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 Sciences de la nature et de la vie

Spécialité : Immunologie et maladies infectieuses

Par :

AGUIBI Sara **BENBAHA Rofeida**

Thème :

Profil immunohistochimique des cancers du sein

Soutenue publiquement le : 18 / 06 /2023. Devant le jury composé de :

ZERGOUG Amina	**Grade : MAA**	Université Yahia Fares Médéa	Présidente
SIOUDA Wafa	**Grade : MAA**	Université Yahia Fares Médéa	Examinatrice
ZEGHLOUL Nesrine	**Grade : MCA**	Université Yahia Fares Médéa	Encadreur
BENMHIDI Fella	**Grade :** Médecin spécialiste en oncologie médicale	Hôpital de Médéa	Co-Encadreur

Année universitaire 2022/2023

Remerciements

Au terme de ce travail du mémoire de master, les mots justes sont difficiles à trouver pour exprimer nos remerciements du fond du cœur à « Allah » le tout puissant de nous avoir donné la force pour survivre, qui nous a honorés par ce savoir, en nous portant aide pour achever ce modeste travail

Nous voudraions dans un premier temps remercier, mon encadreur Mme. ZEGHLOUL N, on vous remercie d'avoir accepté de diriger notre travail Vous nous avez guidés tout au long de notre travail en nous apportant vos précieux et pertinents conseils ainsi que la confiance qu'elle nous a témoigné tout au long de la réalisation de ce mémoire.

Nous remercions sincèrement Dr HENNICHE médecin pathologiste pour son savoir-faire, Sa disponibilité, pour avoir eu la patience de répondre à nos innombrables questions et ses précieux conseils qui ont contribué à la réussite de notre mémoire.

Not remerciements vont aussi à tous les membres du jury qui ont accepté de lire et d'évaluer notre travail.

Des remerciements du fond du cœur aux médecins ainsi qu'aux biologistes des services d'anatomo-pathologie au CHU de Douera et de EPH DE Médéa, Merci tout d'abord au DR IGHIL AGHA et professeur BELARBI et DR GHARNAOUAT, MR BAILICHE de nous avoir ouvert les portes de leurs services d'anatomopathologie et de nous avoir permis de travailler à notre aise.

Ensuite un remerciement très spécial à Mme HALIMA Chef d'Unité d'Immunohistochimie pour sa disponibilité de répondre à mes questions

En fin je remercie toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicace

Louange à Dieu tout puissant, qui m'a permis de voir ce jour tant attendu je dédie cette mémoire en particulier a :

Mon chère papa Mokhtar

Je suis très fière d'être votre fille et de pouvoir enfin réaliser, ce que vous avez tant espéré et attendu de moi. Que dieu t'accorde une longue vie.

Ma Chère Maman Halima

À qui je dois tout, et pour qui aucune dédicace ne saurait exprimer mon amour, ma gratitude, et mon infini reconnaissance pour l'ampleur des sacrifices que tu as endurée pour pouvoir m'éduquer. Tes prières ont été pour moi un grand soutien moral tout au long de mes études. Que dieu t'accorde une longue vie.

Vous étiez ma source de force par laquelle j'ai pu affronter et surmonter tous les obstacles après l'aide du bon DIEU, vos encouragements, votre la bienveillance, votre la générosité, votre soutient ainsi que votre affection et tendresse m'ont couvert, quoi que je dise je ne saurai guère vous remercier

A mon bras droit Yacine et ma sœur Imene

Je vous souhaite tout le bonheur et le succès et que dieu garde l'amour entre nous toujours. Merci d'etre toujours avec moi pour me donner une dose d'espoir et d'optimisme.

À toute ma famille surtout Votre soutien n'a jamais fait défaut, je vous remercie. À ma collègue dans ce travail : Ma sœur de cœur ROFAIDA, Merci pour les moments que nous avons passés. Je vous souhaite du succès dans votre vie. Et mes chers amis : Radia, Meriem, Mearwa,Rafik,

.SARA

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à :

A mes chers parents

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être ; sans vous je n'en serais pas là aujourd'hui. Je vous remercie pour tous le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance. Merci maman, merci papa. Mon seul souhait est que vous soyez fiers de moi et de mon parcours. J'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours ; je vous aime.

A mes chèrs frères et adorable sœur

Aux morceaux de mon âme, mes frères ABDELKADER et ISLAM et ma sœur HANAA , Avec toute ma tendresse et mon profond attachement, votre soutien m'a toujours été précieux. Je vous dédie cette mémoire avec tout mon amour en vous souhaitant santé, réussite et bonheur.

A mes très chers amis

Ma partenaire de travail SARA une dédicace spéciale pour votre soutien, patience j'ai eu la chance de travailler avec vous, je vous souhaite tout le succès du monde future Dr.

Mes plus proches amies RADIA, MERIEM, INESS, MARWA Je vous exprime par ce travail toute mon affection et j'espère que notre amitié restera intacte et durera pour toujours. Votre amitié m'est très précieuse.

A toute LA PROMO IMMUNO 2023 et spécialement notre déléguè RAFIK.

A toute l'équipe de service d'oncologie OUSSAMA, LAMIA, AZEDDINE et service d'anapath de CHU DOUERA ; MME HALIMA ,MME FOUZIA .

A toutes les personnes que j'aime et qui m'aiment ……

A moi-même.

Rofeida

Table des matiers

DEDICACES

LISTE DES ABREVIATIONS

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES FIGURES

TABLE DES MATIERES

Abstract

ملخص

Résumé

Introduction

Rappels bibliographiques

Chapitre 1 :Généralités sue le sein

I. Développement embryonnaire du sein chez la femme : 4

II. Anatomie descriptive de la glande mammaire chez la femme adulte:…….5.....

III. Vascularisation, drainage lymphatique et innervation de la glande mammaire chez la femme adulte: 7

III.1 Vascularisation du sein: **7**

III.1.1 **Artères** : Le sang artériel qui irrigue le sein provient principalement de trois sources :.....**7**

III.1.2 **Veines :** Le drainage veineux imite généralement l'alimentation artérielle, ce drainage veineux principal se compose de :.....**8**

III.2 Drainage lymphatique du sein :.....

III.3 Innervation du sein : ……..9.....

IV. Développement physiologique de la glande mammaire chez la femme…….…10

Error! Bookmark not defined.

V. Histologie de la glande mammaire chez la femme adulte: …….…10

V.1 Le mamelon et l'aréole :…… ……..**10**

V.2 Lobes et lobules :……...…….…11

V.3 Canaux galactophores :……....11

V.4 Tubulo-alvéoles mammaires :…….....12

Chapitre2: Cancer du sein

I. Epédimiologie descriptive du cancer du sein…….....14

I.1 : Le cancer du sein chez la femme dans le monde :…….. ……14

I.2 : Le cancer du sein chez la femme en Algérie : ……..…..16

II. Facteurs de risques : ……..……..…17

II .1 Facteurs sociodémographiques :…….....17.

II.2 Facteurs sanitaires :……17

II. 4. Facteurs familiaux et génétiques :……..…18

II.5. Facteurs liés à la reproduction…… ……20

II.6. Facteurs hormonaux endogènes :……..…….21

II.7. Facteurs hormonaux exogènes :……..……...21

II.8. Facteurs environnementaux et mode de vie :…….. 22

***III.* Cancérogenèse :……..……...23**

Récepteurs et d'autres protéines impliqués dans le développement d'un cancer du sein 26 ……....26

III.1 : Récepteurs hormonaux (RH) :…….26

III.2: Classification des tumeurs malignes TNM : ……..…..…..27.

III.3. Classification histologique des carcinomes mammaires :……...…….....28.

III.4 : Grade histologique d'Elston et Ellis : ……..……..32

III.5 : Etude Immunohistochimique et classification moléculaire des carcinomes mammaires :.....**33**

III.6:Lefacteurspronostiques…… ….…36

Error! Bookmark not defined.

***IV.* Diagnostic du cancer du sein:……..…40**

***V.* Moyens thérapeutiquess:.....45**

V.1. La chirurgie :…….....45

V.2. La radiothérape ……**46**

V.3. Chimiothérapie :……...…….47

V.4.Hormonothérapie :.....**48**

V. 5. Les thérapies ciblées :…….…… 50**Error! Bookmark not defined.**

Matériel et Méthodes

L'objectif principal **54**

I. Matériel :.....**54**

II. Méthodes :.....**55**

II.1. Prélèvement tissulaire :.....**55**

II 2-Etude anatomopathologique (Technique des coupes histologiques) :... ……**55**

II.3. Etude immunohistochimique :……60.....

Résultat

I Caractéristiques épidémiologiques :……...…….65

II Caractéristiques clinico-histopathologiques :……..…69.....

Discussion

Conclusion

Références bibliographiques

Liste des abréviations

ATCD	:	Antécédent
ACR	:	American College of Radiology
ADN	:	Acide DésoxyriboNucléique
AES	:	Auto Examen des Seins
BRCA1:		Breast cancer1
BRCA2:		Breast cancer2
CCIS	:	Carcinomes Canalaire In Situ
CHEK2 :		Checkpoint kinase 2
CIS	:	Carcinome In Situ
CLI	:	Carcinome Lobulaire Infiltrant
CLIS	:	Carcinome lobulaire in situ
DAB	:	Diaminobenzidine
DDT	:	Dichlorodiphényltrichloroéthane
DM	:	Densité Mammographique
EV	:	Emboles Vasculaires
FSH	:	Follicle stimulating hormone
GnRH	:	Gonadotrophine
GWAS	:	Genome Wide association Study
HE	:	Hématoxylène-Eosine
HER2	:	Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
HRP	:	Horse Radish Peroxydase
IGF	:	Insulin-like growth factor
IgG1	:	Immunoglobulines G1
IHC	:	Immunohistochimie
KI67	:	Marquer de prolifération cellulaire
INSP	:	Institut National de la Santé Publique
IRM	:	Imagerie par Résonance Magnétique
LH	:	Hormone Lutéinisante
OMS	:	Organisation Mondiale de la Santé
PAM	:	Plaque Aréolo-Mamelonnaire
PCB	:	Polychlorobiphényles

PD-L1 : Programmed Death Ligand 1

PDM : Pourcentage de Densité Mammographique

pTNM : TNM pathologique

QIE : Quadrant Inféro-Externe

QII : Quadrant Inféro-Interne

QSE : Quadrant Supéro-Externe

QSI : Quadrant Supéro-Interne

RA : Récepteurs des Androgènes

RE : Récepteurs des œstrogènes

RH : Récepteurs Hormonaux

RP : Récepteurs de la Progestérone

SBR : Scarff, Bloom et Richardson

THS : Traitement Hormonale Substitutif

TNBC : Triple Negative Breast Cancer

TNM : Tumor-Nodes-Metastas

Liste des figures

Figure 1	Développement embryologique du sein chez la femme	4
Figure 2	Anatomie de la glande mammaire chez la femme	5
Figure 3	Anatomie de la glande mammaire	6
Figure 4	Quadrants et segments du sein	7
Figure 5	Drainage artérielle et veineuse de la glande mammaire	8
Figure 6	Drainage lymphatique de la glande mammaire	9
Figure 7	Représentation schématique d'une coupe histologique au niveau de la glande mammaire chez la femme adulte	11
Figure 8	taux d'incidence mondial du cancer du sein selon l'âge en 2020	13
Figure 9	Taux estimatifs de mortalité dans le monde selon l'âge en 2020	14
Figure 10	Taux d'incidence et de mortalité du cancer du sein estimé selon l'âge en Algérie pour les deux sexes en 2020	15
Figure 11	Processus de cancérisation	24
Figure 12	Maladie de Paget du mamelon	30
Figure 13	Classification moléculaire de cancer du sein	33
Figure 14	Types de chirurgies dans le cancer du sein	45
Figure 15	Schéma récapitulatif des mécanismes d'action des thérapies ciblées utilisées dans la prise en charge du cancer du sein	51
Figure 16	Une mastectomie gauche (prélèvement et fixation da le formol 10% (Photos originales EPH-de Médéa)	56
Figure 17	Cassette de microbiopsie(photo originale de l'EPH-Blida)	56
Figure 18	Pièce d'une mastectomie gauche	57
Figure 19	(a)Echantillon de tissu tumoral (b)Prélèvement ganglionnaire Photo originales EPH de Médéa	57
Figure 20	Etape de montage des lames	60
Figure 21	Etape de blocage des peroxydases endogènes dans les échantillons	62
Figure 22	Etape de montage les lames et les lamelles	63
Figure 23	Répartition des patient(e)s selon le sexe	65
Figure 24	Histogramme représente la répartition des patient(e)s selon l'âge	66
Figure 25	Histogramme représentant la répartition des patient(e)s en fonction des ATCD familiaux	67
Figure 26	Histogramme représentant la répartition des patient(e)s en fonction des ATCD médicaux et chirurgicaux	68
Figure 27	Répartition schématique des cas étudiés selon la localisation de la	69

	tumeur	
Figure 28	Répartition des patiens selon le siège atteint	70
Figure 29	Répartition des patients selon la taille de la tumeur	71
Figure 30	Histogrammes représente la répartition des différents cas selon le type histologique de la tumeur	72
Figure 31	Microphotographie représente l'aspect histologique d'un carcinome lobulaire infiltrant observé au microscope optique.	72
Figure 32	Microphotographie représente l'aspect histologique d'un carcinome canalaire infiltrant de type non spécifique observé au microscope photonique	73
Figure 33	Microphotographie représente l'aspect histologique d'un carcinome mucineux observé au microscope photonique	73
Figure 34	Microphotographie représente l'aspect histologique d'un carcinome papillaire observé au microscopes optique	74
Figure 35	Microphotographie représente l'aspect histologique d'un carcinome micropapillaire. observé au microscope optique	74
Figure 36	Microphotographie représente l'aspect histologique d'un carcinome canalaire in situ observé au microscope photonique	75
Figure 37	Histogramme représente la répartition des patients selon le grade SBR	76
Figure 38	Répartition des patients selon la présence ou l'absence d'emboles vasculaires	76
Figure 39	Micrographie représentant des emboles vasculaires	77
Figure 40	Histogramme représentant la répartition des différents cas selon l'envahissement ganglionnaire de la tumeur	78
Figure 41	Micrographie représente une métastase ganglionnaire d'un carcinome mucineux	78
Figure 42	Répartition des patients selon le traitement reçu	79
Figure 43	Répartition des patients selon l'évolution après le traitement	80
Figure 44	Histogramme représentant la répartition des patients selon la classification moléculaire	81
Figure 45	Microphotographies représentant l'aspect histologique d'un carcinome mammaire de type triple négatif, observées au microscope optique	82
Figure 46	Microphotographies représente histologique sous microscope photonique l'aspect histologique d'un carcinome mammaire de type luminal A	83
Figure 47	Microphotographie représente l'aspect histologique d'un carcinome mammaire de type luminal B	84
Figure 48	Microphotographies représente l'aspect histologique d'un carcinome mammaire de statut Her2	85

Index des tableaux

Tableau I	Classification moléculaire des cancers du sein	34
Tableau II	Classification TNM des cancers du sein	36
Tableau III	Répartition des patients selon le sexe	65
Tableau IV	Répartition des patients selon l'age	66
Tableau V	Répartition des patients selon les ATCD familiaux	67
Tableau VI	Répartition des patients selon les ATCD médicaux chirurgicaux	68
Tableau VII	Répartition des patients selon la localisation de la tumeur	69
Tableau VIIIa	Répartition des patients selon le siège d'atteinte au niveau du sein gauche	70
Tableau VIIIb	Répartition des patients selon le siège d'atteinte au niveau du sein droit	70
Tableau IX	Répartition des patients selon la taille de la tumeur	71
Tableau X	Répartition des patients selon le type histologique de la masse tumorale	71
Tableau XI	Répartition des cas selon le grade SBR	75
Tableau XII	Répartition des différents cas selon la présence ou l'absence d'emboles vasculaires	76
Tableau XIII	Répartition des cas selon l'envahissement ganglionnaire de la tumeur	77
Tableau XIV	Répartition des patients selon la classification moléculaire	79
Tableau XV	Répartition des différents cas selon le traitement reçu	7
Tableau XVI	Répartition des différents cas selon l'évolution après traitement	71

Résumé

Le cancer du sein est une pathologie complexe d'évolution imprévisible. Il est l'un des cancers les plus rencontrés chez la femme algérienne et représente la première cause de mortalité e Algérie et dans le monde.

Ce travail consiste à décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, histologiques, immunohistochimiques et moléculaires du cancer du sein chez la femme, ainsi que l'importance de l'étude immunohistochimique dans le diagnostic et la prise en charge thérapeutique des patientes.

Notre travail est basé sur des observations rétrospectives d'un groupe de 55 patients(e) atteints de cancer du sein.

L'analyse histopathologique est basée sur la recherche du profil d'expression de l'oncoprotéine HER2, des récepteurs hormonaux (RE/RP), du marqueur de prolifération Ki67 par une méthode d'immunohistochimie.

Nos résultats montrent que la tranche d'âge la plus touchée se situant entre 40 et 50 ans ; de point de vue immunohistochimique les tumeurs luminales B sont les plus fréquentes avec un taux de (70,91%), histologiquement ; le carcinome canalaire de type non spécifique est majoritaire dont 85,45%, le grade histo-pronostique SBR II a été également le plus retrouvé avec un pourcentage de 69,09%, La pathologie se manifeste dans 52,73% des cas traités au niveau du sein gauche.

Abstract

Breast cancer is a complex pathology with an unpredictable course. It is one of the most common cancers most common in Algerian women, and is the leading cause of death in Algeria and worldwide.The aim of this work is to describe the epidemiological, clinical, histological, immunohistochemical and molecular characteristics of female breast cancer, as well as the importance of immunohistochemical studies in the diagnosis and therapeutic management of patients.Our work is based on retrospective observations of a group of 55 patients with breast cancer. Histopathological analysis is based on the expression profile of oncoprotein HER2, hormone receptors (ER/RP), and the proliferation marker Ki67 by immunohistochemistry.Our results show that the age group most affected is between 40 and 50; from an immunohistochemical point of view, luminal B tumors are the most frequent, with a rate of (70.91%); histologically, ductal carcinoma of the non-specific type is in the majority, of which 85.45%, histoprognostic grade SBR II was also the most common, with a percentage of 69.09%. The left breast was the most affected, with 52.73% of cases.

ملخص

يعتبر سرطان الثدي من الأمراض المعقدة مع مسار لا يمكن التنبؤ به. وهو من أكثر السرطانات شيوعا بين النساء الجزائريات ويمثل السبب الأول للوفاة في الجزائر والعالم. يتكون هذا العمل من وصف الخصائص الوبائية والسريرية والنسيجية والكيميائية المناعية والجزيئية لسرطان الثدي لدى النساء ، فضلاً عن أهمية دراسة الكيمياء المناعية في التشخيص وعلاج المرضى يعتمد عملنا على الملاحظات بأثر رجعي لمجموعة من 55 مريضا بسرطان الثدي.

يعتمد التحليل التشريحي المرضي على البحث عن ملف تعريف التعبير عن البروتين الورميHER2 ، لمستقبلات الهرمون (RE / RP) ، لعلامة الانتشار Ki67 بطريقة الكيمياء الهيستولوجية المناعية.

تظهر نتائجنا أن الفئة العمرية الأكثر تضررا تتراوح بين 40 و 50 سنة. من وجهة نظر مناعية كيميائية ، فإن الأورام اللمعية B هي الأكثر شيوعًا بمعدل (70.91٪) ، نسجيًا ؛ سرطان الأقنية من النوع غير النوعي هو الأغلبية بنسبة 85.45٪ ، الدرجة النسيجية SBR II كانت الأكثر انتشارًا بنسبة 69.09٪ ، والثدي الأيسر هو الأكثر إصابة بنسبة 52.73٪ من الحالات

Introduction

Le cancer du sein chez la femme a aujourd'hui dépassé le cancer du poumon en tant que première cause d'incidence mondiale du cancer en 2020, avec environ 2,3 millions de nouveaux cas, soit 11,7 % de l'ensemble des cas de cancer **(Sung et *al., 2021*).** C'est la cinquième cause de mortalité par cancer dans le monde, avec 685 000 décès. Chez les femmes, le cancer du sein représente 1 cas de cancer sur 4 et 1 décès par cancer sur 6 **(Sung et *al., 2021*)**.

Selon GLOBOCAN, En 2020, l'Algérie est classé numéro 1 avec 12536 nouveaux cas de cancer du sein, et un pourcentage de 21.5 % **(GLOBCAN ,2020).**

La cause principale du cancer du sein lié aux diffères facteurs ,l'âge ,les facteurs génétiques, l'environnement, les antécédents en matière de procréation et probablement des facteurs encore inconnus. Le risque de cancer du sein augmente avec l'âge et est plus fréquent chez les femmes ménopausées. Les facteurs héréditaires jouent un rôle important dans le développement du cancer du sein. Des antécédents familiaux de cancer du sein au premier degré augmentent considérablement le risque de cancer du sein. Des facteurs potentiellement modifiables, tels que l'obésité, la consommation d'alcool, le tabagisme, la sédentarité et les traitements hormonaux de substitution, ont tous été associés à un risque accru de cancer du sein**. (Admoun and Mayrovitz, 2022)**

L'anatomopathologie joue un rôle essentiel dans le diagnostic, le pronostic et le suivi des cancers et d'autres états pathologiques. Parmi les techniques d'anatomie, pathologie l'immunohistochimie.

L'OMS et les sociétés savantes recommandent la détermination au niveau des cellules tumorales par le biais de l'immunohistochimie, du statut des récepteurs hormonaux et de l'oncoprotéine HER2 qui sont des marqueurs prédictifs et pronostics du cancer du sein. Leur détermination a permis la mise en place d'une nouvelle classification du cancer du sein, affinée lors de la conférence de consensus de 2013 où cette néoplasie a été classée selon les profils d'expression génique en cinq sous-types : luminal A ; luminal B ; HER2 positif et triple négatif. Les tumeurs de type luminal sont associées à un meilleur pronostic en comparaison avec les tumeurs de type basal ou HER-2 qui ont un profil clinique plus agressif **(Howlader et *al., 2014*).**

Notre travail est organisé e deux parties :

- ✓ La première partie renferme deux chapitres, dans le premier chapitre nous aborderons un rappel anatomique de la glande mammaire, le cancer du sein, épidémiologie, facteurs de risque, classification histopathologique, types histologiques, les facteurs pronostiques, et finalement le diagnostic ainsi que la prise en charge thérapeutique. Dans le deuxième

chapitre nous entamerons la technique de base de dépistage de la maladie « technique d'immunohistochimie », et la classification moléculaire utilisées en cas du cancer du sein.

- ✓ La deuxième partie comporte une étude rétrospective anatomopathologique et immunohistochimique des cas traités, présentation du matériel et des procédés méthodologiques, ainsi que les résultats obtenus suivie d'une discussion, et finalement d'une conclusion qui résume l'ensemble des parties de notre travail.

L'objectif principal de notre étude est basé sur une étude rétrospective des patientes atteintes de cancer du sein dans ces différentes formes. Ainsi que l'intérêt de principalement par la technique d'immunohistochimique dans la caractérisation et l'identification des différentes protéines caractérisant chaque type de cette pathologie sur une population composée de 55 patient(e)s.

Chapitre 1

Généralités sur le sein

I. Développement embryonnaire du sein chez la femme

Chez l'embryon, le sein humain se développe sous l'influence génétique et hormonale à partir de cellules précurseurs de la peau (ectoderme). A partir de la quatrième semaine du développement embryonnaire, il y a apparition de la crête mammaire qui est un épaississement bilatéral et linéaire de l'ectoderme depuis l'aisselle jusqu'à l'aine **(Grolleau *et al., n.d.*)** Deux bourgeons mammaires apparaissent le long de cette crête à la cinquième semaine de gestation, symétriques et situés au niveau pectoral **(Grolleau et *al., n.d.*)**.

De la cinquième à la douzième semaine de gestation, le bourgeon mammaire primaire pousse vers le bas dans la poitrine, formant des bourgeons secondaires et des lobules mammaires. A partir de la douzième semaine de gestation, les bourgeons secondaires continuent à s'allonger et à se ramifier, formant un réseau complexe de conduits mammaires disposés radialement qui relient le mamelon en développement (inversé) avec les lobules mammaires en croissance (Fig. 1). Le mamelon apparaît généralement après la naissance en raison de la prolifération des glandes sébacées lubrifiantes (de Montgomery) et le développement du tissu érectile, tandis que la pigmentation de l'aréole environnante augmente **(Jesinger, 2014).**

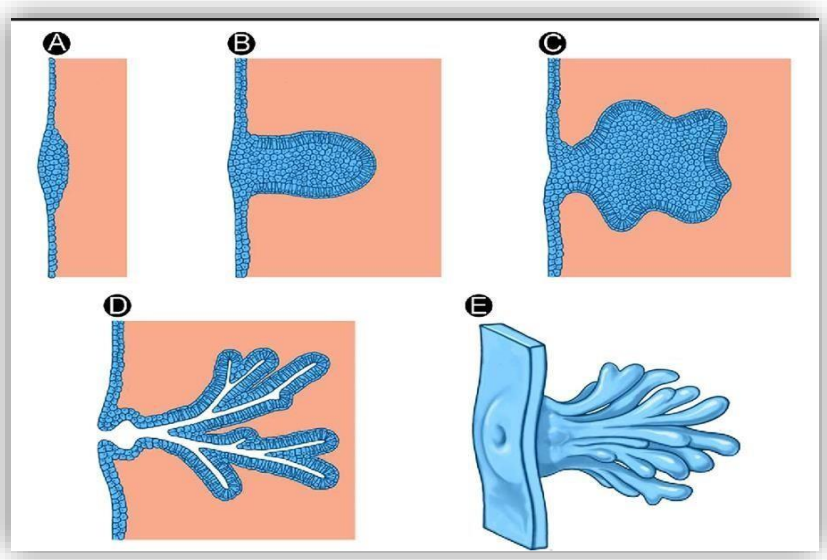


Figure1: Développement embryologique du sein chez la femme **(Jesinger, 2014)**.

(A) Bourgeon mammaire observé au cours de la cinquième semaine de gestation. (B) Croissance du bourgeon mammaire vers le bas dans la poitrine à partir de la cinquième semaine de gestation. (C) Formation de bourgeons secondaires entre la cinquième et la douzième semaine de gestation. (D) Formation de lobules mammaires par la douzième semaine de gestation. (E) Croissance continue des lobules mammaires au-delà de la douzième semaine de gestation, avec allongement et ramification des conduits en un réseau complexe de conduits mammaires disposés radialement qui relient le mamelon en développement (inversé).

II. Anatomie descriptive de la glande mammaire chez la femme adulte

Le sein est un organe pair lobé, occupe la partie antéro-supérieur du thorax, positionné au-dessus des muscles pectoraux de la paroi thoracique et attaché par des brins fibreux appelés ligaments de Cooper **(Ho, n.d.).** Bien qu'il soit présente chez les deux sexes, il est bien développé chez la femme et rudimentaire chez l'homme. C'est également un organe accessoire vital du système reproducteur féminin **(Rivard *et al.*, *2022a*)**.

La taille du sein vari d'une personne à l'autre, la glande mammaire pèse au moyen de 500 à 1000 grammes chez la femme adulte. Sur le plan vertical, la glande mammaire s'étend de la deuxième côte à la sixième côte. Sur le plan horizontal, elle s'étend du bord latéral du sternum à la ligne axillaire moyenne. Une partie importante de la glande se trouve dans le fascia superficiel. Une portion du sein appelée queue axillaire (de Spence) perce dans le fascia profond et s'étend à l'aisselle jusqu'au niveau de la troisième côte **(Khan and Sajjad, 2022)**.

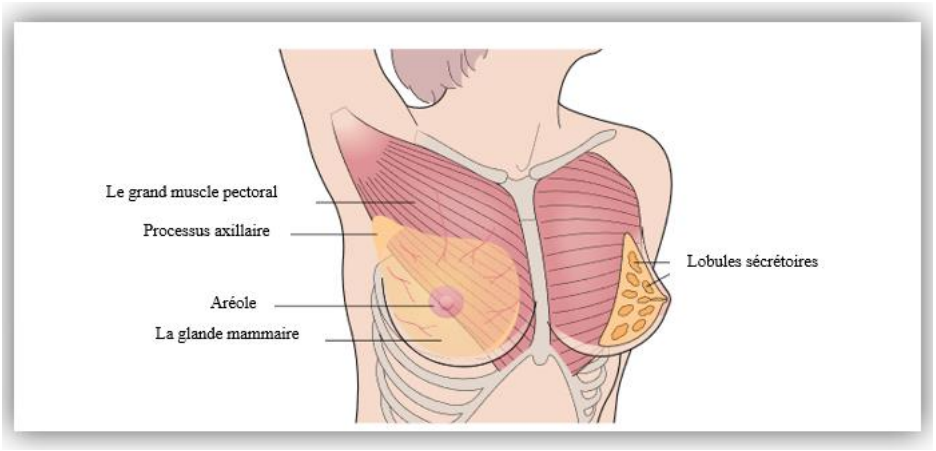


Figure 2 : Anatomie de la glande mammaire chez la femme **(Bistoni and Farhadi, 2015)**

.Le sein est une glande apocrine, de forme hémisphérique chez les jeunes femelles adultes (**Khan and Sajjad, 2022)**, constituée de tissus glandulaires produisant le lait, et de tissus graisseux **(Rivard *et al.*, *2022b*)**. Chez la femme adulte, chaque glande apparait formée de 15-20 lobes et est constitués de nombreux lobules drainés par des canaux galactophores collecteurs « lactifères » s'ouvrant individuellement au niveau du mamelon, qui occupe le centre d'une zone pigmentée ou l'aréole **(Jatoi and Rody, 2016a)**. La glande mammaire est une glande hormono-dépendante fortement influencé par les œstrogènes, la progestérone et la prolactine(https://training.seer.cancer.gov/index.html).

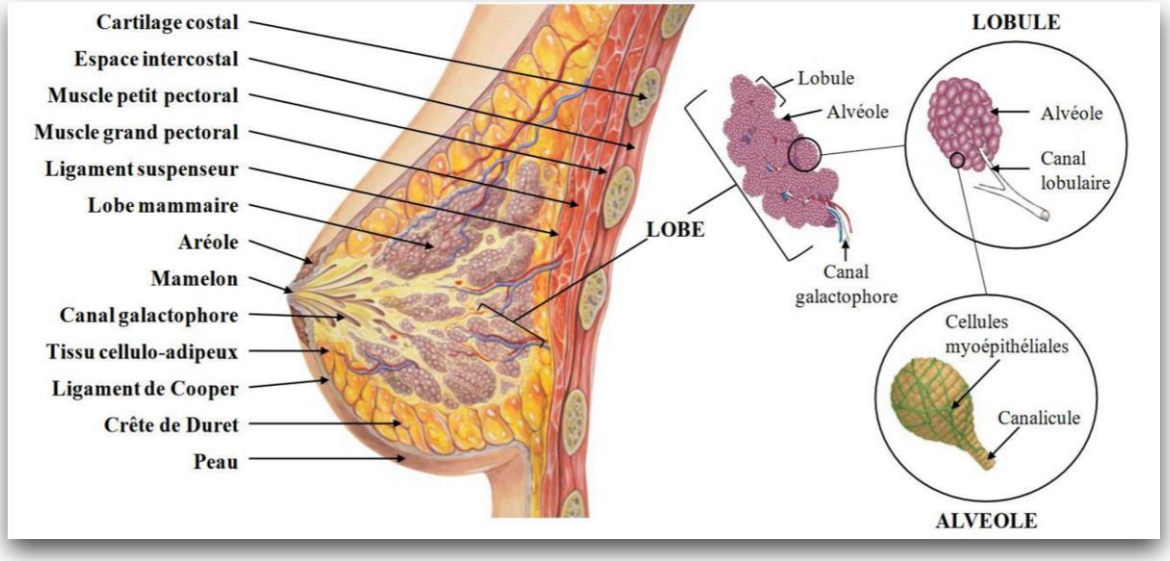


Figure 3 : Anatomie de la glande mammaire (Adapté de Medical illustration by Patrick Lynchet www.santeallaitementmaternel.com).

La glande mammaire comprend : une région centrale (Plaque aréolo-mamelonnaire : PAM) et quatre quadrants séparés par une ligne imaginaire verticale et horizontale passant par le mamelon (Figure4). Les 04 quadrants sont :

- ✓ Quadrant supéro-externe (QSE)
- ✓ Quadrant supéro-interne (QSI) ;
- ✓ Quadrant inféro-externe (QIE) ;
- ✓ Quadrant inféro-interne (QII) ;
- ✓ Plaque aréolo-mamelonnaire (PAM) **(Bistoni and Farhadi, 2015)**.

Le quadrant supéro-externe contient la majeure partie du tissu mammaire (importante présence de lobule) et est le plus souvent impliqués dans le cancer et dans les lésions bénignes du sein **(Bistoni et *al., 2015*)**.

Le sein peut être subdivisé en 4 segments :

- ✓ Segment I : représenté par la partie thoracique antérieure allant de la clavicule - Jusqu'à au sillon sus-mammaire ;
- ✓ Segment II : s'étendant du sillon sus-mammaire au bord supérieur de la PAM ;
- ✓ Segment III : s'étendant du bord inférieur de la PAM au sillon sous- mammaire ;

- ✓ Segment IV : s'étendant du sillon sous – mammaire au rebord costal **(Couturaud and Fitoussi, 2011)** .(Fig.4)

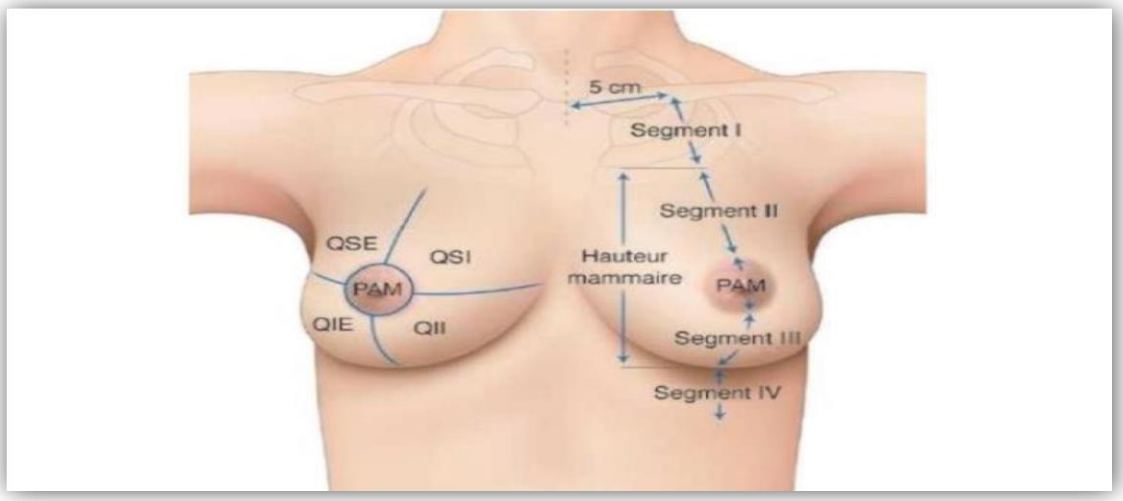


Figure 4 : Quandrants et segments du sein **(Couturaud and Fitoussi, 2011)**

III. Vascularisation, drainage lymphatique et innervation de la glande mammaire chez la femme adulte

III.1 Vascularisation du sein

Artères *:* Le sang artériel qui irrigue le sein provient principalement de trois sources :

1. Les perforantes antérieures de l'artère mammaire interne (responsables d'environ 60 % du sein, principalement médiale et centrale) ;
2. Les branches de l'artère axillaire, comme l'artère thoracique supérieure et latérale, et l'artère thoraco-acromiale. (responsables d'environ 30 % du sein, principalement le quadrant supérieur externe)
3. Les branches latérales des artères intercostales **(McGuire, 2016).**

Veines : Le drainage veineux imite généralement l'alimentation artérielle, ce drainage veineux principal se compose de :

1. Des branches perforantes mammaires internes mammaires internes ;
2. Des affluents de la veine axillaire ;
3. Des branches des veines intercostales **(McGuire, 2016)**

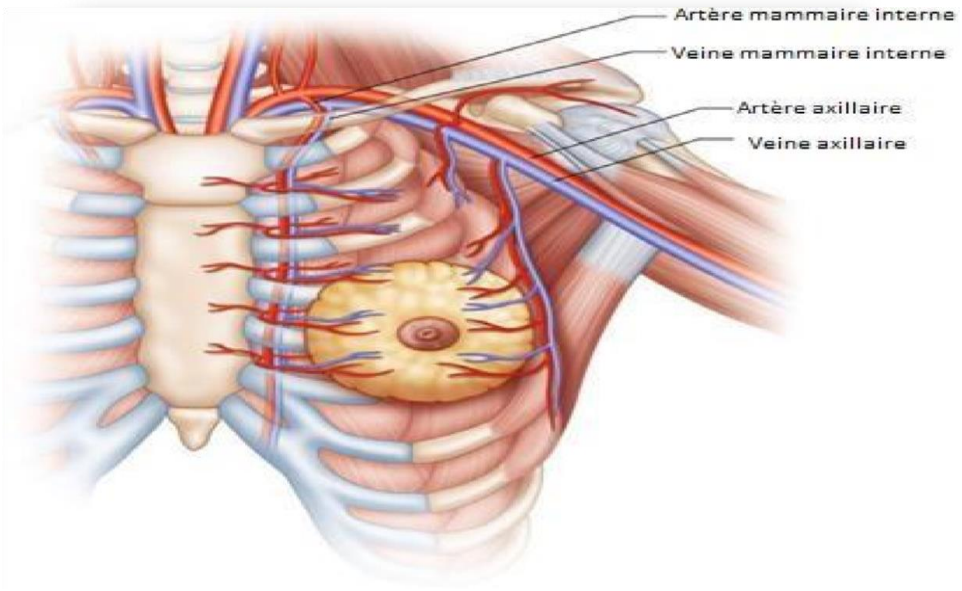


Figure 5 : Drainage artérielle et veineuse de la glande mammaire **(McGuire et al., 2015)**

III.2 Drainage lymphatique du sein

Le Drainage lymphatique mammaire comprend deux réseaux

1- *Un réseau superficiel (cutané) :* le faisceau lymphatique cutané issu de la région mammaire forme un réseau dense au niveau de l'aréole et du mamelon *: le réseau aréolaire superficiel* dont les collecteurs cheminent sur la face profonde du derme. De ce réseau aréolaire, partent en profondeur de petits canaux qui se jettent dans un plexus sous-dermique **(Kane *et al., 2013)***.

