REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DE MEDEA FACULTE DES SCIENCES



Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master en Sciences biologiques

Spécialité : Immunologie et maladies infectieuses

Présenté Par :
BENALMELADJ Sara
HADJEM Nessrine
BOUYAHIA Kawther

Nouvel espoir dans le traitement de cancer du sein : Thérapie ciblée (étude rétrospective), chez les femmes.

Soutenue publiquement le 16/09/2020, devant le jury composé de :

Mme. Khoudir. S	MAA	Présidente	UYFM
Mme. Salem. S	MAA	Examinatrice	UYFM
Mme. Zaghloul. N	MAB	Examinatrice	UYFM
Dr. Nedjraoui. F	MSC	Encadreur	MCP
Mr. Nasri. R	MAA	Co-Encadreur	UYFM

Année universitaire : 2019/2020

Dédicaces

Nous dédions ce travail, le fruit de nous long chemin d'étude :

A nous très chers parents :

Abdelkrim et **Zahra**, **Ismail** et **Baya**, **Mnawer** et **Mesouda**. Et qui ont été présents et ils nous ont soutenu depuis le jour de nous naissances jusqu'à l'instant et qui nous ont toujours encouragés, j'espère qu'ils seront fiers de nous.

A nous adorables frères et sœurs :

Ibtissam, Mohamed, Abdelhamid, Imad, Ayoub et Feriel.
Fadoua et Abdelwadoud.
Mohamed, Ismail, Fatima-zahraa, Sid ali et Marouan.

A mes chers grands parents :

Khira et **Khira** que dieu vous prête une longue vie. Et **Abdelmalek** et **djeloul** Que Dieu leur pardonne.

Mahmoud et **zahia** que dieu vous prête une longue vie. ET mes chères tantes **Linda**, **Fatima elzahra**, **Naima**, **Amel**.

Aicha que dieu tu prête une longue vie. Et **Abdelrahman** Que Dieu leur pardonne, et mon marie **Ali**, et ma chère tante **wahiba**.

Remerciements

D’abord et avant tout nous remercions Allah qui nous a permis de mener à bien ce projet de fin d’études.

Nous tenons à exprimer notre plus vifs remerciements à notre encadreur Dr NEDJRAOUI Fodhil et notre co-encadreur Dr RIAD Nasri pour Ce qu’ils nous ont donné l’honneur et le bonheur de diriger cette thèse, leur patience, leur compétence, leur rigueur scientifique et leur clairvoyance nous ont beaucoup appris, nous espèrent encore apprendre beaucoup à vos cotés.

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

Nous tenons aussi à adresser nos sincères remerciements au doctorant BENALMELADJ Mohamed pour sa grande gentillesse, sa patience, sa constante disponibilité et son aide dans toutes les étapes et les techniques Word utilisée dan notre thèse.

Un grand merci à madame Nousaiba et Nadia les assistantes de notre encadreur pour leurs coopérations, leurs gentillesses et leurs encouragements.

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

Résumé

Le cancer du sein représente l'un des cancers les plus communs et les plus dangereux sur le plan de la mortalité et de l'incidence, et la première cause de mortalité chez la femme dans l'Algérie et dans le monde. Il s'agit d'une maladie complexe et multifactorielle dont la sévérité et la réponse au traitement varient selon les cas et dont le diagnostic peut parfois s'avérer délicat dû à l'hétérogénéité de la pathologie.

L'objectif principal de cette étude est de déterminer la prévalence du cancer du sein, et d'analyser clinico-pathologiques des patientes, est d'étudier l'intérêt de la thérapie ciblée dans le traitement du cancer du sein à travers une étude rétrospective portant sur 40 patientes.

La thérapie ciblée représente une approche moléculaire originale qui « cible » très précisément l'oncogenèse en bloquant la transmission d'un signal de la division cellulaire. Ainsi, elle ne s'attaque plus seulement, comme la chimiothérapie et/ou la radiothérapie, à la prolifération qui en découle.

L'utilisation des thérapies ciblées est actuellement validée en association avec la chimiothérapie dans de nombreuses situations métastatiques et parfois adjuvantes (cancer du sein surexprimant HER2, par exemple). Cette voie thérapeutique connaîtra sans doute un développement considérable dans les années à venir parallèlement à la définition exacte de sa place par rapport aux traitements anti-tumoraux conventionnels.

Mots clés : Cancer du sein, Carcinome canalaire infiltrant, Thérapies ciblées.

Abstract

Breast cancer is one of the most common and dangerous cancers in terms of mortality and incidence, and the leading cause of mortality among women in Algeria and worldwide. It is a complex and multifactorial disease whose severity and response to treatment vary according to the case and whose diagnosis can sometimes be delicate due to the heterogeneity of the pathology.

The main objective of this study is to determine the prevalence of breast cancer, and to analyze clinical-pathological patients, is to study the interest of targeted therapy in the treatment of breast cancer through a retrospective study involving 40 patients.

Targeted therapy represents an original molecular approach that "targets" oncogenesis very precisely by blocking the transmission of a signal from cell division. Thus, it no longer only attacks, like chemotherapy and/or radiotherapy, the proliferation that results from it.

The use of targeted therapies is currently validated in combination with chemotherapy in many metastatic and sometimes adjuvant situations (breast cancer overexpressing HER2, for example). This therapeutic pathway will undoubtedly undergo considerable development in the coming years in parallel with the exact definition of its place in relation to conventional anti-tumour treatments.

Key words: Breast cancer, ductal invasive carcinoma, Targeted therapies.

ملخص

يعتبر سرطان الثدي من أكثر أنواع السرطان شيوعاً وخطورة من حيث الوفيات والإصابات، والسبب الرئيسي للوفيات بين النساء في الجزائر وفي جميع أنحاء العالم. وهو مرض معقد ومتعدد العوامل يتفاوت حدته والاستجابة له وفقاً للحالة، وقد يكون تشخيصه أحياناً صعباً بسبب عدم تجانس الباثولوجيا.

الهدف الرئيسي لهذه الدراسة هو تحديد مدى انتشار سرطان الثدي، وتحليل المرضى السريريين، و دراسة مدى اهتمام العلاج المستهدف بمعالجة سرطان الثدي من خلال دراسة بأثر رجعي شارك فيها 40 مريضاً

يمثل العلاج المستهدف نهجاً جزيئياً أصلياً يستهدف تكوين الجينات على وجه التحديد من خلال منع انتقال الإشارة من انقسام الخلية. وعلى هذا فلم يعد الأمر يقتصر على الهجمات، مثل العلاج الكيميائي و/أو العلاج الإشعاعي، وانتشار المرض نتيجة له.

يتم التحقق من استخدام العلاجات المستهدفة حالياً مع العلاج الكيميائي في العديد من الحالات النقيلية وأحياناً المواقف المساعدة (سرطان الثدي فرط شفط ، على سبيل المثال). لا شك أن هذا المسار العلاجي سوف يخضع لتطور كبير في الأعوام المقبلة بالتوازي مع التعريف الدقيق لمكانه في ما يتصل بالعلاجات التقليدية المضادة للأورام.

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي، سرطان القنوات الغازي،علاجات محددة الهدف.

Liste des annexes

Annexe I : Types des cancers

Annexe II : Classification histologique de l'OMS 2012

Annexe III *:* Grade histopronostique de Scarff Bloom Richardson (SBR) modifié par Elston et Ellis

Annexe IV : Système de score Allred

Annexe V: Statut HER2 en fonction des résultats de l'IHC et/ou la FISH

Annexe VI : Index pronostic de Nottingham (NPI)

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

Annexe VIII : Fiche de renseignement

Annexe VIV : Classification du cancer du sein

Liste des tableaux

Tableau 1: Tendances du cancer du sein chez les femmes Alger 2008 – 2017 (INSP, 2019)..... 14
Tableau 02: types de médicaments utilisés en hormonothérapie (Institut national du cancer, 2013). 44

Liste des figures

Figure 1: Graphiques à barres de l'incidence et de la mortalité. Taux normalisés selon l'âge dans les régions (IDH) élevé/très élevé et les régions à IDH faible/moyen (Freddie, 2018). 3
Figure 2: Structure de la glande mammaire (Bendaoud, 2018)..... 5
Figure 3: Configuration interne du sein..... 6
Figure 4: Histologie de la grande mammaire (Elisa, 2013)..... 8
Figure 5: Différentes phases de la cancérogénèse. 9
Figure 6: Les différentes catégories du cancer du sein (Slim, 2018)..... 11
Figure 7: Répartition des incidences du cancer du sein féminin par tranches d'âges chez les femmes - Alger 2017 (INSP, 2019)..... 14
Figure 8: Embole lymphatique (coloration hématoxyline-éosine, barre=200µm) (Christine, 2010)..... 23
Figure 9: Immunomarquage des récepteurs aux estrogènes (A), du récepteur de la progestérone (B), du Ki67 (C) et du HER2 (D) de carcinomes mammaires différents (coloration hématoxyline-éosine, barre=200µm) (Christine, 2010)..... 26
Figure 10: Différentes étapes de l'immunoediting dans le cancer (Schreiber et *al*., 2011)..... 35
Figure 11: Différents modes d'élimination des tumeurs par le système immunitaire (Mittal et *al*., 2014)..... 36
Figure 12: Phase d'équilibre dans l'immunoéditing du cancer (Mittal et *al*., 2014)..... 37
Figure 13: Mécanisme d'échappement tumoral à l'immunité (Mittal et *al*., 2014). 39
Figure 14: Double blocage Trastuzumab-Pertuzumab (Christelle, 2014). 48

Liste d'abréviations

5FU : 5-Fluoro-Uracile
A2a/bR : Adenosine A2a/b receptor
ACR : American College of Radiologists
AND : acide désoxyribonucléique
AMP : Adénosine monophosphate
ARNm : acide ribonucléique messager
ASCO : American Society of Clinical Oncology
ATM : Ataxia telangiectasia mutated gene
ATP : Adénosine triphosphate
Bcl-2 : B-cell lymphoma 2
BIRADS : Breast Imaging Reporting And Data System
BRCA1/ BRCA2 : Breast Cancer 1/2
CAIX : Carbonic anhydrase IX
CCI : Le carcinome canalaire infiltrant
CCIS : Le carcinome canalaire in situ
CD : Cluster de différenciation
CK : cytokératine
CLI : Le carcinome lobulaire infiltrant
CLIS : le carcinome lobulaire in situ
CMH : molécule du complexe majeur d'histocompatibilité
CTLA-4 : cytotoxic T-lymphocyte antigen
4CTNA : Chimiothérapie néoadjuvante
EC : épirubicine et cyclophosphamide
ELISA : Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay
EP : EndoPredict
Fas : apoptosis stimulating fragment
FEC : protocole 5-fluorouracil ,épirubicine (Pharmorubicin) ,cyclophosphamide (sous forme de pilule),
FISH : Fluorescence in situ hybridization
GEP : gene expression profiling
GITR : Glucocorticoid-Induced TNFR family Related gene
HER2 : human epidermal growth factor receptor 2
HIF-1 : hypoxia inductible factor-1
IDH : indice de développement humain
IDO : Indoleamine 2,3-dioxygenase
IFN : interferon
IHC : immunohistochimie
IL : interleukine
IMC : Indice de masse corporelle
iNOS : Inducible nitric oxide synthase
IRM : Imagerie par résonance magnétique
LAG-3 : Lymphocyte Activation Gene-3
LH-RH : Luteinizing Hormone Releasing Hormone
LTc : Lymphocyte T cytotoxique
M-CSF : monocyte colony-stimulating factor
MDSC : Myeloid-derived suppressor cells
MDSC : myeloid-derived suppressor cells
MIC : MHC-class I Related protein

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

MSBR : SBR modifié

NKG2D : Natural killer group 2 member D

NKT : natural killer T

NPI : Nottingham Prognostic Index

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAI-1 : inhibiteur de type I d'uPA

PAM : plaque aérolo-mamelonnaire

pCR : réponse pathologique complete

PD-1 : programmed cell death protein-1

PDL-1 : programmed death ligand-1

qRT-PCR : Quantitative reverse transcription polymerase chain reaction

RDBN : Residual Disease in Breast and Nodes

RE : Récepteur aux oestrogènes

RH : Récepteur hormonaux

ROR : risk of recurrence

ROS : Reactive oxygen species

RP : Récepteur à la progesterone

RS: Score de rechute

RT-PCR : Reverse transcription polymerase chain reaction

SBR : Scraff-Bloom et Richardson

SERD : Selective Estrogen Receptor Downregulators

SERM : Selective Estrogen Receptor modulators

STAT : signal transducers and activators of transcription

TDO : tryptophan 2,3- dioxyge nase

TGF : transforming growth factor

THS : Traitement hormonal substitutif

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

TNF : tumor necrosis factor

TP53 : Tumor protein 53

TRAIL: TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand.

Treg : T régulateurs

uPA : urokinase plasminogen activator

VEGF: vascular endothelial growth factor

TABLE DES MATIÈRES

Liste des annexes

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste d'abréviations

Introduction 1

Chapitre I : Généralités sur le cancer du sein 2

I.1 Définition du cancer 3

I.1.1 Classification du cancer 3

I.2 Définition du cancer du sein 4

I.2.1 Anatomie du sein 4

I.2.1.1 Aspect externe 4

I.2.1.2 Configuration interne 6

I.2.1.3 Vascularisation, innervations, drainage lymphatique 7

I.2.1.4 Sein chez la femme 7

I.2.1.5 Sein chez l'homme 7

I.2.1.6 Histologie de la glande 7

I.2.2 Processus de cancérogénèse (développement du cancer) 8

I.3 Classification du cancer du sein 9

I.3.1 Classification histologique 9

I.3.1.1 Dysplasies 9

I.3.1.2 Hyperplasies atypiques 9

I.3.1.3 Carcinomes in situ 10

I.3.1.4 Carcinomes infiltrants 10

I.3.1.5 Autre tumeurs malignes 11

I.3.2 Classification moléculaire 12

I.3.2.1 Sous-type luminal A 12

I.3.2.2 Sous-type luminal B 12

I.3.2.3 Sous-type HER2 surexprimé 12

I.3.2.4 Sous-type normal-Like 13

I.3.2.5 Sous-type Basal-Like 13

I.4 Epidémiologie 13

I.4.1 Incidence, mortalité et évolution 13

I.4.2 Facteurs de risque 14

I.4.2.1 Facteurs hormonaux endogènes 15

I.4.2.2 Facteurs hormonaux exogènes 15

I.4.2.3 Facteurs liés à la reproduction 16

I.4.2.4 Facteurs génétiques 16
I.4.2.5 Facteurs sanitaires 17
I.4.2.6 Facteurs liée aux habitudes de vie et nutrition 17
I.4.2.7 Facteurs sociobiologique 18
I.4.2.8 Facteurs environnementaux 19
II. Facteurs pronostiques et prédictifs du cancer du sein 19
II.1 Facteurs cliniques 19
II.1.1 Age et statut ménopausique *(valeur pronostique et prédictif)* 19
II.2 Facteurs histopathologiques 20
II.2.1 Statut des ganglions lymphatiques (envahissements ganglionnaires) *(valeur pronostique)* 20
II.2.2 Taille histologique *(valeur pronostique)* 20
II.2.3 La réponse pathologique complète *(valeur pronostique)* 20
II.2.4 Grade histologique *(valeur pronostique)* 21
II.2.4.1 Index mitotique *(valeur prédictive et pronostique)* 22
II.2.5 Type histologique *(valeur prédictive et pronostique)* 22
II.2.6 Présence d'emboles (invasion lymphatique) *(valeur pronostique)* 22
II.3 Biomarqueurs d'intérêt thérapeutique 23
II.3.1 Récepteurs hormonaux *(valeur prédictive et pronostique)* 23
II.3.2 Oncogène HER2 *(valeur prédictive et pronostique)* 24
II.3.3 Antigène Ki67 *(valeur prédictive et pronostique)* 25
II.3.4 Autres marqueurs pronostiques 26
II.3.4.1 Marqueurs de la prolifération cellulaire 26
II.3.4.2 Marqueurs de l'apoptose 27
II.3.4.3 Marqueurs de l'invasion tumorale 28
II.3.4.4 Marqueurs de l'angiogénèse 28
II.3.4.5 Marqueurs de l'hypoxie 28
II.4 Tests d'expression génique 29
II.4.1 MammaPrint® 29
II.4.2 Test Prosigna^{MC} (PAM50) 29
II.4.3 Oncotype DX^{MC} 29
II.4.4 EndoPredict® 30
II.5 Principaux index pronostiques 30
II.5.1 Index pronostique de Nottingham 30
II.5.2 Index RDBN 31
II.5.3 Score IHC4 31
III. Diagnostic du cancer du sein 32
III.1 Auto-examen des seins (AES) 32
III.2 Examen clinique 32

III.2.1 Observation 32
III.2.2 Palpation 32
III.3 Examen radiologique (d'imagerie) 32
III.3.1 Mammographie 32
III.3.2 IRM (imagerie par résonance magnétique) 33
III.4 Examen d'anatomopathologie 33
III.4.1 Cytoponction à l'aiguille fine 33
III.4.2 Biopsie 33
IV. Immunologie du cancer 34
IV.1 Concept de l'immunosurveillance et l'immunoéditing 34
IV.1.1 Élimination (immunosurveillance) 35
IV.1.2 Phase d'equilibre (immunosélection) 37
IV.1.3 Phase d'échappement (ou Immunosubversion) 38
V. Modalités thérapeutiques 39
V.1 Chirurgie 39
V.1.1 Chirurgie tumorectomie : 40
V.1.2 Chirurgie mastectomie : 40
V.2 Radiothérapie 40
V.2.1 Radiothérapie externe : 40
V.2.2 Curiethérapie : 40
V.3 Traitements médicamenteux 41
V.3.1 Chimiothérapie 41
V.3.1.1 Chimiothérapie adjuvante 41
V.3.1.2 Chimiothérapie néoadjuvante 41
V.3.1.3 Agents intercalants 42
V.3.1.4 Protocoles de chimiothérapie 42
V.3.1.5 Toxicités liées à la chimiothérapie 43
V.3.2 Hormonothérapie 43
V.3.2.1 Hormonothérapie médicamenteuse 44
V.3.2.2 Hormonothérapie non médicamenteuse 44
V.3.2.3 Principe d'action 44
V.3.2.4 Effets secondaires de l'hormonothérapie 46
V.3.3 Thérapie ciblée 46
V.3.3.1 Effets secondaires des thérapies ciblées 49
Chapitre II : Matériels et méthodes 50
II.1 Matériel 51
II.1.1 Matériel 51
II.1.1.1 Matériel biologique 51

Chapitre III : résultats et discussions 52
Chapitre IV : Conclusions et Perspective 54
Références bibliographiques 56

Introduction

Le cancer du sein occupe la deuxième place parmi les cancers les plus fréquemment diagnostiqués dans le monde **(Bolenga et *al*., 2019)**. Il bénéficie de la prise en charge la plus optimale grâce à une détection précoce et des traitements de plus en plus adaptés et d'ailleurs la mortalité par cancer du sein tend à diminuer ces dernières années. Malgré cela, le cancer du sein demeure la première cause de mortalité par cancer chez les femmes et reste donc un réel problème de santé publique **(Karine et *al*., 2017)**.

Au cours des dernières années, de nombreux autres essais ont vu le jour pour étudier les caractéristiques génomiques chez les patientes atteintes du cancer du sein, avec l'identification d'environ 10 à 20 facteurs pouvant donner lieu à une intervention. De nombreux essais cliniques se sont concentrés sur ces nouvelles cibles **(Elisa, 2015)**. Les traitements ciblés ne s'appliquent qu'à une sous-partie de la population de malades, leur indication étant plus spécifique et moins fréquente **(Martin, 2017)**.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'incidence du cancer du sein est en augmentation quel que soit le pays où il est diagnostiqué avec 1.38 million de nouveaux cas par an dans le monde **(OMS, 2016)**. Il est le premier cancer chez la femme et son incidence est variable d'un pays à l'autre selon son appartenance au groupe développé ou en voie de développement avec 690.000 nouveau cas pour chaque groupe **(Bendaoud, 2018)**.

Selon l'institut national de la santé publique (INSP) en 2015 en Algérie, le cancer du sein est considéré comme étant le premier type de cancer, avec 11.000 cas recensés annuellement, sur les 45.000 nouveaux cas annuels de cancer **(INSP, 2017)**.

Notre travail a été réalisé au niveau du service d'oncologie à l'hôpital Frantz Fanon de Blida, et du cabinet médico-chirurgical de Dr.Nedjraoui F à Médéa. Il s'agit d'une étude rétrospective portée sur 40 patientes atteintes du cancer du sein, visant à définir la prévalence du cancer du sein et les caractéristiques clinico-pathologiques des patientes ainsi que l'intérêt de la thérapie ciblée dans le traitement du cancer du sein.

Chapitre I : Généralités sur le cancer du sein

I.1 Définition du cancer

Le cancer, appelé également néoplasme ou tumeur maligne est défini par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme : « un grand groupe de maladies pouvant toucher n'importe quelle partie de l'organisme » **(Weinberg, 2014)**. Le cancer est provoqué par la transformation de cellules qui deviennent anormales et prolifèrent de façon excessive. Le processus durant lequel une cellule normale développe les caractéristiques d'une cellule cancéreuse est appelée cancérogenèse. Des cellules peuvent se détacher de la tumeur, migrer par l'intermédiaire des vaisseaux sanguins et lymphatiques, puis envahir les tissus voisins et essaimer dans d'autres organes (métastase) **(Martin, 2017)**.

I.1.1 Classification du cancer

Il existe plusieurs types de cancer selon l'organe affecté (Annexe I).

Les 15 cancers les plus courants en 2018 sont présentés par ordre décroissant du taux normalisé global l'âge dans les régions a indice de développement humain (IDH) élevé/très élevé et les régions à IDH faible/ pour les femmes (Figure 1).

