1):32-36

Medjdoub A, Tahari Z, Sahraoui T, EL Kebir F Z. Etude du profil d'expression de la protéine HER2 dans 50 cas de cancer mammaires dans la wilaya d'Oran. J.Afr. Cancer. 2009; 1:127-129.

Miguel L S, Dubois C, Gerkens S, Harrison J, Hulstaert F. Quel rôle pour le test mammaprint® dans les décisions de chimiothérapie adjuvante en cas de cancer du sein au stade précoce ?. Health technology assessment. 2018.

Mittal D, Gubin M M, Schreiber R D, Smyth M J. New insights into cancer immunoediting and its three component phases—elimination, equilibrium and escape. Current opinion in immunology. 2014; 27, 16-25.

Mombelli S. Cancers du sein et immunité anti-tumorale. Doctoral dissertation ,Universite de reims champagne-ardenne. 2014.

Moriya T, Kanomata N, Kozuka Y, Hirakawa H, Kimijima I, Kumira M, Watanabe M, Sasano H, Ishida T, Ohushi N, Kurebayashi J, Sonoo H. Molecular pathological approach to the pathological study of development and advancement of human breast cancer. Med. Mol. Morphol. 43. 67-73

Mutlu H, Ozdogan M, Colak T, Akca Z, Buyukcelik A. Variation in prognostic factors and molecular phenotype with menopausal status in Turkish patients with breast cancer. International Journal of Hematology and Oncology. 2013; 28(4), 109-116.

Nait Behloul N. Etude des facteurs de risque du cancer du sein féminin dans la wilaya d'Oran. Université d'Oran. 2018.

Neophytou C, Boutsikos P, Papageorgis P. Molecular mechanisms and emerging therapeutic targets of triple-negative breast cancer metastasis. Frontiers in oncology. 2018; 8:31.

Nkondjock A, Ghadirian P. Facteurs de risque du cancer du sein. Medecine/sciences. 2005; 21:175-80.

Olfatbakhsh A, Tafazzoli-Harandi H, Najafi S, Hashemi E A S, Sari F, Hesari P M, Hosseinpou, P. Factors Impacting Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: A Single-Center Study. International Journal of Cancer Management. 2018 ; 11(5).

Orang E, Marzony E T, Afsharfard A. Predictive role of tumor size in breast cancer with axillary lymph node involvement-can size of primary tumor be used to omit an unnecessary axillary lymph node dissection?. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2013; 14(2), 717-722.

Pathak R, Jha A, Neupane P R, Chalise S, Basnyat A S. Histopathological evaluation of carcinoma of breast. Journal of Pathology of Nepal. 2016; 6(11), 922-927.

Pechlivani F, Vivilaki V. Breastfeeding and breast cancer. Health science journal. 2012.

Penault-Llorca F, Mishellany F, Fouilhoux G, Trechot I, Maury F, Robin N, Cayre A, Dauplat M M. Démarche diagnostique dans le cancer du sein, classification. La Revue du praticien. 2013.

Penault-Llorca F. Les signatures moléculaires dans le cancer du sein: le point de vue du pathologiste. La Lettre du sénologue. 2014; (65), 30-33.

Perou C M, Sørlie T, Eisen M B, Van De Rijn M, Jeffrey S S, Rees C A, Fluge Ø. Molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2000; 406(6797), 747.

Pourzand A, Fakhree M B A, Hashemzadeh S, Halimi M, Daryani A. Hormone receptor status in breast cancer and its relation to age and other prognostic factors. Breast cancer: basic and clinical research. 2011; 5, BCBCR-S7199.

Radisky E S, Radisky D C. Matrix metalloproteinases as breast cancer drivers and therapeutic targets. Frontiers in bioscience (Landmark edition). 2015; 20, 1144.

Rafsanjani B Z, Mosleh-Shirazi M A, Faghihi R, Mosalaei A, Omidvari S, Hadad K, Karbasi S. Breast Cancer and its Radiotherapeutic Methods. Iranian Journal of Medical Physics.2012.