2- *Un réseau profond (glandulaire) :* les vaisseaux d'origine glandulaire des lympho-nœuds axillaires suivent trois voies : une voie principale, et deux autres voies accessoires, et sont dans l'ordre :

- ✓ **La voie de drainage axillaire :** naît de deux troncs partant de la périphérie du plexus sous-aréolaire de Sappey, le tronc externe et le tronc interne.
- ✓ **La voie transpectorale :** est composée de vaisseaux lymphatiques qui émergent de la face postérieure du parenchyme de la glande mammaire. Ces vaisseaux lymphatiques proviennent des quadrants (les 04) de la glande mammaire.

- ✓ **La voie rétropectorale :** est constituée par un ou deux vaisseaux qui contournent le bord inférieur du grand pectoral et montent directement vers les lympho-nœuds sous-claviculaires, en passant soit en arrière du petit pectoral le long de la veine axillaire, soit entre les deux muscles pectoraux **(Olivier et al., 2006).**

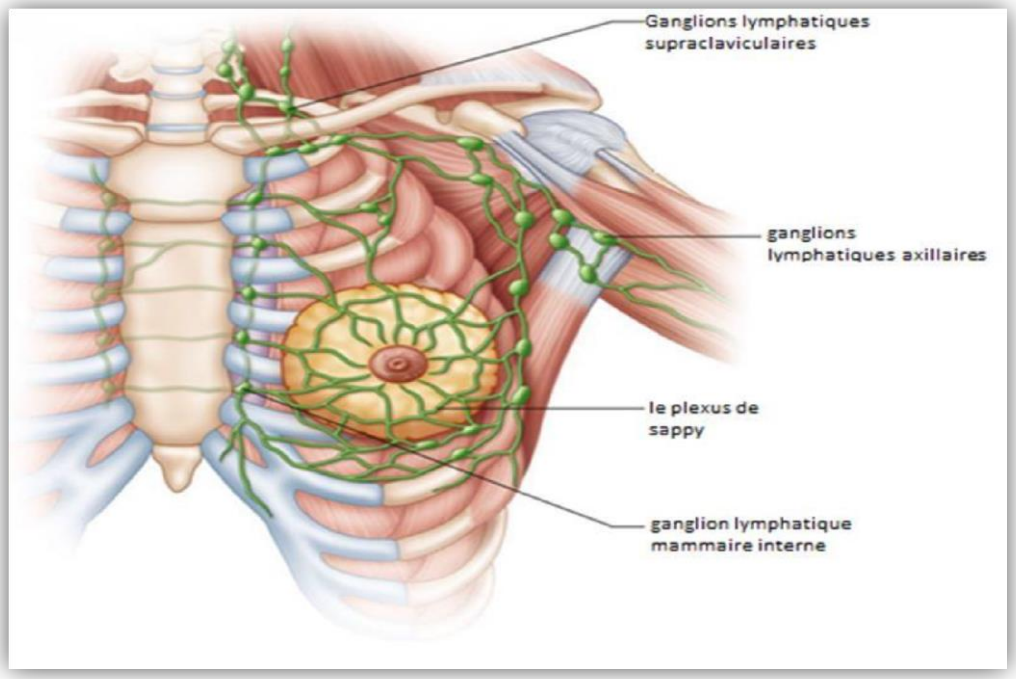


Figure 6 : Drainage lymphatique de la glande mammaire **(McGuire et al., 2015)**

III.3 Innervation du sein

L'innervation du sein est assurée par des rameaux cutanés antérieurs et latéraux issus des 2ème, 3ème, 4ème, 5 ème et 6ème nerfs intercostaux. L'aréole est innervée par la 4ème branche intercostale. L'excitation de ces nerfs entraîne l'érection du mamelon et la contraction des canaux galactophores à leur extrémité **(Macéa and Fregnani, 2006)**.

IV : Développement physiologique de la glande mammaire chez la femme

Le développement des seins est stimulé par des hormones au début de la puberté. Les œstrogènes et la progestérone sont les principales hormones responsables de la croissance et le développement du sein pendant cette période. Les œstrogènes stimulent le développement canalaire et la progestérone stimule le développement lobulaire et la différenciation épithéliale **(McGuire, 2016).**

Chez la femme, au début de la puberté, il y a une augmentation de la concentration de la gonadotrophine (GnRH) provenant de l'hypothalamus. Cette augmentation de la GnRH stimule la libération de l'hormone lutéinisante (LH) et de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) par l'hypophyse antérieure, ce qui entraîne à son tour une augmentation de la concentration des œstrogènes et de la progestérone, stimulant ainsi le développement des glandes mammaires **(McGuire, 2016).**

Pendant la grossesse et l'allaitement la prolactine est principalement responsable de la régulation positive des récepteurs et de la stimulation du développement épithélial et de la et la lactogenése dans le sein **(McGuire, 2016)**.

V : Histologie de la glande mammaire chez la femme adulte

Le sein comporte de l'extérieur vers l'intérieur : le tégument, le tissu conjonctif sous-cutané, le corps mammaire, puis un tissu conjonctif lâche permettant au corps mammaire discoïde de glisser en arrière sur le plan musculaire du grand pectoral (Catala et al., n.d.).

V.1. Le mamelon et l'aréole

Le tégument mammaire comporte en son centre le mamelon entouré par l'aréole. La peau de l'aréole et du mamelon est fine et possède de longues papilles dermiques (qui deviennent pigmentée pendant la grossesse). Le tissu conjonctif sous-cutané sous-jacent contient de nombreuses fibres élastiques et des faisceaux de cellules musculaires lisses circulaires et radiaires dont l'architecture permet l'érection du mamelon. Les glandes de Montgomery (d'un type voisin des glandes sudoripares) siègent dans l'aréole.

Le mamelon contient les canaux terminaux des lobes mammaires appelés canaux lactifères. Comme la glande mammaire, le mamelon et l'aréole subissent de sensibles variations morphologiques selon les étapes de la vie génitale **(Catala et *al., n.d.*).**

Chacune des deux glandes mammaires est une glande exocrine, tubulo-alvéolaire composée, sécrétant le lait**.**

V.2. Lobes et lobules

Dont l'architecture est schématiquement superposable à celle des autres glandes exocrines composées. On y trouve un système ramifié de canaux excréteurs terminés en cul-de-sac par des portions sécrétrices tubulo-alvéolaires. Chaque glande mammaire est constituée de 10 à 20 lobes

drainés par des canaux galactophores collecteurs « lactifères » s'ouvrant individuellement à la peau au niveau du mamelon. Chaque lobe est lui-même constitué de lobules, chaque lobule étant constitué de tubulo-alvéoles correspondant à la partie sécrétrice de la glande. Les lobes sont séparés par du tissu conjonctif dense et entourés par du tissu adipeux abondant, de même les lobules sont entourés par du tissu conjonctif dense alors que le tissu conjonctif intralobulaire (tissu conjonctif palléal) est lâche **(Catala et *al., n.d.)*.**

V.3.Canaux galactophores

Les canaux excréteurs (ou canaux galactophores) sont d'abord intralobulaires, puis interlobulaires (épithélium cubique avec présence de cellules myoépithéliales) et enfin interlobaires à épithélium pavimenteux stratifié **(Catala et *al., n.d.)*.**

V.4. Tubulo-alvéoles mammaires

Les tubulo-alvéoles de la glande mammaire au repos sont constituées de cellules disposées sur deux couches : sécrétrices, au contact de la lumière et myoépithéliales, au pourtour **(Catala *et al., n.d*.).**

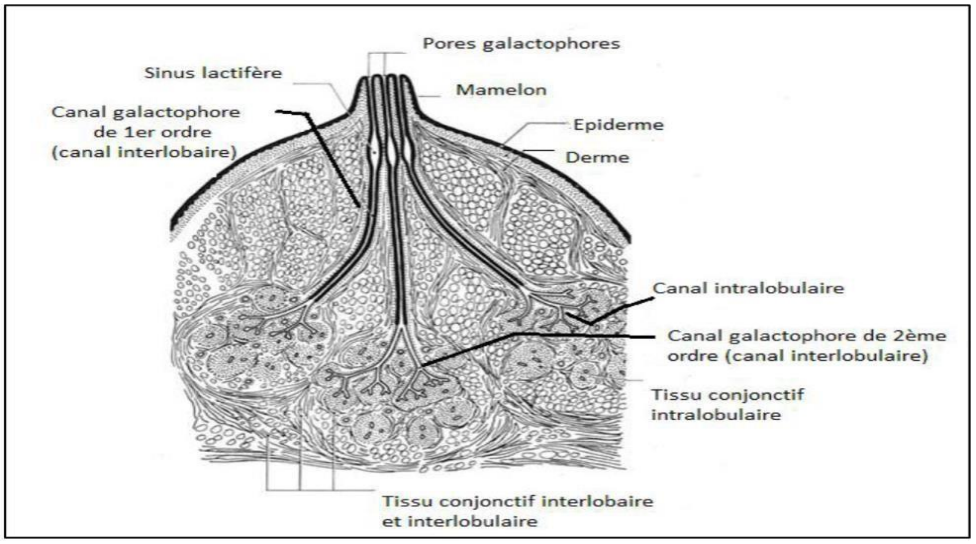


Figure 7 : Représentation schématique d'une coupe histologique au niveau de la glande mammaire chez la femme adulte **(Poirier, 1971)**

Chapitre 2

Cancer du sein

I. Epidémiologie descriptive du cancer du sein

I.1 : Le cancer du sein chez la femme dans le monde

Le cancer du sein touche les femmes du monde entier, mais la charge de morbidité n'est pas répartie de manière égale. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime à 1,7 million le nombre de cas de cancer du sein recensés en 2012 chez les femmes du monde entier. Le cancer du sein représente 25 % de tous les cas de cancer chez les femmes et est donc le cancer le plus fréquent chez les femmes dans le monde.

Le cancer du sein est plus fréquent dans les pays développés, le taux d'incidence standard selon l'âge (world standard) pour 100 000 femmes (WASR) est de 73,4, alors qu'il est de 31,3 dans les régions moins développées. Le taux d'incidence chez les femmes dans le monde entier est de 43,1 (WASR). Le taux d'incidence le plus élevé (WASR) est observés en Amérique du Nord (91,6), en Europe de l'Ouest (91,1) et en Europe du Nord (89,4). Tandis que les taux d'incidence les plus faibles sont observés en Afrique centrale (26,8), en Asie de l'Est (27,0) et en Asie centrale du Sud (28,2) **(Jatoi and Rody, 2016b**).

En 2020, le cancer du sein est devenu le cancer le plus diagnostiqué dans le monde, dépassant les cancers du poumon et de la prostate **("Bookshelf_NBK583818.pdf," n.d.)** avec environ 2,3 millions de nouveaux cas, soit 11,7 % de l'ensemble des cas de cancer **(Sung et *al., 2021*).**

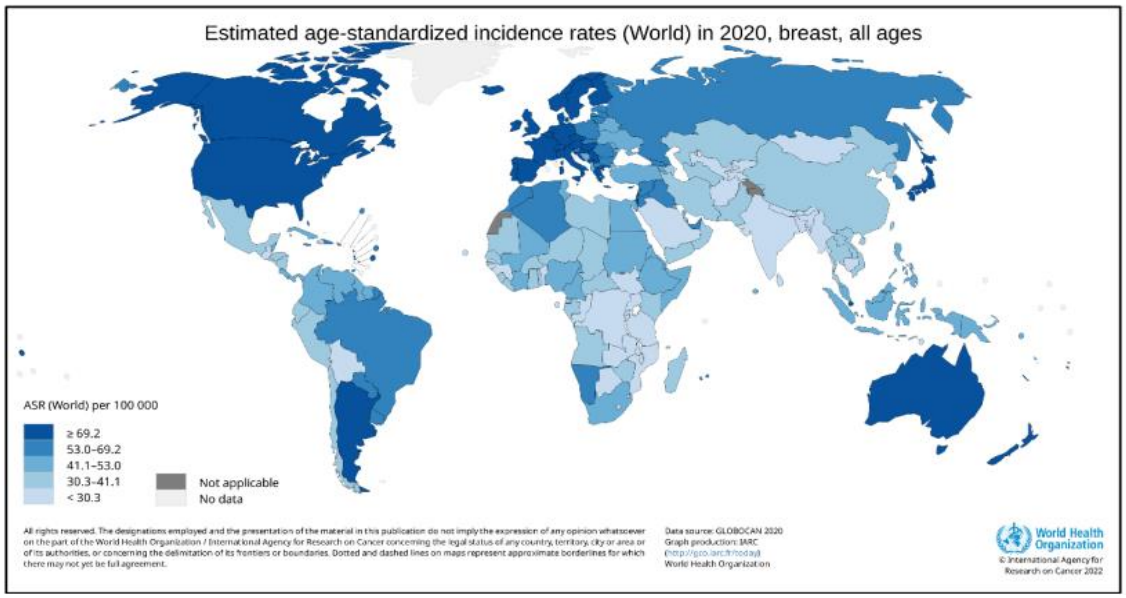


Figure 8 : Taux d'incidence mondial du caser du sein selon l'âge en 2020

(GLOBOCAN 2020)

Le cancer du sein est la cinquième cause de décès par cancer dans le monde, avec record de 324 000
décès en 2012. C'est la cause de décès la plus fréquente dans les pays moins développés **(GLOBOCAN 2012).**

Bien que la prévalence du cancer du sein est plus élevée dans les pays développés, des taux de mortalité importants sont observés dans les régions moins développées. En outre, 89% des décès dus au cancer du sein aux États-Unis en 2017 sont survenus chez des femmes âgées de 50 ans ou plus (**De Santis et *al., 2017***). Le taux de mortalité normalisé selon l'âge (ASMR) du cancer du sein dans le monde est de 12,9 et l'Afrique a le taux le plus élevé du cancer du sein dans le monde **(Azubuike et *al., 2018***). Le taux de mortalité varie de six cas pour 100 000 personnes en Asie de l'Est à 20 cas pour 100 000 personnes en Afrique de l'Ouest. Le rapport entre le taux de mortalité et le taux d'incidence en Amérique du Nord est de 0,16, ce qui indique un taux de survie plus élevé. En Asie, il se situe entre 0,23 et 0.48 **(Kim et *al., 2015*).**

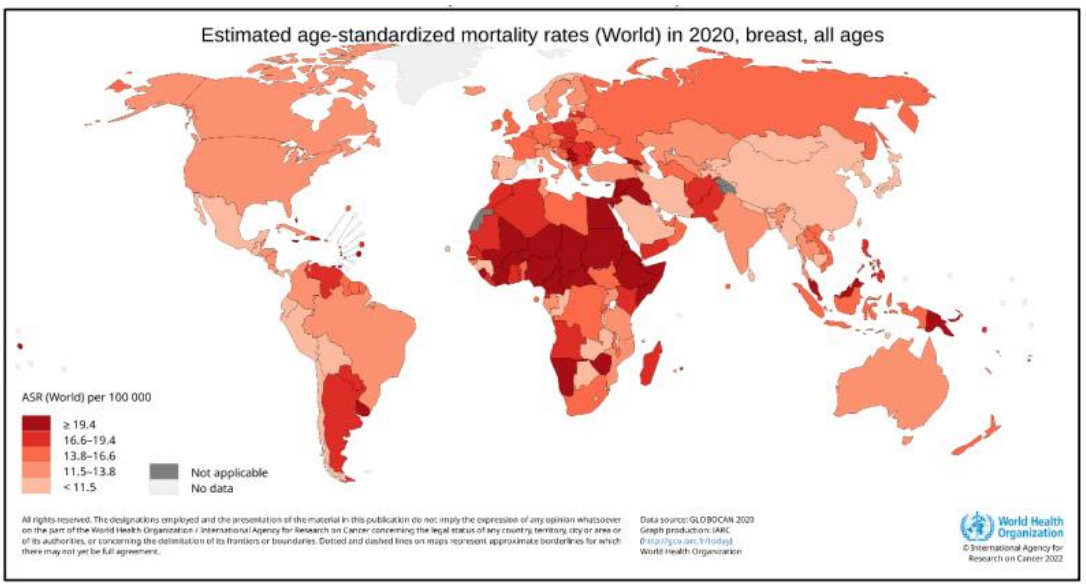


Figure 9 : Taux estimatifs de mortalité dans le mode et selon l'Age en 2020

(GLOBOCAN 2020)

La mortalité du cancer du sein dans différentes régions du monde est la suivante : Régions plus développées : 14,9, régions moins développées : 11,5, Europe occidentale : 16,2, Amérique du Nord:4,8, Europe du Nord : 16,4, Australie/Nouvelle-Zélande : 14,5, Asie du Sud et centrale : 13,5, et Asie de l'Est **(Torre et *al., 2015*)**

I.2 : Le cancer du sein chez la femme en Algérie

Durant les 25 dernières années, une augmentation significative de l'incidence des principaux types de cancers a été observée chez les deux sexes. L'Algérie enregistre annuellement près de 50.000 nouveaux cas de cancer du sein chez la femme, selon les données du registre national des cancers relevant de l'Institut national de la santé publique (INSP).

Le cancer du sein, un des types de cancer les plus répandus selon l'INSP, enregistre plus de 14.000 cas annuellement, et touche les femmes à un âge précoce dans la limite des 40 ans. Contrairement aux pays avancés où il se répand parmi les femmes âgées 55 ans et plus l'Institut national de la santé publique 2022 (INSP). Environ 10910 nouveaux cas ont été déclarés, ce qui représente 59% de toutes les tumeurs féminines.

Le taux d'incidence brut pour 100 000 femmes est de 54,4 et le taux d'incidence standardisé est de 65,2 pour 100 000 femmes. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 47 ans.

Le cancer du sein chez la femme prend une place intermédiaire entre les pays industrialisés et les pays arabes. En Afrique du Nord, le taux d'incidence est similaire **(M et *al., 2015a*)**

Globalement, le taux de mortalité en Algérie est de 15.6 pour 100 000 femmes, avec une estimation de 2197 cas de décès par an **(Chazelas et *al., 2019*).**

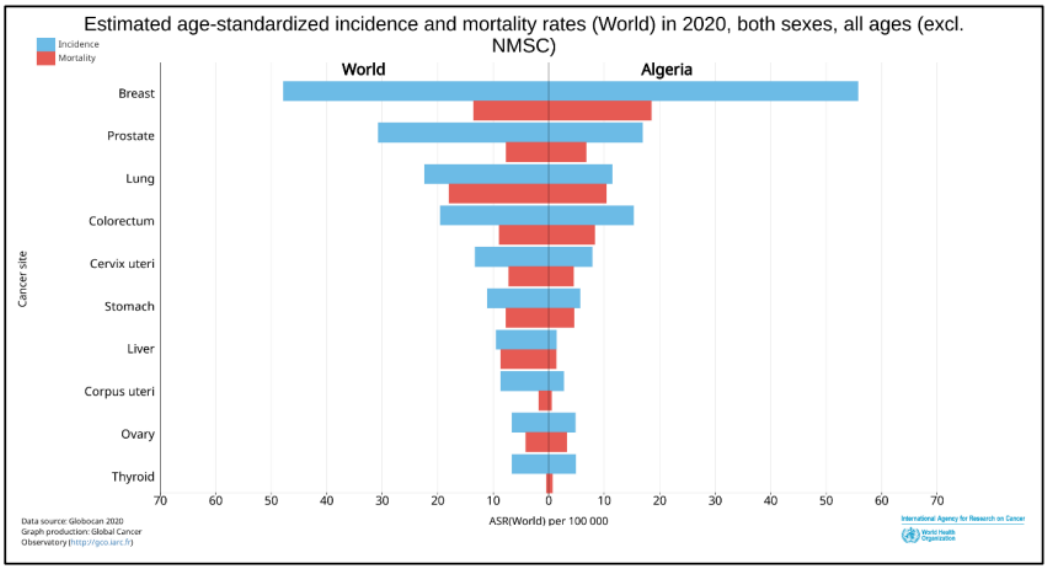


Figure 10 : Taux d'incidence et de mortalité, du cancer du sein, estimés selon l'âge en Algérie Pour les deux sexes en 2020 **(Globocane 2020)**

Bien que cette maladie soit présente dans le monde entier, son incidence, sa mortalité et ses taux de survie varient considérablement d'un pays à l'autre, ce qui peut être dû à de nombreux facteurs tels que la structure de la population, le mode de vie, les facteurs génétiques et l'environnement. L'évolution des facteurs de risque a entraîné une augmentation de la prévalence du cancer du sein, qui s'accroît de jour en jour **(Momenimovahed and Salehiniya, 2019).**

II. Facteurs de risques

II.1. Facteurs sociodémographiques

II.1.1 : Le Sexe : Les femmes sont environ 100 fois plus susceptibles de développer un cancer du sein que les hommes. La prévalence plus prononcée du cancer du sein chez les femmes est principalement due à une stimulation plus importante des œstrogènes et de la progestérone **(Abdelwahab Yousef, 2017).**

II.1-2 : L'âge : La plupart des cas de cancer du sein sont diagnostiqués chez des femmes de plus de 50 ans, et le risque de cancer du sein continue d'augmenter avec l'âge **(Benz, 2008 ; McGuire et *al; 2015).*** La probabilité qu'une femme développe un cancer du sein est de 2,4 % entre 50 et 59 ans, de 3,5 % entre 60 et 69 ans et de 7,0 % entre 70 ans et plus **(Merrill and Sloan, 2012).**

II.2. Facteurs sanitaires

II.2.1 Maladies bénignes du sein : Les maladies bénignes du sein constituent un facteur de risque de cancer du sein. Elles sont histologiquement divisées en deux groupes : les lésions prolifératives et les lésions non prolifératives avec ou sans atypie :

- les lésions non prolifératives : ne sont généralement pas associées à un risque accru de cancer du sein ou, si elles le sont, le risque est très faible.
- les lésions prolifératives sans atypie multiplient le risque par deux, tandis que les lésions hyperplasiques avec atypie augmentent ce risque d'au moins quatre fois **(Nkondjock and Ghadirian, 2005)** .

II.2.2 Densité mammographie: La présence d'un tissu mammaire dense augmente considérablement et indépendamment le risque de développer un cancer du sein **(Nazari and Mukherjee, 2018)**

Wolfe a été le premier chercheur à observer et à publier l'association entre la présence de tissu mammaire dense et l'apparition d'un cancer du sein, Depuis lors, plusieurs études ont confirmé cette corrélation positive entre la DM et le risque de développer un cancer du sein. **(Nazari and Mukherjee, 2018)**

La densité du sein, évaluée par mammographie et exprimée en pourcentage du mammogramme occupé par des tissus radiologiquement denses (pourcentage de densité mammographique ou PDM). Les variations du pourcentage de densité mammographique PDM reflètent les variations des quantités de collagène et du nombre de cellules épithéliales et non épithéliales dans le sein. Un PDM important est associé à un risque nettement accru de cancer du sein invasif. Le phénotype de la pourcentage de densité mammographique est important dans le contexte de la prévention du cancer du sein, car la PDM étendue est fréquente dans la population, est fortement associée au risque de la maladie et, contrairement à la plupart des facteurs de risque du cancer du sein, peut être modifiée **(Boyd *et al., 2011*).**

II.2.3 Radiations Ionisantes : Le sein est un organe à risque pour le cancer après une radiothérapie (Cosset et al., 2016). L'exposition aux radiations ionisantes est le seul facteur de risque bien établi de cancer du sein d'origine environnementale. Les femmes exposées au moment de la puberté aux radiations ionisantes sont les plus vulnérables aux cancer **(Cosset et *al., 2016).***

Des études effectuées sur les survivantes japonaises d'Hiroshima et de Nagasaki et aussi sur les femmes traitées et suivies pour tuberculose pulmonaire qui ont eu de nombreux contrôles radiographiques **(Sancho-Garnier and Colonna, 2019)**

II. 3. Facteurs familiaux et génétiques

II. 3.1 Antécédents familiaux : Environ un quart de tous les cas de cancer du sein sont liés aux antécédents familiaux, les femmes dont la mère ou une parente est atteinte d'un cancer du sein sont prédisposées à cette maladie. Une étude de cohorte réalisée sur plus de 113 000 femmes au Royaume-Uni a démontré que les femmes ayant une parente au premier degré atteintes d'un cancer du sein ont un risque 1,75 fois plus élevé de développer cette maladie que les femmes n'ayant aucun. En outre, le risque est multiplié par 2,5 ou plus chez les femmes dont au moins deux parents du premier degré atteintes d'un cancer du sein **(Sun et *al., 2017).***

II. 3.2 Facteurs génétiques : 5% à 10 % des cas de cancer du sein s'inscrivent dans un contexte de prédispositions génétiques héréditaires. En effet, au niveau cellulaire, ils résultent de

l'accumulation de mutations et de problèmes dans l'expression de certains gènes impliqués dans des processus essentiels à la carcinogenèse :

- *Les gènes de suppression tumorale :* interviennent dans inhibiteurs du cycle cellulaire ;
- *Les proto-oncogènes* : leur expression est régulée durant le cycle cellulaire sur lequel ils ont une action stimulatrice ; en présence d'une mutation dans ces gènes, ils peuvent être activés en oncogènes, échappant alors aux systèmes de régulation et stimulant la division cellulaire ;
- *Les gènes assurant le maintien de l'intégrité du génome* : permettent de réparer les altérations génétiques induites par les agents mutagènes environnementaux ou apparaissant lors de la réplication de l'ADN **(Viassolo et *al., 2016).***

Les gènes de prédisposition au cancer du sein sont classés en trois grandes catégories :

1. Les gènes de forte pénétrance :

- ✓ ***BRCA1 et BRCA2 :*** Ces deux gènes appartiennent au groupe des gènes suppresseurs, dont les protéines nucléaires exprimées BRCA1 et BRCA2 sont multifonctionnelles, impliquées entre autres dans la réparation des dommages de réplication de l'ADN (selon le mécanisme de recombinaison homologue) et le maintien de l'intégrité du génome, mais à des étapes différentes.
- ✓ ***Le gène PALB2 :*** Ce gène code pour une protéine partenaire essentielle à BRCA2 pour sa fonction dans la réparation des cassures double-brin de l'ADN par recombinaison homologue **(Bender and Carlberg, 1993).**
- ✓ ***Le gène PTEN*** : (*phosphatase and tensin homolog*) est un gène suppresseur de tumeur. Un dysfonctionnement de gène *PTEN* empêche l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose et conduit à une survie anormale des cellules **(Hopkins and Parsons, 2014)**
- ✓ ***Le gène TP53*** : Les mutations de ce gène confèrent un risque élevé de cancers du sein survenant à un âge très jeune (médiane de 25 ans) **(Masciari et *al., 2012*)**
- ✓ ***Le gène STK11* :** Le gène STK11 (sérine/thréonine kinase 11) est un gène suppresseur de tumeurs **(Giardiello et al., 2000).**

2. Les gènes à pénétrance modérée

- ✓ **Le gène CHEK2 :** (checkpoint kinase 2) est un gène suppresseur de tumeur, code pour une sérine-thréonine kinase qui est activée lors de cassures double-brin de l'ADN et contribue à la transduction des signaux qui conduiront à la réparation de l'ADN, la mutation de ce gène augmente le risque de cancer du sein avec un risque relatif estimé à au moins 3 et un risque absolu de 29 % à l'âge de 80 ans avec des cancers souvent bilatéraux, récidivants et de mauvais pronostic **(Easton et *al., 2015*; Shieh et *al., 2000*).**
- ✓ ***Le gène ATM :*** (ATM sérine/thréonine kinase) joue un rôle pivot dans la réparation de l'ADN et la progression du cycle cellulaire. Une mutation germinale bi-allélique de ce gène est à l'origine du syndrome pédiatrique ataxie-télangiectasie à la révélation dans l'enfance. Dans un contexte familial d'enfants atteints d'ataxie-télangiectasie, le niveau de risque de cancer du sein chez les femmes porteuses d'une mutation du gène *ATM* semble élevé **(Stankovic et al., 1998).**
- ✓ ***Le gène BRIP1* :** (BRCA1-interacting protein C-terminal helicase 1), un partenaire de liaison de BRCA1 participant à la réparation des cassures double-brin de l'ADN ce gène est candidat à la prédisposition au cancer du sein **(De Nicolo et al., 2008).**

4. Les gènes de faible pénétrance :

Des études d'association du génome entier (GWAS, genome wide association study) ont permis d'établir des associations entre des variations génétiques fréquentes. Certains de ces variants pourraient être impliqués dans un système multigénique et ils pourraient jouer un rôle comme modificateurs du risque tumoral chez les personnes portant des mutations BRCA1 ou BRCA2 ou d'autres gènes. Cela pourrait expliquer la grande variabilité inter- et intra-familiale des âges au diagnostic et des types de cancers développés dans ces familles **(Viassolo et *al., 2016*).**

II.3. Facteurs liés à la reproduction :

II.3.1 : 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 **(Layde et *al., 1989*).**

L'effet protecteur de la multiparité semble augmenter proportionnellement au nombre d'accouchements. Plusieurs mécanismes, par lesquels la multiparité influence le risque de cancer du

sein. La grossesse provoque une différenciation accélérée du tissu mammaire et une prolifération rapide de l'épithélium. Les changements amorcés au cours de la première grossesse, en particulier si elle est survenue précocement, sont accentués par chacune des grossesses ultérieures, et le développement du cancer du sein est lié à la vitesse de prolifération des cellules épithéliales mammaires et inversement au degré de différenciation **(Lambertini et *al., 2016*).**

II.3.2 : L'allaitement **:** L'allaitement prolongé est associé à un risque réduit de cancer invasif du sein et même chez les patientes porteuses de la mutation BRCA1 **(Anstey et *al., 2017*).**

Différents mécanismes physiopathologiques sont impliqués dans cette réduction de risque :

- Diminution du nombre des cycles ovulatoires,
- Différenciation cellulaire de l'épithélium mammaire pendant la lactation,
- Excrétion d'agents carcinogènes par le lait (**Freund et *al., 2005*).**

Une analyse détaillée des sous-types moléculaires du cancer du sein a montré que tous les types ne sont pas réduits dans la même mesure et que l'allaitement réduit le risque de cancer du sein luminal et TNBC mais pas celui de cancer HER2-positif **(Migliavacca Zucchetti et *al., 2020).***

II.4. Facteurs hormonaux endogènes :

II.4.1 : Puberté précoce/Ménopause tardive : Un âge plus jeune à la puberté et un âge plus avancé à la ménopause augmentent le risque de cancer du sein. Le risque de cancer du sein est environ 20 % plus élevé chez les filles qui commencent à avoir leurs règles avant l'âge de 11 ans par rapport à celles qui commencent à 13 ans. De plus, les femmes qui connaissent la ménopause à 55 ans ou plus ont un risque environ 12% plus élevé que celles qui le font entre 50 et 54 ans.

On observe également une prévalence disproportionnée de carcinomes lobulaires et à récepteurs d'œstrogènes positifs dans cette population, ce qui suggère que la synthèse ovarienne d'hormones endogènes et l'allongement du nombre total d'années de procréation jouent un rôle dans le développement du cancer du sein**.(Winters et *al., 2017*)**

II.5. Facteurs hormonaux exogènes :

II.5.1. Les contraceptifs oraux *:* Une augmentation modérée du risque de cancer du sein est retrouvée en cours d'utilisation de la contraception œstro-progestative. Cette augmentation de risque diminue après l'arrêt de la contraception hormonale. Une augmentation modérée du risque

a également été décrite avec les contraceptions micro-progestatives orales avec des données contradictoires, et avec le dispositif intra-utérin au lévonorgestrel a` 52 mg DIU-LNG a` 52 mg.

Les données sur le risque lié au Depot-MPA et a` l'implant progestatif sont peu nombreuses et ne permettent pas de conclure (**Pragout et *al., 2018*).**

II.5.2. Traitement hormonale substitutif (THS) : Au cours d'une période d'observation moyenne de 5 à 6 ans, plusieurs essais cliniques ont fait état d'un risque accru de cancer du sein dû au traitement hormonal substitutif (THS). Toutefois, on peut toujours se demander si le taux accru de cancers du sein détectés au cours de cette période est effectivement dû à des tumeurs nouvellement induites et s'il s'agit donc de cancers du sein primaires déclenchés par l'hormonothérapie. D'un point de vue onco-pathologique, il semble plus probable que le THS stimule la croissance de petits nids de tumeurs déjà existants qui, en raison de leur petite taille, n'auraient pas été diagnostiqués **("dietel2010.," n.d.).**

II.6. Facteurs environnementaux et mode de vie :

II.6.1. L'obésité : Les femmes obèses ont des taux sanguins d'œstrogène plus élevés. En effet, les cellules adipeuses produisent les œstrogènes qui favorisent la croissance de la plupart des tumeurs cancéreuses du sein **(Angahar, 2017).**

II.6.2. Le tabac : De nombreuses études ont montré que le tabagisme est un facteur aggravant du risque de cancer du sein. Dans une étude prospective portant sur plus de 100 000 femmes, le tabagisme a été associé à une augmentation de 5 % du risque de cancer du sein, en particulier chez les femmes qui avaient commencé à fumer à l'adolescence **(Admoun and Mayrovitz, 2022).**

II.6.3. L'alcool : L'alcool est le seul facteur nutritionnel établi de risque de cancer du sein. Ce risque augmente d'environ 7 % pour une consommation moyenne d'une boisson alcoolique par jour. Les femmes ayant un cancer du sein, et consommant au moins une boisson alcoolique par jour, ont une durée de survie diminuée de 15 % à 40 %, comparativement à celles qui ne boivent pas d'alcool (Feigelson et al., 2001) . L'alcool provoque une augmentation du niveau des hormones dans le sérum et une production accrue de facteurs de croissance IGF *(insulin-like growth factor)*. Les IGF agissent comme des mitogènes, inhibent l'apoptose et interagissent avec les œstrogènes. Une production accrue d'IGF augmente le risque de cancer du sein, surtout avant la ménopause **(Nkondjock and Ghadirian, 2005)**.