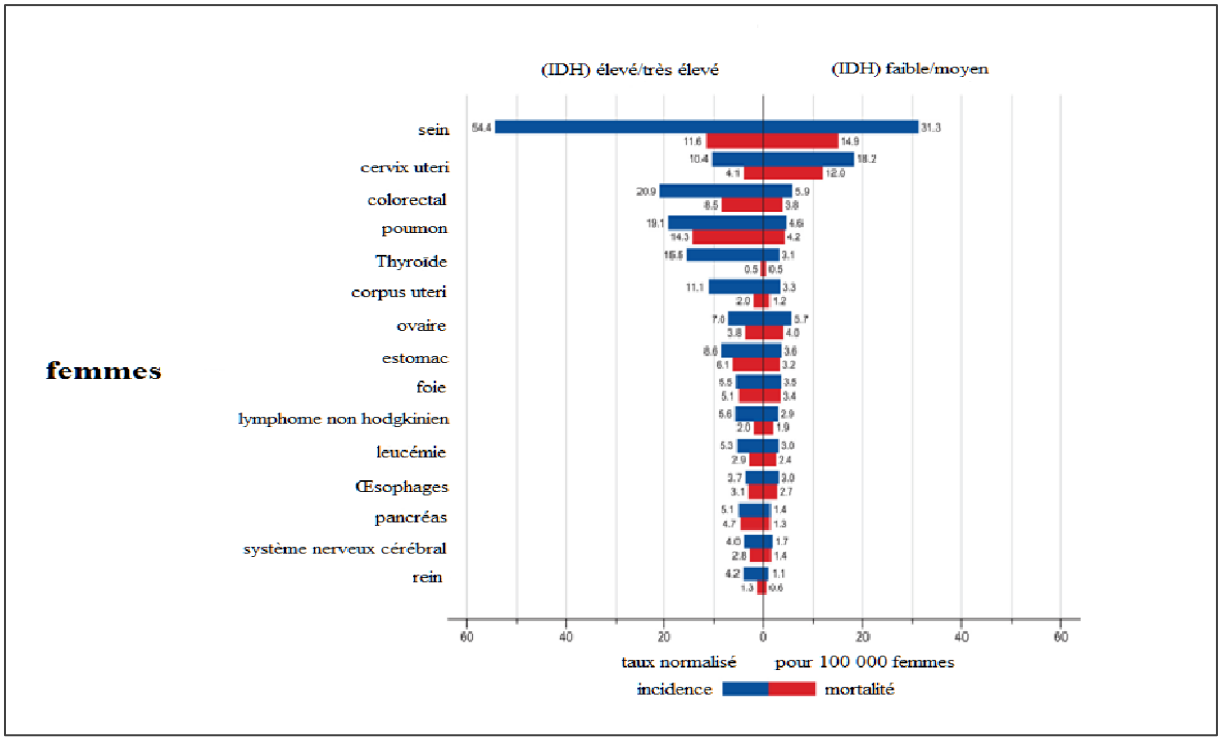


Figure 1: Graphiques à barres de l'incidence et de la mortalité. Taux normalisés selon l'âge dans les régions (IDH) élevé/très élevé et les régions à IDH faible/moyen (Freddie, 2018).

I.2 Définition du cancer du sein

La notion de « cancer du sein » relève d'une nomenclature générique qui fait référence à tout un ensemble de proliférations néoplasiques de la glande mammaire qui diffèrent tant du point de vue histologique qu'en ce qui concerne leur comportement évolutif **(Bombonat, 2011)**.

Le terme de « cancer du sein » ne désigne que les tumeurs malignes, potentiellement agressives du sein tandis que le terme de « tumeur du sein » désigne à la fois les tumeurs malignes et bénignes. Le terme « carcinome » ou « épithélioma » est parfois utilisé, comme synonyme de « cancer » **(Bombonat, 2011)**. En réalité le carcinome est un terme spécifique de morphologie microscopique (histologique) qui désigne les types les plus fréquents du cancer du sein d'origine épithéliale **(Morimoto, 2002)**.

I.2.1 Anatomie du sein

Le sein est un organe glandulaire, de forme approximativement hémisphérique (**Weledji et Tambe, 2018**). Il est une glande exocrine d'origine ectodermique. Il présente une quinzaine de canaux galactophores qui distribuent autant de lobes (eux-mêmes multilobulés) et qui s'abouchent indépendamment au niveau du mamelon et de l'aréole **(Fitoussi et *al*., 1011)**.

Cette glande est également composée de graisse en quantité plus ou moins importante en fonction de l'âge, du statut hormonal et de la morphologie, ce qui explique la densité du sein tant au toucher que sur les mammographies. Elle se positionne au niveau du thorax, en avant du muscle grand pectoral. Sa base s'étend du bord inférieur de la deuxième côte jusqu'au sixième cartilage costal et, transversalement, du bord externe du sternum à la ligne axillaire antérieure. Ses limites, sa forme et son volume sont, cependant, variables d'un sujet à l'autre. Elle comporte à son sommet la plaque aérolo-mamelonnaire (PAM), composée de l'aréole et du mamelon **(Fitoussi et *al*., 1011)**. (Figure 2).

La glande mammaire se développe et fonctionne sous l'influence d'hormones sexuelles produites par les ovaires en quantité variable tout au long de la vie (les œstrogènes et les progestérones) **(Lopez, 2019).**

I.2.1.1 Aspect externe

Le sein est constitué de trois zones :

- **Zone périphérique**

Elle se continue avec l'aréole. Sa coloration est identique à celle de la peau avec des veines sous cutanées qui sont particulièrement visibles au cours de la grossesse et la lactation **(Maurois et *al*., 2007)**.

- **Zone moyenne**

Constitue l'aréole, circulaire de 35 à 50 mm de diamètre, située dans la partie la plus proéminente du sein. Elle se distingue par une pigmentation différente de celle de la peau (rosée ou brunâtre). Son aspect est rendu granuleux par de volumineuses glandes sébacées. Ces glandes deviennent plus volumineuses au cours de la grossesse et prennent le nom de tubercules de Montgomery **(Maurois et *al*., 2007)**.

- **Zone centrale**

Elle est représentée par le mamelon qui forme au centre de l'aréole une grosse papille au sommet de laquelle s'abouchent 15 à 25 conduits lactifères drainant les 15 à 25 lobules glandulaires **(Maurois et *al*., 2007)**.

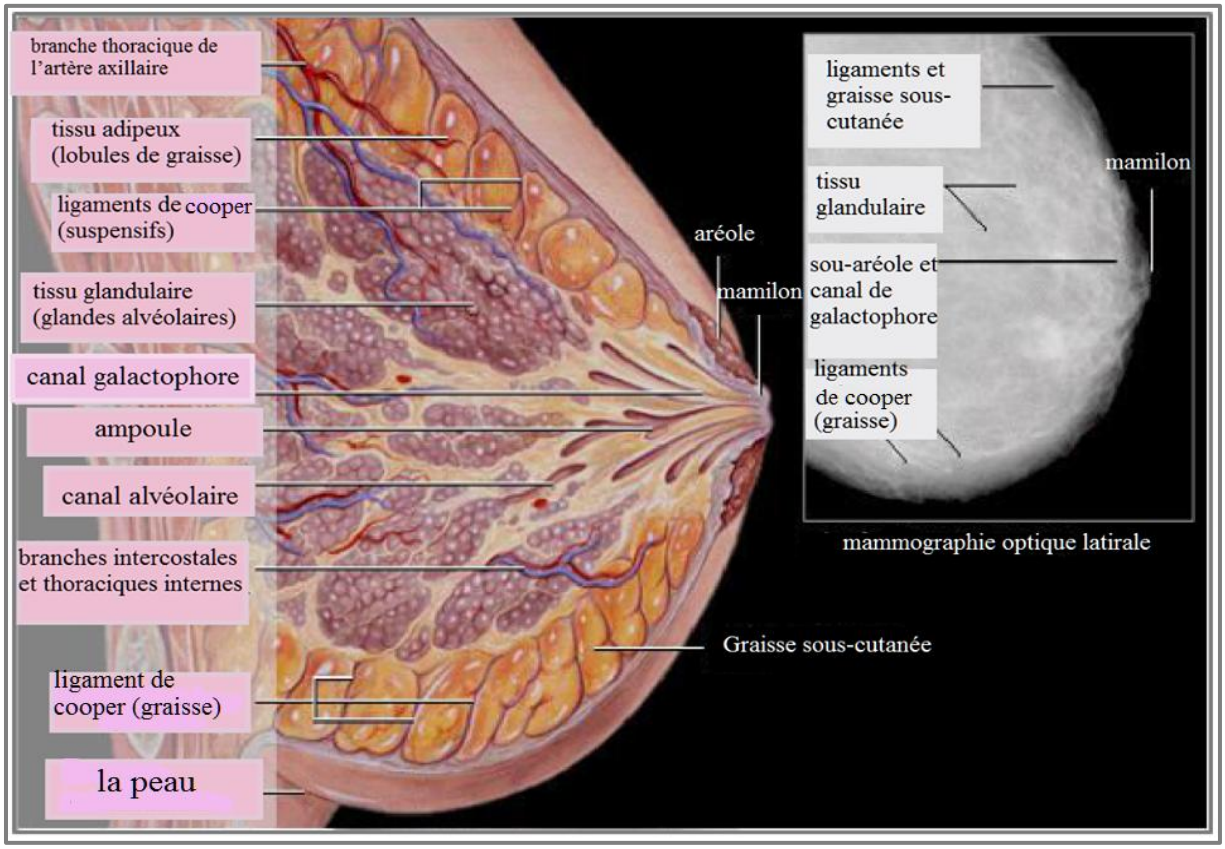


Figure 2: Structure de la glande mammaire (Bendaoud, 2018).

I.2.1.2 **Configuration interne**

La glande mammaire se compose de plusieurs lobes indépendants (10 à 15) de forme pyramidale à base postérieure et à sommet mamelonnaire. Chaque lobe est drainé par un canal galactophore principal qui, après une dilatation appelée sinus lactifère, s'abouche dans le mamelon. Les canaux galactophores principaux se ramifient en canaux secondaires de petit et moyen calibre jusqu'à une unité terminale ductolobulaire qui comporte le galactophore terminal extra et intra-lobulaire (drainant un lobule) constituée d'acini (appelés encore canalicules terminaux). Les acini sont disposés dans un tissu conjonctif lâche ou tissu palléal. Le tissu conjonctif extra lobaire est dense et peu cellulaire et contient des amas de tissus adipeux. Le tissu conjonctif entourant les lobules et les lobes mammaires se prolonge, à la face antérieure de la glande, constituant les ligaments de Cooper qui sont attachés à la peau par les crêtes du Duret (Figure 3) **(Maurois et *al*., 2007)**.

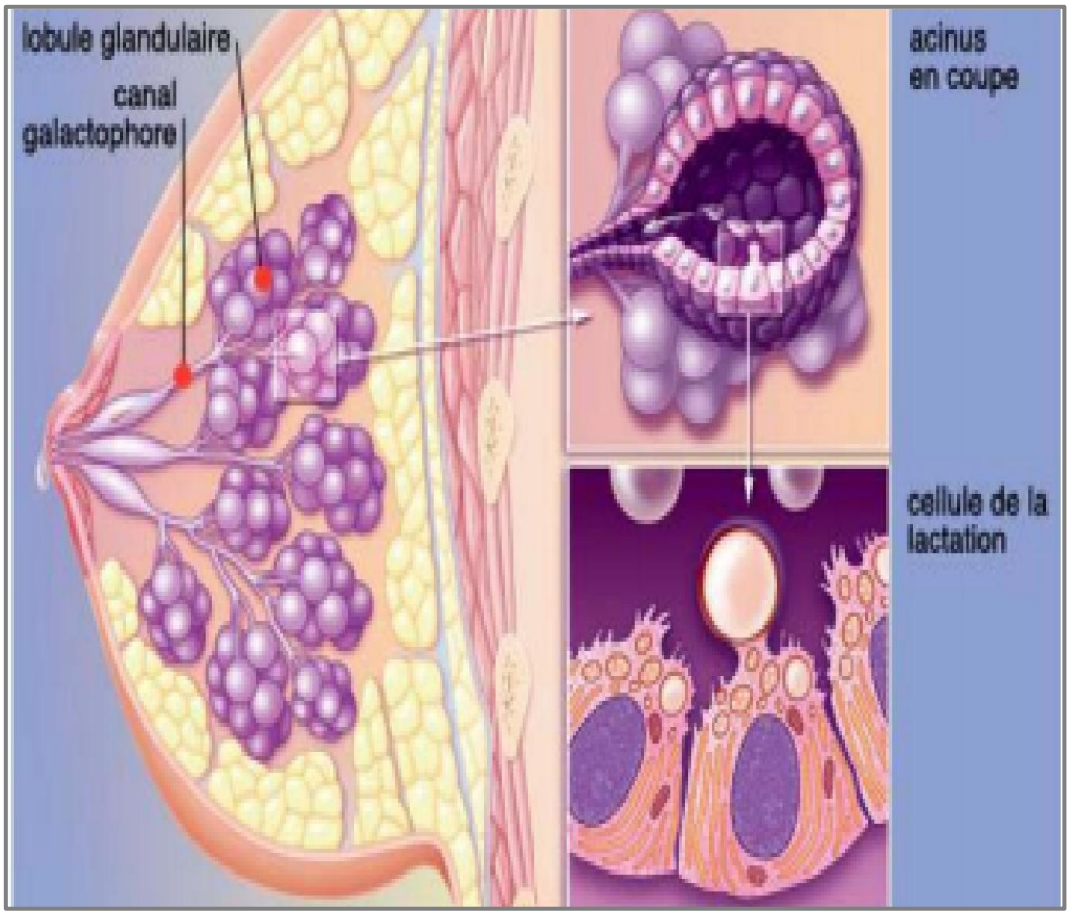


Figure 3: Configuration interne du sein (Maurois et *al*., 2007).

I.2.1.3 **Drainage lymphatique**

Le sein est également parcouru de vaisseaux sanguins et lymphatiques. Les ganglions lymphatiques situés au niveau de l'aisselle (ganglions axillaires), de la clavicule (ganglions sus- et sous-claviculaires) et du thorax (ganglions mammaires internes) participent également au drainage lymphatique du sein qui a pour but de combattre les infections **(Senkus et *al*., 2015)**.

I.2.1.4 **Sein chez la femme**

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

I.2.1.5 **Sein chez l'homme**

Chez les garçons, les hormones fabriquées par les testicules (testostérone) empêchent le tissu mammaire de se développer beaucoup. Le tissu mammaire des hommes a des canaux, mais seuls quelques lobules, voire aucun **(Ramesh, 2014)**.

I.2.1.6 **Histologie de la glande**

La glande mammaire est constituée de lobes et de canaux galactophoriques entourés de tissu conjonctif dense dans lequel cheminent des vaisseaux sanguins **(Drake, 2010)**. Elle est constituée de deux compartiments cellulaires séparés par une membrane basale : un compartiment mésenchymateux, richement vascularisé et innervé, et un compartiment épithélial. Ce dernier renferme une structure en grappe composée d'alvéoles ou acini correspondant à la partie sécrétrice de la glande. Les alvéoles sont regroupées au sein de lobules, eux-mêmes regroupes en lobes. Les alvéoles sont ainsi reparties autour de canaux alvéolaires ou canaux intralobulaires qui s'associent pour former un canal galactophore interlobulaire drainant un lobule. Plusieurs canaux interlobulaires se réunissent à leur tour pour former un canal galactophore principal ou conduit lactifère qui converge vers le mamelon (Figure 4) **(Christelle, 2013).**

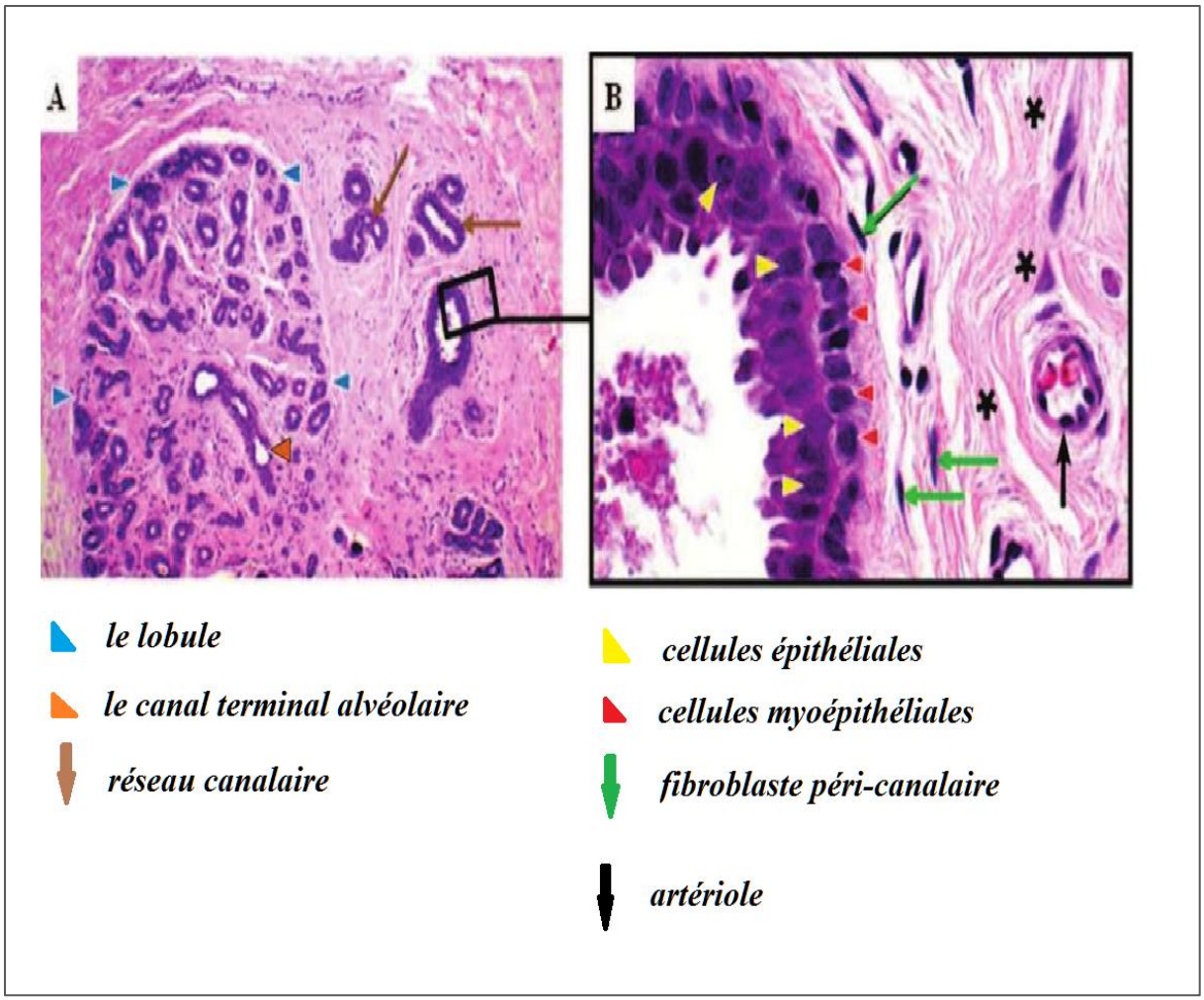


Figure 4: Histologie de la grande mammaire (Elisa, 2013).

I.2.2 **Processus de cancérogénèse**

Comme décrit précédemment, la glande mammaire est un organe en évolution permanente sous l'influence d'hormones et de facteurs de croissance. Ceci en fait un organe à part du point de vue du nombre de cellules en croissance et en différenciation, et donc le rend plus susceptible aux transformations cancéreuses. Un cancer est cliniquement décelable lorsqu'il est constitué de 10 puissance 9 cellules. Toutes les cellules cancéreuses (cellule-filles) sont issues d'une seule cellule devenue cancéreuse ou transformée (cellule-mère), c'est-à-dire qui a échappé aux mécanismes de contrôle de la division cellulaire et par conséquent, se multiple de façon anarchique par expansion clonale. Le processus de cancérogénèse est long et comporte quatre phases : l'initiation, la promotion, la progression et l'invasion **(Furuta et *al.*, 2011)**(Figure 5).

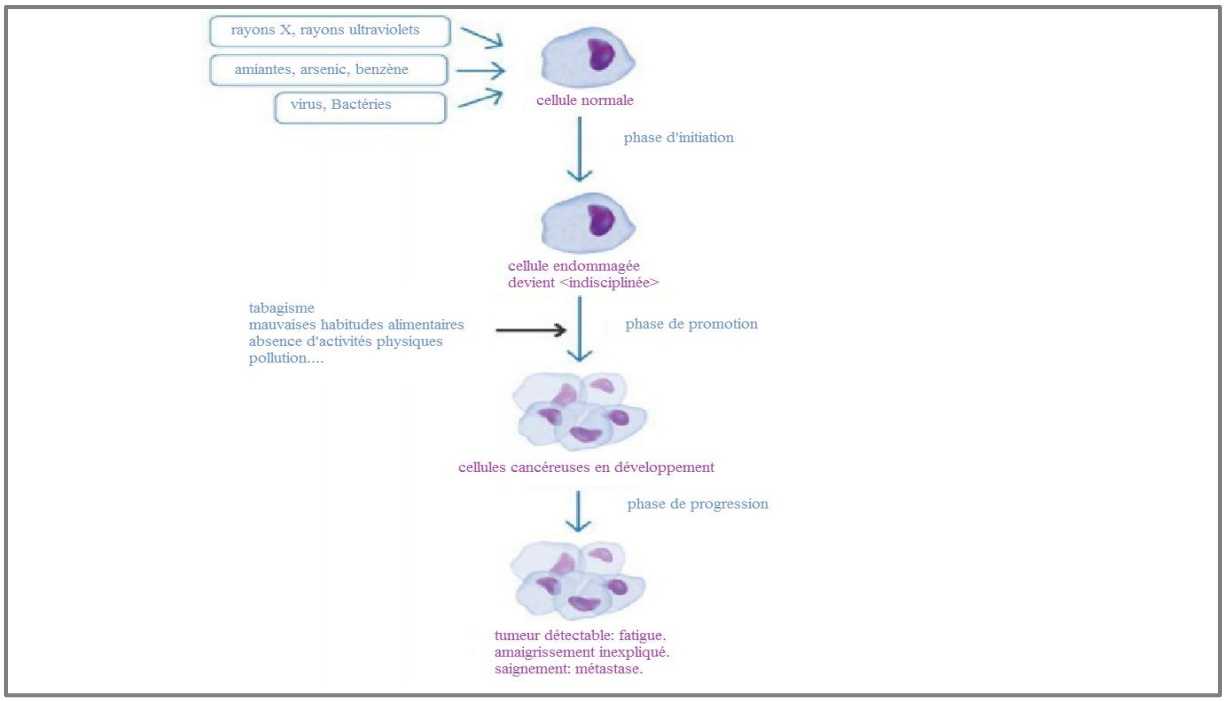


Figure 5: Différentes phases de la cancérogénèse.

I.3 Classification du cancer du sein

I.3.1 Classification histologique

Le processus de tumorogenèse repose sur l'acquisition progressive d'anomalies génétiques et épigénétiques qui confèreraient un avantage sélectif de prolifération et de survie des cellules tumorales. Des études histopathologiques ont ainsi permis de classer le cancer du sein en des catégories distinctes allant des lésions précancéreuses à l'invasion tumorale **(Slim, 2018)** (Figure 6).

I.3.1.1 Dysplasies

Elles sont souvent appelées tumeurs bénignes **(Slim, 2018)** (Figure 6A).

I.3.1.2 Hyperplasies atypiques

Elles se distinguent des dysplasies par des changements cytologiques et un accroissement marqué du nombre des cellules **(Slim, 2018)**.

Le type de cancer du sein est déterminé par les cellules spécifiques affectées dans le sein. La plupart des cancers du sein sont des carcinomes. Les carcinomes sont des tumeurs qui commencent dans les cellules épithéliales qui tapissent les organes et les tissus dans tout le corps **(Malhotra, 2010)**.

I.3.1.3 **Carcinomes in situ**

Les carcinomes in situ correspondent à une prolifération de cellules malignes sans rupture de la membrane basale et ne comportent, théoriquement, pas de risque d'envahissement ganglionnaire (Figure 6B) **(Ganier, 2017)**.

- **Les carcinomes canalaires in situ (CCIS)**

Ils sont les plus fréquents, représentant 15 à 20% des cancers du sein **(Ganier, 2017)**. La prolifération intéresse les canaux de petit, moyen et grand calibre **(Baldi et *al*., 2008)**.

