République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique Université Dr Yahia Fares

Faculté des sciences

Département science de la nature et de la vie

Pour l'obtention du diplôme de Master
En immunologie et les maladies infectieuses

Etude épidémiologique sur le cancer du sein en Algérie

Présenté par :

BOUFATAH Nour al Islam

BOUKHEDIMI Nourhane

Membres du jury :

Dr KOUCHKAR A.	Pr	Encadreur.
Pr BENACHOUR K.	Pr	Co-Encadreur.
GUESMI S.	MCA	Présidente.
SLAMA N.	Doctorante	Examinateur.

2021-2022

Dédicaces et remerciements :

Tout d'abord nous remercions Dieu de nous avoir donné la volonté et la patience de pouvoir mener ce travail à terme.

Nous remercions notre promotrice Madame **Pr. KOUCHKAR AMAL** et notre co-promotrice Madame **BOUGUEDRA Amira** pour leurs conseils, leurs encouragements et surtouts leurs patience dans le suivi.

Je remercie également les membres du jury : **GASMI Sara** et **SLAMA Nada** pour nous avoir fait l'honneur d'accepter d'examiner ce travail.

Nous souhaitons remercier du fond du cœur nos parents, qui nous ont toujours soutenues Et qui ont toujours été fiers de nous. C'est grâce à vous que nous sommes ici aujourd'hui, merci pour tous les efforts que vous aviez fournis. Nos remerciements également à tous ceux et celles qui nous ont aidées de loin ou de près à réaliser ce travail.

Nous souhaitons tout d'abord dédier ce mémoire a notre cher **MAROUANE MEREDEF**, qui a su faire preuve d'une générosité sans égal et a beaucoup sacrifié afin de nous aider à mener ce projet a bout, nous le saluons et le remercions infiniment pour toutes les fois où il ne nous a pas refusé de service et nous a généreusement tendu une main d'aide. Qu'Allah le bénisse et lui accorde de ses miséricordes.

Et a un très cher ami, **NASR EDDINE MERABTENE**, étudiant en intelligence artificielle a l'USTHB, qui a été à son tour d'une aide incommensurable et a su nous guider lors du traitement des données à l'aide du langage Python. Sa bonté et son dévouement sont à être salués, encore merci **NASR EDDINE.**

Nous dédions ce mémoire a Mr. **IMÈDE TCHANTCHANE**, Professeur en Management à l'université Dr. Yahia Fares de Médéa, qui a été d'une générosité et patience démesurée, dans le calcul et la création des figures à l'aide du programme SPSS.



Dédicaces :

A mes parents, Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être ; sans vous je n'en serais pas là aujourd'hui. Je vous remercie pour tous le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance. Merci maman, merci papa. Mon seul souhait est que vous soyez fiers de moi et de mon parcours. J'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours ; je vous aime. A ma chère sœur **YASMIN**, Mon autre moitié, je ne pense pas pouvoir t'exprimer en quelques mots tout ce que je ressens pour toi. Je te remercie pour ton soutien psychologique et tes conseils, mais surtout pour ton amour qui m'a sans cesse encouragé pour avancer.

A mes chers sœurs **HADJER**, **ISRAA**, **MARAME**, et mon frère **ABDE El RAHMANE**, merci d'être toujours aussi présents, je vous souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite, et j'admire la personne que chacune d'entre vous est entrain de devenir. A mes chères nièces **TASNIME** et **MAYASSINE** que j'aime très fort.

Et mes tantes **FATIHA** et **ZOUBIDA** merci beaucoup pour vos encouragements.

A mon binôme, pour ton amitié irremplaçable et ton soutien sans faille ainsi que les nombreux moments passés ensemble. Ce fut un plaisir de travailler avec toi, tu es une merveille, je t'adore.

NOURHANE.



Je dédie ce mémoire a ...

ALLAH *le très Haut, le très Grand,le tout Puissant, Le très Miséricordieux Qui m'a comblé de ces bienfaits Qui m'a guidé dans le bon chemin , Je dois à ALLAH ce que je suis devenue .*

A Ma Chère Mère *les mots me manquent pour exprimer toute ma reconnaissance pour tout ce que tu as fait pour mon bonheur et ma réussite. Que Dieu te protège et t'accorde le bonheur, la santé et la longue vie. Pour ton grand amour, ta tendresse et tes longues prières qui m'on été le meilleur gage de réussite, je t'offre ce travail.*

A Mes Chères sœurs Ihssane Al Rahman et Jazyat El Wahab, *a qui je porte le plus grand amour pour la collaboration et l'aide qu'ils n'ont cessé de m'apporter. Que dieu vous protège et vous offre tout le bonheur que vous méritez pour votre avenir.*

A mon frère Bahaa Eddine Ahmed, *tu est le plus cher dans ma vie et j'espère que Dieu vous protège et guide vos pas vers le succès, je t'aime tellement..*

A la fin, je dédie très chaleureusement ce travail à Ma ***binôme NOURHANE et*** *ma très chere amie* ***ANFEL .***

NOUR.

Introduction :

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez les femmes devant le cancer colorectal et le cancer du poumon (Globocan, 2020). 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 (Jéhannin-Ligier et al., 2018).

La mortalité par cancer du sein est souvent liée à une rechute et/ou une évolution de la maladie qui n'a pas pu être éradiquée de manière définitive par les traitements. Il s'avère que ces taux de rechute sont plus importants dans le cas des cancers dits agressifs et/ou de mauvais pronostic. Parmi eux, on peut notamment citer le cancer du sein triple négatif (TNBC), connu pour être de mauvais pronostic avec une agressivité tumorale importante et un risque plus élevé de rechute (Kroman et al., 2000; Gajdos et al., 2000; Bauer et al., 2007; Li et al., 2017b).

Dans le cadre de notre mémoire, nous allons donc établir une étude comparative entre tous les type de cancer du sein (Non-TNBC), et le cancer du sein triple négatif qui présente un intérêt particulier à ce jour :

- Le cancer du sein triple négatif (TNBC), est un sous-type très étudié du fait de son agressivité et de l'absence de thérapies ciblées. En effet, les rechutes métastatiques sont plus fréquentes dans ce sous-type tumoral et leur hétérogénéité représente un vrai défi en oncologie. Notre équipe a d'ailleurs mis en avant cette hétérogénéité des TNBC et étudie principalement les biomarqueurs prédictifs et pronostiques de la réponse (Radosevic-Robin et al., 2014, 2018).

C'est dans ce contexte que s'inscrivent les objectifs de notre mémoire qui consiste à étudier les TNBC et les no-TNBC comparativement et à analyser leurs facteurs pronostiques d'incidence chez les patientes de notre étude.

Ce manuscrit présentera dans un premier chapitre une étude bibliographique divisée en quatre parties portant sur l'anatomie et l'histologie du sein de manière générale, le cancer et l'immunité et le cancer du sein triple négatif. Le deuxième chapitre sera axé sur les objectifs de l'étude suivis de la présentation des résultats qui concernent les résultats d'une étude statistique rétrospective et comparative portant sur les types de cancer du sein non triple négatif et le cancer du sein triple négatif. Et enfin, le troisième chapitre exposera une

discussion générale qui émane des résultats de ces travaux pour terminer avec les perspectives à envisager dans le cadre de ces recherches.

Résumé :

Le cancer du sein représente un vrai problème de santé publique avec 1,38 million de nouveaux cas chaque année. Le cancer du sein est le plus fréquent dans le monde chez la femme, c'est la première cause de mort. La fréquence d'atteinte de cancer de sein varie selon des divers facteurs de risque modifiables tel que l'âge, les facteurs hormonaux, les facteurs environnementaux, l'obésité et prise de poids, la nulliparité, nutrition et selon des facteurs de risque non modifiables tel que l'âge, les mutations génétiques, puberté et ménopause

Le but de notre étude rétrospective et en premier temps, de faire le point sur l'incidence de cancer du sein en Algérie étendu de Janvier 2019 jusqu'a Mars 2021. Notre étude a ensuite pris en compte plusieurs paramètres afin d'établir un point de comparaison entre les non TNBC et les TNBC.

L'étude concerne 1167 patientes traité au CPMC du centre hospitalier Mustapha Bacha d'Alger. Ces patientes ayant été sujettes à une intervention chirurgicale afin d'extraire la tumeur au niveau du sein ou l'ablation du sein et/ou suivie pour un traitement antitumorale néoadjuvant, chimiothérapique ou hormonothérapie. Sur les 1167 patientes examinées, nous avons trouvés le nombre de cancer du sein confirmé que le cancer du sein triple négatif a une prévalence plus importante chez les plus jeunes et les pré-ménopausées, avec 232 cas, et que le type histologique carcinome canalaire infiltrant est le plus rependu chez l'ensemble de nos cas étudiés.

Le Ki67 est un marqueur de la prolifération tumorale. Un taux élevé est donc un indicateur de mauvais pronostic ainsi que le grade histologique, surtout dans les cas de TNBC. Ainsi, le dépistage précoce est primordial afin d'avoir accès a un traitement plus efficace, et payer plus d'attention aux facteurs de risques modifiables afin de préserver une meilleure hygiène de vie et permettre à la courbe de d'incidence et de mortalité de décroitre.

Abstract :

Breast cancer is a major public health problem with 1.38 million new cases each year. Breast cancer is the most common cancer in women worldwide and is the leading cause of death. The incidence of breast cancer varies according to various modifiable risk factors such as age, hormonal factors, environmental factors, obesity and weight gain, nulliparity, nutrition and non-modifiable risk factors such as age, genetic mutations, puberty and menopause

The aim of our retrospective study was first to review the incidence of breast cancer in Algeria from January 2019 to March 2021. Our study then took into account several parameters in order to establish a point of comparison between the non TNBC and the TNBC.

The study concerns 1167 patients treated at the CPMC of the Mustapha Bacha hospital in Algiers. These patients had undergone surgery to remove the tumour from the breast or removal of the breast and/or were followed for neoadjuvant antitumour treatment, chemotherapy or hormonal therapy. Of the 1167 patients examined, we found the number of confirmed triple-negative breast cancers to be more prevalent in younger and pre-menopausal women and the histological type ductal infiltrating carcinoma to be the most common in all our cases studied.

Ki67 is a marker of tumour proliferation. An elevated level is therefore an indicator of poor prognosis as well as histological grade, especially in TNBC. Thus, early detection is essential in order to have access to more effective treatment, and to pay more attention to modifiable risk factors in order to maintain a healthy lifestyle and allow the incidence and mortality curve to decline.

ملخص:

يعد سرطان الثدي مشكلة صحية عامة حقيقية مع 1.38 مليون حالة جديدة كل عام. سرطان الثدي هو السبب الأكثر شيوعًا للوفاة لدى النساء في العالم. يختلف معدل الإصابة بسرطان الثدي وفقًا لعوامل الخطر المختلفة القابلة للتعديل مثل العمر والعوامل الهرمونية والعوامل البيئية والسمنة وزيادة الوزن والتكافؤ والتغذية وعوامل الخطر غير القابلة للتعديل مثل العمر والطفرات الجينية والبلوغ وانقطاع الطمث

امتد الغرض من دراستنا بأثر رجعي، وأولاً، تقييم معدل الإصابة بسرطان الثدي في الجزائر من يناير 2019 إلى مارس 2021. ثم نظرت دراستنا في العديد من المعايير من أجل تحديد نقطة مقارنة بين سرطان الثدي الثلاثي السالب .وباقي أنواع السرطان.

تشمل الدراسة 1167 مريضًا عولجوا في مستشفى مصطفى باشا بالجزائر العاصمة. خضع هؤلاء المرضى لعملية جراحية لإزالة ورم الثدي أو استئصال الثدي و/أو متابعة العلاج الكيميائي أو العلاج الهرموني. من بين 1167 مريضًا تم فحصهم، وجدنا أن عدد سرطان الثدي أكد أن سرطان الثدي السلبي الثلاثي له انتشار أعلى في النساء الأصغر سنًا وأن النوع النسيجي لسرطان الثدي القنوية المنتشر هو الأكثر شيوعًا في جميع الحالات المدروسة لدينا.

علامة على تكاثر الورم لذلك فإن المعدل المرتفع هو مؤشر على سوء التشخيص وكذلك الدرجة النسيجية، Ki67 يعد وبالتالي، فإن الكشف المبكر ضروري للحصول على علاج أكثر فعالية، وإيلاء مزيد من .TNBC خاصة في حالات .الاهتمام لعوامل الخطر القابلة للتعديل من أجل الحفاظ على نمط حياة أفضل والسماح بانخفاض منحنى الإصابة والوفيات

Sommaire

1. Chapitre 1 : Généralités sur la glande mammaire 7
1.1 Anatomie 7
1.1.1 Alimentation en sang, drainage lymphatique et alimentation nerveuse 8
1.2 Histologie 9
1.2.1 Développement et fonction des glandes mammaires 10
1.2.2 Structure du sein 11
2 Chapitre 2 : Cancer du sein 16
2.1 Définition 16
2.2 Epidémiologie descriptive 16
2.2.1 Le cancer du sein dans le monde 16
2.2.2 Le cancer du sein en Algérie 18
2.3 Épidémiologie analytique 20
2.3.1 Facteurs de risque non modifiables 21
2.3.2 Facteurs modifiables 22
2.4 Classifications du cancer du sein 25
2.4.1 Classification pathologique, invasion et prévalence des cancers du sein 25
2.4.2 La classification anatomique TNM 32
2.4.3 Classification de Scarff, Bloom et Richardson (Grade SBR) : 33
2.4.4 Récepteurs hormonaux 34
2.4.5 Classification moléculaire du cancer du sein 35
2.5 Cancer du sein triple négatif 37
2.5.1 Classification spécifique TNBC 38
2.5.2 Classification histologique 38
2.5.3 Classification moléculaire 39
2.5.4 Classification immunohistochimique 39

2.5.5 Oncogénétique du TNBC 39
2.6 Le cancer face au système immunitaire 39
2.6.1 Concept d'immuno-surveillance : Le système immunitaire détecte les cellules transformées 40
2.6.2 L'immuno-surveillance et pouvoir immunogène des tumeurs 41
2.7 Surveillance immune antitumorale 41
2.7.1 Le concept d'immunoédition : la théorie des 3 Es 42
2.7.2 Les effecteurs de la réponse immunitaire antitumorale 43
2.8 Mécanismes d'échappement tumoral 45
2.8.1 Microenvironnement pro-tumoral 46
2.8.2 Faible immunogénicité des cellules tumorales 46
2.8.3 L'immunosubversion : Recrutement de populations immunitaires régulatrices 49
2.8.4 Facteurs solubles immunosuppresseurs 51
2.8.5 Dérégulation des signaux d'apoptose 51
3 Partie expérimentale 53
3.1 Matériels et méthodes 53
3.2 Résultat et discussion 56
3.2.1 Résultats 56
3.2.2 Discussion 74
4 Conclusion 92
5 Annexes 94
5.1 Annexe 1 : Classification histologique des tumeurs mammaires d'origine épithéliale selon l'OMS 94
5.2 Annexe 2 : classification anatomique TNM 95
5.2.1 *Classification de la tumeur primitive (pT)* 95
5.2.2 *Classification des ganglions lymphatiques régionaux (pN)* 96
5.3 Annexe 3 : Concordance Classification TNM/stade 97

5.4 Annexe 4 : Fiche clinique et pathologique 99
5.5 Annexe 5 : Tableau Excel 101
6 Références bibliographiques 103

Table des illustrations

Figure 1. Anatomie interne du sein 8
Figure 2. Anatomie de la région axillaire 9
Figure 3. Développement post-natal de la glande mammaire murine 11
Figure 4. Représentation schématique d'un acinus 12
Figure 5. Diagrammes schématiques.de l'anatomie du sein 13
Figure 6. Représentation schématique du sein en coupe histologique 15
Figure 7. Taux d'incidence normalisés selon l'âge estimés (monde) en 2020, sein, tous âges 17
Figure 8. Taux estimatifs de mortalité normalisés selon l'âge (monde) en 2020, sein, tous âges -1 17
Figure 9. Taux estimatifs de mortalité normalisés selon l'âge (monde) en 2020, sein, tous âges -2 18
Figure 10. Taux d'incidences et de mortalité estimés selon l'âge (monde) en 2020, ALGERIE, les deux sexes, tous les âges (Globocane 2020) 19
Figure 11. Nombre estimé de nouveaux cas en 2020, Algérie 20
Figure 12. Image représentative de la structure du Carcinome lobulaire in situ 26
Figure 13. Image représentative de la Carcinome infiltrant de type non spécifique 27
Figure 14. Image représentative de la Carcinome lobulaire infiltrant 28
Figure 15. Image représentative de la structures papillaires 28
Figure 16. Image représentative de la Carcinome mucineux 29
Figure 17 image représentative de la Carcinome tubulaire 30
Figure 18. Image représentative de la Carcinome métaplastique 31
Figure 19. Image représentative de la Carcinome médullaire 32
Figure 20. Grade histologique du cancer du sein évalué par le système de classement de NottinghamFacteurs immunohistochimiques. 34
Figure 21. Les marqueurs Immunohistochimique du cancer du sein 36
Figure 22. Classification moléculaire et histologique du cancer du sein. 37
Figure 23. Classification histologique du cancer du sein. 39

Figure 24. Répartition des profils moléculaires de cancers du sein triple-négatifs (CSTN) et des sous-types immunohistochimiques des tumeurs basal-like..... 39
Figure 25. Caractéristiques phénotypiques des cellules cancéreuses..... 40
Figure 26. : Théorie de l'immunosurveillance et de l'échappement. 42
Figure 27. : Mécanismes moléculaires responsables de la déficience d'expression de molécules du CMHI 47
Figure 28. Concept d'immunodominance : La perte d'un des trois allèles du CMHI est suffisante pour permettre l'échappement d'un variant tumoral. 48
Figure 29. Apoptose des cellules T induite par FasL 52
Figure 30. Proportions des différents sous types moléculaires, selon la classification de St Gallen, chez les 1167 patients atteints du cancer du sein..... 57
Figure 31. Prévalence des différents sous-types moléculaires en fonctions des groupes d'âges. 59
Figure 32. Distribution de l'âge au diagnostic des patients chez les TNBC et non TNBC. 61
Figure 33. Prévalence des TNBC et non TNBC selon le statut ménopausique (p=0.034). 62
Figure 34. Distribution des stades TNM chez les TNBC et non TNBC (P=0.0001). 63
Figure 35. Crosstubulation des stades TNM en fonction des groupes d'âges..... 63
Figure 36. Distribution des grades histologiques chez les TNBC et non TNBC (P=0.0001). 64
Figure 37. Crosstubulation des grade SBR en fonction des groupes d'âges. 65
Figure 38. Distribution des types histologiques chez les TNBC et non TNBC. 66
Figure 39. Le taux de risque d'atteinte en fonction des différents types histologiques du cancer du sein 67
Figure 40. Prévalence des différents types histologiques de cancer du sein en fonctions des tranches d'âges. 68
Figure 41. Proportion des TNBC et non TNBC selon le taux du Ki67 (P=0.001). 69
Figure 42. la prévalence des sous-types moléculaire selon leur taux d'expression de Ki67 (%). 69
Figure 43. Les niveaux médians de Ki67 selon les sous-types moléculaires..... 70
Figure 44. La prévalence des grades histologique de SBR selon leur taux d'expression de Ki67 71
Figure 45. Répartition des cas selon les ATCD familiaux de cancer du sein. 72
Figure 46. Répartition des cas de cancers du sein selon les antécédents personnels 73

Figure 47. Mécanismes potentiels liant obésité/diabète et cancer. IGFBP, protéine de liaison à l'IGF ; IR, récepteur de l'insuline ; SHBG, globuline de liaison aux hormones sexuelles. 82

Figure 48. Mécanisme d'action des bétabloquants consiste à tuer les cellules cancéreuses progressives du sein en bloquant l'activation des récepteurs adrénergiques.. 84

Liste des tableaux

Tableau 1. La fréquence et le pourcentage des patientes selon chaque année. 53

Tableau 2. La fréquence et le pourcentage des patientes chaque année selon les TNBC et les Non-TNBC..... 54

Tableau 3. Les données épidémiologiques de 1167 patients atteints du cancer du sein traités au niveau du service d'anatomo-pathologie du centre Pierre et Marie Curie d'Alger (CPMC). 56

Tableau 4. Crosstubulation of the age charts according to the diverse molecular sub-types of breast cancer..... 58

Tableau 5. Comparaison entre les patients TNBC et non-TNBC en fonction des caractéristiques biologique, cliniques et tumorales. 60

Abréviations :

A

AC : Anticorps

ATP : L'adénosine triphosphate

ADN : acide désoxyribonucléique

B

BRCA1 : Breast Cancer 1, le gène **BRCA1 :** Breast Cancer 1, la protéine **BCR :** *B-cell receptor* / récepteur desIg **BRCA2 :** Breast Cancer 2, le gène

C

CCI : Carcinome canalaire infiltrant. **CCIS** : Carcinome canalaire *in situ.* **CLI** : Carcinome lobulaire infiltrant. **CLIS** : Carcinome lobulaire *in situ*. **CNIS** : carcinome infiltrant non spécifique

CM : carcinome mixte

CS : cancer du sein.

CK5 et CK6 : La cytokératine-5, 6

CIRC : Centre international de recherche Sur le cancer

CSTN : le cancer du sein triple-négatif

CMH : molécule du complexe majeur d'histocompatibilité

CPA : cellules présentatrices d'antigènes

CTL : cytotoxic T-lymphocyte antigen

D

DDT : dichloro-diphényle-trichloro-éthane

F

Fas-L : ligand de Fas

H

HER2: Human epidermal growth factor receptor 2.

HSP : heat shock proteins

HLA : complexe majeur d'histocompatibilité

HSP: Heat shock proteins

I

IHC:

Immun
o-
histoch
imie
IgA :
immun
oglobul
ines A
IL :
Interleu
kine
IFN: Interféron

K

Ki67: antigène Ki67

M

MIC: MHC-class I Related protein.

MDSC: Myeloid Derived Suppressive Cells

N

NY ESO-1: New York esophageal squamous cell carcinoma-1

NKT: *natural killer T*

NK: Les
cellules
natural
killer
NKD:
Natural
killer
domain

NF-κB:
nuclear
factor-
kappa B

O

OMS : organisation mondiale de la Santé

P

PCB: polychlorobiphényles

P53: Cellular tumor antigen p53

PD 1: Programmed cell Death protein 1

PD-L : ligand de PD-1 PD-L

R

RAS : transforming oncogene found in rat sarcoma, superfamille de petites guanosine triphosphatases (GTPases)

RE : Estrogen Receptor

RP : Récepteur à la progestérone
RAS : Rien à signaler

R

SBR: Scarff-Bloom-Richardson

SERM: selective estrogen receptor modulator

SERD*: selective* estrogen receptor degradati

STAT: *signal transducers and activators of transcription*
Scarff, Bloom et Richardson : Grade SBR

T

THM : traitement hormonal de la ménopause

TN : triple négative

TNBC : triple negative breast cancer **TCD8** : les lymphocytes T cytotoxiques **Treg** : T régulateurs

TLR: *toll-like receptor* / récepteur toll-like

Th: *T helper* / T auxiliaire

TLR: *toll-like receptor* / récepteur toll-like.

TNM : T - taille tumorale,

N - atteinte ganglionnaire,

M - existence éventuelle de métastases

TCR : *T-cell receptor* / récepteur des antigènes

TGF : *transforming growth factor*

% : Pourcentage**.**

1. Chapitre 1 : Généralités sur la glande mammaire

Les seins sont des glandes lactifères et sexuelles qui tiennent chez la femme un rôle plastique très important. Ils sont riches en neurorécepteurs et en récepteurs hormonaux qui en font une zone érogène. (Kamina 2014)

Les glandes mammaires se développent de façon embryologique, comme des invaginations de l'ectoderme superficiel le long des deux lignes ventrales, les lignes de lait, de l'aisselle à l'aine. (Tortora and Derrickson 2017)

Chez les humains, un ensemble de glandes ressemblant à des glandes sudoripares apocrines fortement modifiées subsistent de chaque côté du sein. Le site structure histologique des glandes mammaires varie selon le sexe, l'âge et la physiologie. (Mescher, Junqueira, and Mescher 2018)

Après la ménopause, les seins, tout comme les autres tissus reproducteurs féminins, subissent une atrophie progressive et un changement involutif. (Wheater et al. 2014)

Anatomiquement, elles font partie du système tégumentaire (la peau) (Mader and Windelspecht 2012), le sein est un organe complexe par la très grande variété d'aspects anatomiques qu'il peut revêtir, mais également par son organisation pluritissulaire. (Chavoin 2012)

1.1 Anatomie

Les glandes mammaires ou seins contiennent des quantités variables de tissu glandulaire soutenu par du tissu adipeux et de tissu conjonctif fibreux qui ancrent le sein à la paroi thoracique. Chaque sein contient une vingtaine de lobes, chacun desquels contient un certain nombre de structures glandulaires appelées lobules, où le lait est produit. Les lobules s'ouvrent sur de minuscules canaux lactifères qui drainent le lait vers le mamelon. (Wheater et al. 2014)

Les tissus graisseux et conjonctifs de soutien traversent le sein, entourant les lobules, et le sein lui-même est recouvert de graisse sous-cutanée. Dans le sein en cours d'allaitement, le tissu glandulaire prolifère (hyperplasie) pour soutenir la production de lait, et régresse à nouveau après l'arrêt de la lactation. (Mescher, Junqueira, and Mescher 2018; Ellis and Mahadevan 2013)

Le mamelon s'agit d'une petite éminence conique au centre du sein, entourée d'une zone pigmentée, l'aréole. Sur la surface de l'aréole se trouvent de nombreuses glandes sébacées (tubercules de Montgomery), qui lubrifient le mamelon pendant l'allaitement. (Waugh and Grant 2018)

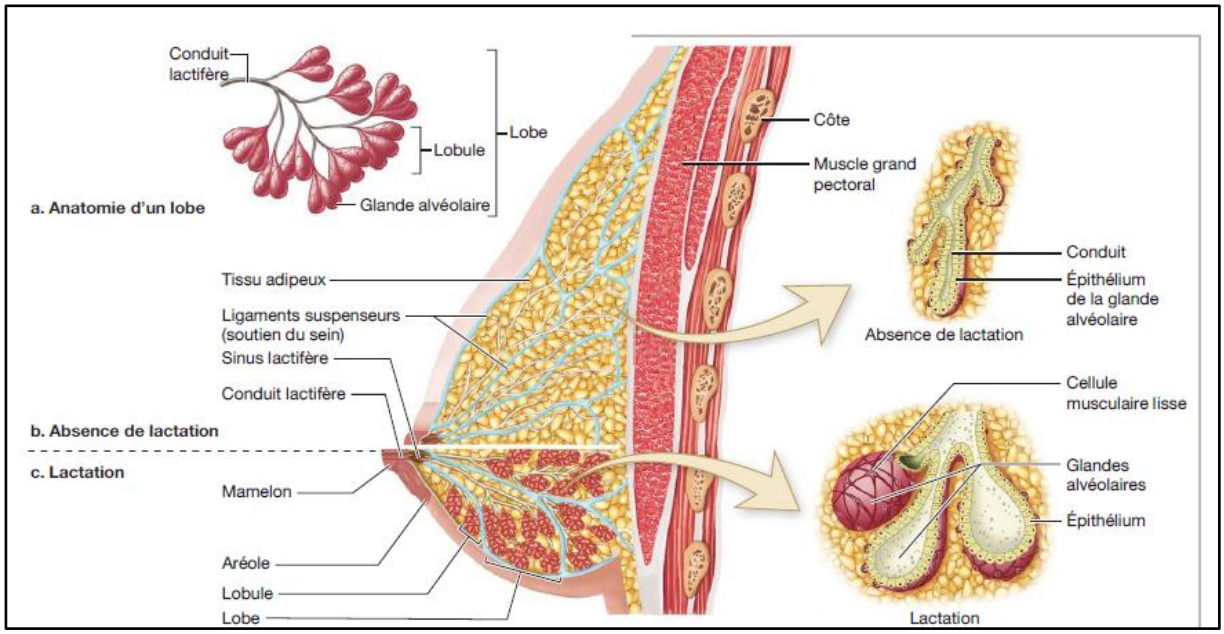


Figure 1. Anatomie interne du sein
(Sylvia S. Mader. 2014)

a. Chaque lobe comporte plusieurs lobules subdivisés en glandes alvéolaires. Le tout est drainé par un conduit lactifère.

b. En absence de lactation, la taille des seins est principalement déterminée par la quantité de tissu adipeux s'y trouvant.

c. Chez la femme qui allaite, les glandes alvéolaires sont gorgées de lait, ce qui fait augmenter le volume des seins. Au moment de l'allaitement, les cellules musculaires lisses entourant les glandes alvéolaires se contractent sous l'effet de l'ocytocine, permettant ainsi l'éjection du lait. *(Sylvia S. Mader. 2014).*

1.1.1 Alimentation en sang, drainage lymphatique et alimentation nerveuse

1.1.1.1 Alimentation artérielle

Les seins sont alimentés en sang par les branches thoraciques des artères axillaires et des artères mammaires internes et des artères intercostales. (*Figure 2)* (Waugh and Grant 2018)

1.1.1.2 Drainage veineux

Elle est formée par un cercle anastomotique autour de la base du mamelon, à partir duquel des branches transportent le sang veineux vers la circonférence et se terminent dans les veines axiaux et mammaires. (*Figure 2)* (Ellis and Mahadevan 2013 ; Kamina 2014)

1.1.1.3 Drainage lymphatique

Il s'agit principalement des vaisseaux et des ganglions axillaires et les ganglions. La lymphe peut s'écouler à travers les ganglions mammaires internes si la voie superficielle est obstruée. (*Figure 2)* (Ellis and Mahadevan 2013)

1.1.1.4 Alimentation nerveuse

Les seins sont alimentés par les branches de la 4ème, 5ème et 6èmes nerfs thoraciques, qui contiennent des fibres sympathiques. Il y a de nombreuses terminaisons nerveuses sensorielles somatiques dans le sein, en particulier autour du mamelon. Lorsque ces récepteurs sont stimulés par la succion, des impulsions passent à l'hypothalamus et l'hypothalamus et la sécrétion de l'hormone ocytocine est augmenté, favorisant la libération du lait. (Waugh and Grant 2018)

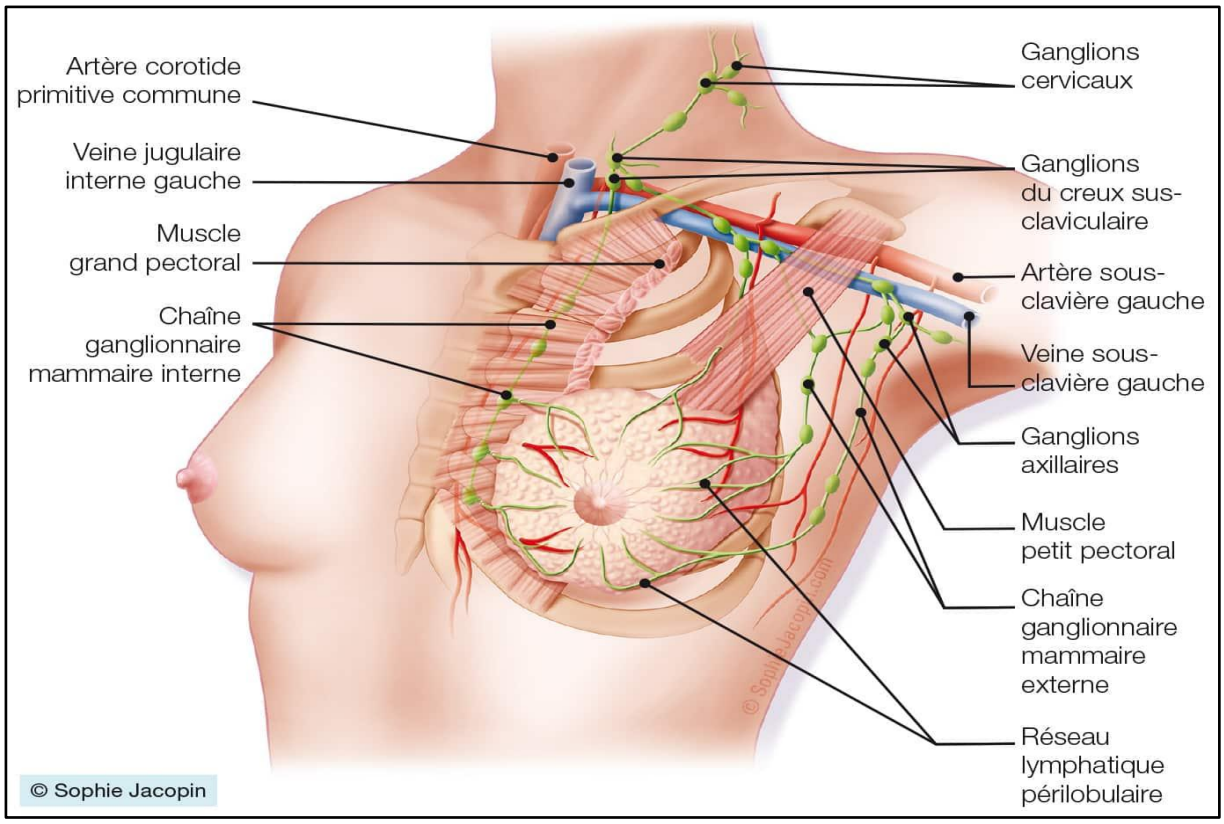


Figure 2. Anatomie de la région lymphatique axillaire de la glande mammaire
(Jacopin S, 2021)

1.2 Histologie

La glande mammaire est une glande Exocrine Plurilobée, lobulée et acineuse Elles sont assimilables aux glandes sudoripares par leur embryologie et histologie. *(Dadoune et al., 1990)*

L'organe renferme donc deux structures essentielles, une structure à visée sécrétoire qui est le lobule et une structure à visée excrétrice qui est le canal excréteur encore appelé canal galactophore (BELLOCQ J-P, CHENARD M-P. 2006)

1.2.1 Développement et fonction des glandes mammaires

Les glandes mammaires sont constituées de parenchyme, formé de canaux, et de stroma de tissu conjonctif. Le parenchyme dérive de l'ectoderme de surface ; le stroma naît du mésenchyme environnant. (Cochard, Netter, and Louryan 2015)

La majeure partie de chaque crête disparaît presque immédiatement, mais il en reste dans la région pectorale et pénètre dans le mésenchyme. Ensuite, 15-25 cordons épithéliaux solides se développent à partir de chacune d'elles et sont ensuite canalisés pour former les futurs canaux lactifères. Le mésenchyme donne naissance à un tissu conjonctif lâche autour de chaque canal. Un tissu conjonctif plus dense forme septa entre eux pour diviser la glande en lobes. La glande de l'enfance est rudimentaire et identique chez les deux sexes. (Vialleton 1911; Larsen et al. 2017)

À la puberté, les glandes chez les filles grandissent et subissent des changements structurels directement influencés par les hormones ovariennes (œstrogène et progestérone). Elles ne sont cependant pas complètement formées et fonctionnelles avant la grossesse et la lactation. Pendant la grossesse, les extrémités des canaux se transforment en alvéoles sécrétoires creuses, semblables à des sacs qui sont tapissées d'un épithélium cuboïde simple. (Larsen et al. 2017; Heffner 2003)

Apres l'accouchement, possèdent des glandes exocrines hautement spécialisées qui synthétisent et sécrètent le lait. Prolactine, lactogène placentaire humain, œstrogènes et progestérone, en présence de prolactine provenant de l'hypophyse antérieure. L'hypophyse antérieure entraîne la production de lait ; l'ocytocine, provenant de l'hypophyse l'ocytocine de l'hypophyse postérieure induit la libération du lait. (Wheater et al. 2014)

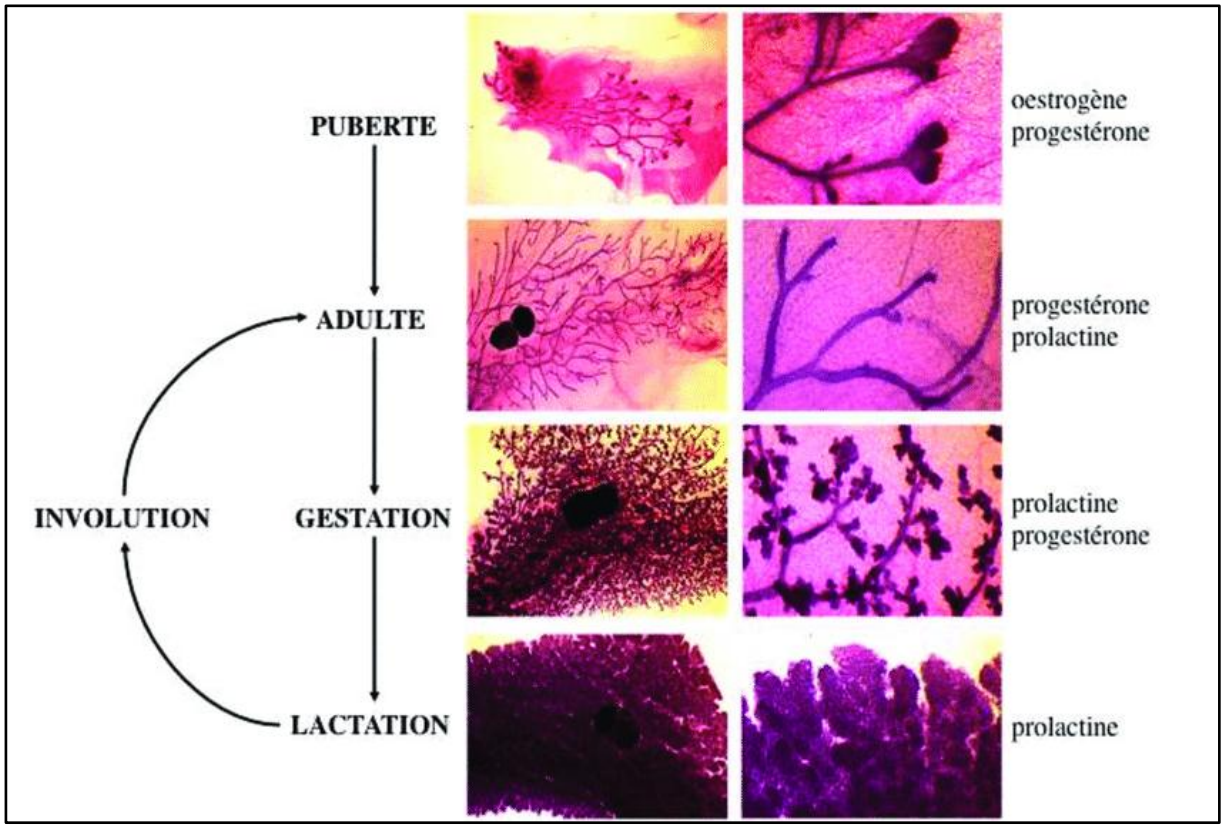


Figure 3. Développement post-natal de la glande mammaire murine
(Deugnier MA, 2007)

1.2.2 Structure du sein

1.2.2.1 Le mamelon

A l'extrémité du mamelon se trouvent les 12-20 petites ouvertures des grands canaux du mamelon disposés en anneau. Le mamelon est une zone arrondie et surélevée de peau modifiée avec un épiderme légèrement alvéolé, qui présente une augmentation de la pigmentation de la mélanine après la première grossesse. Le mamelon est entouré de l'aréole. (J. S. Lowe, Anderson, and Stevens 2015)

Le mamelon et son système simple de conduits sont présents à la naissance, mais le développement complet de l'épithélium est en cours naissance, mais le développement complet de l'excroissance épithéliale ne se produit pas avant la puberté, et généralement seulement chez les femelles. (J. S. Lowe, Anderson, and Stevens 2015)

1.2.2.2 L'aréole

L'aréole, elle est pigmentée, circulaire de 35 à 50mm de diamètre. Est une peau modifiée contenant de grosses glandes sébacées qui sont responsables de la formation de surélévations superficielles appelées (tubercules de Montgomery). (Lowe et al. 2015)

La peau de l'aréole est dépourvue de follicules pileux. Un muscle lisse circulaire est présent dans le derme de l'aréole. La contraction de ce muscle provoque l'érection du mamelon. De nombreuses glandes sébacées et de glandes sudoripares apocrines sont également présentes dans l'aréole. (Vasudeva, Mishra, and Singh 2014)

L'aréole présente également une augmentation de la pigmentation de la mélanine après la première grossesse. (Lowe et al. 2015)

Le tissu mammaire est formé d'une variété de types cellulaires. (Ollivier-Bousquet M et al ,2005).