II.6.4. Facteurs nutritionnels : Une consommation élevée de graisses augmente le risque de développer un cancer du sein. Une alimentation riche en graisses, en caféine et en viande rouge est un facteur de risque positif pour le cancer du sein. En revanche, la consommation de fruits et de légumes peut réduire le risque de développement du cancer du sein. Les phyto-œstrogènes et un apport élevé en calcium/vitamine D peuvent également être efficaces pour réduire les risques de cancer du sein **(Angahar, 2017).**

II.6.5. Boissons sucrées : Une étude menée en 2019, faite sur une grande échelle plaide en faveur qu'une augmentation de 100 ml de la consommation de boissons sucrées est associée à une augmentation significative de 11 % du risque de cancer du sein **(Chazelas et *al., 2019*)**

II.6.6. Travail de nuit : L'exposition à la lumière artificielle pendant la nuit réduit fortement le niveau de mélatonine et augmenterait le risque de développer un cancer du sein. Cette réduction de la production de mélatonine entraîne une augmentation des niveaux d'hormones reproductives telles que l'œstrogène, qui est un facteur qui contribue au développement de tumeurs du sein sensibles aux hormones **(Momenimovahed and Salehiniya, 2019)**

II.6.7. Activité physique : L'activité physique modérée (30 à 60 minutes au moins 4 fois par semaine) diminue le risque de cancer du sein d'environ 35 %, en particulier chez les femmes ménopausées. Les mécanismes biologiques par lesquels l'activité physique serait associée à une diminution de risque impliquent la réduction de la production d'œstrogènes et le maintien de l'équilibre énergétique. ainsi l'activité physique réduit de 15 à 20 % du risque de développer un cancer du sein **(Desnoyers et *al., 2016).***

II.6.8. L'utilisation de déodorants/anti transpirants : L'utilisation de déodorants et d'anti transpirants ne constitue pas un facteur de risque pour le cancer du sein. **(Namer et *al., 2008*).**

II.6.9. Polluants environnementaux/Perturbateurs endocriniens : Un risque accru de cancer du sein est dû aux expositions environnementales à des polluants organochlorés tels que les polychlorobiphényles (PCB), le pesticide dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) ou les dioxines. En effet ces composés sont reconnus comme perturbateurs endocriniens et peuvent bloquer les effets des hormones endogènes **(Rodgers et *al., 2018*).**

III. Cancérogenèse :

Le cancer est une prolifération cellulaire excessive, incontrôlée, autonome, illimitée avec une capacité d'envahissement des tissus voisins (néo-angiogenèse) conduit dans certain cas à une métastase **(Vineis, 1993).**

La cancérogenèse est l'ensemble de phénomènes transformant une cellule normale en cellule proliférative, la formation d'un cancer étant elle-même l'aboutissement d'événements résultant de la prolifération incontrôlée de cellules malignes sous l'effet cumulatif de multiples modifications génétiques **(Lasfargues, 2007).**

Le processus de cancérogenèse peut être divisé en au moins trois étapes : l'initiation, la promotion et la progression.

1- L'initiation :

Cette étape commence par l'action du cancérogène sur l'ADN chromosomique, induisant une altération qui peut être réparée ou reproduite.

L'initiation confère à la cellule des capacités prolifératives qui restent potentielles et latentes. Sous l'action de facteurs chimiques, physiques ou biologiques, la cellule initiée présente une altération irréversible du matériel génétique et le potentiel de développer d'un clone cellulaire néoplasique **(Tubiana, 2008).**

2- Promotion :

Processus épigénétique induit par un promoteur entrainant la stimulation de la sélection des cellules initiés. Sous l'action de promoteurs de prolifération la cellule initiée passe en phase de promotion avec expansion clonale est une phase relativement longue au cours de laquelle la cellule initiée va proliférer et conduire progressivement au développement de cellules mutées. Divers facteurs endogènes (facteurs de croissance et hormones) ou exogènes (toxiques chimiques, facteurs alimentaires, etc.), du fait de leur action répétitive, vont altérés certains des mécanismes qui contrôlent le cycle cellulaire **(Kabirai et *al., 2020*).**

3- Progression :

La progression tumorale comprend l'expression du phénotype malin et la capacité des cellules malignes à acquérir des caractéristiques plus agressives. Cette étape aboutit à la formation de la première cellule cancéreuse avec tous ses caractéristiques : dédifférenciation, invasion, métastases, échappement du contrôle immunologique, expression anormale des gènes.

Cette étape est caractérisée par 2 phénomènes qui mènent à l'invasion :

- **Angiogenèse :** phénomène par lequel les organismes multicellulaires vont recruter de nouveaux vaisseaux sanguins pour leur permettre un apport en nutriment et surtout en oxygène et assurer leur croissance et/ou leur survie. Ce processus est régulé par une balance entre des molécules favorisant l'angiogenèse appelés pro-angiogéniques (VEGF, PDGF, FGF…) et des molécules la limitant appelés anti-angiogéniques (angiostatine, thrombospondine…) **(Méjean and Lebret, 2010).**

- **Métastase :** formé à la suite de la dissémination de cellules cancéreuses par voie sanguine ou lymphatique à partir du premier foyer (tumeur primaire ou primitive). Dans les métastases, les cellules cancéreuses se détachent de la tumeur initiale (primaire), se déplacent dans le sang ou le système lymphatique et forment une nouvelle tumeur dans d'autres organes ou tissus du corps **(Hubert and Abastado, 2014).**

La dissémination métastatique constitue la véritable cause de la malignité des cancers. Son ciblage est bien plus difficile que celui de la prolifération cellulaire car la métastase, comme l'angiogenèse, met en jeu des interactions complexes entre la tumeur et le stroma.

Les cellules cancéreuses empruntent deux voies principales de dissémination :

- ✓ La voie lymphatique, conduisant à l'invasion des ganglions lymphatiques qui drainent la région où évolue la tumeur ; et
- ✓ La voie sanguine, conduisant à l'invasion d'organes à distance comme le foie, le cerveau, l'os ou le poumon **(Robert, 2013)**

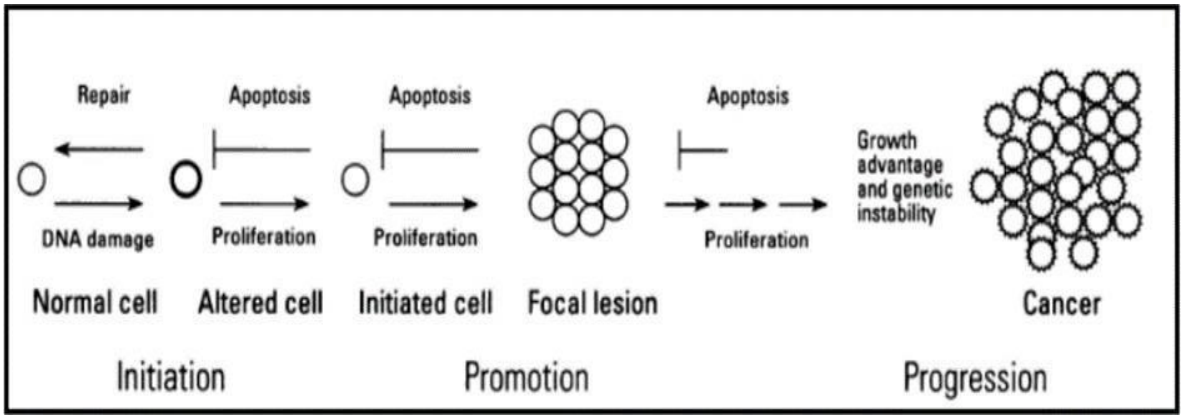


Figure 11 : Processus de cancérisation **(Kabirai et *al., 2020*)**

III.1. Récepteurs et d'autres protéines impliqués dans le développement d'un cancer du sein :

***III.1.1 : Récepteurs hormonaux (RH)* :**

L'œstrogène et la progestérone peuvent favoriser la croissance de certaines cellules, dont celles du cancer du sein. Une fois qu'elles s'y sont fixées sur leurs récepteurs spécifiques ER et PR, peuvent affecter la croissance des cellules cibles. Les cellules du sein altérées ont besoin de ces hormones pour croître et se diviser **(Freelander et *al., 2021*).**

III.1.2 : Récepteurs des œstrogènes (RE) : c'est un facteur déterminant pour le diagnostic, car environ 70 à 75 % des carcinomes mammaires invasifs sont caractérisés par une augmentation significative du RE **(Colomer *et al., 2018*; Li *et al., 2020*).**

L'expression du récepteur RE pourrait également constituer un facteur prédictif, les patientes ayant une forte expression du RE présentent généralement des résultats cliniques nettement meilleurs comme biomarqueur diagnostic du cancer du sein, en particulier dans les cas de risque familial (**Nasrazadani et *al., 2018*; Tse et *al., 2015*).**

***III.1.3 : Récepteurs de la progestérone (RP)* :** Le RP est fortement exprimée (>50%) chez les patientes atteintes d'un cancer du sein RE-positif, alors qu'elle est très rarement exprimée chez les patientes atteintes d'un cancer du sein RE-négatif, l'expression de la RP est régulée par le RE **(Obr and Edwards, 2012)**.

Par conséquent, les valeurs physiologiques de la RP renseignent sur le fonctionnement de la voie du RE. Cependant, RE et RP sont abondamment exprimés dans les cellules cancéreuses du sein et sont tous deux considérés comme des biomarqueurs diagnostiques et pronostiques du cancer du sein (en particulier les cellules ER-positives) **(Wu et al., 2020).**

***III.1.4 : Récepteurs des androgènes (RA)* :** membre de la superfamille des récepteurs des stéroïdes, est exprimé dans de nombreux tissus humains, parmi lesquels le tissu de cancer du sein présente la troisième plus forte expression de RA (Huang et al., 2017). Il a été noté que 70 à 90 % des patients atteints de cancer du sein sur-expriment l'RA, plusieurs études indiquant que le RA pourrait être un facteur prédictif ou pronostique et une cible médicamenteuse dans le cancer du **sein (Collins et *al., 2011*).**

III.1.5 : Récepteur de croissance épidermique humain (HER2) : son expression est à l'origine d'environ 15 à 25 % des cancers du sein, et son statut joue un rôle essentiel dans le choix d'un traitement approprié pour les patientes atteintes d'un cancer du sein. La surexpression de HER2 est l'un des événements les plus précoces de la carcinogenèse du cancer du sein.

De plus, HER2 augmente le taux de détection des cancers du sein métastatiques ou récurrents de 50 % à plus de 80% **(Kohler et *al., 2015*; Kontani et *al., 2013*).**

***III.1.6 : La protéine Ki 67* :** antigène et marqueur cellulaire de la prolifération et de l'indice de prolifération, c'est un excellent marqueur pour fournir des informations sur la prolifération des cellules cancéreuses notamment dans le cas du cancer du sein. Les activités prolifératives déterminées par le Ki-67 reflètent l'agressivité du cancer ainsi que la réponse au traitement et le temps de récidive, le Ki-67 pourrait être considéré comme un facteur pronostique potentiel **(Nishimura et *al., 2010*)** .

***III.1.7 : La protéine P53* :** elle est essentielle à l'homéostasie cellulaire normale et joue un rôle de médiateur dans les réponses au stress cellulaire, notamment l'arrêt du cycle cellulaire, l'apoptose, la réparation de l'ADN et la sénescence cellulaire **(Williams and Schumacher, 2016).**

La mutation silencieuse du gène P53 est évidente à un stade précoce de la progression du cancer. Dans le cancer du sein, la prévalence des mutations TP53 est présente chez environ 80 % des patientes atteintes d'un cancer du sein de type TNBC et 10 % des patientes atteintes d'un cancer du sein de type Luminal A **(Dumay et *al., 2013*).**

***III.1.8 : La protéine Programmed death ligand 1 (PD-L1) ou CD274*:** protéine transmembranaire exprimée dans les tissus normaux qui agit sur son récepteur PD-1 pour moduler et supprimer le système immunitaire (Sun et al., 2018). L'expression de PD-L1 dans les cellules tumorales a été décrite comme un mécanisme d'évasion du système immunitaire et est associée à un mauvais pronostic **(Hanahan and Weinberg, 2011).**

III.2 : Classification des tumeurs malignes TNM :

La classification TNM est principalement utilisée pour les tumeurs solides (cellules cohésives) et utilisée pour aider à la stadification pronostique du cancer. Le système repose sur l'évaluation de la tumeur, des ganglions lymphatiques régionaux et des métastases à distance (Rosen and Sapra, 2023).

T(Tumeur) : décrire la taille de la tumeur primaire et son invasion dans les tissus adjacents. T0 indique l'absence de tumeur, tandis que T1-T4 sont utilisés pour identifier la taille et l'extension de la tumeur, avec un élargissement et un envahissement progressif de T1 à T4.

N (Nœuds) : N0 indique qu'il n'y a pas de propagation ganglionnaire régionale, tandis que N1-N3 indique un certain degré de propagation ganglionnaire, avec une propagation progressivement distale de N1 à N3.

M (Métastase) : identifier la présence de métastases à distance de la tumeur primaire. On parle de métastases lorsque la tumeur se propage au-delà des ganglions lymphatiques régionaux. Une tumeur est classée M0 s'il n'y a pas de métastases à distance et M1 s'il y a des preuves de métastases à distance **(Arnone et *al., 2010).***

- Le stade clinique pré-thérapeutique, représente l'évaluation du stade avant le traitement. Il est désigné par **cTNM** (c : aspect à l'examen clinique).

- Le stade anatomo-pathologique et/ou post-chirurgical est déterminé après l'intervention chirurgicale. Il est dénommé par **pTNM** (p : aspect au microscope en anatomo-pathologie).

  L'estimation du pronostic est meilleure avec le pTNM qu'avec le cTNM **(Arnone et *al., 2010).***

III.3. Classification histologique des carcinomes mammaires :

III.3.1 : Les carcinomes non infiltrant ou carcinomes in situ (CIS) :

- ✓ **Carcinome lobulaire in situ (CLIS) :**

C'est un carcinome intéressant les canalicules intralobulaires qui sont comblés et distendus par une prolifération de cellules peu jointives sans envahissement du tissu conjonctif voisin. Les cellules tumorales peuvent se propager dans les canaux extralobulaires (diffusion pagétoïde) et remplacer les cellules de l'épithélium canalaire **(Espié et *al., 2005)***

- ✓ **Carcinomes canalaire in situ (CCIS) :**

Correspond à la première étape de la cancérisation mammaire, et il s'agit d'une prolifération de cellules tumorales sans atteinte de la membrane basale ni du tissu conjonctif, sans possibilité de dissémination lymphatique ou hématogène. Son risque évolutif est représenté par la progression

vers un cancer invasif avec un risque d'invasion ganglionnaire et de métastases à distance **(Cutuli et *al., 2004)*.**

III.3.2 : Les carcinomes infiltrants ou invasifs :

- **Le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) :**

Représente 5% à 15% des cancers du sein, et le deuxième type histologique le plus fréquent, après le cancer infiltrant de type non spécifique (CINS). La forme classique du (CLI) se caractérise morphologiquement par de petites cellules non cohésives qui infiltrent le stroma en file indienne ; ce phénotype non cohésif est une conséquence de la dérégulation des propriétés d'adhésion cellulaire, principalement due à l'absence d'expression de la E-cadhérine (dans environ 90 % des cas).

La dérégulation de la E-cadhérine est induite par des altérations génomiques qui ciblent le gène CDH1. Les CLI présentent généralement des caractéristiques associées à un bon pronostic :

- Grade faible à intermédiaire,
- Faible expression de Ki-67,
- Expression positive du récepteurs d'œstrogènes (ER)
- Absence de surexpression ou d'amplification de la protéine HER2 (**Arpino et al., 2004).**

La contraception orale et la consommation d'alcool pourraient également augmenter le risque de cancer lobulaire. Le CLI est souvent associé à une atteinte mammaire multifocale et bilatérale **(Haïfa et *al., 2019)***.

- **Carcinomes canalaires invasifs communs ou infiltrant (CCI):**

C'est un groupe de tumeurs épithéliales malignes caractérisées par une invasion des tissus adjacents et une tendance à la métastase vers des sites distants, y compris les ganglions lymphatiques. C'est le type le plus courant de cancer du sein infiltrant (Miki et al., 2009).

A la macroscopie la tumeur est étoilée ou irrégulière, circonscrite ou lobulée. L'architecture peut être bien, moyennement différenciée ou indifférenciée. On distingue :

- Les carcinomes canalaires infiltrants hautement différenciés qui comportent les formes

- tubuleuses et les formes papillaires infiltrantes.
- Les carcinomes polymorphes qui associent des plages glandulaires et des travées.
- Les carcinomes atypiques qui n'ont aucune structure glandulaire. Ils sont faits de massifs, de travées ou d'éléments isolés.

Il survient généralement en pré et post- ménopause. Le quadrant supéro-externe est la zone de prédilection. Les métastases ganglionnaires axillaires sont fréquentes 40 à 50% **(Barroso-Sousa and Metzger-Filho, 2016)**.

III.3.3 : Carcinome tubuleux :

C'est un carcinome infiltrant très bien différencié, constitué de tubes ronds ou angulés à une seule couche de cellules régulières sans mitose entourée d'un stroma fibreux abondant. Ce carcinome est souvent de petite taille et de très bon pronostic **(Tan et *al., 2020).***

***III.3.4 : Carcinome mucineux* :**

C'est un carcinome infiltrant comportant de larges flaques de mucus extracellulaire, au sein desquelles flottent des îlots de cellules malignes. Le terme « carcinome mucineux » doit être réservé à la forme pure, qui seule bénéficie d'un bon pronostic **(Sinn and Kreipe, 2013)** .

***III.3.5 : Carcinome cribriforme infiltrant* :**

Ce cancer se comporte des amas de cellules carcinomateuses, avec des atypies nucléaires le plus souvent de bas grade, polarisées autour d'espaces clairs arrondis. Il s'agit d'un carcinome de bon pronostic, souvent associé au carcinome tubuleux **(Classe et *al., 2016*).**

III.3.6 : Carcinome sécrétant :

Il est caractérisé par la présence dans toutes les cellules d'une translocation. Il se présente sous la forme de massifs pleins ou micro-kystiques et de structures tubulaires. Les cellules tumorales ont des cytoplasmes abondants et granuleux, des noyaux peu atypiques, non mitotiques. La sécrétion tumorale est localisée dans des vacuoles intracytoplasmiques et dans les lumières des structures micro-kystiques et des tubules. Ce carcinome, fréquemment observé chez les femmes jeunes et les adolescentes, est d'excellent pronostic **(Classe et *al., 2016*).**

III.3.7 : Le carcinome avec faits médullaires :

Il est caractérisé par sa bonne circonscription par rapport au stroma mammaire adjacent, la présence de travées peu différenciées faites de cellules avec un grade nucléaire élevé, un compte mitotique élevé, un stroma peu abondant siège d'un important infiltrat lymphocytaire. Ce type de carcinome se voit plus souvent chez les patientes porteuses d'une mutation constitutionnelle du gène *BRCA1*. Il est de meilleur pronostic que le type non spécifique à stade et grade égaux (Organisation mondiale de la santé and Centre international de recherche sur le cancer, 2012).

III.3.8 : Le carcinome papillaire :

Peut-être remarquablement différencié et difficile à distinguer de l'adénome papillaire qui est souvent pluri centrique. Cependant dans ce carcinome, les arborisations conjonctives ont disparu et les cellules néoplasiques se disposent en amas pleins ; de plus le stroma est inflammatoire.

Le carcinome papillaire est en général sous mamelonnaire et s'accompagne souvent d'écoulement hémorragique par le mamelon **(Tavassoli and Devilee, 2003)**.

III.3.9 : Maladie de Paget :

Il s'agit d'un type de cancer du sein peu courant qui présente généralement des changements visibles au niveau du mamelon. Ses symptômes comprennent des éruptions cutanées rouges et prurigineuses au niveau du mamelon **(Geffroy et *al., 2011*).**

La plupart des femmes atteintes de la maladie de Paget ont également un carcinome canalaire infiltrant ou un carcinome canalaire in situ (CCIS). Le cancer peut ensuite se propager à la peau de couleur foncée qui entoure le mamelon (aréole) **(Geffroy et *al., 2011*).**



Figure 12 : Maladie de Paget du mamelon.

a : stade initial ; b : stade intermédiaire ; c : stade ta

III.4 : Grade histologique d'Elston et Ellis :

Le grade histologique d'Elston et Ellis s'établit en tenant compte de trois facteurs :

III.4.1 : la différenciation tubuloglandulaire : à partir de laquelle on établit un score de 1 à 3 en fonction de la proportion de structures glandulaires ou polyadénoïdes au sein de la prolifération tumorale :

- ✓ Score 1 : bien différencié (>75 % de la surface tumorale),
- ✓ Score 2 : moyennement différencié (10–75 % de la surface tumorale),
- ✓ Score 3 : peu différencié (moins de 10 % de la surface tumorale),

III.4.2 : le pléomorphisme nucléaire, apprécié sur la population cellulaire prédominante :

- ✓ Score 1 : noyaux réguliers entre eux et dont la taille est inférieure deux fois à la taille des noyaux des cellules normales,
- ✓ Score 3 : noyaux réguliers entre eux mais dont la taille est supérieure trois fois à celle des noyaux des cellules normales ou irrégulières avec une variation de taille allant d'une à trois fois celle des noyaux des cellules normales,
- ✓ Score 2 : tout ce qui ne relève pas des scores 1 et 3 ;

III.4.3 : le compte mitotique : est établi en comptant le nombre de mitoses retrouvées sur dix champs microscopiques au grossissement 400. En fonction du nombre de mitoses et du diamètre du champ microscopique, un score est attribué de 1 à 3. La somme des trois scores varie de 3 à 9 et permet d'attribuer le grade d'Elston et Ellis :

- ✓ Grade 1 : pour une somme allant de 3 à 5 ;
- ✓ Grade 2 : pour une somme allant de 6 à 7 ;
- ✓ Grade 3 : pour une somme allant de 8 à 9.

Globalement, il y a environ 20 % de tumeurs de grade 1, 35–50 % de tumeurs de grade 2, 35– 50 % de tumeurs de grade 3. Le grade d'Elston et Ellis est un facteur pronostique indépendant de survie sans métastase et de décès spécifique lié au cancer, surtout pour les tumeurs RE positives. Les

tumeurs de grade 3 sont plus chimio-sensibles que les tumeurs de grade 1. Les tumeurs triplenégatives de phénotype basal sont le plus souvent de grade **3 (Rakha et *al., 2010a*; Classe et *al., 2016*).**

III.5 : Etude Immunohistochimique et classification moléculaire des carcinomes mammaires :

III.5.1 : L'immunohistochimie (IHC):

L'IHC est utilisée pour détecter la présence de HER2 et de récepteurs hormonaux (ER, PR) à la surface des cellules cancéreuses. Bien que les marqueurs de l'IHC soient le plus souvent utilisés pour classer les cellules, ils peuvent également détecter ou reconnaître les cellules cancéreuses. L'enzyme ou le colorant est activé lorsque les anticorps se lient à l'antigène dans l'échantillon de tissu, ce qui permet d'observer l'antigène au microscope. La planification des traitements dépend des informations fournies par cette technique. Les tests de l'IHC sont couramment utilisés pour aider à diagnostiquer la plupart des types de cancer du sein, y compris : le cancer du sein invasif (lorsque le cancer s'est propagé dans le tissu mammaire), le cancer du sein métastatique (lorsque le cancer s'est propagé à des parties éloignées du corps) le cancer du sein récurrent (lorsque le cancer réapparaît après un traitement) **(Zaha, 2014).**

III.5.2 : Classification moléculaire des carcinomes mammaires :

La classification moléculaire permet l'émergence de nombreux tests diagnostiques utilisant des approches technologiques et cliniques très différentes qui devraient permettre de mieux classer les tumeurs pour aboutir à une thérapie personnalisée **(Lamy et *al., 2010*).**

III.5.2.1 : Classification moléculaire Indépendamment des sous-types histologiques : le cancer du sein invasif peut être divisé en sous-types moléculaires sur la base des niveaux d'expression des gènes ARNm. En 2000, Perou et Sorlie ont identifié, sur un échantillon de 38 cancers du sein, 04 sous-types moléculaires à partir des données d'expression génique des puces à ADN ou des microarrays **(Perou et *al., 2000*)** :

1- Luminal like :

Les cancers du sein de type luminal sont des tumeurs ER-positives qui représentent près de 70% de tous les cas de cancer du sein dans les populations occidentales **(Howlader et *al., 2014*)** les cancers de type luminal se présentent comme des cancers du sein inflammatoires sans sous-type particulier, tels que les carcinomes tubulaires, cribriformes, lobulaires et mucineux (**Weigelt et *al., 2010b***). Les

tumeurs de type luminal se distinguent en sous-types Luminal A et Luminal B, chacun de ces deux sous-groupes a son propre profil moléculaire **(Sørlie et al., 2001).**

- ✓ ***Sous-type luminal A :*** Les tumeurs luminales A représentent 50% à 60% des cancers du sein, se caractérisent par la présence de récepteurs d'œstrogènes (RE) et/ou de récepteurs de progestérone (RP) et par l'absence de HER2. Dans ce sous-type, les facteurs de transcription RE activent des gènes dont l'expression est caractéristique de l'épithélium luminal. Ils présentent également une faible expression des gènes liés à la prolifération cellulaire. Cliniquement, ils sont de bas grade, à croissance lente, et tendent à avoir le meilleur pronostic que le sous type luminal B **(Eroles et *al., 2012* ; Weigelt et *al., 2010a*).**
- ✓ ***Sous type luminal B* :** Représente 20–30% des cancers du sein invasifs. Sont de grade plus élevé et ont un pronostic plus sévère. Ils sont RE positives et peuvent être RP négatives et/ou HER2 positives. En outre, ils présentent une forte expression des gènes liés à la prolifération Ki67. Réponse variable à l'hormonothérapie ,réponse plutôt à la chimiothérapie **(Raj-Kumar et *al., 2019*; Ades et *al., 2014*)**.

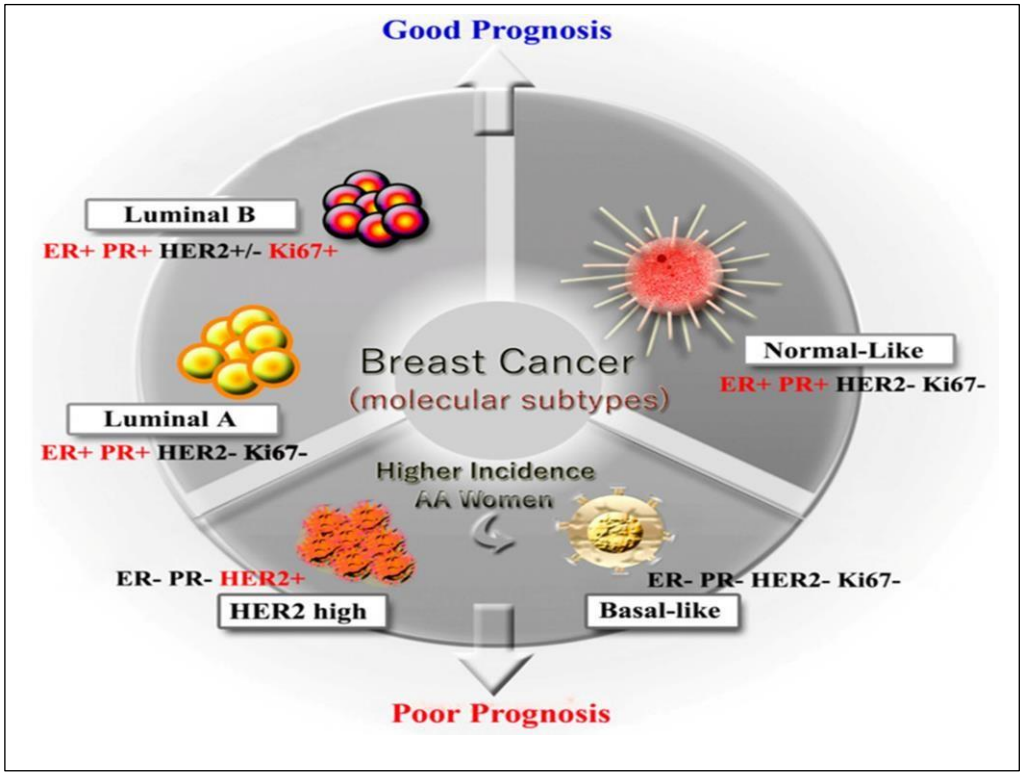


Figure 13 : Classification moléculaire du cancer du sein **(Charan et al., 2020)**

2- HER2-positif :

Le cancer du sein HER2-positif représente 15 à 20 % des cancers du sein invasifs (**Beňačka et** *al., 2022a)*. Il se caractérise par une forte expression de HER2 et l'absence de RE et RP. Ces tumeurs sont plus susceptibles d'être de haut grade et de présenter des métastases ganglionnaires**. (Łukasiewicz et *al., 2021).*** HER2-positif présentent un comportement plus agressif par une activité mitotique plus élevée. Une invasivité et une motilité cellulaire accrues, entraînant des rechutes plus précoces et plus fréquentes de la maladie après un traitement multimodal primaire **(Sauter, 2017)**. Ce groupe de cancer du sein est associé un mauvais pronostic **(Makki, 2015).**

3- Basal-Like/Triple-Negative :

Le type basal-like a la particularité de survenir chez des femmes jeunes et chez des femmes pré ménopausées d'origine africaine et américano africaine ,représente ~15% des cancers du sein invasifs et se caractérise par un profil ER/PR/HER2 négatif (triple négatif) et une prolifération élevée de

Ki-67 **(Plasilova et *al., 2016).***

Le Triple Negative Breast Cancer TNBC n'est pas seulement le sous-type le plus agressif, il représente également le groupe le plus hétérogène. L'absence d'RE et de RP supprime contrôle hormonal de la croissance et de la différenciation, rendant le cancer du sein à forte activité mitotique, à grade nucléaire élevé et une absence de réponse à l'hormonothérapie. L'absence de HER2+ rend le cancer du sein tolérant aux thérapies ciblées monoclonales **(Beňačka et *al., 2022b*; Jerusalem et *al., 2016).***

Tableau I : Classification moléculaire des cancers du sein **(Fouad et al., 2012)**

TYPE	MARQUEURS	PREVALENCE
Luminal A	RE+ et/ou RP+, HER2-	40-60%
Luminal B	RE+ et/ou RP+, HER2+	5-20%
Basal	RE-, RP-, HER2-	15-20%
HER2+	RE-, RP-, HER2+	7-12%

III.6 : Les facteurs pronostiques :

Le rôle des facteurs pronostiques est de fournir au clinicien des indications sur le risque local et vital encouru par les patientes présentant un carcinome infiltrant du sein. Ces indications lui permettent d'adapter le traitement **(Saez et *al., 1989)*** :

III.6.1 : Les facteurs pronostiques cliniques :

- ✓ **L'âge :** Les femmes de moins de 35 ans ont un risque 4 fois plus élevé de récidive locale que les femmes de 55 ans. Le risque de décès lié au cancer est maximal chez les femmes de moins de 35 ans et de plus de 70 ans **(Kelsey and Bernstein, 1996).**
- ✓ **La grossesse :** La survenue d'un cancer du sein au cours de la grossesse et en post partum est considérée comme un facteur de mauvais pronostique. ("Public_Cancer_sein_et_grossesse_CNGOF2008.pdf," n.d.)
- ✓ **Le stade TNM** : Bien que l'appréciation clinique de la taille tumorale et de la présence de ganglions axillaires envahis soit beaucoup moins fiable que l'appréciation histologique, le stade TNM tel que défini par l'UICC en 2002 , permet d'établir l'opérabilité de la tumeur et d'avoir une première approche sur le pronostic **(Singletary et *al., 2002)***

T: Tumeur primitive	N: Adénopathies régionales	M: métastases à distance
TIS: Carcinome in situ ou Maladie de paget du mamelon sans tumeur décelable		
Tx: Détermination de la tumeur impossible	Nx: Appréciation impossible	Mx: Appréciation impossible
To: Pas de tumeur primitive	No: pas de ganglion Axillaire palpable	Mo: pas de métastase à distance
T1: Tumeur < 2cm	N1: Ganglions axillaires homolatéraux mobiles	M1: Métastases à distance (y compris ganglions sus claviculaires)
T2: Tumeur >2 cm et <5cm	N2: Ganglions axillaires homo latéraux fixes	
T3: Tumeur> 5cm	N3: Ganglions Mammaires homolatéraux fixes	
T4: Extension directe à la paroi thoracique ou à la peau		

Tableau II : Classification TNM (UCII) **(Traore, n.d.)**

III.6.2 : Les facteurs pronostiques histologiques :

- ✓ **L'envahissement des ganglions axillaires :** le facteur pronostique le plus important pour prédire les rechutes métastatiques et la survie des patients **(Fitzgibbons et *al., 2000a*).**Un cancer du sein qui s'est propagé aux ganglions lymphatiques (ganglions positifs) engendre un risque de récidive plus élevé et un pronostic moins favorable qu'un cancer du sein qui ne s'est pas propagé aux ganglions lymphatiques (ganglions négatifs) **(Galant et *al., 2010a*; De Boer et *al., 2010*).**

- ✓ **Les micro métastases ganglionnaires** : Il s'agit de métastases dont la taille est > à 0,2mm et ≤ à 2mm. La signification pronostique des micro métastases est très controversée et il n'y a pas d'attitude standardisée sur une indication de traitement adjuvant en leur présence **(Saez et *al., 1989*; De Boer et *al., 2010*)**.

- ✓ **La taille tumorale** : La taille tumorale mesurée à l'examen macroscopique dans les trois plans de l'espace à l'état frais doit être comparée à la taille microscopique sur lame en ne tenant compte que de la composante infiltrante **(Fitzgibbons et *al., 2000b*)** . Si la lésion est multifocale, chaque tumeur doit être mesurée séparément **(Hammond et *al., 2000*).** La taille du plus gros nodule sert au TNM (**Carter et *al., 1989*).**

- ✓ **Type histologique** : La valeur pronostique du type histologique peut être regroupée en quatre catégories : excellent, bon, mauvais et très mauvais pronostic.

Les cancers du sein d'excellent pronostic, tels que les cancers invasifs cribriformes, tubulaires, tubulo-lobulaires et mucineux, ont montré un taux de survie de plus de 80 % à 10 ans. Le carcinome tubulaire mixte, le carcinome canalaire mixte de type spécial, le carcinome médullaire atypique et le carcinome lobulaire alvéolaire ont un bon pronostic avec une survie de 60 à 80 % à 10 ans. Ceux qui papillaire invasif, lobulaire classique et médullaire ont un pronostic plus défavorable. Le carcinome canalaire inflammatoire a un pronostic particulièrement mauvais **(Soerjomataram et *al., 2008).***

- ✓ **Grade histologique :** Classification histo-pronostique des cancers du sein en trois grades de malignité, basée sur le degré de différenciation de la tumeur, ses atypies nucléaires et son activité mitotique. Cette classification décrite par Bloom et Richardson, reprise par

Sacrff puis modifiée par Elston et Ellis est adoptée de façon générale. C'est un critère pronostique majeur du pronostic des cancers du sein. Elle comporte trois catégories :

- ***Le grade I*** : correspond à des cancers bien différenciés ont tendance à être moins agressifs et ont un meilleur pronostic que les carcinomes de grade supérieur.
- **Le grade II** : correspond à des cancers moyennement différenciés, ont un pronostic intermédiaire entre les cancers de grade I et de grade III.
- **Le grade III :** correspond à des cancers indifférenciés, ont tendance à se comporter de manière plus agressive et ont un pronostic plus défavorable que les carcinomes de grade inférieur. **(Rakha et *al., 2010*).**

- ✓ **Les emboles vasculaires péri tumoraux :** La valeur pronostique de l'invasion vasculaire dans le cancer du sein a été reconnue depuis quelques décennies comme un facteur indépendant pour prédire les rechutes métastatiques et la survie globale chez les patientes N- **(De Mascarel et *al., 1998*).** Elle est considérée comme un facteur indépendant pour prédire les récidives locales chez les patientes N+ (**De Mascarel et *al., 1998*).**

III.6.3 : Autres facteurs histologiques :

- ✓ **L'envahissement des marges d'exérèse:** la présence de carcinome infiltrant ou in situ au niveau des berges d'exérèse augmente le risque de récidive locale.
- ✓ **La nécrose tumorale :** la nécrose serait un facteur de mauvais pronostique car elle témoignerait d'un taux de croissance rapide, dépassant l'angiogenèse stimulée par la tumeur **(Da Silva et *al., 2006*).**
- ✓ **L'infiltrat inflammatoire :** cet élément fait débat dans la littérature. Tandis que certains trouvent que les carcinomes induisant une réaction immune de l'hôte sont de meilleur pronostic, d'autres investigateurs ont rapporté une survie moins bonne en présence d'une tumeur richement infiltrée de lymphocytes (CD4 et CD8) **(Galant et *al., 2010a*)**.