- **Les carcinomes lobulaires in situ (CLIS)**

Ces derniers sont rares et actuellement considérés comme des facteurs de risque de développer un cancer infiltrant dont la fréquence de survenue est estimée entre 20 et 30% avec cependant une apparition tardive dans les 10 à 25 ans suivant le diagnostic **(Ganier, 2017)**.

I.3.1.4 **Carcinomes infiltrants**

Dans ce cas, la prolifération tumorale dépasse la membrane basale. Les ganglions les plus souvent atteints par les cellules cancéreuses se trouvent sous les bras, au niveau des aisselles (ganglions axillaires). (Figure 6C). 21 types histologiques de carcinomes infiltrants sont décrits par l'OMS 2012 **(Ganier, 2017)**. (Annexe II)

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

Il s'agit de la forme la plus fréquente de cancers du sein, représentant plus de 70% des carcinomes infiltrants. Ces tumeurs commencent à partir des cellules épithéliales du système canalaire et elles traversent la membrane basale et envahissent le stroma et le tissu adipeux. Le terme de type non spécifique correspond au faite que ces tumeurs ne présentent pas des caractéristiques morphologiques suffisantes pour les classer dans une autre catégorie **(Ganier, 2017)**.

- **Carcinome lobulaire infiltrant**

Il représente 10% des cancers du sein infiltrants. Il prend naissance dans les lobules mais traverse les glandes pour se propager aux tissus mammaires voisins et parfois aux ganglions lymphatiques ou d'autres parties du corps **(Ganier, 2017)**.

Suite à l'invasion en phase locale, les cellules cancéreuses sont capables d'aller se disséminer à distance du foyer tumoral initial pour aller former des foyers secondaires (métastase). (Figure 6D).

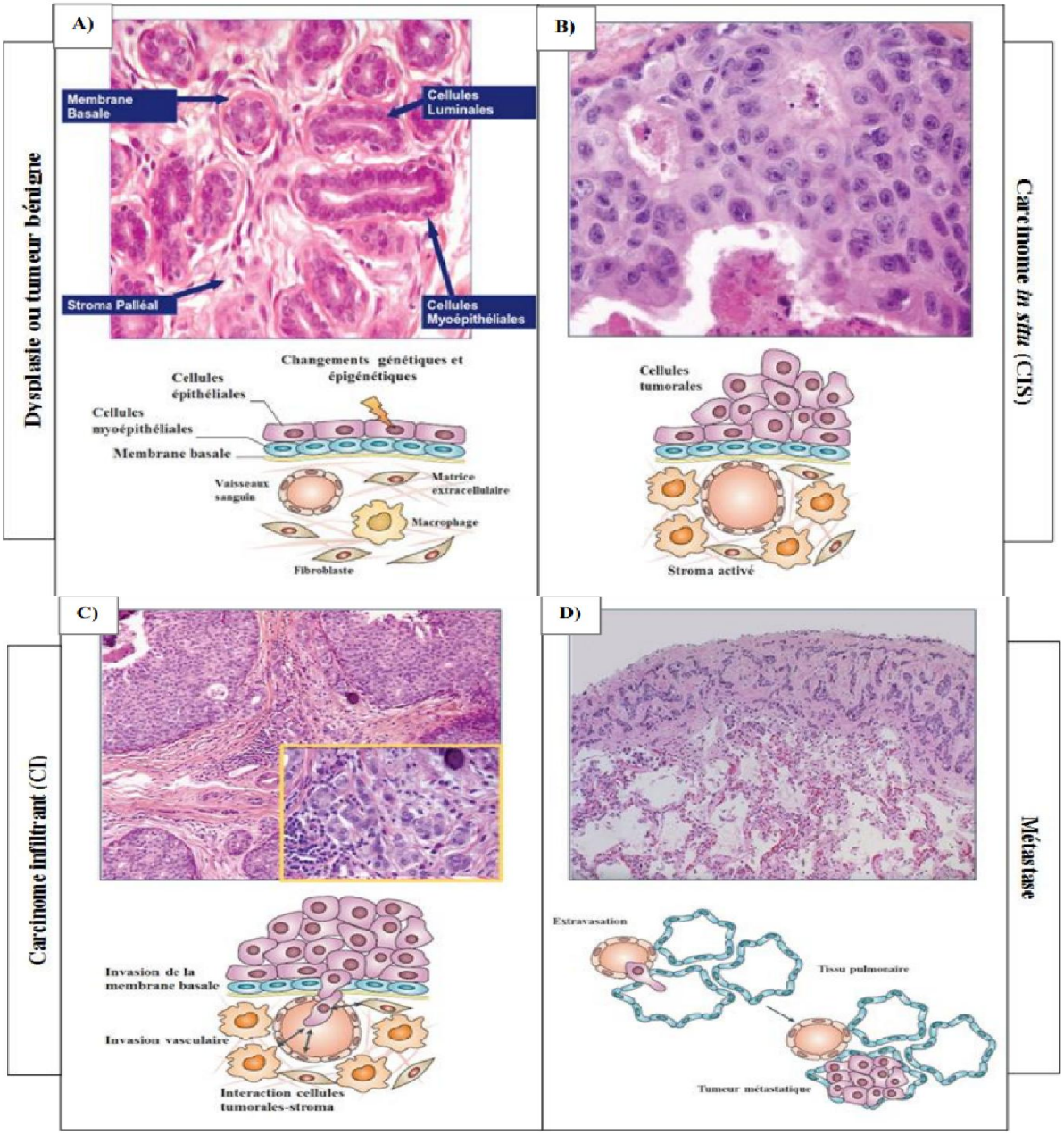


Figure 6: Les différentes catégories du cancer du sein (Slim, 2018).

I.3.1.5 **Autre tumeurs malignes**

Il existe également d'autres types de cancers du sein, moins courants, tels que les sarcomes, les phyllodes, la maladie de Paget et les angiosarcomes, qui commencent dans les cellules du muscle, de la graisse ou du tissu conjonctif. Elles représentent moins de 1% de toutes les tumeurs malignes du sein, comportant les sarcomes phyllodes, les sarcomes mésenchymateux, les angiosacromes, les lymphomes malins non hodgkiniens primitifs du sein **(Mombelli, 2014)**.

I.3.2 **Classification moléculaire**

La première taxonomie moléculaire des cancers du sein **(Perou et *al*., 2000)**, en utilisant cette liste de gènes pour réaliser un clustering hiérarchique, il a permis de classer la population en cinq sous types moléculaires: Luminal A, Luminal B, HER2 surexprimé, Normal-Like et Basal-like **(Naderi et *al*., 2007)**.

I.3.2.1 **Sous-type luminal A**

Le Luminal-A est le sous-type le plus courant et représente 50% à 60% de tous les cancers du sein. Ces tumeurs ont souvent un faible grade histologique, un faible degré pléomorphisme nucléaire, faible activité mitotique et des types histologiques particuliers (c'est-à-dire des formes tubulaires, invasives, mucineux et lobulaires) avec un bon pronostic. Par immunohistochimie le sous-type Luminal A est défini par la forte expression des récepteurs hormonaux (RE^+ et / ou RP^+) avec l'absence de surexpression de l'$HER2^-$ et un faible indice de prolifération Ki67 **(Carey et *al*., 2006)**.

I.3.2.2 **Sous-type luminal B**

Les tumeurs Luminal B comprennent 15% à 20% des cancers du sein et ils ont un phénotype plus agressif, un grade histologique et un indice prolifératif plus élevés **(Creighton et *al*., 2012)**. Il s'agit des tumeurs de mauvais pronostic; Ce sous-type présente un taux de récidive plus élevé et une survie plus faible par rapport au sous type luminal A **(Ellis et *al*., 2008)**. Ces tumeurs sont caractérisées par un faible niveau d'expression des récepteurs hormonaux (RE^+ et/ou RP^+), un Ki67 plus élevé (supérieur à 14% ou 20% selon le seuil utilisé) et l'absence de la surexpression de l'HER2. Elles ont une fréquence plus élevée de mutation P53 **(Neophytou et *al*., 2018)**.

I.3.2.3 **Sous-type HER2 surexprimé**

Ce sous-type de tumeurs identifié par analyse génomique présente une amplification de l'oncogène *ERBB2* **(Moasser et *al*., 2007)**. Ces tumeurs représentent 15 à 20% des cancers du sein. Elles présentent des caractéristiques agressives avec une survie sans récidive diminuée, un risque de récurrence élevé et un risque accru de métastase cérébrales **(Gutierrez et *al*., 2011)**. Ces tumeurs expriment les récepteurs hormonaux (RH^+) dans 30 à 40% des cas et sont appelées dans ce cas luminal B/ HER2. Les tumeurs luminal B/ HER2 sont souvent classées dans le sous type luminal B **(Dufour, 2016)**.

I.3.2.4 **Sous-type normal-Like**

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

I.3.2.5 **Sous-type Basal-Like**

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

I.4 Epidémiologie

I.4.1 Incidence, mortalité et évolution

Les cancers du sein et du poumon chez la femme, sont les principaux cancers dans le monde en termes de nombre de nouveaux cas. Le nombre de diagnostics de chacun de ces cancers est estimé d'environ 2,1 millions, qui représentent environ 11,6 % du fardeau total de l'incidence du cancer **(OMS, 2018)**.

Chez les femmes, les taux d'incidence du cancer du sein dépassent de loin ceux des autres cancers, tant dans les pays développés que dans les pays en développement **(OMS, 2018)**.

Le cancer du sein chez la femme vient au cinquième rang des causes de décès (627 000 décès, ou 6,6 % du total). Il est le cancer le plus souvent diagnostiqué chez les femmes (24,2 %, soit environ un sur quatre des nouveaux cas de cancer diagnostiqués chez les femmes dans le monde). Il est également la principale cause de décès par cancer chez les femmes (15,0 %) **(OMS, 2018)**.

En Algérie, le cancer du sein est considéré comme étant le premier cancer de la femme, et même la première cause de mortalité par cancer avec 11847 nouveaux cas enregistrés annuellement, 3367 décès, et un taux d'incidence standardisée estimée à

55,6/100 00 femmes et une mortalité de 16,2/100 00 femmes **(CIRC, 2018)** (Tableau 1) (Figure 7).

Tableau 1: Tendances du cancer du sein chez les femmes Alger 2008 – 2017 (INSP, 2019).

Année	sein
2008	62.4
2009	84.3
2010	65.3
2011	70.7
1212	70.2
2013	69
2014	75.7
2015	79.9
2016	79.7
2017	88.4

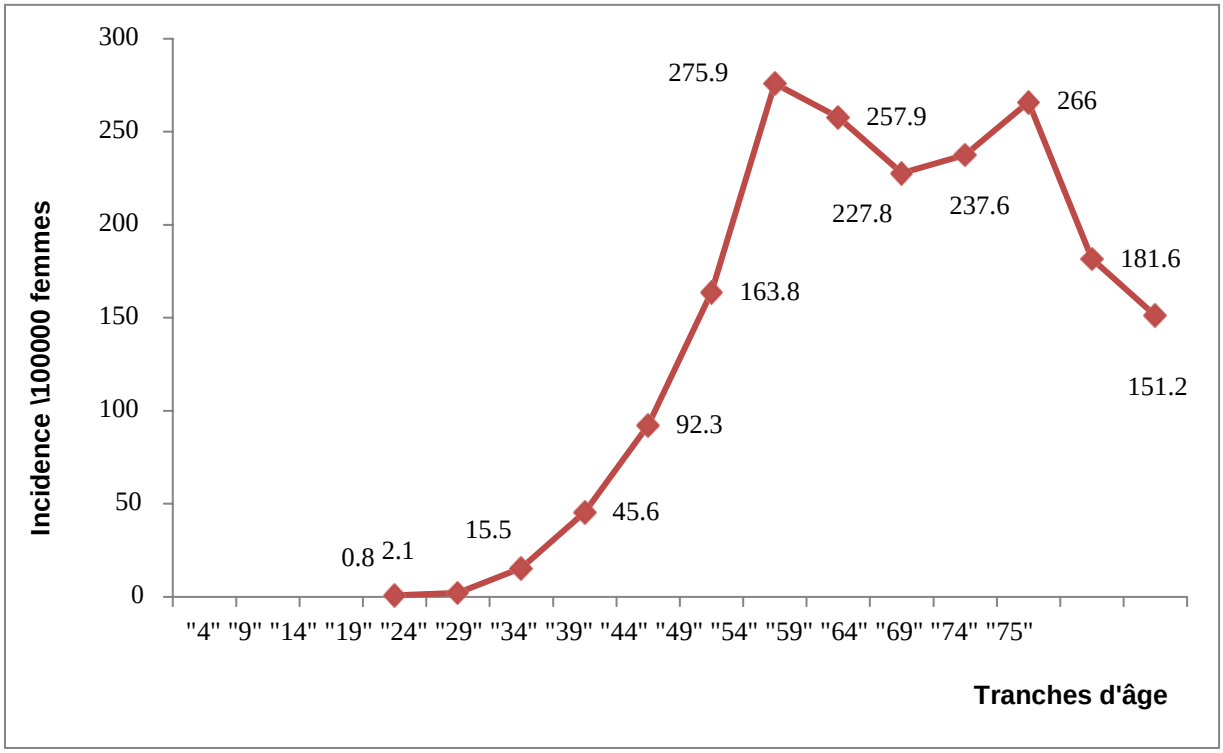


Figure 7: Répartition des incidences du cancer du sein féminin par tranches d'âges chez les femmes -Alger 2017 (INSP, 2019).

I.4.2 Facteurs de risque

Le cancer du sein est une maladie multifactorielle. Cela signifie que plusieurs facteurs peuvent influer sur le risque de survenue de cette maladie. A l'heure actuelle, les cancers sont de mieux en mieux connues, cependant, une personne qui possède une ou plusieurs facteurs, peut ne jamais développer un cancer. Inversement, il est possible qu'une personne n'ayant aucun facteur de risque soit atteinte d'un cancer **(lopez, 2019)**.

I.4.2.1 **Facteurs hormonaux endogènes**

- **Age précoce des premières menstruations**

L'âge à la puberté détermine le moment où les ovaires commencent à produire les estrogènes. Une puberté plus précoce permet l'exposition précoce et prolongée à l'imprégnation hormonale qui existe durant la période d'activité des ovaires. Cette exposition est considérable lorsque les cycles menstruels sont réguliers **(Nkondjock et Ghadirian, 2005)**. Ainsi la puberté plus précoce avant l'âge de 12 ans **(Lakshmi et *al*., 2012)**, expose une femme aux estrogènes pendant une plus longue durée au cours de sa vie et l'augmentation correspondante du risque de cancer du sein est estimée à 3% par année en moins à la puberté **(Clavel-Chapelon, 2002)**.

- **Ménopause tardive**

Un âge tardif à la ménopause est également un facteur de risque reconnu du cancer du sein **(Nkondjock et Ghadirian, 2005)**. Il est associé à une augmentation du risque de cancer de 3% par année supplémentaire **(Clavel-Chapelon, 2002)**. La survenue de la ménopause après 50 ans constitue un risque accru de cancer du sein; le fondement biologique s'explique par l'exposition précoce et prolongée aux hormones **(Clavel-Chapelon, 2002).**

I.4.2.2 **Facteurs hormonaux exogènes**

- **Contraceptifs oraux**

Les contraceptifs oraux qui contiennent de l'œstrogène et de la progestérone font légèrement augmenter le risque de cancer du sein, en particulier chez les femmes qui ont fait usage d'un contraceptif oral pendant 10 ans ou plus. La hausse du risque disparaît une fois que la femme a cessé de prendre des contraceptifs oraux **(SCC, 2020**). Le risque de cancer du sein est augmenté d'environ 25 % chez les femmes utilisant couramment les contraceptifs oraux **(Nkondjock et Ghadirian, 2005)**. Le risque relatif atteint jusqu'à 38% chez les femmes utilisant une contraception hormonale pendant plus de 10 ans **(Moffata, 2019)**.

- **Traitement hormonal substitutif**

Le traitement hormonal substitutif (TSH) de la ménopause se compose d'une association d'estrogènes et de progestérone ou de progestatifs chez les femmes ayant un

utérus (THS combiné), ou d'estrogènes seuls en l'absence d'utérus **(Gompel, 2019)**. Le THS de la ménopause est prescrit pour pallier la diminution du niveau des hormones ovariennes circulantes. Les femmes sous THS présentent un risque augmenté de cancer du sein, si on les compare aux femmes qui ne l'ont jamais utilisé **(Nkondjock et Ghadirian, 2005)**.

I.4.2.3 **Facteurs liés à la reproduction**

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

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

- **Allaitement**

L'allaitement maternel possède un effet protecteur expliqué par le degré de différenciation cellulaire retrouvé chez les femmes allaitantes. Les femmes qui ont allaité pendant une durée totale d'au moins 25 mois présentent un risque réduit de 33 %, par rapport à celles qui n'ont jamais allaité. Une diminution significative du risque de cancer du sein de plus de 4,3 % a été rapportée pour chaque période d'allaitement de 12 mois. L'effet protecteur de l'allaitement sur le risque de cancer du sein semble plus important chez les femmes jeunes que chez les femmes plus âgées **(Lancet, 2002)**.

I.4.2.4 **Facteurs génétiques**

- **Antécédents personnels**

Après un cancer à un sein, une femme présente 4 à 5 fois plus de risque de développer une tumeur au niveau de l'autre sein par rapport aux femmes sans antécédent. En moyenne, cela concerne 15 % des femmes traitées pour un cancer du sein. Dans une moindre mesure et essentiellement dans un contexte de cancers familiaux, d'autres types de cancers (ovaire, utérus, côlon) peuvent aussi augmenter le risque **(Espié, 2013)**.

- **Antécédents familiaux et mutations génétiques**

Les femmes avec des antécédents familiaux de cancer du sein (que ce soit dans la branche maternelle ou paternelle) ont un risque accru d'être atteintes. Un facteur familial

est retrouvé chez environ 10 à 15% des patientes mais la transmission d'un gène muté n'est identifiée que dans la moitié de ces cas familiaux. Actuellement, deux gènes principaux ont été identifiés : les gènes BRCA1 et BRCA2 **(Geffroy, 2010)**.

I.4.2.5 **Facteurs sanitaires**

- **Densité mammographique**

Le risque de cancer du sein augmente avec le niveau de densité des tissus mammaires en mammographie, avec un risque multiplié par cinq chez les femmes avec une densité mammaire importante. Cette augmentation de risque est indépendante de l'âge et de l'effet des autres facteurs de risque **(Dialla, 2014)**.

- **Maladies bénignes du sein**

Les maladies bénignes du sein constituent un facteur de risque de cancer du sein. Sur le plan histologique, il existe des lésions prolifératives et des lésions non prolifératives avec ou sans atypie.

Les lésions non prolifératives ne sont généralement pas associées à un risque important 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 **(Bahloul, 2018)**.

I.4.2.6 **Facteurs liée aux habitudes de vie et nutrition**

- **Alimentation**

Plusieurs études ont été menées pour étudier le lien entre l'alimentation et le risque de survenue du cancer du sein **(Catsburg et *al.*, 2015)**. Il s'avère principalement qu'une alimentation riche en graisse, en viandes rouges et/ou transformées et pauvre en légumes serait associée à un risque augmenté de cancer du sein **(Bahloul, 2018)**.

- **Activité physique**

L'activité physique peut diminuer le risque de survenue du cancer du sein de 25 à 30% et peut ainsi être définie comme une action préventive. D'ailleurs, le Plan Cancer 2014-2019, recommande de pratiquer une activité physique à tout âge pour réduire le risque de survenue du cancer **(Plan cancer 2014-2019, 2018)**.

- **Stress**

De nombreuses recherches ont tenté de désigner le stress comme facteur déclenchant ou aggravant du cancer. Dans l'ensemble, les études donnent des résultats

controversés, et ne permettent pas d'établir de lien de causalité entre stress et cancer. **(Stress et cancer, 2016)**.

- **Cigarette**

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

- **Alcool**

La consommation d'alcool provoque une augmentation des hormones dans le sérum et une production accrue de facteurs de croissance IGF (insulin-like growth factor). Les IGF agissent comme des mitogènes, inhibant l'apoptose et interagissant avec les œstrogènes augmentant ainsi le risque de cancer du sein, surtout avant la ménopause **(Yu, 1998)**.

- **Obésité et prise de poids**

Un indice de masse corporelle (IMC) élevé est associé à une augmentation du risque de cancer du sein après la ménopause, que ce soit pour le surpoids ou l'obésité, mais à une diminution du risque de cancer du sein avant la ménopause, que ce soit pour le surpoids ou l'obésité **(Béatrice, 2019).** Elle augmente le risque de cancer du sein d'environ 50 % chez les femmes ménopausées, probablement en raison de l'augmentation des concentrations sériques d'œstradiol libre **(Bahloul, 2018).** Le risque de cancer du sein est 2 à 3 fois plus élevé chez les femmes ménopausées présentant un indice de masse corporelle (IMC) élevé (> 30), comparativement aux femmes présentant un IMC plus faible (< 25) **(Lahmann et *al*., 2004)**.

I.4.2.7 **Facteurs sociobiologique**

- **Age**

L'incidence du cancer du sein augmente avec l'âge avec près de 80% des cancers du sein qui surviennent chez les personnes de plus de 50 ans et un âge moyen au diagnostic de 63 ans. (ECIS ; INCa, 2016) Bien que plus rare, le cancer du sein peut également survenir chez des patientes plus jeunes (moins de 45 ans) et représente 12 à 20% des cas **(Liebens et *al*., 2008)**.

- **Sexe**

Le fait d'être une femme augmente considérablement le risque de survenu du cancer du sein. En effet, moins 1% des cancers du sein concerne les hommes. Ceci est dû

au fait que les femmes développent une glande mammaire et sont plus exposées aux hormones (notamment aux œstrogènes) que les hommes **(Globocan, 2012)**

I.4.2.8 **Facteurs environnementaux**

- **Radiation ionisent**

Une augmentation du risque du cancer du sein est mentionnée chez les femmes qui ont dû subir des examens diagnostiques thoraciques répétés durant l'enfance et l'adolescence même pour de faibles doses. Le risque de cancer du sein secondaire est augmenté chez les patientes ayant été traitées par radiothérapie pour une maladie de hodgkin **(Bruno, 2011).** Le sein est en effet un des organes du corps humain les plus radio sensibles **(Badid, 2012).**

- **Travail de nuit**

L'exposition professionnelle au travail de nuit, fixe ou posté, entraînant des perturbations de l'horloge biologique et des rythmes circadiens, a été associée à un risque accru d'incidence de cancer du sein chez les femmes **(Caetano, 2018).**

- **Exposition a des produits cancérogènes**

Plus de 200 composés chimiques sont reconnus comme cancérogènes mammaires, chez l'animal **(Ruthann et *al*., 2007).**

II. Facteurs pronostiques et prédictifs du cancer du sein

Plusieurs critères clinico-pathologiques sont utilisés pour déterminer si un cancer du sein est à priori de bon ou de mauvais pronostic, et déterminer si un traitement complémentaire systémique doit être administré (chimiothérapie, hormonothérapie), afin de diminuer le risque de récidive et de décès **(Lahaye, 2015).**

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

II.1 **Facteurs cliniques**

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

L'âge est considéré, quant à lui, comme le facteur de risque le plus important chez la femme puisque l'incidence de la maladie augmenterait de manière exponentielle avec l'âge jusqu'à la ménopause et ralentirait par la suite **(Slim, 2018).** Un âge supérieur à 40

ans est associé à des taux de rechute et de mortalité plus élevés que ceux rapportés en population générale. En effet, les cancers du sein survenant chez des femmes très jeunes correspondent le plus souvent à des formes avancées au diagnostic et agressives **(Lahaye, 2015)**.