Ramesh B T, Prem K P, Sai Krishna G, Vadivelu K. Male Breast Cancer. British Biomedical Bulletin. 2014; 017-025.

Salhi A. Système d'aide pour le suivi de l'évolution d'une tumeur mammaire après chimiothérapie. Université Badji Mokhtar –Annaba. 2017.

Sami S, Bensalem A, Benzidane N, Bouzid K, Ferhat R, Kouchkar A, Terki N. Manuel de Prise en Charge Du Cancer du Sein. Ministère de la Santé de la Population et de la Réforme Hospitalière. 2016

San T H, Fujisawa M, Fushimi S, Soe L, Min N W, Yoshimura T, Ohara T, Yee M M, Oda S, Matsukawa A. Molecular subtypes of breast cancers from Myanmar women: A study of 91 cases at two pathology centers. Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP. 2017; 18(6), 1617.

Setyawati Y, Rahmawati Y, Widodo I, Ghozali A, Purnomosari D. The association between molecular subtypes of breast cancer with histological grade and lymph node metastases in indonesian woman. Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP. 2018; 19(5), 1263.

Sharma G N, Dave R, Sanadya J, Sharma P, Sharma K K. Various types and management of breast cancer: an overview. J. Adv. Pharm. Technol. Res. 2010; 1(2):109–26.

Shokouh T Z, Ezatollah A, Barand P. Interrelationships between Ki67, HER2/neu, p53, ER, and PR status and their associations with tumor grade and lymph node involvement in breast carcinoma subtypes: retrospective-observational analytical study. Medicine. 2015; 94(32).

Si W, Li Y, Han Y, Zhang F, Wang Y, Li Y., Yang J. Epidemiological and clinicopathological trends of breast cancer in Chinese patients during 1993 to 2013: a retrospective study. Medicine. 2015; 94(26).

Soliman N A, Yussif S M. Ki-67 as a prognostic marker according to breast cancer molecular subtype. Cancer biology & medicine. 2016; 13(4), 496.

Sørlie T, Perou C M, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, Thorsen T. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2001; 98(19), 10869-10874.
Taguida A. Etude épidémiologique, anatomopathologique et immunohistochimique du cancer du sein chez la femme. Université des Frères Mentouri Constantine. 2016.J. Afr. Cancer. 2009; 1 :196-199.

Tahari Z. étude histopathologique et immunohistochimique des cacers mammaires : A propose de 50 cas. Université d'Oran ES-SENIA. 2007

Tanriverdi O, Meydan N, Barutca S. Reconsideration of clinical and histopathological prognostic factors in breast cancer patients: a single center experience. Asian Pac J Cancer Prev. 2014; 15(2), 807-12.

Thomas F, prise en charge du cancer du sein pendant la grossesse. Université Toulouse III Paul Sabatier. 2016.

Traoré S T. Cancer du sein au Mali: Anatomie clinique et suivi (Doctoral dissertation, Thèse médecine]: FMPOS. UB). 2007-2008.

Vesely M D, Schreiber R D. Cancer immunoediting: antigens, mechanisms, and implications to cancer immunotherapy. Annals of the New York Academy of Sciences. 2013; 1284 (1), 1-5.
Weledji E P, Tambe J. Breast Cancer Detection and Screening. Med Clin Rev. 2018; Vol. 4(2): 8.

Yeo W, Lee H M, Chan A, Chan E Y, Chan M C, Chan K W, Chor J S. (2014). Risk factors and natural history of breast cancer in younger Chinese women. World journal of clinical oncology. 2014; 5(5), 1097.