III.6.4 : Les facteurs biologiques :

- ✓ **Les récepteurs hormonaux :** il s'agit des récepteurs d'œstrogènes (RE) et des récepteurs de progestérone (RP). Leur présence est associée à un meilleur pronostic en matière de survie. Les patientes n'ayant pas reçu de traitement adjuvant après chirurgie d'une tumeur sans expression des récepteurs hormonaux ont un risque de rechute augmenté de 10% lors des 05 premières années par rapport aux patientes avec une tumeur exprimant les récepteurs hormonaux.

- ✓ **La surexpression du récepteur *HER2*** : une surexpression cellulaire du HER2 a une valeur péjorative pour les tumeurs avec ou sans envahissement ganglionnaire. (**Carter *et al., 1989*; Sala and Thirion, 1991)**

IV. Diagnostic du cancer du sein :

IV.1. Dépistage organisé :

C'est une action de santé publique réalisée dans le cadre d'un programme national de dépistage.

Ce programme cible les femmes âgées de 50 à 74 ans, n'ayant aucun symptôme apparent ni facteur de risque particulier. Elles doivent tous les deux ans réaliser un examen clinique des seins et une mammographie **(Aloulou et *al., 2015*; Classe et *al., 2016*).**

IV.2. Dépistage individuel :

Il est réalisé sur prescription médicale en cas de risque élevé de cancer du sein, ainsi la surveillance se fera :

- ✓ A partir de l'âge de 20 ans : à travers un examen clinique annuel ;
- ✓ Avant l'âge de 50 ans (et au plus tôt à partir de 40 ans), par la mammographie annuelle, en association avec une échographie mammaire ;
- ✓ A partir de 50 ans, la patiente est orientée vers un dépistage organisé ;
- ✓ Présence de forme familiale (**Classe et *al., 2016*).**

IV.3. Moyens de diagnostiques :

IV.3.1 : Examen clinique : Le diagnostic du cancer du sein est possible à partir d'un examen clinique, examen mammographique et échographique et enfin des examens invasifs.

Auto examen des seins (AES) :

L'auto-examen des seins permet dans certains cas de détecter un nodule d'au moins 1cm de diamètre. Certains signes doivent alerter la femme (apparition d'une grosseur dans le sein ou sous l'aisselle, écoulement du mamelon, rétractation non innée du mamelon, modification de la forme ou de la taille du sein, un changement de l'aspect de la peau ou de l'aréole, présence d'une fossette sur le sein), L'autopalpation doit être réalisée une fois par mois, 2à3 jours après la fin des menstruations. ("Breast Cancer Screening and Diagnosis Clinical Practice Guidelines in Oncology," 2003)

Examen clinique :

Lors de la consultation, la patiente sera interrogée sur des données précises : l'âge, les antécédents familiaux de tumeurs du sein maligne mais aussi tumeur de l'ovaire ou de l'endomètre, les antécédents gynéco-obstétricaux (âge de la 1ère grossesse menée à terme, allaitement au sein, caractère du cycle menstruel, ...), la prise de médicaments (pilule, hormones ou autre), des traumatismes mammaire , en demandant à la patiente de mettre ses bras dans différentes positions, le médecine réaliser un examen clinique : une inspection et une palpation des seins quadrant par quadrant et de la région auxiliaire et sous-claviculaire afin de détecter toute tuméfaction nodulaire de constance dure . Lorsqu'une tumeur est palpable, le médecin évalue sa taille, sa mobilité par rapport au plan thoracique et sa topographie **(Akram et *al.*, *2017a),*** cet examen doit systématiquement être compléter par des examens complémentaires.

IV.3.2. Examen Radiologique :

- *La mammographie :* c'est un outil précieux de dépistage et de diagnostic du cancer du sein **(Fiorica, 2016).**

Lors d'une mammographie, le sein de la patiente est placé sur une plaque de support plate et comprimé à l'aide d'une plaque parallèle appelée palette. Un appareil à rayons X produit une petite rafale de rayons X qui traversent le sein jusqu'à un détecteur situé sur le côté opposé. Le détecteur peut être soit une plaque de film photographique, qui capture l'image des rayons X sur un film, soit

un détecteur à semi-conducteurs, qui transmet des signaux électroniques à un ordinateur pour former une image numérique. Les images produites sont appelées mammographies.

La classification des résultats d'une mammographie comprend 06 catégories, ces dernières ont été définies par l'American College of Radiology (ACR) et sont utilisées par la majorité des professionnels de santé à travers le monde. Les données obtenues à partir d'un examen mammographique peuvent ainsi être classées en :

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

En cas d'images ACR 4 ou ACR 5, des prélèvements par biopsie percutanée sont nécessaires **(Weigel et *al., 2017).***

La sensibilité de la mammographie est liée à l'âge, l'origine ethnique, les antécédents personnels, l'expérience du radiologue et la qualité de la technique. La sensibilité pourrait être réduite dans les cas de seins très denses et chez les femmes préménopausées **(Wang, 2017).**

La mammographie présente de nombreux inconvénients, tels que l'utilisation de rayonnements ionisants, l'inadaptation aux sujets ayant des seins denses, des taux de faux positifs et de faux négatifs relativement élevés, et un examen inconfortable **(Wang, 2017).**

- *L'Echographie :* Une échographie mammaire est souvent réalisée en complément d'une mammographie lorsque la densité des seins ne permet pas d'obtenir une mammographie de qualité.

*L'*échographie mammaire utilise des ultrasons pour produire des images de l'intérieur du sein. Elle peut être réalisée à n'importe quel moment du cycle. Elle est utile pour voir la nature liquide ou solide des nodules palpés ou découverts sur la mammographie. Elle est indolore et dure de 10 à 15 minutes. Le radiologue appose un gel froid sur le sein et dans le creux axillaire de la patiente, celui-ci permet de chasser l'air et d'éviter toute atténuation du signal, puis il déplace sa sonde. Tout d'abord, le radiologue effectue une vue d'ensemble puis il procède à un examen plus approfondi en 6 phases: le creux axillaire ; les quatre quadrants (supéro-externe, supéro-interne, inféro-interne et inféro-externe) ; et enfin la zone aréolaire **(Vanhoutte et *al., 2008*; Hooley *et al., 2013*).**

- *Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)* : c'est un examen de seconde intention permet de mesurer le volume de la tumeur de façon plus précise, de détecter les récidives à un stade plus précoce.

Elle est particulièrement utile en présence de seins denses, ou pour contrôler le sein controlatéral, l'IRM mammaire permet d'avoir une image de référence de la tumeur initiale et d'évaluer la réponse clinique à la chimiothérapie néoadjuvante pour orienter la décision sur le type de chirurgie secondaire **(Morrow et *al., 2011*).**

IV.3.3. Examen cytologique :

- *Cytoponction:* permet de déterminer le caractère bénin ou malin d'une lésion grâce à l'étude des cellules.

Elle peut être réalisée sur une lésion cutanée, un écoulement ou une ponction nodulaire ou kystique. Le liquide est étalé sur la lame puis fixé pour un examen à la coloration de Papanicolaou ou non fixé pour un examen au May-Grünwald-Giemsa. Ce geste est peu douloureux, parfois un hématome parfaitement résorbable peut apparaître (Helbrch.T.H, et al. 2004).

- *Biopsie :* permet de déterminer le type histologique de la tumeur, ce qui permettra de choisir la stratégie thérapeutique la plus adaptée.

a). Biopsie par aspiration à l'aiguille fine (cytologie) : L'aspiration à l'aiguille fine (également appelée biopsie à l'aiguille fine ou FNA) permet de prélever des cellules sur une masse suspecte

dans le sein. Lors d'une aspiration à l'aiguille fine, une fine aiguille est insérée dans une zone de tissu ou de liquide corporel d'apparence anormale **(Wolberg, 1989).**

Les avantages de la FNA (fine-needle aspiration) sont la rapidité de la procédure, dans un cadre ambulatoire, l'absence relative de douleur, faible coût, la maîtrise facile de la technique et la corrélation clinicopathologique aisée. Les inconvénients de la FNA sont l'interprétation faussement négative des carcinomes scléreux et des petites lésions, ainsi que l'incapacité à distinguer des lésions in situ **(Sun et *al., 2001*).**

b). Microbiopsie (core biopsy) : Une piqûre plus large consiste à prélever une portion de tissu (une carotte) de la zone anormale ou de la grosseur du sein. Elle est généralement réalisée sous anesthésie restreinte, ce qui rend le sein insensible, tandis que la patiente peut ressentir une légère douleur ou un malaise au moment de l'anesthésie. L'IRM, l'échographie et la mammographie peuvent être utilisées pour guider le picotement pendant la durée de la microbiopsie **(Akram et *al., 2017b*).**

c). Macrobiopsie (large core vacuum asisted biopsy ou dispositif de biopsie assistée par aspiration) : Une petite incision est pratiquée dans le sein. Un tube creux ou une sonde est inséré(e) à travers l'incision. Il est guidé vers la masse ou la grosseur du sein par l'IRM, les rayons X ou l'échographie. Lors de cette biopsie, différents petits échantillons de tissus sont prélevés par une seule petite incision dans la peau à l'aide d'un aiguillon et d'un dispositif d'aspiration . Elle est réalisée sous anesthésie locale **(Park and Hong, 2014).**

IV.3.4 : Examen d'anatomo-pathologique : L'examen anatomo-pathologique est primordial puisqu'il est le seul qui permet d'affirmer avec certitude le diagnostic de malignité d'une tumeur mammaire.

- ✓ *L'examen macroscopique* : des tumeurs est réalisé par le chirurgien, et surtout par l'anatomo-pathologiste, sur pièce opératoire, qui permet de donner une description détaillée des lésions de mesurer la taille tumorale, d'étudier les berges d'exérèse et donne une orientation de diagnostique en fonction de l'aspect de la lésion, les prélèvements numérotés, identifiant différentes zones, sont faits pour l'examen microscopique. On distingue trois formes macroscopiques : la forme nodulaire, la forme squirreuse et la forme encéphaloïde **(Haagensen, 1971).**
- ✓ *L'examen microscopique (Description histopathologie)* qui permet de déterminer le type histologique et son classement **(Haagensen, 1971).**

IV.3.5 : Le bilan d'extension : permet de déterminer l'étendue du cancer du sein et de vérifier la présence de métastases. 04 examens principaux vous seront prescrits pour vérifier l'absence de métastases:

- La prise de sang permet de vérifier le bon fonctionnement du foie et des reins. Elle permet aussi de doser le marqueur tumoral, une substance secrétée par les cellules cancéreuses et dont la variation éventuelle est un élément utile au suivi de la maladie.
- La radiographie des poumons et l'examen du foie par échographie sont des examens de routine proposés lors du bilan d'extension.
- La réalisation d'un scanner des poumons et du foie permet si nécessaire un diagnostic plus précis.
- La scintigraphie osseuse réalisée en médecine nucléaire permet, grâce à l'injection d'un traceur, de vérifier l'intégrité des os **(Turpin et *al., 2014*).**

V. Les thérapies ciblées du cancer du sein :

V.1. La chirurgie :

La chirurgie est pratiquée dans 80% des cas si l'état de la patiente le permet, l'intervention vise à enlever la tumeur (chirurgie conservatrice, chirurgie non conservatrice), et peut être dans certain cas le seul moyen 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 **(Morrow et *al., 2001a*).**

V.1.1 : La chirurgie conservatrice (ou tumorectomie) : concerne 75% des cas, et consiste à retirer la tumeur et une petite quantité des tissus qui l'entourent de façon à conserver la plus grande partie du sein. Cette technique est suffisante si le cancer en est à un stade précoce, elle est privilégiée aussi souvent que possible, et est toujours complétée d'une radiothérapie (**Rahman, 2011; Morrow et *al., 2001b*)**. Une chirurgie mammaire conservatrice est proposée lorsque :

- La tumeur est suffisamment petite par rapport à la taille du sein.
- Lorsque la tumeur est volumineuse,

V.1.2 : La chirurgie non conservatrice (ou mastectomie) : consiste à enlever le sein dans lequel se situe la tumeur dans son intégralité, y compris l'aréole et le mamelon. Une chirurgie non conservatrice peut être proposée notamment dans les cas suivants :

- La tumeur est trop volumineuse par rapport à la taille du sein pour réaliser une chirurgie conservatrice et une chimiothérapie ou une hormonothérapie néoadjuvante ne sont pas possibles.
- La forme de la tumeur ou l'endroit où elle se trouve rend impossible une chirurgie conservatrice : il resterait très peu de tissu mammaire ou le sein serait déformé.
- Plusieurs tumeurs sont présentes dans le même sein (Association Of Breast Surgery At, 2009).

➢ *La mastectomie totale (encore appelée mastectomie simple)* : dans ce cas le chirurgien enlève le sein, le mamelon ainsi que le revêtement des muscles du thorax appelé fascia pectoral. Il laisse en place les nerfs, les muscles du thorax et les ganglions lymphatiques. La mastectomie totale est proposée lorsque le cancer du sein est diagnostiqué à un stade très précoce, in situ, et que rien n'indique que les ganglions lymphatiques avoisinants sont touchés **(Birido and Geraghty, 2005).**

➢ *La mastectomie radicale modifiée :* le chirurgien enlève le sein, le mamelon et le revêtement des muscles du thorax (fascia pectoral). Il laisse en place les nerfs et les muscles du thorax. Par différence avec la mastectomie totale, ici, certains ganglions lymphatiques de l'aisselle (ganglions axillaires) sont retirés et analysés afin de savoir s'ils contiennent des cellules cancéreuses **(Birido and Geraghty, 2005)**

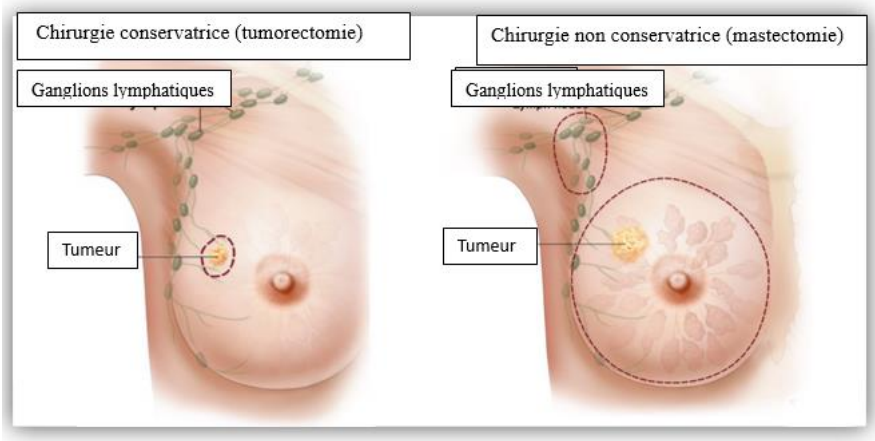


Figure 14 : Types de chirurgies dans le cancer du sein **(Ohri et *al., 2018)***

V.2. La radiothérapie :

La radiothérapie est un traitement locorégional des cancers. Elle consiste à utiliser des rayonnements (rayons ou radiations) pour détruire les cellules cancéreuses en bloquant leur capacité à se multiplier. L'irradiation a pour but de détruire les cellules cancéreuses tout en préservant le mieux possible les tissus sains et les organes avoisinants. Plus de la moitié des patients atteints d'un cancer sont traités par radiothérapie à une étape de leur parcours de soin (**Hennequin et *al., 2016*)**. Il est nécessaire de distinguer :

- ✓ *La radiothérapie externe* où les rayons sont émis en faisceau par une machine située à proximité du patient. Les rayons traversent la peau pour atteindre la tumeur.
- ✓ *La curiethérapie* où des sources radioactives sont implantées directement à l'intérieur du corps du patient.
- ✓ *La radiothérapie métabolique* quant à elle consiste à administrer, par voie orale ou par injection intraveineuse, une substance radioactive, qui se fixe préférentiellement sur les cellules cancéreuses pour les détruire **(Yang and Ho, 2013).**

Dans la majorité des cancers, en particulier solides, la chirurgie et la radiothérapie constituent la pierre angulaire d'un traitement qui peut être complété par la chimiothérapie **(Yang and Ho, 2013 ; Maughan et *al., 2010*).**

V.3. La chimiothérapie :

La chimiothérapie est l'utilisation de médicaments pour détruire les cellules cancéreuses et reduire leurs nombre, généralement en les empêchant de se développer, de se diviser et de produire d'autres cellules. Elle peut être administrée avant une intervention chirurgicale pour réduire une tumeur importante, faciliter l'intervention chirurgicale et/ou réduire le risque de récidive. Lorsqu'elle est administrée avant la chirurgie, on parle de chimiothérapie néoadjuvante. Elle peut également être administrée après l'opération pour réduire le risque de récidive, on parle alors de chimiothérapie adjuvante**.**

Un schéma de chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante consiste généralement en une combinaison de médicaments administrés selon un nombre spécifique de cycles au cours d'une période donnée. La chimiothérapie peut être administrée selon de nombreux schémas différents, en fonction de ce qui a donné les meilleurs résultats lors des essais cliniques pour ce type de schéma

spécifique. Elle peut être administrée une fois par semaine, toutes les deux semaines ou toutes les trois semaines **(Anampa et *al., 2015*)**.

Selon l'American cancer society, les médicaments inclus dans la chimiothérapie sont le docétaxel, le paclitaxel, les agents platine (cisplatine, carboplatine), Vinorelbine (Navelbine), Capecitabine (Xeloda), doxorubicine liposomale (Doxil), cyclophosphamide (Cytoxan), carboplatine (Paraplatine).

Les médicaments anticancéreux peuvent être administrés par voie intraveineuse (injection dans une veine) ou par voie orale. Les médicaments circulent dans le sang pour atteindre les cellules cancéreuses dans la plupart des parties du corps. Parfois, si le cancer s'étend au liquide céphalo-rachidien, qui entoure et amortit le cerveau et la moelle épinière, la chimiothérapie peut être administrée directement dans cette zone (chimiothérapie intrathécale) **(Clere, 2016).**

V.4. Hormonothérapie :

L'hormonothérapie est un traitement qui consiste à empêcher l'action stimulante des hormones féminines sur les cellules cancéreuses.

Elle est indiquée dans les cancers du sein avec récepteurs hormonaux positifs, quels que soient les autres facteurs histopronostiques. La définition de la positivité est la présence de RE et/ou de RP dans au moins 1% des cellules.

Dans environ deux tiers des cancers du sein, les cellules cancéreuses possèdent des récepteurs aux œstrogènes (RE) et/ou à la progestérone (RP), on parle alors de tumeurs hormono-sensibles. Le traitement par hormonothérapie va permettre de bloquer la synthèse et l'activité de ces récepteurs qui stimulent la prolifération des cellules cancéreuses. L'hormonothérapie est utile pour :

- ✓ Diminuer le risque de récidive locale dans le sein opéré ;
- ✓ Diminuer le risque d'atteinte au niveau de l'autre sein ;
- ✓ Diminuer le risque d'avoir une évolution générale sous forme d'une métastase à distance.

L'hormonothérapie ne sera pas administrée en même temps que la chimiothérapie,

L'hormonothérapie est administrée après la radiothérapie **(Lucchi-Angellier, 2001).** Il existe trois types d'hormonothérapie utilisés en traitement :

- Les antiœstrogènes,
- Les inhibiteurs de l'aromatase,
- Les analogues de la LH-RH.

V.4.1 : Les anti-oestrogènes : Parmi les molécules anti-estrogènes, trois sont actuellement commercialisées : le tamoxifène (Nolvadex®), le torémifène (Fareston®) et le fulvestrant (Faslodex®).

- **Le tamoxifène :** est un modulateur des récepteurs aux estrogènes. Ainsi, il présente des propriétés antagonistes sur les récepteurs mammaires et agonistes sur les récepteurs localisés au niveau endométrial et osseux.
- **Le torémifène :** est un antagoniste compétitif des récepteurs aux oestrogènes indiqué dans le cancer du sein métastatique hormonosensible chez la femme ménopausée.
- **Le fulvestrant :** est un antagoniste pur des récepteurs aux estrogènes qui présente également la capacité d'inhiber leur expression. Cette molécule est indiquée dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastasé chez la femme ménopausée présentant des récepteurs aux estrogènes positifs, en cas de récidive pendant ou après un traitement adjuvant par un anti-estrogène **(Ito, n.d.).**

V.4.2 : Les inhibiteurs de l'aromatase : L'aromatase est une enzyme capable d'assurer la transformation des androgènes surrénaliens et ovariens en estrogènes. Les inhibiteurs de l'aromatase (létrozole, Fémara®;anastrozole, Arimidex® ; exemestane, Aromasine®) empêchent la synthèse périphérique des estrogènes et ne sont pas efficaces sur la synthèse ovarienne de l'estradiol. Ils ne peuvent être utilisés que chez les femmes ménopausées.

- **Le létrozole :** est un inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase. Ce médicament bloque la conversion des androgènes en estrogènes en se liant de façon compétitive à la fraction hème du complexe aromatase. Le létrozole est connu pour être inhibiteur des isoenzymes

  2A6 et 2C19 du cytochrome P450; il convient donc d'éviter l'association avec des médicaments métabolisés par ces mêmes isoformes.

- **L'anastrozole :** est un puissant inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase, hautement sélectif. Une dose quotidienne de 1 mg permet de diminuer de 80 % la production de l'estradiol.

- **L'exémestane :** est un inhibiteur stéroïdien irréversible de l'aromatase dit "de troisième génération". Il s'agit d'un analogue structural de l'androstènedione qui se fixe de manière irréversible et sélective au site actif de l'aromatase, ce qui bloque totalement son activité. Le taux d'estrogènes circulants est alors abaissé sans modifier la production surrénalienne d'aldostérone et de cortico stéroïdes. En raison d'un métabolisme hépatique impliquant l'isoforme 3A4 du cytochrome P450, il convient d'éviter l'association avec des inducteurs enzymatiques tels que la carbama zépine ou le phénobarbital **(Clere, 2016).**

V.4.3 : Les analogues de la LH-RH : Les analogues de la LH-RH sont des molécules, utilisées en association avec des anti-estrogènes, indiquées pour induire une castration ovarienne (encadré 3). Deux molécules sont actuellement commercialisées : la goséréline 3,6 mg (Zoladex®) et la leuproréline 3,75 mg (Enantone®).

- **La goséréline :** induit une castration ovarienne réversible par inhibition de la production des hormones sexuelles ovariennes suite au blocage de la libération des hormones hypophysaires LH et FSH.

- **La leuproréline :** est un analogue de la LH-RH entraînant la libération de LH et FSH. Cependant, son administration prolongée permet de diminuer la sécrétion d'estradiol gonadique chez la femme **(Ségura et *al., 2005*).**

V.4.4 : Effets indésirables de l'hormonothérapie : L'hormonothérapie a des effets indésirables variables suivant le protocole utilisé :

- Symptômes de ménopause liés au blocage de la fonction hormonale (bouffées de chaleur, sécheresse vaginale, diminution de la libido, prise de poids) ;
- Augmentation du risque d'accidents thromboemboliques ;
- Cancers de l'endomètre (avec le tamoxifène)
- Ostéoporose et douleurs articulaires (avec les inhibiteurs de l'aromatase) (Jodar et al., 2016).

V. 5. Les thérapies ciblées :

Les molécules de thérapie ciblée agissent plus spécifiquement sur des anomalies moléculaires constatées au niveau de la cellule tumorale ou des cellules de son micro-environnement. Les deux principales classes thérapeutiques utilisées sont les *inhibiteurs de HER2* et les *anti-angiogéniques* (Molnar-Stanciu et al., 2012).

V.5.1 : Les inhibiteurs HER2 : bloquent la protéine HER2 située à la surface de la cellule et responsable de la multiplication des cellules cancéreuses. Ce blocage a pour effet d'inhiber la croissance tumorale. Les anti-HER2 ne sont efficace que chez les patientes dont la tumeur présente une quantité importante de récepteurs HER2. Ils sont généralement prescrits à l'issue d'une chirurgie, pour limiter le risque de récidive **(Marijon and André, 2011).**

- **Le trastuzumab (Herceptin®) :** est un anticorps monoclonal humanisé recombinant de la sous-classe des immunoglobulines G1 (IgG1) dirigé contre le récepteur HER2. Il se lie avec une grande affinité au domaine extracellulaire de la protéine HER2. La liaison du trastuzumab/HER2 empêche le clivage protéolytique de son domaine extracellulaire inhibant la prolifération des cellules tumorales surexprimant HER2 (Wilson et al., 2018).
- **Le Lapatinib (Tyverb®) :** est un double inhibiteur de la tyrosine kinase inhibant de façon irréversible les récepteurs EGFR et HER2. En bloquant ces récepteurs, il contribue à contrôler la division et la prolifération des cellules cancéreuses (Johnston and Leary, 2006)

V.5.2 : Les anti-angiogéniques : ce sont des molécules qui s'opposent à l'angiogenèse (formation de néovaisseaux à partir du réseau vasculaire préexistant), essentielle pour approvisionner la tumeur en oxygène et nutriments.

- **Le bévacizumab (Avastin®) :** est le premier anti-angiogénique à avoir été mis sur le marché et il est le seul à avoir une AMM dans le cancer du sein.
- **Le bévacizumab** : anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 qui se fixe au facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), facteur clé de l'angiogenèse. En interagissant avec le VEGF, il inhibe la liaison de ce dernier à ses récepteurs endothéliaux (VEGFR1 et 2) et bloque la formation de nouveaux vaisseaux autour de la tumeur. Ainsi, les cellules cancéreuses se trouvent privées d'oxygène et de nutriments, ce qui ralentit la croissance tumorale (**Coussy et *al., 2014*).**

V.5.3 : Effets secondaires de la thérapie ciblée : Si les thérapies ciblées sont supposées épargner les cellules saines, elles ne sont cependant pas dépourvues d'effets indésirables. Les effets indésirables les plus couramment observés sont la fatigue, des toxicités cutanées, cardiaques ou hématologiques, des nausées ou des vomissements et des diarrhées. Certains effets sont, par ailleurs, différents de ceux générés par les chimiothérapies conventionnelles et dépendent de la cible visée par le médicament (toxicités ophtalmiques par exemple). Ils nécessitent de mettre en place un suivi adapté à chacun de ces traitements.

La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables varient selon les traitements (ou la cible visée par le médicament), la dose administrée et l'état de santé global du patient (**Leroux and Clere, 2015).**

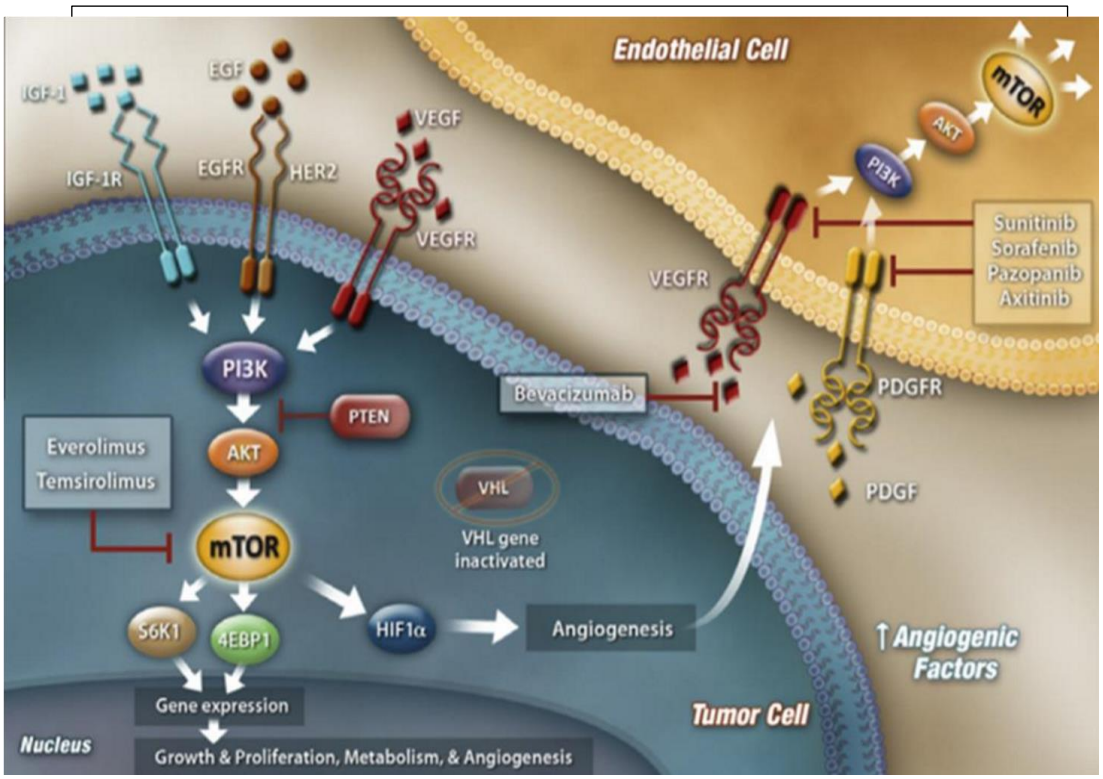


Figure 15 : Schéma récapitulatif des mécanismes d'action des thérapies ciblées utilisées dans la prise en charge du cancer du sein **(Charan *et al.*, *2020*)** .

VI : Cancer du sein chez l'homme :

Le cancer du sein chez l'homme est une affection rare qui représente moins de 1 % de tous les cancers chez l'homme. La plupart des études montrent un stade plus avancé et un pronostic moins bon chez l'homme, souvent lié à un diagnostic et une prise en charge plus tardifs. Le type histologique le plus fréquent est le carcinome canalaire infiltrant (70 à 90 % des cas). Le carcinome lobulaire est très rare du fait de l'absence habituelle de lobule dans le sein de l'homme à l'état normal.

La présentation clinique la plus classique est une masse dure rétroaréolaire excentrée. Une rétraction mamelonnaire, une ulcération cutanée ou un écoulement mamelonnaire doivent aussi alerter. Des adénopathies axillaires sont palpées d'emblée dans environ la moitié des cas. (**Firmin-Lefebvre and Misery, 2013)**

Des facteurs hormonaux, environnementaux et génétiques sont impliqués dans la pathogenèse du cancer du sein chez l'homme que chez la femme. Le principal facteur de risque lié au cancer du sein chez l'homme est l'existence d'antécédents familiaux positifs de cancer du sein, ce qui indique une composante génétique importante. Des facteurs environnementaux peuvent s'y ajouter : obésité, insuffisance testiculaire, éthylisme, facteurs professionnels (aviateurs, exposition à la chaleur ou aux produits pétrochimiques, irradiations et traumatismes thoraciques, prise médicamenteuse prolongée ,d'autre facteurs sont inclus : l'âge avancé, un déséquilibre hormonal tel un hyper-oestrogénisme réel ou relatif ou des anomalies du métabolisme et de l'excrétion des stéroïdes endogènes semblent influer ,en particulier dans les dysfonctionnements hépatiques tels que dans les cas de malnutrition, de schistosomiase ou de cirrhoses **(Ottini et *al., 2010*).**

Le cancer du sein existe chez l'homme, présentant des caractéristiques et une prise en charge diagnostique et thérapeutique similaires au cancer du sein chez la femme, et à stade égal **(Benchellal et *al., 2002*)**

Matériels et Méthodes

L'objectif principal de notre étude est basé sur une étude rétrospective des patientes atteintes de cancer du sein dans ces différentes formes. Ainsi que l'intérêt de principalement par la technique d'immunohistochimique dans la caractérisation et l'identification des différentes protéines caractérisant chaque type de cette pathologie sur une population composée de 55 patient(e)s.

- ✓ Une pré-enquête a été effectuée au sein du service d'oncologie l'Hôpital Mohamed

  Boudiaf à Médéa permettant d'avoir des informations sur les malades (Age, facteurs de risque, traitement effectué,…) ;

- ✓ Une étude histopathologie et immunohistochimique effectuées sur des prélèvements tissulaire (service d'anatomopathologie à EPH de Douera sur une période de 1 moi) permettant de déterminer les marqueurs moléculaires caractéristiques du carcinome dans chaque cas, et donc une meilleure orientation vers le traitement adéquat. de la classification moléculaire.

I. Matériel :

La population étudiée correspond à des patient(e)s au ombre de 55, présentant un carcinome mammaire, recruté(e)s pour une tumorectomie ou mastectomie avec curage axillaire, et c'est ainsi que nous avons sélectionné ces malades pour lesquelles les diverses caractéristique tumorales sont précisées.

Les données ont été collectées suite à la consultation des dossiers médicaux archivés, ceci nous a permis d'établir :

- ✓ Les critères socio-épidémiologiques: le sexe ; l'âge ; antécédents familiaux ; antécédents médicaux et chirurgicaux,… Ainsi que
- ✓ Les données cliniques : la taille de la tumeur ; sa localisation et son siège dans le sein; le type histologique de la tumeur ; traitements reçu ; et d'autres paramètres…
- ✓ Les paramètres histologiques : prise en charge macroscopique des pièces d'exérèse mammaire permettant d'avoir des informations sur : aspects morphologiques, topographiques et histo-pronostiques utiles pour le diagnostic et le traitement des lésions mammaires. La prise en charge macroscopique doit décrire le type du prélèvement reçu (pièce opératoire ou biopsie).

II. Méthodes

II.1. Prélèvement tissulaire :

Première étape du procédé, qui consiste à obtenir un échantillon de tissus soit de biopsie ou de pièce opératoire qui sont préalablement fixée dans une solution de formol 10% ($V_{fixateur}/V_{pièce} = 10$).

La fixation permet une meilleure conservation des tissus prélevés dans un état proche du vivant et d'éviter le processus d'autolyse cellulaire. La durée de fixation vari de 24h à 72h et dépend de la taille de la pièce prélevée.

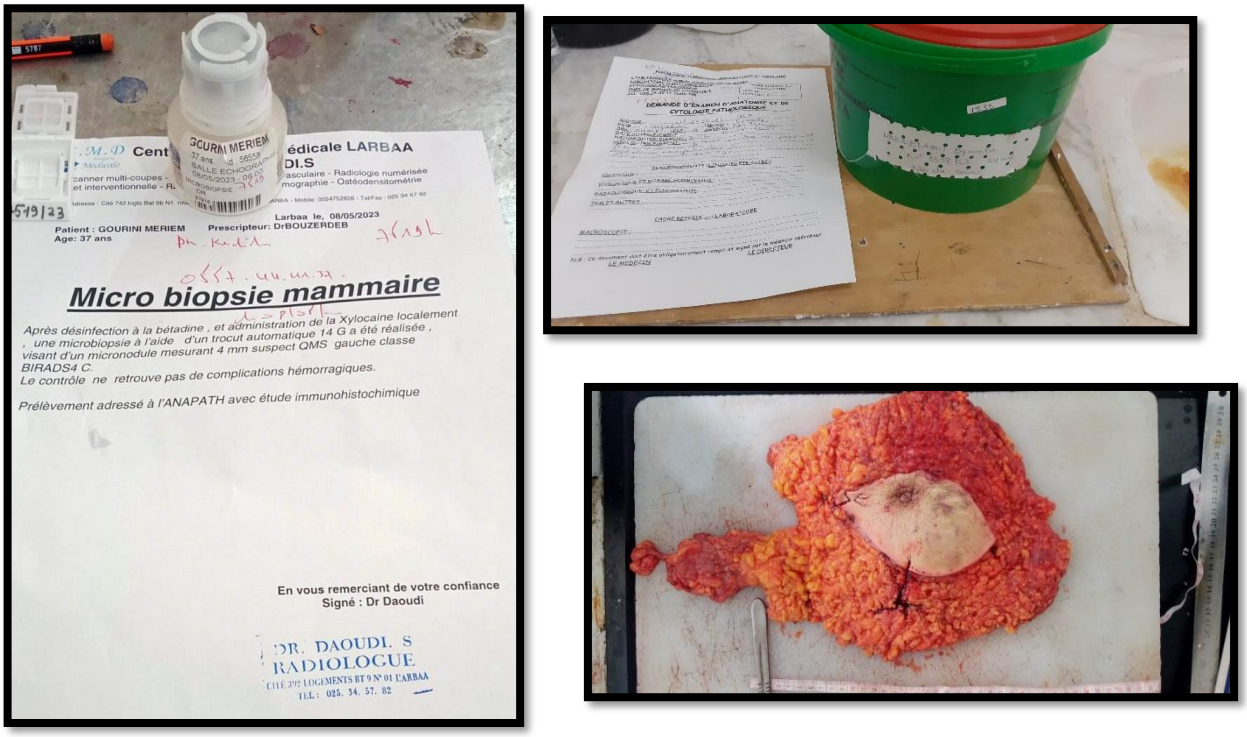


Figure 16 : Une pièce d'une mastectomie gauche (prélèvement et fixation da le formol 10%)

(Photos originales EPH-de Médéa)

II-2-Etude anatomopathologique (Technique des coupes histologiques) :

Dès que le prélèvement parvient au laboratoire, il est enregistré et numéroté. Celui-ci sera traité selon le procédé des coupes histologiques. Les coupes seront examinées par microscope et interprétées.