1.2.2.3 L'acinus mammaire

Aussi appelées les tubulo-alvéoles mammaires ou simplement alvéoles. Ce sont des formations sphériques considérées comme l'unité principale de la lactation. Elles sont formées d'une membrane basale et d'un épithélium qui délimitent une lumière. L'épithélium est composé par une assise de cellules sécrétrices de forme cubique ou cylindrique et de cellules myoépithéliales de forme aplatie qui s'interposent de place en place sur la lame basale (*Dadoune JP*, 2000)

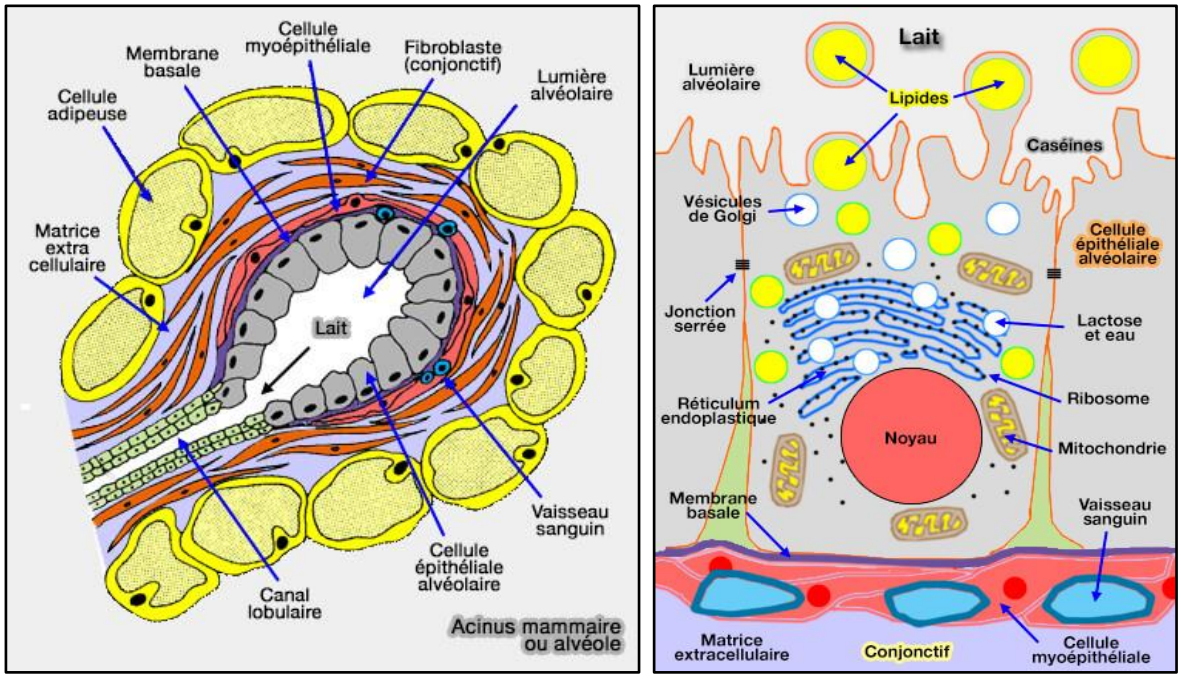


Figure 4. Représentation schématique d'un acinus
(Brisken, 1984)

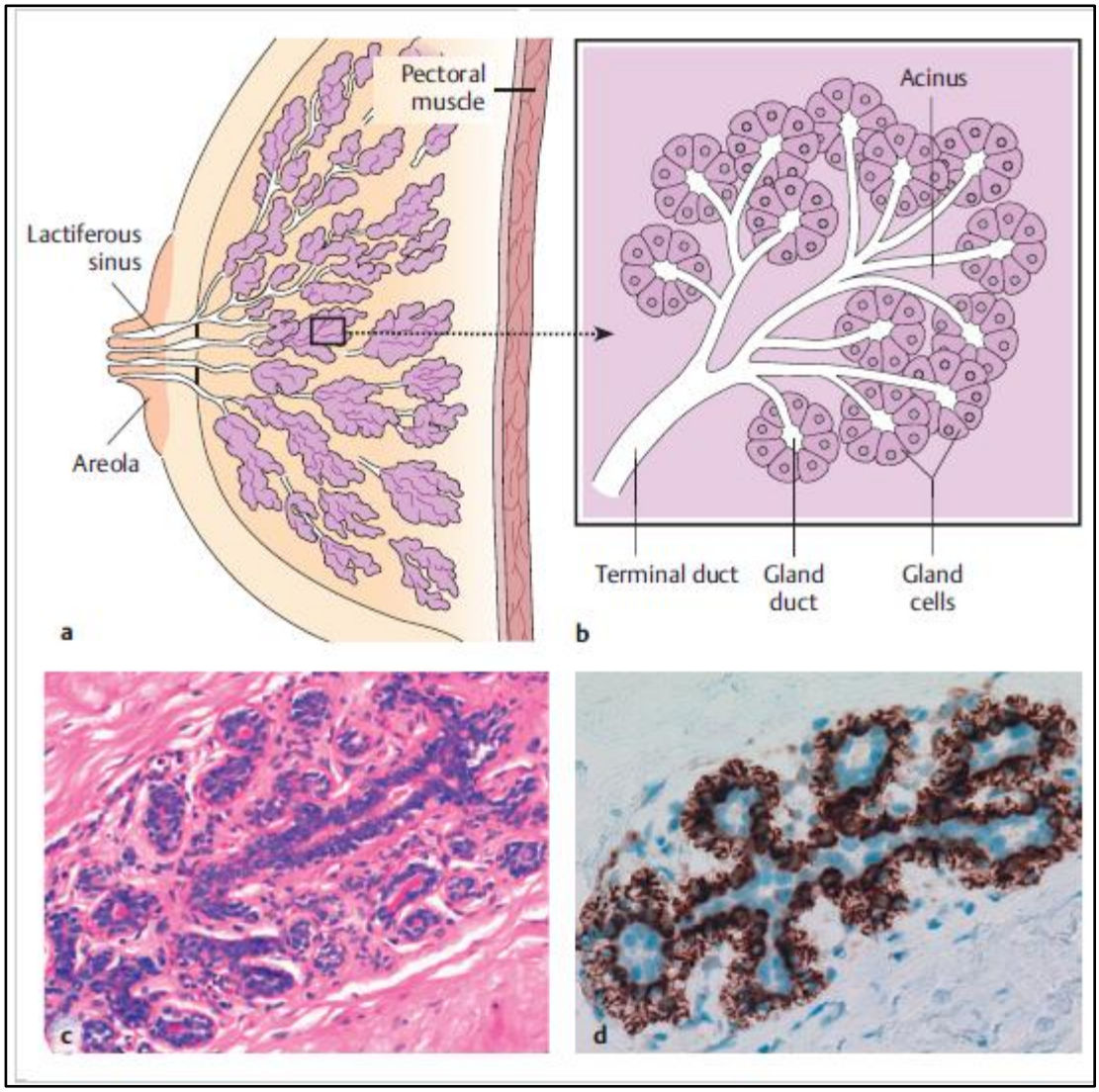


Figure 5. Diagrammes schématiques.de l'anatomie du sein
(Fischer, Baum, et Luftner-Nagel 2017a)

(a) Glande mammaire avec environ 15 à 25 lobes individuels, chacun se terminant par l'orifice du mamelon. (b) Détail de (a) : Les conduits ramifiés mènent à des conduits terminaux (ductiles) et se terminent dans les lobes sécrétoires (acini). (c) Unité lobulaire du canal terminal (TDLU). (d) TDLU avec une couche luminale (noyaux bleus) et une couche de cellules myoépithéliales basales (le brun représente le CD10). (Fischer, Baum, et Luftner-Nagel 2017a)

1.2.2.4 Canaux mammaires et système lobulaire

Chaque lobe du sein est un système de canaux toujours ramifiés qui pénètrent profondément dans le tissu fibro-adipeux du sein. Chaque conduit est bordé d'épithélium cylindrique ou cuboïdal, avec une couche continue de cellules épithéliales à noyaux ovales et une couche extérieure discontinue de cellules myoépithéliales, qui ont cytoplasme clair. Chaque conduit est entouré de fibres libres tissu de support contenant un réseau capillaire riche fibres élastique sont présentes dans cette gaine fibreuse dans tous les branches les plus petites et les plus périphériques. (Young, O'Dowd, et Woodford 2014 ; Lowe, Anderson, et Stevens 2015)

Le système de conduits se termine par un lobule mammaire ovoïde Le système de conduits ramifiés se termine par un groupe de conduits terminaux aveugles, chaque groupe et son conduit d'alimentation comprenant un lobule mammaire, Les canaux terminaux et les lobules sont intégrés dans un tissu fibreux lâche, qui est riche en capillaires et contient également quelques lymphocytes, macrophages et mastocytes. Ce tissu est entouré d'un tissu de soutien fibro-collagène plus dense mêlé à du tissu adipeux. (Lowe, Anderson, and Stevens 2015)

1.2.2.5 Epithélium alvéolaire

Les alvéoles glandulaires ne se développent complètement que pendant la grossesse et commencent à produire du lait vers la fin de la grossesse.

Les alvéoles se développent comme des structures sphériques composées de cellules épithéliales cuboïdales entourées par les processus contractiles des cellules myoépithéliales. Le développement se fait à des rythmes différents dans le sein.

En fin de grossesse, les lymphocytes quittent les veinules, s'accumulent dans le tissu conjonctif intralobulaire et se différencient en plasmocytes sécrétant des IgA.

Les canaux intralobulaires sont tapissés d'épithélium contenant des cellules sécrétrices, des cellules non sécrétrices et des plasmocytes ; les lumières les plus larges peuvent contenir du lait. Les cellules sécrétrices de la glande lactifère sont plus colonnaires et contiennent des gouttelettes lipidiques de tailles diverses, qui sont également visibles dans le lait.

Le tissu conjonctif contient de petits vaisseaux sanguins. Les cellules sécrétrices de la zone fermée sont représentées schématiquement dans la figure 4. (Mescher, Junqueira, et Mescher 2018)

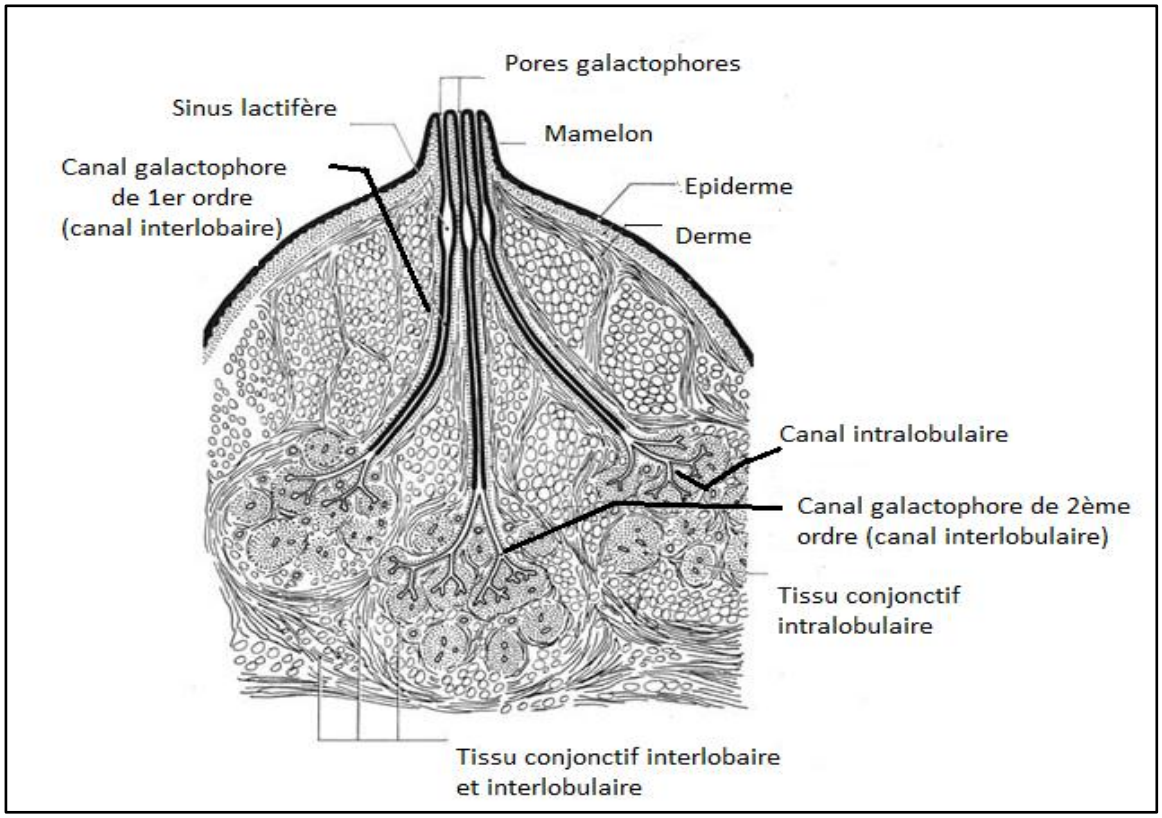


Figure 6. Représentation schématique du sein en coupe histologique
(Poirier, 1971)

2 Chapitre 2 : Cancer du sein

2.1 Définition

Le cancer du sein est une tumeur maligne de la glande mammaire, Il peut se développer à partir de tous les constituants histologiques de la glande mammaire, mais les plus fréquents sont ceux issus du revêtement des canaux galactophores ou des lobules : il s'agit des carcinomes, et peuvent se propager à d'autres organes du corps. (Shaikh, Krishnan, et Thanki 2021)

Le cancer survient lorsque les cellules de l'organisme commencent à se développer de façon incontrôlable et en se divisant de façon aberrante. En outre, les cellules cancéreuses ont la capacité de croître hors de contrôle et peut briser la tumeur primaire permettant une propagation de la tumeur par l'invasion d'organes directs, le système lymphatique, et / ou le système circulatoire. (Merkle Loescher, 2005), (Ely et Vioral 2007)

2.2 Epidémiologie descriptive

2.2.1 Le cancer du sein dans le monde

Avec près de 1,7 million de nouveaux cas diagnostiqués chaque année à travers le monde, le cancer du sein constitue le cancer féminin le plus fréquent et un problème majeur de santé publique. Il existe toutefois des variations importantes entre les régions du monde. (E. Cordina-Duverger, P. Guénel 2016)

Le rapport de l'organisation mondial de la santé, paru en 2020, estime à près de 2,3 millions de femmes atteintes du cancer du sein et 685 000 décès par cancer du sein dans le monde. Fin 2020, 7,8 millions de femmes en vie s'étaient vues diagnostiquer un cancer du sein au cours des cinq années passées, ce qui fait du cancer du sein le cancer le plus courant à l'échelle du globe. À l'échelle mondiale, les femmes perdent plus d'années de vie (espérance de vie corrigée de l'incapacité) en raison du cancer du sein que de n'importe quel autre type de cancer.

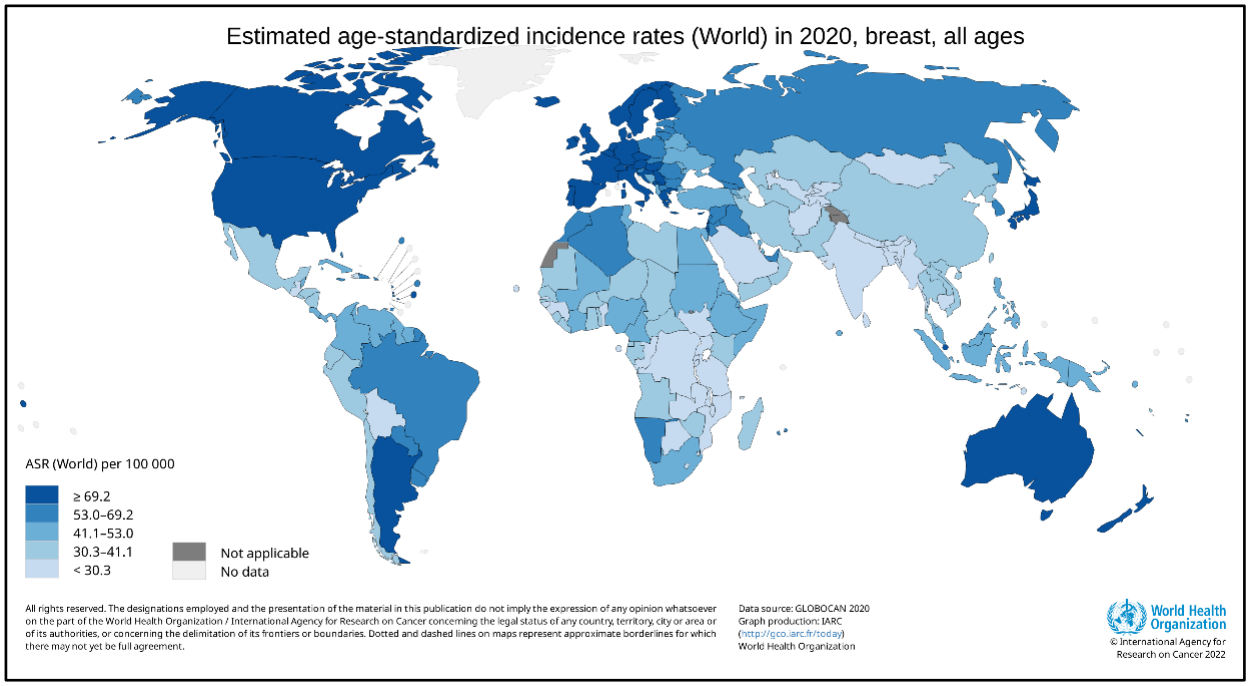


Figure 7. Taux d'incidence normalisés selon l'âge estimés (monde) en 2020, sein, tous âges
(GLOBOCAN 2020)

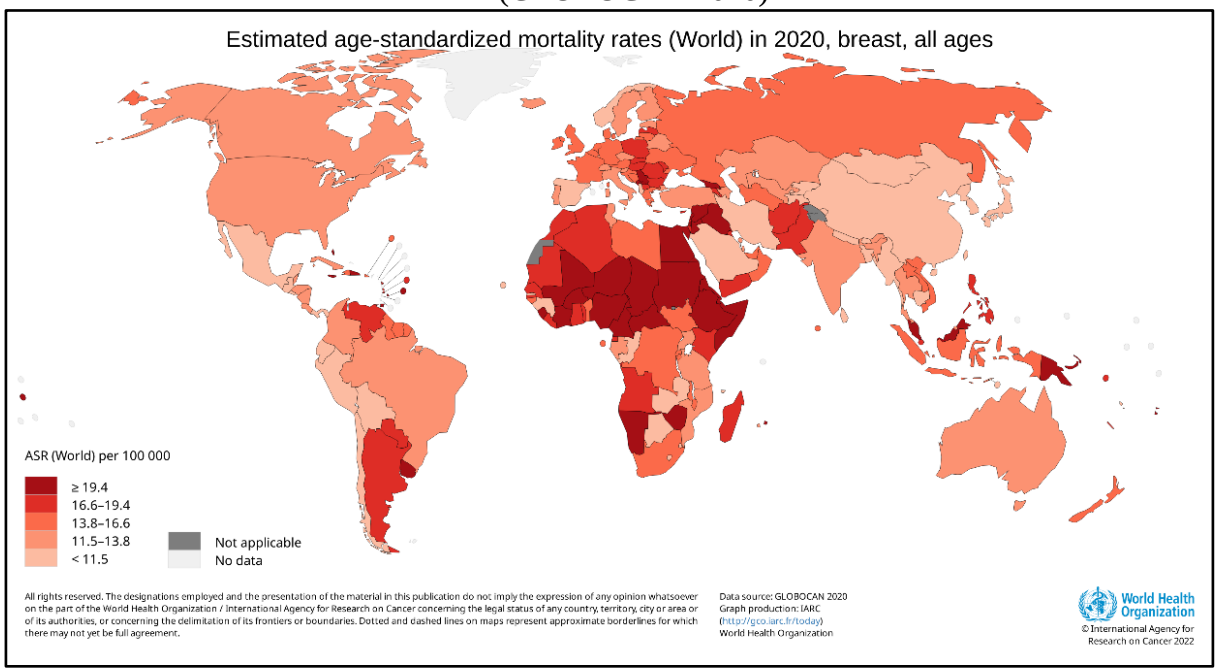


Figure 8. Taux estimatifs de mortalité normalisés selon l'âge (monde) en 2020, sein, tous âges -1
(GLOBOCAN 2020)

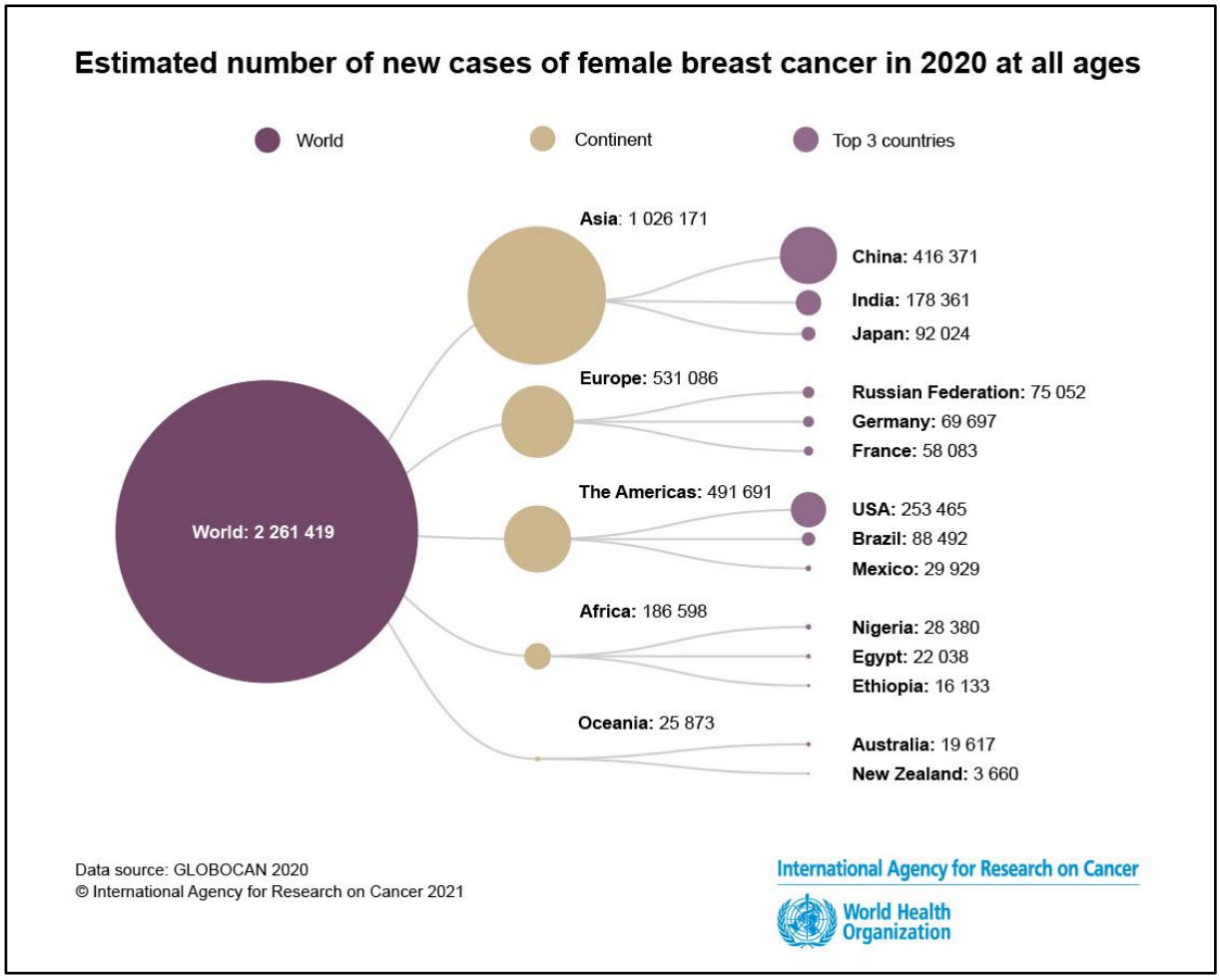
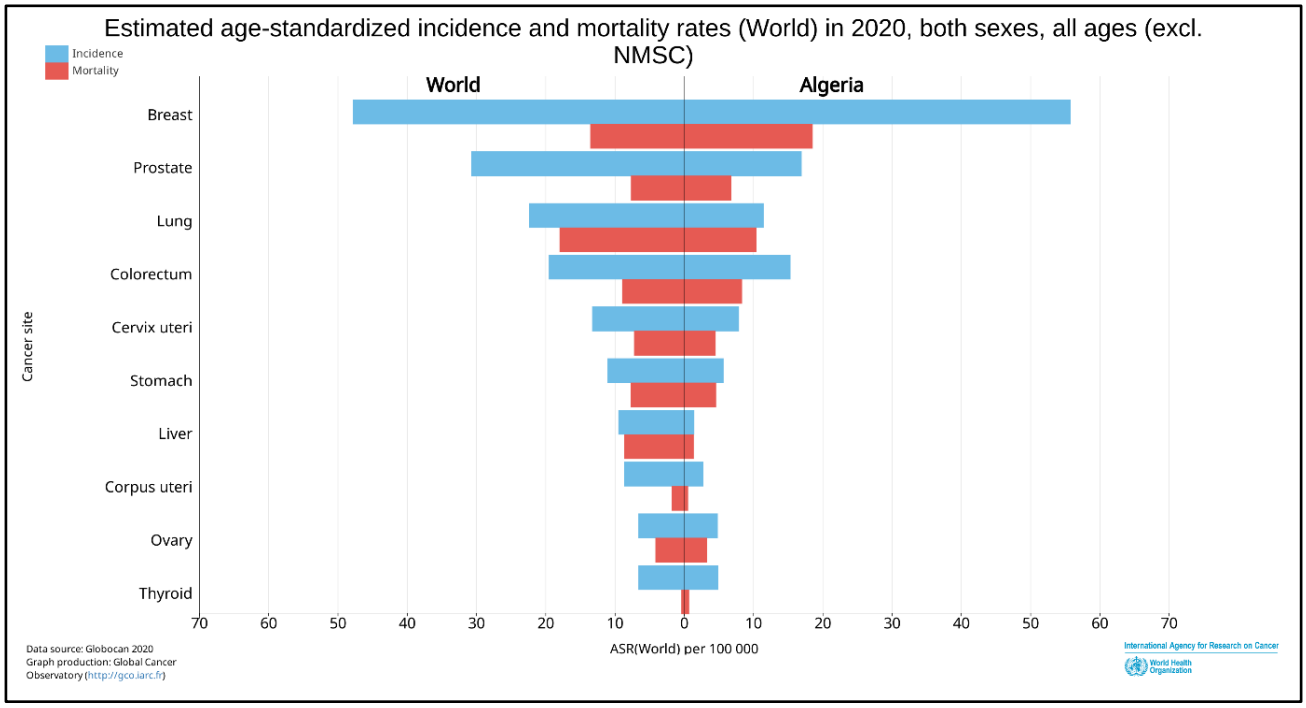


Figure 9. Taux estimatifs de mortalité normalisés selon l'âge (monde) en 2020, sein, tous âges -2

(GLOBOCAN 2020)

2.2.2 Le cancer du sein en Algérie

Soixante-cinq mille (65.000) nouveaux cas de cancer, tous types confondus, ont été recensés en Algérie depuis le début de l'année 2021, dont 15.000 cas de cancer du sein, a indiqué à Alger, le président de la Société algérienne d'oncologie médicale, le professeur Kamel.



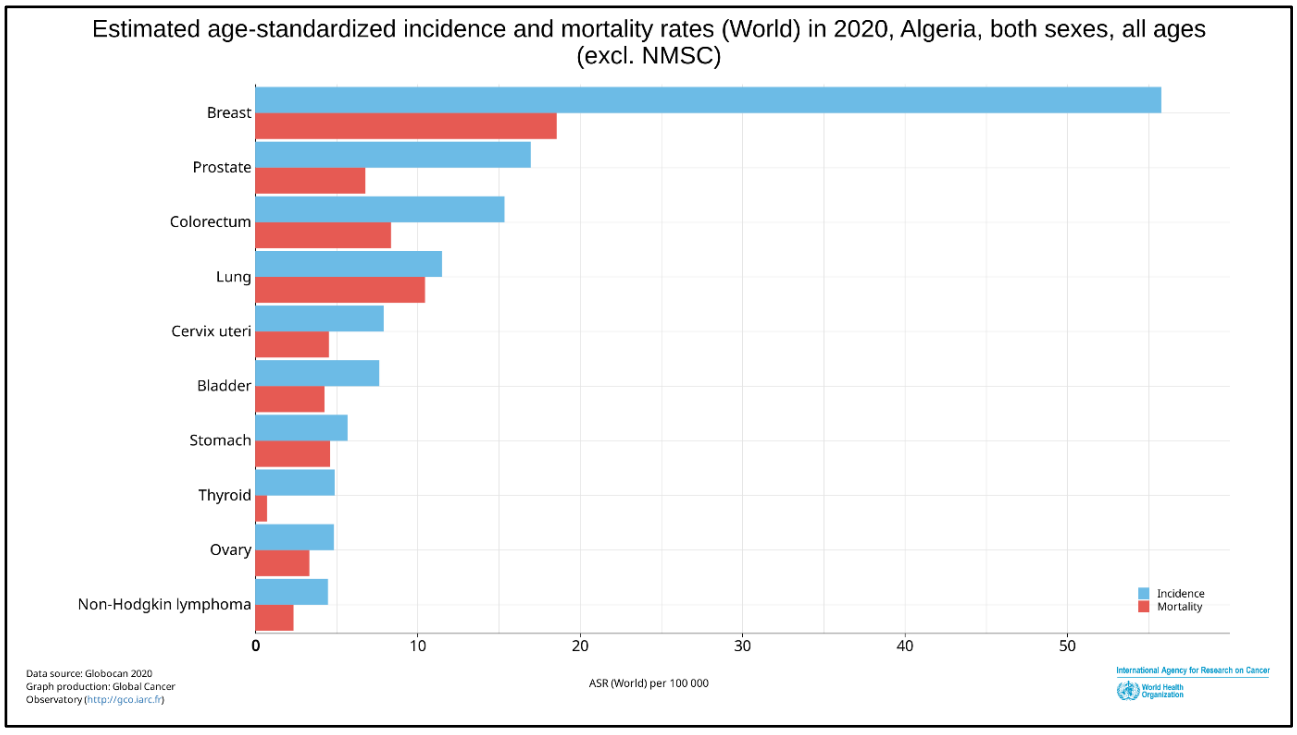


Figure 10. Taux d'incidences et de mortalité estimés selon l'âge (monde) en 2020, ALGERIE, les deux sexes, tous les âges (Globocane 2020)

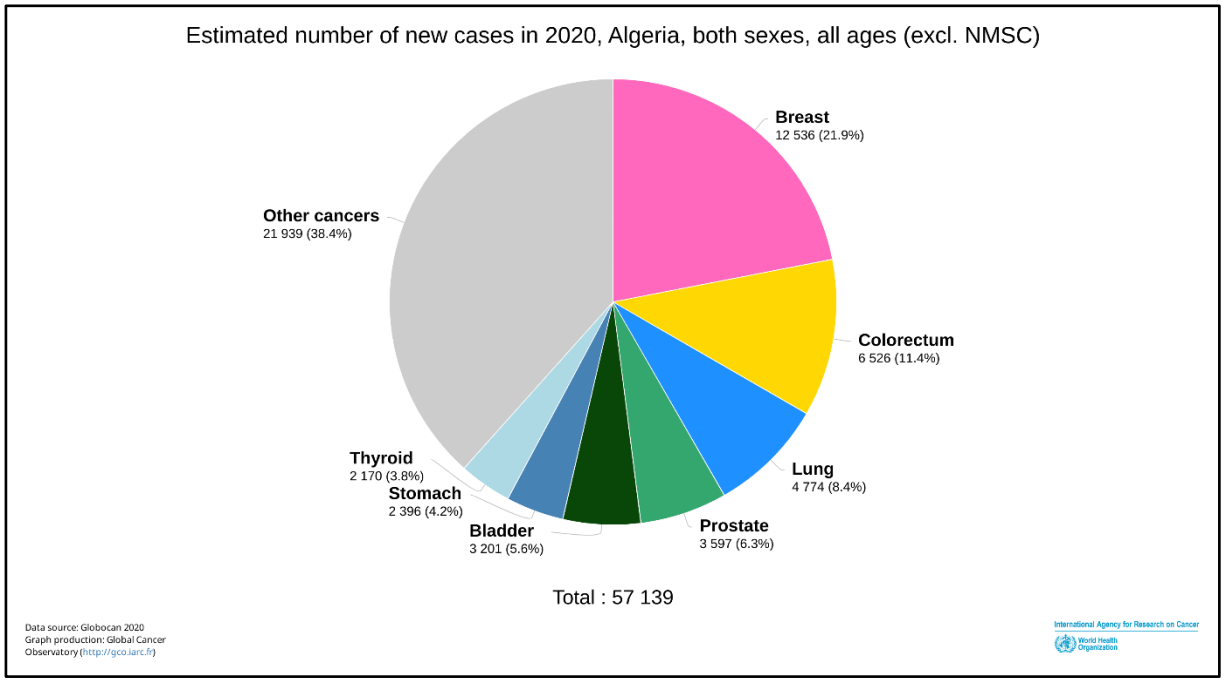


Figure 11. Nombre estimé de nouveaux cas en 2020, Algérie

L'épidémiologie des cancers est dominée par les cancers du sein dont le taux brut d'incidence moyen est de 49.3 nouveaux cas pour 100.000 femmes, dépassant les 60 pour 100.000 dans les wilayas du nord (Alger, Blida, Tizi-Ouzou, Tipaza). Dans toutes les wilayas, plus de 40% des cancers féminins sont des cancers du sein.

Avec près de 10 000 nouveaux cas enregistrés chaque année, ce cancer impacte profondément la pathologie cancéreuse féminine. Son taux d'incidence a augmenté entre 1990 et 2017 de 3,7 % par an durant la décennie 90 et de plus 7% à partir de 2014. (Hammouda and Boutekdjiret 2020)

2.3 Épidémiologie analytique

Le cancer du sein a plusieurs causes, aussi bien génétiques qu'environnementales. Mais, en dépit de très nombreuses études, elles ne sont pas entièrement connues. (Classe, Campone, and Lefebvre-Lacoeuille 2016).

Il semble exister des situations favorisantes qui constituent les facteurs de risque et qui ont été démontrées grâce aux études épidémiologiques. Il s'agit donc d'une maladie multifactorielle, et parmi ces facteurs connus associés au risque de cancer du sein (Venkitaraman 2002), classés ci-dessous selon deux critères : facteurs de risque non modifiables et facteurs de risque modifiables. (Frikha and Chlif 2021)

2.3.1 Facteurs de risque non modifiables

2.3.1.1 Facteurs génétiques

Le fait d'avoir des antécédents de cancer du sein dans la famille de la mère, de la sœur ou de la fille augmente le risque de cancer du sein d'un facteur de 2 à 3. Deux grandes catégories de facteurs génétiques sont à l'origine du risque familial. (Sancho-Garnier and Colonna, n.d. ; Classe, Campone, and Lefebvre-Lacoeuille 2016)

Une observation intrigante, qui n'est pas forcément de nature génétique, est la tendance à développer une tumeur dans le même sein que leurs sœurs et leurs mères (CLEMENSEN, 1965).

2.3.1.2 Gènes à haut risque

Les femmes porteuses de mutations sur les gènes breast cancer 1 (BRCA1) et breast cancer 2(BRCA2) : gènes suppresseurs de tumeur, ont un risque élevé de développer un cancer du sein. L'existence de mutations sur ces gènes à haut risque chez les patientes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein, reste très minoritaire : Ces mutations ne sont retrouvées que dans 2 à 5 % de l'ensemble des femmes atteintes d'un cancer du sein. (Malone et al. 2006 ; Classe, Campone, and Lefebvre-Lacoeuille 2016)

2.3.1.3 Gènes à faible pénétrance

Est une variante génétique commune des variations nucléotidiques de l'acide désoxyribonucléique (ADN) dont la fréquence est supérieure à 1% dans la population. Des études d'association menées récemment à l'échelle du génome ont permis d'identifier près de 70 variantes génétiques communes faiblement associées au risque de cancer du sein. (Michailidou et al. 2015) En dépit du risque peu élevé associé à chacun d'eux, ils contribuent de façon considérable au risque héréditaire de cancer du sein. (Sancho-Garnier and Colonna, n.d. 2019)

2.3.1.4 Age précoce de premières menstruations

De nombreuses études montrent que le risque de cancer du sein augmente de 50 % si les premières règles sont survenues avant l'âge de 12 ans. Ceci est expliqué par l'exposition plus longue aux œstrogènes. (Clavel-Chapelon and Gerber 2002; Li et al. 2013)

2.3.1.5 Ménopause tardive

Les femmes qui ont leur ménopause après 50 ans présentent un risque plus élevé de cancer du sein en comparaison avec celles dont les menstruations cessent précocement. Ce risque augmente d'environ 3 % pour chaque année supplémentaire à partir de l'âge présumé de la ménopause. Ce mécanisme est expliqué par production prolongée des hormones ovariennes. (Nkondjock and

Ghadirian 2005). Les femmes dont la ménopause survient après l'âge de 55 ans ont un risque deux fois plus élevé de développer un cancer du sein que les femmes ménopausées avant 45 ans. (Pike, Pearce, and Wu 2004)

2.3.1.6 Densité mammaire

Les études estiment que 30 % des cas de cancer du sein sont attribuables à une densité mammaire supérieure à 50 % à la mammographie par rapport à la densité moyenne. (Boyd et al. 1998)

2.3.1.7 Maladies bénignes du sein

Les maladies bénignes du sein constituent un facteur de risque de cancer du sein. On distingue histologiquement deux groupes, les lésions prolifératives sans atypie, qui multiplient le risque par deux, tandis que les lésions hyperplasiques avec atypie qui augmentent ce risque d'au moins quatre fois. Ainsi que les lésions non prolifératives avec ou sans atypie, ne sont généralement pas associées à un risque accru de cancer du sein ou très peu. (Key, Verkasalo, and Banks 2001)

2.3.2 Facteurs modifiables

Moins de 10 % des cancers du sein peuvent être dû à une mutation génétique héréditaire. Le cancer du sein est plus commun est liées à des facteurs environnementaux, de reproduction et de mode de vie dont certains sont potentiellement modifiables. (Rojas and Stuckey 2016)

2.3.2.1 Les traitements hormonaux de la ménopause (THM)

Les traitements hormonaux de la ménopause sont associés à un risque accru de cancer du sein, L'augmentation du risque de cancer du sein est avérée pour les THM combinant un estrogène et un progestatif, qui constituent la grande majorité des THM prescrits actuellement. (Fournier, Berrino, and Clavel-Chapelon 2008; Cordina-Duverger et al. 2013a)

Le risque de cancer du sein associé aux THM combinant un estrogène et de la progestérone naturelle n'était pas augmenté, à l'inverse des traitements utilisant des progestatifs de synthèse. (Cordina-Duverger et al. 2013b)

2.3.2.2 Parité et âge a la première grossesse

Depuis longtemps le rôle délétère de la nulliparité dans le cancer du sein est bien connu. Le risque de cancer du sein chez les femmes non nullipares est d'autant plus faible que la parité est élevée. L'effet global vie entière d'une parité élevée reste toutefois très favorable vis-à-vis du risque de cancer du sein. (Li et al. 2013; Sancho-Garnier and Colonna, n.d.2019)

Le risque de cancer du sein augmente avec l'âge à la première grossesse. Cette augmentation serait en rapport avec une différenciation plus tardive des cellules mammaires survenant après la

première grossesse à terme, et donc à une durée accrue de la période de vulnérabilité aux cancérogènes. (MacMahon et al. 1970; Ewertz et al. 1990)

2.3.2.3 Allaitement

L'allaitement est un facteur protecteur du cancer du sein, chaque fois la durée d'allaitement est plus longue chaque fois la femme est protégé du cancer du sein, ceci est expliqué par la différenciation de l'épithélium mammaire à son stade final d'évolution et le rallongement de la période anovulatoire chez les femmes en période d'allaitement. (Classe, Campone, and Lefebvre-Lacoeuille 2016)

2.3.2.4 Alimentation

Le choix d'aliments. Une étude récente publié en 2017 suggère que le choix d'aliments de faible qualité nutritionnelle pourrait être lié à une augmentation de plus de 30 % du risque de cancers au global (Donnenfeld et al. 2017). D'autres études prolongent ce risque à 52 % (Deschasaux et al. 2017).