Une enquête menée en Iran en 2013, auprès de 2750 patientes atteintes d'un cancer du sein a montré que le nombre de patientes présentant un $HER2^{+}$ en période de ménopause (46-55 ans) était plus élevé que celui des patientes plus âgées **(Aalipour E, 2016)**.

II.2 Facteurs histopathologiques

II.2.1 Statut des ganglions lymphatiques (envahissements ganglionnaires) *(valeur pronostique)*

Le facteur pronostique le plus important du cancer du sein est la présence du cancer dans les ganglions axillaires. 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).

Le nombre de ganglions lymphatiques positifs est également un facteur pronostique important. Plus le nombre de ganglions positifs est élevé, plus le risque de récidive l'est aussi. Le risque de récidive est le plus élevé lorsque 4 ganglions ou plus sont positifs **(Aude, 2016)**.

II.2.2 Taille histologique *(valeur pronostique)*

La taille de la tumeur au sein est le deuxième plus important facteur pronostique du cancer du sein **(Aude, 2016)**. Le risque métastasique croit de façon linéaire avec elle. Plus la taille tumorale est importante, plus le pronostic est défavorable **(Lecomte, 2009)**.

II.2.3 La réponse pathologique complète *(valeur pronostique)*

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

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

Une pCR après une CTNA est associée à un risque de récurrence significativement inférieur et à une survie globale plus élevée chez les patientes atteintes d'un cancer du sein selon une méta-analyse des données de 52 essais cliniques **(Ninane, 2019).**

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

Actuellement le grade le plus utilisé est celui de Scarff-Bloom et Richardson (SBR) qui est révisé par Elston et Ellis en 1991. Le grade SBR est basé sur la somme de trois scores, déterminés à partir de 3 caractéristiques histologiques indépendantes : la pauvreté en structures glandulaires bien définies, irrégularité des noyaux et richesse des noyaux (Annexe III).

Le score total permet ainsi de séparer les tumeurs en 3 catégories : grade I pour les tumeurs très différenciées, grade II pour les tumeurs moyennement différenciées et grade III pour les tumeurs faiblement différenciées. Ce grade est utilisé pour tous les carcinomes infiltrant. On trouve que 50 à 60% des tumeurs sont classées dans le grade II ; or, ce grade regroupe à la fois des patientes qui évoluent très favorablement et d'autres qui évoluent très défavorablement **(Bahloul, 2018)**.

Le Doussal et al en 1970, ont créé un grade SBR modifié, le MSBR. Ce grade comprend 5 subdivisions basées sur le pléomorphisme nucléaire et l'index mitotique. Les cinq grades sont eux-mêmes subdivisés en deux groupes pronostiques : un groupe à faible risque métastatique, regroupant les grades MSBR 1, 2 et 3, et un groupe à haut risque métastatique (2 fois plus de risque que dans le premier groupe), regroupant les grades MSBR 4 et 5 **(Mombelli, 2014)**.

Quel que soit le système d'évaluation du grade histologique utilisé, il constitue un facteur pronostique important et indépendant pour le risque métastatique et la survie des patientes. Plusieurs études ont montré que la survie globale et la survie sans rechute sont meilleures chez des patientes présentant une tumeur très différenciée (grade I) comparé à des patientes présentant une tumeur moyennement (grade II) ou peu différenciée (grade III), et ce en situation adjuvante comme en néoadjuvante **(Bahloul, 2018)**.

II.2.4.1 **Index mitotique** *(valeur prédictive et pronostique)*

L'index mitotique (la prolifération tumoral) correspond au nombre de mitoses par mm^2 au fort grossissement 400x. Il convient de choisir la zone la plus mitotique qui se trouve le plus fréquemment en périphérie de la tumeur **(Alt, 2013)**.

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

II.2.5 **Type histologique** *(valeur prédictive et pronostique)*

Le type histologique est un facteur pronostic important pour le cancer du sein. Certains types particuliers de carcinomes mammaires, tubulaire et mucoide, comportent un meilleur pronostic que les formes les plus fréquentes, canalaire et lobulaire **(Stevens et lowe, 1997)**.

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

II.2.6 **Présence d'emboles (invasion lymphatique)** *(valeur pronostique)*

La présence d'emboles (vasculaires ou lymphatiques) est de mauvais pronostic .Les cellules tumorales se fixent a la paroi des capillaires à faible flux sanguin, et forment des agrégats ou emboles cellulaires **(Hassani et *al*., 2009)** La présence, à la fois des emboles vasculaires et d'un envahissement ganglionnaire, confère un plus mauvais pronostic qu'en présence d'un seul de ces 2 facteurs (Figure 8) **(Lahaye, 2015)**.

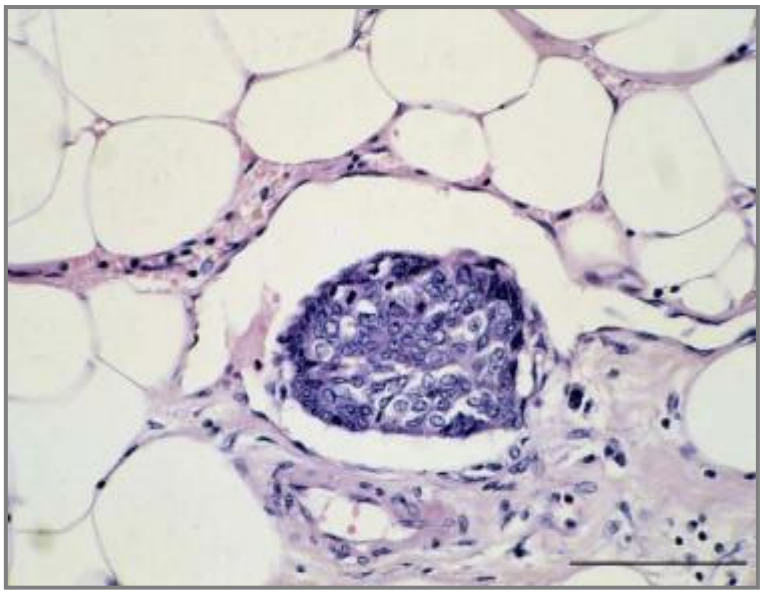


Figure 8: Embole lymphatique (coloration hématoxyline-éosine, barre=200µm) (Christine, 2010).

II.3 Biomarqueurs d'intérêt thérapeutique

Les bio-marqueurs sont des molécules présentes à l'intérieur ou à la surface des cellules tumorales, il peut s'agir de protéines ou de gènes. La découverte de nouvelles techniques génomiques et protéomiques ont permis une meilleure caractérisation de la biologie du cancer.

Selon la 12ème conférence internationale sur le cancer du sein de St Gallen, différents sous-types moléculaires de cancer du sein sont décrits sur la base de 4 bio-marqueurs, désormais détectés par techniques immuno-histo-chimique (IHC): RE, RP, HER2 et Ki67. Ces bio- marqueurs nous renseignent sur le pronostic et donc le choix de thérapies spécifiques **(Bahloul, 2018).**

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

L'œstrogène et la progestérone sont des hormones sécrétées de manière physiologique par les ovaires. Elles interviennent dans le développement des caractères sexuels féminins et notamment dans la croissance des seins. En situation pathologique, les cellules cancéreuses du sein peuvent conserver les récepteurs hormonaux (RH); les hormones participent alors au développement tumoral et à sa progression (cancers hormonodépendants). **(Balaton et *al.*, 1999)** Les cancers du sein hormonodépendants sont associés à un meilleur pronostic comparativement aux tumeurs n'exprimant pas de RH, et l'indication d'une hormonothérapie dépend du statut hormonal de la tumeur (EBCTCG) 2005, 2011). Environ 70 à 80% des tumeurs du sein sont hormono-

dépendantes (Sonoo, 2010). Chez les patientes ayant une tumeur RE^+, le bénéfice du traitement par tamoxifène administré pendant 5 années en adjuvant est largement démontré et reconnu. Le tamoxifène se fixe sur le RE et bloque la voie de signalisation œstrogène / RE et donc la prolifération des cellules tumorales **(Lahaye, 2015).**

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

Pour évaluer les récepteurs hormonaux par immunohistochimie, le score d'Allred est utilisé. Ce score est obtenu en ajoutant la note de l'intensité du marquage (0 à 3) à celle du pourcentage de cellules marquées (1 à 5). Le total varie de 0 (absence de marquage) à 8 (marquage intense de plus de 2 tiers de cellules tumorales). Le seuil de positivité est défini à 3 (marquage faible de 1 à 10 % des cellules tumorales) **(Guinebretière, 2012)** (Figure 9) (Annexe IV)

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

Le HER2 est un facteur pronostic et prédictif important dans le cancer du sein **(shah et chen 2011),** est une glycoprotéine transmembranaire de type tyrosine kinase, stimulé par le facteur de croissance épidermique (EGF). Il appartient à la famille des récepteurs du facteur de croissance épidermique, et il est codé par le gène c-erbB2 (HER2/neu) localisé en 17q21**(Bronchud et *al*., 2000).**

Ces récepteurs membranaires sont inactifs lorsqu'ils sont sous forme de monomère. La liaison ligand-récepteur va activer le récepteur et entrainer sa dimérisation (homo ou hétéro-dimères) pour ensuite déclencher son activité tyrosine kinase. Ainsi, s'ensuit tout une cascade de signalisations cellulaires contrôlant les phénomènes de croissance cellulaire et de développement tissulaire, mais aussi les processus de division, de différenciation, de motilité, d'adhérence cellulaire, d'angiogenèse et de survie **(Jahanmohan, 2019).**

La protéine HER2 est située à la surface des cellules mammaires et intervient donc dans la croissance du sein. Dans certains cas de cancer du sein, la protéine HER2 est surexprimée à la surface des cellules cancéreuses, on parle alors de tumeurs HER2 positives. Cette surexpression peut être due, soit à une amplification d'ERBB2 résultant de mutations, soit à une modification de l'activité transcriptionnelle. Ainsi, la protéine HER2 se trouve surexprimée dans 20 à 30% des cancers du sein ce qui induit une

croissance cellulaire plus importante et donc une agressivité tumorale plus élevée **(Ross et, Fletcher 1998)**

En ce qui concerne la valeur prédictive du statut HER2, il s'avère que les tumeurs HER2 positives sont susceptibles de bénéficier d'une thérapie ciblée anti-HER2 tel que le trastuzumab, permettant le blocage du récepteur et par conséquent des étapes qui s'en suivent **(Guiu et *al.*, 2013).** La détermination du statut HER2 se fait selon les recommandations de l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) grâce à l'utilisation des techniques d'immunohistochimie (IHC) et/ou d'hybridation in situ en fluorescence (FISH). Trois statuts HER2 peuvent être définis en fonction du pourcentage de cellules marquées (IHC) et/ou du nombre de copies du gène ERBB2 (FISH) : négatif, équivoque et positif (Figure 9) (Annexe V) **(Wolff et *al*, 2013).** Depuis 2018, la dernière mise à jour des recommandations ne définit plus que 2 catégories : statut HER2 négatif ou statut HER2 positif selon le score obtenu **(Wolff, 2018).**

II.3.3 **Antigène Ki67** *(valeur prédictive et pronostique)*

L'antigène Ki67, est une protéine nucléaire présente pendant toutes les phases actives du cycle cellulaire, mais absent dans la phase (G0). Il s'agit donc d'un marqueur de la prolifération des cellules tumorales dont le dosage se fait par des techniques d'immunohistochimie. L'index de marquage du Ki67 correspond au pourcentage de cellules marquées par l'anticorps MIB-1 (Figure 9). Plusieurs études ont notamment mis en évidence les valeurs pronostique et prédictive du Ki67, ce qui permet à la fois d'orienter la décision thérapeutique mais également de prédire la réponse à certains traitements et le risque de rechute. En règle générale, un Ki67 inférieur à 10% est synonyme d'une prolifération faible. Cette dernière est associée à un pronostic favorable, mais la réponse à la chimiothérapie s'avère être moins importante. A l'inverse, un Ki67 supérieur à 30% est synonyme d'une prolifération élevée, associée à un mauvais pronostic, mais la réponse à la chimiothérapie s'avère être meilleure **(Luporsi et *al.*, 2012).**

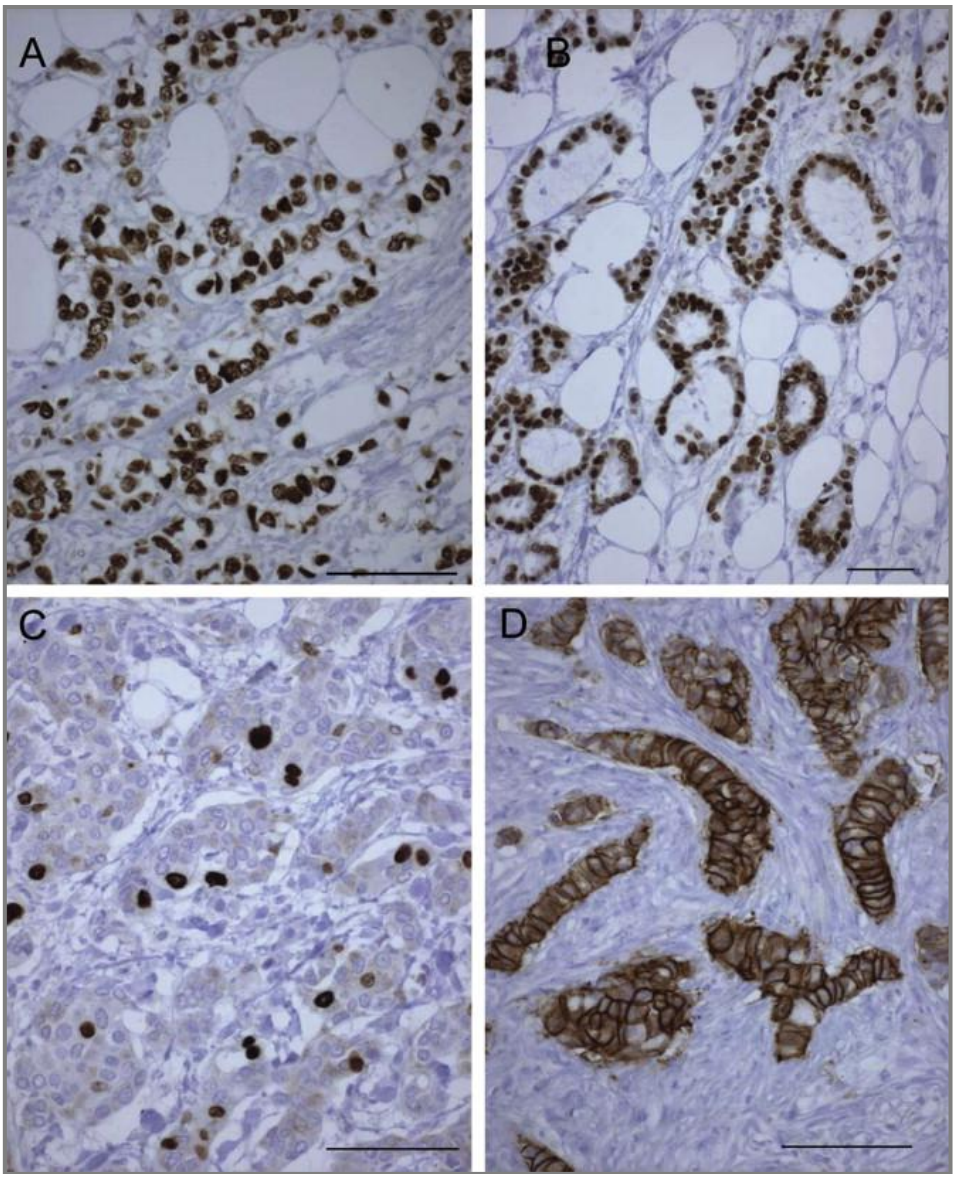


Figure 9: Immunomarquage des récepteurs aux estrogènes (A), du récepteur de la progestérone (B), du Ki67 (C) et du HER2 (D) de carcinomes mammaires différents (coloration hématoxyline-éosine, barre=200µm) (Christine, 2010).

II.3.4 **Autres marqueurs pronostiques**

II.3.4.1 **Marqueurs de la prolifération cellulaire**

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

- **Cycline D1**

Il est un facteur de non-contrôle du cycle cellulaire lié à la progression tumorale **(Martin, 2005).** Il constitue un facteur de mauvais pronostic. De plus, la surexpression de la cycline D1 est prédictive d'une faible réponse aux traitements à base d'anti-œstrogènes **(Albert, 2011).**

II.3.4.2 **Marqueurs de l'apoptose**

- **P53**

L'activation de la p53 normale conduit à l'arrêt du cycle cellulaire dans G1 et à l'induction de la réparation de l'ADN. Si la réparation de l'ADN échoue, p53 favorise l'apoptose. Dans les cellules présentant une perte ou une mutation de p53, les dommages à l'ADN ne sont pas réparés, les mutations deviennent fixes dans les cellules de division et les cellules se transforment en une transformation maligne. Le gène p53 est situé au chromosome 17 p13.1 **(Laguens, 2006).** La TP53 mutée produit une protéine de demi-vie prolongée, dépourvue de conformation native et incapable d'exercer ses activités normales. Près de 50 % de toutes les tumeurs humaines possèdent des mutations de ce gène. Près d'un tiers des cancers du sein ont des mutations de p53, il est également corrélé avec une différenciation nucléaire élevée, une aneuploïdie, un cycle cellulaire accru, HER-2-positif et ER-négatif **(Aalipour, 2016).**

- **Bcl-2**

Des études récentes ont suggéré que la protéine anti apoptotique Bcl-2 (B-Cell Lymphoma Protein-2) est un marqueur pronostique fiable **(Eom Y H, 2016)**. La surexpression de Bcl-2 semble corrélée à une meilleure réponse au traitement par hormonothérapie pour les tumeurs RH^+, en revanche il n'est pas encore prouvé que cette surexpression soit prédictive de la réponse à la chimiothérapie **(Mombelli, 2014).**

- **BRCA-1 et BRCA-2**

Ces deux gènes ont essentiellement pour rôle de réguler le cycle cellulaire et de réparer les anomalies au niveau de l'ADN. Cependant, une mutation au niveau de ces gènes entraîne l'apparition d'un cancer du sein. Ces gènes augmentent aussi le risque d'apparition d'un cancer dans le second sein (BRCA1 de 3.8% à 6.4% et BRCA2 de 2.1 à 4.2%) **(Bicar, 2018)**.

- **Gène C-myc**

Il est lié à une courte survie et la récidive précoce de la maladie. Les altérations génétiques de c-myc oncogène jouent un rôle clé dans l'induction et la progression du cancer du sein. Son amplification est liée à un mauvais pronostic non seulement dans le carcinome lobulaire mais aussi dans le carcinome canalaire. Il ne semble pas être associé à d'autres facteurs pronostiques. Lorsque le gène c-myc n'est pas modifié, la présence de la protéine est liée à une faible incidence de métastases dans les ganglions lymphatiques axillaires **(Laguens, 2006).**

II.3.4.3 **Marqueurs de l'invasion tumorale**

- **Cathepsine D**

Dans le cas du cancer du sein, il existe une relation étroite entre des niveaux élevés de protéases et un pronostic défavorable de la maladie. La cathepsine D est une aspartyl protéase lysosomique induite par les œstrogènes et les facteurs de croissance qui peuvent être exprimés dans le carcinome mammaire RE^+ et RE^-. La surexpression du cathepsine D dans le cas du cancer du sein est associée à une récidive et à des métastases (Graciela Laguens, 2006). La cathepsine D est également un constituant normal des cellules stromales et des macrophages **(Fitzgibbons, et *al*., 2000).**

- **Métalloprotéinases (MMP) et leurs inhibiteurs tissulaires (TIMP)**

Elles sont surexprimées dans les tissus tumoraux, et elles sont impliquées dans l'initiation des cancers, l'invasion et les métastatases. Des niveaux élevés de MMP et de TIMP ont été corrélés à un faible pronostic **(Mombelli, 2014).**

- **uPA/PAI-1**

L'activateur du plasminogène urokinase (uPA). est impliqué dans l'invasion du cancer et des métastases. La surexpression de uPA et l'inhibiteur de l'activateur du plasminogene (PAI-1) a toujours été associé à un pronostic défavorable dans le cancer du sein à un stade précoce **(Laguens, 2006).**

II.3.4.4 **Marqueurs de l'angiogénèse**

- **VEGF (vascular endothelial growth factor)**

De nombreuses études ont démontré l'association de niveaux élevés de VEGF, et d'une densité accrue des microvaisseaux avec un mauvais pronostic car il est associé à la récidive **(Mombelli, 2014)**

II.3.4.5 **Marqueurs de l'hypoxie**

- **HIF-1α**

La surexpression de la protéine HIF-1α (Hypoxia inductible factor-1 alpha) est associée à un mauvais pronostic dans les cancers du sein N^- (ganglions axillaires négatifs). De plus cette surexpression contribue à la résistance à la radiothérapie et à la chimiothérapie **(Mombelli, 2014).**

- **CAIX**

L'expression de CAIX (Carbonic anhydrase IX) est également significativement associée à un mauvais pronostic **(Mombelli, 2014).**

II.4 **Tests d'expression génique**

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

II.4.1 **MammaPrint®**

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

II.4.2 **Test Prosigna^{MC} (PAM50)**

Il utilise l'expression de 50 gènes spécifiques plus 5 gènes de référence pour caractériser des sous-groupes du cancer du sein par un score de risque de rechute ROR (risk of recurrence) en utilisant du tissu tumoral inclus en paraffine. A la différence des tests Oncotype DXMC et EndoPredict® qui sont utilisé exclusivement chez les sous types luminaux, le test PAM50 peut être utilisé dans les différents sous-groupes du cancer du sein **(Lopez, 2019).**

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

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

II.4.3 **Oncotype DX^{MC}**

Ce test consiste en une réaction en chaîne par polymérase après transcription inverse (RT-PCR) qui quantifie, à partir d'un tissu tumoral fixé et inclus en paraffine, l'acide ribonucléique messager (ARNm) de 21 gènes (16 gènes spécifiques au cancer et 5 gènes de référence) **(Gosselin, 2016),** pour établir un score de récurrence comme indicateur pronostique. Ce test a été établi spécifiquement pour les patientes RE^+ et N^-, et donc traitées par Tamoxifène, et les classer en 3 groupes : risque faible, intermédiaire ou

élevé **(Mombelli, 2014).** De nombreuses études ont montré que les patientes RE positives avec un RS bas ne bénéficiaient pas de la chimiothérapie mais de l'hormonothérapie, à l'opposé des patientes avec RS élevé, qui bénéficiaient de l'adjonction de la chimiothérapie **(Penault, 2014).**

II.4.4 **EndoPredict®**

Il est indiqué chez les patientes atteintes de cancer du sein RE^+ et $HER2^-$ traitées par une hormonothérapie adjuvante uniquement. Il va permettre de définir la probabilité de récidive à l'aide de deux scores « l'EP risk score » et « l'EPclin risk score » :

- « L'EP risk score » repose sur une signature multigénique comprenant 8 gènes d'intérêt dans le cancer du sein et sur 3 gènes de normalisation. Le score obtenu est compris entre 0 et 15 et le seuil de discrimination permettant de différencier les patientes de faible et haut risque de récidive est de 5.
- Dans un second temps, « l'EPclin risk score » qui prend en compte la signature multigénique à travers « l'EP risk score » mais également la taille de la tumeur et le statut ganglionnaire.