II.2.1- Examen macroscopique de l'échantillon (pièce ou biopsie) :

La macroscopie est un diagnostic à l'œil nu où le médecin prélève un échantillon suspect, et le met directement dans une cassette préalablement étiquetée et numérotée (porte le numéro du dossier du patient). Nos échantillons sont conservés par la suite da sue solution de formol 10%.

- ✓ Dans le cas d'une biopsie : Les échantillons de la biopsie recueillis sont mesurés et examinés en totalité et sont mis dans les cassettes et conservés dans du formol à 10%.



Figure 17 : Cassette de carottes de microbiopsies (photo originale du CHU-Blida)

- ✓ Dans le cas d'une pièce opératoire : Cette étude se déroule en se basant sur plusieurs aspects :
  - Orientation de la pièce de mastectomie.
  - Mesure du poids de la pièce opératoire.
  - Mesure dans les trois plans de l'espace de la taille de la pièce transmis (largueur longueur, diamètre).
  - Analyse macroscopique de la pièce opératoire par la vue et le toucher (palpation), et décrire l'état de la pièce (dur, aspect de la peau, état du mamelon…).
  - Encrage de la surface profonde de la pièce opératoire avec encre de chine.
  - Prise d'un échantillon de la pièce, les prélèvements sont mis dans des cassettes en plastique codées.

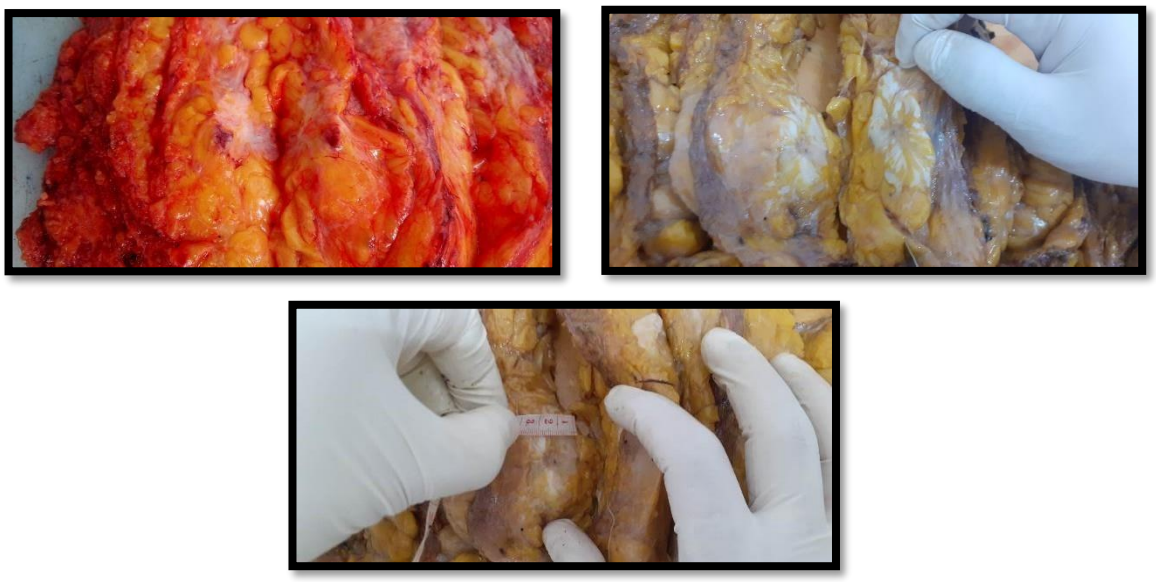
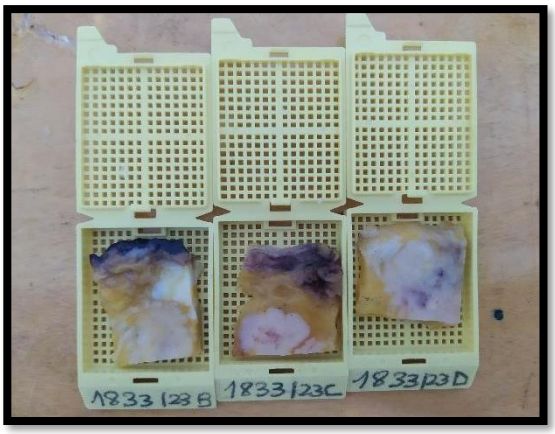


Figure 18 : Pièce d'une mastectomie gauche avec curage axillaire présente un carcinome canalaire infiltrant situé dans le quadrant moyen inférieur(Photo originale EPH de Médéa).



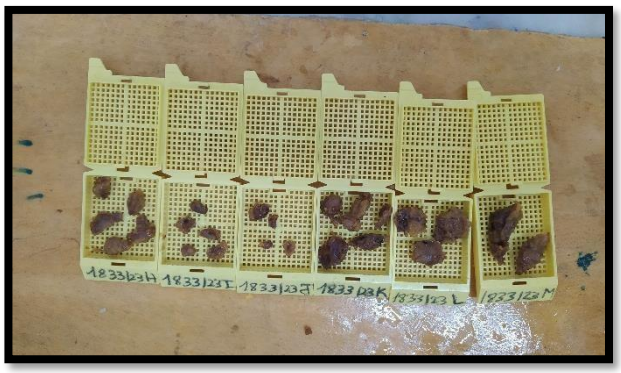


Figure 19(a) : Echantillon de tissu tumoral **Figure 19(b)** : Prélèvement ganglionnaire

Photos originales EPH de Médéa

II-2.2- Déshydratation et imprégnation des échantillons :

Les étapes de la technique se déroules dans un automate, les échantillons dans les cassettes obtenues subissent une déshydratation dans des solutions d'alcool à degré de concentrations croissantes (solutions d'alcool dilué de 50° jusqu'à l'alcool absolu à 99°). Le but de cette étape est d'éliminer l'eau intracellulaire, pour faciliter l'étape d'imprégnation de la paraffine dans les cellules.

L’imprégnation à la paraffine de fait par passage des échantillons dans le xylène (ou toluène) permettant d’éliminer les traces de l’alcool, cette étape intermédiaire favorable l’échange : l’alcool↔toluène d’une part et toluène↔paraffine d’autre part à travers la membrane plasmique des cellules. Les échantillons sont immergés par la suite dans deux bains de paraffine à température 60°C, cette opération dure 18 à 20 heures (1h30mn pour chaque bain).

II.2.3-Inclusion :

Elle a pour but de permettre la réalisation de coupes fines (d’épaisseur de 2 à 4 µm). Le milieu d’inclusion utilisé est la paraffine. Le prélèvement baigne dans de la paraffine fondue (chauffée à 56°C pendant 4h dans une étuve), ceci permet d’inclure le tissu imprégné dans un bloc de paraffine. L’enrobage permet de fournir un support externe solide pendant et après la coupe.

L'inclusion ne se fera de façon satisfaisante que si la pièce à couper ne contient ni eau ni solvant intermédiaire. L’inclusion se fait via un appareil spécial suivant les différentes étapes :

- ✓ Mettre la paraffine dans un moule métallique,
- ✓ Retirer les échantillons à l’aide d’une pince à partir des cassettes,
- ✓ Placer les échantillons dans le moule métallique, contenant de la paraffine, dans un sens orienté (sens de la coupe),
- ✓ Remettre le couvercle sur la préparation (une partie de la cassette qui contient les informations nécessaires de la pièce).
- ✓ Mettre les blocs dans le congélateur (-54 °C), pour faciliter leur coupe.
- ✓ Après démoulage, on obtient un bloc dur comprenant la cassette et l’échantillon figé dans la paraffine.

II.2.4-Réalisation des coupes :

A l’aide d’un microtome, permettant d’obtenir des tranches de section (coupes de de 2 à 4 µm d’épaisseur). Les coupes sont recueillies sur des lames de verre. La confection des coupes histologiques se fait en 3 étapes :

- ✓ Etalement du ruban de paraffine sur une lame de verre contenant un liquide d’étalement tel que l’eau albumineuse.

- ✓ Les lames de verre sont placées sur une plaque chauffante (à 40°C), pendant 15 min.
- ✓ Séchage de la préparation, en inclinant les lames et en les séchant au moyen de papier buvard absorbant.

II.2.5- Coloration :

La coloration des coupes est indispensable pour caractériser des cellules de l'échantillon. Une coloration à l'Hématoxylène-Eosine (HE) est la plus utilisée dans les laboratoires d'anapath. Cette dernière associe l'hématéine qui colore les noyaux en violet et l'éosine les cytoplasmes en rose largement utilisée en histologie. La coloration se déroule en 3 étapes:

- ✓ Etape de déparaffinage en utilisant le xylène qui va dissoudre la paraffine.
- ✓ Etape d'hydratation par l'usage d'alcool à des concentrations décroissantes, permettra de remplacer le xylène du tissu par de l'eau ce qui permettra aux colorants d'y pénétrer ;
- ✓ Etape de coloration en utilisant l'hématoxyline colorant le noyau et les fibres en bleu-violet puis l'Eosine en rose.

II.2.6- Montage :

Cette étape représente la dernière phase de la technique, consiste à fixer une lamelle de verre sur la lame après coloration à l'aide de la résine, des petites pressions sur la lamelle permettent d'éliminer les bulles d'air qui peuvent gêner l'observation au microscope. Enfin les lames sont prêtes pour l'analyse microscopique et leur interprétation par le médecin spécialiste. Ceci permet :

- ❖ De maintenir l'échantillon en place pendant l'imagerie.
- ❖ D'éviter la déshydratation de la préparation et d'empêcher le photoblanchiment.
- ❖ De préserver l'échantillon au fil du temps pour le stockage à long terme.

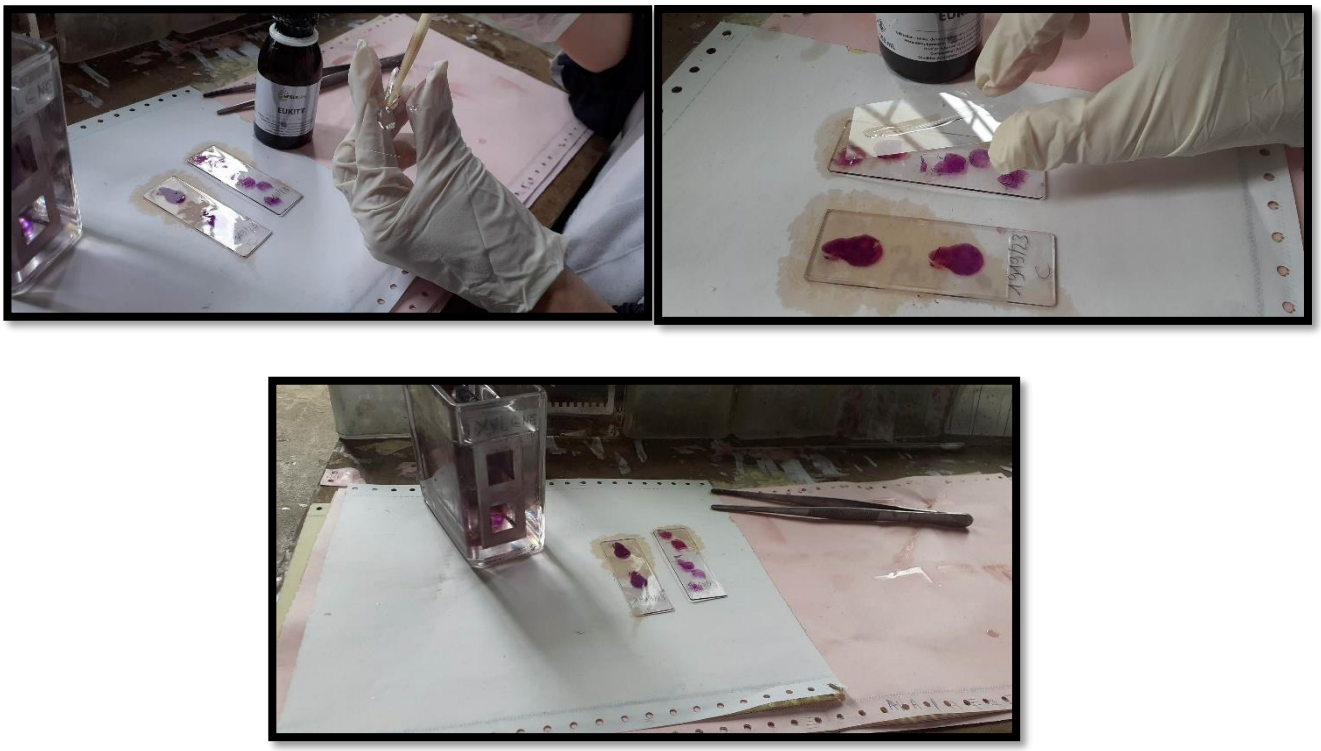


Figure 20 : Etape de montage des lames (photos originales).

II.2.7- Observation au microscope optique :

L'observation des lames est pratiquée par le médecin spécialiste pathologiste. Cette étape permet en particulier d'affirmer le caractère tumoral ou non d'un échantillon et d'aboutir à l'identification du type de la tumeur, basé sur son phénotype cellulaire et tissulaire.

II.3. Etude immunohistochimique :

Cette technique permet la mise en évidence de certaines protéines cellulaires reconnues comme marqueurs (membranaires, cytoplasmiques, matricielles, nucléaires), de spécificité cellulaire (de tissu ou de fonction), à l'aide d'une réaction antigène – anticorps (complémentarité structurale), le complexe immun formé étant rendu visible (donc localisable) par une réaction de marquage spécifique. Cette technique peut être effectuée dans un automate ou de façon manuelle.

Les étapes de l'immunohistochimie peuvent être résumées :

II.3.1- Préparation des échantillons :

- ✓ A partir des blocs de paraffine des échantillons souhaités étudier, des coupes histologiques de 4 µm sont réalisées à l'aide du microtome,
- ✓ Les coupes sont récupérer sur des lames portes objets silanisées.
- ✓ Les lames sont déposées sur plaque chauffante à 70°c pendant 5min permet une première étape de déparaffinage des tissus,
- ✓ Les lames sont ensuite incuber dans l'étuve pendant 8h pour les sécher.

II.3.2- Déparaffinage et réhydratation :

- ✓ Déparaffiner puis réhydrater les coupes en immergeant les lames dans 03 bains de xylène pendant 5min (pour chaque bain),
- ✓ Placer les lames dans 03 bains d'alcool à concentrations décroissantes successivement pendant 5min (pour chaque bain).
- ✓ Rincer les lames à l'eau distillée pendant 5min.

II.3.3- Démasquage antigénique :

L'action du formol pouvant masquer les épitopes de certains antigènes (marqueurs protéines cellulaires), un démasquage antigénique est nécessaire pour permet de rendre antigènes recherchés accessibles aux anticorps, ceci se fait comme suit :

- ✓ Plonger les lames dans la solution de démasquage préchauffée (Tampon citrate pH 6,0, le Tris-EDTA pH 9,0) et mettre au bain-marie pendant 40 mn à 98°.
- ✓ Laisser les coupes refroidir jusqu'à 65 °C,
- ✓ Lavage des lames dans quatre bacs de wash buffer.
- ✓ Mettre les lames dans l'automate permettant de mettre au point les étapes du protocole de marquage des protéines recherchées. La principale particularité est de pouvoir traiter indépendamment plusieurs lames (20 à 30), et d'optimisé les immuno-marquages de plus de 500 AC différents.

II.3.4-Blocage des peroxydases endogènes *:*

- ✓ Encercler chaque fragment à l'aide d'un DakoPen, ceci a pour but de limiter la diffusion des réactifs.

- ✓ Le blocage des peroxydases endogènes en appliquant 100 µl de peroxyde d'hydrogène H_2O_2 suivi d'une incubation pendant 10 à 15 min dans une chambre noir et humide.
- ✓ Rinçage dans 04 bacs de solution wash buffer 03min (pour chaque bain).
- ✓ Appliquer 100µl d'anticorps primaire (IgG) spécifique dilué **:** anti-HER2 (polyclonal « DAKO » dilution=1/800), anti-ER, anti-PR ou anti-Ki67 (monoclonaux « CellMark » dilution=1/100) sur le fragment dans une chambre noir et humide, incubation pendant 30min à l'obscurité, ensuite laver 3 fois pendant 5 min dans 3 bacs du tampon wash buffer.

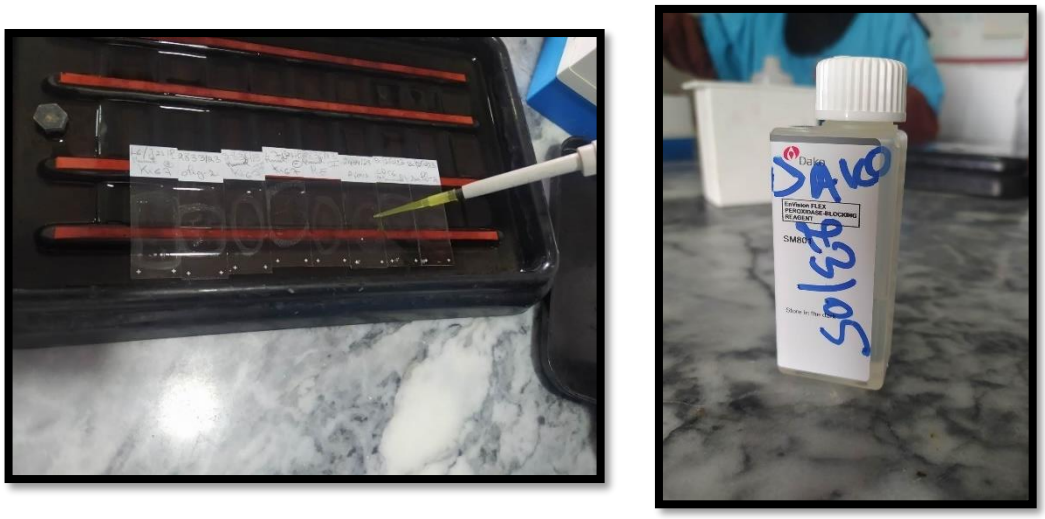


Figure 21 : Etape de blocage des peroxydases endogènes dans les échantillons .

II.3.5- L'étape de la révélation :

- ✓ Incubation des échantillons dans 100µl l'anticorps secondaire standard (HRP : Horse Radish Peroxidase, kit prêt à l'emploi) pendant 20 min à l'obscurité, suivi d'un lavage 03 fois pendant 5 min (tampon wash buffer).
- ✓ DAB (Diaminobenzidine), chromogène utiliser pour visualiser l'antigène cible. L'enzyme va catalyser la conversion du substrat chromogène pour produire un précipité coloré à l'obscurité : 100 µl de DAB sont déposés sur les échantillons (10 à 15 min) à l'obscurité, suivi d'un rinçage avec l'eau distillée 5min dans 03 bacs.
- ✓ Réaliser une contre coloration à l'hématoxyline pendant 10 à 15 dans un seul bac puis rinçage sous l'eau de robinet pendant 03 min.

- ✓ Déshydratation des échantillons dans 03 bacs d'alcool à degré croissant pendant 05 min (pour chaque bain), suivi de 03 passages dans le xylène pendant 2 min (pour chaque passage).

II.3.6- Montage des lames et observation :

- ✓ Le montage en présence d'une solution EUKITT.
- ✓ L'observation des lames se fait au microscope optique par le médecin spécialiste.

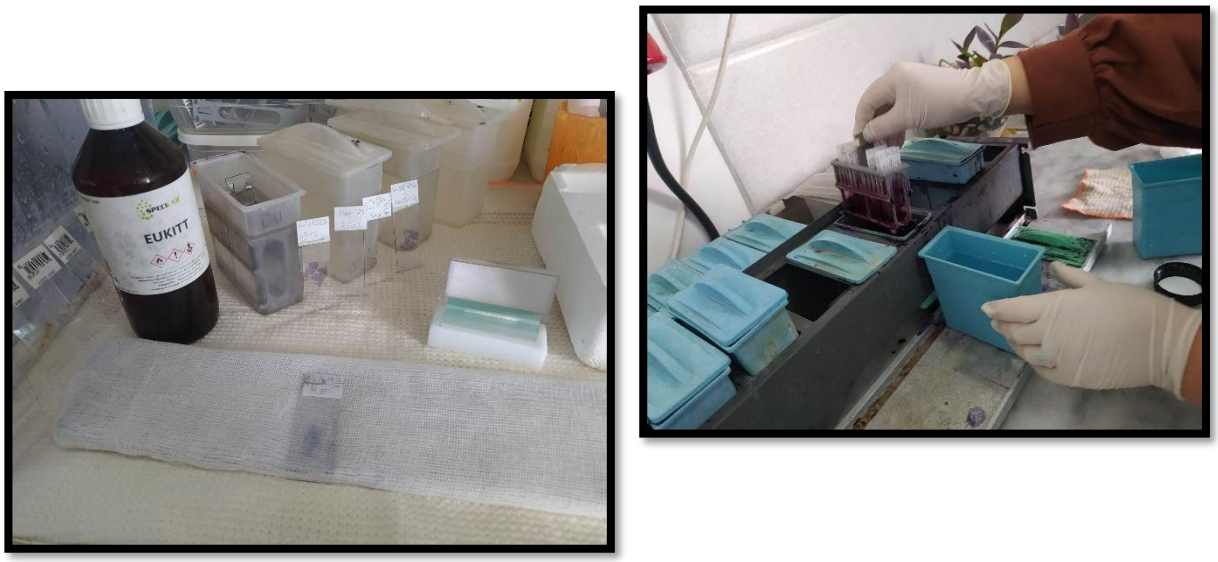


Figure 22 : Etape de montage des lames et lamelles

Résultats

1. Caractéristiques épidémiologiques

1.1 Le sexe

Pendant notre stage pratique qui a duré 01 mois, la quasi-totalité des patients (55 cas) souffrant d'un cancer du sein qui se sont présentés à EPH Médéa sont des femmes. En effet toutes les études signalent la rareté de ce genre de cancer chez les hommes. Cette pathologie reste liée à des facteurs génétiques chez l'homme.

Tableau III : Répartition des patient(e)s selon le sexe

Sexe	**Nbre**	**Pourcentage%**
Femmes	54	**98,18%**
Hommes	1	**1,82%**
Total	**55**	**100%**

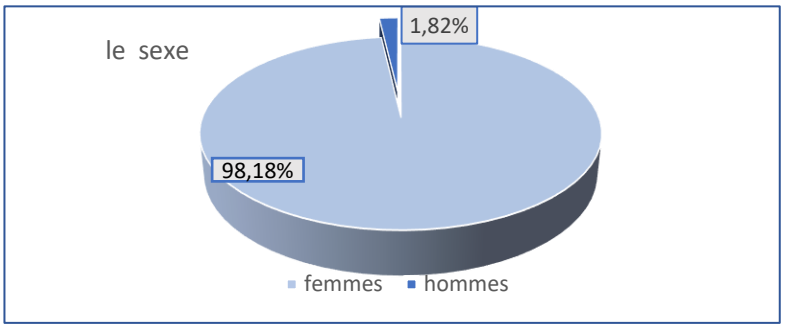


Figure 23 : Répartition des patient(e)s selon le sexe.

Les résultats obtenus sur la population étudiées illustrent que le cancer du sein touche à **98,18%** des malades de sexe féminin avec **1,82%** de sexe masculin.

1.2 L'âge

L'âge moyen du diagnostic de nos malades lors de la première hospitalisation est de 46 ans avec des extrêmes de 27 ans et 83 ans. Les tranches d'âge les plus touchées sont au nombre de trois, de 40 à 80 ans avec un taux de **85%** soit 47 cas sur 55. En revanche, On note la présence de deux cas confirmés avant 30 ans.

Tableau IV : Répartition des patient(e)s selon l'âge

Age	Nbre	Pourcentage%
[20-30[	2	**3,64%**
[30-40[	6	**10,91%**
[40-50[	21	**38,18%**
[50-60[	13	**23,64%**
> à60	13	**23,64%**
Total	**55**	**100%**

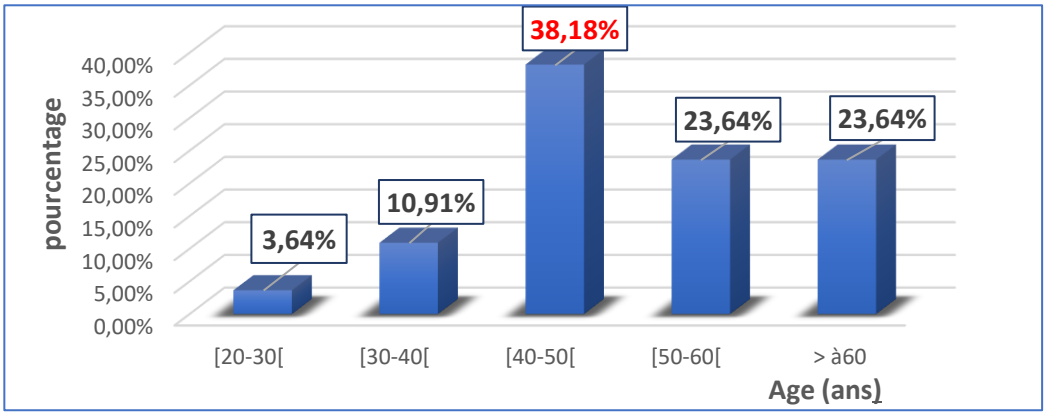


Figure 24 : Histogramme représente la répartition des patient(e)s selon l'âge.

1.3 Antécédents familiaux

L'impact du facteur génétique sur les patientes dans le groupe étudié est représenté dans le tableau suivant.

Tableau V : Répartition des patient(e)s selon les ATCD familiaux

ATCD Familiaux	Nbre	Pourcentage%
Oui	20	**36,36%**
Non	35	**63,64%**
Total	**55**	**100%**

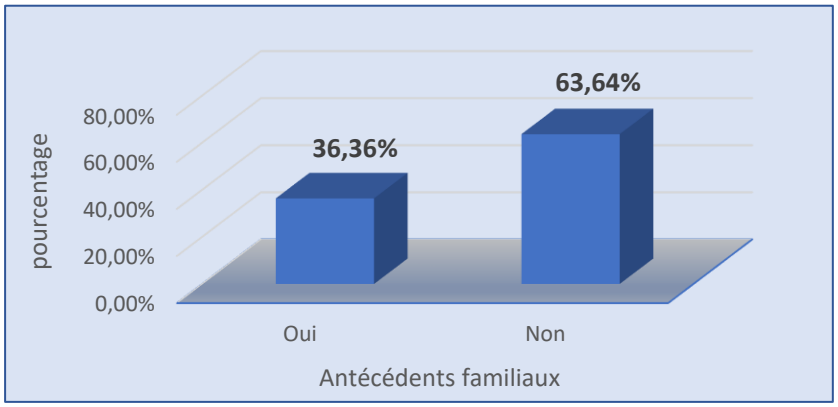


Figure 25 : Histogramme représentant la répartition des patient(e)s en fonction des ATCD familiaux.

Dans la population étudiée, on note la présence d'antécédent familial (du cancer du sein) de premier ou deuxième degré dans 36,36% des cas (20 patientes), cela doit être comparé avec l'absence d'antécédent familial du cancer du sein dans 63,64% des cas (soit 35 patients) ce qui peut être expliqué par la possibilité de survenue de mutation génétique du gène BRCA-1 et BRCA-2 associée à un ou plusieurs facteurs de risque en faveur de la survenue de cette mutation.

1.4 Antécédents médicaux et chirurgicaux

Tableau VI : Répartition des patients selon les ATCD médicaux et chirurgicaux

ATCD Médicaux chirurgicaux	Nbre	Pourcentage%
Oui	19	**34,55%**
Non	24	**43,64%**
Non documenté	12	**21,82%**
Total	**55**	**100%**

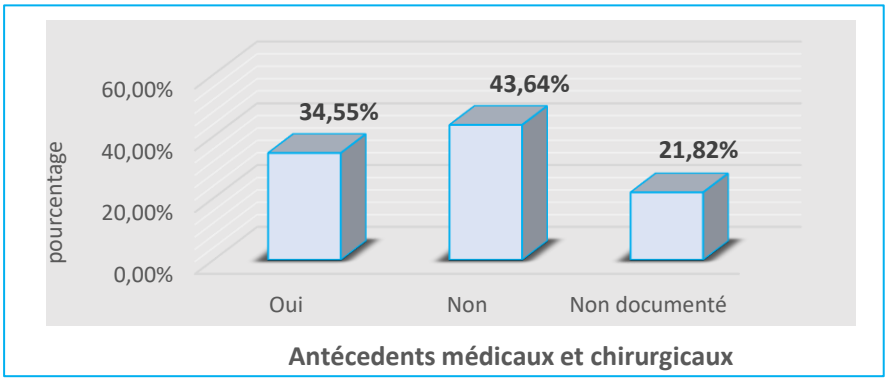


Figure 26 : Histogramme représentant la répartition des patients en fonction des ATCD médicaux et chirurgicaux.

Parmi les 55 cas étudiés, les antécédents médicaux et/ou chirurgicaux sont notés chez 19 patients soit 34.55% avec des cas présentant d'hypertension artérielle et/ou du diabète, les 43,64% des cas traités (36 patientes) ne présentent aucun antécédent médical ou chirurgical en faveur de l'apparition de cette pathologie.

2 Caractéristiques clinico-histopathologiques

2.1 La localisation de la Tumeur

Tableau VII : Répartition des patients selon la localisation de la tumeur.

Localisation de la tumeur	Nbre	Pourcentage%
Sein droit	26	47,27%
Sein gauche	29	52,73%
Total	**55**	**100%**

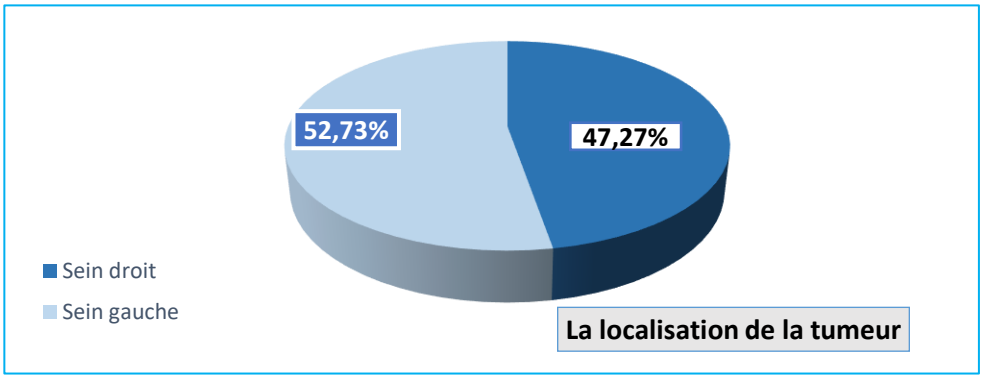


Figure 27 : Répartition schématique des cas étudiés selon le siège d'atteinte de la tumeur .

Selon notre étude, on remarque que le développement de cancer du sein intéresse toujours les 2 cotés à savoir le sein droit et le sein gauche avec une légère prédominance au niveau du sein gauche chez 29 patientes soit 52,73% des cas étudiés, et au niveau du sein droit chez 26 patientes soit 47,27% de l'ensemble des cas. Avec 0% d'atteinte bilatérale chez nos patientes.

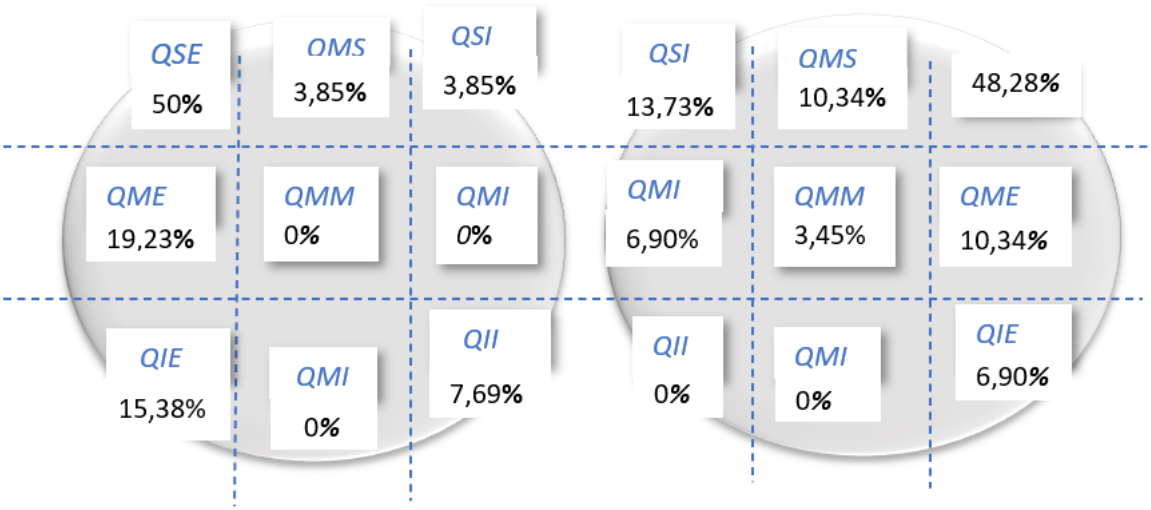
2.2 Siège de la tumeur

Tableau VIIIa : Répartition des patientes selon le siège d'atteinte au niveau du sein droit.

Sein droit	QSI	QMI	QII	QMS	QMM	QMI	QSE	QME	QIE	Total
Nbre	1	0	2	1	0	0	13	5	4	**26**
Pourcentage%	**3,85%**	**0,00%**	**7,69%**	**3,85%**	**0,00%**	**0,00%**	**50,00%**	**19,23%**	**15,38%**	**100,00%**

Tableau VIIIb : Répartition des patientes selon le siège d'atteinte au niveau du sein gauche.

Sein gauche	QSI	QMI	QII	QMS	QMM	QMI	QSE	QME	QIE	Total
Nbre	4	0	0	3	1	2	14	3	2	**29**
Pourcentage%	**13,79%**	**0,00%**	**0,00%**	**10,34%**	**3,45%**	**6,90%**	**48,28%**	**10,34%**	**6,90%**	**100,00%**



SEIN DROIT SEIN GAUCHE

Figure 28 : Répartition des patientes selon le siège d'atteint.

Chez toutes les patientes, au niveau des deux seins, les tumeurs se situent au niveau du quadrant QSE, 50% au niveau du sein droit et 48,28% au niveau du sein gauche, le quadrant QSE chez nos patientes est le plus touché par rapport aux autres quadrants.

2.3 La taille de la tumeur

Tableau IX : répartition des patients selon la taille de la tumeur.