2.3.2.5 Alcool

Il existe une relation dose dépendante entre la consommation d'alcool et le risque de cancer du sein. Ce risque augmente d'environ 7 % par absorption de 10 g d'alcool par jour. (Hamajima et al. 2002)

2.3.2.6 Boissons sucrées

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

2.3.2.7 Régime alimentaire sain

Les résultats d'une cohorte prospective ne montraient aucune association entre les scores nutritionnels et la mortalité liée au cancer du sein (Izano et al. 2013).

Une étude en 2014 a inclus 2137 femmes ménopausées ayant eu un cancer du sein, les patientes avec une alimentation de meilleure qualité avaient un risque plus faible de décès toutes causes confondues et de décès non lié au cancer du sein. Il n'a pas été observé d'association entre un score élevé et le risque de décès par cancer du sein (George et al. 2014).

2.3.2.8 Obésité

L'obésité est liée à un mauvais pronostic pour certains cancers, en particulier les cancers du sein. En effet l'origine principale de l'obésité est le dés de la balance énergétique qui est favorisée par un

régime alimentaire riche en produits transformés, viande rouge, les acides gras trans et saturés, les boissons et les aliments sucrés et pauvres en légumes, fruits et céréales complètes (Lauby-Secretan et al. 2019)

2.3.2.9 Activité physique

Les femmes qui maintiennent une activité physique tout au long de la vie ont un risque de cancer du sein diminué par rapport aux femmes inactives (Freres et al., n.d.2019)(Bernstein et al. 1994 ; Marinari et al. 2019).

La pratique de l'activité physique de façon continu représente le moyen préventif le plus adapté (Duclos 2009), ainsi l'activité physique réduit de 15 à 20 % du risque de développer un cancer du sein (Desnoyers et al. 2016).

2.3.2.10 Expositions environnementales et professionnelles

2.3.2.10.1 Radiations ionisantes

L'exposition aux radiations ionisantes est le seul facteur de risque bien établi de cancer du sein d'origine environnementale. (Cosset et al. 2016)

Les informations disponibles proviennent pour l'essentiel des études chez les survivants des bombes atomiques d'Hiroshima et Nagasaki (Land et al. 2003)

2.3.2.10.2 Polluants environnementaux et perturbateurs endocriniens

Un risque accru de cancer du sein est dû aux expositions environnementales à des polluants organochlorés tels que les polychlorobiphényles (PCB), le pesticide dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) ou les dioxines ; en effet ces composés sont reconnus comme perturbateurs endocriniens. (Rodgers et al. 2018)

2.3.2.10.3 L'utilisation de déodorants/anti transpirants

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

2.3.2.10.4 Perturbation du rythme circadien

Une augmentation modérée du risque de cancer du sein est associée au travail de nuit surtout pour les femmes qui travaillent plus de 20 ans. (Benabu et al. 2015)

Le travail de nuit entraînant des perturbations du rythme circadien a été classé par le Centre international de recherche contre le cancer (CIRC) comme cancérogène probable sur la base de preuves limitées chez l'homme et suffisantes chez l'animal. (Straif et al. 2007)

2.3.2.10.5 Tabagisme

Le tabagisme n'est pas considéré comme un facteur de risque établi du cancer du sein, une étude a prouvé l'effet protecteur de la cigarette dans le cancer du sein serait dû à l'action anti oestrogénique du tabac et à la diminution des œstrogènes circulante (Nkondjock and Ghadirian 2005).

Néanmoins, une méta-analyse serait en faveur d'une augmentation du risque chez les femmes ayant commencé à fumer avant leur première grossesse. Le tabagisme passif pourrait aussi être associé à une augmentation du risque de 60 % (Dossus et al. 2014)

2.4 Classifications du cancer du sein

Le cancer du sein est une maladie hétérogène avec plusieurs sous-types, taille variable, grade, potentiel métastatique et avec des variations pronostic. La plupart des tumeurs du sein étant d'origine épithéliale, la majorité des tumeurs malignes du sein sont des carcinomes. Les sarcomes, tumeurs malignes provenant du tissu conjonctif, sont au contraire rarement observés dans le sein. , (Lakhani 2012a)

2.4.1 Classification pathologique, invasion et prévalence des cancers du sein

Tumeurs malignes (carcinomes)

Les cellules luminales peuvent se transformer et donner naissance à des adénocarcinomes mammaires. Tant que les cellules malignes restent à l'intérieur des acini et de l'arbre galactophorique, il s'agit d'adénocarcinomes in situ qui sont des pré cancers (G. MacGrogan 2016).

A partir du moment où les cellules adénocarcinomateuses franchissent la membrane basale et infiltrent le stroma mammaire, il s'agit d'adénocarcinomes infiltrants, ces derniers représentent le cancer du sein. (G. MacGrogan 2016. Et Dr. G. Contesso 1981))

2.4.1.1 Carcinome in situ (non invasif)

Il peut être de deux types : canalaire (CCIS) ou lobulaire (CLIS). Cette terminologie ne fait pas référence au site d'origine, mais a l'aspect morphologique des cellules constituant ces carcinomes, Le CCIS et le CLIS ne présentent pas de risque métastatique mais peuvent se transformer en carcinome infiltrant. Il s'agit donc de pré cancers. (G. MacGrogan 2016)

2.4.1.1.1 Carcinomes canalaires in situ

Carcinome des canaux galactophores n'infiltrant pas le tissu conjonctif voisin et caractérisé par quatre types architecturaux : massif, en comédons, papillaire et cribriforme (Ng et al. 1975), est le plus commun type de cancer du sein non invasif (Susan Ely, MSN 2007), Leur mode de découverte est mammographique. (Dr. G. Contesso 1981).

2.4.1.1.2 Carcinomes lobulaires in situ

Carcinome intéressant les canalicules interlobulaires qui sont comblés et distendus par une prolifération de cellules peu jointives, sans envahissement du tissu conjonctif voisin. (Ng et al. 1975)

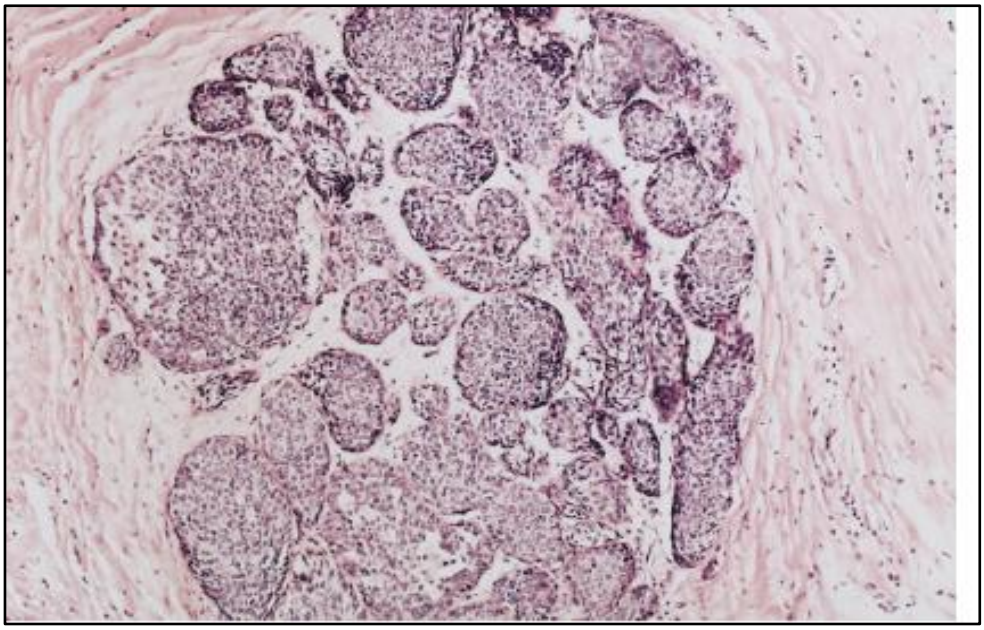


Figure 12. Image représentative de la structure du Carcinome lobulaire in situ

Les acini sont remplis et distendus par une prolifération monotone de petites cellules aux caractéristiques nucléaires fades. (Winchester and Winchester 2000a)

2.4.1.2 Carcinomes infiltrants

Le carcinome infiltrant est défini comme un carcinome avec une composante invasive, dont l'étendue dépasse la micro invasion. Le type histologique est déterminé en fonction de la structure de la composante invasive. (General Rule Committee of the Japanese Breast Cancer Society and Tsuda 2020)

2.4.1.2.1 Carcinome canalaire infiltrant

Le carcinome infiltrant des canaux lactifères est le cancer du sein le plus commun, qui s'initie par le passage à travers des canaux lactifères, qui s'y faufile à travers, et envahis les tissus du sein adjacents, d'où il peut se répandre dans le reste du corps. Ce carcinome représente 80% des carcinomes infiltrants (Devita ,2005), elle n'entre dans aucune des autres catégories de carcinome mammaire infiltrant. (Penault-Llorca 2014a; General Rule Committee of the Japanese Breast Cancer Society and Tsuda 2020) .

2.4.1.2.2 Carcinome infiltrant de type non spécifique

Le carcinome infiltrant de type non spécifique (carcinome canalaire infiltrant) tient sa dénomination du fait qu'on classe un carcinome infiltrant dans cette catégorie quand il ne présente pas de critères histologiques spécifiques permettant de le classer dans les autres catégories. (G. MacGrogan 2016)

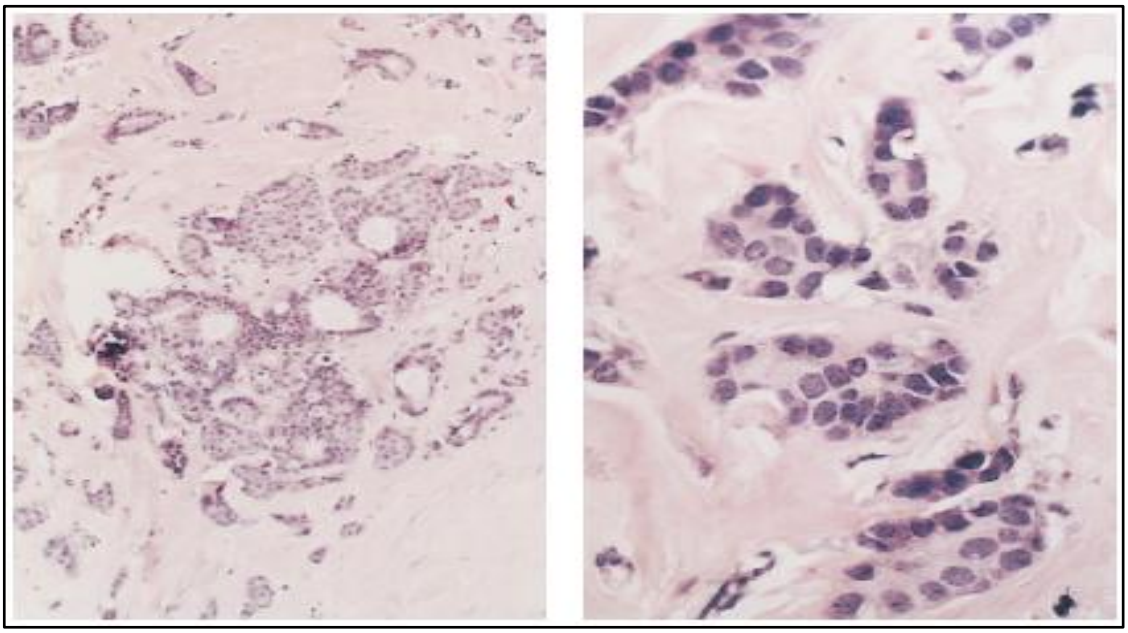


Figure 13. Image représentative de la Carcinome infiltrant de type non spécifique
Carcinome infiltrant de type non spécifique. À gauche, la tumeur présente quelques structures glandulaires. À droite, les noyaux sont modérément élargis avec des noyaux discrets et sans mitoses. (Winchester and Winchester 2000a)

2.4.1.2.3 Carcinome lobulaire infiltrant

Carcinome lobulaire invasif (infiltrant) représente environ 10 % des cancers invasifs du sein (Devita, 2005, Susan Ely, MSN 2007)

Typiquement, les cellules s'ordonnent en file indienne, s'alignent t ou apparaissent individuellement englobées dans du tissu fibreux. Le stroma peut être assez abondant pour donner un aspect squirrheux. Tant macroscopiquement que microspiquement. Les cellules infiltrantes se disposent souvent concentriquement autour des canaux donnant un aspect "en cible". (Ely and Vioral 2007; General Rule Committee of the Japanese Breast Cancer Society and Tsuda 2020)

Lorsque la maladie évolue, les carcinomes infiltrants peuvent à leur tour se propager et atteindre les ganglions mais aussi d'autres organes, c'est ce qu'on appelle le stade métastatique (Ellis *et al.*, 1992).

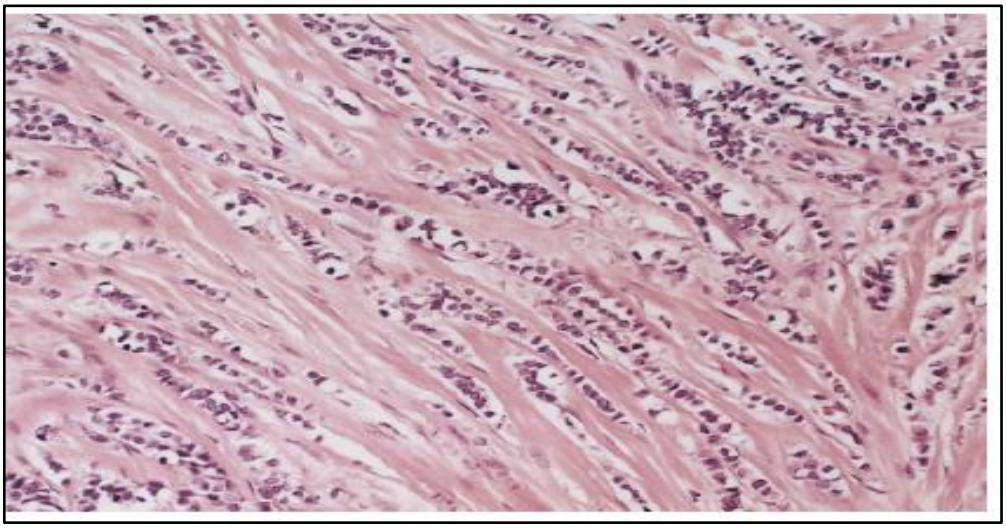


Figure 14. Image représentative de la Carcinome lobulaire infiltrant
Carcinome lobulaire infiltrant, les cellules tumorales s'infiltrent en files linéaires typiques. (Original magnification *200). (Winchester and Winchester 2000a)

2.4.1.2.4 Carcinome papillaire

Un carcinome papillaire invasif est un adénocarcinome présentant une morphologie papillaire (> 90 %) dans la composante invasive, En conséquence, carcinomes papillaires invasifs sont rare. (Lakhani 2012b). On reconnaît souvent dans le sein des foyers de tumeur papillaire intra canalaire. L'architecture papillaire apparaît en général au niveau des métastases. (Dr. G. Contesso 1981)

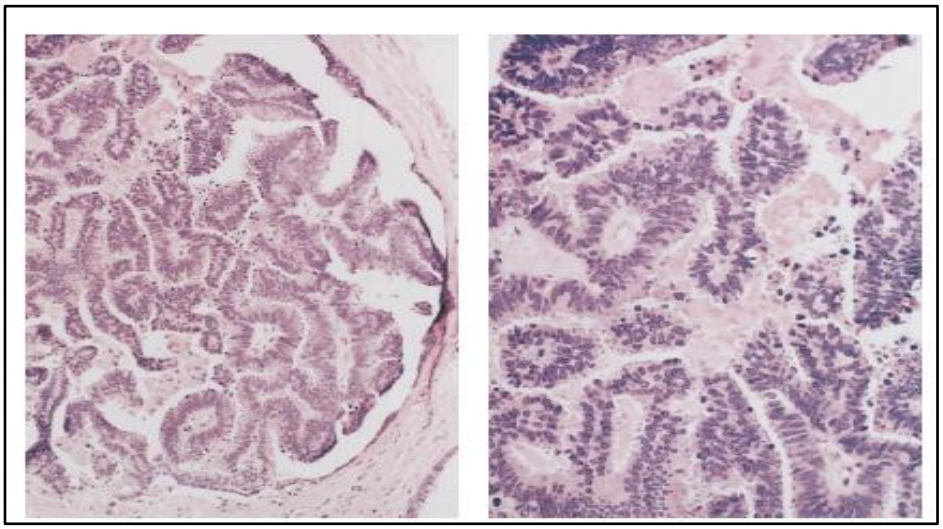


Figure 15. Image représentative de la structures papillaires
À gauche, une prolifération intraductale de structures papillaires avec des noyaux fibrovadculaires, (Original magnification *100). À droite, la puissance élevée montre des atypies nucléaires et une stratification. (Original magnification *400).

2.4.1.2.5 Carcinome mucineux

C'est un carcinome infiltrant comportant de larges flaques de mucus extracellulaire, au sein Des quelles flottent des ilots de cellules malignes, On peut trouver du mucus dans la plupart des carcinomes mammaires mais le terme de carcinome mucineux ne doit être appliqué qu'à ceux gui comportent une grande quantité de mucus extracellulaire. (Susan Ely, MSN 2007. Et G. MacGrogan 2016)

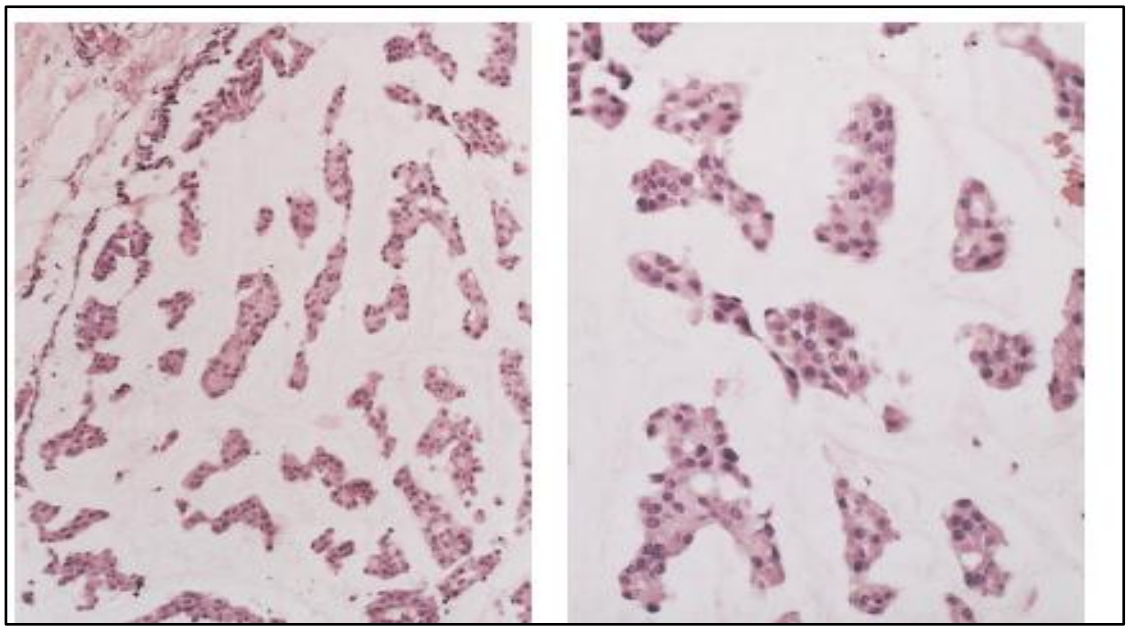


Figure 16. Image représentative de la Carcinome mucineux

Carcinome mucineux, à gauche, des grappes de cellules tumorales flottent dans un bassin de mucine extracellulaire (Original magnification *100)., à droite, dans ce cas, les cellules présentent des atypies nucléaires minimes (Original magnification *200). (Winchester and Winchester 2000a)

2.4.1.2.6 Carcinome tubuleux

Un carcinome invasif formant une structure tubulaire bien différenciée. Le degré d'atypie des cellules cancéreuses est très doux. Relativement irrégulier mais les tubules évidents sont délimités par un carcinome monocouche cellules, Ce carcinome est souvent de petite taille et comporte un pronostic favorable. (MacGrogan 2016, Wiesmann, DiDonato, et Herschkowitz 1975)

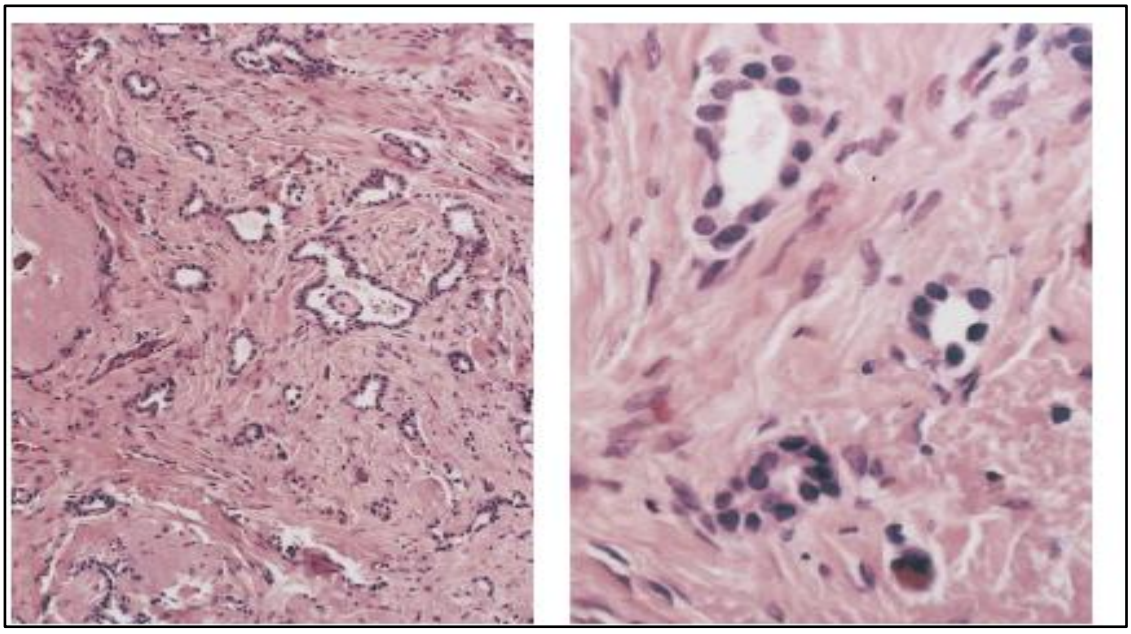


Figure 17 image représentative de la Carcinome tubulaire

. Carcinome tubulaire, à gauche, la tumeur consiste en une disposition désordonnée de petites structures tubulaires (Original magnification *100), à droite, les glandes tumorales sont tapissées de cellules à noyaux de bas grade. (Original magnification *400). (Winchester and Winchester 2000a))

2.4.1.2.7 Carcinome métaplastique

La composante tumorale épithéliale se différencie en épithélium pavimenteux et/ou cellules mésenchymateuses (cellules fuselées, cellules cartilagineuses, cellules osseuses et cellules musculaires striées). Certains cas comprennent les composants métaplasiques seulement, tandis que d'autres présentent un composite complexe du carcinome et de composants métaplasiques (Lakhani 2012a; General Rule Committee of the Japanese Breast Cancer Society and Tsuda 2020).

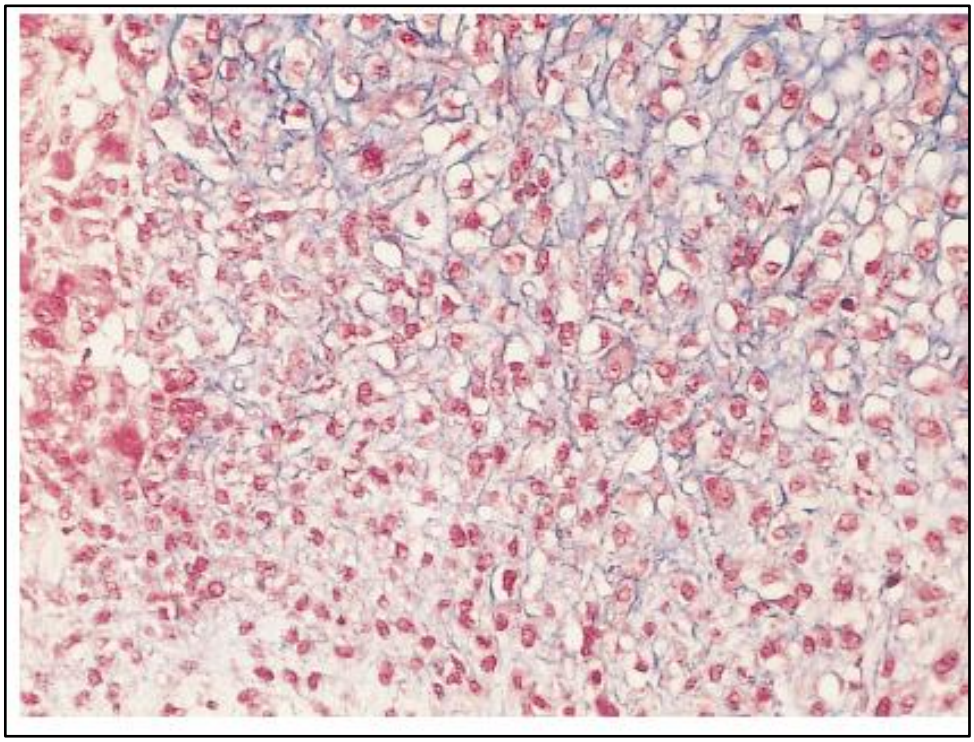


Figure 18. Image représentative de la Carcinome métaplastique
Carcinome métaplastique avec différenciation cartilagineuse (Winchester and Winchester 2000a)

2.4.1.2.8 Carcinome médullaire

Il s'agit d'un carcinome de bon pronostic, qui représente entre 1 et 7 % de tous les cancers du sein. Une fréquence élevée de ce type de tumeur a été rapportée chez les patients présentant des mutations de la lignée germinale BRCA1 (Wargotz et Silverberg 1988 ; Marcus et al.1996).

Elle est composée de cellules peu différenciées disposées en grands feuillets. Classiquement, cinq critères morphologiques caractérisent le carcinome médullaire : une croissance syncytiale dans plus de 75% de la tumeur ; absence de structures glandulaires, infiltrat stromal lymphoplasmocytaire diffus, de follicules lymphoïdes et/ou de granulomes épithélioïdes, pléomorphisme nucléaire marqué et circonscription histologique complète. Les tumeurs présentant l l'association d'une architecture à prédominance syncytiale avec seulement deux ou trois des autres critères sont généralement désignées comme carcinome médullaire atypique (Ridolfi et al. 1997).(Bombardieri, Bonadonna, and Gianni 2008)

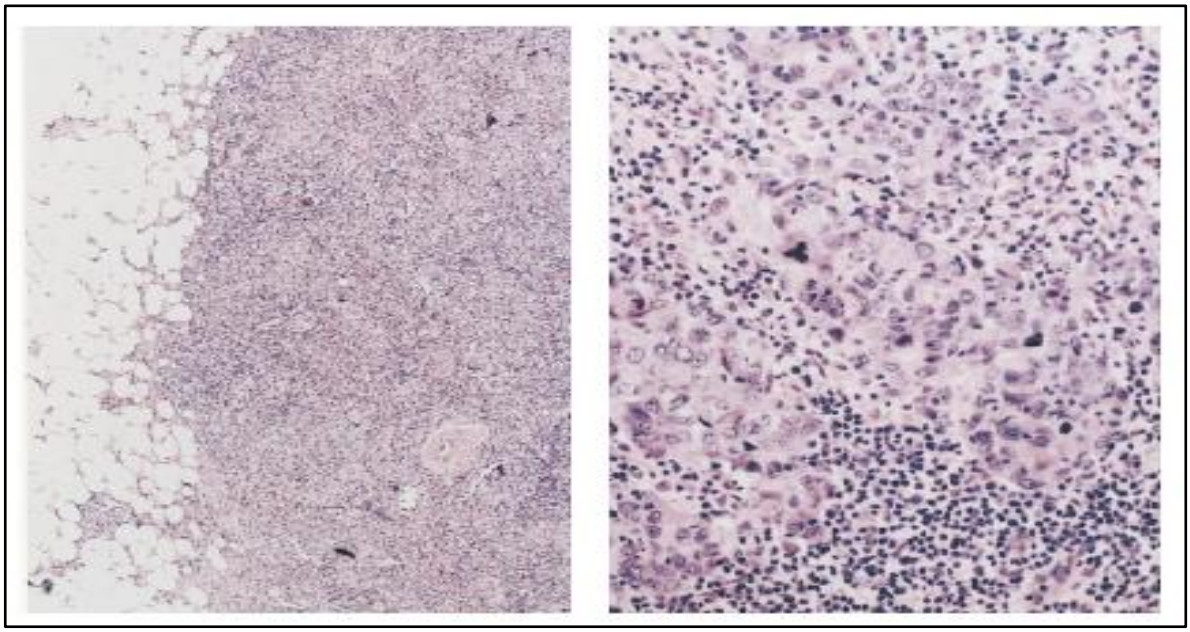


Figure 19. Image représentative de la Carcinome médullaire
Carcinome médullaire. À gauche, la tumeur est nettement délimitée de la graisse environnante (Original magnification *100). À droite, les cellules tumorales sont très pléomorphes avec de nombreuses mitoses et un infiltrat lymphoïde dense (Original magnification *400). (Winchester and Winchester 2000a)

D'autres types de cancers du sein existent également (**Voir Annex 1**.), tels que les sarcomes qui se développent à partir des cellules présentes dans les tissus de soutien (tissu graisseux, muscles, etc.), les tumeurs phyllodes ou les lymphomes (Dr. G. Contesso 1981). (**Voir Annex 1**.)

2.4.2 La classification anatomique TNM

Le stade TNM est un système international de classification des tumeurs primitives en post-opératoire, proposé par P. Denoix, chirurgien `à l'Institut Gustave Roussy entre 1943 et 1952, et basé sur la taille des tumeurs (T), l'envahissement des ganglions (N, pour nodule) et l'existence de métastases (M). (Penault-Llorca 2014b)

2.4.2.1 Taille histologique

La taille tumorale est un facteur pronostique important et indépendant dans des études multivariées. Il y a une relation significative bien établir entre la taille tumorale, l'envahissement ganglionnaire et le pronostic (Biologie Aujourd'hui, 2014). Plus la tumeur est de grande taille, plus le nombre de ganglions axillaires métastatiques est élevé. De même, dans cette classe de tumeurs, la taille est étroitement Corrélée au risque métastatique à distance et de décès lie au cancer. (MacGrogan 2016)

2.4.2.2 Envahissement des ganglions axillaires

L'envahissement ganglionnaire axillaire reste le critère le plus important, s'évalue par l'analyse microscopique des ganglions sentinelles et des ganglions du curage axillaire, Il existe une corrélation entre le nombre de ganglions axillaires métastatiques et le risque métastatique à distance et de décès lie au cancer. (Christine Galant 2010)

De même, la taille des métastases ganglionnaires permet de les classer en cellules tumorales isolées, micrométastases et macrométastases, et est un facteur pronostique de rechute à distance. La taille des évènements métastatiques et le nombre de ganglions sentinelles métastatiques sont également des facteurs prédictifs d'envahissement des ganglions axillaires non sentinelles. (M. Spielmann 2000). (**Voir Annex 2 et 3**.)

2.4.3 Classification de Scarff, Bloom et Richardson (Grade SBR) :

Le grade histologique représente un facteur de pronostic très important pour le risque des métastases et la survie de patients (Mombelli 2014), il représente le potentiel agressif d'une tumeur, une tumeur de bas grade est moins agressive qu'une tumeur de haut grade, (Biologie Aujourd'hui, 2014)

Le facteur histopronostique du grade SBR est composé de trois éléments : le nombre des mitoses, l'architecture de la tumeur (degré de différenciation) et l'anisonucléose, c'est-à-dire la forme et la taille du noyau. L'activité mitotique est considérée comme un facteur prédictif de réponse : il existerait une corrélation entre un faible nombre de mitoses et l'hormonosensibilité de la tumeur. À l'inverse, un nombre élevé de mitoses peut être prédictif d'une bonne chimiosensibilité. (General Rule Committee of the Japanese Breast Cancer Society and Tsuda 2020; Penault-Llorca 2014b).

À l'heure. Le grade de Scarff, Bloom et Richardson (SBR) modifié par Elston et Ellis (Nottingham) est actuellement recommandé car plus standardisé, (Lakhani *et al*., 2012). Trois paramètres sont pris en compte, chacun sur une échelle de 1 à 3 : la différenciation, l'anisocaryose et les mitoses. Il est important, en outre, de spécifier le compte mitotique en valeur absolue. (Lakhani *et al*., 2012, MacGrogan 2016).

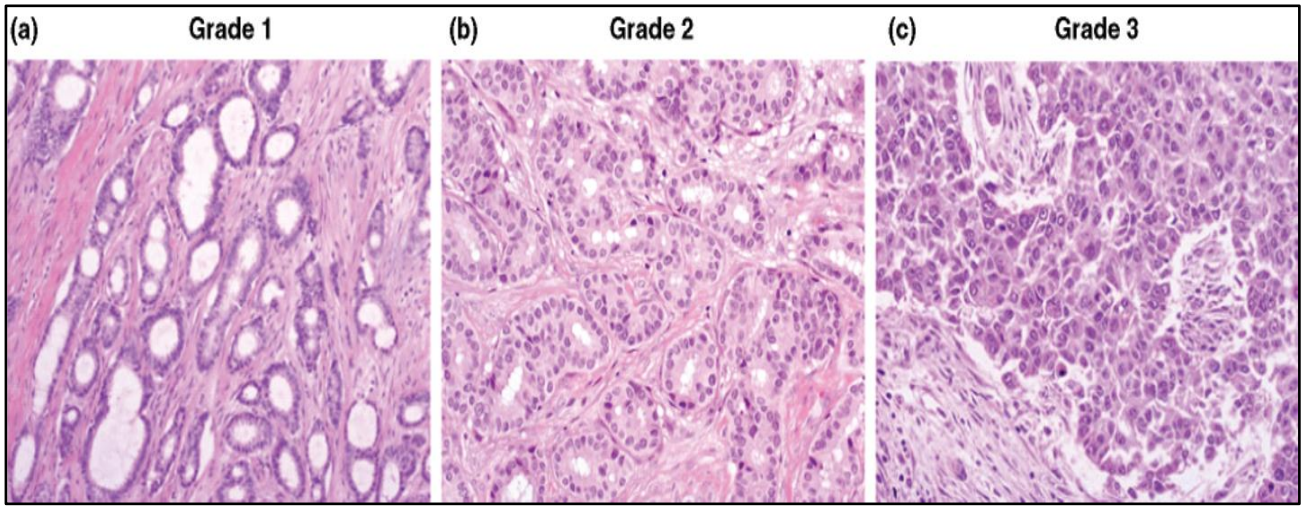


Figure 20. Grade histologique du cancer du sein évalué par le système de classement de NottinghamFacteurs immunohistochimiques.

- (a) Tumeur bien différente (grade 1) qui démontre une forte homologie avec l'unité lobulaire terminale normale du canal mammaire, la formation de tubules (>75 %), un faible degré de pléomorphisme nucléaire et un faible nombre de mitotiques. (b) Tumeur moyennement différente (grade 2). (c) Tumeur peu différenciée (grade 3) avec un degré marqué de pléomorphisme cellulaire et des mitoses fréquentes et aucune formation de tubule (<10%). (Rakha et al. Breast Cancer Research 2010,)

2.4.4 Récepteurs hormonaux

2.4.4.1 Récepteur à l'estrogène α (RE)

C'est un facteur de transcription nucléaire *via* des sites de liaisons spécifiques au niveau de l'ADN appelés ERE (*estrogène responsive éléments*). Il est exprimé dans 85 % des cancers du sein. Il s'agit d'une proteine centrale dans la biologie des cancers du sein dits luminaux. Les cancers du sein exprimant le RE sont sensibles aux traitements hormonaux (*selective estrogen receptor modulator* [SERM], anti-aromatases, *selective estrogen receptor degradation* [SERD]). C'est egalement un facteur pronostique (M. Boisserie-Lacroixa, 2013).

2.4.4.2 Récepteur à la progestérone (RP)

C'est aussi un facteur de transcription nucléaire. Il est exprimé dans 67 % des cancers du sein. Son expression est induite par le RE et traduit une voie RE fonctionnelle. Il s'agit d'un facteur pronostique, son absence d'expression est associée à une augmentation de la fréquence des métastases à distance. (M. Boisserie-Lacroixa, 2013).

2.4.4.3 Ki67

Ki67 est une protéine intranucléaire qui est exprimée tout au long du cycle cellulaire de la phase G1 a la phase M. La détection par immunohistochimie des cellules carcinomateuses infiltrantes exprimant Ki67 dans une tumeur du sein permet d'évaluer son niveau de prolifération. Le pourcentage de cellules tumorales Ki67 positives peut s'apprécier de manière semi-quantitative ou mieux en comptant le nombre de cellules positives sur 1 000 cellules tumorales. (Nielsen TO, A'Hern R, et al2011)

2.4.5 Classification moléculaire du cancer du sein

2.4.5.1 Les cancers du sein luminaux

Les cancers du sein luminaux sont enrichis en tumeurs ER positives, et comprennent des cancers de type particulier tels que les carcinomes tubulaires, cribriformes, lobulaires et mucineux. Les cancers luminaux forment un spectre continu qui peut être arbitrairement divisé en deux sous-groupes sur la base de l'expression des gènes liés à la prolifération (**Elena Provenzano MBBS)** :

2.4.5.1.1 Les tumeurs luminales A

sont généralement de bas grade, d'excellent pronostic, ER/PR positives HER2 négatif, avec un indice Ki67 <14%, et avec une forte expression des gènes liés au RE et une faible expression des gènes liés à la prolifération. (Weigel B, Baehner FL 2010, Martin M 2013)

2.4.5.1.2 Les tumeurs luminales B

sont de grade plus élevé et de plus mauvais pronostic, et peuvent être PR négatif et/ou HER2 positif avec un indice Ki67 >14%, et avec une forte expression des gènes liés à la prolifération (Bozovic-Spasojevic I,2014).