Les patients présentant un :

- « EPclin risk score » < 3,3 sont considérés comme à faible risque de récidive à distance
- « EPclin risk score » > 3,3 sera associé à un haut risque.
- « L'EPclin risk score » ajoute de manière significative des informations pronostiques aux facteurs clinico-pathologiques établis et permet de définir le risque de récidive à 10 ans **(Ganier, 2017)**.

II.5 **Principaux index pronostiques**

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

II.5.1 **Index pronostique de Nottingham**

L'index pronostique de Nottingham (NPI) possède une bonne valeur pronostique, il prend en compte uniquement : la taille de la tumeur, l'état nodal, et le classement

nucléaire (grade de tumeur) **(Bertozzi, 2019).** Le NPI peut être utilisé pour estimer le risque de récidive avec un suivi à court et à long terme **(Ekholm, 2018)** (Annexe VI).

Récemment, une nouvelle version de NPI a été introduite, appelée Nottingham Prognostic Index Plus (NIP+), qui prend également en compte les marqueurs biomoléculaires et soutient ainsi une meilleure prise de décision clinique individualisée **(Bertozzi, 2019).**

II.5.2 **Index RDBN**

Il est décrit par Chollet et al en 2008. La méthode RDBN classe les tumeurs en quatre niveaux de risque et utilise des facteurs pathologiques qui conservent une valeur pronostique après une chimiothérapie néoadjuvante. Ces facteurs comprennent le nombre de ganglions lymphatiques impliqués, la taille résiduelle de la tumeur dans le sein, et le grade tumoral **(Clark et *al.*, 2018).**

Le RDBN est calculé en utilisant la taille de la tumeur brute en prenant pas en compte la cellularité de la tumeur), Les niveaux de RDBN ont été définis comme suit **(Clark et *al.*, 2018)**

- RDBN-1 (équivalent à pCR) = indice de 0
- RDBN-2 est un indice entre 0,1 et 2,9
- RDBN-3 est un indice entre 3,0 et 4,3
- RDBN-4 est un indice de 4,4 ou plus

II.5.3 **Score IHC4**

Le test IHC4 est basé sur un modèle à plusieurs variables développé par Cuzick et al en 2011, à partir de l'évaluation immunohistochimique semi-quantitative des quatre principaux facteurs pronostics utilisés actuellement en pratique clinique : ER, PR, HER2 et Ki67. Il permet d'établir à l'aide d'un algorithme un score unique à partir de l'ensemble de ces marqueurs indiquant le risque de récidive chez les patientes atteintes d'un cancer du sein ER^+ traitées par hormonothérapie adjuvante après chirurgie mammaire **(Ganier, 2017)**.

Afin de rendre le score IHC4 plus puissant, il a été combiné à certains paramètres cliniques tels que le pN, le pT, le grade SBR et l'âge des patients pour former l'index IHC4+C. Ce score IHC4+C est utile dans la décision thérapeutique en pratique **(Lopez, 2019).**

III. Diagnostic du cancer du sein

III.1 Auto-examen des seins (AES)

L'AES est une méthode simple en apparence, qui consiste à enseigner aux femmes un ensemble de manœuvres d'inspection et de palpation de leurs seins qu'elles doivent répéter régulièrement après leurs règles, dans le but de détecter une anomalie puis de consulter un médecin. L'auto-examen des seins est une pratique très positive et importante pour toutes les femmes, si elle procède d'abord d'une meilleure connaissance de leur corps, de ses changements, de ses métamorphoses lors des diverses étapes de la vie. L'autopalpation devrait être répétée au moins une fois chaque mois, à la même période **(Association cancer du sein, 2016)**

III.2 Examen clinique

L'examen clinique des seins est réalisé par un oncologue ou un sénologue et comprend souvent deux étapes :

III.2.1 Observation

Il s'agit d'un examen visuel des seins, consiste à déceler toute anomalie visuelle telle qu'un changement de forme, de couleur, la présence de peau d'orange, d'atteinte cutané, d'éruptions cutanées, d'ulcération de la peau, de rétraction du mamelon, d'écoulement mamelonnaire ou encore une inflammation du sein **(Jahanmohan, 2019)**.

III.2.2 Palpation

Un examen manuel des seins, consiste à tâter le sein, le mamelon, mais aussi toute la cage thoracique jusqu'au cou ainsi que les aisselles. Le professionnel de santé cherche notamment à détecter la présence/absence de masse, de ganglions, de chaleur anormale, de durcissement. Il permet de caractériser une masse et de rechercher des atteintes ganglionnaires par la palpation de toutes les aires ganglionnaires qui drainent le sein **(Henderson et Ferguson, 2018)**.

III.3 Examen radiologique (d'imagerie)

III.3.1 Mammographie

Il s'agit d'un examen effectué à l'aide de rayons X. C'est l'examen de référence pour le dépistage du cancer du sein car cette technique est capable de détecter les cancers du sein *in situ*, qui sont souvent non cliniquement palpables. Elle est également indispensable dans le diagnostic et la surveillance des carcinomes mammaires. La taille tumorale est facilement mesurée quand le tissu du sein est graisseux. La mesure devient

difficile avec un sein dense car le contraste est faible entre tissu tumoral et le tissu sein. Cette évaluation est même impossible dans des cancers du sein inflammatoire **(Lopez, 2019)**. En tout premier, le radiologue classe la densité du sein en quatre catégories puis il recherche les anomalies. Celles-ci sont classées selon la classification BI-RADS de l'American College of Radiology (ACR) et sont classées de 0 à 5 en fonction de leur degré de suspicion (Annexe VII) **(Institut National Du Cancer, 2016).**

Ce test apporte des informations supplémentaires par rapport à la mammographie. Elle peut servir à déterminer la nature liquidienne ou solide d'une opacité nodulaire (lopez, 2019). L'échographie mammaire est une technique utilisant des ultrasons et permet de générer des images précises de la partie interne des seins et des ganglions **(Kevin et *al.*, 2009).** Il peut orienter son diagnostic vers une anomalie bénigne (par exemple un kyste) ou vers une tumeur maligne. En cas de suspicion de cancer, d'autres examens sont nécessaires **(Espié, 2013).**

III.3.2 **IRM (imagerie par résonance magnétique)**

C'est une technique qui utilise un appareillage lourd émettant des champs magnétiques sur la partie à examiner **(Guedjali et Zenati, 2017)**. Elle a pour but de détecter une néoangiogenèse anormale que développe la tumeur maligne pour assurer sa croissance **(Geffroy, 2010).** L'IRM peut montrer les plus petites lésions/anomalies qui ne sont pas visibles par la mammographie ou l'échographie **(Gogoi et *al.*, 2015)**. L'IRM mammaire est également utilisée lorsqu'un traitement par chimiothérapie néoadjuvante est prévu afin d'évaluer la réponse clinique à l'issue du traitement et avant la chirurgie **(Jahanmohan, 2019).**

III.4 **Examen d'anatomopathologie**

III.4.1 **Cytoponction à l'aiguille fine**

La cytoponction se pratique, le plus souvent sous contrôle échographique, avec une seringue montée d'une aiguille fine de 21 ou 22 Gauges **(Lopez, 2019)**. Une ponction cytologique consiste à prélever des cellules au niveau d'une anomalie du sein. Les cellules sont analysées au microscope afin d'identifier la nature de la lésion. Elle est indiquée encas d'image kystique ou de nodule palpable **(Aude, 2016).**

III.4.2 **Biopsie**

Les diagnostics en pathologie mammaire sont souvent portés en premier lieu sur des prélèvements biopsiques (microbiopsies de lésions manifestement carcinomateuses,

macrobiopsies dans le cas de microcalcifications) **(Penault, 2014).** Une biopsie consiste à prélever des fragments de tissus au niveau d'une anomalie du sein, à l'aide d'une aiguille, à travers la peau. Elle est réalisée par un radiologue **(Institut National Du Cancer, 2016)**, souvent accompagnée par une échographie pour guider l'aiguille dans la tumeur **(Geffroy, 2010).**

IV. Immunologie du cancer

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

Burnett et Thomas ont été parmi les premiers à émettre l'hypothèse de l'existence d'une immunosurveillance en 1970 **(Burnet, 1970)**, grâce à laquelle le système immunitaire pourrait reconnaître et détruire des tumeurs en voie de développement. Les lymphocytes T (LT) jouaient selon leur hypothèse un rôle de sentinelle recherchant et éliminant continuellement des cellules transformées naissantes **(Guillebon et Tartour, 2015).**

Malgré l'impact bénéfique de certaines réponses immunitaires, des études réalisées dans les années 2000 ont révélé l'ambivalence des relations entre le système immunitaire et les cancers. Une nouvelle théorie a alors été conçue selon laquelle l'immunosurveillance de la tumeur évoluerait au cours du temps et serait divisée en trois phases dite des « 3E » **(Matthew et *al.*, 2013).**

Une phase initiale d'élimination, au cours de laquelle les tumeurs immunogènes sont éradiquées, suivie d'une phase d'équilibre, au cours de laquelle les cellules tumorales et les cellules immunitaires coexistent, et aboutit à l'échappement des tumeurs du contrôle immunitaire. Ainsi, l'émergence de variantes malignes mal immunogènes capables d'échapper (phase d'échappement) aux réponses immunitaires est une caractéristique de l'immunoéditing du cancer. Il est à noter que l'immunosurveillance est la première étape de l'immunoéditing (Figure 10) **(Gross et *al.*, 2013).**

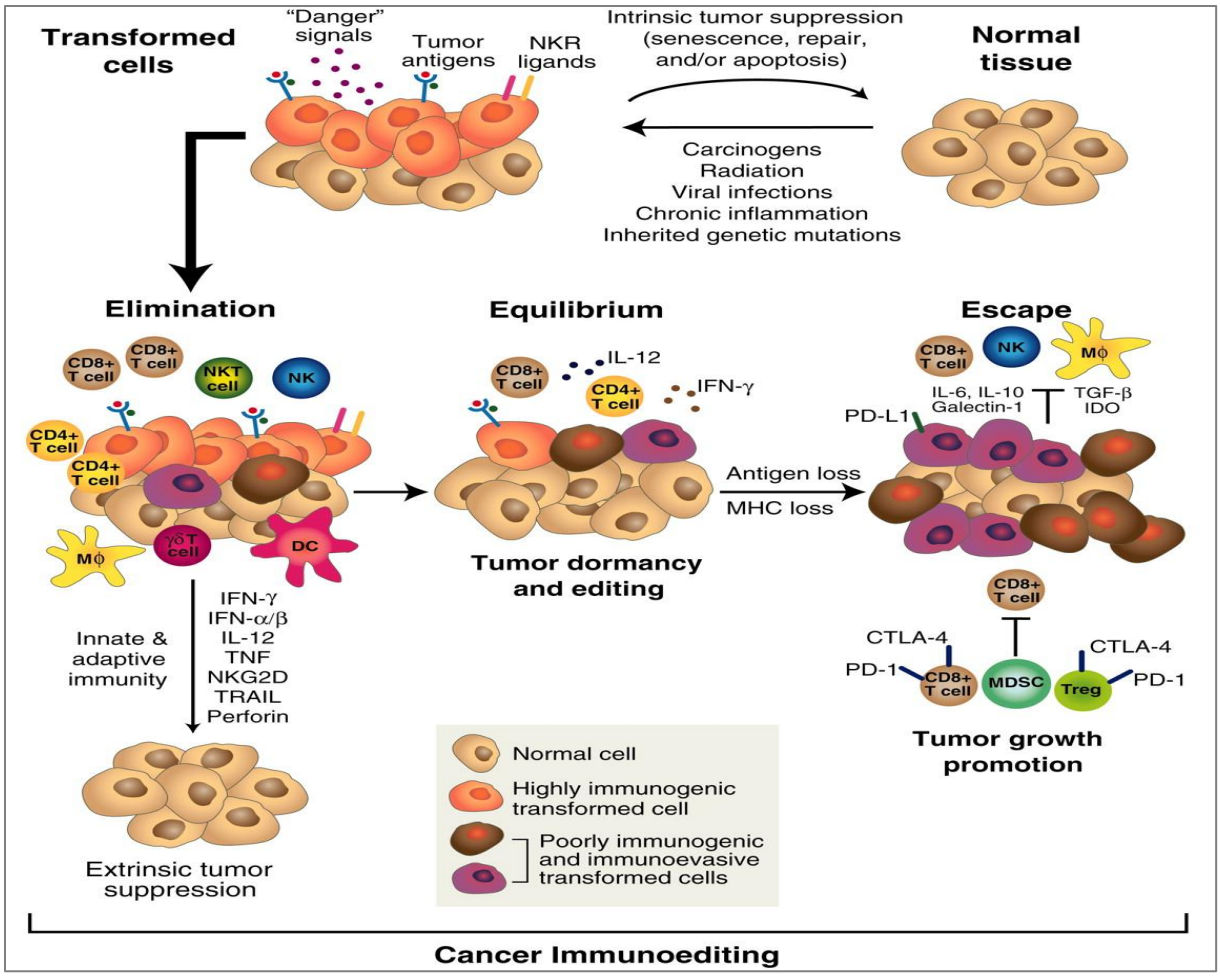


Figure 10: Différentes étapes de l'immunoediting dans le cancer (Schreiber et *al.*, 2011).

IV.1.1 **Élimination (immunosurveillance)**

La phase d'élimination est la phase décrite par la théorie de l'immunosurveillance, au cours de laquelle les cellules transformées sont reconnues et éliminées par le système immunitaire **(Schreiber et *al.*, 2011).**

Les cellules normales sont transformées en cellules tumorales par des agents cancérogènes et d'autres facteurs génotoxiques ainsi que par l'échec des mécanismes intrinsèques de suppression des tumeurs (p53, ATM). Ces cellules tumorales expriment des molécules induites par le stress telles que la calréticuline de surface, les antigènes tumoraux dans le contexte des molécules CMH de classe I et/ou des ligands NKG2D (Natural killer group 2 member D) reconnus par les cellules effectrices $CD8^+$ et les cellules NK, respectivement. Les cellules dendritiques (CD) peuvent également capter et présenter des antigènes tumoraux aux lymphocytes T, y compris les cellules NKT. Ces cellules effectrices activées libèrent de l'interféron-γ (IFN-γ) qui peut médier les effets antitumoraux en inhibant la prolifération des cellules tumorales et l'angiogenèse. Les

lymphocytes T $CD8^+$ peuvent induire l'apoptose des cellules tumorales en interagissant avec les récepteurs Fas (apoptosis stimulating fragment) et TRAIL (TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand) des cellules tumorales, ou en sécrétant de la perforine et des granzymes. Les lymphocytes T effecteurs expriment des molécules costimulatrices telles que CD28, CD137, GITR (Glucocorticoid-Induced TNFR family Related gene), et OX40 qui favorisent leur prolifération et leur survie. Les lymphocytes T γδ peuvent également reconnaître et tuer les tumeurs exprimant les ligands NKG2D (MICA/B chez l'homme). Les cellules immunitaires innées comme les macrophages (M1) et les granulocytes contribuent également à l'immunité antitumorale en sécrétant le TNF-α, l'IL-1, l'IL-12 et le ROS (Reactive oxygen species). Dans la phase d'élimination, l'équilibre est vers l'immunité antitumorale due à une augmentation de l'expression des antigènes tumoraux, du CMH de classe I, du récepteur Fas et TRAIL sur les cellules tumorales, de la perforine et des granzymes, de l'IFN-α/γ/β, IL-1, IL-12, TNF-α (Tumor necrosis factor-α) dans le microenvironnement tumoral (Figure 11) **(Mittal et *al*., 2014).**

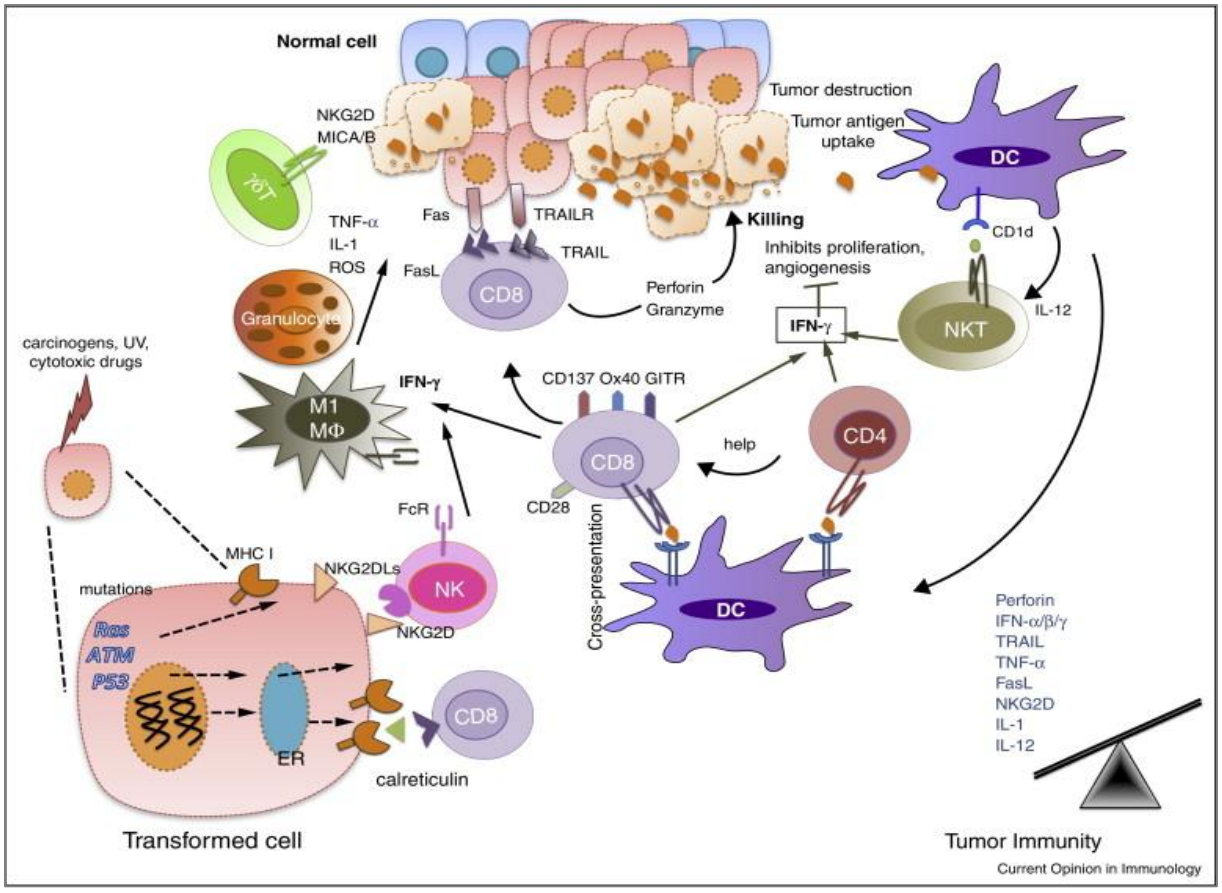


Figure 11: Différents modes d'élimination des tumeurs par le système immunitaire (Mittal et *al*., 2014).

IV.1.2 **Phase d'equilibre (immunosélection)**

Dans la phase d'équilibre, le système immunitaire de l'hôte et les cellules tumorales entrent dans un équilibre dynamique et restent ainsi en dormance fonctionnelle **(Slim, 2018)**. Certaines cellules tumorales subissent des modifications génétiques et épigénétiques et en raison d'une pression immunitaire constante, des variantes des cellules tumorales évoluent qui résistent à la reconnaissance immunitaire (perte d'antigène ou défauts de présentation de l'antigène) et induisent une immunosuppression (PDL1 : programmed death ligand-1). La phase d'équilibre est un équilibre entre les cytokines antitumorales (IL-12, IFN-γ) et tumorales (IL-10, IL-23). Le système immunitaire adaptatif est nécessaire pour maintenir la tumeur dans un état de dormance fonctionnelle tandis que les cellules NK et les cytokines telles qu'IL-4, IL-17A et IFN-α/β sont dispensables (Figure 12) **(Mittal et *al*., 2014).**

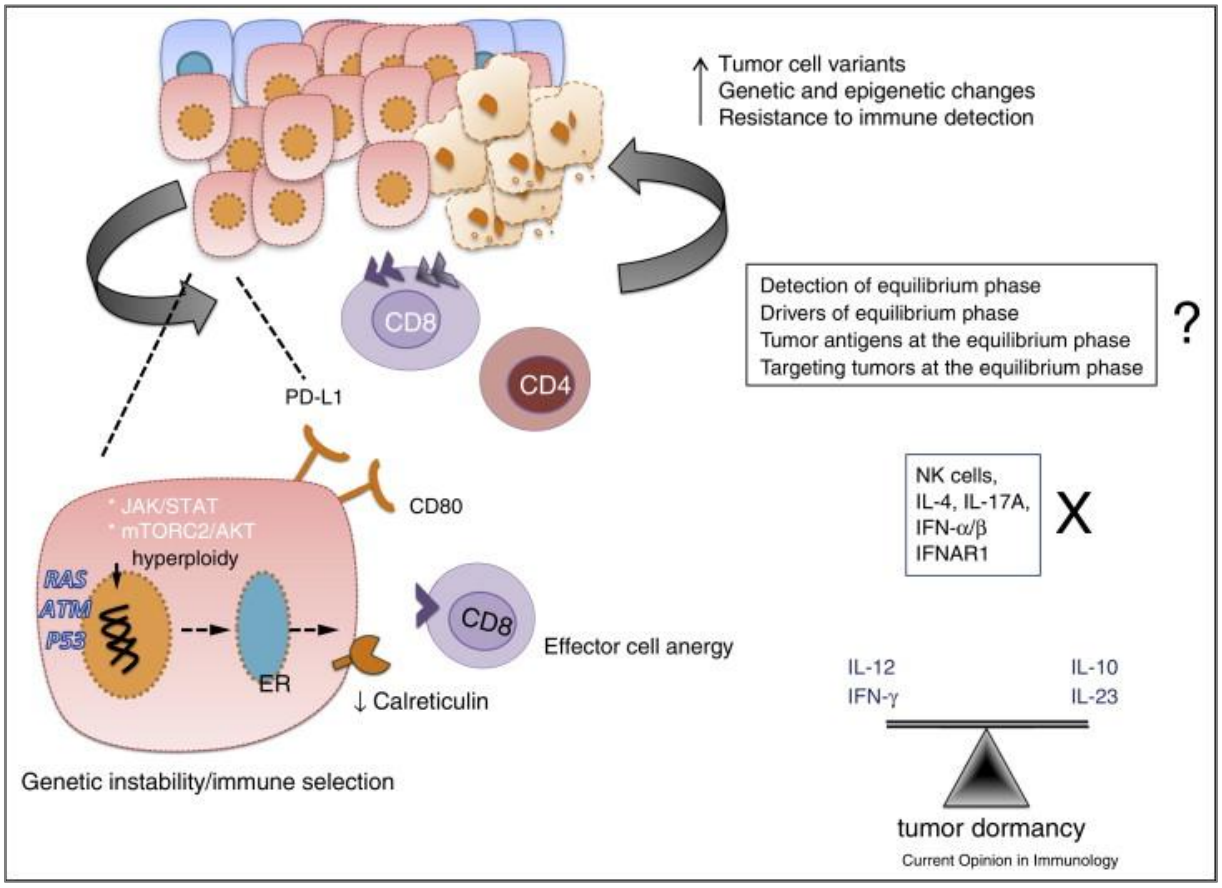


Figure 12: Phase d'équilibre dans l'immunoéditing du cancer (Mittal et *al*., 2014).