Taille de la tumeur	Nbre	Pourcentage%
pT1 <20 mm	10	**18,18%**
pT1 20-50mm	41	**74,55%**
pT3 >50mm	4	**7,27%**
Totale	**55**	**100%**

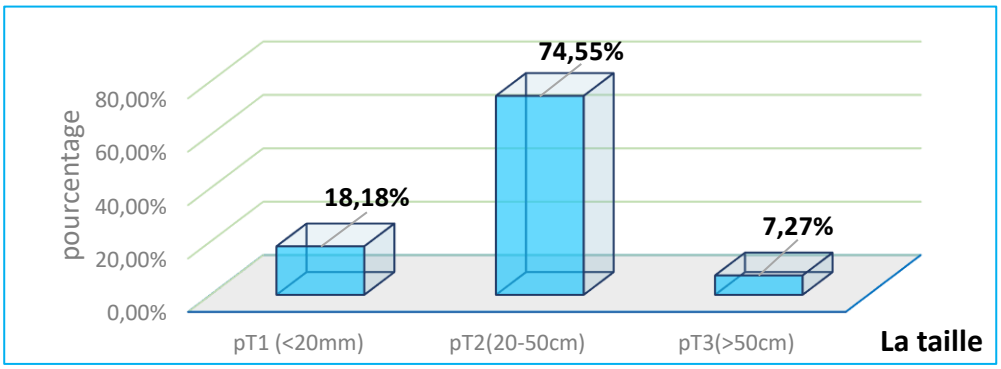


Figure 29 : Histogramme représentant la répartition des patients selon la taille de la tumeur.

Nos résultats montre que :

- ✓ 04 patientes soit 7,27% présentent des tumeurs classées T3 dont la taille de la tumeur est ≥50 mm.
- ✓ 41 patientes soit 74,55 % des patients présentent des tumeurs classées T2 dont la taille de la tumeur est comprise entre 21 mm et 49 mm.
- ✓ 10 patientes soit 18,18% présentent des tumeurs classées T1 et dont la taille est ≤20 mm.

2.4 Type histologique de la masse cancéreuse :

Tableau X : Répartition des différents cas selon le type histologique de la masse tumorale

Type histologique	Nbre	Pourcentage%
CCNOS	47	**85,45%**
C.mixte	4	**7,27%**
C.I.lobulaire	1	**1,82%**
C.micropapillaire	1	**1,82%**
C.métaplasique	1	**1,82%**
CIS+microinfiltrations	1	**1,82%**
Total	**55**	**100%**

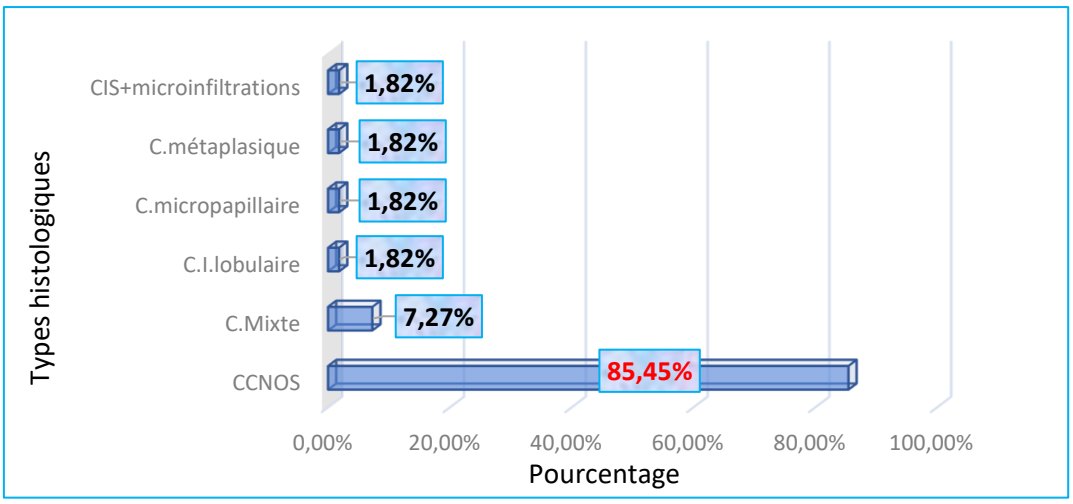


Figure 30 : Histogramme représente la répartition des patients selon le type histologique

Le type histologique le plus représentatif dans notre groupe est le carcinome canalaire de type non spécifique dont **85,45%** avec 47 cas, suivi du carcinome mixte dont **7,27%** ,le carcinome lobulaire infiltrant représente **1,82%** avec 1 seul cas, le carcinome métaplasique et le carcinome in situ plus micro infiltration chacun représente un seul cas avec **1,82%.**

L'aspect histologique d'un carcinome lobulaire infiltrant :

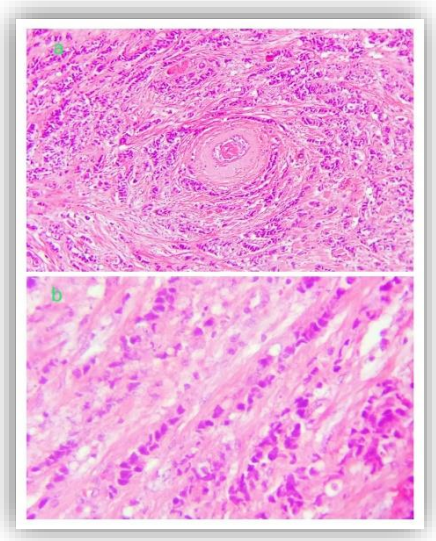


Figure 31 : Microphotographie représente l'aspect histologique d'un carcinome lobulaire infiltrant observé au microscope optique.

-Carcinome lobulaire infiltrant : des travées et des cordons de cellules tumorales discohésives disposées concentriquement autour des canaux galactophoriques normaux donnant un aspect en cible (a Gx10)

-Des travées de cellules tumorales en file indienne d'aspect monomorphe et discohésif (b Gx40)

L'aspect histologique d'un carcinome canalaire infiltrant :

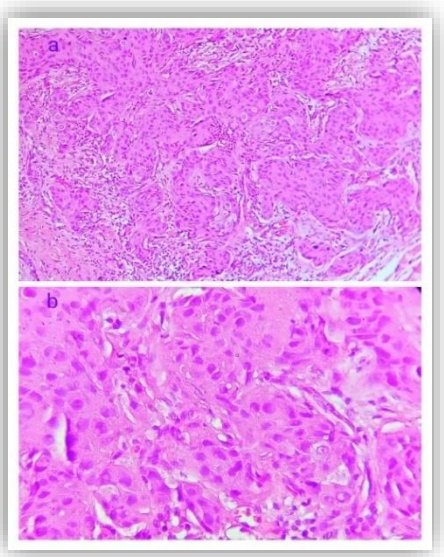


Figure 32 : microphotographie représente l'aspect histologique d'un carcinome canalaire infiltrant de type non spécifique observé au microscope photonique .

-Un carcinome canalaire infiltrant de type non spécifique faite des amas de cellules tumorales atypiques cohésives (a. G×10) siège d'un pléomorphisme nucléaire et de figures mitotiques (b. G×40).

L'aspect histologique d'un carcinome mucineux

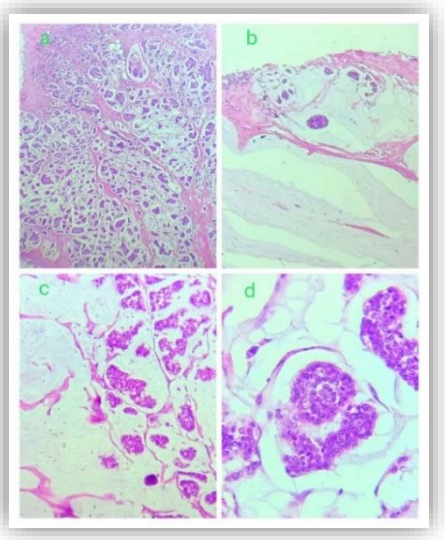


Figure 33 : microphotographie représente l'aspect histologique d'un carcinome mucineux observé au microscope photonique.

-Carcinome mucineux du sein: Amas / nids de cellules tumorales de grade nucléaire faible ou intermédiaire (d Gx40) flottant dans des pools de mucine extracellulaire (a Gx4) (b et c Gx10).

L'aspect histologique d'un carcinome papillaire :

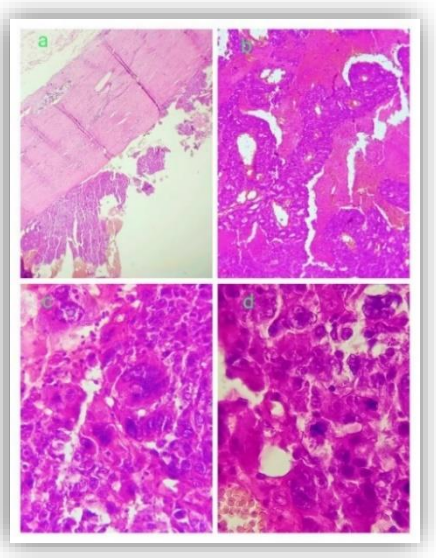


Figure 34 : microphotographie représente l'aspect histologique d'un carcinome papillaire observé au microscopes optique .

-Carcinome papillaire encapsulé de haut gradé nucléaire : Tumeur papillaire aux bords poussants, entourée d'une capsule fibreuse épaisse (a Gx4). Elle est d'architecture papillaire (b Gx10) cribriforme et solide siège d'atypies cyto-nucléaires (c Gx40) avec un index mitotique élevé (d Gx40).

L'aspect histologique d'un carcinome micropapillaire

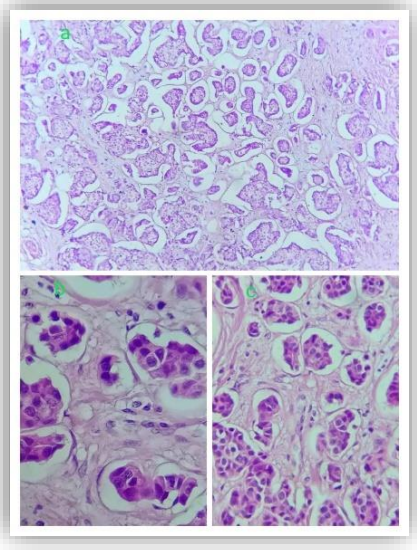


Figure 35 : microphotographie représente l'aspect histologique d'un carcinome micropapillaire. observé au microscope optique

-Carcinome micropapillaire mammaire : Pseudopapilles à surface extérieure noueuse flottant dans un espace dégagé séparé par un mince stroma fibrocollagène .(a Gx4).

-Des touffes de cellules tumorales présentant une polarité inversée caractéristique (b Gx40 et c Gx10).

L'aspect histologique d'un carcinome canalaire in situ

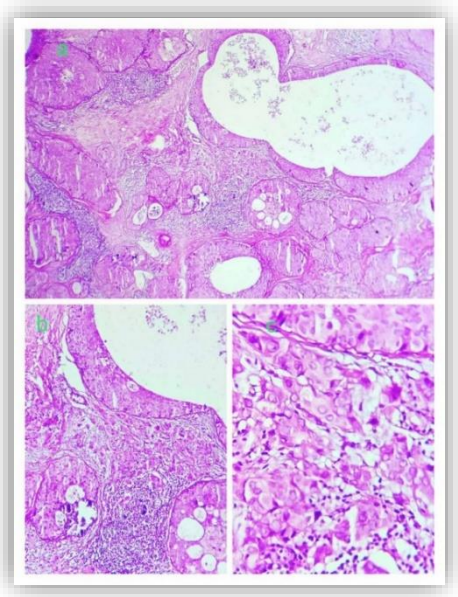


Figure 36 : microphotographie représente l'aspect histologique d'un carcinome canalaire in situ observé au microscope photonique.

-Un carcinome canalaire in situ (a Gx4) avec un foyer de micro infiltration (b Gx10 et c Gx40)

2.5 Le grade SBR

Tableau XI : Répartition des cas selon le grade SBR

Grade SBR	Nbre	Pourcentage%
Grade I	4	7,27%
Grade II	38	69,09%
Grade III	12	21,82%
Micro infiltration	1	1,82%
Total	55	100%

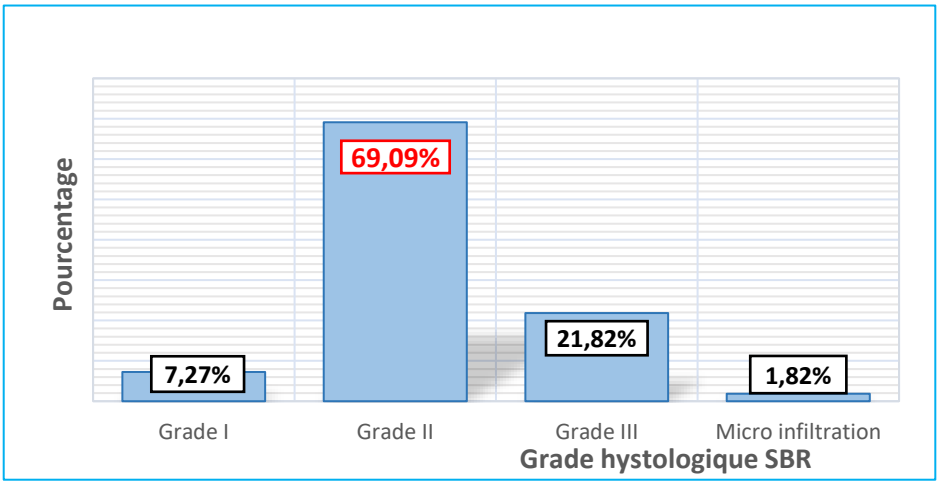


Figure 37 : Histogramme représente la répartition des patientes selon le grade SBR.

Dans notre groupe, chez les cas traités, les tumeurs de grade histologiques SBR II étaient majoritaires et représentant 69,09% (38 cas), suivi de 12 cas présentant le grade SBR III soit 21,82% de l'ensemble des cas, et 7,27% des cas grade SBR I (04 patientes), et enfin 01 seul cas (soit 1,82%) présente une micro infiltration.

2.6 Selon la présence ou l'absence d'emboles vasculaires (EV)

Tableau XII: Répartition des différents cas selon la présence ou l'absence d'emboles Vasculaires.

EV	Nbre	Pourcentage%
Présence	17	**30,91%**
Absence	38	**69,09%**
Total	**55**	**100,00%**

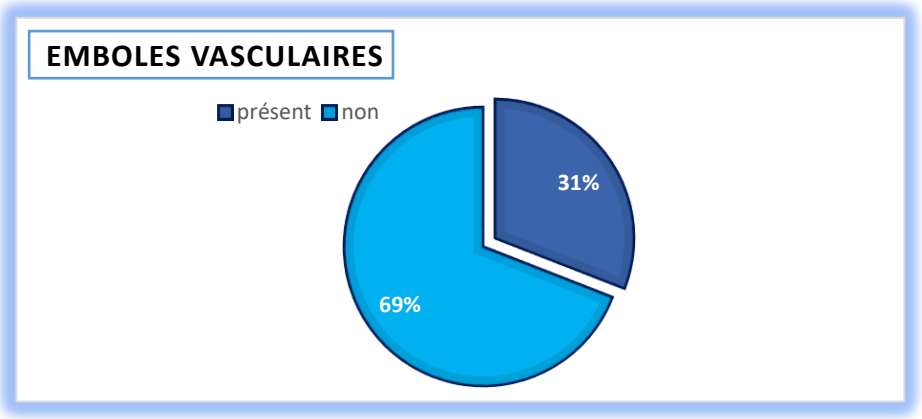


Figure 38 : Répartition des patientes selon la présence ou l'absence d'emboles vasculaires.

Dans notre étude les emboles vasculaires étaient présents chez 17 patients soit 31 % par rapport aux 38 patients qui ne présente pas d'emboles vasculaires.

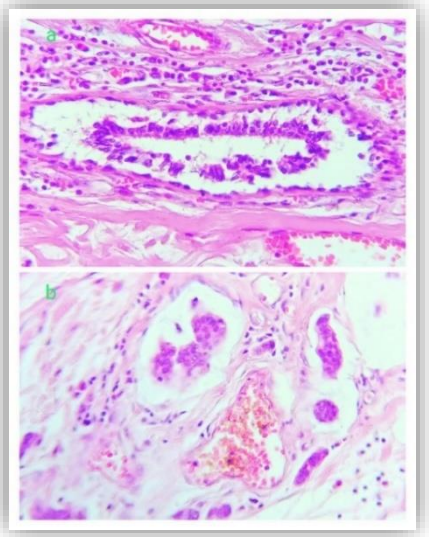


Figure 39 : Micrographie représentant des emboles vasculaires (Gx10) et lymphatique péri-tumoraux observé au microscope photonique.

.

2.7 Répartition des cas selon l'envahissement ganglionnaire de la tumeur

Concernant l'envahissement ganglionnaire, l'analyse a été faite chez 55 patientes ayant eu une mastectomie avec curage ganglionnaire.

Tableau XIII : Répartition des cas selon l'envahissement ganglionnaire de la tumeur .

Envahissement ganglionnaire	Nbre	**Pourcentage%**
pN0=0N	23	**41,82%**
pN1=[1-3]N+	20	**36,36%**
pN2=[4-9]N+	5	**9,09%**
pN3= >10	3	**5,45%**
Non documenté	4	**7,27%**
Total	**55**	**100%**

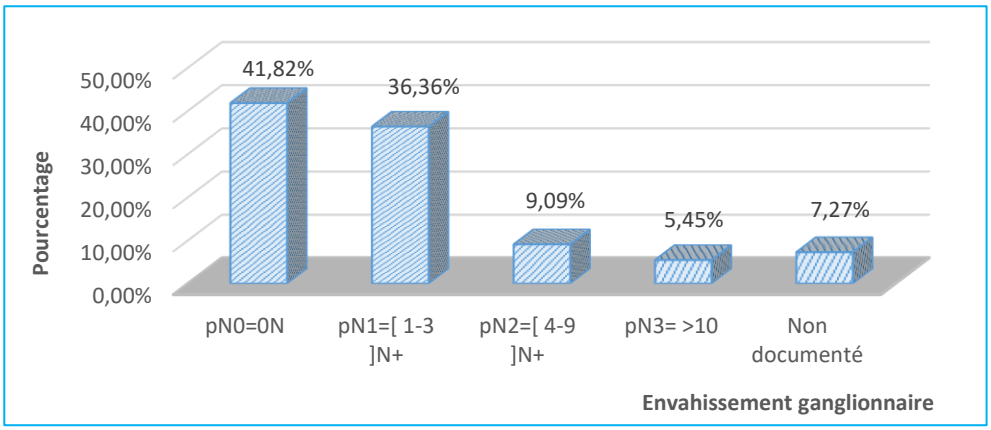


Figure 40 : Histogramme représentant la répartition des différents cas selon l'envahissement ganglionnaire de la tumeur.

Chez les 55 patientes, le nombre de ganglions détectés varie de 1 à 21 ganglions. Aucun ganglion n'est de type infiltré chez 23 patients soit **41,82%** (classées pN0). Chez 20 patientes (soit **36,36%)** le nombre de ganglions infiltrés est inférieur à 4 (classées pN1). 05 patientes (soit **9,09%**) sont classées (classées pN2) ayant 4 à 9 ganglions métastatiques. Une atteinte métastatique d'au moins 10 ganglions axillaires (classées pN3) était notée chez 03 patientes soit **5,45%.**

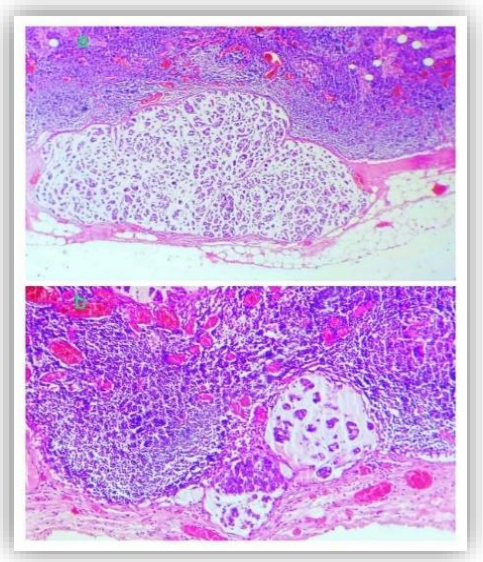


Figure 41 : Métastase ganglionnaire d'un carcinome mucineux d'origine mammaire : amas de cellules tumorales de siège sous capsulaire avec une effraction capsulaire incomplète (Gx10).

2.8 Selon la classification moléculaire

Tableau XIV : Répartition des patients selon la classification moléculaire

Sous-type moléculaire	Nbre	Pourcentage%
Luminal A	8	**14,55%**
Luminal B	39	**70,91%**
Her2	1	**1,82%**
Basal like	7	**12,73%**
Total	**55**	**100%**

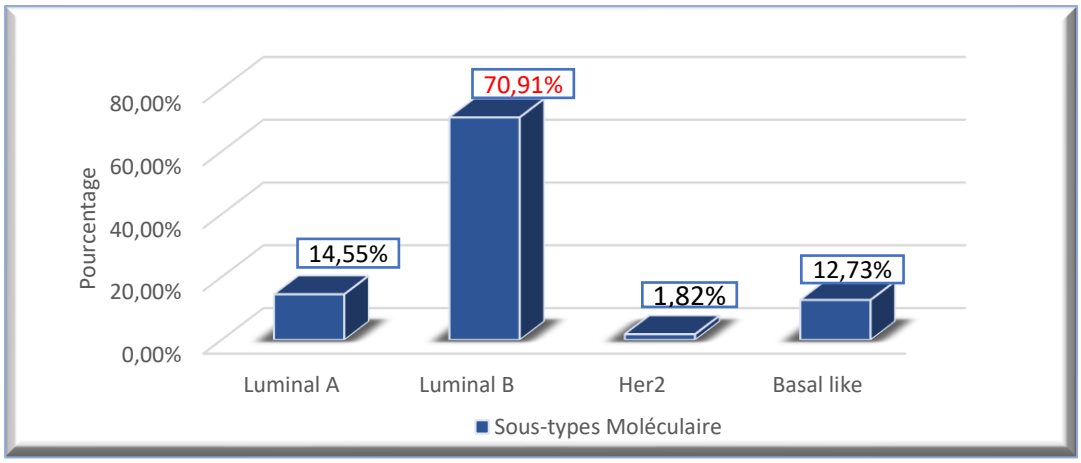


Figure 42 : Histogramme représentant la répartition des patients selon la classification moléculaire.

La classification moléculaire du cancer du sein chez les cas traités a permis de répartir les carcinomes mammaires selon 04 groupes distincts : 08 carcinomes (soit **14,55%** des cas traités) sont classés sous-type luminal A ; 39 carcinomes (soit **70,91%** des cas traités) sont classés sous - type luminal B. 01seul cas de carcinome dont la patiente (**1,82%** des cas traités) surexprime le récepteur HER ; 07 carcinomes (soit **12,73%** des cas traités) sont classés triples négatifs.

Luminal A

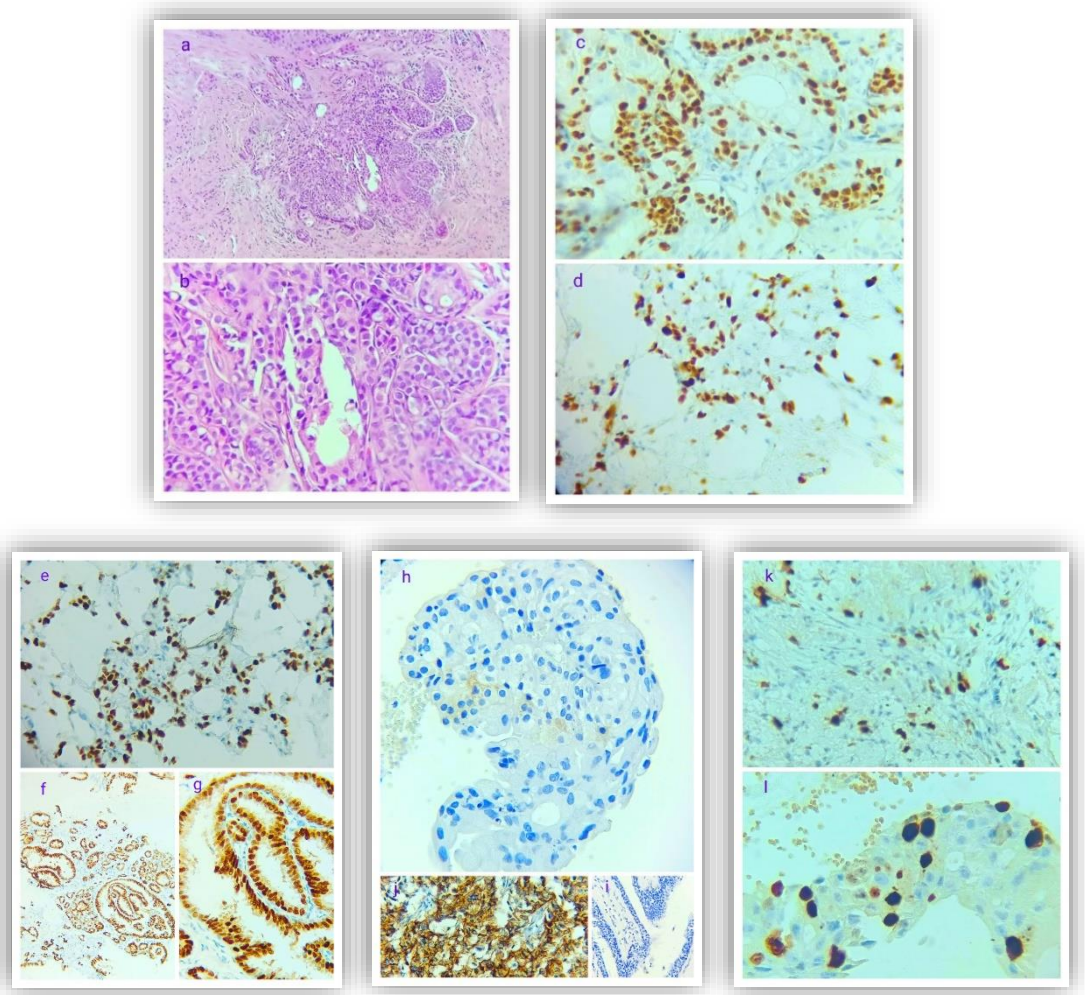


Figure 43: Microphotographies représente histologique sous microscope photonique l'aspect histologique d'un carcinome mammaire de type luminal A.

- ✓ a ;b : carcinome lobulaire infiltrant fait de nappes de cellules discohésives (a. G×10) parfois d'aspect en bague à chaton (b. G×40).
- ✓ c ;d : marquage immuohistochimique des récepteurs œstrogéniques. score 08 ; Expression nucléaire forte de >67% des cellules tumorales (c. G×40) et (d. G×10)
- ✓ e ;g ;h : marquage immuohistochimique des récepteurs à la progestérone. score 08, Expression nucléaire forte de >67% des cellules tumorales (e. G×40) avec un témoin externe positif (f. G×10) et (g. G×40)
- ✓ h ;i ;j : statut Her2 : score 00 : absence d'expression (h.×40). Avec un témoin externe négatif (i.×40) et un témoin externe positif (j. G×40)
- ✓ k ;l : cellules tumorales engagés dans le cycle cellulaire. Ki67 : <14% (k. G×10) (l. G×40)

Luminal B

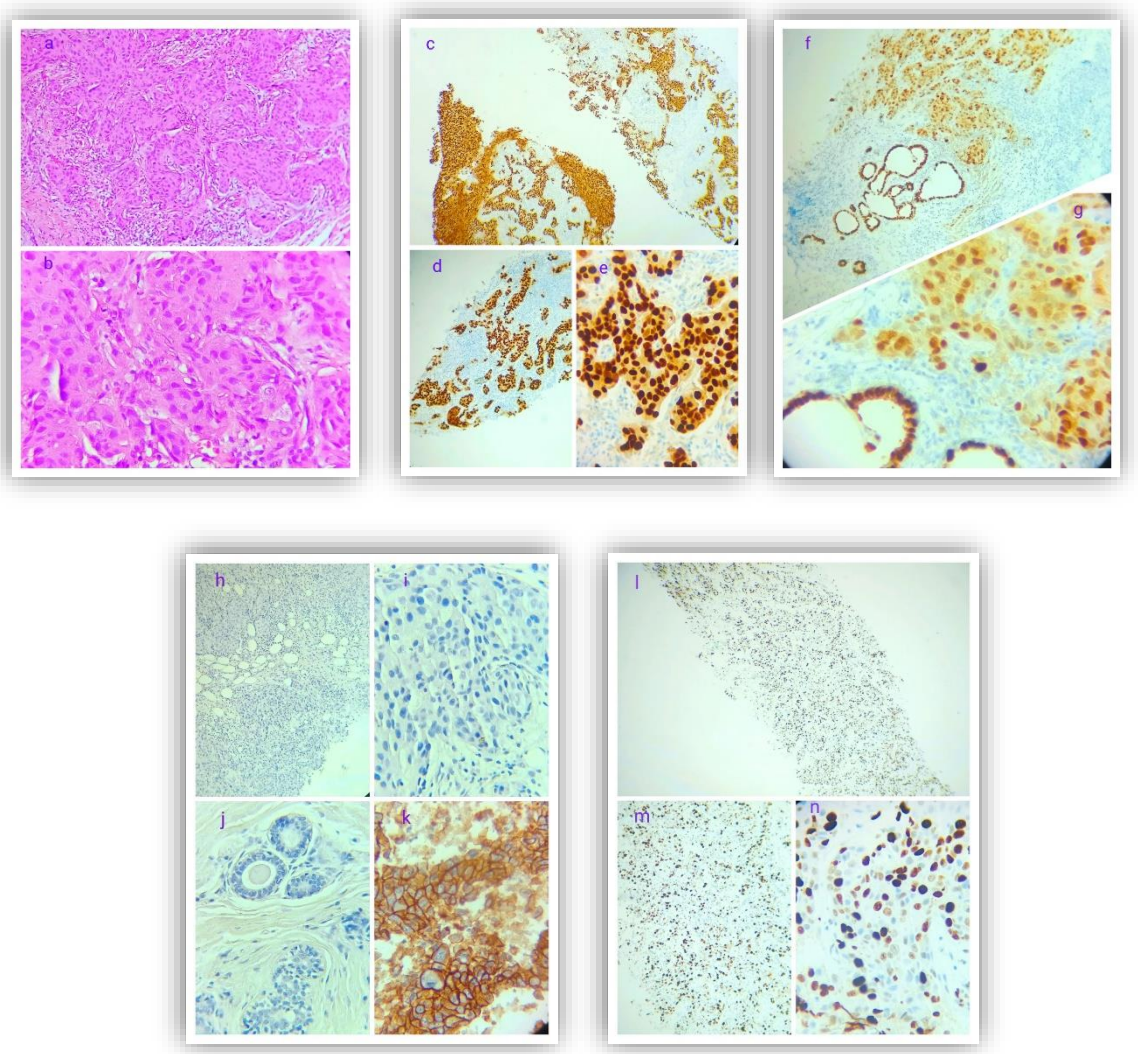


Figure 44 : Microphotographies représentant l'aspect histologique d'un carcinome mammaire de type luminal B .

- ✓ a ;b : carcinome canalaire infiltrant faite des amas de cellules tumorales atypiques cohésives (a. G×10) siège d'un pléomorphisme nucléaire et de figures mitotiques (b. G×40).

- ✓ c ; d ; e : immunomarquage des récepteurs œstrogénique : score 08 : Expression nucléaire forte de >90% des cellules tumorales (c.d .×10) (e. G×40).

- ✓ f ;g : immunomarquage des récepteurs à la progestérone : score 07 : Expression nucléaire modérée de >70% des cellules tumorales avec un témoin interne positif (f. G×10) (g. ×40).

- ✓ h ;i ;k : Statut Her2 : score 00 : absence d'expression (h. G×10) (i. G×40) avec un témoin externe positif (k. G×40).

- ✓ l ;m ; n :cellules tumorales engagés dans le cycle de prolifération, Ki67% : >35 % (l. G×4) (m. G×10) (n. G×40)

Triple négatif

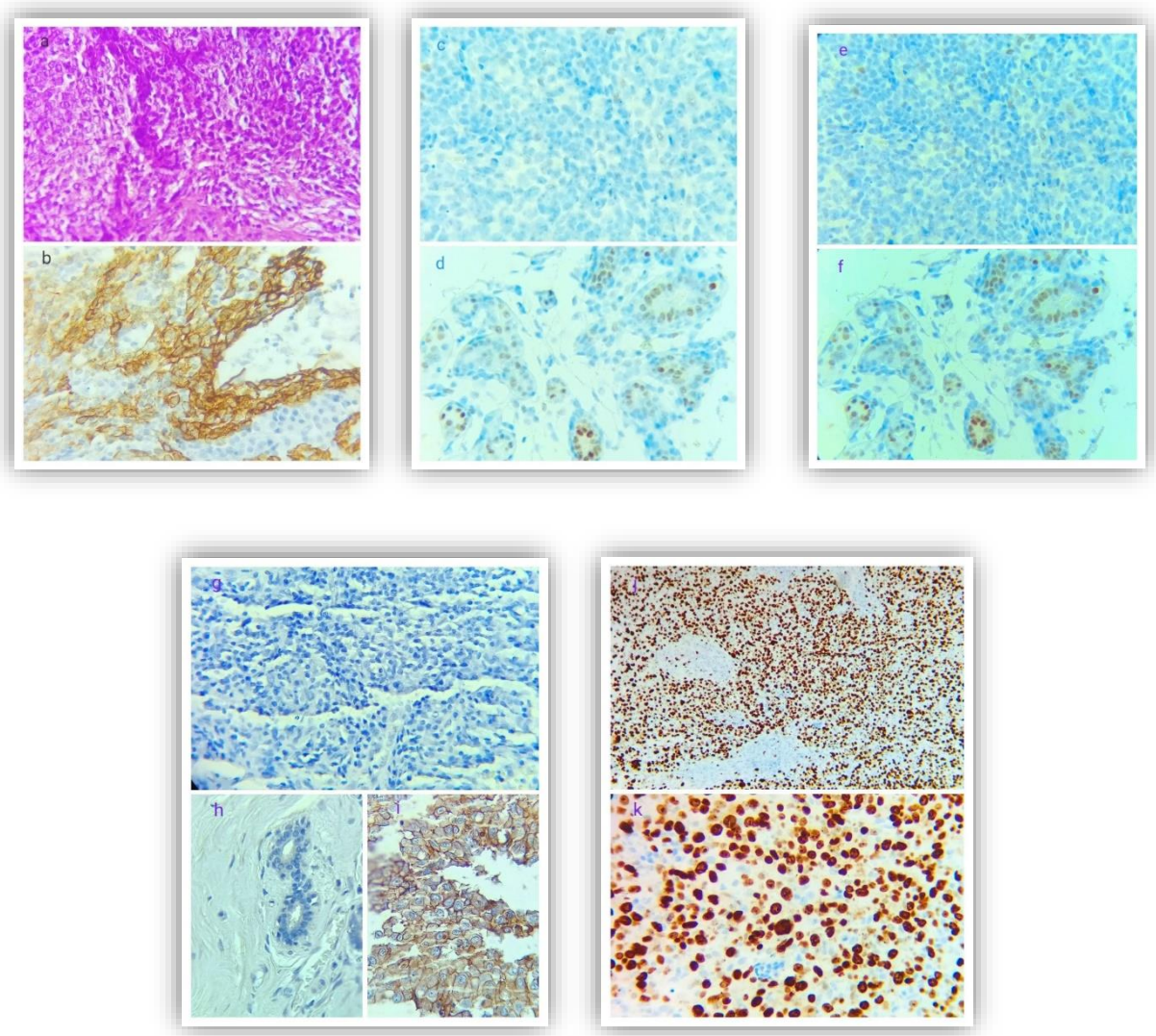


Figure 45 :Microphotographies représentant l'aspect histologique d'un carcinome mammaire de type triple négatif, observées au microscope optique

- ✓ a, b : des plages de cellules tumorales atypiques (a. coloration H&E Gx10) ; (b. Marqueteur CK 8/18 Gx40).
- ✓ c ;d : résultats de l'immunomarquage des récepteurs hormonaux (récepteurs œstrogéniques). score 02 (négatif) ; expression nucléaire faible de <1% des cellules tumorales (c. Gx40) avec témoin interne positif (d. Gx40).
- ✓ e ;f : marquage immuohistochimique des récepteurs de la progestérone. score 02 (négatif) ; expression nucléaire faible de <1% des cellules tumorales (e. Gx40) (f. Gx40)
- ✓ g ;h ;i : statut Her2 ; score 00 absence de marquage (g. G x40) (h. Gx40) (i. Gx40).
- ✓ j ;k : cellules tumorales engagées dans le cycle cellulaire. Le Ki67 estimé à >95 (j. Gx10) (k. Gx40).