Cliniquement, les tumeurs luminales A sont susceptibles de bénéficier d'une hormonothérapie seule, tandis que les tumeurs luminales B avec leur prolifération accrue peuvent être candidates à la chimiothérapie. (Voduc D, et al.2009)

2.4.5.2 Cancer du sein HER2 positif

Les cancers ER négatifs comprennent des entités biologiquement distinctes avec des moteurs différents qui peuvent être en deux groupes principaux : les cancers enrichis en HER2 et les cancers de type basal/ TNBC. Le groupe HER2 enrichi est dirigé par surexpression de HER2 et des gènes associés aux voies connexes ou à l'amplicon HER2 sur le chromosome 17q12.

Avant l'introduction des thérapies ciblées sur HER2, ils avaient le plus mauvais pronostic de tous les sous-types de cancer du sein. Bien que la majorité des tumeurs au sein de ce sous-groupe (>80%) présentent une amplification du gène HER2 ou une surexpression de la protéine HER2 à l'IHC. Dans une série d'études portant sur des cancers du sein cliniquement 47 % d'entre eux étaient du sous-type HER2 enrichi, alors qu'à l'inverse, seulement 65 % des cancers du sous-type HER2 enrichi étaient cliniquement HER2 positifs (Adamo B, et al. 2014).

Dans une analyse rétrospective de l'essai clinique NOAH portant sur le traitement néoadjuvant avec ou sans trastuzumab pour les cancers du sein cliniquement HER2 positifs. (Thomas M, et al.2014)

2.4.5.3 Cancers du sein de type basal/ triples négatifs

Les cancers du sein de type basal sont typiquement des TNBC de haut grade qui se caractérisent par la régulation ascendante de gènes exprimés par les cellules basales/myoépithéliales. Le groupe de type basal comprend divers types histologiques de cancer du sein ; si la majorité sont des CCI de haut grade, ils incluent également des cancers de type médullaire, des cancers métaplasiques qui peuvent présenter une différenciation de cellules fusiformes, et de rares cancers de type particulier comme le carcinome adénoïde kystique (AdCC) qui ont bon pronostic (Schnitt SJ, et al.2011, Lambros MB, et al.2012).

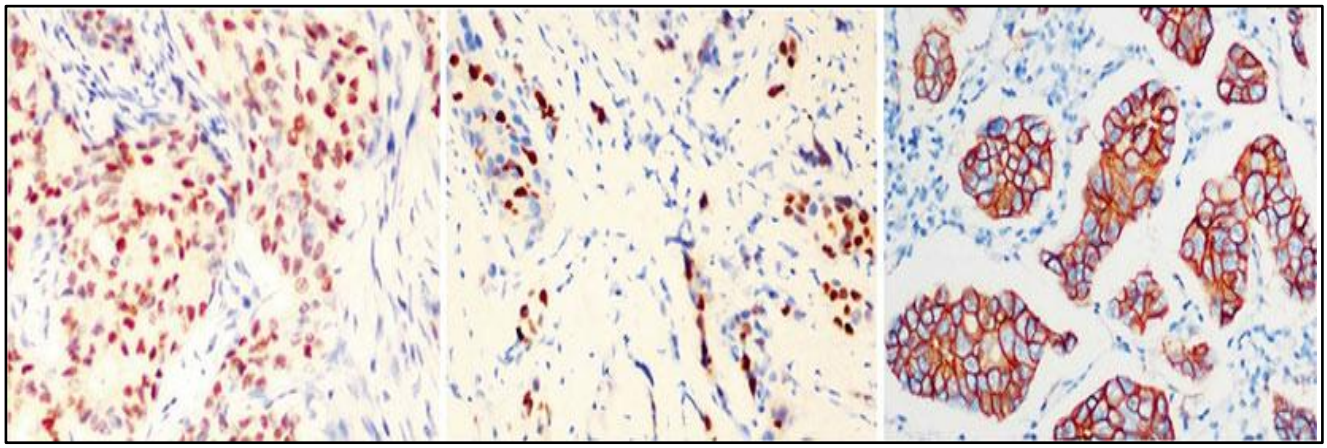


Figure 21. Les marqueurs Immunohistochimique du cancer du sein
Immunohistochemistry markers for breast cancer. Left: ER positive; Middle: PR positive; Right: Her2 Positive. (IHC, 200×). (Cao, 2016)

Cette classification des cancers du sein en différents sous-types possède donc à la fois des valeurs pronostique et prédictive. En effet, en fonction du sous-type moléculaire de la tumeur, le

pronostic de la maladie peut varier ; il en est de même pour la décision thérapeutique, la réponse aux traitements, la survie sans rechute et la survie globale (Sotiriou *et al.*, 2003 ; Goldhirsch *et al.*, 2013)

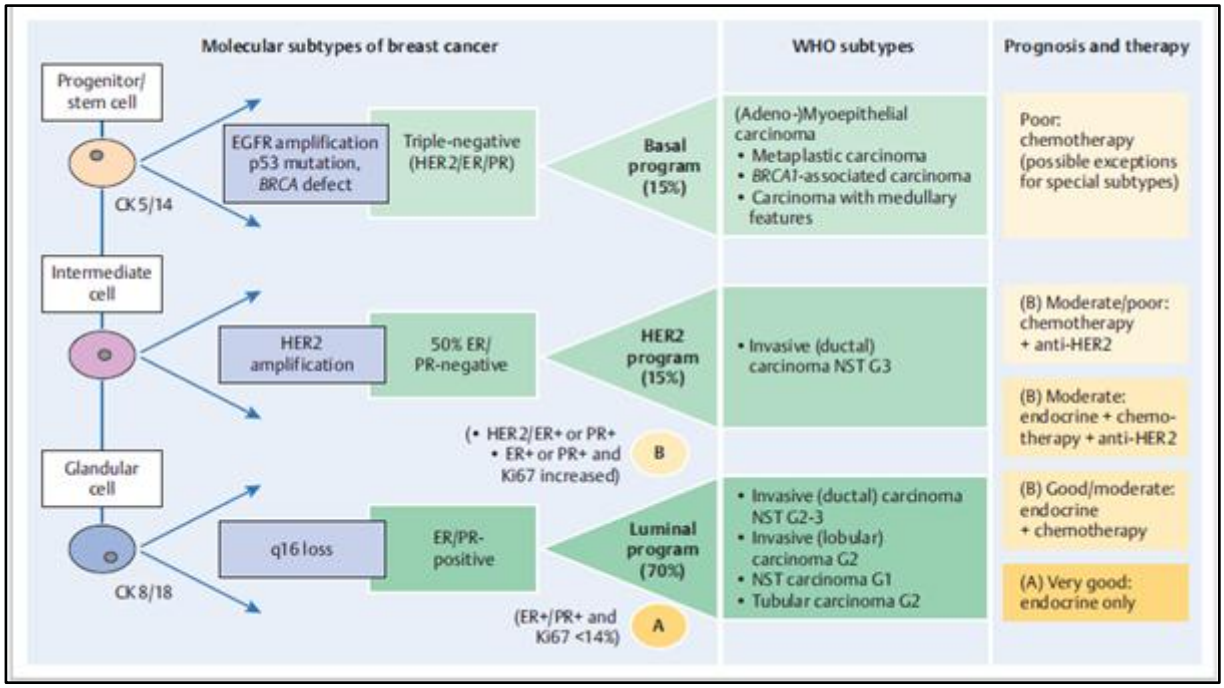


Figure 22. Classification moléculaire et histologique du cancer du sein.

Signification pronostique et thérapeutique. 16q, chromosome. BRCA, du gène du cancer du sein. CK, cytokératine. EGFR, récepteur du facteur de croissance épidermique. ER, récepteur d'œstrogène. HER2, récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain. Ki67, antigène de prolifération. P53, protéine. PR, récepteur de la progestérone. (Fischer, Baum, et Luftner-Nagel 2017b)

2.5 Cancer du sein triple négatif

Un type de cancer du sein suscite beaucoup d'intérêt depuis une quinzaine d'années : le cancer du sein triple-négatif (CSTN) qui est défini par l'absence d'expression des récepteurs hormonaux (RH) et l'absence de surexpression/amplification de la protéine HER2. Ils représentent 12 à 17% des cancers du sein. (Freres et al. 2010)

Les CSTN présentent de meilleurs taux de réponses à la chimiothérapie que les cancers du sein non-TN (CSNTN) mais paradoxalement des courbes de survie moins bonne : c'est « le paradoxe des CSTN ». (Agarwal et al. 2016)

2.5.1 Classification spécifique TNBC

Il est très difficile de classer et caractériser les CSTN, car ils peuvent être de différents types histologiques et profils moléculaires, même si ce sont en majorité des CCI au niveau histologique et des tumeurs de sous-type basal-like au niveau moléculaire. Du fait de cette complexité, on peut constater que les CSTN n'apparaissent pas dans la dernière classification de l'OMS des cancers du sein publiée en 2012. (Alluri and Newman 2014; Vincent-Salomon 2013)

2.5.2 Classification histologique

Au niveau histologique on retrouve d'autres types que le CCI (qui représentent près de 85% des cas), comme les carcinomes adénoïdes kystiques ou les carcinomes sécrétants qui sont plutôt de bon pronostic, au contraire des carcinomes métaplasiques et apocrines qui eux sont plus agressifs. (Boisserie-Lacroix et al. 2013; Gueye et al. 2013)

La figure ci-dessous (Stacoffe et al. 2017) représente une correspondance schématique entre le type histologique, le profil génétique et le profil immunohistochimique des CSTN. On constate que les CSTN se rapportent principalement au sous-type moléculaire basal-like et Claudin-low, et que selon le type histologique les pronostics ne sont pas les mêmes. On constate également qu'une partie non négligeable des CSTN sont mutés BRCA1.

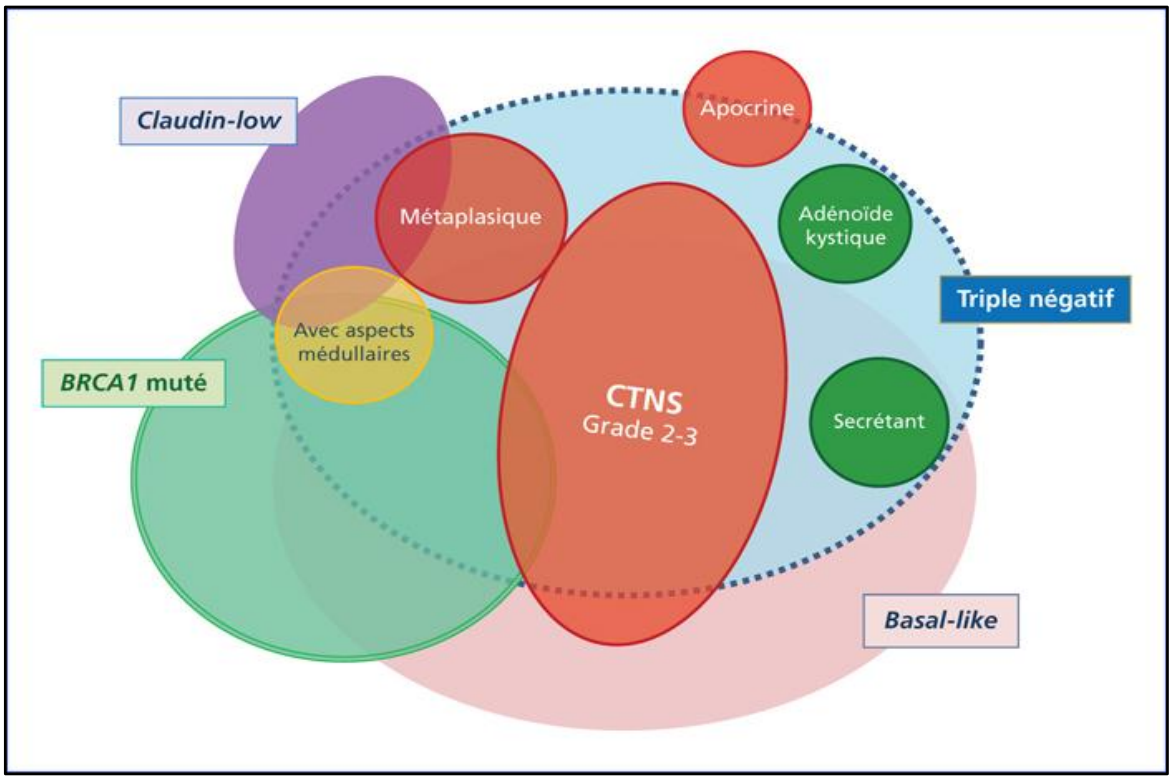


Figure 23. Classification histologique du cancer du sein.
(Hanahan and Weinberg, 2011)

2.5.3 Classification moléculaire

Le CSTN répond à des critères IHC pour le diagnostic clinique mais avec le développement des nouvelles technologies une classification moléculaire des CSTN a vu le jour des suites de la classification moléculaire des cancers du sein de Perou et al. (Perou et al. 2000)

CSTN et basal like ne sont pas synonymes contrairement à ce que l'on pensait au début et on constate que 80% des CSTN sont des basal-like alors qu'environ 20%-30% des basal-like ne sont pas TN. (Nonneville and Gonçalves 2019)

Figure 24. Répartition des profils moléculaires de cancers du sein triple-négatifs (CSTN) et des sous-types immunohistochimiques des tumeurs basal-like

2.5.4 Classification immunohistochimique

Une tumeur du sein est dite triple négative (TN) si elle présente un score négatif pour les récepteurs hormonaux (RH), y compris les RE et les RP, ainsi que l'absence de surexpression/amplification de HER2. (Vincent-Salomon et al. 2010)

En l'absence de signature génique, d'autres marqueurs immunohistochimiques peuvent permettre d'identifier le phénotype "basal-like", parmi lesquels les CK5, les CK6. (Vincent-Salomon et al. 2010)

2.5.5 Oncogénétique du TNBC

Le CSTN présente de fortes similarités avec les cancers du sein développés dans le cadre d'une mutation du gène *BRCA1*. (van der Groep 2006)
Il est estimé à ce jour qu'entre 11% et 20% des CSTN portent une mutation constitutionnelle dans les gènes *BRCA1*/2 avec une forte prédominance dans *BRCA1*. 60-80% des cancers du sein présentant des mutations dans *BRCA1* seraient des CSTN. (Atchley et al. 2008)

Le séquençage haut-débit a permis d'élargir le nombre de gènes testés notamment sur les CSTN et d'identifier de nouveaux gènes de prédisposition héréditaire au cancer du sein (dont le CSTN), qui se développent dans le contexte d'une mutation germinale des gènes *BRCA1/2* présentent des anomalies de la recombinaison homologue. (Dalenc et al. 2021)

2.6 Le cancer face au système immunitaire

Les cellules tumorales doivent acquérir dix compétences au cours de leurs transformation pour donner naissance à un cancer. (Hanahan and Weinberg 2000 ; 2011)

Dans ce modèle, (**figure25**), la cellule tumorale doit être auto suffisante dans la production des signaux de croissance dont elle a besoin ii)être insensible aux signaux inhibiteurs de croissance, iii) échapper aux programmes apoptotiques, iv) ne pas avoir de limite réplicative, v) pouvoir induire l'angiogenèse, et vi) disséminer sous forme de métastase, vii) l'exploitation de voies métaboliques permettant de supporter la forte activité prolifération des cellules transformées, viii) l'instabilité génétique des clones tumoraux, ix) l'induction d'une réponse pro-inflammatoire au cours du développement tumoral et x) la capacité des cellules tumorales à échapper à la surveillance du système immunitaire

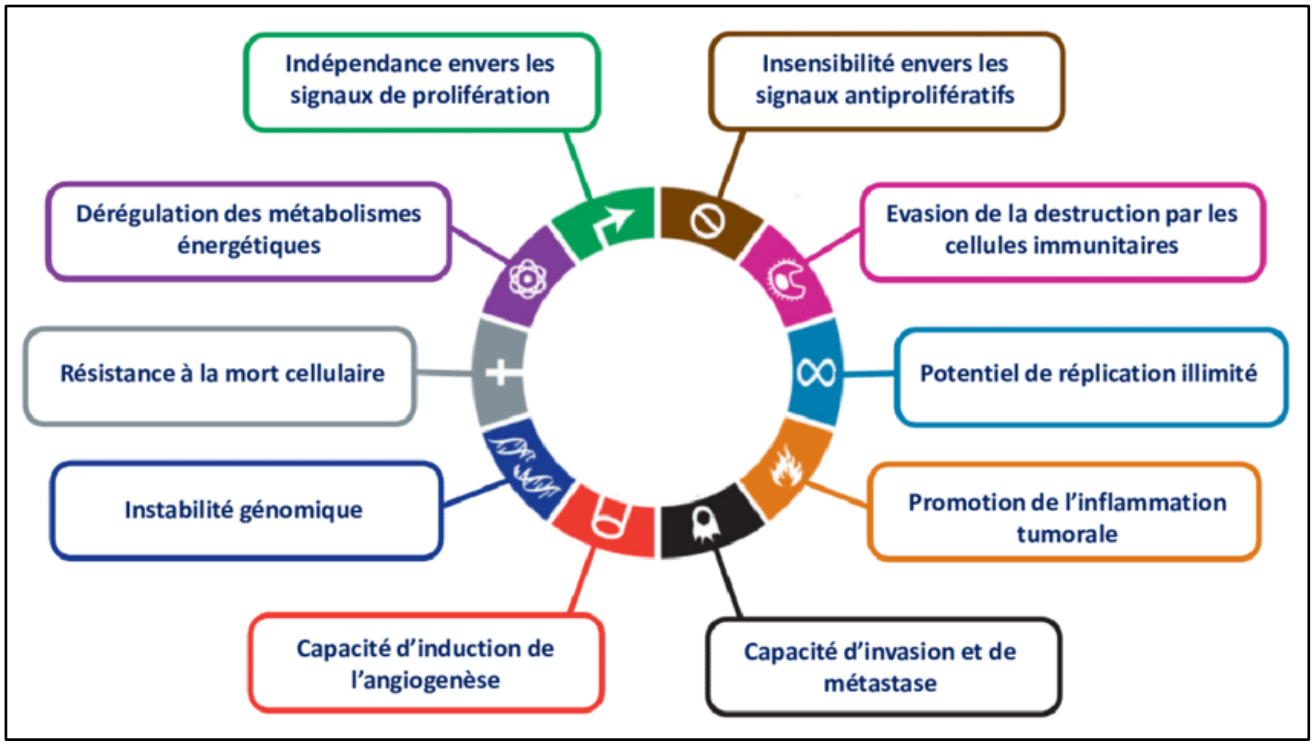


Figure 25. Caractéristiques phénotypiques des cellules cancéreuses
Les caractéristiques des cellules tumorales acquises au cours de leurs mutations. (D'après Hanahan et Weinberg, Cell, 2011)

2.6.1 Concept d'immuno-surveillance : Le système immunitaire détecte les cellules transformées

L'immunogénicité des tumeurs spontanées définit les cellules transformées qui dérivent des cellules normales du patient. Ainsi les clones tumoraux pourraient ne pas présenter suffisamment de différences avec les cellules normales du « soi » pour être reconnus et ciblés par le système immunitaire. (Martin 2021)

2.6.2 L'immuno-surveillance et pouvoir immunogène des tumeurs

L'existence d'une cytotoxicité à médiation cellulaire ainsi que d'une apoptose de cellules tumorales mammaires autologues ou allogéniques induite par le complément, traduisent la présence d'anticorps (Ac) dirigés contre des Ag tumoraux dans le sang de patientes atteintes de cancer du sein (Della et al., 1973).

Des Ag tumoraux issus des mutations somatiques dans les tumeurs de sein et d'autres cancers, peuvent être pris en charge comme des Ag étrangers par le système immunitaire (Kan et al., 2010; Purev et al., 2004; Sjoblom et al., 2006).

Les mutations de NY-ESO-1, RAS, p53 et HER2/Neu, très fréquentes dans le cancer du sein, sont clairement reconnues par le système immunitaire. (Cheever et al., 2009; Ercan et al., 2012; Gilboa, 1999; Kan et al., 2010)

La réponse T CD8 spécifique d'Ag tumoraux a été associée à un bon pronostic dans différents types de cancers dont les carcinomes du sein, (Mahmoud et al., 2012; Beckhove et al., 2004) et fait appel à l'activation des cellules T CD4 effectrices (Gnjatic et al., 2006).

2.7 Surveillance immune antitumorale

L'altération du génome des cellules normales conduit à une modification des voies de signalisation intracellulaires pouvant entrainer leur transformation et le développement des tumeurs.

Trois mécanismes immunitaires semblent essentiels pour prévenir l'oncogenèse. Premièrement, l'immunité protège contre les infections virales et ainsi contre la formation de tumeurs viridités. Deuxièmement, le système immunitaire protège des agents pathogènes et permet ainsi la résolution rapide des phénomènes inflammatoires qui favorisent l'oncogenèse. Enfin, le système immunitaire a la capacité d'identifier et de détruire les cellules tumorales directement : il est capable de détecter les cellules dysplasiques ou cancéreuses et de les détruire avant que la tumeur ne se développe. Ce phénomène est appelé "immunosurveillance antitumorale". Cependant, malgré cette surveillance opérée par le système immunitaire, certaines cellules tumorales peuvent se développer. Le concept d'immunosurveillance a donc laisse la place à la théorie de l'immuno édition. Cette théorie définit les relations entre les cellules transformées et le système immunitaire selon 3 phases : l'élimination, l'équilibre et l'échappement (la théorie des 3 Es). **(Figure26)** (Dunn et al. 2002)

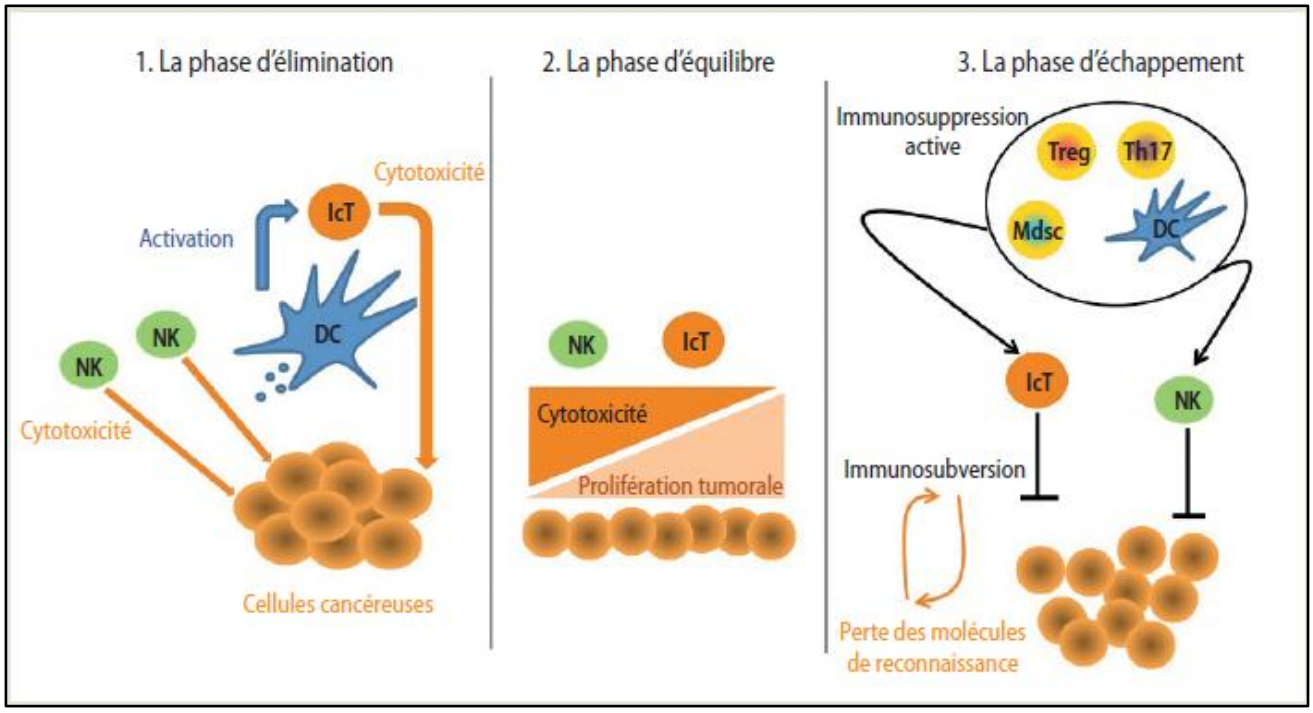


Figure 26. : Théorie de l'immunosurveillance et de l'échappement.
(Ghiringhelli, 2013)

2.7.1 Le concept d'immunoédition : la théorie des 3 Es

2.7.1.1 La phase d'élimination

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. Le développement d'une réponse immunitaire a toute agression antigénique se traduit par l'activation de 2 systèmes de défense :

Une réponse innée, qui constitue la première ligne de défense [les cellules T γδ, les cellules *Natural Killer* (NK), les cellules dendritiques ou macrophagiques, les cellules T *Natural Killer* (NKT)], et **une réponse spécifique** ou adaptative impliquant des réponses humorales (les lymphocytes B) et des réponses a médiation cellulaire (les lymphocytes T).

Comme toute réponse immunitaire, la réponse antitumorale adaptative nécessite pour son déclenchement l'activation par une cellule présentatrice d'antigène, le plus souvent une cellule dendritique présentant des antigènes de tumeur. Les cellules tumorales sont des cellules du soi et, de ce fait, bien qu'anormales, très faiblement inductrices de réponse, a cause de leur faible antigénicité. Le rôle des cellules présentatrices d'antigène est donc crucial pour le développement d'une défense efficace.

2.7.2 Les effecteurs de la réponse immunitaire antitumorale

2.7.2.1 Les cellules dendritiques

Le contexte inflammatoire du site tumoral favorise le recrutement de cellules présentatrices d'antigènes telles que les cellules dendritiques, qui sont à l'interface entre la réponse innée et la réponse adaptative. D'autre part les cellules tumorales, suite aux nombreuses mutations génétiques ou épigénétiques qu'elles subissent, expriment des molécules aberrantes parfois antigéniques et immunogéniques, que l'on appelle les antigènes tumoraux.

La nécrose ou l'apoptose de ces cellules au sein du tissu tumoral va libérer des antigènes tumoraux qui seront alors capturés par les cellules dendritiques immatures infiltrant le site inflammatoire. Sous l'influence des DAMPs, celles-ci vont maturer, c'est-à-dire exprimer à leur surface les molécules de costimulation nécessaires à l'activation des lymphocytes T et migrer dans un organe lymphoïde secondaire pour présenter les antigènes tumoraux aux lymphocytes T naïfs associés aux molécules du CMH aux lymphocytes T CD4+ ou CD8+. (Barry and Bleackley 2002)

2.7.2.2 Les lymphocytes T

2.7.2.2.1 Les lymphocytes T CD8+

Suite à leur activation, les lymphocytes T CD8+ naïfs entrent dans une phase de prolifération et de différenciation aboutissant à une population clonale de cellules cytotoxiques ou CTL. Les CTL migrent dans la tumeur et éliminent les cellules tumorales par cytotoxicité. Pour cela, les CTL disposent de deux principales voies inductrices de mort : la voie perforine/granzyme et la voie Fas/Fas-L. Il existe également une troisième voie basée sur la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, comme le TNF-α ou l'IFN-γ qui, libérées à proximité des cellules cibles peuvent entraîner leur mort. (Chávez-Galán et al. 2009)

2.7.2.2.2 Les lymphocytes T CD4+ :

il existe deux sous-populations distinctes parmi les lymphocytes T CD4+ murins spécifiques pour un antigène particulier classées sur la base de leur sécrétion cytokinique : les lymphocytes Th1 produisent de l'IFN-γ et les lymphocytes Th2 de l'IL-4. (Mosmann et al. 1986)

La différenciation en lymphocytes Th1 ou Th2 est fonction de multiples facteurs comme la dose antigénique, l'affinité du TCR, les signaux de co-stimulation ou encore l'influence des cytokines présentes dans le milieu environnant. (Caza and Landas 2015)

De plus, il est important de noter que les mécanismes inducteurs d'une des deux catégories sont souvent inhibiteurs de l'autre (O'Garra 1998). En effet, il est maintenant bien connu qu'un

lymphocyte T CD4+ naïf peut aussi se différencier en lymphocytes Th17 ou en lymphocytes T régulateurs (Treg). (Zhu and Paul 2010)

2.7.2.3 Les NK :

Ce sont les principales cellules de l'immunité innée impliquées dans l'immunité anti-tumorale. Les cellules NK sont des grands lymphocytes granuleux représentant 5 à 10 % des lymphocytes circulants du sang. Ces cellules n'expriment ni le BCR (B-cell receptor), récepteur des immunoglobulines (Ig), ni le TCR (T-cell receptor), récepteur des antigènes, et sont capables de détruire des cellules infectées ou transformées sans qu'il y ait besoin d'une pré-immunisation, en déchargeant le contenu de leurs granules lytiques.

Par ailleurs ces cellules sont capables, après activation, de produire des cytokines, notament via cytokyne IL-1 qui lui permet de persister, chimiokines et des facteurs de croissance, notamment l'interféron-γ (IFN-γ) qui a un pouvoir anti-tumoral. (Nguyen, Lacan, and Roos-Weil 2021)

Les sous-populations de cellules NK sont Phénotypiquement caractérisée par l'expression des deux molécules CD16 et CD56. La première est de phénotype CD56 bright/CD16- ou dim , représente environ 10% des cellules NK du sang périphérique. - La seconde sous-population NK est CD56 dim/CD16+.(Schleinitz, Vivier, and Vély 1999)

2.7.2.4 Les lymphocytes B

Les cellules B régulent la réponse immunitaire dans le cancer par la production d'anticorps et d'IL-10, et par l'interaction avec d'autres cellules immunitaires. (Hilsenbeck et al. 1998) Les cellules B infiltrant les tumeurs ont été signalées comme sécrétant des anticorps contre des antigènes tumoraux tels que la β-actine et le ganglioside GD3. (Coussens et al. 1985)

Les cellules B activées du ganglion lymphatique drainant la tumeur (TDLN) sécrètent de l'immunoglobuline G (IgG) en réponse aux cellules cancéreuses et qu'ils étaient également capables d'agir spécifiquement sur la destruction des cellules cancéreuses. Le transfert in vivo de ces seules cellules B activées a entraîné l'inhibition des métastases et l'induction d'une réponse immunitaire des cellules T contre les cellules cancéreuses.

L'induction d'une réponse immunitaire des lymphocytes T contre la tumeur. (Semba et al. 1985) En outre, lorsque l'IL-2 a été administré avec des cellules B TDLN, il y a eu une augmentation de la production d'IgG qui a servi de médiateur à la lyse des cellules cancéreuses 4T1 dans un mécanisme dépendant de CXCR4/CXCL12 par les voies Fas/FasL et d'autres mécanismes. (Semba et al. 1985)

Inversement, les cellules B régulatrices (Bregs) dans le microenvironnement de la tumeur mammaire peuvent sécréter de l'IL-10 et du TGF-β, qui renforcent l'activité des cellules T régulatrices, connue pour inhiber l'immunité antitumorale. Bregs expriment également PDL1, qui supprime la prolifération et l'activation des lymphocytes T spécifiques de la tumeur. (Slamon et al. 1987)

2.7.2.5 La phase d'équilibre

Dans la phase d'équilibre, les cellules tumorales restent en dormance et cliniquement invisibles pour l'hôte. Le système immunitaire de l'hôte et les cellules tumorales entrent dans un équilibre dynamique ; l'immunité antitumorale contient alors, mais ne peut totalement éradiquer, une population hétérogène de cellules tumorales, dont certaines ont acquis des moyens de se soustraire au système immunitaire. (Aguirre-Ghiso 2007)

La phase d'équilibre est à l'origine de l'hypothèse qui explique la longue période de latence depuis l'évènement de la transformation tumorale jusqu'à la phase d'échappement et a l'émergence d'une maladie maligne (Granier et al. 2016). Selon cette hypothèse, l'équilibre peut être la phase la plus longue de l'immunoédition, durant laquelle les effecteurs de la réponse immunitaire sélectionnent les cellules tumorales qui acquièrent des mutations permettant l'immunoévasion et pouvant conduire à la maladie cliniquement décelable. Dans ce cas, les cellules tumorales sont en division, mais la lésion ne peut s'étendre au-delà d'une certaine taille en raison soit de l'absence de néoangiogenèse, soit de la barrière du système immunitaire. (Vincent 2013)

Une étude utilisant de faibles doses de methylcholanthrene montre que l'immunité maintient les lésions primaires cancéreuses dans un état d'équilibre. Ainsi, des analyses ont révèle que la déplétion des cellules de l'immunité adaptative (les cellules CD4+ CD8+) ou des cytokines comme l'IFNγ plusieurs mois après l'administration du carcinogène favorise la croissance rapide des sarcomes au site d'injection du carcinogène, alors que la maladie ne peut pas se développer en présence d'un système immunitaire. Au contraire, les cellules immunitaires innées, comme les NK, ne semblent pas impliquées. (Koebel et al. 2007)

Bien que les phases d'élimination et d'équilibre soient importantes dans le phénomène d'immunoédition, et plus généralement dans l'inhibition du développement des cancers, certaines tumeurs échappent au contrôle du système immunitaire, ce qui conduit à l'apparition d'un cancer cliniquement détectable. (Atsou 2020)

2.8 Mécanismes d'échappement tumoral

Ce phénomène se caractérise essentiellement par la capacite des cellules cancéreuses à développer des moyens de contrôler la réponse immunitaire antitumorale. (Chollat-Namy 2020)

Ainsi, le système immunitaire contribue à la sélection des variants tumoraux agressifs et capables de bloquer la réponse antitumorale. Les cellules transformées sont capables d'échapper a l'immunosurveillance soit par immunosélection, c'est-à-dire par la sélection de variants cellulaires tumoraux non immunogènes, soit par immunosubversion, c'est-à-dire par le développement de mécanismes de suppression de la réponse immunitaire capables d'induire une tolérance du système immunitaire vis-à-vis de la tumeur.

2.8.1 Microenvironnement pro-tumoral

Lors de l'échappement au système immunitaire, les cellules tumorales n'étant pas toutes éliminées, l'inflammation devient chronique, ce qui est néfaste pour l'individu car les contrôles du système immunitaire visent à éviter une stimulation immunitaire excessive. L'inflammation devenue chronique va alors favoriser la mise en place de mécanismes d'immunosuppression via l'expression au sein du tissu, par les cellules tumorales ou par les cellules immunitaires infiltrantes, de cytokines régulatrices (Sade-Feldman, M. & Baniyash, M.2012) telle que, principalement, la cytokine pro-inflammatoire IL-6, qui module l'expression de gènes impliqués dans la survie et la prolifération cellulaire.(Calmels 2004)

L'immunosuppression générale se traduit également par l'activation de voies de signalisations centrales :

- Principalement, le facteur de transcription NF-κB (nuclear factor-kappa B) qui, sous stimulation continuelle inflammatoire, est constitutivement activé et assure la transcription de gènes inflammatoires cibles, comme le TNF-α, qui est une cytokine pro- inflammatoire majeure, qui peut notamment stimuler la croissance et la survie des tumeurs et de plusieurs cellules immunitaires (Umansky, V. & Sevko, A.2012).
- Les facteurs de transcription tels que la famille des STAT, AP-1 (activator protein-1) et d'autres, (G. & Karin, M 2011), régulent également les cytokines pro-inflammatoires et les médiateurs de renouvellement des cellules souches, la prolifération cellulaire et leur survie, tous impliqués dans le maintien de l'inflammation, (Kim, M.-K., Kim, 2011).

Cette immunosuppression se reflète également par une perte d'expression de la chaine δ (CD247) du TCR responsable de l'anergie, c'est-à-dire le fait que la cellule effectrice reconnaisse l'antigène tumoral mais n'est plus réactive, ou de la diminution de cellules effectives innées NK et adaptatives lymphocytes T, (Baniyash, M., Sade-Feldman,2014).

2.8.2 Faible immunogénicité des cellules tumorales

2.8.2.1 Altération de l'expression des molécules du CMH

La présentation des antigènes par les molécules du CMH aux LT est un mécanisme majeur de la réponse immunitaire spécifique. L'absence partielle ou totale d'expression des molécules du CMH est fréquente dans de nombreux types tumoraux humains, (Algarra I, Collado A, Garrido F,1997).

Dans le cancer du sein, la perte d'expression est supérieure à 50 %. Les cellules n'exprimant pas de molécules du CMH pourraient provenir de variants tumoraux issus d'une lésion cancéreuse précoce, (Khong HT, Restifo NP 2002). La capacité invasive et métastatique de certains cancers a également pu être corrélée à l'absence de molécules du CMHI (F, Cabrera T, et al.,1997). Cependant, cette perte d'expression n'influence pas systématiquement l'évolution de la maladie.(Calmels 2004)

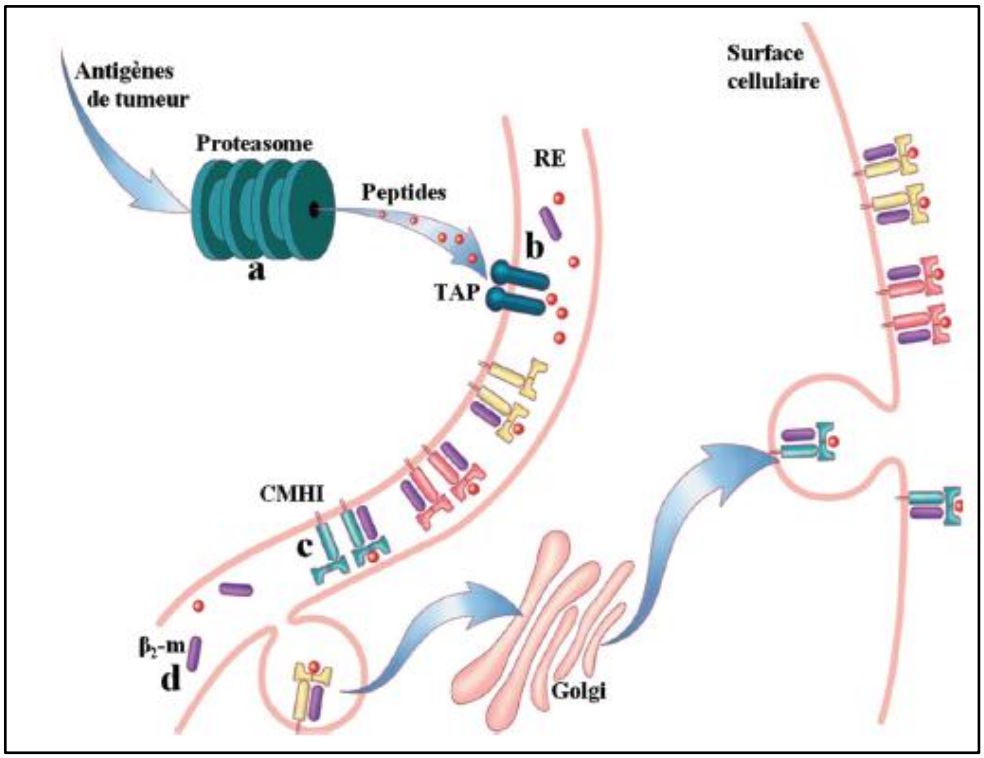


Figure 27. : Mécanismes moléculaires responsables de la déficience d'expression de molécules du CMHI

Des dérégulations peuvent intervenir au cours des différentes phases aboutissant à l'expression de molécules du CMHI à la surface cellulaire , a : dérégulations dans les composantes du protéasome (telles LMP-2, LMP-7) ; b : dérégulations des transporteurs peptidiques TAP1 et TAP2 ; c : perte d'hétérozygotie sur le chromosome 6 ; dérégulation transcriptionnelle, mutations ponctuelles ou délétions sur le gène codant le CMHI ; d : mutations ou délétions du gène codant la bêta-2 microglobuline (â2-m) (Khong HT, Restifo NP, 2002)

2.8.2.2 Perte d'expression des antigènes de surface

L'expression des antigènes tumoraux est souvent hétérogène, même au sein de tumeurs de même type. (Fourkour A, Wobbes T, et al. 1997). Les mécanismes contrôlant la diminution de l'expression de ces antigènes ne sont pas totalement élucidés, mais ils pourraient être facilités par le concept d'immunodominance des épitopes ***(Figure 28).*** (Riker A, Cormier J, Panelli M, et al.1999)

Les cellules tumorales peuvent supprimer leur antigène de surface, par exemple en endocytant les anticorps qui s'y fixent afin de se purger des antigènes tumoraux. Des études ont montré que des tumeurs exprimant faiblement un antigène, bien que pouvant être reconnues par des lymphocytes T préalablement activés, ne permettaient pas d'activer des lymphocytes T anti-tumoraux spécifiques. (DuPage, M., Mazumdar 2012).