IV.1.3 **Phase d'échappement (ou Immunosubversion)**

Les clones résistants, ainsi sélectionnés, lors de l'immunosélection, sont capables d'échapper au système immunitaire de l'hôte. Ils vont alors permettre à la tumeur de proliférer brusquement voire générer des métastases provoquant une maladie cliniquement apparente **(Mombelli, 2014).** Dans cette phase, les cellules tumorales échappent à la reconnaissance immunitaire (perte des antigènes tumoraux, du CMH de classe I ou des molécules co-stimulatrices) et elles expriment des molécules de résistance accrue (STAT-3), de survie (molécule anti-apoptotique bcl2) et d'immunosuppression (IDO, TDO, PD-L1, galectine1/3/9, CD39, CD73, adénosine) et sécrètent des cytokines VEGF, TGF-β, IL-6, M-CSF qui favorisent l'angiogenèse. De plus, les MDSC (Myeloid-Derived Suppressor Cells), les macrophages M2 et les CD peuvent également exprimer des molécules immunorégulatrices telles que l'arginase, l'iNOS (Inducible nitric oxide synthase) et l'indoléamine 2,3-dioxygénase (IDO) et sécrètent des cytokines immunosuppressives IL-10 et TGF-β qui peuvent empêcher la prolifération des LTCD8+ ou induire une apoptose. Les MDSC et les CD exprimant IDO induisent également la génération de cellules T régulatrices. IDO, arginase, CD39 et CD73 sont des enzymes immunorégulatrices tandis que IDO catabolise le tryptophane en kyneurénine, arginase catabolise la L-arginine en ornithine et urée, CD39 métabolise l'ATP en AMP qui peut ensuite être transformé en adénosine par CD73. L'adénosine peut se lier aux récepteurs de l'adénosine (A2aR et A2bR), qui sont exprimés sur les cellules tumorales, les cellules endothéliales et les cellules immunitaires. Les lymphocytes T, y compris Tregs, peuvent exprimer des récepteurs inhibiteurs tels que PD-1(Programmed cell death protein-1), CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4), Tim-3 (T-cell Immunoglobulin domain and Mucin domain 3) et LAG-3 (Lymphocyte Activation Gene-3) qui suppriment la réponse immunitaire antitumorale et favorisent la croissance des tumeurs qui en découlent. Dans la phase d'échappement, l'équilibre est biaisé vers la progression tumorale en raison de la présence de cytokines immunosuppressives et de molécules telles qu'IL-10, TGF-β, VEGF, IDO, PDL1 (Figure 13) **(Mittal et *al*., 2014).**

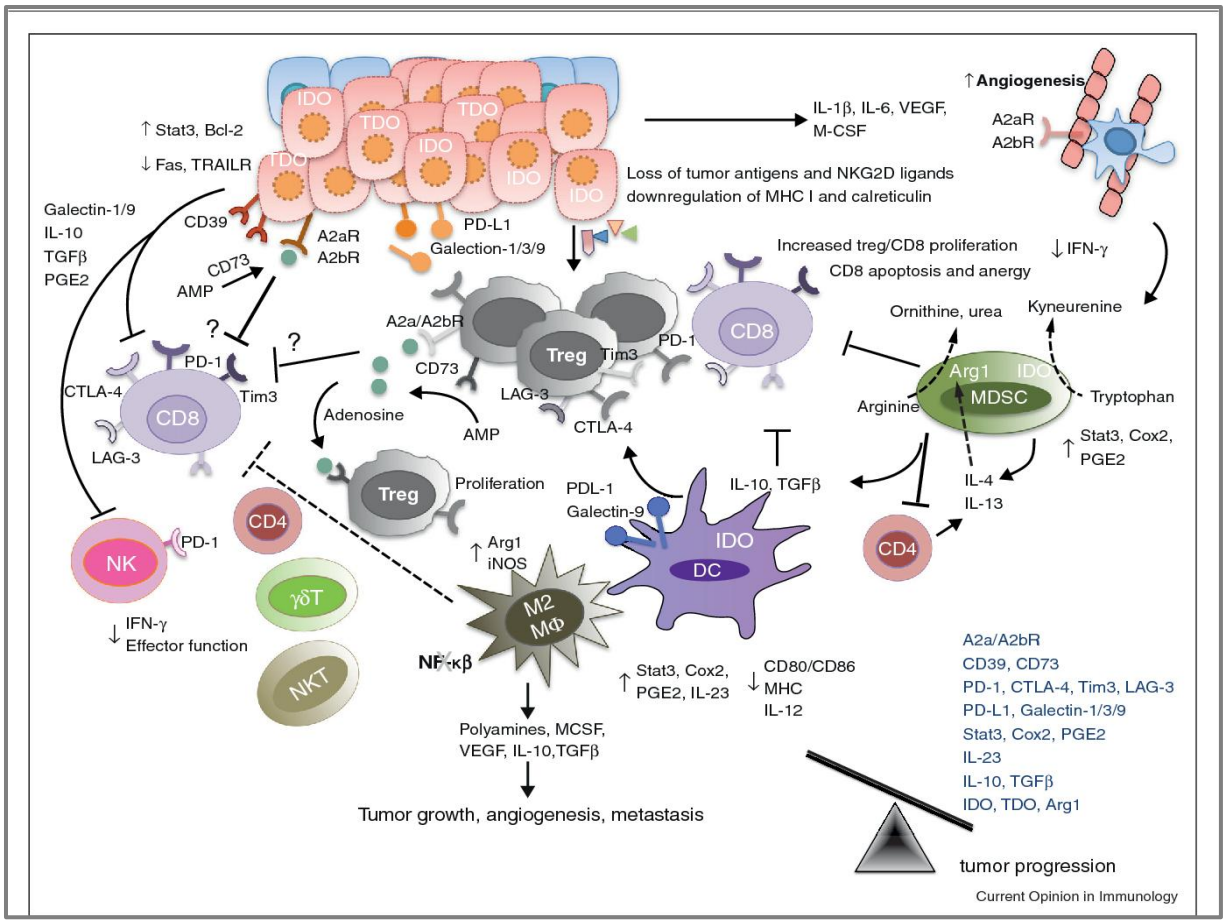


Figure 13: Mécanisme d'échappement tumoral à l'immunité (Mittal et *al.*, 2014).

V. Modalités thérapeutiques

V.1 Chirurgie

La chirurgie est généralement le premier traitement entrepris en l'absence de contre-indication. Les contre-indications à cette thérapeutique sont un cancer inflammatoire ou des tumeurs trop volumineuses **(Fourchotte et Fitoussi, 2010).** Au cours de cet acte, le chirurgien retire la tumeur, qui sera analysée par l'anatomopathologiste, pour en préciser la taille, l'agressivité, la présence ou l'absence de récepteurs hormonaux. Ces données sont indispensables pour orienter la suite du traitement **(Espié, 2013).**

En fonction de la taille tumorale, de la multi-focalité de la tumeur, une contre-indication quelconque ou encore du choix de la patiente deux techniques chirurgicales sont possibles :

La tumorectomie ou la mastectomie. Ces deux traitements sont systématiquement associés au curage axillaire homolatéral.

V.1.1 **Chirurgie tumorectomie :**

Elle est dite « conservatrice », ou encore appelée ou de mastectomie partielle, consistant en l'ablation d'une partie de la glande mammaire et du tissu adjacent qui l'entoure.

V.1.2 **Chirurgie mastectomie :**

Elle est dite « non conservatrice », également appelée, la mastectomie simple (totale) : ablation totale de la glande mammaire, de la peau adjacente à la tumeur, de la plaque aréolo-mamelonnaire et du fascia pectoral avec respect du muscle pectoral **(Espié, 2013).**

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

V.2 Radiothérapie

Il s'agit d'un traitement locorégional souvent utilisé à la suite d'une chirurgie. Elle permet en effet de détruire les cellules cancéreuses restantes une fois que la tumeur a été enlevée et permet donc de réduire considérablement le risque de récidive surtout lorsque la chirurgie est conservatrice. Une radiothérapie peut également être réalisée avant une intervention chirurgicale dans le but de réduire la taille de la tumeur et de faciliter son extraction mais elle est de moins en moins pratiquée en préopératoire car les chirurgiens estiment qu'elle peut induire des nécroses et des complications post-opératoires **(Bicar, 2018).**

Il existe deux types de radiothérapie :

V.2.1 **Radiothérapie externe :**

Elle consiste à envoyer des rayonnements sur une zone à traiter à partir d'une source externe.

V.2.2 **Curiethérapie :**

Elle consiste à mettre des tuyaux directement à l'intérieur de la tumeur ou au niveau de la zone où se trouve la tumeur. Ces tuyaux seront branchés à un appareil qui,

activé enverra des rayonnements au niveau de la tumeur. C'est donc une technique qui permet d'irradier de façon très précise la zone concernée **(Bicar, 2018).**

V.3 Traitements médicamenteux

V.3.1 Chimiothérapie

Initialement, la chimiothérapie était réservée au traitement palliatif, en particulier des formes métastatiques. Aujourd'hui elle est très souvent utilisée dans des formes beaucoup moins avancées et de façon curative. Les produits les plus utilisés sont schématiquement les suivants : les anthracyclines, les taxanes, les alkylants, en particulier le cyclophosphamide, les anti-métabolites et en particulier le 5 fluoro-uracile. **(Shet et *al*., 2007).**

V.3.1.1 Chimiothérapie adjuvante

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

V.3.1.2 Chimiothérapie néoadjuvante

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

Les chimiothérapies sont classées en plusieurs catégories selon leur mode d'action sur le cycle cellulaire, parmi elles, les classes de médicaments les plus concernés par le cancer du sein sont **(Jahanmohan, 2019)** .

- **Agents alkylants**

Les agents alkylants ont la capacité de créer des liens chimiques forts entre eux et d'autres composés de l'acide nucléique et donc de l'ADN. Par conséquent, le dédoublement de l'ADN devient alors difficile et bloque alors la division cellulaire entrainant la mort de la cellule. Il existe plusieurs types d'agents alkylants et le plus utilisé dans le cancer du sein reste le cyclophosphamide qui nécessite l'intervention de cytochromes P450 hépatiques pour son activation. Les toxicités liées aux alkylants sont

la myélosuppression susceptible d'engendrer des troubles gastro-intestinaux (diarrhées, nausées et vomissements) et la cystite hémorragique **(Jahanmohan, 2019)**.

- **Antimétabolites**

Les antimétabolites sont des substances chimiques qui vont inhiber la synthèse des acides nucléiques indispensables dans les processus de division cellulaire. La molécule la plus utilisée dans le traitement du cancer du sein est le 5-Fluoro-Uracile (5-FU) qui fait partie de la sous-famille des anti-pyrimidiques. Les toxicités associées aux antimétabolites sont la myélosuppression, les mucites et les toxicités de l'épithélium digestif **(Jahanmohan, 2019)**.

V.3.1.3 **Agents intercalants**

Les agents intercalants sont des substances qui s'intercalent au niveau de l'ADN et inhibent l'activité des topo-isomérases II. Ils empêchent donc son action qui consiste à dérouler l'ADN pour permettre la réplication et/ou la transcription de l'ADN et bloquent par conséquent la multiplication cellulaire. Parmi les nombreux agents intercalants, les anthracyclines sont les plus administrées dans le cancer du sein, on peut notamment citer l'épirubicine et la doxorubicine. Les effets indésirables les plus retrouvés chez les agents intercalants sont les toxicités hématologiques, digestives et cardiaques pour les anthracyclines **(Jahanmohan, 2019)**.

- **Taxanes**

Les taxanes ont une action au niveau des microtubules et entrainent leur rassemblement et leur stabilisation ce qui empêchent la division cellulaire. Le paclitaxel et le docétaxel sont les deux molécules les plus utilisées dans le cancer du sein. Les taxanes sont notamment considérés comme des molécules assez toxiques et entrainent de manière quasi systématique une alopécie et une toxicité unguéale mais également des neuropathies, des aplasies et des œdèmes **(Jahanmohan, 2019)**.

V.3.1.4 **Protocoles de chimiothérapie**

L'utilisation d'une seule molécule de chimiothérapie est souvent insuffisante. Pour plus d'efficacité des protocoles de chimiothérapie proposent une association de différentes molécules afin d'avoir une action combinée des molécules (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group 1988). Des protocoles spécifiques sont définis par pathologie et les plus utilisés dans le cancer du sein sont :

- Le protocole FEC à base de 5-FU, d'épirubicine et de cyclophosphamide suivi d'un protocole à base de taxanes (taxol ou docétaxel) ; un total de 6 à 8 cures est souvent proposé aux patientes.

- Le protocole EC à base d'épirubicine et de cyclophosphamide suivi d'un protocole à base de taxanes (taxol ou docétaxel) ; un total de 6 à 8 cures est souvent proposé aux patientes **(Jahanmohan, 2019).**

V.3.1.5 **Toxicités liées à la chimiothérapie**

La chimiothérapie est susceptible d'entrainer des toxicités diverses qui peuvent varier en fonction de la molécule ou les molécules administrée(s). Il est donc probable d'avoir plusieurs effets secondaires à la fois, surtout si les patientes reçoivent des protocoles de chimiothérapie. Comme cité précédemment, les toxicités les plus retrouvées sont : l'alopécie, les toxicités unguéales, les nausées, les vomissements, les neuropathies, les mucites et les toxicités hématologiques. Chez les femmes non ménopausées, on retrouve également une gonadotoxicité entrainant une aménorrhée chimio-induite voire une ménopause chimio-induite **(Jahanmohan, 2019).**

V.3.2 **Hormonothérapie**

Il s'agit d'un traitement systémique qui consiste à inhiber l'action des hormones féminines favorisant la croissance des cellules du cancer du sein, à savoir, les œstrogènes et la progestérone, ceci est réalisable à condition que la sensibilité soit mise en évidence par la présence de récepteurs hormonaux exprimés à la surface ou à l'intérieur des cellules tumorales : récepteurs à œstrogènes positifs (RE^+) et/ou récepteurs à progestérone positifs (RP^+), on parle alors d'hormonosensibilité ou (RH^+). Si cette condition n'est pas remplie, l'hormonothérapie n'a pas d'intérêt. Il faut savoir qu'environ 70% des tumeurs du sein sont hormonosensibles. L'hormonothérapie n'est pas indiquée pour toutes les patientes : elle est uniquement possible lorsque la tumeur est hormonosensible, c'est-à-dire lorsque des récepteurs hormonaux ont été mis en évidence au niveau des cellules tumorales. Le choix entre chimiothérapie, hormonothérapie ou la combinaison des deux, dépend de l'âge de la patiente, de son statut hormonal (ménopausée ou non) et de la présence effective des récepteurs hormonaux sur les cellules cancéreuses **(Espié, 2013)**.

Selon la nature de l'hormonothérapie, on distingue :

V.3.2.1 **Hormonothérapie médicamenteuse**

Elle représente la grande majorité des cas, elle est réalisée grâce à l'administration de molécules chimiques inhibant les œstrogènes ou la progestérone **(Espié,2013).**

V.3.2.2 **Hormonothérapie non médicamenteuse**

Elle est rarement utilisée et d'indication secondaire, elle consiste en une ablation chirurgicale de la source hormonale (ovariectomie) ou de son irradiation (radiothérapie ovarienne) **(Espié, 2013).**

Il existe trois principaux types de médicaments utilisés en hormonothérapie : les anti-œstrogènes, les anti-aromatases et les agonistes de la LH-RH (Luteinizing Hormone Releasing Hormone) (Tableau 02).

Tableau 02: types de médicaments utilisés en hormonothérapie (Institut national du cancer, 2013).

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

V.3.2.3 **Principe d'action**

- **Anti-œstrogènes**

Ce sont des médicaments qui entrent en compétition avec les œstrogènes. Ils ne suppriment pas la sécrétion des œstrogènes, mais ils prennent leur place au niveau des récepteurs présents à la surface des cellules et bloquent ainsi leurs effets de stimulation sur les cellules cancéreuses. Ils peuvent être proposés à des femmes non ménopausées ou à des femmes ménopausées. Le plus connu des anti-œstrogènes est le tamoxifène.

Il existe deux types d'anti-œstrogènes :

Les SERM (Selective Estrogen Receptor Modulators) entrent en compétition avec les œstrogènes en prenant leur place au niveau des récepteurs hormonaux, les empêchant ainsi d'exercer leur effet sur les cellules cancéreuses. Les SERM utilisés pour le cancer du sein sont le tamoxifène et le toremifene. Ces médicaments se prennent sous forme de comprimés.

Les SERD (Selective Estrogen Receptor Degradation) agissent sur les récepteurs hormonaux des cellules en les abîmant et empêchent de cette façon les œstrogènes d'exercer leur effet sur les cellules cancéreuses. La molécule commercialisée en France s'appelle le fulvestrant. Le fulvestrant est administré sous forme liquide par injection intramusculaire **(Instut national du cancer, 2019).**

- **Anti-aromatases (ou inhibiteurs de l'aromatase)**

Ce sont des médicaments qui entrent en compétition avec l'aromatase, une enzyme qui permet à l'organisme de continuer à produire des œstrogènes par transformation des androgènes chez la femme ménopausée.

Entre la puberté et la ménopause, les œstrogènes sont produits pour leur plus grande partie par les ovaires. Après la ménopause, les ovaires cessent de produire de l'œstrogène, mais l'organisme continu à en fabriquer une petite quantité par le biais d'hormones appelées androgènes, elles-mêmes produites par les glandes surrénales (petites glandes situées au-dessus des reins). Les androgènes sont transformées en œstrogènes par une enzyme appelée aromatase.

Cette aromatase est présente dans un certain nombre de cellules de l'organisme, dont les cellules adipeuses (cellules de la graisse). Les anti-aromatases empêchent l'action de l'aromatase, c'est-à-dire que les androgènes ne se transforment plus en œstrogènes (ces œstrogènes qui ont un rôle sur la croissance de certaines cellules cancéreuses). Les œstrogènes ont disparu et ne peuvent donc plus se lier aux récepteurs de la cellule tumorale hormonosensible pour stimuler sa croissance. La croissance de cette dernière est donc stoppée **(Instut national du cancer, 2019).**

- **Agonistes (ou analogues) de la LH-RH**

Ce sont des médicaments qui ont pour objectif de stopper, chez la femme non ménopausée, la fabrication des œstrogènes par les ovaires.

De manière naturelle, les œstrogènes sont principalement produits, de la puberté à la ménopause, par les ovaires. Le mode de production est un peu complexe, il s'effectue en cascades. La première pièce de cette cascade est la LH-RH, une hormone produite par

l'hypothalamus. La LH-RH stimule l'hypophyse (glande située à la base du cerveau) qui en réponse sécrète une hormone, la LH (lutéonostimuline) qui à son tour va stimuler les ovaires qui vont alors sécréter des œstrogènes.

Un agoniste (ou analogue) est une substance qui ressemble à une autre substance, qui de ce fait peut prendre sa place et jouer son rôle en se faisant passer pour elle. L'administration d'analogues de la LH-RH a pour résultat d'hyperstimuler l'hypophyse. L'hypophyse va finir par ne plus répondre et donc arrêter de stimuler à son tour les ovaires. La production d'œstrogènes est ainsi stoppée. Cela revient à induire une ménopause avec les symptômes qui lui sont associés.

Pendant le traitement, il n'y a donc plus d'œstrogènes pour stimuler la croissance des cellules cancéreuses hormonosensibles. A l'arrêt du traitement, si vous n'êtes pas proches de la ménopause, les ovaires reprennent leur fonctionnement normal et produisent à nouveau des œstrogènes **(Instut national du cancer, 2019).**

V.3.2.4 **Effets secondaires de l'hormonothérapie**

Les anti-œstrogènes entraînent chez une femme jeune des symptômes caractéristiques de la ménopause :

- Bouffées de chaleur
- Transpiration abondante
- Changements brusques de l'humeur
- Insomnies

V.3.3 **Thérapie ciblée**

Ces dernières années, des avancées importantes ont été réalisées dans le domaine de la recherche fondamentale et de transfert concernant les mécanismes impliqués dans les processus d'acquisition d'un phénotype cancéreux par une cellule normale du sein. Ces nouvelles acquisitions ont concerné la transduction du signal, le cycle cellulaire, l'apoptose, l'angiogenèse, la migration et l'invasion cellulaire **(Namer, 2005).**

Il existe plusieurs stratégies qui peuvent être potentiellement utilisées pour bloquer la signalisation au niveau des récepteurs ERBB, parmi ces stratégies :

Des anticorps monoclonaux dirigés vers le domaine extracellulaire du récepteur peuvent être utilisés pour prévenir les liaisons avec le ligand. Cette approche peut aussi moduler la signalisation, la dimérisation ou l'expression du récepteur niveau de la surface cellulaire, aussi bien que la cytotoxicité anticorps dépendante ou faisant intervenir le complément **(Namer, 2005).**

- **C225 (cetuximab, erbitux)**

Il s'agit d'un anticorps chimérique (partie variable d'origine murine et partie constante d'origine humaine). Les données précliniques démontrent que cet anticorps possède une grande affinité pour le récepteur ERBB1, en inhibant son autophosphorylation. Il induit un arrêt du cycle cellulaire en favorisant la synthèse de la protéine p27 (inhibiteur de cycline) et entraîne une diminution du taux circulant du facteur angiogénique VGEF (vascular epithelial growth factor). Sur les modèles de xénogreffe, le C225 semble être actif contre les tumeurs malignes épidermoïdes, de la prostate, du rein et du côlon **(Namer, 2005).**

- **Bévacizumab (Avastin®)**

Les anticorps monoclonaux peuvent être dirigés contre des ligands ou des récepteurs de type tyrosine kinase spécifiques des cellules endothéliales. C'est particulièrement le cas du VEGF et de son récepteur VEGFR. L'anticorps anti-VEGF le plus connu est le bevacizumab (Avastin®) **(Namer, 2005).** Une protéine qui circule dans le sang et qui favorise la croissance des vaisseaux sanguins. En se liant au VEGF, Avastin® l'empêche de produire cet effet. Par conséquent, les cellules cancéreuses ne peuvent développer leur propre alimentation sanguine et sont privées d'oxygène et de nutriments, ce qui favorise le ralentissement de la croissance des tumeurs **(Institut national du cancer, 2013).**.