Zafrani B Z, Mac-Grogan G, Vincent-Salomon A, Arnould L. Enseignement post-universitaire de pathologie mammaire. Académie internationale de patho

Annexes

Annexe I

Grade histopronostique de Scarff Bloom Richardson (SBR)

Différenciation tubulo-glandulaire
Proportion de tubes ou glandes dans la tumeur (en % de surface tumorale)
> 75% : tumeur bien différenciée : 1
10-75% : tumeur moyennement différenciée : 2
< 10% : tumeur peu différenciée : 3
Pléomorphisme nucléaire : degré d'atypie
Apprécié sur la population tumorale prédominante
Noyaux petits, réguliers, uniformes : 1
Pléomorphisme modéré : 2
Variation marquée de taille, de forme, avec nucléoles proéminents : 3
Nombre de mitoses
À compter au grossissement x 400 ;
1 sur quelques champs : 1
2 sur la majorité des champs : 2
> 3 sur la majorité des champs : 3
Score total par addition des 3 paramètres
3-4-5 : **Grade I**
6-7 : **Grade II**
8-9 : **Grade III**

Annexe II

Index pronostic de Nottingham (NPI)

<table>
<tr><td colspan="3">Le grade tumoral ou tumour grade (G) auquel est attribué un score 1-3 :</td></tr>
<tr><td colspan="2">1
2
3</td><td>Bien différencié
Modérément différencié
Peu différencié</td></tr>
<tr><td colspan="3">L’envahissement ganglionnaire ou « lymph nodes involvement » (L) auquel est attribué un score 1-3 :</td></tr>
<tr><td colspan="2">1
2
3</td><td>Absence d’envahissement ganglionnaire
1-3 ganglions métastatiques
> 3 ganglions métastatiques</td></tr>
<tr><td colspan="3">Avec la taille tumorale exprimée en cm (S), le NPI est calculé par la formule

NPI = G + L + (S x 0.2)</td></tr>
<tr><td colspan="3">Le score NPI a permis d’établir les pronostics et durées de survies suivantes</td></tr>
<tr><td>NPI score</td><td>Pronostic</td><td>Survie à 5 ans (%)</td></tr>
<tr><td>2,0-2,4</td><td>Excellent</td><td>93</td></tr>
<tr><td>2,4-3,4</td><td>Bon</td><td>85</td></tr>
<tr><td>3,4-5,4</td><td>Moyen</td><td>70</td></tr>
<tr><td>> 5,4</td><td>Mauvais</td><td>50</td></tr>
</table>

Annexe III

Classification histologique de l'OMS 2012

Tumeurs épithéliales non infltrantes :

- Carcinome canalaire in situ (ou intracanalaire) CCIS
- Néoplasie lobulaire
  - Carcinome lobulaire in-situ
  - Carcinome lobulaire in-situ pléomorphe
  - Hyperplasie lobulaire atypique

Tumeurs épithéliales infiltrantes :

- Carcinome infiltrant de type non spécifique (canalaire TNS)

* Carcinome pléomorphe
* Carcinome avec cellules géantes ostéoclastiques
* Carcinome avec aspects choriocarcinomateux
* Carcinome avec aspects mélanocytaires

- Carcinome lobulaire infiltrant
  - Carcinome lobulaire classique
  - Carcinome lobulaire solide
  - Carcinome lobulaire alvéolaire
  - Carcinome lobulaire pléomorphe
  - Carcinome lobulaire mixte
- Carcinome tubuleux
- Carcinome cribriforme
- Carcinome mucineux
- Carcinome avec des aspects médullaire
  - Carcinome médullaire
  - Carcinome médullaire atypique
  - Carcinome infiltrant NST avec aspects médullaire
- Carcinome à différentiation apocrine
- Carcinome à cellules en bague à chaton.
- Carcinome micro-papillaire infiltrant
- Carcinome métaplasique de type non spécifique

- Carcinome adénosquameux de bas grade.
- Carcinome métaplasique de type Fibromatosis-like.
- Carcinome épidermoïde.
- Carcinome à cellules fusiformes.
- Carcinome métaplasique avec différentiation mésenchymateuse
    - Différentiation chondroide
    - Différentiation osseuse
- Carcinome métaplasique mixte à composante épithéliale et conjonctive
- Carcinome myoépithéliale

Types rares

- Carcinome avec aspects neuroendocrines
    * Tumeur neuroendocrine bien différencié.
    * Carcinome neuroendocrine peu différencié (carcinome à petites cellules)
    * Carcinome avec différentiation neuroendocrine
- Carcinome sécrétoire
- Carcinome papillaire infiltrant
- Carcinome à cellules acineuses
- Carcinome mucoépidermoide
- Carcinome polymorphe
- Carcinome oncocytique
- Carcinome à cellules riches en lipides.
- Carcinome à cellules claires riches en glycogène.
- Carcinome à cellules sébacées
- Tumeurs type glandes salivaires
    - Cylindrome
    - Hidradénome à cellule clair