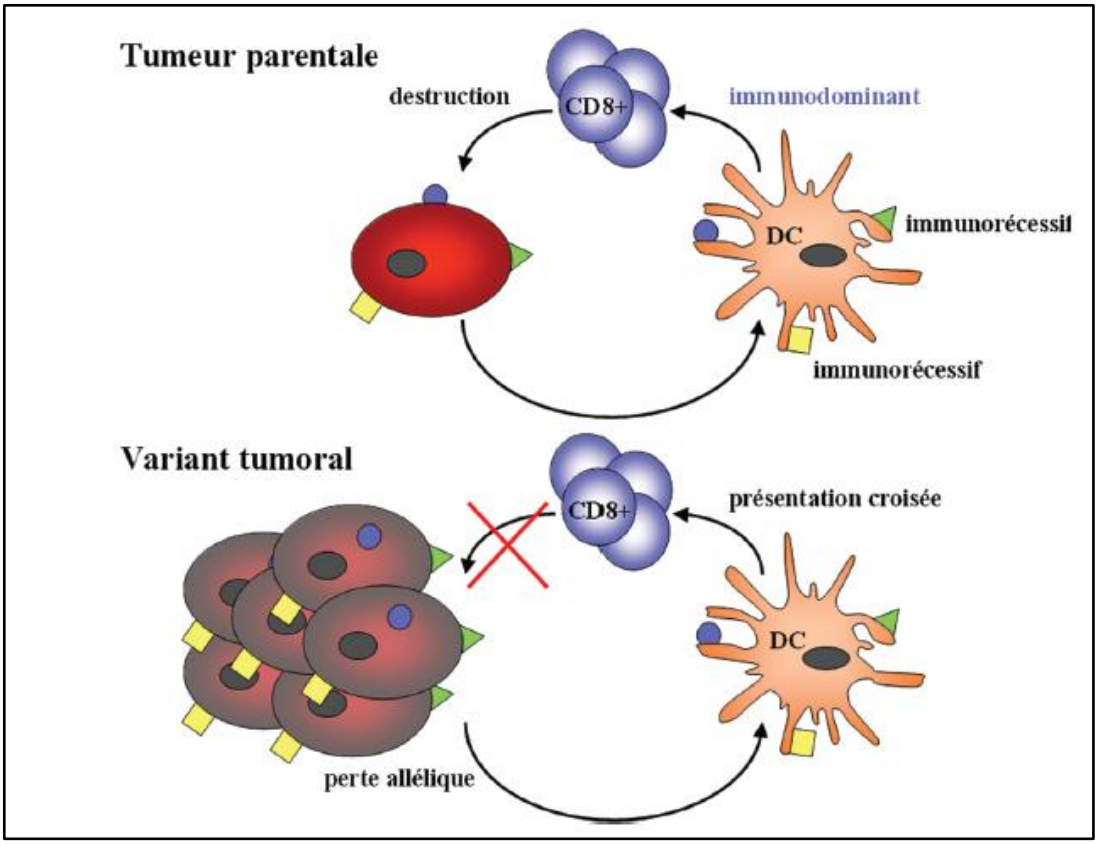


Figure 28. Concept d'immunodominance : La perte d'un des trois allèles du CMHI est suffisante pour permettre l'échappement d'un variant tumoral.

La présentation croisée de l'antigène dominant par les DC maintient la réponse immunitaire dirigée contre cet épitope dominant. Cette réponse ne peut plus participer à l'élimination du variant tumoral, et prévient la mise en place d'une réponse contre de potentiels antigènes cibles. (Calmels 2004)

2.8.2.3 Perte de molécules d'adhésion

Plusieurs couples de molécules d'adhésion/costimulation et leurs ligands jouent un rôle important dans la réponse immunitaire, tels que LFA- 1 -ICAM- 1, CD2-LFA-3 ou CD28 et CTLA-4 avec leurs ligands B7-1 et B7-2. Nous nous focaliserons sur ce dernier système, reconnu pour Citre central en particulier dans les phénomènes de reconnaissance tumorale (Shamamian P, Simonis TB, et al. 1994). La liaison de CD28 a la surface du lymphocyte avec ses ligands B7-1 ou B7-2 a la surface de la cellule tumorale fournit au lymphocyte T le second signal nécessaire a son activation complète et a la synthèse d'IL-2, nécessaire pour prévenir la survenue d'une anergie. Les tumeurs solides n'expriment pas, dans leur ensemble, B7-1 ou B7-2, (Tawara I, Shimizu J, et al.1999). Des effets tout aussi néfastes à une expression de très bas niveau. En effet, la molécule CTLA-4 se lie, comme CD28, a B7-1 et B7-2. Néanmoins, cette liaison présente deux particularités importantes par rapport à CD28 : d'une part une affinité bien plus grande, (Zollo O, Bruscoli S, et al.2004) et, d'autre part, la délivrance d'un signal d'inhibition des fonctions lymphocytaires si CD28 n'est pas engagé en même temps, ce qui peut se produire si un nombre très restreint de molécules B7 sont disponibles à la surface de la cellule tumorale.(Calmels 2004)

2.8.3 **L'immunosubversion : Recrutement de populations immunitaires régulatrices**

L'immunosubversion est un processus actif, impliquant une modification du système immunitaire qui a pour conséquence l'inhibition des fonctions des cellules ayant des propriétés antitumorales *(cf. articles de A. Boespfl ug et al., p. 17, de J. Faget et al., p. 23, et de M. Manuel et al., p. 27).*

2.8.3.1 Les cellules dendritiques

Des facteurs dérives des cellules tumorales peuvent inhiber la fonction des cellules dendritiques et ainsi bloquer leur capacite à induire une réponse immunitaire antitumorale. Ces signaux correspondent à des cytokines inhibitrices de la maturation des cellules dendritiques ou à des dérivés lipidiques qui perturbent leur migration vers les ganglions lymphatiques. (Menetrier-Caux C, Curiel T 2012).≥

2.8.3.2 Les lymphocytes T régulateurs

Les lymphocytes T régulateurs sont une population de lymphocytes T CD4 qui expriment l'antigène CD25 et le facteur de transcription Foxp3 ayant la capacite d'inhiber la fonction de la plupart des cellules du système immunitaire. Ils agissent notamment en produisant des molécules inhibitrices comme l'IL-10, le TGFβ et l'adénosine. (Terabe M, Berzofsky JA 2004)

Les lymphocytes T régulateurs sont essentiels dans le phénomène d'induction de tolérance et sont souvent recrutés au site tumoral ou ils suppriment l'immunité antitumorale. Dans les modelés expérimentaux, leur expansion au site tumoral dépend de la production de TGFβ ou de chimiokines les attirant sur le site tumoral. Les infiltrats en lymphocytes régulateurs sont un facteur de mauvais pronostic dans de nombreux cancers *(cf. article de J. Faget et al. p. 23)*. Le cyclophosphamide pourrait éliminer ces cellules et ainsi augmenter la réponse immunitaire antitumorale (Menetrier-Caux C, Curiel T 2012).

2.8.3.3 Les lymphocytes Th17

Les lymphocytes Th17 sont une population de cellules T CD4 produisant de l'IL-17 et exprimant le facteur de transcription RORc. Ces cellules sont induites après stimulation par l'IL-6 et le TGFβ, 2 cytokines fortement produites au site tumoral. L'IL-17 a la propriété d'induire la production de VEGF et ainsi de favoriser l'angiogenèse. Les infiltrats en lymphocytes régulateurs sont un facteur de mauvais pronostic dans de nombreux cancers. Des médicaments comme le 5-fluorouracil favorisent leur expansion (Mignot G, Derangere V et al 2013).

2.8.3.4 Les macrophages

De nombreuses tumeurs ont la capacite de recruter des macrophages au site tumoral. Les macrophages tumoraux exercent des fonctions immunosuppressives et peuvent inhiber l'immunité antitumorale par la production de TGFβ, d'IL-10 et de PGE2. Ces macrophages induisent des réponses immunitaires Th2 et limitent ainsi la réponse immunitaire antitumorale. Ils favorisent également la néoangiogenèse par la sécrétion du facteur de croissance dérive des plaquettes (PDGF), (Allavena P, Mantovani A 2008*)*.

2.8.3.5 Les cellules myéloïdes suppressives

Les cellules myéloïdes suppressives sont une population de précurseurs myéloïdes bloques à un stade immature de diff énonciation. Ces cellules s'accumulent au cours de l'évolution des tumeurs, aussi bien chez l'animal que chez l'homme. Elles sont induites lorsque des précurseurs myéloïdes communs sont stimules par des facteurs solubles et des microvésicules tumorales. (Mignot G, Chalmin F et al .2010)

Ces cellules ont la capacite d'inhiber la réponse immunitaire T CD4 et CD8 via différents mécanismes immunosuppresseurs. Récemment, il a été montré que des molécules comme la gemcitabine ou le 5-fluorouracil sont capables d'éliminer ces cellules spécifiquement *(*Ladoire S, Ghiringhelli F. 2011*)*.

2.8.4 Facteurs solubles immunosuppresseurs

2.8.4.1 Cytokines immunorégulatrices

Les deux principales étant le TGF-ß et l'IL-10. Le TGF-ß a d'abord un effet anti-tumoral (anti-prolifératif et anti-invasif), mais celui-ci est rapidement compensé par son effet immunosuppresseur comme l'induction de lymphocytes 81 Tregs et leur sécrétion d'IL-10, ainsi que par le détournement de certaines voies de signalisation à l'avantage de la cellule tumorale, (Padua, D. & Massagué, 2009).

L'IL-10 peut aussi être sécrétée par les cellules tumorales et va changer le profil de la réponse immunitaire en inhibant les cellules dendritiques et en favorisant l'apparition de lymphocytes Tregs, (Elkord, E. *et al 2010).*

2.8.4.2 Cytokines pro-inflammatoires

Telles qu'IL-6 et IL-23. Ces cytokines contribuent à la carcinogénèse et à la croissance tumorale en entretenant l'inflammation chronique favorable à ce développement. De plus elles favorisent la production d'autres cytokines pro-inflammatoires, notamment l'IL-17 dont le rôle pro-tumoral, (Elkord, E. *et al 2010).*

2.8.4.3 Les MIC solubles

Des molécules inhibitrices du récepteur NKG2D, activateur indispensable à la cytotoxicité des cellules NK et des CTL peuvent également être produites par les cellules tumorales et induire une altération des réponses immunitaires antitumorales (Vitale, M., Cantoni, C.2014).

2.8.5 Dérégulation des signaux d'apoptose

Surexpression de molécules anti-apoptotiques, comme bcl-2, (Kirkin, V., Joos, S. 2004).

Activation constitutive de p53 ou autres **oncogènes** codants pour des protéines anti-apoptotiques. (Erb, P. *et al 2005)*

Inhibition des cascades qui devraient aboutir à l'apoptose des cellules tumorales (Erb, P. *et al 2005).*

Expression de Fas-L à la surface des cellules tumorales qui vont induire l'apoptose des lymphocytes T cytotoxiques (Whiteside, T 2007).

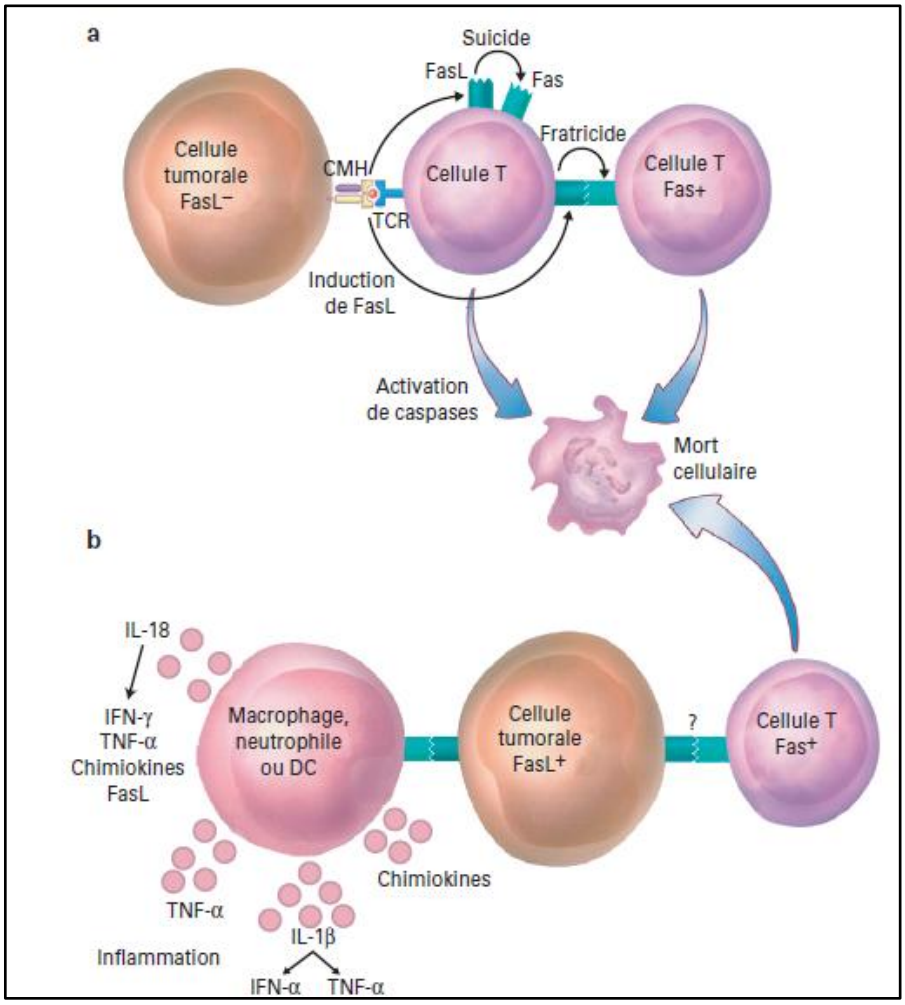


Figure 29. Apoptose des cellules T induite par FasL

a : AICD des cellules T après reconnaissance des cellules tumorales. La reconnaissance des cellules tumorales par les LT entraîne une surexpression des molécules Fas et FasL à la surface des LT aboutissant à leur destruction ; b : les cellules tumorales exprimant la molécule FasL peuvent directement lyser les LT. Cependant, l'interaction avec la protéine Fas exprimée à la surface des cellules de la réponse immunitaire non-spécifique peut également entraîner la sécrétion de facteurs pro-inflammatoires participant au rejet tumoral (Calmels, 2004).

3 Partie expérimentale

3.1 Matériels et méthodes

Afin d'établir une étude épidémiologique et statistique comparative entre le groupe TNBC et le groupe non-TNBC, nous avons effectué une étude rétrospective ayant analysée les cas de cancer du sein chez les patientes suivis au service d'anatomo-pathologie du Centre Pierre et Marie Curie (CPMC).

C'est une étude épidémiologique établie de Janvier 2019 et Mars 2021, concernant les patientes suivis pour les diverses pathologies du sein, qui a colligé 1167 cas de patientes diagnostiqués globalement par un cancer du sein, dont 232 cas diagnostiqués pour un cancer du sein triple négatif. Les dossiers des patientes, âgées de 24 à 90 ans au moment du diagnostic, présentant un cancer du sein histologiquement prouvé et ayant bénéficié d´une analyse immunohistochimique. (**Tableau 1et 2**)

Tableau 1. La fréquence et le pourcentage des patientes selon chaque année.

		Fréquence	Pourcentage
Année	**2019**	**697**	**59,7**
	2020	**446**	**38,2**
	2021	**24**	**2,1**
	Total	**1167**	**100,0**

Tableau 2. La fréquence et le pourcentage des patientes chaque année selon les TNBC et les Non-TNBC.

Année et type de cancer					
			Type de cancer		Total
			Non-TNBC	TNBC	
Année	2019	Dénombre	583	114	697
		% du risque	62,4%	48,9%	59,7%
	2020	Dénombre	328	118	446
		% du risque	35,1%	50,6%	38,2%
	2021	Dénombre	23	1	24
		% du risque	2,5%	0,4%	2,1%
Total		Count	935	232	1167
		% within Risque	100,0%	100,0%	100,0 %

Nous avons effectué une étude rétrospective des dossiers de patientes atteintes du cancer du sein, dans le service CPMC, et nous avons répertorié 1167 dossiers et les patientes sont originaires de différentes Wilaya d'Algérie.

Les fiches ont servi à établir un tableau regroupant tous les cas recensés (exemple en image : Voir **Annex 3 et 4**.)

Les variables portaient essentiellement sur le type de pièce, l'âge, les antécédents familiaux et personnels, la classification TNM, les différentes modalités thérapeutiques, la date des dernières nouvelles. Les données histologiques ont été collectées à partir des comptes rendus anatomopathologique (le type histologique, la taille tumorale histologique, le statut ganglionnaire, le grade histopronostique de Scarff-Bloom-Richardson (SBR) et aussi à partir des comptes rendus immunohistochimique (Récepteurs aux œstrogènes, récepteurs à la progestérone, surexpression de l'HER2neu, taux du Ki67 et les données moléculaires).

La saisie des tableaux a été faite à l'aide d'Excel, et pour l'étude statistique nous avons utilisé le logiciel SPSS (pour les tableaux) , les données ont été analysées aussi à l'aide de programmes Python et Prisme.

Les variables qualitatives ont été présentées sous forme d'effectifs et de pourcentages. Les variables quantitatives ont été présentées sous forme de moyennes ± écart-type pour les variables à distribution normale ; et en médiane et interquartile (IQR) pour les variables avec des distributions

asymétriques. Le teste de Chi 2 a été utilisé pour tester les corrélations significatives entre les différentes variables qualitative à un seuil de significativité de 5%.

3.2 Résultat et discussion

3.2.1 Résultats

3.2.1.1 Etude épidémiologique

3.2.1.1.1 Caractéristiques cliniques et anatomopathologiques des patients étudiés

Nous avons sélectionné 1167 patients atteintes du cancer du sein au niveau du service d'anatomo-pathologie du centre Pierre et Marie Curie d'Alger (CPMC). Nous avons répertorié 1167 dossiers médicaux, les données épidémiologiques des patientes atteintes du cancer du sein sont initialement regroupées dans le tableau 3. La répartition des différents sous types de cancer du sein, selon la classification moléculaire de Perou (2000) a été réalisée pour nos patientes à partir des statuts des récepteurs hormonaux (ER, PR) et du récepteur HER2 (**Figure 30, Tableau 3**).

Tableau 3. Les données épidémiologiques de 1167 patients atteints du cancer du sein traités au niveau du service d'anatomo-pathologie du centre Pierre et Marie Curie d'Alger (CPMC).

Caractéristiques cliniques et pathologiques		Patients (N/%)
Nombre total		1167
Age	Age moyen	50.23 ans
	<40 ans	399/17.05%
	40-49 ans	383/32.81%
	50-59 ans	326/27.93%
	60-69 ans	151/12.93%
Statut ménopausique	>70 ans	108/9.25%
	Pré-ménopause	393/33.67%
	Post-ménopause	774/ 66.32%
Cancer du sein bilatéral		66/10.84%
Types histologique	CCI	667/71.34%
	CLI	88/9.41%
	CINS	76/8.13%
	CM	50/5.34%
	CIS	15/1.60%
	Autres	39/4.17%
Grade histologique	Grade 1	26/2.65%
	Grade 2	781/66.9%
	Grade 3	333/28.53%
	Inconnue	27/2.32%
Sous-types histologiques	Luminal A	716/61.35%
	Luminal B	97/8.31%
	HER2	79/6.77%
	TNBC	232/19.88%

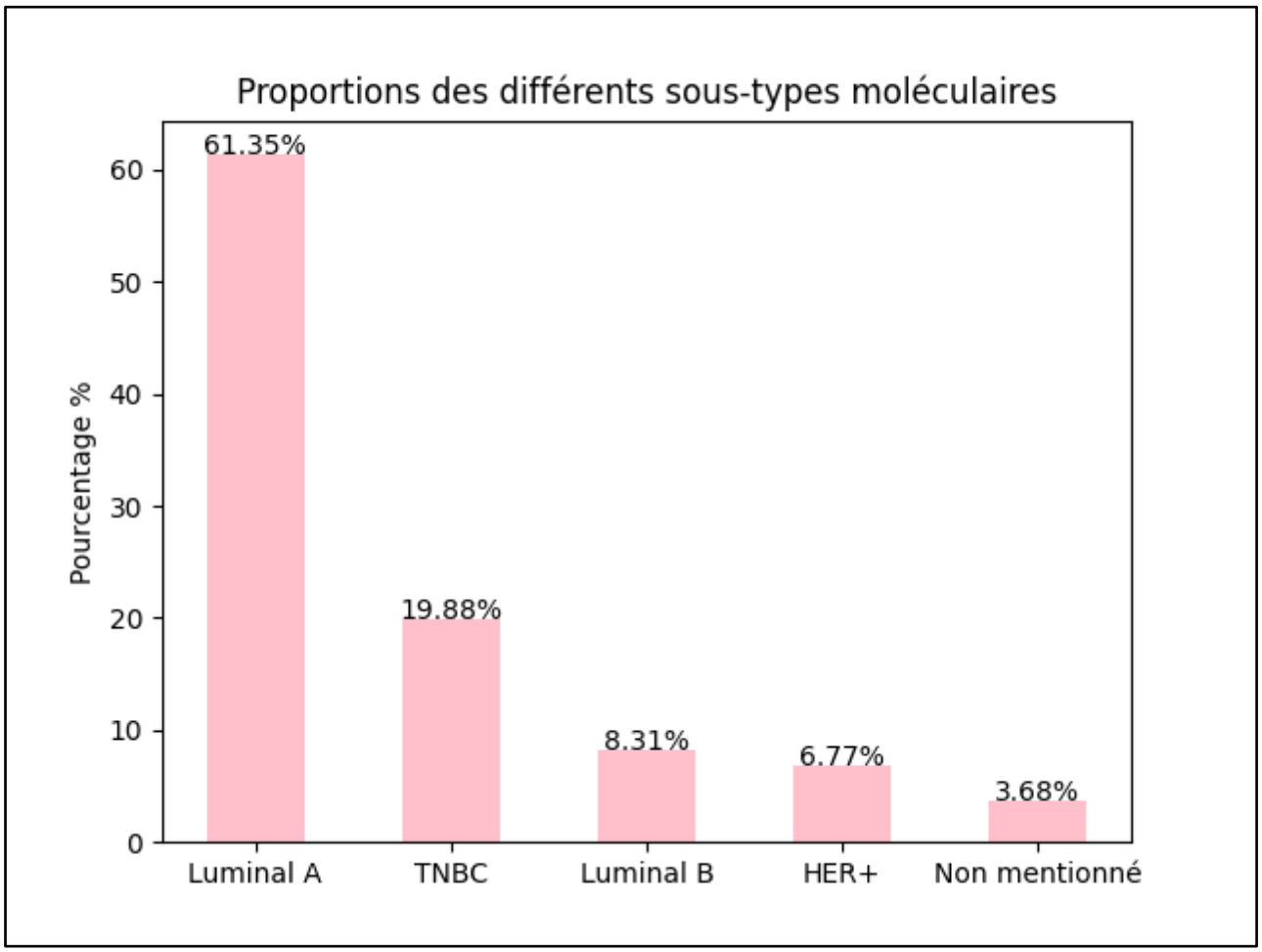


Figure 30. Proportions des différents sous types moléculaires, selon la classification de St Gallen, chez les 1167 patients atteints du cancer du sein.

La figure 30 montre que selon la classification de Perou, nous avons trouvé que le Luminal A est le plus fréquent (61.35%) suivi du TNBC et le Luminal B avec un pourcentage de 19.88% et 8.31% respectivement. Le sous-type HER2+ a une prévalence de 6.77% **(Tableau 3).**

Sur 1256 cas de cancer du sein, l'analyse épidémiologique complète a porté exclusivement sur 1167 cas de cancer du sein féminin, en fonction de la disponibilité des statuts des **4** biomarqueurs (ER, PR, HER2 et Ki67). Les 43 patientes où le Ki67 n'été pas disponible, ainsi que les 2 cas de cancer du sein masculin n'ont pas été retenus pour la classification de St Gallen (Goldhrisch et *al.*, 2013). Il faut souligner que le cancer du sein masculin se distingue significativement du cancer du sein féminin par des différences clinico-pathologiques et biologiques (Cardoso et *al*., 2015)

Les caractéristiques cliniques organisées en groupes d'âges des patientes de chacun de ces sous types moléculaire ont également été déterminées **(Tableau 4 et figure 31).**

Tableau 4. Crosstubulation of the age charts according to the diverse molecular sub-types of breast cancer.

age * Sous-types Crosstabulation									
			Sous-types						Total
			LAL	TNBC	LBL-	LBL+	HER+	non spécifique	
age	24 – 43	Count	51	67	126	29	27	18	318
		% within Sous-types	23,3%	28,9%	25,3%	30,2%	34,2%	41,9%	27,2%
	43 – 50	Count	56	62	146	29	20	7	320
		% within Sous-types	25,6%	26,7%	29,3%	30,2%	25,3%	16,3%	27,4%
	50 – 58	Count	45	51	110	20	19	6	251
		% within Sous-types	20,5%	22,0%	22,1%	20,8%	24,1%	14,0%	21,5%
	58 – 90	Count	67	52	116	18	13	12	278
		% within Sous-types	30,6%	22,4%	23,3%	18,8%	16,5%	27,9%	23,8%
Total		Count	219	232	498	96	79	43	1167
		% within Sous-types	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

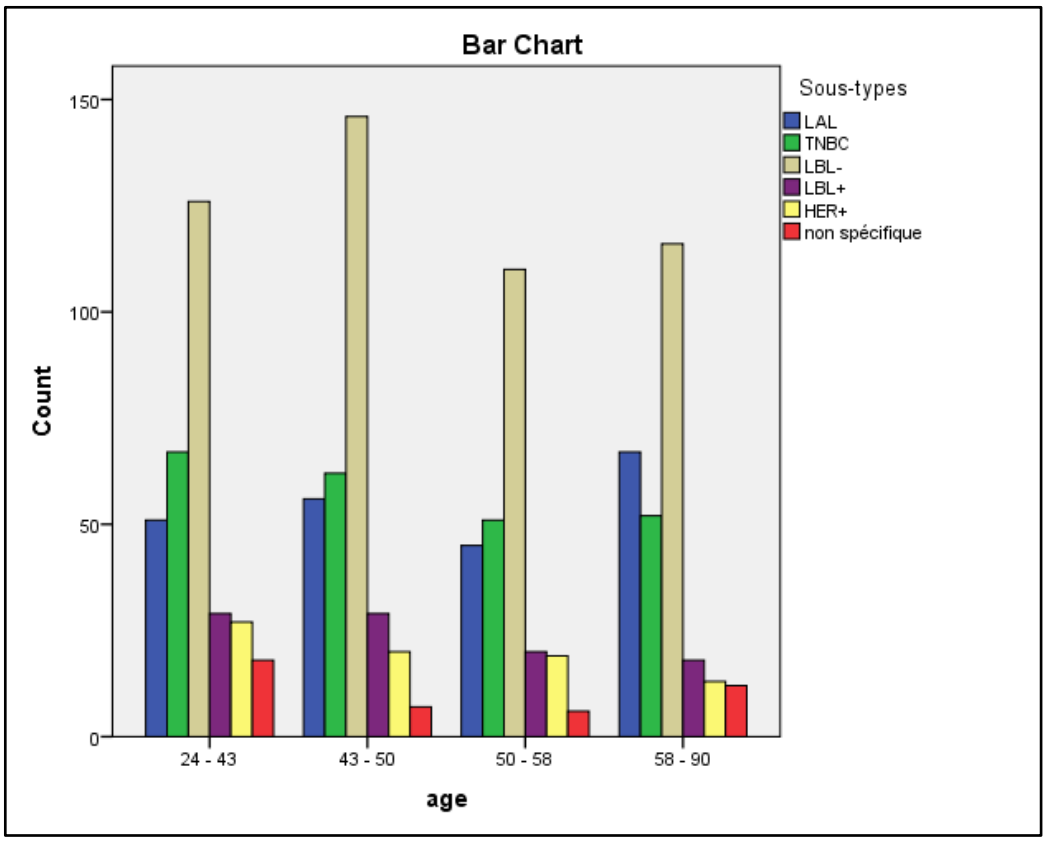


Figure 31. Prévalence des différents sous-types moléculaires en fonctions des groupes d'âges.

La Figure 31 représente les sous-types moléculaires distribué en fonction des groupes d'âges, où l'on note que le sous-type Luminal A ('LAL' + 'LBL-') est le plus fréquent chez les 43-50ans puis les 24-43ans. Suivie du sous-type TNBC qui est le plus fréquent chez les plus jeunes (24-43ans), puis les 43-50ans, mais avec des taux tout aussi importants chez les groupes d'âges restants. Les répartitions des sous-types Luminal B (LBL+) et HER+ ont une proportion similaire chez l'ensemble des groupes d'âges, dès lors, leurs prévalences ne dépendent pas de l'âge du patient.

3.2.1.1.2 Étude épidémiologique comparative entre les groupes TNBC et non TNBC :

Le but de notre étude étant l'évaluation de la distribution des divers types de cancer du sein dans la population algérienne en comparaison avec le cancer du sein triple négatif, nous nous intéressons donc particulièrement à ce sous type moléculaire du cancer du sein. Pour cela, les 1167 patients divisés en deux groupes : TNBC et non TNBC, ont été comparés concernant les caractéristiques cliniques et tumorales en utilisant le programme SPSS, les résultats sont illustrés dans **le tableau 5.**

Tableau 5. Comparaison entre les patients TNBC et non-TNBC en fonction des caractéristiques biologique, cliniques et tumorales.

Caractéristique clinique et pathologique		TNBC N (%) N : 232 (19.88%)	Non TNBC N (%) N : 935 (80.11%)
Age moyen global / ans		50 ans	51 ans
Age au diagnostic	<40	21.12%	16.04%
	40-49	30.17%	33.48%
	50-59	27.16%	28.13%
	60-69	11.21%	13.37%
	>70	10.34%	8.98%
Statu ménopausique	Pré-ménopausique	55,60%	54,44%
	Poste-ménopausique	44,40%	45,56%
Stade TNM	Stade 0	2.58%	3.52%
	Stade 1	9.48%	14.01%
	Stade 2	42.21%	42.78%
	Stade 3	25.00%	22.35%
	Stade 4	9.91%	4.34%
	Inconnue	10.77%	8.97%
Grade histologique	Grade 1	0%	2.65%
	Grade 2	39.22%	73.70%
	Grade 3	57.33%	20.22%
	Inconnue	3.45%	3.70%
Type histologique	CCI	82.33%	73.52%
	CLI	3.45%	8.23%
	CM	1.29%	4.54%
	CIS	0.43%	1.37%
	CINS	7.76%	8.05%
Ki-67	<20	2.59%	24.92%
	≥20	92.24%	69.30%
	Autre	5.17%	5.78%

3.2.1.1.2.1 Répartition des patientes selon l'âge

Le groupe TNBC compte 232 patientes avec 19.88%, alors que les 935 patientes restantes représentent le groupe non TNBC avec 80.11%. L'âge de nos patientes varie entre 24 et 84 ans, On note que l'âge moyen au diagnostic des patientes TNBC et non TNBC est de 51 et 50 ans, respectivement. Nous avons noté que le TNBC est plus prévalent chez les femmes jeunes (même si la différence n'est pas significative). En effet, 21.12% des TNBC ont un âge inférieur à 40 ans, contre 16.04% seulement chez les non TNBC. Nous avons constaté un pic d'incidence pour la tranche d'âge

40-49 ans chez les TNBC avec 30.17% et 33.48% chez le groupe non TNBC, ce dernier est plus prévalu chez la tranche d'âge 50-59 ans **(Figure.32).**

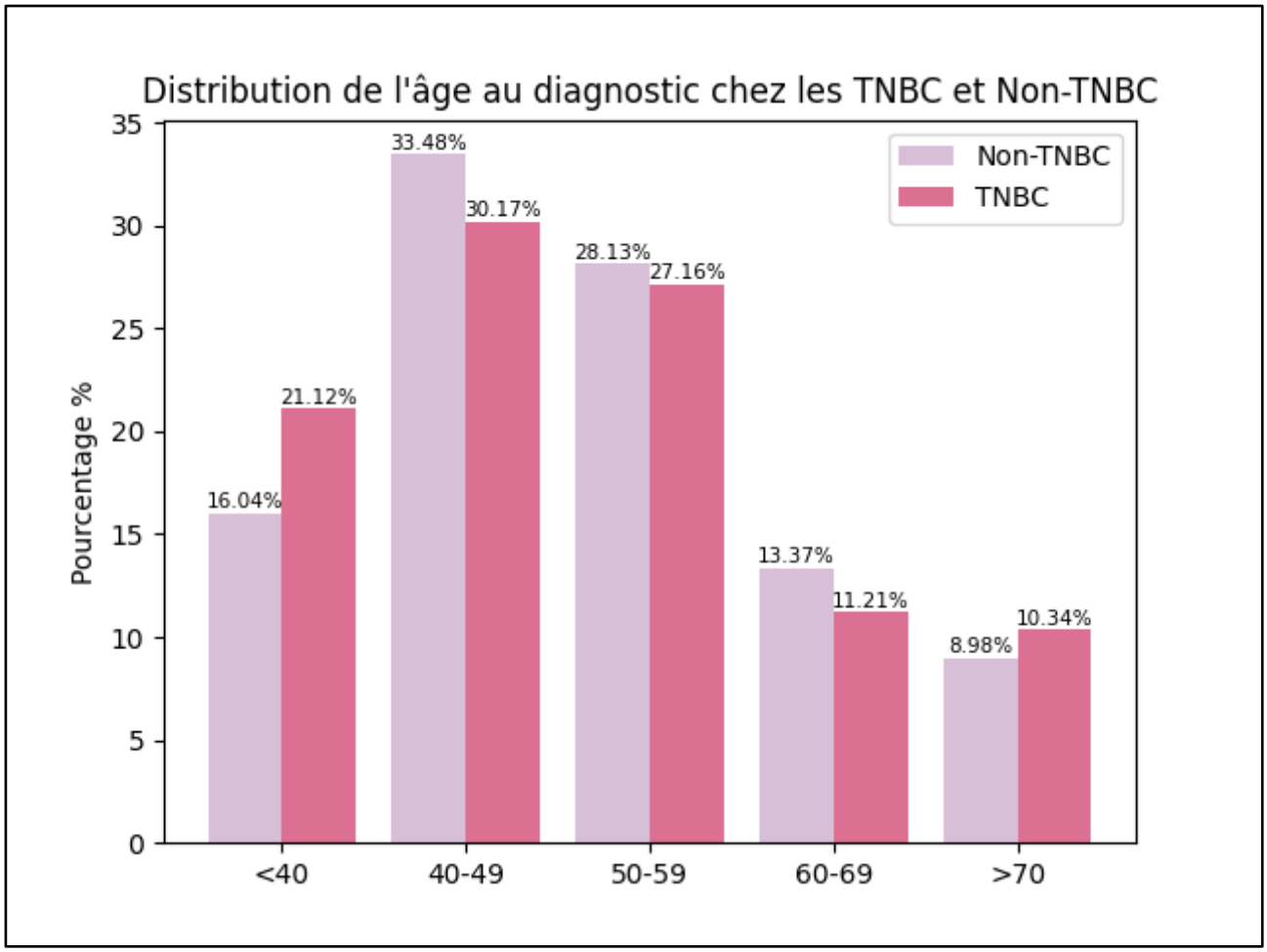


Figure 32. Distribution de l'âge au diagnostic des patients chez les TNBC et non TNBC.

La Figure 32 représente la distribution de l'âge au diagnostic des patientes de notre étude, en pourcentage, regroupé en plusieurs groupes d'âges, de <40ans a >70ans.

Nous observons que l'incidence d'atteinte de cancer du sein, tout types confondus, est la plus importantes chez les 40-49ans. Les Non-TNBC atteignent un seuil plafond de 33.48% et les TNBC de 30.17% chez les 40-49ans. Suivie par le groupe d'âge des 50-59ans, où les Non-TNBC représentent 28.13% et les TNBC 27.16%.

Nous remarquons que le taux des Non-TNBC est toujours prédominant par rapport a celui des TNBC, mise appart chez les plus jeunes (<40ans) et les plus âgées (>70ans), où la proportion s'inverse, et les taux de TNBC deviennent plus importants que ceux des Non-TNBC, en forment deux pics a 21.12% et 10.34% , respectivement.