Le bévacizumab est toujours utilisé en association avec la chimiothérapie et dans les cancers métastatiques (**Espié, 2013).**

- **Lapatinib**

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

- **Evérolimus**

Il est commercialisé sous le nom d'Afinitor ®, il appartient au groupe des médicaments appelés inhibiteurs de protéines kinases. L'évérolimus agit en se fixant sur une protéine à l'intérieur de la cellule tumorale pour bloquer un des mécanismes de prolifération et de division cellulaire. Ce traitement, qui se présente sous forme de

comprimés, peut être utilisé en association avec certaines hormonothérapies pour prendre en charge des cancers du sein métastatiques avec des récepteurs hormonaux positifs **(Institut national du cancer, 2013).**

- **Trastuzumab (Herceptin®)**

C'est un anticorps monoclonal recombinant de type IgG1 humanisé, dirigé contre le récepteur trans-membranaire HER2 **(Namer, 2005)** qui a la propriété de favoriser la croissance des cellules. Certains cancers du sein ont la particularité de présenter à la surface de leurs cellules cancéreuses une quantité très importante de protéines. Le trastuzumab bloque l'un des processus de division et de développement des cellules cancéreuses. Il a par ailleurs une action de stimulation du système immunitaire afin de l'aider à détruire les cellules cancéreuses **(Institut national du cancer, 2013).**

Le traitement est administré par perfusion d'environ 30 minutes, selon un rythme variable (une fois par semaine à une fois toutes les trois semaines). Il est généralement maintenu durant un an (Figure 14) **(Espié, 2013).**

- **Pertuzumab (Omnitarg®)**

C'est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 qui se lie spécifiquement à la partie extracellulaire de récepteur ERBB2 au niveau d'un épitope différent de celui de l'Herceptin®. À l'inverse de l'Herceptin®, il peut inhiber les hétérodimérisations (ErbB2- ErbB1, ErbB2-ErbB3, ErbB2-ErbB4) (Figure 16) **(Namer, 2005).**

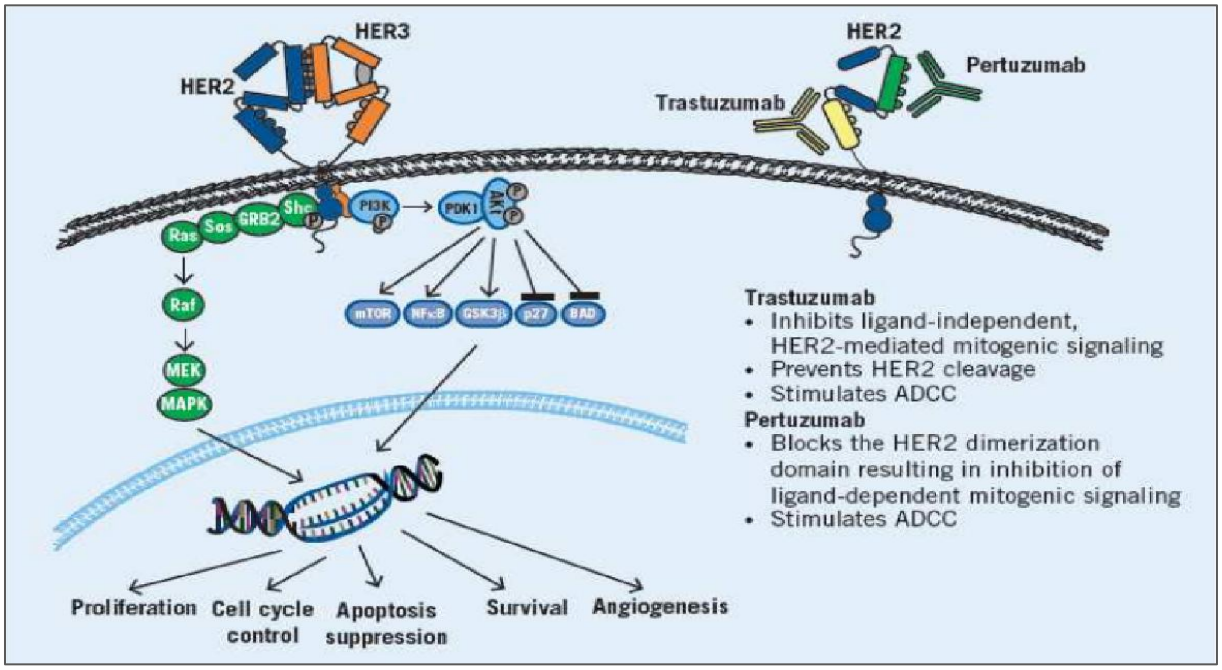


Figure 14: Double blocage Trastuzumab-Pertuzumab (Christelle, 2014).

V.3.3.1 **Effets secondaires des thérapies ciblées**

Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés sous thérapie ciblée sont la fatigue, la fièvre, les maux de tête et les douleurs abdominales. Certains d'entre eux peuvent être limités par des traitements appropriés.

Les anticorps monoclonaux peuvent également entraîner l'apparition de troubles cardiaques : un suivi régulier est préconisé pendant toute la durée du traitement. Le lapatinib peut, quant à lui, entraîner un risque d'hépatite. Les marqueurs de la bonne activité du foie sont donc dosés régulièrement au cours du traitement, une échographie ou une scintigraphie cardiaque régulière est également proposée **(Espié, 2013).**

Chapitre II : Matériels et méthodes

II.1 **Matériel**

Notre étude a été réalisée au niveau du service d'oncologie à l'hôpital Frantz Fanon de Blida, et du cabinet médico-chirurgical de Dr. Nedjraoui F à Médéa.

II.1.1 **Matériel**

II.1.1.1 **Matériel biologique**

- **Population d'étude**

Il s'agit d'une étude rétrospective établie sur 40 patientes atteintes du cancer du sein dont l'âge varie entre 33 et 81 ans, et sélectionnées après une étude de leurs dossiers médicaux archivés. Les patientes ont été diagnostiquées entre 2015 et 2020.

Une base de données (Excel) contenant les informations cliniques et histologiques des patients a été créée à partir des données archivées au niveau du service d'oncologie à l'hôpital Frantz Fanon de Blida et du cabinet médico-chirurgical de Dr. Nedjraoui F à Médéa (Annexe VIII).

Chapitre III : résultats et discussions

Nous avons sélectionné 40 patientes atteintes du cancer du sein dont l'âge varie entre 33 et 81 ans et traitées dans le service d'oncologie au niveau de l'hôpital France fanon de BLIDA. Les patientes ont été diagnostiquées entre 2015 et 2020.

Durant la période du notre stage de fin d'étude, nous avons tenté de ramener les dossiers et les informations nécessaires pour achever notre mémoire et face à la situation difficile en ALGERIE et notamment dans la wilaya de MEDEA après avoir la progression continue de la pandémie COVID-19, nous avons décidé avec notre co-encadreur d'éliminer la partie expérimentale surtout après les instructions données par le ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique.

Chapitre IV : Conclusions et Perspective

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

Le cancer du sein occupe la deuxième place parmi les cancers les plus fréquemment diagnostiqués dans le monde. En Algérie, selon l'institut national de la santé publique (INSP) en 2015.

Le cancer du sein est considéré comme étant le premier type de cancer. Les patientes atteintes d'un cancer du sein suit un traitement différent selon le stade, le grade et la classification moléculaire de la tumeur. La chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie sont les traitements les plus utilisés mais il existe également l'hormonothérapie et les thérapies ciblées. Malgré l'efficacité de ces traitements, ils n'étaient pas suffisants et pour cela la thérapie ciblée pris une position avancée.

Ces dernières années, des avancées importantes ont été réalisées dans le domaine de la recherche fondamentale et de transfert concernant les mécanismes impliqués dans les processus d'acquisition d'un phénotype cancéreux par une cellule normale du sein. Ces nouvelles acquisitions ont concerné la transduction du signal, le cycle cellulaire, l'apoptose, l'angiogenèse, la migration et l'invasion cellulaire.

L'utilisation des thérapies ciblées est actuellement validée en association avec la chimiothérapie dans de nombreuses situations métastatiques et parfois adjuvantes .Cette voie thérapeutique connaîtra sans doute un développement considérable dans les années à venir parallèlement à la définition exacte de sa place par rapport aux traitements anti-tumoraux conventionnels.

Références bibliographiques

A

Abdelghafour Qaba. Traitement conservateur du cancer du sein Expérience du service de gynécologie obstétrique CHU Med VI. MARRAKECH: université kadi ayyad. 2018.
Aalipour E, J. E. Prognosis and Predictive Factors Related to Breast Cancer. Galen medical journel , 2016. 45-48.

Alfred Fitoussi, Benoît Couturaud, Emmanuel Delay, Laurent Lantier. Chirurgie du cancer du sein Traitement conservateur, oncoplastie et reconstruction. Elsevier Masson SAS. 2011

Aalipour E, J. E. Prognosis and Predictive Factors Related to Breast Cancer. Galen medical journel. 2016, 45-48.

Alt, m. tumeurs mammaires de grade histopronostique 1 : caracteristiques histologiques, traitements et facteurs pronostiques de survie globale. .. lille, faculté de médecine henri warembourg , france: université lille 2 droit et santé. 2013.

Asselain B, Barlow W, Bartlett J, Bergh J, Bergsten-Nordström E, Bliss J, Bradley R. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. The Lancet Oncology. 2018; 19(1) 27-39.

Aude, L. crôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du cancer du sein apres chirurgie mammaire. Dijon, Faculté de Pharmacie, france: université de Bourgogne UFR des Sciences de Santé Circonscription Pharmacie. 2016

B

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

Bahloul, N. Etude des facteurs de risque du cancer du sein féminin dans la wilaya d'Oran.., département de médecine d'oran, université d'oran1 Ahmed Ben Bella. 2018.

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

Bertozzi. S, A. P. Applicability of the Notthingham Prognostic Index for predicting the survival of triple-negative invasive breast cancer in a single Italian center. IJGO. 2019, 787-790.

Bendaoud Bachir Amina. Approche moléculaire du cancer du sein dans la région du nord-ouest de l'Algérie : dérégulation de la voie de signalisation PI3K/AKT dans l'oncogenèse des tumeurs TNBC et HER2-positive .Université Djillali Liabes de Sidi Bel Abbes. 2018.

Béatrice Lauby-Secretan, L. D.-M Obésité et cancer. Bull Cancer, 2019. 635–646.

Bicar, A. Le cancer du sein chez la jeune femme et sa prise en.. france, Faculté de Pharmacie: université de limoges. 2018.
Bolenga Liboko AF, D. S.-O. Valeur Pronostique et Prédictive de la Valeur du CA15-3. health science and diseases. 2019 , 39-41.

Bombonat Ai,Sgroi DC. The molecular pathology of breast cancer progression. the journal of pathology, 2011: 223: 307–317

Brigitte Maurois, de Jean-Philippe Brettes, Carole Mathelin, Béatrice Gairard, Jean-Pierre Bellocq Anatomie chirurgical du sein Cancer du sein. 2007. 2-10.

Bronchud, M. H., Foote, M. A., Giaccone, G., Olopade, O., & Workman, P. Principles of molecular oncology (Vol. 2). Springer.2000.

Burnet, F. The concept of immunological surveillance. Prog Exp Tumor Res 13, 1970.1-27.

Bruno Cutuli, S. K.-S.-L.-C. Breast Cancer Occurred After Hodgkin's Disease: Clinico-Pathological Features, Treatments and Outcome: Analysis of 214 Cases. ELSEVIER , 2011.29-37.

C

Caetano, G. M. L'horloge biologique et les rythmes circadiens impliqués dans le risque de cancer du sein chez les travailleuses de nuit. paris, Faculté de Médecine Paris Descartes , france : HAL.2018.

Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K et al. Breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. JAMA, 2006: 295: 2492-2502 .

Catsburg, C., Kim, R.S., Kirsh, V.A., Soskolne, C.L., Kreiger, N., and Rohan, T.E. Dietary patterns and breast cancer risk: a study in 2 cohorts. Am. J. Clin. Nutr. 2015. 817–823.

Chelsea Catsburg, Anthony B, Miller, Thomas E, Rohan, Tabagisme actif et risque de cancer du sein. international journal cancer. 2015. 2204 à 2209

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

Christine galant, M. B. nouveauté dans les facteurs histopronostiques des cancer du sein. ELSEVIER. 2010, 9-17.

Clark, Beth Z. E. J. Prognostic Significance of Modified Residual Disease in Breast and Nodes (mRDBN) Algorithm After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. AJCP , 2018.1-12.

Clavel-Chapelon, t. E.-E. Differential effects of reproductive factors on the risk of pre- and

postmenopausal breast cancer. Results from a large cohort of French women. British Journal of Cancer , 2019. 723-727.

Clavel-Chapelon F: Evolution of age at menarche and at onset of regular cycling in a large cohort of French women. Hum Reprod 2002, 17: 228-232.

CIRC. Incidence et mortalité du cancer di sein dans le monde. france ,lyon: OMS. 2018.

Creighton CJ. The molecular profile of luminal B breast cancer. Biologics, 2012: 6: 289– 297. Christelle levy. Cancer du sein her2 métastasique stratégie thérapeutique. centre françios baclesse. Rapport. 2014.

D

Deepak Mittal, M. M. New insights into cancer immunoediting and its three component phases elimination, equilibrium and escape. ELSEVIER. 2014 , 16-25.

Drake R, Richard L. Vogl A, Mitchel L, Adam. Gray's anatomie pour les étudiants. Vol. 1103 p. ISBN 978-2-8101-0151-1. PARIS: Elsevier Masson, 2010.

Dialla, P. O. Impact de l'âge dans le cancer du sein : du diagnostic à la qualité de vie des patientes, Épidémiologie et Santé Publique, France. 2014: HAL.

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

E

Ekholm, M. Prognostic and Predictive Markers in Primary Breast Cancer - Quality Assurance and Long-term Effects of Adjuvant tamoxifen Treatment. Faculty of Medicine, UK: LUND University. 2018.

Ellis MJ1, Tao Y, Luo J, A'Hern R, Evans DB, Bhatnagar AS, et el. «Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics.» J Natl Cancer Inst., 2008: 100(19):1380-8.

Elisa tomelline. Etude des effets de NGF et du Pro-NGF sur les cellules souches de cancer du sein. Université lille 1. 2013

Elisa Onesti, C. V.What to expect from high throughput genomics in metastatic breast. Elsevier. 2015, 1-4.

Elroy Patrick Weledji, J. T. 200 Breast cancer detection and screening. *iMedPub Journals* , 2002. 1-12.

Eom Y H, K. H. BCL2 as a subtype-specific prognostic marker for breast cancer. Journal of breast cancer, 2016 , 252-260.

Espié, M. les cancers du sein. france: fondation ARC pour la recherche sur le cancer .ELSEVIER. 2013.

F

Ferial Amira Slim, F. A. Une isoforme de Allograft Inflammatory Factor-1 (AIF1) impliquée dans le cancer du sein.canada: université LAVAL. 2018.

Fitzgibbons, M Patrick L. David L. Page, M., Donald Weaver, M., Ann D. Thor, M., D. Craig Allred, M., Gary M. Clark, M., et al. Prognostic Factors in Breast Cancer College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med, 2000 , 966-978.

Fourchotte V, Fitoussi A. Chirurgie d'exérèse totale du sein : les mammectomies. Chirurgie du, 2010.

Franchet, C. Analyse D'image Automatisee De L'hybridation In Situ En Fluorescence Pour L'evaluation Du Statut Her2 Dans Les Cancers Du Sein. france, facultés de médecine : unversité toulouse.2016.

Freddie Bray BSc, M. P. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. ACS journals , 2018.394-424.

Furuta S, Jeng YM, Zhou L, Huang L, Kuhn I, Bissell MJ, Lee WH: IL-25 causes apoptosis of IL-25Rexpressing breast cancer cells without toxicity to nonmalignant cells. Sci Transl Med. 2011. 3(78):78ra31.

G

Ganier, L. Les biomarqueurs à visée pronostique dans le cancer du sein. france, faculte de pharmacie de marseille: HAL. 2017.

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

Globocan. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018. france: OMS (2018).

Gogoi U R, B. M study and analysis of hybrid intelligent techniques for breast cancer detection using breast the rmograms. In Hybrid Soft Computing Approaches. Springer link . (2015).329-359.

Gosselin, C. Utilisation du test Oncotype DXMD aux fins de décision thérapeutique dans le contexte du traitement du cancer du sein infiltrant. UK: INESSS. 2016.

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

Gompel, A. Hormones et cancers du sein. ELSEVIER . 2019, 1085-1091.

Guillebon E. E. Tartour Immunité antitumorale (mécanismes, immunoediting,immunosurveillance) Antitumor Immunity (Mechanism, Immunoediting, Immunosurveillance). Oncologie. 2015, 337-344.

Guiu, S., Mouret Reynier, M.A., Toure, M., and Coudert, B. Predictive Factors of Response in HER2-Positive Breast Cancer Treated by Neoadjuvant Therapy. J. Oncol. 2013

Guinebretière.j.M, F. S. How to define hormone sensitive breast tumors in 2012? La Lettre du Cancérologue. 2012, 384-390.

Gutierrez C and Schiff R. HER2: biology, detection, and clinical implications. Arch Pathol Lab Med, 2011: 135: 55-62

H

Henderson, J.A., and Ferguson, T. Breast, Examination. In StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). Available from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459179/ .2018.

Hassani, H., Demuynck, F., Auquier, F., Merviel, P., & Le Blanche, A. F. sénologie- Cancer du sein sur tissu mammaire ectopique: à propos d'un cas. Journal de Radiologie, 2009, 1089–1091.

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

I

INSP. registre des tumeurs d'alger année 2017. alger: algérie presse service. 2019.

Institut National Du Cancer. Biopsie percutanée – Diagnostic. Available from: http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les- cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic/Biopsie-percutanee. 2016.

Institut national de cancer. https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Hormonotherapie?fbclid=IwAR0El48GweiM8xS2SbffZFzWKMoLb8FcgbTmlg0pBn0JX5hr4bldZT2KGQo. 2019.

J

Jahanmohan, J. P. Les cancers du sein agressifs : conséquences de la ménopause chimio-induite chez les femmes jeunes atteintes d'un cancer du sein non métastatique et facteurs pronostiques de la rechute du cancer du sein triple négatif.france, Biologie Santé - Physiologie, Pathologie (Oncologie), france: HAL. 2019.

K

Karine Jéhannin-Ligier, E. D.-M. Projection de l'incidenceet de la mortalité par cancer en Francemétropolitaine en 2017. france: institut national du cancer. 2017.

Kevin M Kelly, J. D.-J. Breast Cancer Detection Using Automated Whole Breast Ultrasound and Mammography in Radiographically Dense Breasts. SpringerLink.2009 , 734-742.

L

Laguens graciela, S. C. Biomarkers in breast cancer. VERSITA, 2006 , 330-347.

Lahaye, S. G. Facteurs pronostiques et prédictifs dans le cancer du cancer du sein.. france, Sciences de la Vie et de la Santé , france: HAL . 2015.

Lahmann, Kurt Hoffmann, Naomi Allen, Carla H. van, Gils Kay-Tee, Khaw Bertrand Tehard Franco, Berrino Anne, Tjønneland Janne Bigaard, et al, Body size and breast cancer risk: Findings from the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC) . international journal cancer.2004. 762-771.

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

Lancet, Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and breastfeeding : collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50,302 women with breast cancer and 96,973 women without the disease. Lancet 2002; 360 : 187–95.

Lecomte, J. Effets des ligands de PPARy sur la voie de signalisation des oestrogènes dans les cellules cancéreuses mammaires. Nancy 1.2009.

Libby M. Morimoto, E. W. Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). *springer link* , 2002. 741-751

Liebens, F., Carly, B., Pastijn, A., Fastrez, M., and Vandromme, J. Desire for a Child and Breast Cancer. Acta Chir. Belg.2008. 83–87

Lopez, q. w. évaluation de la réponse aux traitement et détermination de facteurs prédictifs et pronostiques dans le cancer du sein luminal (récepteurs hormonaux positifs/HER2-). sciences de la vie et de la santé, France.2019: HAL.

Lopez, Qian Wang. Évaluation de la réponse aux traitements et détermination de facteurs prédictifs et pronostiques dans le cancer du sein luminal (récepteurs hormonaux positifs/HER2. france, science de la vie et de la santé. 2019: HAL.

Luporsi, E., André, F., Spyratos, F., Martin, P.-M., Jacquemier, J., Penault-Llorca, F., Tubiana-Mathieu, N., Sigal-Zafrani, B., Arnould, L., Gompel, A., Egele, C., Poulet, B., Clough, K.B., Crouet, H., Fourquet, A., Lefranc, J.-P., Mathelin, C., Rouyer, N., Serin, D., Spielmann, M., Haugh, M., Chenard, M.-P., Brain, E., de Cremoux, P., and Bellocq, J.-P. Ki-67: level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review. Breast Cancer Res. Treat. 2012.895–915.

M

Malhotra G K, Zhao X, Band H, Band v. Histological, molecular and functional subtypes of

breast cancers. Cancer Biology & Therapy. 2010; (15) 955-960.

Matthew D. Vesely and Robert D. Schreiber Cancer Immunoediting: antigens, mechanisms and implications to cancer immunotherapy. Department of Pathology and Immunology, Washington University School of Medicine. 2013.Ann N Y Acad Sci, 1-5.

Martin, E. Thérapies ciblées chez les femmes atteintes de cancer du sein métastatique : diffusion, impact sur la prise en charge, poids des représentations sociales et adhésion thérapeutique. france, Santé publique – Sociologie2017.HAL.

Méd rebecca moffata, D. m. Consultation de contraception basée sur l'évidence. Consulté le février 16, 2020, sur swiss medical forum: https://doi.org/10.4414/fms.2019.08065.2019.

Miguel lorena san, c. d. (2018). quel rôle pour le test mammaprint® dans les décisions de chimiothérapie adjuvante en cas de cancer du sein au stade précoce ? . belgique: kce.

Moasser MM. The oncogene HER2: its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis. Oncogene, 2007: 26: 6469-6487 .

Moise Namer, Michel Héry, Daniel Serin ,Marc Spielmann. cancer du sein . farnce: springer 2005.

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

N

Naderi A, Teschendorff AE, Barbosa-Morais NL, Pinder SE, Green AR, Powe DG et al. A gene-expression signature to predict survival in breast cancer across independent data sets. Oncogene, 2007: 26(10):1507-16.

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

Ninane, J. Réponse pathologique complète et pronostic du cancer du sein. Consulté le mars 15, 2020, sur belgian oncology and hematology news: 2019.

Nkondjock A, Ghadirian P. Facteurs de risque du cancer du sein. Medecine/sciences. 2005; 21:175-80.
Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA et al . Molecular portraits of human breast tumours. Nature , 2000: 406: 747-752.

O

Olfatbakhsh ORCID Asiie, H. T.-H.), Factors Impacting Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: A Single-Center Study. International Journal of Cancer Management. 2018 , 11(5).

OMS. Dernières données mondiales sur le cancer. USA: centre international de recherche sur le cancer.2016.

OMS. Dernières données mondiales sur le cancer : le fardeau du cancer atteint 18,1 millions de nouveaux cas et 9,6 millions de décès par cancer en. USA: centre international de recherche sur le cancer. 2018.