Annexe IV

Système de score Allred

Marquage nucléaire		Intensité	
Pas de marquage	0		
< 1%	1		
1-10%	2	**Faible**	**1**
11-33%	3	**Modéré**	**2**
34-66%	4	**Fort**	**3**
67-100%	5		

Total des scores

0-2	**Négatif**
≥ 3	**Positif**

Annexe V

Classification BI-RADS de l'ACR des anomalies mammographiques

Classification en six catégories des images mammographiques en fonction du degré de Suspicion de leur caractère pathologique (en dehors des images construites et des variantes du normal)

- correspondance avec le système BIRADS de l'American Collège of Radiology (ACR).

ACR 0 : des investigations complémentaires sont nécessaires

Comparaison avec les documents antérieurs, incidences complémentaires, clichés centrés Comprimés, agrandissement de microcalcifications, échographie, etc. C'est une classification « d'attente », qui s'utilise en situation de dépistage ou dans l'attente d'un second avis, avant que le second avis soit obtenu ou que le bilan d'imagerie soit complété et qu'il permet une classification définitive.

ACR 1 : mammographie normale

ACR 2 : il existe des anomalies bénignes ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire :

- opacité ronde avec macrocalcifications (adénofibrome ou kyste) ; ganglion intramammaire ; opacité(s) ronde(s) correspondant à un (des) kyste(s) typique(s) en échographie ; image(s) de densité graisseuse ou mixte (lipome, hamartome, galactocèle, kyste huileux) cicatrice(s) connue(s) et calcification(s) sur matériel de suture ; macrocalcifications sans opacité (adénofibrome, kyste, adiponécrose, ectasie canalaire sécrétante, calcifications vasculaires, etc.) ; microcalcifications annulaires ou arciformes, semi-lunaires, sédimentées, rhomboédriques1 ; calcifications cutanées et calcifications punctiformes régulières diffuses.

ACR 3 : il existe une anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme est conseillée :

microcalcifications rondes ou punctiformes régulières ou pulvérulentes, peu nombreuses, en petit amas rond isolé ; petit(s) amas rond(s) ou ovale(s) de calcifications amorphes, peu nombreuses, évoquant un début de calcification d'adénofibrome ; opacité(s) bien circonscrite(s), ronde(s), ovale(s) ou discrètement polycyclique(s) sans microlobulation, non calcifiée(s), non liquidienne(s) en échographie ; asymétrie focale de densité à limites concaves et/ou mélangée à de la graisse.

ACR 4 : il existe une anomalie indéterminée ou suspecte qui indique une vérification histologique :

microcalcifications punctiformes régulières nombreuses et/ou groupées en amas aux contours ni ronds, ni ovales ; microcalcifications pulvérulentes groupées et nombreuses ; microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, peu nombreuses ; image(s) spiculée(s) sans centre dense ; opacité(s) non liquidienne(s) ronde(s) ou ovale(s) aux contours lobulés, ou masqués, ou ayant augmenté de volume distorsion architecturale en dehors d'une cicatrice connue et stable ; asymétrie(s) ou surcroît(s) de densité localisé(s) à limites convexes ou évolutif(s).

ACR 5 : il existe une anomalie évocatrice d'un cancer :

microcalcifications vermiculaires, arborescentes ou microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, nombreuses et groupées ; groupement de microcalcifications quelle que soit leur morphologie, dont la topographie est galactophorique ; microcalcifications associées à une anomalie architecturale ou à une opacité ; microcalcifications groupées ayant augmenté en nombre ou microcalcifications dont la morphologie et la distribution sont devenues plus suspectes ; opacité mal circonscrite aux contours flous et irréguliers ; opacité spiculée à centre dense. La classification tiendra compte du contexte clinique et des facteurs de risque. La comparaison avec des documents anciens ou le résultat d'investigations complémentaires peuvent modifier la classification d'une image : une opacité ovale régulière classée ACR 3 mais présente sur des documents anciens peut être reclassée ACR 2, quelques calcifications résiduelles après prélèvement percutané contributif bénin d'un amas classé ACR 4 peuvent être reclassées ACR 2, etc.