3.2.1.1.2.2 Répartition des patientes selon leurs statut ménopausique

Concernant le statut ménopausique, nous avons trouvé une différence significative entre le groupe TNBC et non TNBC ; La proportion des patientes pré-ménopausées est plus élevée chez les TNBC avec 55.60% contre 44.40% chez les non TNBC. Le taux des patientes post-ménopausées est plus élevé chez les non TNBC avec 54.44% contre 45.56% seulement chez les TNBC **(Figure.33).**

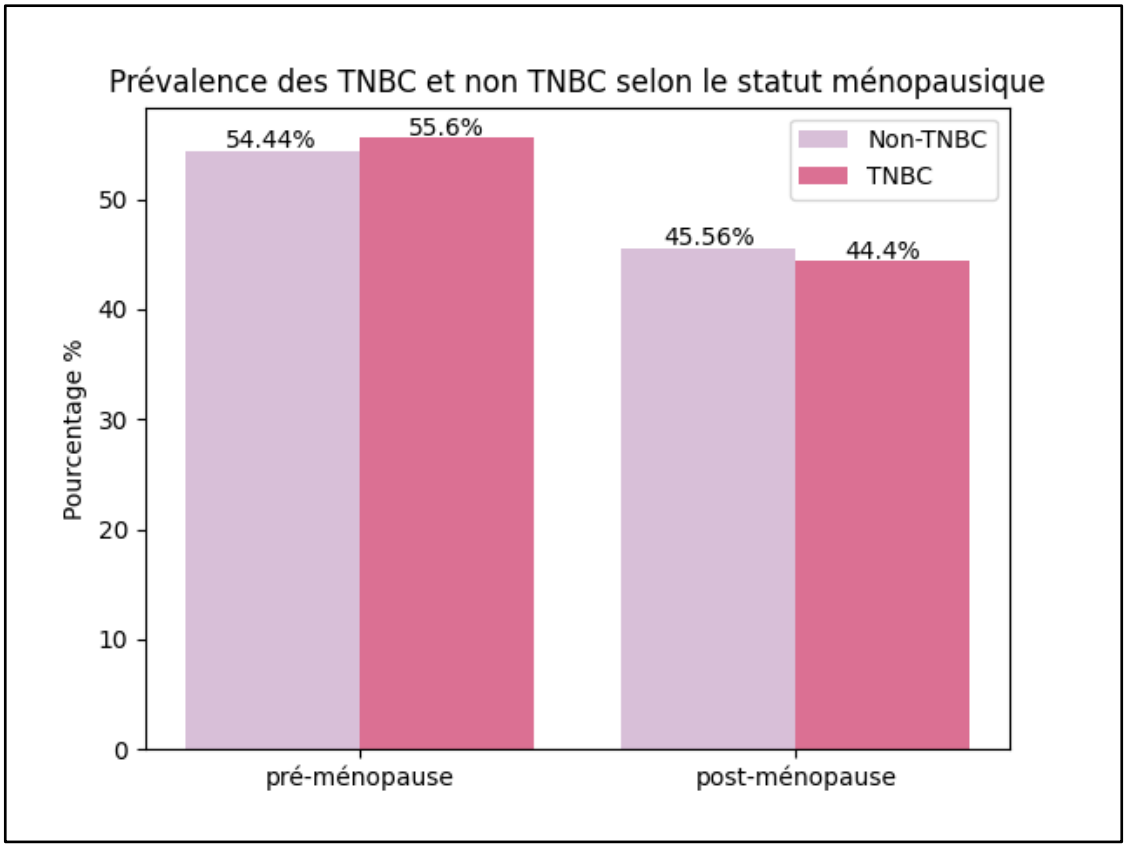


Figure 33. Prévalence des TNBC et non TNBC selon le statut ménopausique (p=0.034).

3.2.1.1.2.3 Répartition des patientes selon le Stade TNM

Nous avons également trouvé une différence significative dans la distribution des stades cliniques TNM entre les deux catégories TNBC et non TNBC. En effet la majorité des TNBC ont un stade TNM élevé, dont 42,21% diagnostiquées au stade 2 (Voir classification TNM en Annexe 1), contre 42,78% pour la catégorie non TNBC, suivi par le stade 3, avec 25% pour la catégorie TNBC contre 22.35% pour la catégorie Non-TNBC**. (Figure.34).**

Nous remarquons que Les Non-TNBC sont plus importants que les TNBC dans les stades TNM bas (stade 0, stade 1 et stade 2), alors que cette proportion s'inverse pour les stades TNM élevés (stade 3 et stade 4), où les TNBC sont plus important que les Non-TNBC, avec 25% contre 22.35% pour le stade 3, et 9.91% contre 8.34% pour le stade 4.

La figure 34 nous permet de visualiser la prévalence des stade TNM en fonction des divers groupes d'âges, afin de constater l'incidence de chaque stade selon l'âge des patientes.

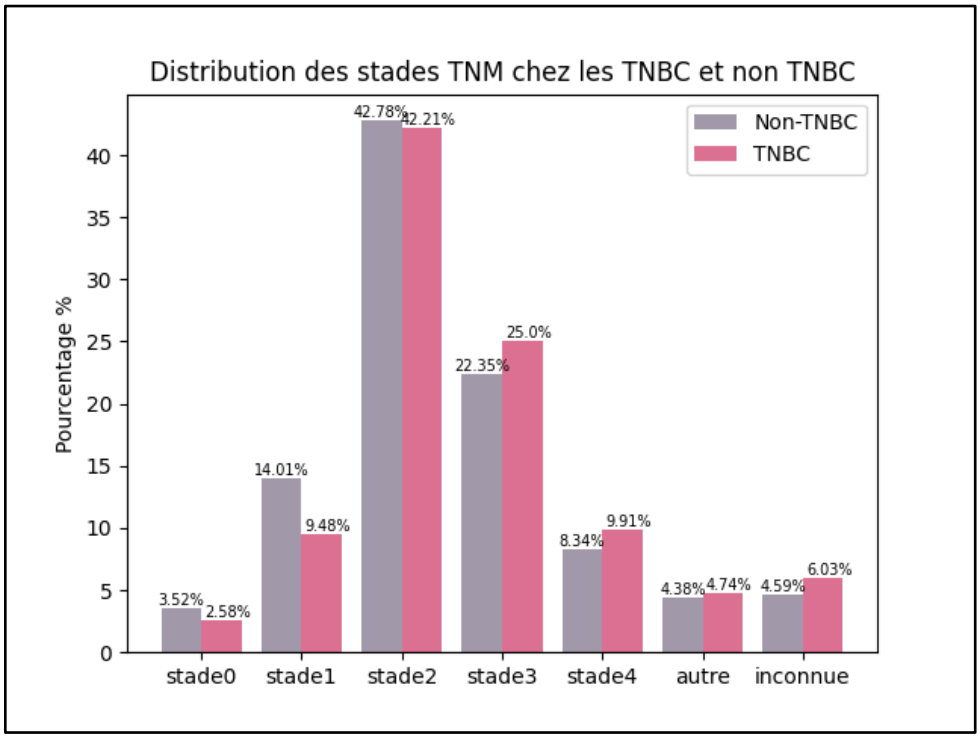


Figure 34. Distribution des stades TNM chez les TNBC et non TNBC (P=0.0001).

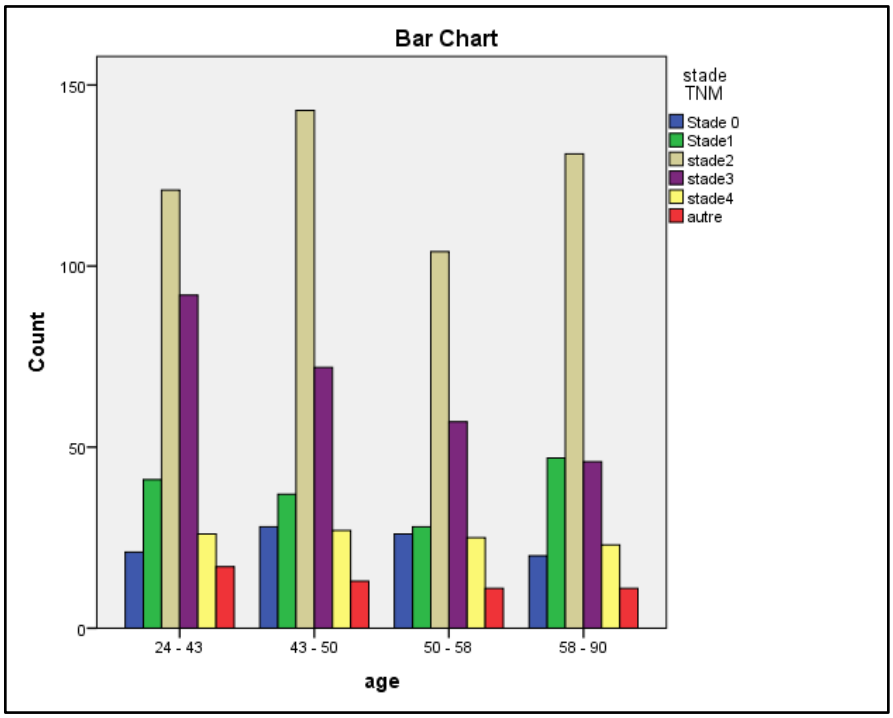


Figure 35. Crosstubulation des stades TNM en fonction des groupes d'âges

Nos résultats affirment que le stade 2 de TNM présente la prévalence la plus importante quel que soit le groupe d'âge, avec un seuil plafond pour les 43-50ans, suivi du stade 3 qui présente un décroissement graduel, léger et continu, des patientes les plus jeunes (24-43ans), vers les plus âgées (58-90ans). Suivi par le stade 1, qui présente un taux environ similaire chez tous les groupes d'âges, avec une légère prédominance pour les 58-90ans. Enfin, le stade 0 et le stade 4 ont une prévalence basse et similaire pour tous les groupes d'âges.

3.2.1.1.2.4 Répartition des patientes selon le grade histologique de SBR

Pour le grade histologique, le programme SPSS a révélé une différence significative (P=0.0001) pour la distribution des grades histologiques entre les deux groupes TNBC et non TNBC. Nous avons trouvé que le grade 3 est le plus prévalent dans le groupe TNBC avec 57.33%, que chez le groupe non TNBC avec 20.22%, et le grade 2 est le plus prévalent dans le groupe non TNBC avec 73.70%, que chez le groupe TNBC avec 39.22% **(Figure.36).**

En ce qui concerne le grade 1, il présente un taux nul pour les TNBC, et un taux bas de 2.65%.

La figue 36 nous permet de visualiser l'incidence des grade SBR en fonction des groupes d'âges.

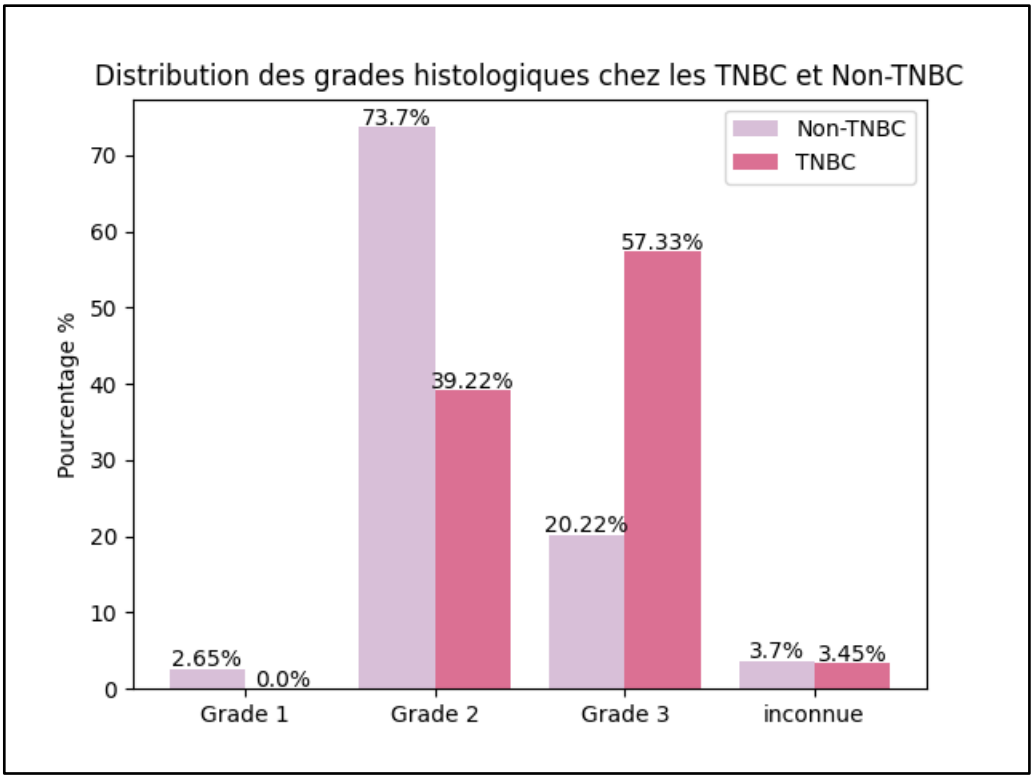


Figure 36. Distribution des grades histologiques chez les TNBC et non TNBC (P=0.0001).

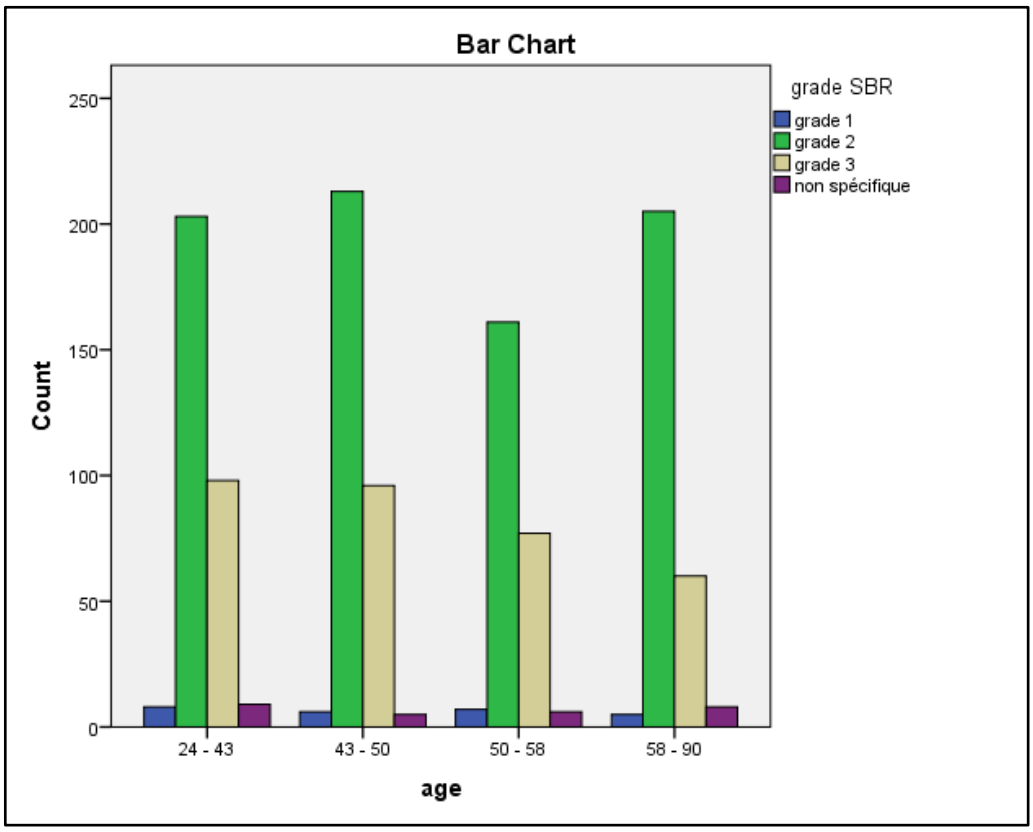


Figure 37. Crosstubulation des grade SBR en fonction des groupes d'âges.

Nous remarquons que le grade 2 de SBR est le plus important pour toutes les tranches d'âges, avec un léger pic de prévalence pour les 43-50ans, suivi par le grade 3 de SBR qui est présent a de taux voisins, moyens, tous âges confondus. Et enfin, le grade 1 de SBR qui présente une prévalence minime pour tous les groupes d'âges.

3.2.1.1.2.5 Répartition des patientes selon le type histologique

Le programme SPSS a également montré une différence significative pour la distribution des types histologiques entre les deux groupes TNBC et non TNBC. La majorité de nos patientes ont été diagnostiquées pour un carcinome canalaire infiltrant, avec un taux plus important pour les TNBC (82.55%) que pour les non-TNBC (73.52%) (Figure.38).

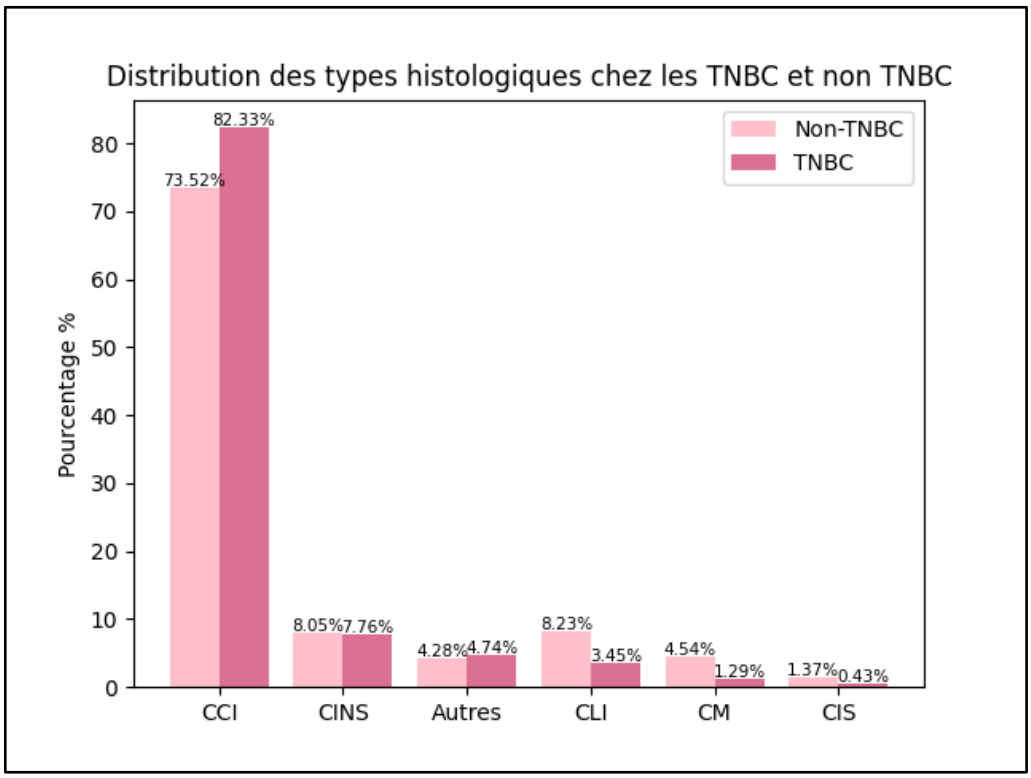


Figure 38. Distribution des types histologiques chez les TNBC et non TNBC.

Nous remarquons que l'incidence de diagnostic des Non-TNBC est plus importante que celle des TNBC pour tous les types histologiques, appart pour le type histologique CCI qui est prédominé par les TNBC.

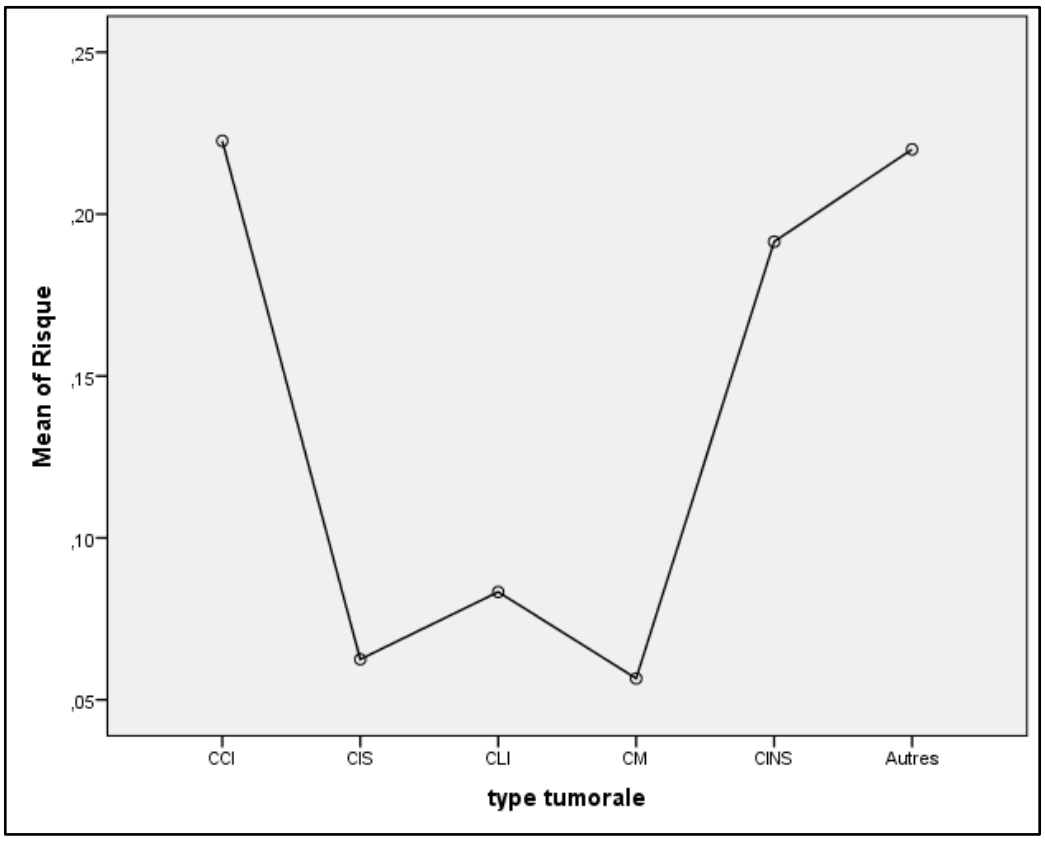


Figure 39. Le taux de risque d'atteinte en fonction des différents types histologiques du cancer du sein

La figue 39 nous permet d'estimer le taux de risque d'être diagnostiqué de chaque type histologique, réalisé en utilisant le test ANNOVA, en évaluant l'incidence de chaque type histologique par rapport à celui de l'ensemble des types.

En effet, nous constatons que le taux de risque le plus important est d'être diagnostiqué d'un carcinome canalaire infiltrant (CCI), suivi par un carcinome infiltrant non spécifique (CINS), ces deux valeurs représentent les deux pics les plus considérable en termes de taux de risque.

En outre, la probabilité d'être atteint d'un CCI ou d'un CINS est plus important que le reste des types histologique, qui forment un triangle situé entre 0.05 et 0.1 , d'où une chance moindre mais toujours réelle.

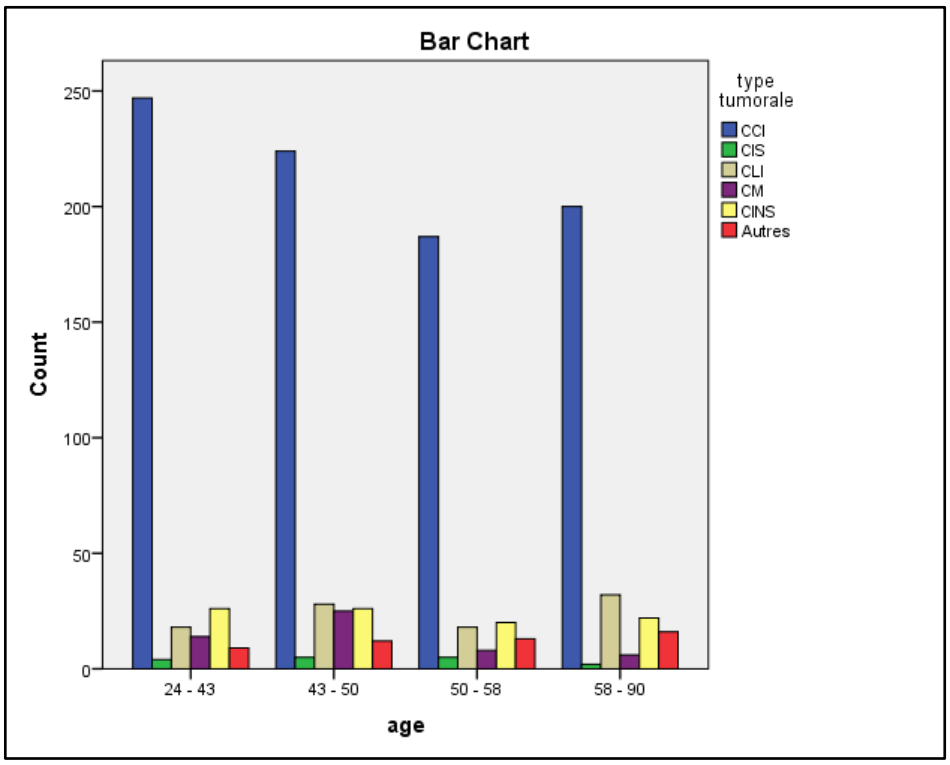


Figure 40. Prévalence des différents types histologiques de cancer du sein en fonctions des tranches d'âges.

3.2.1.1.2.6 Répartition des patientes selon le taux de Ki67

Nos résultats montrent une différence significative entre les deux groupes TNBC et non TNBC pour le taux d'expression du facteur de prolifération Ki67 (P=0.001). La majorité des TNBC ont un taux d'expression élevé (Ki67≥20) avec 92,24% contre 69,30% seulement pour les tumeurs non TNBC. Nos résultats ont montré que 24,92% des patientes non TNBC ont un taux d'expression de Ki67 faible (Ki67≤20) comparé à 2,58% pour les tumeurs TNBC **(Figure.41).**

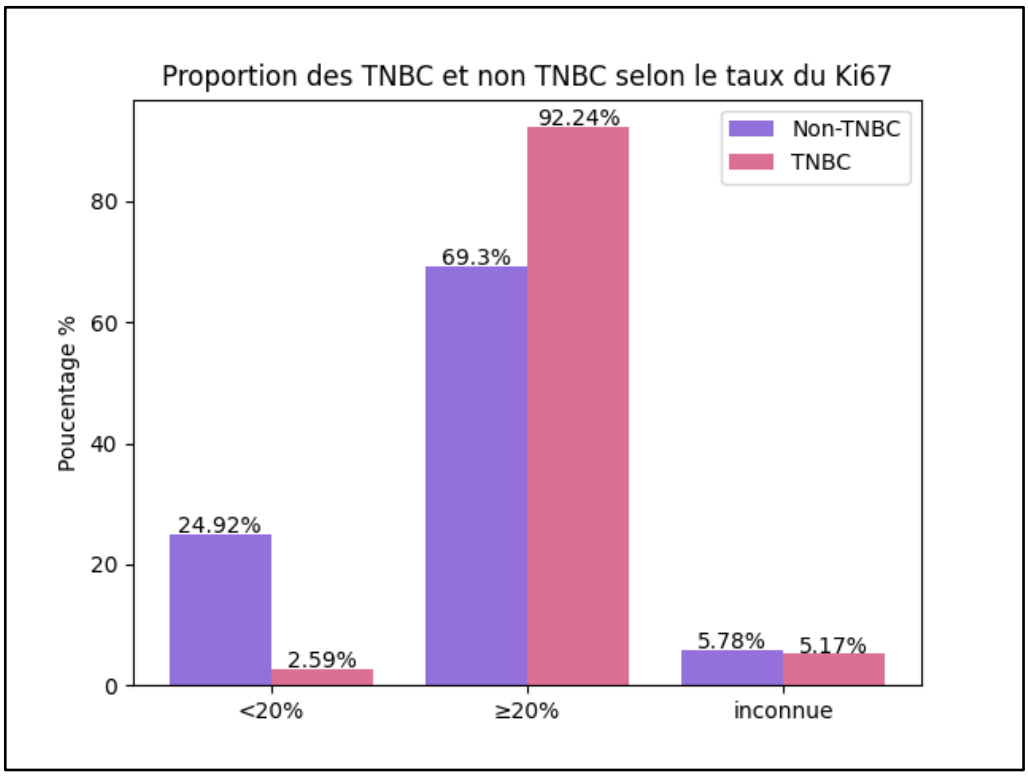


Figure 41. Proportion des TNBC et non TNBC selon le taux du Ki67 (P=0.001).

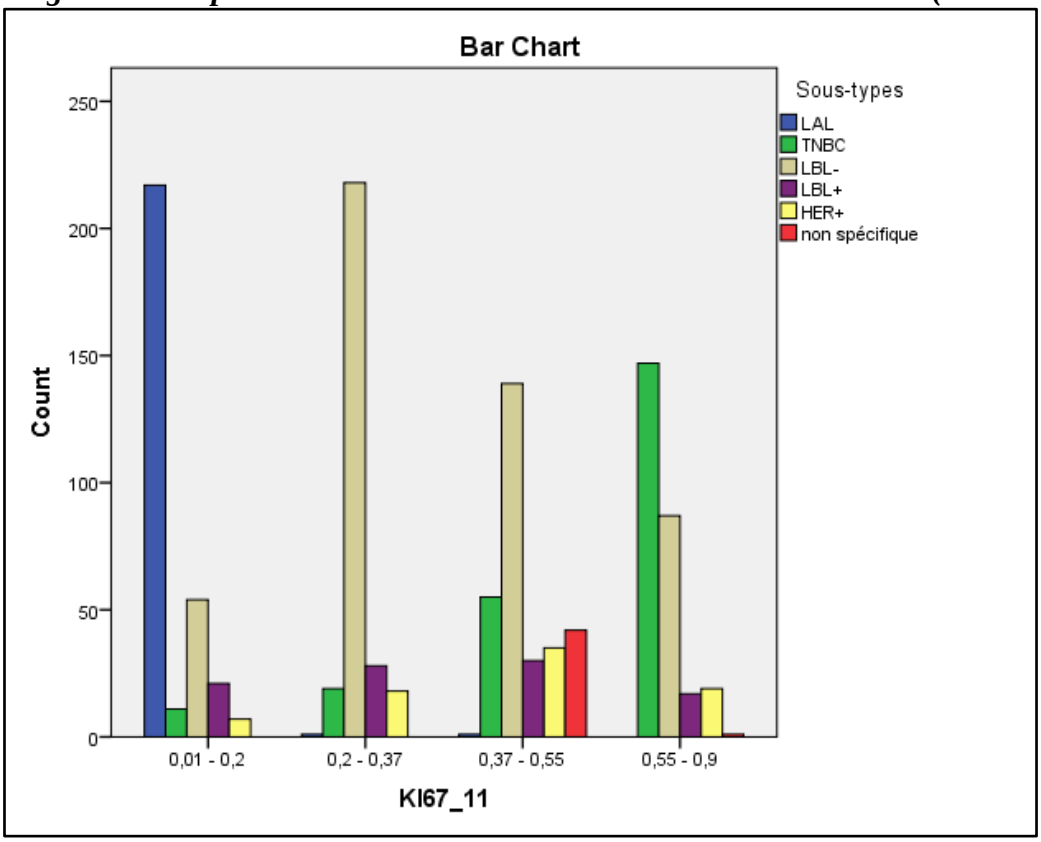


Figure 42. la prévalence des sous-types moléculaire selon leur taux d'expression de Ki67 (%).

La figure 42. Montre la prévalence de chaque sous-type moléculaire selon son taux d'expression en ki67, conformément à la définition clinico-pathologique de (Goldhirsch et al, 2013), où nous remarquons que le sous-type Luminal A like (LAL) est le plus important pour les taux d'expression de ki67<20%. Le sous-type Luminal B like, HER2- (LBL-) représente une prévalence de taux d'expression de ki67 ≥20% (surtout pour la tranche 20-37%, suivi de 37-55%, puis 55-90%). Le sous-type TNBC quant à lui, représente un taux maximal pour les pourcentages de ki67 les plus élevés (55-90%). Enfin, pour les deux sous-types restants, Luminal B like (LBL+) et HER+, ils représentent des taux d'expressions de ki67 les plus bas, mais avec des valeurs, avec une prévalence pour la tranche de ki67 37-55%.

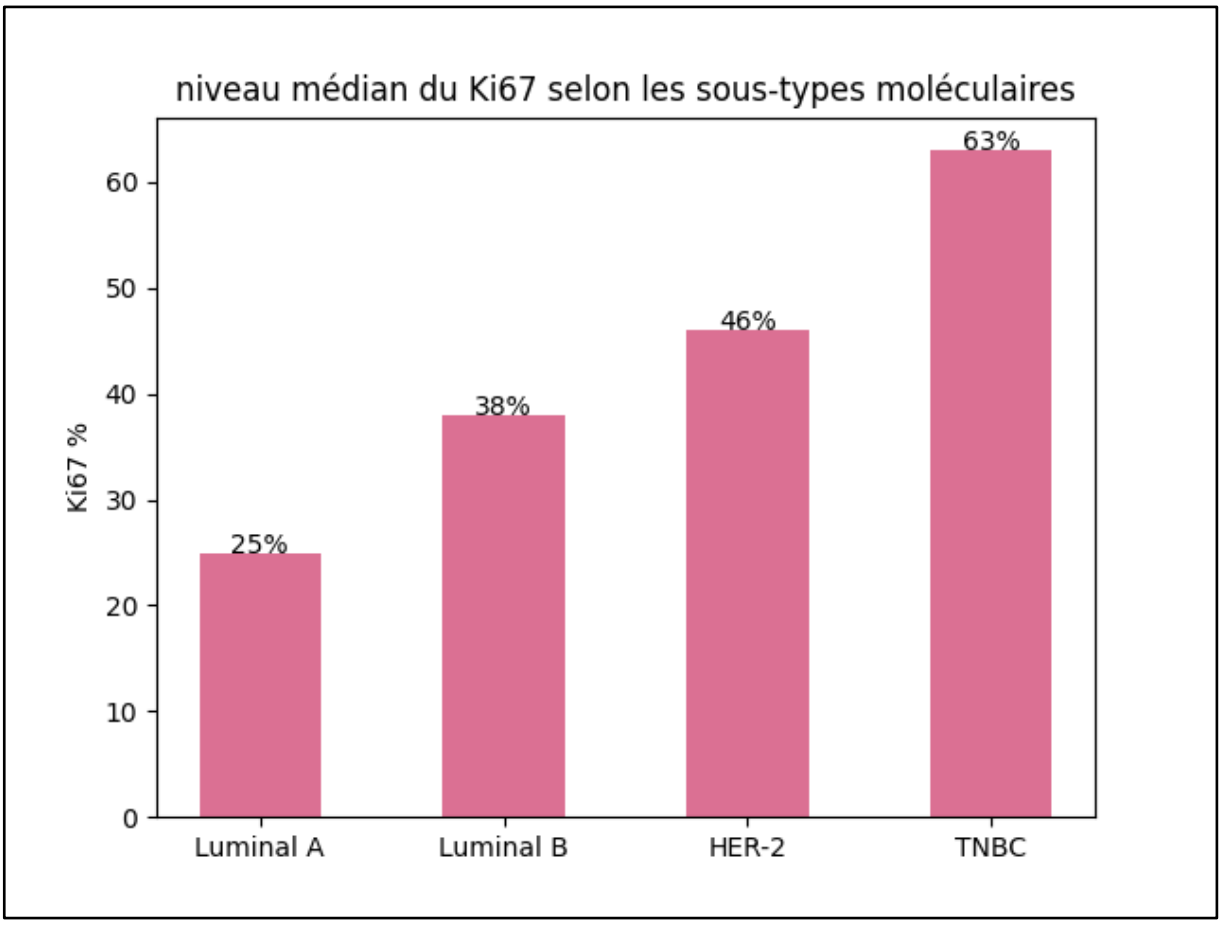


Figure 43. Les niveaux médians de Ki67 selon les sous-types moléculaires

La figure 43 montre que le sous-type TNBC présente le taux le plus important d'expression de ki67 (63%), d'où le pronostique le plus mauvais et l'agressivité de la tumeur. Suivi du sous-type HER-2 (46%) puis le Luminal B (38%). Et enfin le luminal A (25%) qui présente donc le meilleur pronostique.

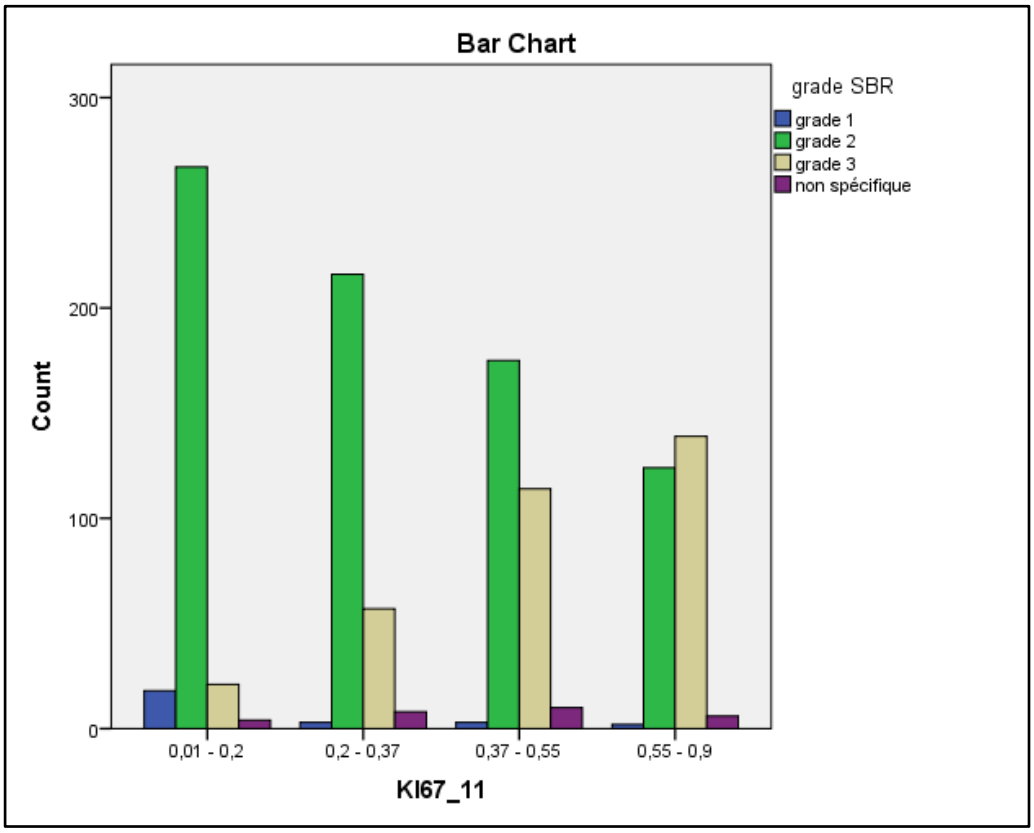


Figure 44. La prévalence des grades histologique de SBR selon leur taux d'expression de Ki67

La figure 44 montre la prévalence de chaque grade histologique de SBR selon son taux d'expression en ki67, où nous remarquons que le grade le plus prévalent est le garde 2 de SBR, qui est inversement proportionnel au taux d'expression de ki67, avec les valeurs les plus importantes pour les taux de ki67<20%. Quant au garde 3 de SBR, il est proportionnel au taux d'expression de ki67, avec les valeurs les plus importante pour les ki67>55%. Le garde 1 de SBR présente un taux bas a minime d'expression de ki67<20%.

3.2.1.1.2.7 Répartition des patientes selon leur antécédents familiaux

Environ 26% (n=298) des patientes ont confirmé avoir un, ou plusieurs membres de leur famille, atteint d'un cancer, toutes localisations confondues, 70% d'entre elles ce sont des apparentés au 1er

degré de la lignée maternelle (soit la mère, la sœur, le frère, la fille, le fils) qui sont les plus touchés, et 30% affirment une apparenté de la ligné paternelle. Parmi les types de cancers familiaux les plus fréquents, pour la lignée maternel, le cancer du sein vient en tête avec 83,8%, puis le cancer de l'ovaire avec 5,71% **(figure 45).**

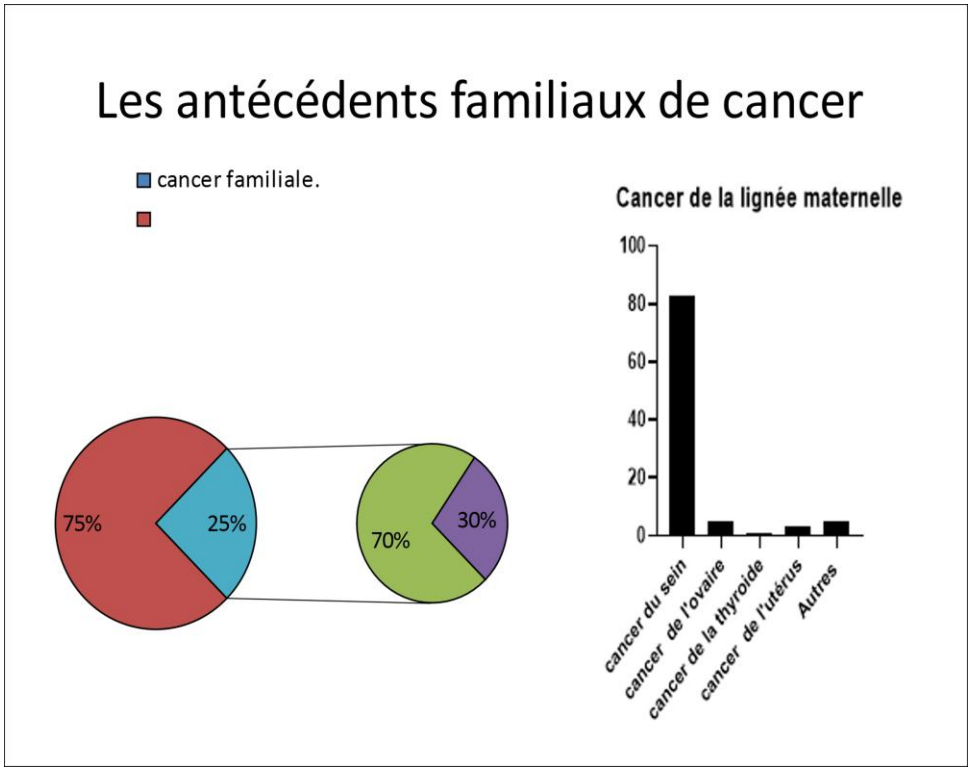


Figure 45. Répartition des cas selon les ATCD familiaux de cancer du sein.