Statut HER2

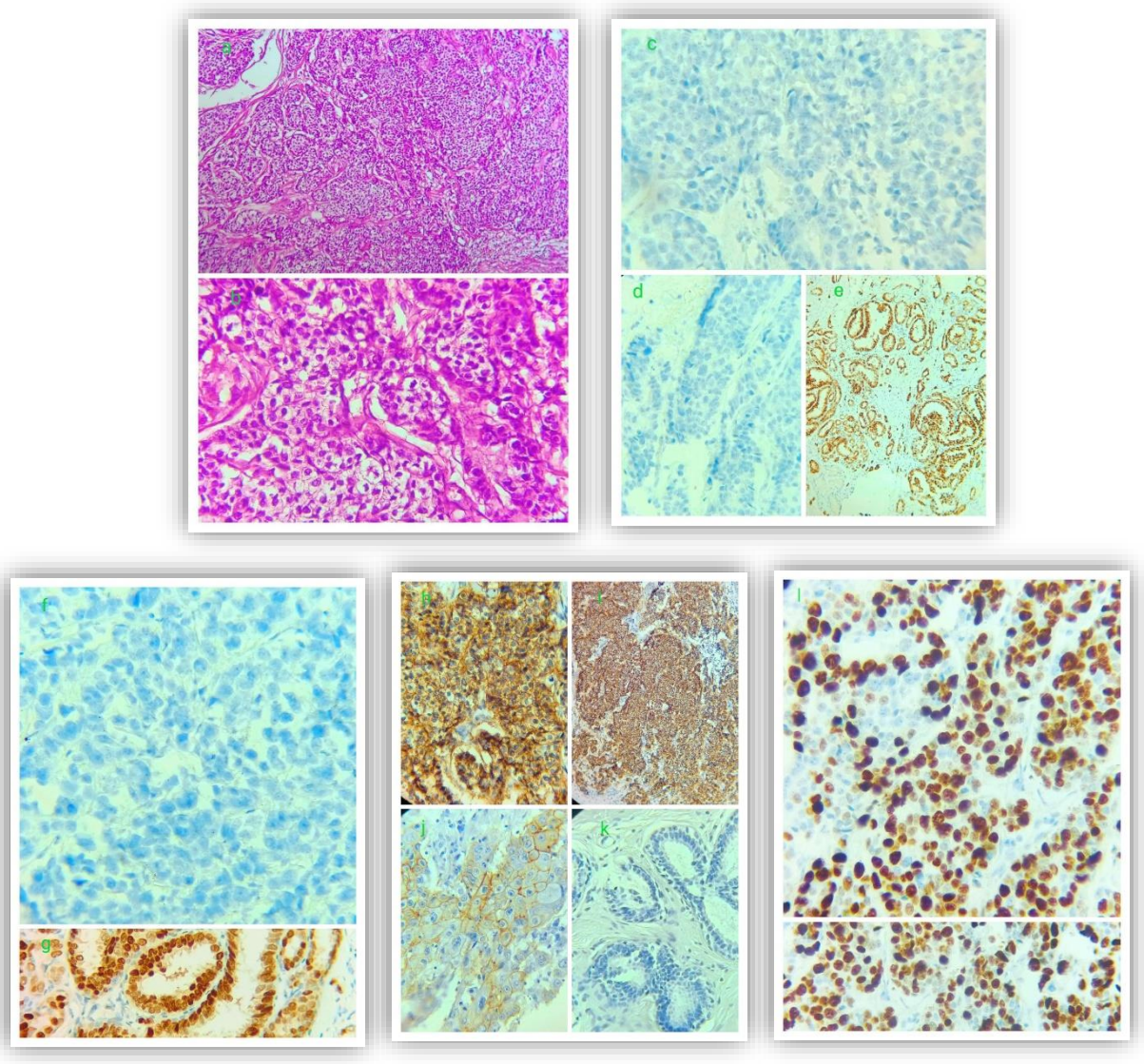


Figure 46 : Microphotographies représente histologique sous microscope photonique l'aspect histologique d'un carcinome mammaire de statut Her2 .

- ✓ a ;b : carcinome canalaire infiltrant de grade III de SBR : fait de nappes massifs de cellules tumorales siège d'atypies cyto nucléaires et de figures mitotiques anormales (a. G×10) (b. G×40)
- ✓ c ;d ;e : immuomarquage des récepteurs œstrogénique score 00: absence d'expression (c et d G×40) avec un témoin externe positif (e. G×4)
- ✓ f ;g :immuomarquage des récepteur à la progestérone : score :00 absence d'expression (f. G×40) avec un témoin externe positif (g. G×40)
- ✓ h ;i ;j ;k : Statut Her2 : score : 3+ expression complète et forte >10% des cellules tumorales (h. G×40) (i. G×10) avec un témoin externe positif (j. G×40) avec un témoin externe négatif (k. G×40)

2.9 Répartition des différents cas selon le traitement reçu :

Tableau XV : Répartition des différents cas selon le traitement reçu.

Le traitement reçu	Nbre	Pourcentage%
Chimio néoadjuvante +chirurgie	13	**23,64%**
Chir+chimio adjuvante	15	**27,27%**
Chir+chimio adju+RT	25	**45,45%**
Chirurgie	2	**3,64%**
Total	**55**	**100%**

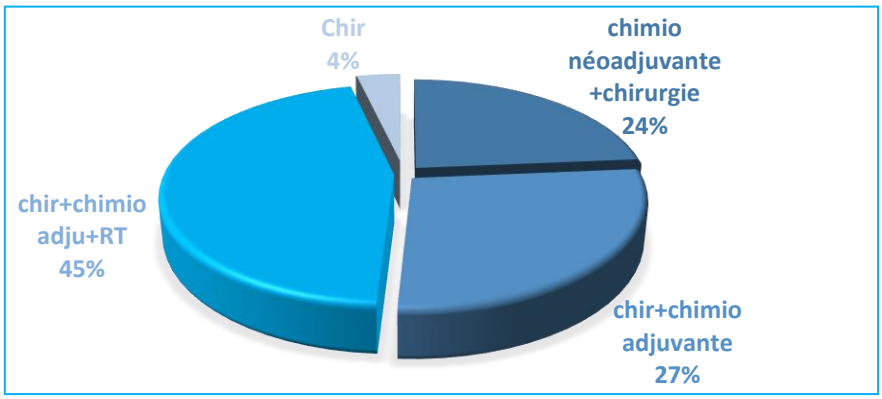


Figure 47: Répartition des patients selon le traitement reçu.

Dans notre étude, **4%** des patientes ont eu recours à la chirurgie, la chimiothérapie néo-adjuvante associé à la chirurgie était réalisée chez 13 patientes (**24%** des cas traités), dans **27%** des cas la chirurgie était associée à la chimiothérapie adjuvante. 25 patientes ont bénéficiées d'une chimiothérapie néo-adjuvante préopératoire suivie d'une chimiothérapie adjuvante post-opératoire plus une radiothérapie post opératoire.

2 .9. Evolution des différents cas après le traitement

Tableau XVI : Répartition des différents cas selon l'évolution après traitement

Evolution après traitement	Nbre	Pourcentage%
En vie sans métastase	44	**80,00%**
En vie avec métastase à distance	9	**16,36%**
Décédé	1	**1,82%**
Perdre de vue	1	**1,82%**
Total	**55**	**100%**

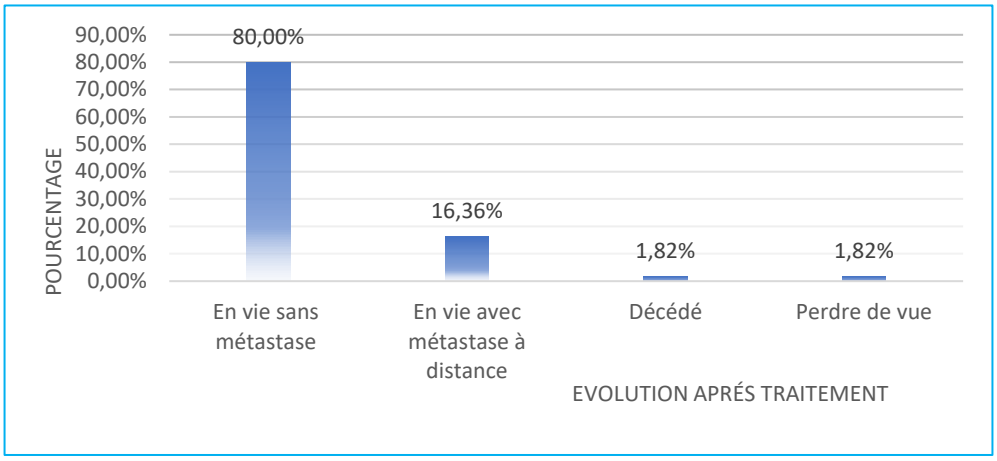


Figure 48 : : Répartition des patients selon l'évolution après traitement

Dans le groupe de patientes que nous avons étudié, les résultats montrent que **80%** des patientes atteintes de cancer du sein sans développement de métastase jusqu'à présent, **16,36%** des cas des patientes ont développées une métastase à distance

Discussion

Dans ce travail nous avons traité 55 malades (54 patientes et un patient) atteints du cancer du sein admis dans le service d'oncologie et d'anatomopathologie de l'EPH de Medea.

Notre travail a permis d'étudier auprès de chaque cas, les aspects épidémiologiques cliniques et paracliniques, anatomopathologiques des cancers mammaires.

I-Caractéristiques épidémiologiques

I-1 Sexe

Notre effectif était majoritairement constitué de femmes 98,18%, cela s'explique par le fait que le cancer du sein est plus fréquent chez les femmes, le sexe masculin n'est concerné que dans 1,82% des cas ce qui rejoint la plupart des auteurs qui notent que le cancer du sein est plus fréquent chez les femmes, le sexe masculin n'est concerné que dans 1% **(Tardivon and Malhaire, 2009)**

La prévalence plus prononcée du cancer du sein chez les femmes est principalement due à une stimulation plus élevée des œstrogènes et de la progestérone. Chez les femmes ménopausées, il a été démontré que la quantité d'œstrogènes et d'androgènes circulants était positivement corrélée au risque de cancer du sein ***(Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group et al., 2013)*.** En outre, les femmes préménopausées et postménopausées connaissent plus d'alternances des niveaux d'hormones sexuelles au cours de leur vie que les hommes, ce qui entraîne un risque plus élevé de cancer du sein **(Łukasiewicz et *al., 2021*).**

Chez les hommes, l'augmentation du rapport œstrogènes/androgènes qui est attribuable à un excès d'œstrogènes ou à une carence en androgènes est positivement corrélée au risque de cancer du sein **(Zeinomar et *al., 2021*)**

I-2 L'âge

Les résultats de notre étude, ont démontré que la moyenne d'âge des patientes de notre étude est de 45 ans avec un âge minimum de 27 ans et un âge maximum de 83 ans, ce qui rejoint les moyennes d'âge des différentes séries de la littérature avec **(Stankov et *al., 2012*)**. ce qui est légèrement inférieur à celui de L. I. Traoré (Traore, n.d.) 47,7 ans , mais supérieur à celui de Sarré B et ses collaborateurs qui ont trouvé dans leur étude 42,5 ans **(Sarré et *al., 2006)*.**

La tranche d'âge la plus représentée [40-50 ans] dans notre série avec 38,18 % est la même que celle retrouvée par les autres auteur cela cordonne avec les travaux de Madjdouline Elfouhi en Casablanca (**El Fouhi et *al., 2020a*)**. Le cancer du sein est rare avant 30 ans **(Boukabcha, 2021)** ,nous avons enregistré un seul cas à 27ans. Nos constatations concordent avec la littérature et

confirment les différents travaux qui publient que « le risque de cancer du sein augmente avec l'âge ». L'âge est un facteur clinique important car il est lié au statut hormonal de la femme, (moins de 50 ans étant l'âge de la ménopause admis statistiquement).

I.3 Antécédents médicaux et chirurgicaux

Selon notre étude 43,64% ne présentent pas d'antécédents médicaux ou chirurgicaux, et cela doit être comparé avec l'absence d'antécédent familial du cancer du sein dans 34.55% présentant d'hypertension artérielle et/ou du diabète.

Selon une autre étude qui été faite au Mali 72,5% sont sans antécédent médicaux/chirurgicaux.

I.4 Antécédents familiaux

Dans notre population 20 patientes qui ont rencontrés des antécédents familiaux du cancer soit **36,36%,** alors que 35 des patients qui n'ont pas d'antécédents familiaux soit **63,64**% ce qui rapproche une étude qui a été faite par Kheliel roufaida à Ouargla avec 62.5 % des patientes n'ont pas d'ATCD familiaux de cancer du sein ("KHELIEL, ROUFAIDA [208]," n.d.) et l'étude de Mouhamed.M au Maroc en 2019 sur les facteurs pronostiques de récidive du cancer du sein montre que 31% des patientes avaient des antécédents familiaux de cancer du sein("these163-19.," n.d.).

Le cancer du sein peut survenir chez n'importe quelle femme de la population générale chez laquelle on trouve l'accumulation de plusieurs facteurs de risque mais le risque est plus augmenté chez une femme dont une personne de sa famille était déjà atteinte cela augmente le risque chez cette dernière.

Les femmes sans antécédents familiaux de cancer du sein chez au moins 2 parents du 1er degré ont peu de chances de porter des mutations dans les gènes *BRCA1* ou *BRCA2*. Les hommes qui portent une mutation de *BRCA2* ont un risque de 1 à 2% au cours de la vie de développer un cancer du sein **(Kuchenbaecker et *al., 2017*).**

II- Caractéristiques histopathologiques

II-1 Grade histopronostique SBR

chez la population étudiée, nous avons noté une prédominance des tumeurs de mauvais pronostic marquée par la prépondérance du grade II (69,09%) suivi par le grades III et I représentent

respectivement 21,82% et 7,27% nous résultats sont proche de **(El Fouhi et *al., 2020a*)** , il a révélé la prédominance du grade II avec un pourcentage de 60%, suivi du grade III (20%)

Le grade II est le grade intermédiaire donc le cancer du sein de grade II entre les tumeurs les moins agressives et les tumeurs les plus agressives.

II-2 La taille de la tumeur

Dans notre étude la taille tumorale T2 représente la plus caractéristique chez nos patientes avec une fréquence de 74,55 % .Ce résultat a été signalé dans d'autres études faites au Mauritanie, et qui confirme que la taille de la masse cancéreuse la plus marquée selon la classification TNM était T2 (chez 74,98%des cas étudiés) **("Epidemiological and Anatomopathological Profile of Breast Cancers in Mauritania," 2022)** , alors que l'étude de Khanfir et ses collaborateurs a montré que chez 20.08% des cas traités la taille tumorale est supérieure à 5cm, et que les tumeurs dot la taille est inférieure ou égales à 2 cm chez 07 patientes représentent 12,5% des cas traités. Ces résultats ne corrobores pas ceux que nous avons signalé : 7,27% présentent des tumeurs T3 associant des tumeurs dont la taille est supérieure ou égale à 50 mm, et que 18,18% présentent des tumeurs classées T1 et dont la taille soit inférieure ou égale à 20 mm.

La taille de la tumeur est liée à l'évolution de la maladie ; plus une tumeur est volumineuse, plus son évolution est défavorable.

II-3 Localisation et siège de la tumeur

Dans notre population d'étude, nous avons remarqué que le développement de cancer du sein intéresse toujours les 2 cotés à savoir le droit et gauche, avec une légère prédominance d'atteinte du sein gauche que nous avons signalé dans les 52.73 % des cas par rapport au sein droit ou la fréquence était de 47.27 %.

Nos constatations ne sont pas divergentes par rapport aux publications. Pour la majorité des auteurs, le cancer du sein se localise le plus souvent au niveau du sein gauche.

Cette prédominance observée a été confirmée par une étude d'équipe de Ghada Sahraoui en 2016 ont remarqué que 58% des cas traités avaient une atteinte du sein gauche et au niveau du sein droit dans 38% du reste **(Sahraoui et *al., 2017*).**

La prédominance du cancer au niveau d'un sein par rapport à l'autre s'expliquerait par les habitudes d'allaitement.

Selon nos résultats, les quadrants externes surtout supéro-externes sont les plus atteints avec 50% ceci est en accord avec plusieurs séries de la littérature comme El Fouhi et ses collaborateurs en 2020 **(El Fouhi et *al., 2020*)**.

Cette topographie s'explique par la présence majoritaire du tissu glandulaire dans cette partie supero-externe du sein.

II-4 Type histologique

Notre étude montre une nette prédominance du carcinome canalaire de type non spécifique CCNOS avec 47 cas soit 85,45% des cas traités. Les carcinomes mixtes arrivent en seconde position avec 4 patientes soit 7,27% des cas traités. Un seul cas de carcinome lobulaire infiltrant et le carcinome micropapillaire, le carcinome métaplasique, CIS + microinfiltrations soit 1,82 % des cas.

Ces résultats concordent avec les dernières données de **l'OMS (2019)** que le type histologique le plus fréquent est le carcinome infiltrant type non spécifique (CCI). L'étude de Abbass.F et son équipe en 2011 au MAROC montre que 87,8 % des tumeurs étaient des carcinomes canalaires infiltrant, et seulement 4,7 % des carcinomes lobulaires infiltrant **(Abbass et *al., 2011*)**.

II-5 emboles vasculaires

Dans notre étude Les emboles vasculaires péri tumoraux sont présents dans 17 pièces de mastectomie soit 30,91%. Nos résultats sont proches de ceux retrouvés par K. Znati et al. dans une étude marocaine en 2012 dont les emboles étaient présents avec 25 cas soit 33.7%. **(Znati et *al., 2014*)**.

II-6 Envahissement ganglionnaire

Le curage ganglionnaire a été réalisé chez 55 patient(e)s ayant bénéficiés d'une mastectomie. Aucun ganglion non infiltré chez 23 patientes soit 41.82% (N0). Chez 20 patientes soit 36,36% des cas traités, le nombre de ganglions infiltrés est de 1 à 3 (N1), 5 patientes ayant 4 à 9 ganglions métastatiques soit 9.09% (N2).

Une atteinte métastatique d'au moins 10 ganglions axillaires (N3) était notée chez 3 patientes soit 5,45%. Avec 4 cas qui n'ont pas documentés soit 7,27%.

Selon une étude marocaine menée en 2011 par Znati.K et ses collaborateurs. L'analyse des curages ganglionnaires axillaires trouvait au moins un ganglion métastatique sur 38 cas (51,35 %) **(Znati et *al., 2014*)**.

Une étude française de Bakkali.H et ses collaborateurs en 2003 à propos de 30 patientes, montre que 54% des patientes avaient un envahissement ganglionnaire [1-3] comparativement à 33% pour

un envahissement [4 à 10]. 2 patientes présentent une atteinte métastatique soit 13% des cas avec au moins 10 ganglions **(Bakkali et *al., 2003*).**

III- Caractéristiques Immunohistochimiques

III-1 Le sous-type moléculaire

Dans notre étude, le phénotype moléculaire HER2 représente 1,82%, triple négatif 12 ,73% et le Luminal A 14,55% et le sous-type le plus fréquent est le luminal B 70,91% ce résultat ressemble l'étude de Mahjoub et ses collaborateurs en 2021 la prédominance du groupe Luminal B 32,5%.Il semblerait avoir un pronostic plus péjoratif que le groupe HER qui sont caractérisées par une meilleure sensibilité à la thérapie ciblée par Transtuzumab et à la chimiothérapie à base d'Antracycline.

Dans une autre étude le type moléculaire majoritaire était le triple négatif (31,9 %) suivi du luminal A (29,7 %), du luminal B (19,0 %), des HER2 surexprimés (9,5 %), du luminal B HER2 (6,5 %) **(Gnangnon et *al., 2020*).**

IV- Modalités *thérapeutiques*

IV-1 Le traitement reçu

On ce qui concerne le traitement proposé aux patient(e)s, nous avons remarqué que presque la majorité des patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie. 100% des patients ont eu recours à la chirurgie, dans %51 des cas la chimiothérapie était associée à la chirurgie.

Pour la majorité des cas, la chirurgie est associée à un traitement chimiothérapie/radiothérapie post-opératoire dans les 45% des cas traités, cela pourrait être expliqué par le stade avancé de diagnostic de la population de l'étude. Inversement, une étude réalisée dans plusieurs régions de la France (2011 ; 2012) par Graziella Pourcel et ses collaborateurs a rapporté que la trajectoire la plus fréquente est celle correspondante à une radiothérapie post opératoire sans traitement chimiothérapie (Pourcel et al., 2013).

IV-2 Evolution des cas après traitement :

Dans le groupe de patients que nous avons étudié, les résultats ont montré que 80 % des patientes atteintes d'un cancer du sein n'avaient pas développé de métastases jusqu'à présent, et 16,36 % des cas avaient des métastases à distance.

Une étude tunisienne de KHANFIR.F et ses collaborateurs en 2022 montre que l'apparition de métastases à distance est retenue chez 14 patientes comme suit : 5 cas de métastase osseuse, 3 cas de métastase pulmonaire, 3cas de métastase hépatique, un cas de métastase cérébrale, et deux cas de métastase osseuse / pulmonaire / hépatique, avec 21 patientes qui sont décédées , et ils ont notés que 25 patientes sont actuellement en rémission complète et sont sous simple surveillance **(Khanfir et *al., n.d.*).**

Conclusion

Le cancer du sein reste une pathologie mortelle, malgré tous les progrès thérapeutiques récents. Un nombre extrêmement élevé de patientes atteintes d'un cancer du sein vivent encore dans la crainte d'une maladie « récurrente », Il constitue donc un grand problème de santé publique.

Notre travail est une étude rétrospective descriptive statistique et clinique qui a été menée pendant une période d'un mois au service d'anatomopathologie et d'oncologie de EPH Médéa en colaboration avec le service d'anatomo-pathologie de CHU DOUERA.

Au cours de ce travail nous avons pu interpréter les résultats de 55 patientes atteintes du cancer sein. Cette étude nous a permis de mettre en exergue les différentes caractéristiques de la maladie et de la population de notre série , notre population composée essentiellement des femmes avec un cas d'un homme ,se caractérise par une moyenne d'âge de 45 ans avec une classe modale de [40-50[ans (38.18%), avec une majorité de 85.45% des cas atteinte de cancer canalaire infiltrant et 69.09% de totale des cas au stade II, et 70.91% des cas présentent un cancer luminal B .

L'étude anatomopathologique reste essentielle dans le diagnostic du cancer de sein et nous a permis de distinguer les caractéristiques histologiques de tous les types et sous types existant qu'ils soient d'origine lobulaires ou canalaires, in situ ou infiltrant et souvent complémentée par une étude immunohistochimique, qui est devenue une technique d'appoint indispensable en anatomie pathologique ,elle jouent aujourd'hui un rôle irremplaçable en pathologie tumorale aussi bien pour poser le diagnostic que pour évaluer le pronostic, voire guider la stratégie thérapeutique des cancers du sein ,le traitement proposé aux patient(e)s est prescrit suite au diagnostic clinique et aux résultats immunohistochimiques, chaque patient(e) reçoit son traitement adéquat qu'il soit une hormonothérapie pour les carcinomes hormonodépendants qui représente la majorité ou une thérapie ciblée pour les carcinomes de profil Her2 et/ou une chimiothérapie néoadjuvante lorsqu'elle présente de forte chance de réussite pour la conservation de l'organe, associé ou pas à une chirurgie.

La méconnaissance, et surtout le retard du diagnostic rendent la prise en charge difficile, et augmente le risque de décès, malgré les avances thérapeutiques, Pour cela, une politique nationale de dépistage précoce des lésions cancéreuses doit être instauré pour essayer de diminuer le nombre femme qui décède chaque année à cause du cancer du sein.

Références bibliographiques

1- Abbass, F., Bennis, S., Znati, K., Akasbi, Y., Amrani, J.K., El Mesbahi, O., Amarti, A., 2011. Le profil épidémiologique et biologique du cancer du sein à Fès-Boulemane (Maroc). East. Mediterr. Health J. 17, 930–936. https://doi.org/10.26719/2011.17.12.930

2- Abdelwahab Yousef, A.J., 2017. Male Breast Cancer: Epidemiology and Risk Factors. Semin. Oncol. 44, 267–272. https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2017.11.002

3- Ades, F., Zardavas, D., Bozovic-Spasojevic, I., Pugliano, L., Fumagalli, D., de Azambuja, E., Viale, G., Sotiriou, C., Piccart, M., 2014. Luminal B Breast Cancer: Molecular Characterization, Clinical Management, and Future Perspectives. J. Clin. Oncol. 32, 2794–2803. https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.1870

4- Admoun, C., Mayrovitz, H.N., 2022. The Etiology of Breast Cancer, in: Department of Medical Education, Dr. Kiran C. Patel College of Allopathic Medicine, Nova Southeastern University, FL, USA, Mayrovitz, H.N. (Eds.), Breast Cancer. Exon Publications, pp. 21–30. https://doi.org/10.36255/exon-publications-breast-cancer-etiology

5- Akram, M., Iqbal, M., Daniyal, M., Khan, A.U., 2017b. Awareness and current knowledge of breast cancer. Biol. Res. 50, 33. https://doi.org/10.1186/s40659-017-0140-9

6- Aloulou, S., Mahfoudi, A.E., Omrani, A.E., Khouchani, M., 2015. Facteurs liés au diagnostic tardif du cancer du sein: expérience du CHU Mohammed VI Marrakech. Pan Afr. Med. J. 21. https://doi.org/10.11604/pamj.2015.21.162.4363

7- Anampa, J., Makower, D., Sparano, J.A., 2015. Progress in adjuvant chemotherapy for breast cancer: an overview. BMC Med. 13, 195. https://doi.org/10.1186/s12916-015-0439-8

8- Angahar, L.T., 2017. An Overview of Breast Cancer Epidemiology, Risk Factors, Pathophysiology, and Cancer Risks Reduction. MOJ Biol. Med. 1. https://doi.org/10.15406/mojbm.2017.01.00019

9- Anstey, E.H., Shoemaker, M.L., Barrera, C.M., O'Neil, M.E., Verma, A.B., Holman, D.M., 2017. Breastfeeding and Breast Cancer Risk Reduction: Implications for Black Mothers. Am. J. Prev. Med. 53, S40–S46. https://doi.org/10.1016/j.amepre.2017.04.024

10- Arnone, P., Zurrida, S., Viale, G., Dellapasqua, S., Montagna, E., Arnaboldi, P., Intra, M., Veronesi, U., 2010. The TNM classification of breast cancer: need for change. Updat. Surg. 62, 75–81. https://doi.org/10.1007/s13304-010-0014-y

11- Arpino, G., Bardou, V.J., Clark, G.M., Elledge, R.M., 2004. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. Breast Cancer Res. 6, R149. https://doi.org/10.1186/bcr767

12- Association Of Breast Surgery At, 2009. Surgical guidelines for the management of breast cancer. Eur. J. Surg. Oncol. EJSO 35, S1–S22. https://doi.org/10.1016/j.ejso.2009.01.008

13- Azubuike, S.O., Muirhead, C., Hayes, L., McNally, R., 2018. Rising global burden of breast cancer: the case of sub-Saharan Africa (with emphasis on Nigeria) and implications for regional development: a review. World J. Surg. Oncol. 16, 63. https://doi.org/10.1186/s12957-018-1345-2

14- Bakkali, H., Marchal, C., Lesur-Schwander, A., Verhaeghe, J.-L., 2003. Le cancer du sein chez la femme de 30 ans et moins. Cancer/Radiothérapie 7, 153–159. https://doi.org/10.1016/S1278-3218(03)00021-0

15- Barroso-Sousa, R., Metzger-Filho, O., 2016. Differences between invasive lobular and invasive ductal carcinoma of the breast: results and therapeutic implications. Ther. Adv. Med. Oncol. 8, 261–266. https://doi.org/10.1177/1758834016644156

16- Beňačka, R., Szabóová, D., Guľašová, Z., Hertelyová, Z., Radoňák, J., 2022a. Classic and New Markers in Diagnostics and Classification of Breast Cancer. Cancers 14, 5444. https://doi.org/10.3390/cancers14215444

17- Benchellal, Z., Wagner, A., Harchaoui, Y., Huten, N., Body, G., 2002. Cancer du sein chez l'homme : à propos de 19 cas Breast cancer in the male: a report of 19 cases. Ann. Chir.

18- Bender, M.A., Carlberg, K., 1993. Sickle Cell Disease, in: Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J., Gripp, K.W., Amemiya, A. (Eds.), GeneReviews®. University of Washington, Seattle, Seattle (WA).

19- Benz, C.C., 2008. Impact of aging on the biology of breast cancer. Crit. Rev. Oncol. Hematol. 66, 65–74. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2007.09.001

20- Birido, N., Geraghty, J.G., 2005. Quality control in breast cancer surgery. Eur. J. Surg. Oncol. J. Eur. Soc. Surg. Oncol. Br. Assoc. Surg. Oncol. 31, 577–586. https://doi.org/10.1016/j.ejso.2005.02.009

21- Bistoni, G., Farhadi, J., 2015a. Anatomy and physiology of the breast, in: Farhadieh, R.D., Bulstrode, N.W., Cugno, S. (Eds.), Plastic and Reconstructive Surgery. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, pp. 477–485. https://doi.org/10.1002/9781118655412.ch37

22- Bookshelf_NBK583818.pdf, n.d.

23- Boukabcha, M., 2021. Basic study of a breast cancer epidemiology among the female patients using a regional data source: Case of Chlef region, Algeria (preprint). In Review. https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1015198/v1

24- Boyd, N.F., Martin, L.J., Yaffe, M.J., Minkin, S., 2011. Mammographic density and breast cancer risk: current understanding and future prospects. Breast Cancer Res. 13, 223. https://doi.org/10.1186/bcr2942

25- Breast Cancer Screening and Diagnosis Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2003. . J. Natl. Compr. Canc. Netw. 1, 242. https://doi.org/10.6004/jnccn.2003.0023

26- Breast_cancer_development_and_progression_Risk_fac.pdf, n.d.

27- Carter, C.L., Allen, C., Henson, D.E., 1989. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. Cancer 63, 181–187. https://doi.org/10.1002/1097-0142(19890101)63:1<181::aid-cncr2820630129>3.0.co;2-h

28- Catala, P.M., André, D.J.-M., Katsanis, M.G., Poirier, P.J., n.d. Histologie : organes, systèmes et appareils.

29- Chazelas, E., Srour, B., Desmetz, E., Kesse-Guyot, E., Julia, C., Deschamps, V., Druesne-Pecollo, N., Galan, P., Hercberg, S., Latino-Martel, P., Deschasaux, M., Touvier, M., 2019. Consommation de boissons sucrées et risque de cancer : résultats de la cohorte prospective NutriNet- Santé. Nutr. Clin. Métabolisme 33, 108–109. https://doi.org/10.1016/j.nupar.2019.01.429

30- Classe, J.-M., Campone, M., Lefebvre-Lacoeuille, C., 2016. Cancer du sein: dépistage et prise en charge, Pratique en gynécologie-obstétrique. Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux.

31- Clere, N., 2016. Les traitements du cancer du sein. Actual. Pharm. 55, 20–25. https://doi.org/10.1016/j.actpha.2016.06.012

32- Collins, L.C., Cole, K.S., Marotti, J.D., Hu, R., Schnitt, S.J., Tamimi, R.M., 2011. Androgen receptor expression in breast cancer in relation to molecular phenotype: results from the Nurses' Health Study. Mod. Pathol. 24, 924–931. https://doi.org/10.1038/modpathol.2011.54

33- Colomer, R., Aranda-López, I., Albanell, J., García-Caballero, T., Ciruelos, E., López-García, M.Á., Cortés, J., Rojo, F., Martín, M., Palacios-Calvo, J., 2018. Biomarkers in breast cancer: A consensus statement by the Spanish Society of Medical Oncology and the Spanish Society of Pathology. Clin. Transl. Oncol. 20, 815–826. https://doi.org/10.1007/s12094-017-1800-5

34- Cosset, J.-M., Chargari, C., Demoor, C., Giraud, P., Helfre, S., Mornex, F., Mazal, A., 2016. Prévention des cancers radio-induits. Cancer/Radiothérapie 20, S61–S68. https://doi.org/10.1016/j.canrad.2016.07.030

35- Coussy, F., Teixeira, L., Giacchetti, S., Cuvier, C., Hocini, H., Espié, M., 2014. Nouveautés sur les thérapies ciblées dans le cancer du sein. Gynécologie Obstétrique Fertil. 42, 787–794. https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2014.09.007

36- Couturaud, B., Fitoussi, A., 2011. Anatomie, in: Chirurgie du sein. Elsevier, pp. 1–9. https://doi.org/10.1016/B978-2-294-06245-2.50001-2

37- Cutuli, B., Fay, R., Cohen-Solal-Le Nir, C., De Lafontan, B., Mignotte, H., Servent, V., Giard, S., Auvray, H., Charra-Brunaud, C., Gonzague-Casabianca, L., Quetin, P., 2004. Carcinome canalaire in situ du sein. Presse Médicale 33, 83–89. https://doi.org/10.1016/S0755-4982(04)98490-4

38- Da Silva, L., Clarke, C., Lakhani, S.R., 2006. Demystifying basal-like breast carcinomas. J. Clin. Pathol. 60, 1328–1332. https://doi.org/10.1136/jcp.2006.041731

39- De Boer, M., Van Dijck, J.A.A.M., Bult, P., Borm, G.F., Tjan-Heijnen, V.C.G., 2010. Breast Cancer Prognosis and Occult Lymph Node Metastases, Isolated Tumor Cells, and Micrometastases. JNCI J. Natl. Cancer Inst. 102, 410–425. https://doi.org/10.1093/jnci/djq008

40- De Mascarel, I., Bonichon, F., Durand, M., Mauriac, L., MacGrogan, G., Soubeyran, I., Picot, V., Avril, A., Coindre, J.M., Trojani, M., 1998. Obvious peritumoral emboli: an elusive prognostic factor reappraised. Multivariate analysis of 1320 node-negative breast cancers. Eur. J. Cancer 34, 58–65. https://doi.org/10.1016/S0959-8049(97)00344-4

41- De Nicolo, A., Tancredi, M., Lombardi, G., Flemma, C.C., Barbuti, S., Di Cristofano, C., Sobhian, B., Bevilacqua, G., Drapkin, R., Caligo, M.A., 2008. A Novel Breast Cancer–Associated *BRIP1* (*FANCJ/BACH1*) Germ-line Mutation Impairs Protein Stability and Function. Clin. Cancer Res. 14, 4672–4680. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-0087

42- DeSantis, C.E., Ma, J., Goding Sauer, A., Newman, L.A., Jemal, A., 2017. Breast cancer statistics, 2017, racial disparity in mortality by state. CA. Cancer J. Clin. 67, 439–448. https://doi.org/10.3322/caac.21412

43- Desnoyers, A., Riesco, E., Fülöp, T., Pavic, M., 2016. Activité physique et cancer : mise au point et revue de la littérature. Rev. Médecine Interne 37, 399–405. https://doi.org/10.1016/j.revmed.2015.12.021

44- Dumay, A., Feugeas, J.-P., Wittmer, E., Lehmann-Che, J., Bertheau, P., Espié, M., Plassa, L.-F., Cottu, P., Marty, M., André, F., Sotiriou, C., Pusztai, L., de Thé, H., 2013. Distinct *tumor protein p53* mutants in breast cancer subgroups. Int. J. Cancer 132, 1227–1231. https://doi.org/10.1002/ijc.27767

45- DZA_B5_plan_national_cancer[241].pdf, n.d.