Annexe VI
Critèred'HER2
Critères d'interprétation du marquage immunohistochimique d'HER2 selon les recommandations de l'ASCO 2013.

Score	Marquage	Interprétation
0	Absence ou, ≤10% cellules positives	négatif
1+	>10% cellules positives, marquage membranaire incomplet faible.	négatif
2+	> 10% cellules positives, marquage membranaire incomplet faible/modéré.	Cas douteux
3+	> 10% cellules positives, marquage membranaire complet intense.	Positif

Annexe VII

Fiche de renseignement

N. Dossier

Nom Prénom

Date de naissance Age :

Sexe: F H

Nature des prélèvements : Micro-biopsie Macro-biopsie

Pièce opératoire Droit Gauche

-Type : CCI CLI C métaplasique CCI+CLI Autre :

-Grade SBR : Grade I Grade II Grade III

- Cis : Oui Non

-Emboles : Oui Non

-Microcalcification: Oui Non

-RE: score -RP: score

-HER2: score

-ISH: Negatif Positif

-Ki 67: %

Pièce opératoire :

Taille de la tumeur : cm Mastectomie Tumorectomie

Curage : Oui Non

Nombre de ganglions prélevés :

Métastase ganglionnaire : Oui Non si oui, Nombre de ganglions métastatiques :

Annexe VIII

Matériel et appareillages

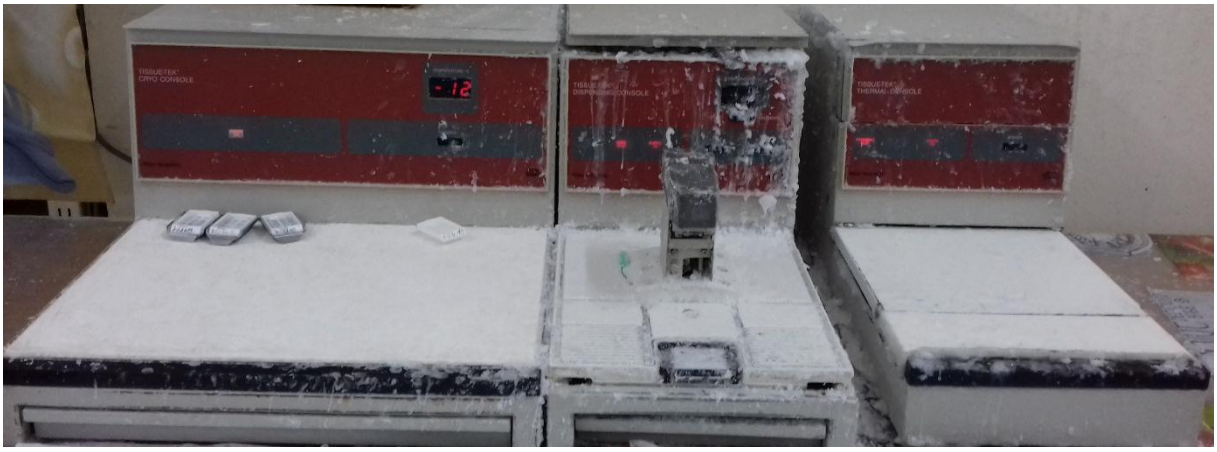
- Lames / Lamelles.
-Appareil d'inclusion en paraffine
-Automate de coloration HE
- Bacs en verre avec panier en verre
- Balance de précision
- Cassettes en plastique
- Moule métallique
- Etuves
- Hôte
- Appareil de déshydratation (Leica)
- Microtome
- Microscope photonique
- Minuteur
- Portes lames
- Réfrigérateur
- colle biologique (Eukitt®)
- encre



Automate de déshydratation



Microtome



Appareil d'inclusion