3.2.1.1.2.8 Répartition des patientes selon leur antécédents personnels

L'hypertension artérielle (HTA), le diabète et les maladies thyroïdiennes sont les antécédents les plus retrouvés chez les patientes de notre série avec des taux respectifs de 16.10%, 6.34% et 6.25% **(Figure 46).**

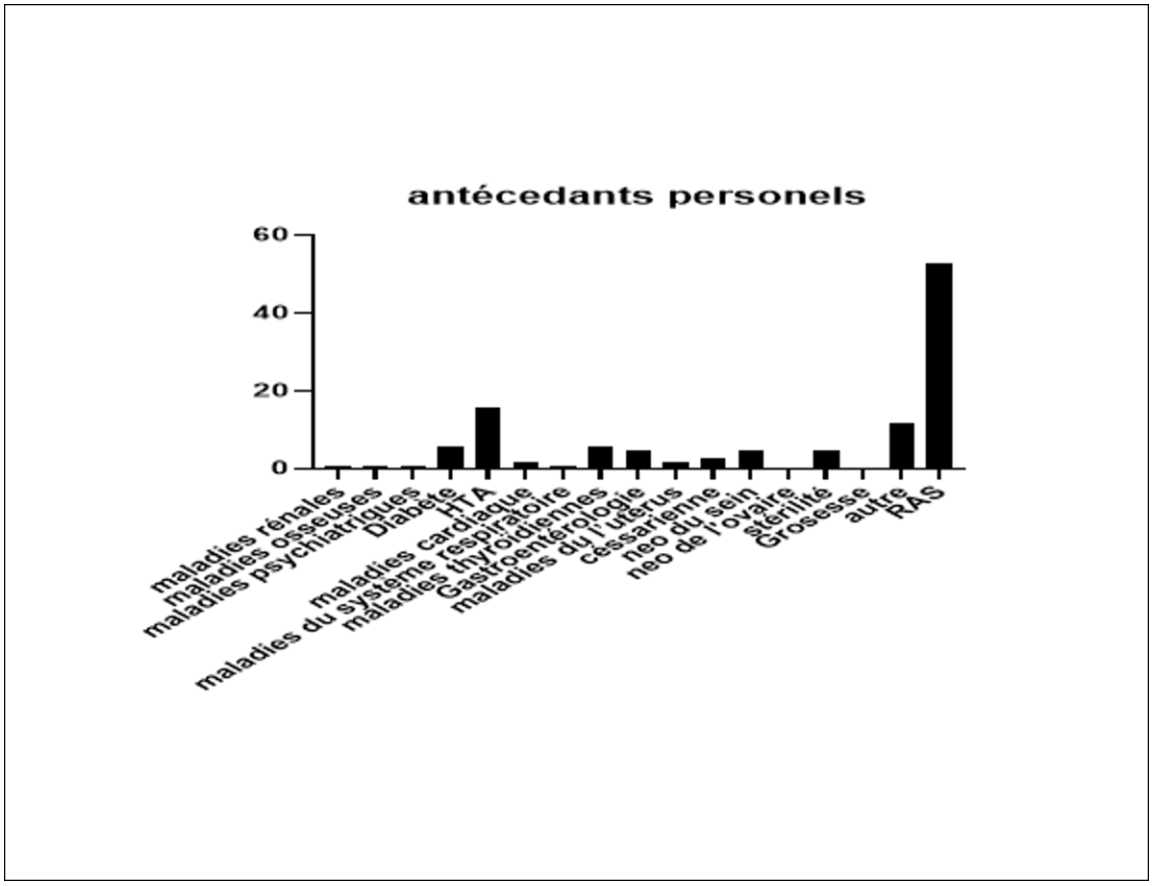


Figure 46. Répartition des cas de cancers du sein selon les antécédents personnels

/

3.2.2 Discussion

Les cancers du sein sont de plus en plus fréquents et posent un réel problème de diagnostic et de prise en charge adéquate dans les pays en développement.

Le cancer du sein triple négatif (TNBC) se caractérise par l'absence d'expression des récepteurs d'œstrogènes, des récepteurs de la progestérone et du et du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER-2). Il est agressif et plus fréquent chez les femmes africaines. Dans cette étude, nous avons identifié la fréquence, les caractéristiques cliniques et pathologiques de ce type dans une cohorte de femmes Algériennes.

L'objectif de cette étude rétrospective étalée sur une période de 3 ans (janvier 2019 -Mars 2021), réalisée sur des patientes atteintes de cancer du sein et colligées dans le service d'oncologie au laboratoire d'anatomo-pathologie du centre Pierre et Marie Curie d'Alger (CPMC), était d'abord d'évaluer le profil épidémiologique du cancer du sein dans cette région, puis de déterminer les facteurs pronostiques caractéristiques de ces tumeurs.

Nous avons trouvé que la proportion du TNBC est de 19.88% chez les patientes algériennes. Il intéressant de noter que, cette proportion est proche de celle retrouvée chez les patientes afro-américaines qui varie entre 20 à 26.4% (Stark et al., 2010 ; Singh et al., 2014 ; Clarke et al., 2012), Elle est également similaire à celle des femmes noires sud-africaines qui est de 20.4% (Rakha et al., 2007), ainsi qu'à celle des femmes tunisiennes qui est estimée à 22.5% (Fourati et al., 2014). Par contre la proportion du TNBC chez les patientes algériennes est plus faible a celle estimée chez les patientes subsahariennes : maliennes, sénégalaise, ougandaises, nigériennes et ghanéennes, qui atteint jusqu'à les 34 à 58.3% (Huo et al., 2009 ; Stark et al., 2010 ; Ly et al., 2012 ; Galukande et al., 2014 ; Der et al., 2015 ; Newman et Kaljee., 2017).

3.2.2.1 Sous-Types

Notre étude prouve la prédominance du sous-type moléculaire Luminal A (61.35%), suivie du TNBC avec (19.88%). Ainsi, le sous-type Luminal A présente un seuil plafond dans le groupe d'âge (43-50ans), alors que le TNBC est plus important chez les plus jeunes (24-43ans). Ce qui vas en accord avec les nombreuses études qui suivent.

Une étude rétrospective (Alnegheimish et al. 2016) menée en Arabie Saoudite a révélé queles tumeurs luminales A étaient le sous-type le plus courant, suivies par les tumeurs triple négatives. Les sous-types de cancer du sein présentaient des caractéristiques particulières. Les tumeurs luminales A étaient associées à une fréquence accrue de carcinomes lobulaires. Les tumeurs HER2-positives et triple négative étaient associées à une fréquence accrue de d'une grande taille de tumeur et de

carcinomes peu différenciés, et sont donc plus agressifs. En outre, les tumeurs triple négatives présentaient le moins souvent une composante de carcinome in situ. Aucune corrélation n'a été confirmé entre le statut des ganglions lymphatiques et les sous-types moléculaires.

Une étude transversale (Acheampong et al. 2020) a révélé qu'entre 2010 et 2016, le nombre de sous-types de cancer du sein à récepteurs (c'est-à-dire luminaux A et B) ont augmenté dans de nombreux groupes d'âge. Les augmentations les plus importantes et les plus constantes étant observées pour le cancer du sein luminal B. Les taux d'incidence du cancer du sein de type luminal A ont augmenté chez les femmes âgées de 40 à 69 ans.

Les tendances pour les sous-types de cancer du sein à récepteurs hormonaux négatifs (c'est-à-dire HER2+ et triple négatifs) étaient mixtes ; le cancer du sein HER+ a augmenté chez les femmes de 25 à 30 ans, tandis que le cancer du sein triple négatif a diminué chez les femmes âgées de 40 à 69 ans.

Ces résultats sont cohérents avec ceux d'une autre étude (DeSantis et al. 2019) qui a trouvé une augmentation des cas suivants du cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs et une diminution du cancer du sein à récepteurs hormonaux négatifs, qui s'est produite à des degrés divers pour les femmes de moins de 50 ans et celles de 50 ans ou plus. De plus, il a été constaté que les augmentations pour les tumeurs positives aux récepteurs hormonaux étaient dues à l'augmentation du sous-type luminal A et des augmentations du sous-type luminal B dans tous les groupes d'âge.

De même, si l'on considère le sous-type HER+ séparément du sous-type triple négatif, nous avons pu confirmer que la baisse des cancers du sein à récepteurs hormono-négatifs se limitait au sous-type triple négatif.

Les raisons des variations de l'incidence du cancer du sein par sous-type en fonction de l'âge et des ne sont pas suffisamment connues. Des données de plus en plus nombreuses, dont une analyse groupée de 9 cohortes prospectives (Gaudet et al. 2018), suggère des variations dans la direction et l'ampleur des associations entre les facteurs de (par exemple, la parité et l'âge à la première naissance, la ménarche et la ménopause) avec les sous-types de cancer du sein, l'hétérogénéité des origines du cancer du sein ; les variations de la prévalence des facteurs de risque du cancer du sein en fonction de la race/ethnie et des cohortes de naissance ont été documentées (Gaudet et al. 2018; DeSantis et al. 2019; Pfeiffer et al. 2018; Terry et al. 2017).

De plus, les changements dans les tendances d'incidence pour des sous-types particuliers, comme les cancers du sein HER+ qui sont cohérents dans tous les groupes d'âge ou qui sont présents dans les groupes d'âge plus jeunes qui ne participent probablement pas au programme de dépistage du cancer

du sein suggèrent un changement réel du risque pour ces sous-types plutôt qu'une plus grande détection de ces sous-types plutôt qu'une meilleure détection grâce à l'augmentation du dépistage au fil du temps.

Une autre étude (Howlader et al. 2018) a prouvé la divergence des courbes de survie dans le sous-type HR+/HER2+ du stade IV par rapport au sous-type HR+/HER2 est probablement attribuable aux progrès majeurs du traitement ciblant HER2.

3.2.2.2 Age

L'âge est considéré comme le facteur de risque le plus important. En effet, entre 20 et 50 ans le risque de cancer du sein augmente très rapidement, puis plus lentement après la ménopause (50 ans) pour se stabiliser après 80 ans. Néanmoins, 64 % des cancers du sein surviennent après 55 ans (Parkin et al. 2005).

L'âge moyen au moment de diagnostic du cancer du sein varie considérablement d'une population a une autre, dans la présente étude l'âge moyen était de 51 ans pour les non-TNBC. Cependant, en Arabie Saoudite l'âge moyen était de 46.5ans (Babiker et al. 2020) et au Maroc de 50.20ans (khalil et al. 2016). Et une moyenne de 51ans chez la femme tunisienne (sahraoui et al. 2017).

Néanmoins, l'âge moyen de notre étude chez les TNBC est de 50ans, alors qu'en tunisie L'âge moyen était de 53,67 ans avec une médiane de 53ans, un pic d'âge entre 50 et 59 ans et des extrêmes allant de 26 à 89 ans. (Darouich et al. 2017)

Dans notre étude, deux tiers des cas sont diagnostiqués entre 40 et 59 ans, nos résultats montrent deux pics de fréquence, entre 40 et 49 ans et entre 50 et 59 ans. Le premier pic pourrait être lié à la prise d'un traitement hormonal de la ménopause, le second a l'effet de l'âge.

Le cancer du sein a un âge précoce est plus susceptible d'être associe à une prédisposition familiale particulièrement chez les femmes porteuses d'une mutation germinal BRCA (Anders et al. 2009). Il est à noter que dans une étude portant sur des femmes atteintes d'un cancer du sein diagnostiquée avent l'âge de 30ans, des mutation BRCA1 et BRCA2 et TP53 ont été trouvé chez environ la moitié parmi 278 cas (Lallo et al. 200)

3.2.2.3 Statut ménopausique

Globalement, il est très intéressant de constater qu'une différence significative entre les patientes pré-ménopausées et post-ménopausées de cancer du sein et certains facteurs sont associés à une

augmentation ou une diminution de la possibilité de cancer du sein avant la ménopause. Les recherches dans ce domaine sont rares.

Dans notre étude, nous notons que les non TNBC ont une prévalence plus importante (54.44%) des cancer pré-ménopausiques par rapport au post ménopausique (45.56%), alors que les TNBC relatent une proportion similaire, le cancer pré-ménopausique est prédominant (55.6%) par rapport au cancer post-ménopausique (44.4%), ce qui concorde avec l'ensemble des études suivantes.

L'ensemble de ces divers facteurs évoque une augmentation de risque liée à une surexposition aux œstrogènes endogènes mais il n'a pas été encore possible de mettre clairement en évidence le rôle exact de ces hormones stéroïdes endogènes dans la genèse du cancer du sein. Cependant les études de cohorte récentes montrent que l'augmentation des taux d'œstrogène, d'œstradiol et de testostérone entraînerait une élévation du risque de cancer du sein. (Timothy J. Key, Verkasalo, and Banks 2001)

Les femmes qui sont ménopausées à un âge avancé ont un risque plus élevé de cancer du sein que celles qui cessent de l'être plus tôt, le risque augmentant d'environ 3 % pour chaque année de plus à la ménopause (Ross et al. 1980). L'ampleur de cet effet est similaire, que la ménopause survienne naturellement ou à la suite d'une ovariectomie bilatérale. L'effet protecteur de la ménopause se manifeste par le ralentissement du taux d'augmentation de l'incidence du cancer du sein avec l'âge, qui se produit vers 50 ans. Ainsi, les femmes préménopausées ont un risque plus élevé de cancer du sein que les femmes ménopausées du même âge, et les femmes périménopausées ont un risque intermédiaire. (Timothy J. Key, Verkasalo, and Banks 2001)

Une étude menée en Chine (Feng et al. 2018), a constaté que la baisse du taux de fécondité, l'âge précoce de la ménarche, le fait d'être mariée et le fait de moins allaiter (Linos et al. 2008; Wong et al. 2007) pourraient avoir augmenté la possibilité de cancer du sein préménopausal. Des différences significatives existent dans la taille de la tumeur, l'état des récepteurs hormonaux, l'expression de HER2, les caractéristiques épidémiologiques et les modes de traitement entre les femmes préménopausées et postménopausées dans l'ouest de la Chine. La différence dans la période d'apparition du cancer du sein doit encore être étudiée dans le cadre d'autres études.

3.2.2.4 Histoire familiale

Les femmes qui ont un membre de leur famille au 1er ou 2e degré atteint d'un cancer du sein ont-elles-mêmes un risque augmenté de cancer du sein. On retrouve un facteur familial chez environ 10 à 15 % des patientes, mais la transmission d'un gène muté (BRCA1, BRCA2 ou autre. . .) n'est identifiée que chez environ la moitié de ces cas familiaux. En présence de gène muté le risque est très

fortement augmenté (McPherson, Steel, and Dixon 2000). En présence d'une mutation d'un gène BRCA, le risque d'avoir un cancer du sein sur l'ensemble de la vie est de 55 à 80 % (Antoniou et al. 2003).

Dans notre étude, nous avons également examiné les antécédents familiaux et leur relation avec le cancer du sein TNBC et non TNBC. Environ 25% des cas étudiés ont des antécédents familiaux dont 70% sont de la ligne maternelle et 30% de la ligné paternelle.

Peu d'études ont cherché à déterminer si le risque de cancer du sein varie selon la lignée paternelle/maternelle (Macklin 1959). Dans étude établi au Royaume unis (Couto and Hemminki 2007), prouve que le risque de cancer du sein est associé au fait d'avoir des d'avoir des parents au second degré atteints ne varie pas en fonction de la lignée paternelle/maternelle, ce qui est cohérent avec l'incapacité à d'identifier des gènes liés au sexe dans le cancer du sein.

Une étude menée en Allemagne (Rhiem et al. 2019) a enregistré la fréquence des facteurs individuels facteurs de l'histoire familiale séparément selon la lignée maternelle et paternelle. La combinaison la plus fréquente de cancers dans une famille est un cancer du sein de la patiente avant l'âge de 50 ans et un autre et un autre chez un membre de la famille au premier ou au deuxième degré après 50 ans (lignée maternelle : 163 des 716 cas, 22,8% et lignée paternelle : 51 des 154 cas, 33,1%).

Environ 10 % des femmes atteintes d'un cancer du sein ont des antécédents familiaux positifs.(Seiffert et al. 2021) Des antécédents de cancer du sein chez un parent au premier degré multiplie par deux le risque de cancer du sein (Seiffert et al. 2021; W. D. Foulkes et al. 1996).51-53 Les cancers du sein et de l'ovaire chez les parents au premier degré sont considérés comme des facteurs de risque reconnus de risque établi pour le développement du cancer du sein. (King et al. 2003; Petrucelli, Daly, and Pal 1993)

En plus de son importance signification pronostique, des antécédents familiaux positifs sont associés à une meilleure adhésion aux stratégies de détection précoce, telles que les mammographies de dépistage régulières. (Merino Bonilla, Torres Tabanera, and Ros Mendoza 2017; C. Li et al. 2020; Duffy et al. 2020) Les femmes ayant des antécédents des antécédents familiaux positifs sont moins susceptibles d'avoir de fausses croyances sur le cancer du sein et sont plus susceptibles de recevoir des dépistage précoce du cancer du sein et d'un traitement complet du cancer du sein.(Hyman et al. 1994; Petrisek, Campbell, and Laliberte 2000). Cela pourrait expliquer pourquoi nous avions une prévalence élevée de patientes atteintes du cancer du sein ayant des antécédents cancer du sein.

Des études publiées ont noté un taux élevé de du cancer du sein chez les femmes qui ont un faible taux de participation aux programmes de dépistage par mammographie. (Meiser et al. 2000)

Cela souligne l'importance de la mammographie et les implications futures pour les patientes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein.

Une autre étude (Tariq, Farhangi, and Rana 2014) n'a trouvé aucune association significative entre des antécédents familiaux positifs de cancer du sein et les sous-types TNBC et non-TNBC. Il est important de noter que, selon plusieurs études publiées, des antécédents familiaux positifs de de cancer du sein n'a pas d'incidence sur la mortalité toutes causes confondues. (Eerola et al. 2001 ; Figueiredo et al. 2007) En outre, les mutations germinales BRCA1 et BRCA2 ne représentent qu'un quart de l'ensemble des cas de cancer du sein, et une part importante des femmes atteintes d'un cancer du sein en l'absence de ce lien familial. (Chappuis, Rosenblatt, and Foulkes 1999)

En conclusion, l'existence d'un effet du parent d'origine dépend de la manière dont les chercheurs corrigent le biais d'orientation. La correction du biais de référence défini par les antécédents familiaux n'a pas eu d'impact substantiel sur cet effet, tandis que la correction du biais pour les antécédents personnels de cancer a fait disparaître l'effet parent d'origine.

La correction du biais d'orientation défini par les antécédents familiaux n'a pas eu d'impact substantiel sur cet effet, tandis que la correction du biais pour les antécédents personnels de cancer a fait disparaître l'effet parent d'origine.

Ce biais, lorsqu'il n'est pas corrigé, peut avoir produit l'association positive entre l'origine paternelle de la mutation BRCA1/2 et un risque accru de cancer du sein signalée dans des études antérieures. Comme la cohorte prospective était relativement petite, une étude de cohorte prospective de plus grande envergure devrait aborder l'impact combiné du biais d'orientation par les antécédents familiaux et personnels. Actuellement, il n'y a pas de preuves pour l'incorporation de l'effet du parent d'origine dans les modèles de prédiction du risque de cancer du sein chez les porteurs de mutations BRCA1/2. (Vos et al. 2016)

3.2.2.5 Histoire personnelle

3.2.2.5.1 Diabète

Un diabète préexistant peut retentir fâcheusement sur l'évolution d'un cancer, comme l'indique une méta-analyse publiée récemment (Barone et al. 2008).

Une étude mené en France (Simon 2009), a rassemblé 23 articles comparant la durée de survie de patients diabétiques et non diabétiques, atteints de cancer et suivis au moins 3 mois, montrant une

surmortalité significative chez les patients diabétiques. Plusieurs explications ont été avancées, ne s'excluant pas mutuellement (Richardson and Pollack 2005): l'environnement métabolique en cas de DT2 surajouté pourrait faciliter la prolifération des cellules tumorales du fait des effets de

l'hyperinsulinémie et des IGF (Khandwala et al. 2000; Le Roith 1997) ; l'hyperglycémie pourrait aussi faciliter la survenue de métastases en augmentant la perméabilité des cellules endothéliales par libération de radicaux libres et altération de la membrane basale (Morss and Edelman 2007); les patients diabétiques semblent être traités moins agressivement pour leur cancer que les non diabétiques, d'autant qu'ils présentent fréquemment des co-morbidités liées aux complications du diabète (Richardson and Pollack 2005) ; les patients diabétiques semblent, souvent, moins bien répondre au traitement du cancer, en particulier du fait d'une plus grande fréquence des infections et d'une mortalité pré- et postopératoire plus grande ; enfin, la présence d'un cancer et son traitement peuvent réduire l'attention portée par le patient et les soignants au traitement du diabète, de l'hypertension artérielle et de la dyslipidémie souvent associées, soulignant l'importance d'une collaboration des cancérologues avec une équipe de diabétologie (Keating et al. 2007)

Une étude plus récente (Bronsveld et al. 2017) affirme n'avoir trouvé aucune preuve irréfutable que les femmes diabétiques développent des sous-types clinicopathologiques différents de ceux des femmes non diabétiques.

Cependant, les patientes diabétiques préménopausées atteintes d'un cancer du sein ont tendance à développer des tumeurs mammaires qui n'expriment pas de récepteurs hormonaux et des tumeurs de type basal, qui sont généralement associées à un mauvais pronostic.

Le traitement à l'insuline n'est pas associé aux sous-types clinicopathologiques ; cependant, les tumeurs de mauvais pronostic sont plus souvent présentes chez les femmes préménopausées diabétiques ne prenant pas d'insuline et chez les diabétiques de type 1 utilisant l'insuline.

Deux études précédentes ont stratifié les résultats en fonction du statut ménopausique et ont également constaté que les femmes préménopausées développaient plus souvent des tumeurs à récepteurs hormonaux négatifs (Liao et al. 2010 ; Gillespie et al. 2010). montrant plus de tumeurs TNBC chez les femmes diabétiques, surtout pour les tumeur RP-négative (Hou et al. 2013 ; Liao et al. 2010) et RE-négative (Wolf et al. 2006)

Il peut y avoir plusieurs raisons pour une association plus forte et significative entre les tumeurs à récepteurs hormonaux négatifs et le diabète chez les femmes préménopausées par rapport aux

femmes ménopausées. Les différences de niveaux d'hormones liées à l'IMC et d'hormones de reproduction, c'est-à-dire les facteurs liés au statut ménopausique, comme l'insuline, les

œstrogènes et l'adipokine, peuvent jouer un rôle dans la formation des sous-types de tumeurs. Cependant, contrairement à ce qu'il a été observé chez les femmes ménopausées, une étude précédente a montré une augmentation des niveaux d'œstrogènes chez les femmes diabétiques (Rose and Vona-Davis 2012), ce qui impliquerait que les femmes ménopausées développeraient plus souvent des tumeurs RE-positives.

Pour l'interprétation des résultats, il est important de réaliser que le diabète et l'IMC sont fortement associés. Les femmes diabétiques sont plus susceptibles d'être obèses, et les femmes obèses préménopausées ont tendance à développer des tumeurs à récepteurs hormonaux négatifs (Yeh et al. 2011)

Les médicaments contre le diabète dépendent du type de diabète, ainsi que de sa gravité (insulinodépendant, absence d'insuline endogène ou insulinorésistant, taux élevé d'insuline endogène) et de sa durée. On sait peu de choses sur le mécanisme par lequel l'insulinothérapie pourrait influencer le phénotype des récepteurs du cancer du sein. Il a été démontré que l'insuline peut induire l'expression du RE et du RP, ce qui entraîne une augmentation de la capacité de liaison du RE dans la lignée cellulaire de cancer du sein MCF-7 (Panno et al. 1996). Cela pourrait suggérer que les femmes diabétiques traitées à l'insuline développeraient davantage de tumeurs RE et RP-positives.

Le diabète de type 2 (T2D) et l'obésité sont également associés à un risque accru de cancer du sein post-ménopausique (Larsson, Mantzoros, and Wolk 2007; Neuhouser et al. 2015). L'obésité et le diabète coexistent souvent chez un même individu.

Les personnes obèses présentent souvent le syndrome métabolique et ont donc un risque plus élevé de développer un DT2. La résistance à l'insuline et l'obésité, le syndrome métabolique et le DT2 sont potentiellement impliqués dans la croissance et la progression du cancer du sein (Fig. 1) (Gallagher and LeRoith 2015)

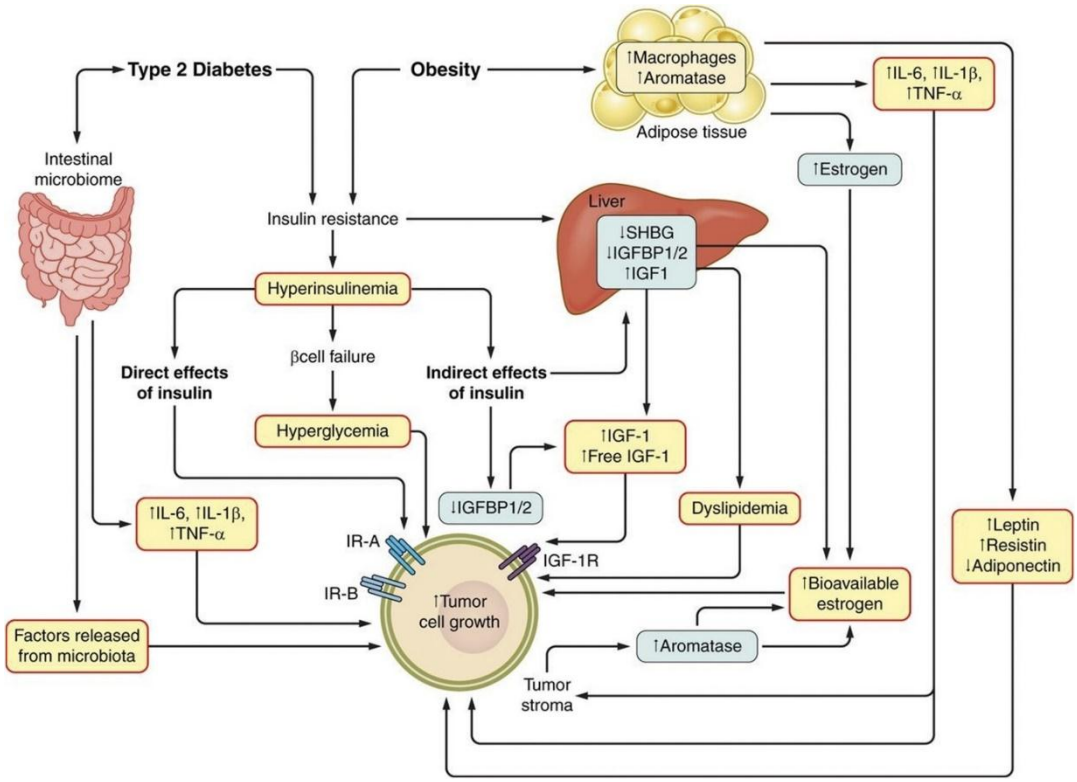


Figure 47. Mécanismes potentiels liant obésité/diabète et cancer. IGFBP, protéine de liaison à l'IGF ; IR, récepteur de l'insuline ; SHBG, globuline de liaison aux hormones sexuelles.
Gallagher and LeRoith 2015)

3.2.2.5.2 Hypertension artérielle

Les résultats d'une cohorte (Lindgren et al. 2007) menée en Finlande, de patientes hypertendues diagnostiquées, suggèrent qu'une pression artérielle élevée pourrait être associée à un risque accru de cancer du sein chez les femmes qui ne prenaient pas d'antihypertenseur au départ. Cependant, l'incidence du cancer du sein chez toutes les patientes hypertendues post-ménopausées ne semble pas être plus élevée que dans la population générale, ce qui peut également être considéré comme une preuve de la sécurité des antihypertenseur utilisés par ces femmes pendant trois décennies.

Une méta-analyse (Han et al. 2017) a démontré une association positive entre l'hypertension et le risque de cancer du sein. Les résultats ont montré que les femmes souffrant d'hypertension peuvent présenter un risque accru de 15 % de cancer du sein. L'association entre l'hypertension et le cancer du sein était cohérente pour les études cas-témoins et les études de cohorte, tandis que

l'association positive a été trouvée chez les femmes ménopausées et non chez les femmes préménopauses.

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer la relation entre l'hypertension et le risque de cancer du sein. Tout d'abord, le cancer du sein et l'hypertension peuvent partager une voie physiopathologique commune médiée par le tissu adipeux, ce qui pourrait provoquer une inflammation chronique et augmenter davantage le risque de cancer du sein et d'hypertension (Largent et al. 2006; Balkwill, Charles, and Mantovani 2005; J.-J. Li, Fang, and Hui 2005; Pk 1987)

Une autre explication possible est que l'hypertension peut augmenter le risque de cancer du sein en bloquant puis en modifiant l'apoptose, affectant ainsi la régulation du renouvellement cellulaire (Hamet 1997). En outre, des études ont signalé que cette association positive pouvait être confondue par l'IMC et le diabète(Pereira et al. 2012; Z. Huang et al. 1998), car l'association significative semblait se limiter aux femmes ayant un IMC d'au moins 25 kg/m2(Largent et al. 2006). En effet, il a été signalé depuis longtemps que la surcharge pondérale était associée à des niveaux élevés d'œstrogènes et de disponibilité et, par conséquent, au risque de cancer du sein post-ménopausique (Soler et al. 1999). Enfin, certaines études ont montré que les femmes qui prenaient des médicaments antihypertenseurs présentaient un risque accru de cancer du sein par rapport à celles qui n'en prenaient pas (Chang et al. 2016; C. I. Li et al. 2013), ce à contribuer à prouver le danger de la prise de traitement antihypertenseur, a la suite d'une étude qui aurait suggéré le contraire (Lindgren et al. 2007)

L'hypertension artérielle est donc associée à un risque accru de cancer du sein, en particulier chez les femmes ménopausées. Par conséquent, les agents de santé devraient augmenter le taux de dépistage du cancer du sein chez les patientes hypertendues ménopausées. Parallèlement, il est recommandé à la population générale de s'impliquer et prêter plus d'attention au facteurs modifiables telles que le régime alimentaire ou l'activité physique afin de réduire le risque de cancer du sein en contrôlant le développement de l'hypertension.

Note complémentaire : Une contradiction interpellant concernant l'effet positif des antihypertenseurs sur le cancer du sein, brièvement :

Une des études les plus récentes sur le sujet (Fan et al. 2022) a prouvé que le traitement antihypertenseur serait bénéfique en tant que traitement pour le cancer du sein.

Les bétabloquants et Les diurétiques thiazidiques, prescrits de manière combinée afin de réduire les effets secondaires, sont indiqués en première intention dans le traitement de l'hypertension.

Ces traitements antihypertenseur ont le potentiel d'agir sur les récepteurs associés aux mécanismes qui déclenchent la tumorigenèse, l'angiogenèse et les métastases tumorales et d'exercer les effets antitumoraux(Parada-Huerta et al. 2016) Ces résultats soutiennent un lien entre l'hypertension traitée, l'utilisation de diurétiques et de bétabloquants, et le risque de cancer du sein chez les femmes âgées de 50 à 75 ans. (Largent et al. 2006; Cho et al. 2020)

Il est surprenant de constater que l'utilisation à long terme des bétabloquants a un impact protecteur sur le risque de cancer du sein. (Leung et al. 2015 ; Leppänen et al. 2021 ; Kovarik et al. 2021) Comparées aux utilisatrices d'autres classes de traitements antihypertenseurs, elles ne présentaient pas de risque élevé de cancer. (Chen et al. 2017)

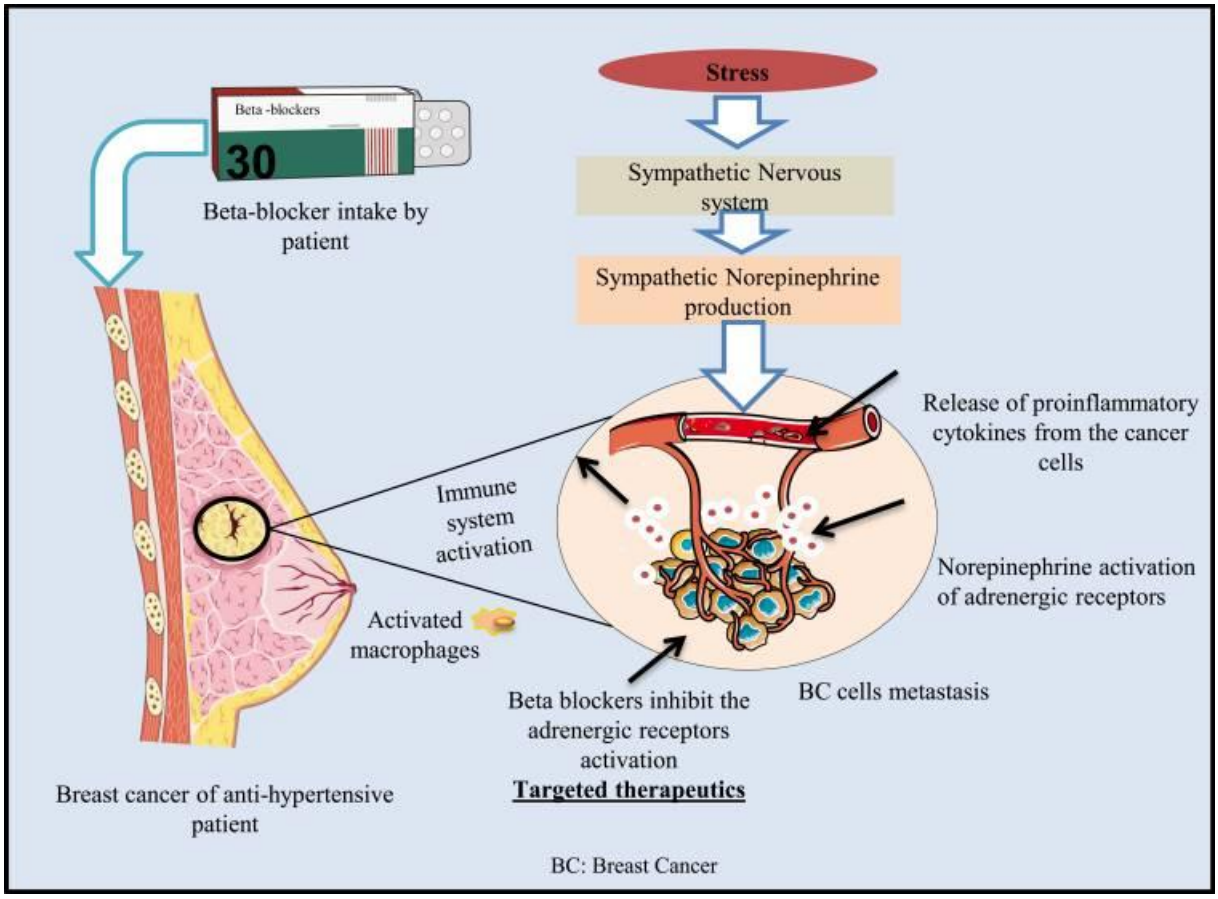


Figure 48. Mécanisme d'action des bétabloquants consiste à tuer les cellules cancéreuses progressives du sein en bloquant l'activation des récepteurs adrénergiques..

3.2.2.5.3 Dysfonctionnement thyroïdien

Il a été démontré à travers une étude (Ortega-Olvera et al. 2018) que l'ajout de T4 à des lignées cellulaires dérivées du cancer du sein augmentait la prolifération cellulaire (Davis, Goglia, and

Leonard 2016), tandis qu'en présence de lignées cellulaires du cancer du sein positives aux récepteurs d'œstrogènes (ER), l'ajout de T3 inhibe la prolifération cellulaire (Cestari et al. 2009). Ces effets sont importants, car des anomalies des tests de la fonction thyroïdienne ont été observées dans une variété de maladies non thyroïdiennes, sans maladie thyroïdienne ou hypothalamo-hypophysaire préexistante, y compris le cancer du sein (J. Huang et al. 2013). Ces anomalies pourraient varier en fonction de l'IMC car les hormones thyroïdiennes sont impliquées dans la régulation de diverses voies métaboliques pertinentes pour la dépense énergétique au repos (Reinehr 2010; S and G 2012). Elles pourraient également varier en fonction du statut ménopausique, car l'obésité a été associée négativement au cancer du sein chez les femmes préménopausées (Harvie, Hooper, and Howell 2003; Harris et al. 2011) et positivement au cancer du sein chez les femmes ménopausées (Lw et al. 2005). Il est important d'évaluer l'effet modificateur de l'obésité dans cette association en raison des implications pour le traitement dans Les populations où la prévalence de l'obésité et du dysfonctionnement thyroïdien est élevée.

Une explication possible de nos résultats pourrait être liée à la différence entre les femmes préménopausées et les femmes ménopausées en ce qui concerne la possibilité ou le risque de développement d'un cancer du sein RE-négatif (RE-) en raison de l'IMC (Yang et al. 2011) et en raison de la découverte que le maintien de la prolifération cellulaire accrue causée par la T4 nécessite la fonction RE (Tang et al. 2004).

Les études qui ont examiné l'association entre l'IMC et différents sous-types moléculaires ont suggéré que chez les femmes préménopausées ayant un IMC $\geq$ 25, la prévalence des tumeurs luminales (RE positif (RE+) ou récepteur de progestérone positif (PR+)), du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain positif ou négatif (HER2+ ou HER2-) et des tumeurs TNBC (ER-, PR-, HER2-) est plus élevée que chez celles ayant un IMC < 25 (H. Li et al. 2017).

Il existe une forte association entre le cancer du sein et les concentrations sériques de TT3 et TT4 ; ces dernières diffèrent selon l'IMC et le statut ménopausique. Ce phénomène doit être étudié de manière plus approfondie afin d'en comprendre les raisons et de savoir s'il est important de tenir compte de ces modifications dans le traitement.

Une autre étude plus récente (Tran et al. 2021) suggère que le risque le plus élevé de cancer du sein chez les femmes hyperthyroïdiennes pourrait s'expliquer par la gravité ou l'étiologie de l'hyperthyroïdie, alors que le risque était plus faible chez les femmes souffrant d'hypothyroïdie depuis 10 ans ou plus. L'association entre le dysfonctionnement de la thyroïde et le risque de cancer du sein était modifiée par le statut ménopausique et l'âge à la ménopause, ce qui suggère que

l'association positive entre l'augmentation des taux sanguins d'hormones thyroïdiennes et le risque de cancer du sein était encore plus forte avec l'âge avancé à la ménopause.