46- Easton, D.F., Pharoah, P.D.P., Antoniou, A.C., Tischkowitz, M., Tavtigian, S.V., Nathanson, K.L., Devilee, P., Meindl, A., Couch, F.J., Southey, M., Goldgar, D.E., Evans, D.G.R., Chenevix-Trench, G., Rahman, N., Robson, M., Domchek, S.M., Foulkes, W.D., 2015. Gene-Panel Sequencing and the Prediction of Breast-Cancer Risk. N. Engl. J. Med. 372, 2243–2257. https://doi.org/10.1056/NEJMsr1501341

47- El Fouhi, M., Benider, A., Kagambega Zoewendbem, A.G., Mesfioui, A., 2020a. Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer de sein au CHU Ibn Rochd, Casablanca. Pan Afr. Med. J. 37. https://doi.org/10.11604/pamj.2020.37.41.21336

48- Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group, Key, T.J., Appleby, P.N., Reeves, G.K., Travis, R.C., Alberg, A.J., Barricarte, A., Berrino, F., Krogh, V., Sieri, S., Brinton, L.A., Dorgan, J.F., Dossus, L., Dowsett, M., Eliassen, A.H., Fortner, R.T., Hankinson, S.E., Helzlsouer, K.J., Hoff man-Bolton, J., Comstock, G.W., Kaaks, R., Kahle, L.L., Muti, P., Overvad, K., Peeters, P.H.M., Riboli, E., Rinaldi, S., Rollison, D.E., Stanczyk, F.Z., Trichopoulos, D., Tworoger, S.S., Vineis, P., 2013. Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: a collaborative reanalysis of individual participant data from seven prospective studies. Lancet Oncol. 14, 1009–1019. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70301-2

49- Epidemiological and Anatomopathological Profile of Breast Cancers in Mauritania, 2022. . Arch. Women Health Care 5. https://doi.org/10.31038/AWHC.2022531

50- Eroles, P., Bosch, A., Alejandro Pérez-Fidalgo, J., Lluch, A., 2012. Molecular biology in breast cancer: Intrinsic subtypes and signaling pathways. Cancer Treat. Rev. 38, 698–707. https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2011.11.005

51- Espié, M., Hocini, H., Cuvier, C., Giacchetti, S., Bourstyn, E., de Roquancourt, A., 2005. Cancer lobulaire in situ du sein. Particularités diagnostiques et évolutives. Gynécologie Obstétrique Fertil. 33, 964–969. https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2005.10.022

52- Feigelson, H.S., Calle, E.E., Robertson, A.S., Wingo, P.A., Thun, M.J., 2001. [No title found]. Cancer Causes Control 12, 895–902. https://doi.org/10.1023/A:1013737616987

53- Fiorica, J.V., 2016. Breast Cancer Screening, Mammography, and Other Modalities. Clin. Obstet. Gynecol. 59, 688–709. https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000246

54- Firmin-Lefebvre, D., Misery, L., 2013. Pathologie du sein de l'homme. Ann. Dermatol. Vénéréologie 140, 436–443. https://doi.org/10.1016/j.annder.2013.04.089

55- 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., 2000b. Prognostic Factors in Breast Cancer. Arch. Pathol. Lab. Med. 124, 966–978. https://doi.org/10.5858/2000-124-0966-PFIBC

56- Freelander, A., Brown, L.J., Parker, A., Segara, D., Portman, N., Lau, B., Lim, E., 2021. Molecular Biomarkers for Contemporary Therapies in Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. Genes 12, 285. https://doi.org/10.3390/genes12020285

57- Freund, C., Mirabel, L., Annane, K., Mathelin, C., 2005. Allaitement maternel et cancer du sein. Gynécologie Obstétrique Fertil. 33, 739–744. https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2005.07.030

58- Galant, C., Berlière, M., Leconte, I., Marbaix, E., 2010b. Nouveautés dans les facteurs histopronostiques des cancers du sein. Imag. Femme 20, 9–17. https://doi.org/10.1016/j.femme.2010.02.002

59- Geffroy, D., Doutriaux-Dumoulins, I., Labbe-Devilliers, C., Meingan, P., Houdebine, S., Sagan, C., Dejode, M., Ricaud-Couprie, M., 2011. Maladie de Paget du mamelon et principaux diagnostics différentiels. J. Radiol. 92, 889–898. https://doi.org/10.1016/j.jradio.2011.07.010

60- Giardiello, F.M., Brensinger, J.D., Tersmette, A.C., Goodman, S.N., Petersen, G.M., Booker, S.V., Cruz–Correa, M., Offerhaus, J.A., 2000. Very high risk of cancer in familial Peutz–Jeghers syndrome. Gastroenterology 119, 1447–1453. https://doi.org/10.1053/gast.2000.20228

61- Gnangnon, F., Takin, R., Gbessi, D., Ahomadegbe, C., Amidou, S., Denakpo, J., Mehinto, D., Houinato, D., 2020. Profil épidémiologique, moléculaire et pronostic du cancer du sein au sud de la République du Bénin. Rev. DÉpidémiologie Santé Publique 68, S138. https://doi.org/10.1016/j.respe.2020.03.077

62- Grolleau, J., Chavoin, J., Costagliola, M., n.d. Chirurgie des malformations du sein.

63- Haagensen, C.D., 1971. Diseases of the breast, 2d ed. ed. Saunders, Philadelphia.

64- Haïfa, B., El Mhabrech, H., Zouari, I., Njima, M., Daldoul, A., Ahmed, H., Awatef, H., Khchine, W., Zaidi, S., Faleh, R., 2019. Le carcinome lobulaire infiltrant du sein: à propos de 30 cas. Pan Afr. Med. J. 34. https://doi.org/10.11604/pamj.2019.34.70.18780

65- Hammond, M.E.H., Fitzgibbons, P.L., Compton, C.C., Grignon, D.J., Page, D.L., Fielding, L.P., Bostwick, D., Pajak, T.F., 2000. College of American Pathologists Conference XXXV: Solid Tumor Prognostic Factors—Which, How and So What? Arch. Pathol. Lab. Med. 124, 958–965. https://doi.org/10.5858/2000-124-0958-COAPCX

66- Hanahan, D., Weinberg, R.A., 2011. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. Cell 144, 646–674. https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013

67- Hennequin, C., Barillot, I., Azria, D., Belkacémi, Y., Bollet, M., Chauvet, B., Cowen, D., Cutuli, B., Fourquet, A., Hannoun-Lévi, J.M., Leblanc, M., Mahé, M.A., 2016. Radiothérapie du cancer du sein. Cancer/Radiothérapie 20, S139–S146. https://doi.org/10.1016/j.canrad.2016.07.025

68- Ho, D.X., n.d. Breast Anatomy and Physiology.

69- Hooley, R.J., Scoutt, L.M., Philpotts, L.E., 2013. Breast Ultrasonography: State of the Art. Radiology 268, 642–659. https://doi.org/10.1148/radiol.13121606

70- Hopkins, B.D., Parsons, R.E., 2014. Molecular Pathways: Intercellular PTEN and the Potential of PTEN Restoration Therapy. Clin. Cancer Res. 20, 5379–5383. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-2661

71- Howlader, N., Altekruse, S.F., Li, C.I., Chen, V.W., Clarke, C.A., Ries, L.A.G., Cronin, K.A., 2014. US Incidence of Breast Cancer Subtypes Defined by Joint Hormone Receptor and HER2 Status. JNCI J. Natl. Cancer Inst. 106. https://doi.org/10.1093/jnci/dju055

72- Huang, R., Han, J., Liang, X., Sun, S., Jiang, Y., Xia, B., Niu, M., Li, D., Zhang, J., Wang, S., Wei, W., Liu, Q., Zheng, W., Zhang, G., Song, Y., Panga, D., 2017. Androgen Receptor Expression and Bicalutamide Antagonize Androgen Receptor Inhibit β-Catenin Transcription Complex in Estrogen Receptor-Negative Breast Cancer. Cell. Physiol. Biochem. 43, 2212–2225. https://doi.org/10.1159/000484300

73- Hubert, S., Abastado, J.-P., 2014. Les étapes précoces du processus métastatique. médecine/sciences 30, 378–384. https://doi.org/10.1051/medsci/20143004010

74- Ito, Y., n.d. Chemotherapy and Hormone Therapy for Breast Cancer: Current Status and Perspective.

75- Jatoi, I., Rody, A. (Eds.), 2016b. Management of Breast Diseases. Springer International Publishing, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-46356-8

76- Jerusalem, G., Collignon, J., Schroeder, H., Lousberg, L., 2016. Triple-negative breast cancer: treatment challenges and solutions. Breast Cancer Targets Ther. 93. https://doi.org/10.2147/BCTT.S69488

77- Jesinger, R.A., 2014. Breast Anatomy for the Interventionalist. Tech. Vasc. Interv. Radiol. 17, 3–9. https://doi.org/10.1053/j.tvir.2013.12.002

78- Jodar, M., Jacquin, J.-P., Vallée, J., 2016. Perception des effets indésirables de la chimiothérapie et de l'hormonothérapie par les femmes prises en charge pour un cancer du sein. Therapies 71, 263–273. https://doi.org/10.1016/j.therap.2016.02.025

79- Johnston, S.R.D., Leary, A., 2006. Lapatinib: A novel EGFR/HER2 tyrosine kinase inhibitor for cancer. Drugs Today 42, 441. https://doi.org/10.1358/dot.2006.42.7.985637

80- Kabirai, A., Alka Chahar, Chahar, N., Gupta, J., 2020. Chemical carcinogenesis: A brief review on mechanism & metabolism. J. Oral Med. Oral Surg. Oral Pathol. Oral Radiol. 6, 120–124. https://doi.org/10.18231/j.jooo.2020.027

81- Kane, A., Frey, C., Villet, R., 2013. Drainage lymphatique du sein et des tumeurs mammaires. Oncologie 15, 277–283. https://doi.org/10.1007/s10269-013-2289-3

82- Kelsey, J.L., Bernstein, L., 1996. Epidemiology and Prevention of Breast Cancer. Annu. Rev. Public Health 17, 47–67. https://doi.org/10.1146/annurev.pu.17.050196.000403

83- Khan, Y.S., Sajjad, H., 2022. Anatomy, Thorax, Mammary Gland, in: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).

84- Khanfir, F., Bouattour, A., Tborbi, H., Cheker, F., Trigui, K., Mefteh, I.B., Louati, D., Chaabene, K., Derbel, E.M., n.d. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE DU CANCER DU SEIN CHEZ LES FEMMES AGEES EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF BREAST CANCER IN ELDERLY WOMEN.

85- KHELIEL, ROUFAIDA [208].pdf, n.d.

86- Kim, Y., Yoo, K.-Y., Goodman, M.T., 2015. Differences in incidence, mortality and survival of breast cancer by regions and countries in Asia and contributing factors. Asian Pac. J. Cancer Prev. APJCP 16, 2857–2870. https://doi.org/10.7314/apjcp.2015.16.7.2857

87- Kohler, B.A., Sherman, R.L., Howlader, N., Jemal, A., Ryerson, A.B., Henry, K.A., Boscoe, F.P., Cronin, K.A., Lake, A., Noone, A.-M., Henley, S.J., Eheman, C.R., Anderson, R.N., Penberthy, L., 2015. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. JNCI J. Natl. Cancer Inst. 107. https://doi.org/10.1093/jnci/djv048

88- Kontani, K., Kuroda, N., Hashimoto, S., Murazawa, C., Norimura, S., Tanaka, H., Ohtani, M., Fujiwara-Honjo, N., Kushida, Y., Date, M., Haba, R., Houchi, H., Yamauchi, A., Yokomise, H., 2013. Clinical usefulness of human epidermal growth factor receptor-2 extracellular domain as a biomarker for monitoring cancer status and predicting the therapeutic efficacy in breast cancer. Cancer Biol. Ther. 14, 20–28. https://doi.org/10.4161/cbt.22626

89- Kuchenbaecker, K.B., Hopper, J.L., Barnes, D.R., Phillips, K.-A., Mooij, T.M., Roos-Blom, M.-J., Jervis, S., Van Leeuwen, F.E., Milne, R.L., Andrieu, N., Goldgar, D.E., Terry, M.B., Rookus, M.A., Easton, D.F., Antoniou, A.C., and the BRCA1 and BRCA2 Cohort Consortium, McGuffog, L., Evans, D.G., Barrowdale, D., Frost, D., Adlard, J., Ong, K., Izatt, L., Tischkowitz, M., Eeles, R., Davidson, R., Hodgson, S., Ellis, S., Nogues, C., Lasset, C., Stoppa-Lyonnet, D., Fricker, J.-P., Faivre, L., Berthet, P., Hooning, M.J., Van Der Kolk, L.E., Kets, C.M., Adank, M.A., John, E.M., Chung, W.K., Andrulis, I.L., Southey, M., Daly, M.B., Buys, S.S., Osorio, A., Engel, C., Kast, K., Schmutzler, R.K., Caldes, T., Jakubowska, A., Simard, J., Friedlander, M.L., McLachlan, S.-A., Machackova, E., Foretova, L., Tan, Y.Y., Singer, C.F., Olah, E., Gerdes, A.-M., Arver, B., Olsson, H., 2017. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for *BRCA1* and *BRCA2* Mutation Carriers. JAMA 317, 2402. https://doi.org/10.1001/jama.2017.7112

90- Lambertini, M., Santoro, L., Del Mastro, L., Nguyen, B., Livraghi, L., Ugolini, D., Peccatori, F.A., Azim, H.A., 2016. Reproductive behaviors and risk of developing breast cancer according to tumor subtype: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. Cancer Treat. Rev. 49, 65–76. https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.07.006

91- Lamy, P.-J., Romieu, G., Rouanet, P., Jacot, W., 2010. Classification moléculaire des cancers du sein : utilité en clinique. Médecine Nucl. 34, 32–43. https://doi.org/10.1016/j.mednuc.2009.11.004

92- Lasfargues, G., 2007. Chapitre 1 Quelques notions d'actualité en cancérogenèse.

93- Layde, P.M., Webster, L.A., Baughman, A.L., Wingo, P.A., Rubin, G.L., Ory, H.W., 1989. The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer. J. Clin. Epidemiol. 42, 963–973. https://doi.org/10.1016/0895-4356(89)90161-3

94- Leroux, A., Clere, N., 2015. Prévention et prise en charge des effets indésirables induits par les thérapies ciblées. Actual. Pharm. 54, 30–36. https://doi.org/10.1016/j.actpha.2015.10.008

95- Li, Y., Yang, D., Yin, X., Zhang, X., Huang, J., Wu, Y., Wang, M., Yi, Z., Li, Hongyuan, Li, Hongzhong, Ren, G., 2020. Clinicopathological Characteristics and Breast Cancer–Specific Survival of Patients With Single Hormone Receptor–Positive Breast Cancer. JAMA Netw. Open 3, e1918160. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.18160

96- Lucchi-Angellier, E., 2001. Hormonothérapies et cancers du sein : mise au point. Rev. Médecine Interne 22, 1213–1224. https://doi.org/10.1016/S0248-8663(01)00493-3

97- Łukasiewicz, S., Czeczelewski, M., Forma, A., Baj, J., Sitarz, R., Stanisławek, A., 2021b. Breast Cancer—Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies—An Updated Review. Cancers 13, 4287. https://doi.org/10.3390/cancers13174287

98- M, H.C., E, B., S, B., A, M., Z, Z., H, B., H, M., L, K., A, A., K, M., I, B., S, V., D, S., 2015b. Cancer estimation of incidence and survival in Algeria 2014. J. Cancer Res. Ther. 3, 100–104. https://doi.org/10.14312/2052-4994.2015-14

99- Macéa, J.R., Fregnani, J.H.T.G., 2006. Anatomy of the Thoracic Wall, Axilla and Breast. Int. J. Morphol. 24. https://doi.org/10.4067/S0717-95022006000500030

100- Mahjoub, N., Salem, K.B., Mokrani, A., Mansouri, H., Achour, L., Chraiet, N., Fehri, R., 2021. Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer du sein dans la région du Nord-Ouest de la Tunisie Epidemiological and anatomopathological profil of breast cancer in the region of North-West of Tunisia. Tunis. Med. 99.

101- Makki, J., 2015. Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance. Clin. Med. Insights Pathol. 8, CPath.S31563. https://doi.org/10.4137/CPath.S31563

102- Marijon, H., André, F., 2011. Her2 : un modèle de cible thérapeutique. Bull. Cancer (Paris) 98, 1011–1017. https://doi.org/10.1684/bdc.2011.1379

103- Masciari, S., Dillon, D.A., Rath, M., Robson, M., Weitzel, J.N., Balmana, J., Gruber, S.B., Ford, J.M., Euhus, D., Lebensohn, A., Telli, M., Pochebit, S.M., Lypas, G., Garber, J.E., 2012. Breast cancer phenotype in women with TP53 germline mutations: a Li-Fraumeni syndrome consortium effort. Breast Cancer Res. Treat. 133, 1125–1130. https://doi.org/10.1007/s10549-012-1993-9

104- Maughan, K.L., Lutterbie, M.A., Ham, P.S., 2010. Treatment of breast cancer. Am. Fam. Physician 81, 1339–1346.

105- McGuire, K.P., 2016. Breast Anatomy and Physiology, in: Aydiner, A., İğci, A., Soran, A. (Eds.), Breast Disease. Springer International Publishing, Cham, pp. 1–14. https://doi.org/10.1007/978-3-319-22843-3_1

106- Méjean, A., Lebret, T., 2010. Diffusion métastatique, angiogenèse et métastasogenèse. Prog. En Urol. 20, S5–S10. https://doi.org/10.1016/S1166-7087(10)70017-8

107- Merrill, R.M., Sloan, A., 2012. Risk-adjusted female breast cancer incidence rates in the United States. Cancer Epidemiol. 36, 137–140. https://doi.org/10.1016/j.canep.2011.08.004

108- Migliavacca Zucchetti, B., Peccatori, F.A., Codacci-Pisanelli, G., 2020. Pregnancy and Lactation: Risk or Protective Factors for Breast Cancer?, in: Alipour, S., Omranipour, R. (Eds.), Diseases of the Breast during Pregnancy and Lactation, Advances in Experimental Medicine and Biology. Springer International Publishing, Cham, pp. 195–197. https://doi.org/10.1007/978-3-030-41596-9_27

109- Miki, Y., Suzuki, T., Sasano, H., 2009. Intracrinology of sex steroids in ductal carcinoma in situ (DCIS) of human breast: Comparison to invasive ductal carcinoma (IDC) and non-neoplastic breast. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 114, 68–71. https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2008.12.021

110- Molnar-Stanciu, D., Guimas, V., Bensalem, A., Thiery-Vuillemin, A., 2012. Thérapie ciblée et cancer du sein : état de l'art. Pathol. Biol. 60, 254–263. https://doi.org/10.1016/j.patbio.2012.05.012

111- Momenimovahed, Z., Salehiniya, H., 2019. Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. Breast Cancer Targets Ther. Volume 11, 151–164. https://doi.org/10.2147/BCTT.S176070

112- Morrow, M., Waters, J., Morris, E., 2011. MRI for breast cancer screening, diagnosis, and treatment. The Lancet 378, 1804–1811. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61350-0

113- Morrow, M., White, J., Moughan, J., Owen, J., Pajack, T., Sylvester, J., Frank Wilson, J., Winchester, D., 2001b. Factors Predicting the Use of Breast-Conserving Therapy in Stage I and II Breast Carcinoma. J. Clin. Oncol. 19, 2254–2262. https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.8.2254

114- Namer, M., Luporsi, E., Gligorov, J., Lokiec, F., Spielmann, M., 2008. [The use of deodorants/antiperspirants does not constitute a risk factor for breast cancer]. Bull. Cancer (Paris) 95, 871–880. https://doi.org/10.1684/bdc.2008.0679

115- Nasrazadani, A., Thomas, R.A., Oesterreich, S., Lee, A.V., 2018. Precision Medicine in Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. Front. Oncol. 8, 144. https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00144

116- Nazari, S.S., Mukherjee, P., 2018. An overview of mammographic density and its association with breast cancer. Breast Cancer 25, 259–267. https://doi.org/10.1007/s12282-018-0857-5

117- Nishimura, R., Osako, T., Okumura, Y., Hayashi, M., Toyozumi, Y., Arima, N., 2010. Ki-67 as a prognostic marker according to breast cancer subtype and a predictor of recurrence time in primary breast cancer. Exp. Ther. Med. 1, 747–754. https://doi.org/10.3892/etm.2010.133

118- Nkondjock, A., Ghadirian, P., 2005. Facteurs de risque du cancer du sein. médecine/sciences 21, 175–180. https://doi.org/10.1051/medsci/2005212175

119- Obr, A.E., Edwards, D.P., 2012. The biology of progesterone receptor in the normal mammary gland and in breast cancer. Mol. Cell. Endocrinol. 357, 4–17. https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.10.030

120- Ohri, N., Sittig, M.P., Tsai, C.J., Hwang, E.-S.S., Mittendorf, E.A., Shi, W., Zhang, Z., Ho, A.Y., 2018. Trends and variations in postmastectomy radiation therapy for breast cancer in patients with 1 to 3 positive lymph nodes: A National Cancer Data Base analysis: PMRT in Patients With 1-3 + Lymph Nodes. Cancer 124, 482–490. https://doi.org/10.1002/cncr.31080

121- Olivier, J.-B., Verhaeghe, J.-L., Butarelli, M., Marchal, F., Houvenaeghel, G., 2006. Anatomie fonctionnelle du drainage lymphatique du sein : apport de la technique du lymphonœud sentinelle. Ann. Chir. 131, 608–615. https://doi.org/10.1016/j.anchir.2006.06.011

122- Organisation mondiale de la santé, Centre international de recherche sur le cancer (Eds.), 2012. WHO classification of tumours of the breast, 4th ed. ed, World health organization classification of tumours. International agency for research on cancer, Lyon.

123- Ottini, L., Palli, D., Rizzo, S., Federico, M., Bazan, V., Russo, A., 2010. Male breast cancer. Crit. Rev. Oncol. Hematol. 73, 141–155. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2009.04.003

124- Ouldamer, L., Arbion, F., Balagny, A., Fourquet, F., Marret, H., Body, G., 2013. Validation of a breast cancer nomogram for predicting nonsentinel node metastases after minimal sentinel node involvement: Validation of the Helsinki breast nomogram. The Breast 22, 787–792. https://doi.org/10.1016/j.breast.2013.02.004

125- Park, H.-L., Hong, J., 2014. Vacuum-assisted breast biopsy for breast cancer. Gland Surg. 3.

126- Perou, C.M., Sørlie, T., Eisen, M.B., van de Rijn, M., Jeffrey, S.S., Rees, C.A., Pollack, J.R., Ross, D.T., Johnsen, H., Akslen, L.A., Fluge, Ø., Pergamenschikov, A., Williams, C., Zhu, S.X., Lønning, P.E., Børresen-Dale, A.-L., Brown, P.O., Botstein, D., 2000. Molecular portraits of human breast tumours. Nature 406, 747–752. https://doi.org/10.1038/35021093

127- Plasilova, M.L., Hayse, B., Killelea, B.K., Horowitz, N.R., Chagpar, A.B., Lannin, D.R., 2016. Features of triple-negative breast cancer: Analysis of 38,813 cases from the national cancer database. Medicine (Baltimore) 95, e4614. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004614

128- Pourcel, G., Ledesert, B., Bousquet, P.-J., Ferrari, C., Viguier, J., Buzyn, A., 2013. Délais de prise en charge des quatre cancers les plus fréquents dans plusieurs régions de France en 2011 et 2012. Bull. Cancer (Paris) 100, 1237–1250. https://doi.org/10.1684/bdc.2013.1832

129- Rahman, G., 2011. Breast conserving therapy: A surgical technique where little can mean more. J. Surg. Tech. Case Rep. 3, 1. https://doi.org/10.4103/2006-8808.78459

130- Raj-Kumar, P.-K., Liu, J., Hooke, J.A., Kovatich, A.J., Kvecher, L., Shriver, C.D., Hu, H., 2019. PCA-PAM50 improves consistency between breast cancer intrinsic and clinical subtyping reclassifying a subset of luminal A tumors as luminal B. Sci. Rep. 9, 7956. https://doi.org/10.1038/s41598-019-44339-4

131- Rakha, E.A., Reis-Filho, J.S., Baehner, F., Dabbs, D.J., Decker, T., Eusebi, V., Fox, S.B., Ichihara, S., Jacquemier, J., Lakhani, S.R., Palacios, J., Richardson, A.L., Schnitt, S.J., Schmitt, F.C., Tan, P.-H., Tse, G.M., Badve, S., Ellis, I.O., 2010a. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. Breast Cancer Res. 12, 207. https://doi.org/10.1186/bcr2607

132- Rivard, A.B., Galarza-Paez, L., Peterson, D.C., 2022b. Anatomy, Thorax, Breast, in: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).

133- Robert, J., 2013. Biologie de la métastase. Bull. Cancer (Paris) 100, 333–342. https://doi.org/10.1684/bdc.2013.1724

134- Rodgers, K.M., Udesky, J.O., Rudel, R.A., Brody, J.G., 2018. Environmental chemicals and breast cancer: An updated review of epidemiological literature informed by biological mechanisms. Environ. Res. 160, 152–182. https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.08.045

135- Rosen, R.D., Sapra, A., 2023. TNM Classification, in: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).

136- Rouzier, R., Hini, J.-D., Bonneau, C., 2022. Le concept du ganglion sentinelle : une révolution dans la prise en charge de l'envahissement ganglionnaire – revue avec focus sur le cancer du sein. Bull. Académie Natl. Médecine 206, 479–484. https://doi.org/10.1016/j.banm.2021.10.012

137- Saez, R.A., McGuire, W.L., Clark, G.M., 1989. Prognostic factors in breast cancer. Semin. Surg. Oncol. 5, 102–110. https://doi.org/10.1002/ssu.2980050206

138- Sahraoui, G., Khanchel, F., Chelbi, E., 2017. Profil anatomopathologique du cancer du sein dans le cap bon tunisien. Pan Afr. Med. J. 26. https://doi.org/10.11604/pamj.2017.26.11.11382

139- Sala, M., Thirion, B., 1991. Les facteurs pronostiques biologiques dans le cancer du sein. Immuno-Anal. Biol. Spéc. 6, 23–28. https://doi.org/10.1016/S0923-2532(05)80358-8

140- Sancho-Garnier, H., Colonna, M., 2019. Épidémiologie des cancers du sein. Presse Médicale 48, 1076–1084. https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.09.022

141- Sarré, B., Ogougbèmy, M., Dotou, C., Lopy, J., Ndionne, P., Frank, K., Drave, K., Diouf, M.B., 2006. [Epidemiological, therapeutic and prognostic aspects of breast cancer: about 473 cases collected in Hopital Principal de Dakar]. Dakar Med. 51, 92–96.

142- Sauter, E.R., 2017. Reliable Biomarkers to Identify New and Recurrent Cancer. Eur. J. Breast Health 13, 162–167. https://doi.org/10.5152/ejbh.2017.3635

143- Ségura, C., Avenin, D., Gligorov, J., Selle, F., Estéso, A., Beerblock, K., Emile, G., Do Huyen, N., Lotz, J.-P., 2005. Analogues de la LHRH : leur utilisation dans le traitement du cancer du sein en situation métastatique et adjuvante☆. Gynécologie Obstétrique Fertil. 33, 914–919. https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2005.09.010

144- Sheikh, T.S., Lee, Y., Cho, M., 2020. Histopathological Classification of Breast Cancer Images Using a Multi-Scale Input and Multi-Feature Network. Cancers 12, 2031. https://doi.org/10.3390/cancers12082031

145- Shieh, S.Y., Ahn, J., Tamai, K., Taya, Y., Prives, C., 2000. The human homologs of checkpoint kinases Chk1 and Cds1 (Chk2) phosphorylate p53 at multiple DNA damage-inducible sites. Genes Dev. 14, 289–300.

146- Singletary, S.E., Allred, C., Ashley, P., Bassett, L.W., Berry, D., Bland, K.I., Borgen, P.I., Clark, G., Edge, S.B., Hayes, D.F., Hughes, L.L., Hutter, R.V.P., Morrow, M., Page, D.L., Recht, A., Theriault, R.L., Thor, A., Weaver, D.L., Wieand, H.S., Greene, F.L., 2002. Revision of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Breast Cancer. J. Clin. Oncol. 20, 3628–3636. https://doi.org/10.1200/JCO.2002.02.026

147- Sinn, H.-P., Kreipe, H., 2013. A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. Breast Care 8, 149–154. https://doi.org/10.1159/000350774

148- Soerjomataram, I., Louwman, M.W.J., Ribot, J.G., Roukema, J.A., Coebergh, J.W.W., 2008. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. Breast Cancer Res. Treat. 107, 309–330. https://doi.org/10.1007/s10549-007-9556-1

149- Sørlie, T., Perou, C.M., Tibshirani, R., Aas, T., Geisler, S., Johnsen, H., Hastie, T., Eisen, M.B., van de Rijn, M., Jeffrey, S.S., Thorsen, T., Quist, H., Matese, J.C., Brown, P.O., Botstein, D., Lønning, P.E., Børresen-Dale, A.-L., 2001. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc. Natl. Acad. Sci. 98, 10869–10874. https://doi.org/10.1073/pnas.191367098

150- Stankov, A., Bargallo-Rocha, J.E., Silvio, A.Ñ.-S., Ramirez, M.T., Stankova-Ninova, K., Meneses-Garcia, A., 2012. Prognostic Factors and Recurrence in Breast Cancer: Experience at the National Cancer Institute of Mexico. ISRN Oncol. 2012, 1–7. https://doi.org/10.5402/2012/825258

151- Stankovic, T., Kidd, A.M.J., Sutcliffe, A., McGuire, G.M., Robinson, P., Weber, P., Bedenham, T., Bradwell, A.R., Easton, D.F., Lennox, G.G., Haites, N., Byrd, P.J., Taylor, A.M.R., 1998. ATM Mutations and Phenotypes in Ataxia-Telangiectasia Families in the British Isles: Expression of Mutant ATM and the Risk of Leukemia, Lymphoma, and Breast Cancer. Am. J. Hum. Genet. 62, 334–345. https://doi.org/10.1086/301706

152- Sun, W., Li, A., Abreo, F., Turbat-Herrera, E., Grafton, W.D., 2001. Comparison of fine-needle aspiration cytology and core biopsy for diagnosis of breast cancer. Diagn. Cytopathol. 24, 421–425. https://doi.org/10.1002/dc.1092

153- Sun, Y.-S., Zhao, Z., Yang, Z.-N., Xu, F., Lu, H.-J., Zhu, Z.-Y., Shi, W., Jiang, J., Yao, P.-P., Zhu, H.-P., 2017. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. Int. J. Biol. Sci. 13, 1387–1397. https://doi.org/10.7150/ijbs.21635

154- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., Bray, F., 2021. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA. Cancer J. Clin. 71, 209–249. https://doi.org/10.3322/caac.21660

155- Tan, P.H., Ellis, I., Allison, K., Brogi, E., Fox, S.B., Lakhani, S., Lazar, A.J., Morris, E.A., Sahin, A., Salgado, R., Sapino, A., Sasano, H., Schnitt, S., Sotiriou, C., Diest, P., White, V.A., Lokuhetty, D., Cree, I.A., for the WHO Classification of Tumours Editorial Board, 2020. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. Histopathology 77, 181–185. https://doi.org/10.1111/his.14091

156- Tardivon, A., Malhaire, C., 2009. Cancer du sein (I). Épidémiologie, facteurs de risque, imagerie. EMC - Radiol. Imag. Médicale - Génito-urin. - Gynéco-Obstétricale - Mammaire 4, 1–30. https://doi.org/10.1016/S1879-8543(09)70668-8

157- Tavassoli, F.A., Devilee, P., 2003. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genitale organs, World health organization classification of tumours. International agency for research on cancer, Lyon.

158- these163-19.pdf, n.d.

159- Torre, L.A., Bray, F., Siegel, R.L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J., Jemal, A., 2015. Global cancer statistics, 2012: Global Cancer Statistics, 2012. CA. Cancer J. Clin. 65, 87–108. https://doi.org/10.3322/caac.21262

160- Traore, M.S.T., n.d. Thèse de Doctorat en Médecine. Bamako 2008.

161- Tse, L.A., Li, M., Chan, W., Kwok, C., Leung, S., Wu, C., Yu, I.T., Yu, W., Lao, X., Wang, X., Wong, C.K., Lee, P.M., Wang, F., Yang, X.R., 2015. Familial Risks and Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer in Hong Kong Chinese Women. PLOS ONE 10, e0120741. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120741

162- Tubiana, M., 2008. Généralités sur la cancérogenèse. C. R. Biol. 331, 114–125. https://doi.org/10.1016/j.crvi.2007.03.003

163- Turpin, A., Mailliez, A., Vennin, P., Bonneterre, J., 2014. Bilan d'extension des cancers du sein : résultats et conséquences cliniques. Gynécologie Obstétrique Fertil. 42, 325–330. https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2013.11.006

164- Vanhoutte, A., Fellah, L., Galant, C., d'Hoore, W., Berlière, M., Leconte, I., 2008. [Contribution of sonoelastography to the characterization of breast lesions]. JBR-BTR Organe Soc. R. Belge Radiol. SRBR Orgaan Van K. Belg. Ver. Voor Radiol. KBVR 91, 187–194.

165- Viassolo, V., Ayme, A., Chappuis, P.O., 2016. Cancer du sein : risque génétique. Imag. Femme 26, 95–104. https://doi.org/10.1016/j.femme.2016.04.009

166- Vineis, P., 1993. Definition and classification of cancer: Monothetic or polythetic? Theor. Med. 14, 249–256. https://doi.org/10.1007/BF00995166

167- Wang, L., 2017. Early Diagnosis of Breast Cancer. Sensors 17, 1572. https://doi.org/10.3390/s17071572

168- Weaver, D.L., 2010. Pathology evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer: protocol recommendations and rationale. Mod. Pathol. 23, S26–S32. https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.36

169- Weigel, S., Heindel, W., Heidrich, J., Hense, H.-W., Heidinger, O., 2017. Digital mammography screening: sensitivity of the programme dependent on breast density. Eur. Radiol. 27, 2744–2751. https://doi.org/10.1007/s00330-016-4636-4

170- Weigelt, B., Baehner, F.L., Reis-Filho, J.S., 2010a. The contribution of gene expression profiling to breast cancer classification, prognostication and prediction: a retrospective of the last decade: A commentary on microarrays in breast cancer research. J. Pathol. 220, 263–280. https://doi.org/10.1002/path.2648

171- Weigelt, B., Geyer, F.C., Reis-Filho, J.S., 2010b. Histological types of breast cancer: How special are they? Mol. Oncol. 4, 192–208. https://doi.org/10.1016/j.molonc.2010.04.004

172- Williams, A.B., Schumacher, B., 2016. p53 in the DNA-Damage-Repair Process. Cold Spring Harb. Perspect. Med. 6, a026070. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a026070

173- Wilson, F.R., Coombes, M.E., Brezden-Masley, C., Yurchenko, M., Wylie, Q., Douma, R., Varu, A., Hutton, B., Skidmore, B., Cameron, C., 2018. Herceptin® (trastuzumab) in HER2-positive early breast cancer: a systematic review and cumulative network meta-analysis. Syst. Rev. 7, 191. https://doi.org/10.1186/s13643-018-0854-y

174- Winters, S., Martin, C., Murphy, D., Shokar, N.K., 2017. Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening, in: Progress in Molecular Biology and Translational Science. Elsevier, pp. 1–32. https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.07.002

175- Wolberg, W.H., 1989. Fine-Needle Aspiration for Breast Mass Diagnosis. Arch. Surg. 124, 814. https://doi.org/10.1001/archsurg.1989.01410070068014

176- Wu, J.-R., Zhao, Y., Zhou, X.-P., Qin, X., 2020. Estrogen receptor 1 and progesterone receptor are distinct biomarkers and prognostic factors in estrogen receptor-positive breast cancer: Evidence from a bioinformatic analysis. Biomed. Pharmacother. 121, 109647. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109647

177- Yang, T.J., Ho, A.Y., 2013. Radiation Therapy in the Management of Breast Cancer. Surg. Clin. North Am. 93, 455–471. https://doi.org/10.1016/j.suc.2013.01.002

178- Zaha, D.C., 2014. Significance of immunohistochemistry in breast cancer. World J. Clin. Oncol. 5, 382. https://doi.org/10.5306/wjco.v5.i3.382

179- Zeinomar, N., Bandera, E.V., Qin, B., 2021. Toward Understanding the Etiology of Male Breast Cancer: An Ongoing Research Challenge. JNCI Cancer Spectr. 5, pkab079. https://doi.org/10.1093/jncics/pkab079

180- Znati, K., Bennis, S., Abbass, F., Akasbi, Y., Chbani, L., Elfatemi, H., Harmouch, T., Amarti, A., 2014. Cancer du sein chez la femme jeune dans le Nord-Est du Maroc. Gynécologie Obstétrique Fertil. 42, 149–154. https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2011.08.014