P

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

R

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

Ruthann A Rudel, K. R. Chemicals Causing Mammary Gland Tumors in Animals Signal New Directions for Epidemiology, Chemicals Testing, and Risk Assessment for Breast Cancer Prevention. ELSEVIER. 2007 , 2635-2666.

Ross, J.S., and Fletcher, J.A.. The HER-2/neu oncogene in breast cancer: prognostic factor, predictive factor, and target for therapy. Stem Cells Dayt. Ohio. 1998. 413–428

S

SCC.facteurs de risque du cancer du sein. Consulté le février 16, 2020, sur société canadienne de la santé: https://www.cancer.ca/fr-ca/about-us/our-people/board/?region=on.2020

Senkus, E., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rutgers, E., Zackrisson, S., and Cardoso, F. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Oncol. 2015. 26 :8-30

Shah, S. Chen, B. Testing for HER2 in breast cancer: a continuing evolution.Pathology Research International, 2011.

Shet T, Agrawal A, Chinoy R, Havaldar R, Parmar V, Badwe R. Changes in the tumor grade and biological markers in locally advanced breast cancer after chemotherapy-implications for a pathologist. Breast J, 200

Schreiber, R.D., L.J. Old, and M.J. Smyth, Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. Science, 2011.

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

Slim, F. A. Une isoforme de Allograft Inflammatory Factor-1 (AIF1) impliquée dans le cancer du sein. Québec, Canada, Maîtrise en médecine moléculaire, canada: université LAVAL. 2018.

Stevens, A., & Lowe, J. Anatomie pathologique générale et spéciale. De Boeck Supérieur.

1997.

Stress Et Cancer. la Ligue contre le cancern, La fin d'un mythe [Internet]. Ligue contre le cancer. Available from: https://www.liguecancer.net/vivre/article/26463_stress-et-cancer-la-fin-dun-mythe.2016

V

Vargo-Gogola, T. and J.M. Rosen, Modelling breast cancer: one size does not fit all. Nat Rev Cancer, 2007. 7(9): p. 659-72.

W

Weinberg, R. A. The biology of cancer, second edition. Ed : Garland Science. 2014.

Wolff, A. H. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. American Society of clinical oncology , HAL. 2018. 2105-2122.

Wolff, A.C., Hammond, M.E.H., Hicks, D.G., Dowsett, M., McShane, L.M., Allison, K.H., Allred, D.C., Bartlett, J.M.S., Bilous, M., Fitzgibbons, P., Hanna, W., Jenkins, R.B., Mangu, P.B., Paik, S., Perez, E.A., Press, M.F., Spears, P.A., Vance, G.H., Viale, G., Hayes, D.F., American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 2013. 3997-4013.

Y

Yu H. Alcohol consumption and breast cancer risk. JAMA 1998; 280 : 1138–9

Annexes

Annexe I

Types des cancers

1. Lip, oral cavity (C00-06)
2. Salivary glands (C07-08)
3. Oropharynx (C09-10)
4. Nasopharynx (C11)
5. Hypopharynx (C12-13)
6. Oesophagus (C15)
7. Stomach (C16)
8. Colon (C18)
9. Rectum (C19-20)
10. Anus (C21)
11. Liver (including intrahepatic bile ducts C22)
12. Gallbladder (including extrahepatic ducts C23-24)
13. Pancreas (C25)
14. Larynx (C32)
15. Lung (including trachea, C33-34)
16. Melanoma of skin (C43)
17. Non-melanoma skin cancer (C44)
18. Mesothelioma (C45)
19. Kaposi sarcoma (C46)
20. Female breast (C50)
21. Vulva (C51)
22. Vagina (C52)
23. Cervix uteri (C53)
24. Corpus uteri (C54)
25. Ovary (C56)
26. Penis (C60)
27. Prostate (C61)
28. Testis (C62)

29. Kidney (including renal pelvis C64-65)

30. Bladder (C67)

31. Brain, central nervous system (C70-72)

32. Thyroid (C73)

33. Hodgkin lymphoma (C81)

34. Non-Hodgkin lymphoma (C82-86, C96)

35. Multiple myeloma (and immunoproliferative diseases C88+C90)

36. Leukaemia (C91-95)

37. Other specified cancers (C17, C30-31, C37-38, C40-41, C47-49, C57-58, C63, C66, C68-69, C74-75)

38. Unspecified sites (C76-80, C97)

39. All cancers (C00-97)

Annexe II

Classification histologique de l'OMS 2012

Tumeurs épithéliales non infltrantes :

- Carcinome canalaire in situ (ou intracanalaire) CCIS

- Néoplasie lobulaire

- Carcinome lobulaire in-situ
- Carcinome lobulaire in-situ pléomorphe
- Hyperplasie lobulaire atypique

Tumeurs épithéliales infiltrantes :

- Carcinome infiltrant de type non spécifique (canalaire TNS)
  - * Carcinome pléomorphe
  - * Carcinome avec cellules géantes ostéoclastiques
  - * Carcinome avec aspects choriocarcinomateux
  - * Carcinome avec aspects mélanocytaires
- Carcinome lobulaire infiltrant
  - Carcinome lobulaire classique
  - Carcinome lobulaire solide
  - Carcinome lobulaire alvéolaire

- Carcinome lobulaire pléomorphe
- Carcinome lobulaire mixte

- Carcinome tubuleux
- Carcinome cribriforme
- Carcinome mucineux
- Carcinome avec des aspects médullaire
  - Carcinome médullaire
  - Carcinome médullaire atypique
  - Carcinome infiltrant NST avec aspects médullaire
- Carcinome à différentiation apocrine
- Carcinome à cellules en bague à chaton.
- Carcinome micro-papillaire infiltrant
- Carcinome métaplasique de type non spécifique Annexes
  - Carcinome adénosquameux de bas grade.
  - Carcinome métaplasique de type Fibromatosis-like.
  - Carcinome épidermoïde.
  - Carcinome à cellules fusiformes.
  - Carcinome métaplasique avec différentiation mésenchymateuse
- Différentiation chondroide
- Différentiation osseuse
  - Carcinome métaplasique mixte à composante épithéliale et conjonctive
  - Carcinome myoépithéliale

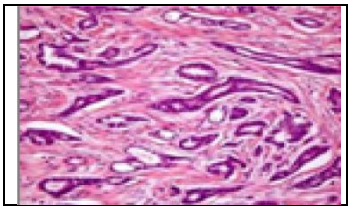
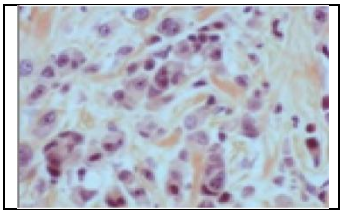
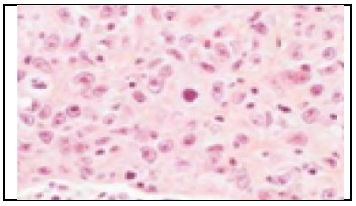
Types rares

- Carcinome avec aspects neuroendocrines
  * Tumeur neuroendocrine bien différencié.
  * Carcinome neuroendocrine peu différencié (carcinome à petites cellules)
  * Carcinome avec différentiation neuroendocrine
- Carcinome sécrétoire
- Carcinome papillaire infiltrant
- Carcinome à cellules acineuses
- Carcinome mucoépidermoide
- Carcinome polymorphe
- Carcinome oncocytique

- Carcinome à cellules riches en lipides.
- Carcinome à cellules claires riches en glycogène.
- Carcinome à cellules sébacées
- Tumeurs type glandes salivaires
  - Cylindrome
  - Hidradénome à cellule clair

Annexe III

Grade histopronostique de Scarff Bloom Richardson (SBR) modifié par Elston et Ellis

Différenciation architecturale	Proportion de formation de structures tubulo-glandulaires dans la tumeur
	Score 1 Bien différencié (> 75% de la tumeur) Score 2 Moyennement différencié (10 à 75%) Score 3 Peu différencié (< 10% de la tumeur)
Pléomorphisme nucléaire	Atypies nucléaires
	Score 1 Noyaux réguliers entre eux de taille < à 2 fois la taille de noyaux de cellules normales Score 2 Critères intermédiaires Score 3 Noyaux irréguliers avec anisocaryose ou de taille > à 3 fois celle de noyaux normaux, avec nucléoles proéminents
Mitoses	Compte mitotique sur 10 champs au fort grossissement rapporté au diamètre du champ (ici : 0,57 mm de diamètre)
	Score 1 0 à 9 mitoses Score 2 10 à 18 mitoses Score 3 > 18 mitoses
Grade histopronostique Score total obtenu en additionnant les 3 items	Score total obtenu en additionnant les 3 items
I	3 à 5 Pronostic favorable
II	6 et 7 Pronostic intermédiaire
III	8 et 9 Pronostic défavorable

Annexe IV

Système de score Allred

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

Total des scores

0-2 Négatif

≥ 3 Positif

Annexe V

Statut HER2 en fonction des résultats de l'IHC et/ou la FISH

Statut HER2 positif	IHC 3+ : Marquage membranaire complet fort de plus de 10% des cellules tumorales FISH positive (amplification du gène HER2) : - Le rapport HER2/CHROMOSOME 17 (R) est ≥ 2 (même si le nombre de copies du gène HER2 est <4) - Et R<2 si le nombre de copies du gène HER2 est ≥6
Statut HER2 équivoque	IHC 2+ : - Marquage membranaire incomplet et/ou complet d'intensité faible à modérée de plus de 10% des cellules tumorales - Et marquage membranaire complet de moins de 10% des cellules tumorales FISH équivoque : R<2 si le nombre de copies du gène HER2 est ≥4 et < 6.
Statut HER2 négatif	IHC 1+ : Marquage membranaire incomplet d'intensité, à peine perceptible de plus de 10% des cellules tumorales FISH négative (absence amplification du gène HER2) : R< 2 avec un nombre de copies du gène HER2 <4

Annexe VI

Index pronostic de Nottingham (NPI)

Le grade tumoral ou tumour grade (G) auquel est attribué un score 1-3 :	
1	Bien différencié
2	Modérément
3	différencié Peu différencié
L'envahissement ganglionnaire ou « lymph nodes involvement » (L) auquel est attribué un score 1-3 :	
1	Absence d'envahissement ganglionnaire
2	1-3 ganglions métastatiques
3	> 3 ganglions métastatiques
Avec la taille tumorale exprimée en cm (S), le NPI est calculé par la formule NPI = G + L + (S x 0.2)	

Le score NPI a permis d'établir les pronostics et durées de survies suivantes

NPI score	Pronostic	Survie à 5 ans (%)
2,0-2,4	Excellent	93
2,4-3,4	Bon	85
3,4-5,4	Moyen	70
> 5,4	Mauvais	50

Annexe VII

Classification BI-RADS de l'ACR des anomalies mammographiques

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

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

ACR 0 : des investigations complémentaires

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

ACR 1 : mammographie normale

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

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

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

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

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

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

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

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

Annexe VIII

Fiche de renseignement

N.Dossier :

Nom : Prenom :

Date de naissence : Age :

Sexe : F H

Nature de prélèvement : Micro-biopsi Macro-biopsi pièce opératoire

-Type : CCI CLI C métaplasique CCL+CLI autre

-Grade SBR : Grade I Grade II Grade III

-Cis: Oui Non

-Emboles: Oui Non

- Microcalisification: Oui Non

- RE: score RP: score

- HER2: score

- ISH: Négatif Positif

- Ki67: %

Pièce opératoire :

-Taille de tumeur : ☐ cm Mastectomie ☐ Tumoréctomie ☐

-Curage : Oui ☐ Non ☐

-Nombre de ganglions prélevés :

-Métastase gonglionnaire : Oui ☐ Non ☐ si oui, Nombre de ganglions métastatiques:

Type de traitement :

-Chimiothérapir adjuvante : Oui ☐ Non ☐ Si oui , Nombre de cycles :

Anthracycline ☐ Taxane ☐ Alkylants ☐ 5 fluoro- uracile ☐ Cyclophosphamide ☐

-Hormonothérapie : Oui ☐ Non si oui, Duré du traitement :

Tamoxifène ☐ Toremifene ☐ Fulvestrant ☐ Letrozole Anastrazole ☐

Exémestane ☐ Goséréline ☐ Leuproréline ☐

-Thérapie ciblé : Oui ☐ Non ☐ si oui, Duré du traitement :

Omnitarg® ☐ Herceptin® ☐ Cetuximab® ☐ Avastin® ☐ Tyverb® ☐ Afinitor ® ☐

-Radiothérapie : Oui ☐ Non ☐ si oui, Nombre de cycles :

Suivi :

Date de la rechute : ☐

Type de rechute : Locale ☐ Métastase ☐

Chirurgie complémentaire : Oui ☐ Non ☐

Rechute métastatique : Oui ☐ Non ☐

Date des métastases :

Localisation des métastases: Os ☐ Foie ☐ Poumon ☐ Cutanée ☐ Cerveau ☐

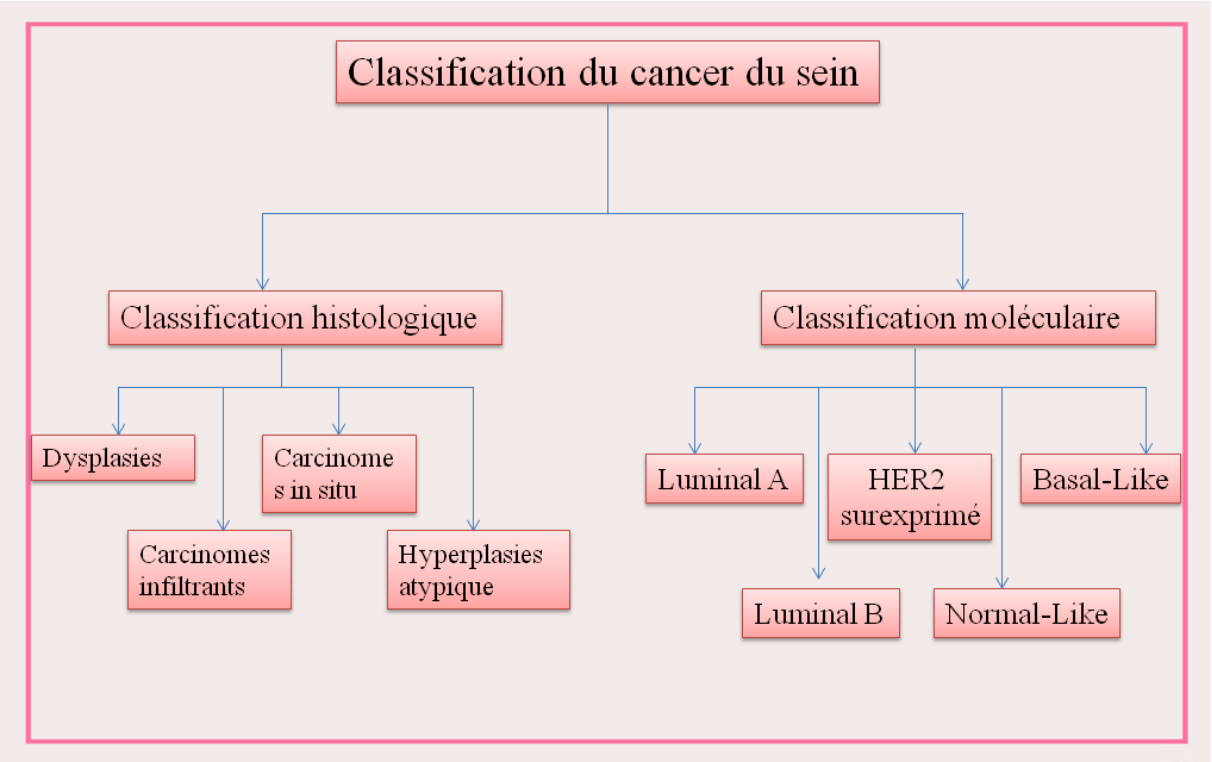
Autre

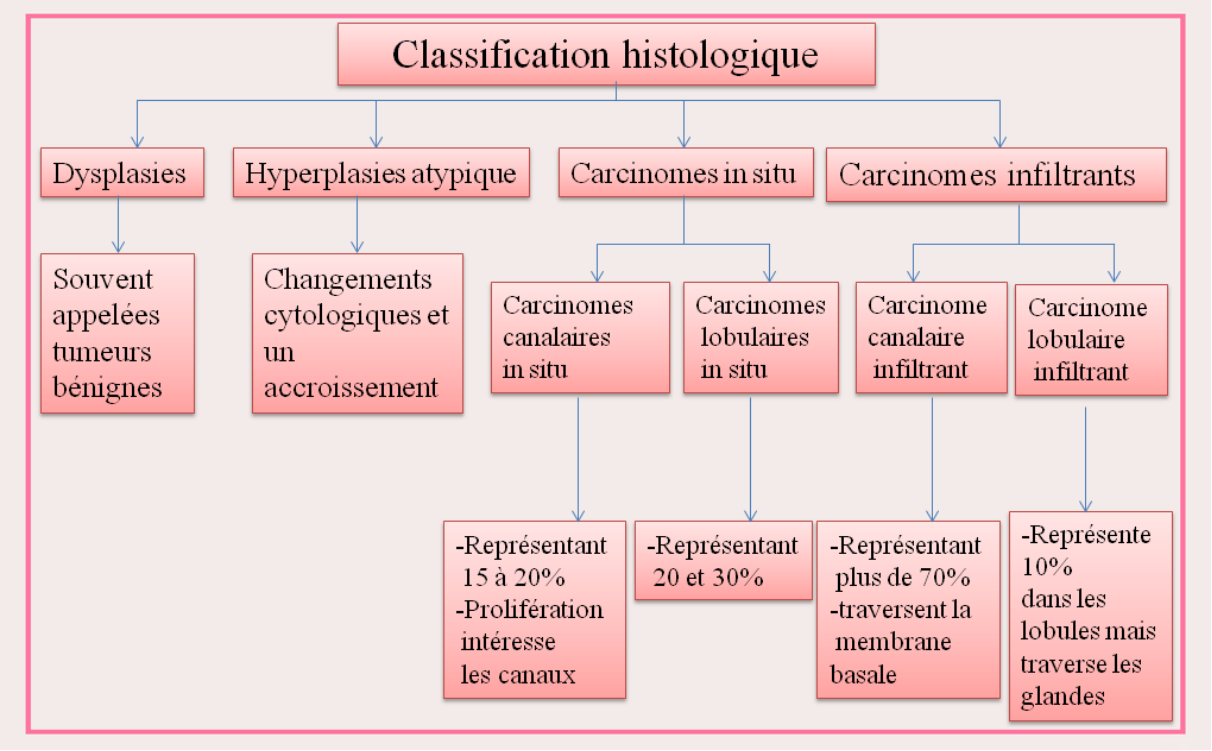
Décès : Oui ☐ Non ☐

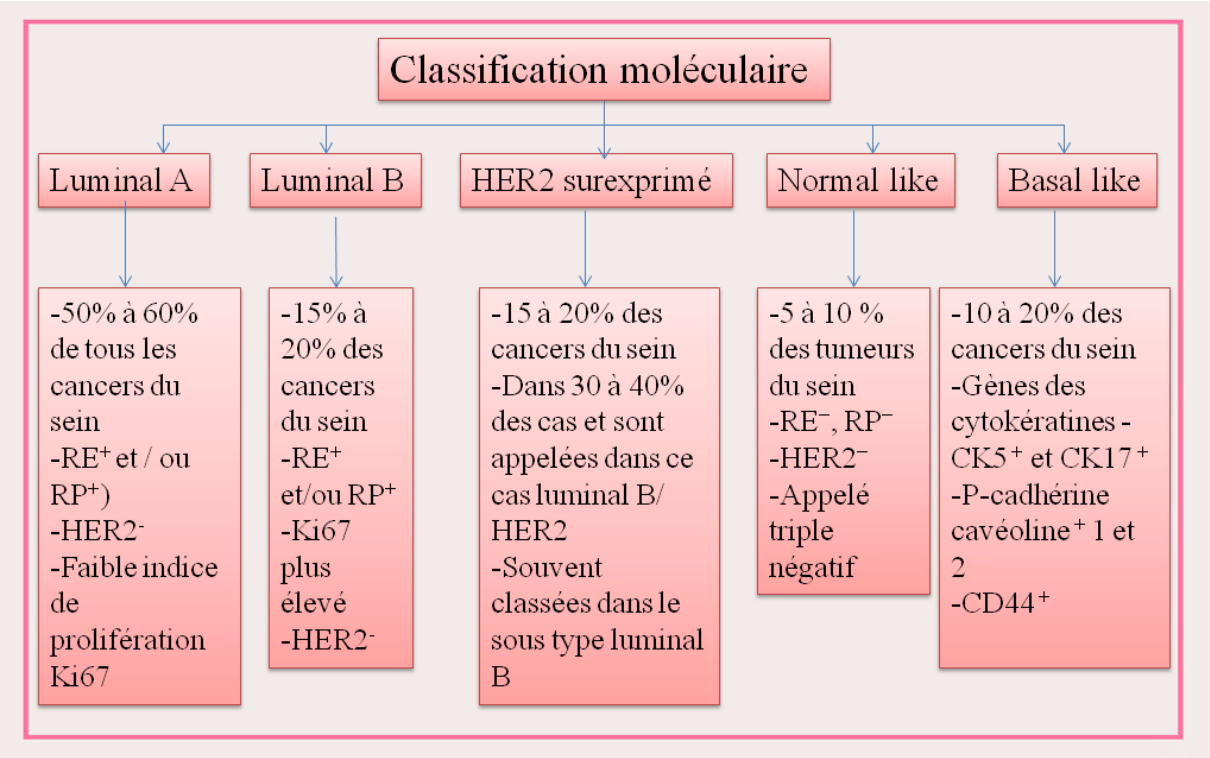
Date de décès :

Annexe VIV

Classification du cancer du sein


Classification du cancer du sein
Classification histologique
Classification moléculaire
Dysplasies
Carcinome s in situ
Carcinomes infiltrants
Hyperplasies atypique
Luminal A
HER2 surexprimé
Basal-Like
Luminal B
Normal-Like


Classification histologique
Dysplasies
Hyperplasies atypique
Carcinomes in situ
Carcinomes infiltrants
Souvent appelées tumeurs bénignes
Changements cytologiques et un accroissement
Carcinomes canalaires in situ
Carcinomes lobulaires in situ
Carcinome canalaire infiltrant
Carcinome lobulaire infiltrant
-Représentant 15 à 20% -Prolifération intéresse les canaux
-Représentant 20 et 30%
-Représentant plus de 70% -traversent la membrane basale
-Représente 10% dans les lobules mais traverse les glandes


Classification moléculaire
Luminal A
Luminal B
HER2 surexprimé
Normal like
Basal like
-50% à 60% de tous les cancers du sein
-RE+ et / ou RP+)
-HER2-
-Faible indice de prolifération Ki67
-15% à 20% des cancers du sein
-RE+ et/ou RP+
-Ki67 plus élevé
-HER2-
-15 à 20% des cancers du sein
-Dans 30 à 40% des cas et sont appelées dans ce cas luminal B/ HER2
-Souvent classées dans le sous type luminal B
-5 à 10 % des tumeurs du sein
-RE−, RP−
-HER2−
-Appelé triple négatif
-10 à 20% des cancers du sein
-Gènes des cytokératines - CK5+ et CK17+
-P-cadhérine cavéoline+ 1 et 2
-CD44+