Une étude (Tran et al. 2020) a rassemblé les diverses hypothèses suggérées par plusieurs études in vitro et in vivo concernant les mécanismes biologiques qui sous-tendent les associations entre le dysfonctionnement de la thyroïde et le cancer, qui ne sont pas bien connus.

Il a été constaté que la TSH stimule la croissance et la différenciation des cellules thyroïdiennes folliculaires (Hard 1998). La T3 et la T4 peuvent être anti-apoptotiques et avoir un effet prolifératif sur les lignées cellulaires de cancer de la thyroïde, du sein et de la prostate en régulant l'expression génique (TGF-α, B-cell translocation gene 2) (Tsui et al. 2008; Pinto, Soares, and Ribatti 2011), en provoquant une phosphorylation par les voies MAPK, en se liant dans l'intégrine αvβ3 (Moeller and Führer 2013; Hercbergs et al. 2018), et en stimulant des effets similaires à ceux des œstrogènes (Dinda, Sanchez, and Moudgil 2002). De plus, un apport excessif ou insuffisant en iode, qui joue un rôle clé dans la production des hormones thyroïdiennes, pourrait également être un facteur de risque de cancers du sein (Dong et al. 2018).

En effet, les preuves actuelles issues des études épidémiologiques ont montré que l'hyperthyroïdie est associée à des risques accrus de cancers de la thyroïde, du sein et de la prostate, par rapport à l'euthyroïdie. L'hypothyroïdie est associée à un risque accru de cancer de la thyroïde au cours des 10 premières années de suivi. Cependant, il n'est pas certain que ces résultats représentent des relations de cause à effet car la plupart des études ne comportaient pas d'informations sur les facteurs de confusion potentiels importants, les traitements du dysfonctionnement thyroïdien, les comorbidités associées, la maladie sous-jacente, le stade du cancer au moment du diagnostic et l'histologie. D'autres études prospectives devraient examiner les effets confondants ou médiateurs possibles des traitements, des comorbidités et des principaux facteurs de risque de cancer sur les associations entre le dysfonctionnement thyroïdien et le risque de cancer.

3.2.2.6 KI67

Le Ki67 est un marqueur de la prolifération tumorale. Un taux élevé est donc un indicateur de mauvais pronostic (El Benna et al. 2015; Galant et al. 2010). Selon (Vasseur et al. 2013), le Ki67 est significativement plus élevé chez les patientes jeunes car elles ont une activité de prolifération cellulaire importante versus les femmes plus âgées.

Le ki67 est associé à l'activité mitotique du tissu. Les cellules mammaires normales expriment le ki67 à un taux inférieur à 3% (Yerushalmi et al. 2010). Son marquage donne une idée sur l'état actuel et historique de la cellule : plus la cellule a passé longtemps en quiescence, plus le niveau de

ki67 est bas durant le cycle cellulaire (Miller et al. 2018). Ki67 est ainsi un marqueur de pronostic pour la récidive à distance (Colozza et al. 2005; Keam et al. 2011; Ahlin et al. 2007) et pour la survie globale (Railo et al. 2007; Keam et al. 2011) des patients atteints de cancer du sein.

En chine, dans une rétrospective réalisée par (Ding et al. 2017) sur 260 patients, les Her-2, Ki67 et les caractéristiques cliniques ont été étudiées. Selon les résultats obtenus, une expression élevée de Ki67 a aidé à classer histologiquement les tumeurs en grade supérieur (p :0.001). Ce qui mené les chercheurs à suggérer l'utilisation du Ki67 comme biomarqueur pronostique du cancer du sein.

De nombreuses recherches ont suggéré que le marqueur de prolifération Ki-67 est un marqueur pronostique précieux dans le cancer du sein précoce (Yerushalmi et al. 2010) La signification pronostique du Ki-67 chez les patientes atteintes d'un cancer du sein transnational a également été étudiée dans plusieurs études qui ont toutefois donné des résultats contradictoires (Keam et al. 2011 ; Denkert et al. 2013), Certaines études n'ont trouvé aucune association entre Ki-67 et les résultats de survie pour les TNBC (Munzone et al. 2012), tandis que d'autres études plus importantes ont montré qu'une expression relativement élevée de Ki-67 (≥20%) était inversement associée aux résultats des TNBC (Moon et al. 2012).

Ces résultats sont en accord avec les nôtres, montrant que les patients atteints de TNBC (92.24%) avec une expression de Ki-67 supérieure à 20% ont un pronostic plus défavorable, par apport au non TNBC (69.30%), bien que la mortalité n'ait pas augmenté avec l'expression croissante de Ki-67.

Une étude (Klintman et al. 2010) a confirmé qu'entre 30 et 60 % des patients atteint de cancer du sein sont classés dans le grade histologique 2, un groupe au pronostic intermédiaire et variable, ce qui constitue un problème lors du choix du traitement médical adjuvant. Le nombre des patients classées en grade histologique 2 (35%), ont été classées de nouveau selon le taux d'expression du ki67, en deux groupes selon le seuil de positivité (20%), avec des différences significatives dans le pronostic.

Ces résultats ont été confirmés par des études de profilage de l'expression génique, dans lesquelles des signatures génétiques ont été identifiées, qui reclassifient les patients atteints de grade 2 en deux groupes présentant des différences significatives dans le pronostic, similaires au pronostic de patients de grade histologique 1 et 3. (Ivshina et al. 2006; Sotiriou et al. 2006)

Ces signatures contiennent un certain nombre de gènes impliqués dans la prolifération, il est suggérée (Klintman et al. 2010), qu'en analogie avec les tumeurs RE-positives (tumeurs luminales A

et B), des résultats similaires peuvent être établis en examinant simplement un marqueur de prolifération, le Ki67.

Une étude récente (Aleskandarany et al. 2012) a évalué la signification pronostique du Ki-67 des sous-types moléculaires du cancer du sein. L'étude a conclu que l'indice Ki-67 était capable de distinguer les sous-groupes luminaux de patients atteints de cancer du sein et les différents résultats cliniques. Cependant, en raison d'une activité prolifération élevée, l'indice Ki-67 a montré une capacité limitée à stratifier les sous-types HER-2 positif et TNBC. Dans cette étude (Aleskandarany et al. 2012), les niveaux médians de Ki-67 étaient de 10, 30, 40 et 75 % dans les sous-types moléculaires luminaux A et B, HER-2 positif et TNBC, respectivement. Conformément aux études précédentes (28,37,38,42), les niveaux de Ki-67 étaient significativement plus élevés chez les patientes avec HER-2 positif et les sous-types TNBC.

Le TNBC est une tumeur hétérogène, qui présente différents sous-groupes de pronostic. Des niveaux élevés de Ki-67 sont souvent observés dans les cas de TNBC. (Munzone et al. 2012) ont constaté que l'indice Ki-67 augmentant avec l'âge et la taille et le grade de la tumeur. En outre, le niveau de Ki-67 était significativement plus élevé dans les cas de TNBC de type carcinome canalaire infiltrant, par rapport aux autres types histologiques.

Les résultats de cette étude cohérent avec ceux de notre étude, les niveaux médians de ki67 étaient de (25%, 38%, 46% et 63%) dans les sous-types moléculaires luminaux A et B, HER-2 positif et TNBC, respectivement. Avec une légère hausse pour le sous-type HER-2 et TNBC, nous suggérons que cette hausse est due au retard de diagnostique et au manque de dépistage.

En fin, on peut dire que la Ki67 peut fonctionner comme une protéine dont la quantification peut donner d'importantes informations sur les caractéristiques de croissance d'une tumeur, sa sensibilité aux médicaments et le devenir du patient (Scholzen and Gerdes 2000). Plus précisément, la décision d'un traitement systémique dans les cas sans envahissement ganglionnaire est critique et peut être influencée par les marqueurs des cellules tumorales, et en particulier le Ki67 (Neri et al. 2008). En outre, le Ki67 pourrait être utile dans la sous-classification du grade 2, qui présente un risque moins bien défini (par rapport au grade 1 ou au grade 3).

Aujourd'hui, les patientes atteintes de tumeurs luminales subissent une hormonothérapie en l'absence de contre-indications. De cette façon, l'évaluation du Ki67 avant la prise de décision thérapeutique pourrait être nécessaire pour un sous-ensemble de patientes présentant des tumeurs ER+ de grade 2 (Strand et al. 2013, 67).

Ce qui indique que Ki67 présente un biomarqueur important. Ainsi, l'analyse de l'expression de Ki67 peut être utile dans la pratique clinique et peut présenter une option pour le traitement personnalisé des patients atteints de cancer du sein à l'avenir. Cependent, l'acceptation du Ki67 en tant que marqueur standard nécessite des plus de travail, et des recherches supplémentaires devraient être effectuées afin de standardiser la méthodologie.

3.2.2.7 Stade TNM

La présentation la plus fréquente du cancer du sein à un stade avancé est la principale raison des disparités de survie entre les femmes afro-américaines et les femmes blanches aux États-Unis (Keenan et al. 2015). Une étude nationale multicentrique menée en Chine a révélé que 15,7% des patients ont été diagnostiqués au stade I, 44,9% au stade II, 18,7% au stade III et 2,4% au stade II. Stade III et 2,4 % au stade IV ; les différents stades étaient liés au statut socio-économique (Newman et al. 2006)

Dans notre étude, la proportion était plus élevée (au stade II et III est plus importante qu'au stade 0 et IV). Le stade le plus dominant est stade II soit 42.78% pour les Non-TNBC. Ces résultats obtenus indiquent une ressemblance avec ceux d'une étude marocaine menée 130 patientes qui avait montré un pourcentage de 15.3% pour un stade I contre un pourcentage de 48.3 % pour le stade II et 7,4 % étaient au stade IV. (Bennani, 2012).

Une autre étude qui a été faite en 2019 avait montré un pourcentage de 5% pour stade I, 54 % pour stade II, 18% stade III par contre un pourcentage de 23% pour stade IV. (Idhajoub ,2019)

En ce qui concerne les TNBC de notre étude, le stade 2 est aussi le plus prévalent avec 42…%, ce qui concorde avec une étude mené au états unis (Urru et al. 2018), dont 25,1% des TNBC étaient au stade I, 42,7% au stade II, 19,1% au stade III et 1,2% au stade IV.

Le système de stadification TNM est depuis longtemps considéré comme l'un des meilleurs prédicteurs de la survie à long terme et un indicateur pour les décisions thérapeutiques chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. (Veronesi et al. 2009). Cependant, l'utilité du TNM en tant que facteur pronostique pour des sous-types biologiquement différents de cancer du sein, y compris les TNBC, a été remise en question. (William D. Foulkes et al. 2009; Park et al. 2011). En outre, une vaste étude américaine a suggéré que la survie des patientes atteintes du cancer du sein triple négatif était affectée par la présence de ganglions lymphatiques positifs, mais n'était pas fortement influencée par le nombre de ganglions lymphatiques positifs. (Hernandez-Aya et al. 2011). Néanmoins, quelques études ont montré que la taille de la tumeur et l'état des ganglions lymphatiques ont une association significative avec la survie sans maladie et la survie globale chez

les patients atteints de cancer du sein. (Lee et al. 2010; Ovcaricek et al. 2011; Kwon et al. 2017; He et al. 2017)

Le traitement du cancer du sein est moins agressif et plus efficace si le diagnostic est précoce. Ce fait est surtout observé dans les séries françaises et tunisiennes (Bakkali et al. 2003; Gharbi et al. 2003) où le stade I + II est représenté dans 73 à 74 %, contrairement aux séries maliennes (Togo et al. 2010) où les plus fortes proportions sont retrouvées dans le stade III + IV, variant de 61,6 à 86,6 %. Les récepteurs hormonaux sont des facteurs pronostiques et prédictifs indispensables à la prise en charge thérapeutique du cancer du sein (Fernandez, 2007). Ainsi, le taux de RE positif de 58,10 % présente une différence statistiquement significative avec ceux d'une autre étude (Dawood et al. 2008) qui rapportent 50,5 % de RE+ sur un effectif de 7 688, p = 0,02, de (Barnett et al. 2008), 45,42 % sur un effectif de 4 560 cas, p = 0,003 et de (Arciero et al. 2019) 78,2 % sur une population de 395 malades, p < 0,001.

3.2.2.8 Type histologique

Apres analyse histologique des différentes tumeurs, nous avons constaté qu'il y a une faible proportion de carcinomes in situ, alors que les tumeurs infiltrantes sont les plus prépondérantes dont 71,31 % sont des CCI, 9.41% des cas correspondent à des CLI puis 8.13% sont des carcinomes infiltrants non spécifique 8.13%. Les autres types histologiques étaient plus rares. Ceci concorde avec les données obtenues en Maroc (F. Abbass .2011).

Nous constatons d'après notre étude que le carcinome canalaire infiltrant présente la prévalence la plus importante dans tous les groupes d'âge avec un seuil plafond pour les 24-43ans puis pour les 43-50ans.

En ce qui concerne l'anatomopathologie (Heyes SD.2002 et Samouh N.2010) et comme pour la femme âgée, le type histologique le plus fréquent est le carcinome canalaire infiltrant. Mais ce qui fait la particularité et explique l'agressivité du cancer chez la femme jeune est la fréquence des formes de grade SBR III et des tumeurs n'exprimant pas les récepteurs hormonaux (Heyes SD.2002 et Samouh N.2010) Dans les études comparatives menées par Colleoni et al. Et Khotari et al., les tumeurs n'exprimant pas les récepteurs hormonaux étaient significativement plus élevées dans le groupe des patientes âgé de moins de 35 ans par rapport aux femmes âgé. Ils ont rapporté des taux de tumeurs avec récepteurs hormonaux négatifs de respectivement 49,1 % et 70 %, il était de 21.12% dans notre série (Kothari AS. 2002 et Renne G, et al2002). Une étude récente mené par Cancello et al. A montré également une plus grande fréquence des formes triple négatif chez les femmes jeunes

par rapport aux plus âgées (Pruneri G, et al.2010). Par ailleurs, plusieurs auteurs rapportent une plus grande fréquence d'une composante intracanalaire chez la femme jeune (Bucciarelli E.2003).

4 Conclusion

Le cancer du sein est actuellement la tumeur maligne la plus fréquente chez la femme aussi bien dans le monde qu'au Algérie. Il constitue donc un grand problème de santé publique. Cette pathologie est grave à cause de son âge de survenue chez la femme adulte en pleine activité génitale, de son évolution imprévisible, de son potentiel métastatique important et de l'importance des formes tardives.

Le cancer du sein est une maladie hétérogène. Cette hétérogénéité se retrouve aussi bien au niveau histologique que phénotypique et moléculaire.

Au terme de notre étude, nous pouvons conclure que le cancer du sein dans notre service à les particularités suivantes :

- Le groupe d'âge le plus touché se situe entre 40 et 49 ans pour la majorité des paramètre pris en compte dans notre étude
- Le sous-type moléculaire le plus répandu est le Luminal A suivi directement du TNBC
- Le statut ménopausique a une grande influence sur le type histologique au diagnostic
- Le taux d'expression de ki67 peut définir le degré de gravité du pronostic, et donc orienter vers un traitement mieux adapté
- L'obésité est étroitement associé au facteur de risque de développer un cancer du sein, en figurant comme point commun pour les trois maladies de l'histoire personnelle les plus communs

Cette étude, nous a permis aussi de constater que les tumeurs TNBC se distinguent des autres sous types du cancer du sein par ses caractéristiques cliniques et pathologiques. Nos résultats ont effectivement montré une différence significative entre les TNBC et non-TNBC concernant le stade clinique TNM, le grade histologique, le type histologique et le taux d'expression du Ki67. En effet, le groupe TNBC présentait particulièrement un pourcentage de carcinome canalaire infiltrant plus élevé, un grade histologique plus haut, une expression du Ki67 plus forte ; et un stade clinique plus avancé comparativement au groupe non-TNBC.

5 Annexes

5.1 Annexe 1 : Classification histologique des tumeurs mammaires d'origine épithéliale selon l'OMS

Carcinome non infiltrant ou in situ
Carcinome intracanalaire ou canalaire in situ (CCIS)
Carcinome lobulaire in situ
Carcinome infiltrant ou invasif
Carcinome infiltrant de type non spécifique (canalaire TNS)
Carcinome de type mixte
Carcinome pléomorphe
Carcinome avec cellules géantes ostéoclastiques
Carcinome avec aspects choriocarcinomateux
Carcinome avec aspects mélanocytaires
Carcinome lobulaire infiltrant
Carcinome tubuleux
Carcinome cribriforme infiltrant
Carcinome médullaire Carcinome produisant de la mucine
Carcinome mucineux
Cystadénocarcinome et carcinome à cellules cylindriques sécrétantes
Carcinome à cellules en bague à chaton
Tumeurs neuroendocrines du sein
Carcinome neuroendocrine de type solide
Carcinoïde atypique
Carcinome à petites cellules
Carcinome neuroendocrine à grandes cellules
Carcinome papillaire infiltrant
Carcinome micropapillaire infiltrant
Carcinome apocrine
Carcinome métaplasique
Carcinome métaplasique de type épithélial pur

Carcinome épidermoïde
Adénocarcinome avec métaplasie à cellules fusiformes
Carcinome adénosquameux
Carcinome mucoépidermoïde
Carcinome métaplasique mixte à composante épithéliale et conjonctive
Carcinome à cellules riches en lipides
Carcinome sécrétant
Carcinome oncocytique
Carcinome adénoïde kystique
Carcinome à cellules acineuses
Carcinome à cellules claires (riches en glycogène)
Carcinome sébacé
Carcinome inflammatoire
Maladie de Paget du mamelon

5.2 Annexe 2 : classification anatomique TNM

5.2.1 *Classification de la tumeur primitive (pT)*

Tx : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée

T0 : la tumeur primitive n'est pas palpable

• Tis : carcinome *in situ*

• Tis (DCIS) : carcinome canalaire *in situ*

• Tis (CLIS) : carcinome lobulaire *in situ*

• Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente

NB : la maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur

T1 : tumeur _2 cm dans sa plus grande dimension

• T1mic : micro-invasion _ 1 mm dans sa plus grande dimension

• T1a : 1 mm < tumeur _ 5 mm dans sa plus grande dimension

• T1b : 5 mm < tumeur _ 1 cm dans sa plus grande dimension

• T1c : 1 cm < tumeur _ 2 cm dans sa plus grande dimension

T2 : 2 cm <tumeur _ 5 cm dans sa plus grande dimension

T3 : tumeur >5 cm dans sa plus grande dimension

T4 : tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)

• T4a : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral

• T4b : œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein

• T4c : T4a + T4b

• T4d : cancer inflammatoire

5.2.2 *Classification des ganglions lymphatiques régionaux (pN)*

N0 : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées

N0(i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC)

N0(i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires ≤ 0,2 mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)

N0(mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : reverse transcriptase polymerase chain reaction)

N0(mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)

N1mi : micrométastases > 0,2 mm et ≤ 2 mm

N1 : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires

N1b : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

N1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b)

N2 : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm

N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

N3 : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions

axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

N3a : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires

N3b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

Métastases `à distance (M)

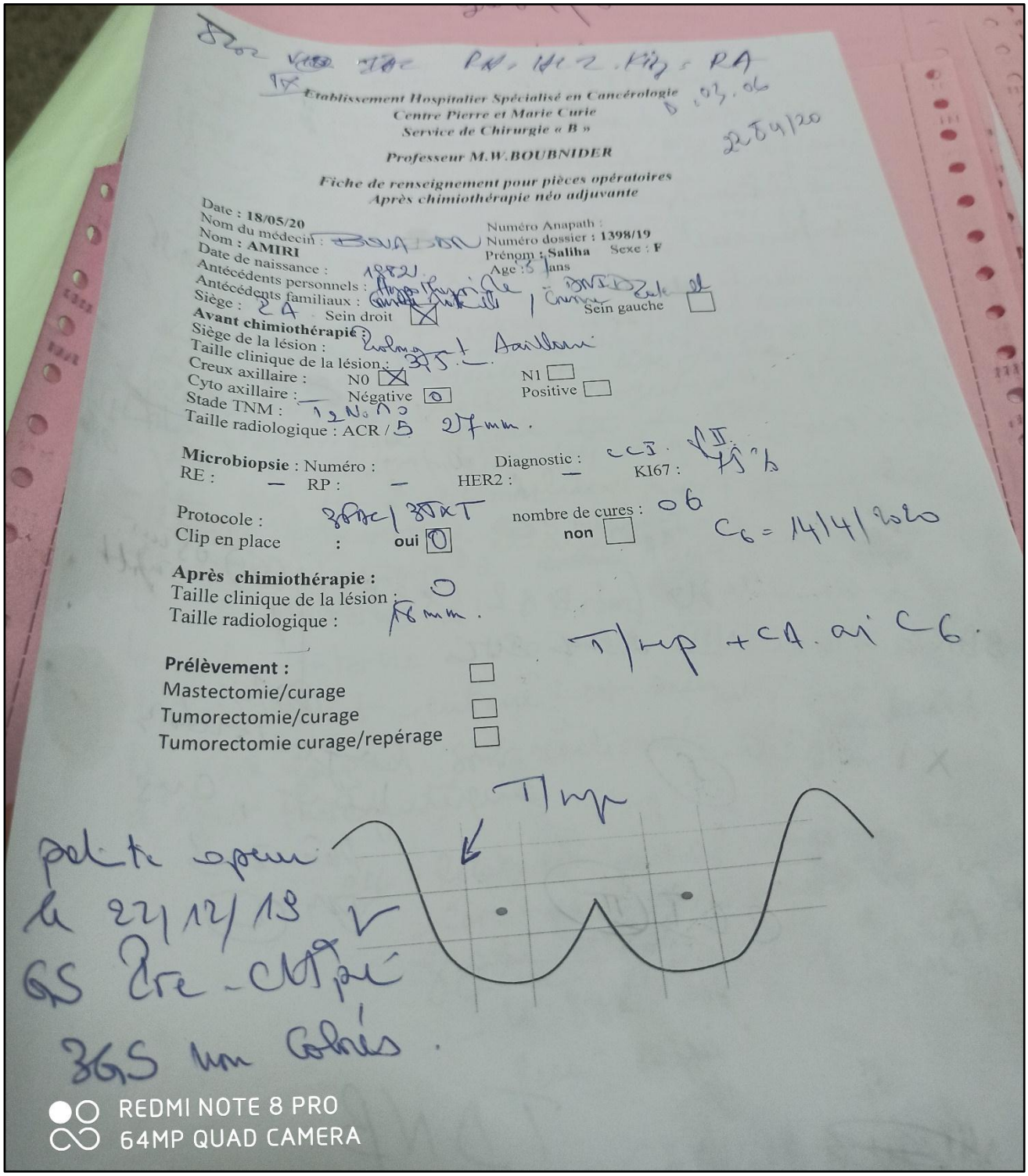
- Mx : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
- M0 : absence de métastases à distance
- M1 : présence de métastase(s) à distance

5.3 Annexe 3 : Concordance Classification TNM/stade

Stade 0
Tis N0 M0
Stade I
T1 N0 M0
Stade IIA
T0 N1 M0
T1 N1 M0
T2 N0 M0
Stade IIB
T2 N1 M0
T3 N0 M0
Stade IIIA

T0 N2 M0
T1 N2 M0
T2 N2 M0
T3 N1 M0
T3 N2 M0
Stade IIIB
T4 qqsN M0
qqsT N3 M0
Stade IV
qqsT qqsN M1

5.4 Annexe 4 : Fiche clinique et pathologique



Etablissement Hospitalier Spécialisé en Cancérologie
Centre Pierre et Marie Curie
Service de Chirurgie « B »

Professeur M.W.BOUBNIDER

Fiche de renseignement pour pièces opératoires
Après chimiothérapie néo adjuvante

Date : **18/05/20**
Nom du médecin :
Nom : **AMIRI**
Date de naissance :
Antécédents personnels :
Antécédents familiaux :
Siège : Sein droit ☒ Sein gauche ☐

Numéro Anapath :
Numéro dossier : **1398/19**
Prénom : **Saliha** Sexe : **F**
Age : 5 ans

Avant chimiothérapie :
Siège de la lésion :
Taille clinique de la lésion :
Creux axillaire : N0 ☒ N1 ☐
Cyto axillaire : Négative ☐ Positive ☐
Stade TNM :
Taille radiologique : ACR / 5

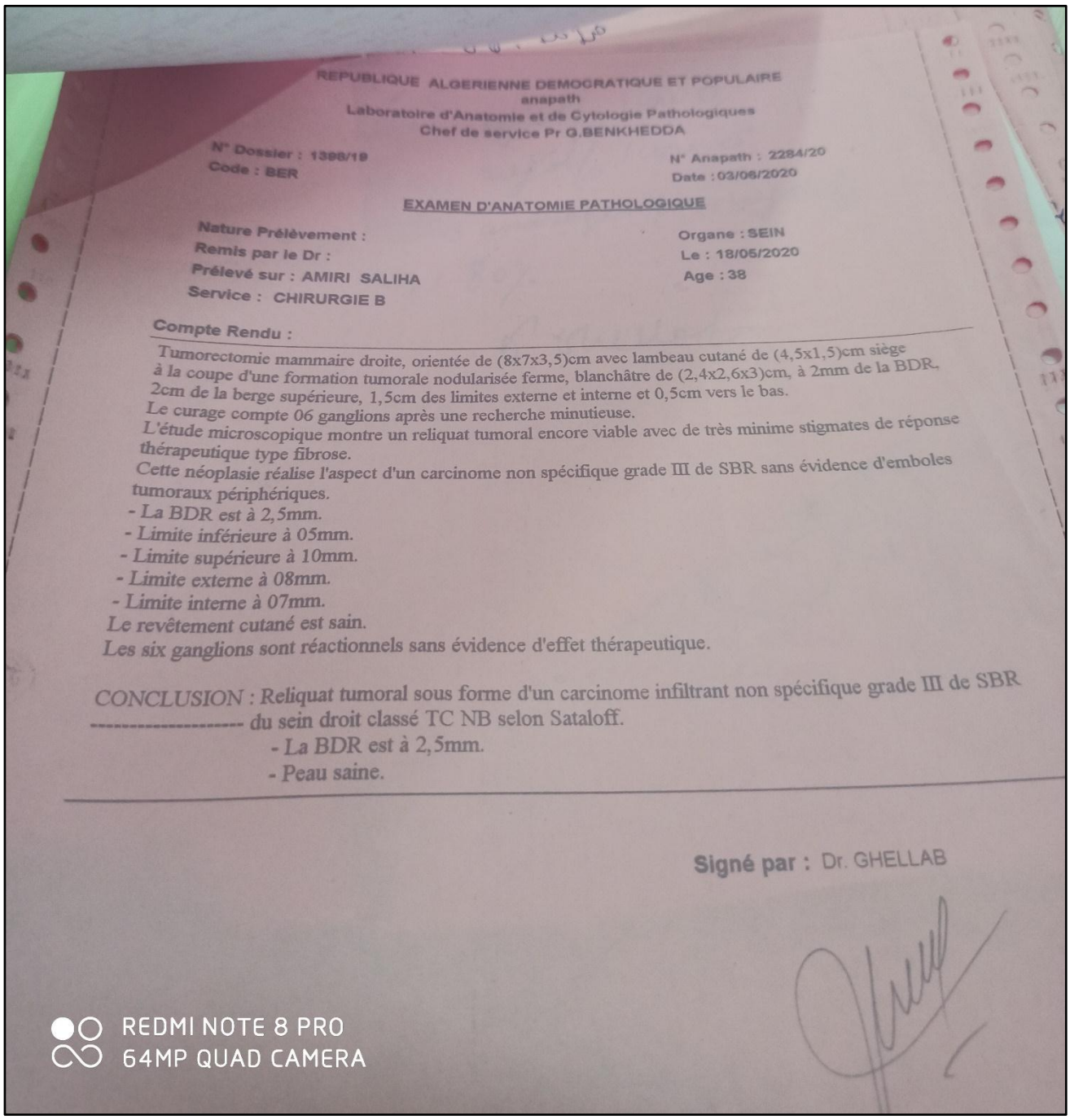
Microbiopsie : Numéro : Diagnostic :
RE : — RP : — HER2 : — KI67 :

Protocole :
Clip en place : **oui** ☐ **non** ☐
nombre de cures :

Après chimiothérapie :
Taille clinique de la lésion :
Taille radiologique :

Prélèvement :
Mastectomie/curage ☐
Tumorectomie/curage ☐
Tumorectomie curage/repérage ☐

REDMI NOTE 8 PRO
64MP QUAD CAMERA



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
anapath
Laboratoire d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques
Chef de service Pr G.BENKHEDDA

N° Dossier : 1398/19
Code : BER

N° Anapath : 2284/20
Date : 03/06/2020

EXAMEN D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Nature Prélèvement :
Remis par le Dr :
Prélevé sur : AMIRI SALIHA
Service : CHIRURGIE B

Organe : SEIN
Le : 18/05/2020
Age : 38

Compte Rendu :

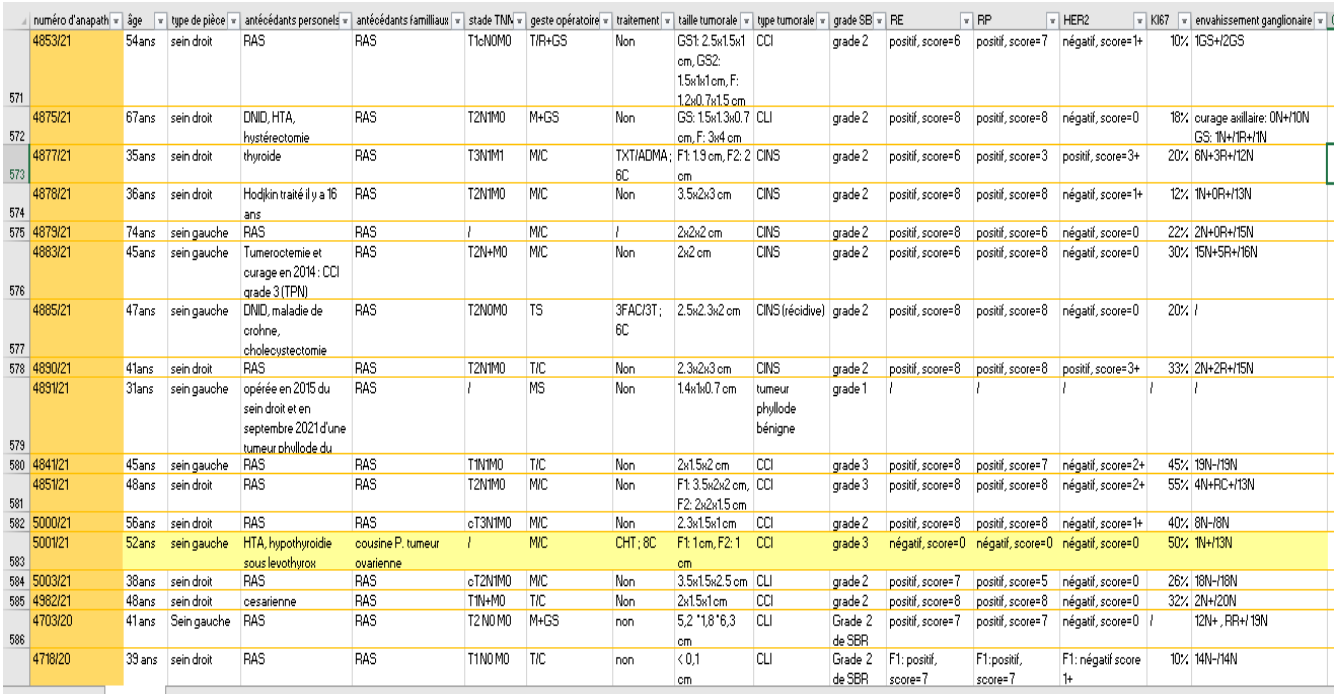
Tumorectomie mammaire droite, orientée de (8x7x3,5)cm avec lambeau cutané de (4,5x1,5)cm siège à la coupe d'une formation tumorale nodularisée ferme, blanchâtre de (2,4x2,6x3)cm, à 2mm de la BDR, 2cm de la berge supérieure, 1,5cm des limites externe et interne et 0,5cm vers le bas.
Le curage compte 06 ganglions après une recherche minutieuse.
L'étude microscopique montre un reliquat tumoral encore viable avec de très minime stigmates de réponse thérapeutique type fibrose.
Cette néoplasie réalise l'aspect d'un carcinome non spécifique grade III de SBR sans évidence d'emboles tumoraux périphériques.
- La BDR est à 2,5mm.
- Limite inférieure à 05mm.
- Limite supérieure à 10mm.
- Limite externe à 08mm.
- Limite interne à 07mm.
Le revêtement cutané est sain.
Les six ganglions sont réactionnels sans évidence d'effet thérapeutique.

CONCLUSION : Reliquat tumoral sous forme d'un carcinome infiltrant non spécifique grade III de SBR du sein droit classé TC NB selon Sataloff.
- La BDR est à 2,5mm.
- Peau saine.

Signé par : Dr. GHELLAB

REDMI NOTE 8 PRO
64MP QUAD CAMERA

5.5 Annexe 5 : Tableau Excel



	numéro d'anapath	âge	type de pièce	antécédants personels	antécédants familliaux	stade TNM	geste opératoire	traitement	taille tumorale	type tumorale	grade SBR	RE	RP	HER2	KI67	envahissement ganglionaire
571	4853/21	54ans	sein droit	RAS	RAS	T1cN0M0	T/R+GS	Non	GS1: 2.5x1.5x1 cm, GS2: 1.5x1x1 cm, F: 1.2x0.7x1.5 cm	CCI	grade 2	positif, score=6	positif, score=7	négatif, score=1+	10%	1GS+/2GS
572	4875/21	67ans	sein droit	DNID, HTA, hystérectomie	RAS	T2N1M0	M+GS	Non	GS: 1.5x1.3x0.7 cm, F: 3x4 cm	CLI	grade 2	positif, score=8	positif, score=8	négatif, score=0	18%	curage axillaire: 0N+/10N GS: 1N+/1R+/1N
573	4877/21	35ans	sein droit	thyroide	RAS	T3N1M1	M/C	TXT/ADMA; 6C	F1: 1.9 cm, F2: 2 cm	CINS	grade 2	positif, score=6	positif, score=3	positif, score=3+	20%	6N+/3R+/12N
574	4878/21	36ans	sein droit	Hodjkin traité il y a 16 ans	RAS	T2N1M0	M/C	Non	3.5x2x3 cm	CINS	grade 2	positif, score=8	positif, score=8	négatif, score=1+	12%	1N+/0R+/13N
575	4879/21	74ans	sein gauche	RAS	RAS	/	M/C	/	2x2x2 cm	CINS	grade 2	positif, score=8	positif, score=6	négatif, score=0	22%	2N+/0R+/15N
576	4883/21	45ans	sein gauche	Tumeroctemie et curage en 2014 : CCI grade 3 (TPN)	RAS	T2N+M0	M/C	Non	2x2 cm	CINS	grade 2	positif, score=6	positif, score=8	négatif, score=0	30%	15N+/5R+/16N
577	4885/21	47ans	sein gauche	DNID, maladie de crohne, cholecystectomie	RAS	T2N0M0	TS	3FAC/3T; 6C	2.5x2.3x2 cm	CINS (récidive)	grade 2	positif, score=8	positif, score=8	négatif, score=0	20%	/
578	4890/21	41ans	sein droit	RAS	RAS	T2N1M0	T/C	Non	2.3x2x3 cm	CINS	grade 2	positif, score=8	positif, score=8	positif, score=3+	33%	2N+/2R+/15N
579	4891/21	31ans	sein gauche	opérée en 2015 du sein droit et en septembre 2021 d'une tumeur phyllode du	RAS	/	MS	Non	1.4x1x0.7 cm	tumeur phyllode bénigne	grade 1	/	/	/	/	/
580	4841/21	45ans	sein gauche	RAS	RAS	T1N1M0	T/C	Non	2x1.5x2 cm	CCI	grade 3	positif, score=8	positif, score=7	négatif, score=2+	45%	19N-/19N
581	4851/21	48ans	sein droit	RAS	RAS	T2N1M0	M/C	Non	F1: 3.5x2x2 cm, F2: 2x2x1.5 cm	CCI	grade 3	positif, score=8	positif, score=8	négatif, score=2+	55%	4N+/RC+/13N
582	5000/21	56ans	sein droit	RAS	RAS	cT3N1M0	M/C	Non	2.3x1.5x1 cm	CCI	grade 2	positif, score=8	positif, score=8	négatif, score=1+	40%	8N-/8N
583	5001/21	52ans	sein gauche	HTA, hypothyroidie sous levothyrox	cousine P. tumeur ovarienne	/	M/C	CHT; 8C	F1: 1 cm, F2: 1 cm	CCI	grade 3	négatif, score=0	négatif, score=0	négatif, score=0	50%	1N+/13N
584	5003/21	38ans	sein droit	RAS	RAS	cT2N1M0	M/C	Non	3.5x1.5x2.5 cm	CLI	grade 2	positif, score=7	positif, score=5	négatif, score=0	26%	18N-/18N
585	4982/21	48ans	sein droit	cesarienne	RAS	T1N+M0	T/C	Non	2x1.5x1 cm	CCI	grade 2	positif, score=8	positif, score=8	négatif, score=0	32%	2N+/20N
586	4703/20	41ans	Sein gauche	RAS	RAS	T2 N0 M0	M+GS	non	5,2 *1,8 *6,3 cm	CLI	Grade 2 de SBR	positif, score=7	positif, score=7	négatif, score=0	/	12N+ , RR+/ 19N
	4718/20	39 ans	sein droit	RAS	RAS	T1N0 M0	T/C	non	< 0,1 cm	CLI	Grade 2 de SBR	F1: positif, score=7	F1:positif, score=7	F1: négatif score 1+	10%	14N-/14N

	numéro d'anapath	âge	type de pièce	antécédants personels	antécédants familliaux	stade TNM	geste opératoire	traitement	taille tumorale	type tumorale	grade SBR	RE	RP	HER2	KI67	envahissement ganglionaire
43	2092/20	51ans	sein gauche	RAS	RAS	T2N2M0	M/C	3FEC/3TXT; 6C	10x4.5x4 cm + 2 reliquats de 3 et 4cm	CCI	grade 3	positif, score=7	positif, score=4	négatif, score=0	75%	13N-/13N
44	353/20	48ans	sein droit	cholecystectomie sous coeloscopie en 2013	RAS	T3N1M0	T+C	3FAC/3TXT; ; 6C	2.5x1.5x4.5 cm	carcinome apocrine infiltrant	grade 2	positif, score=7	négatif, score=0	négatif, score=0	25%	28N-
45	363/20	55ans	sein droit	HTA, cholecystectomie	RAS	T2N1M0	T/C	3FEC/3TXT; 6C	1.7x1.5x2 cm	CCI	grade 3	négatif, score=0	négatif, score=0	négatif, score=0	40%	13N-
46	391/20	38ans	sein gauche	césarienne	grand-mère, 50ans, neo du sein. + cousine P, 40ans, neo du sein. + 2 cousines M, 32 et 40ans. + tante P.	T4bN3M0	M/C	3FAC/3TXT; ; 6C	8x7x4 cm	CCI	grade 2	positif, score=8	négatif, score=0	négatif, score=0	30%	5N+ET+/5N
47	429/20	40ans	sein droit	HTA	RAS	T2N1M0	M/C	3FEC/3TXT; 6C	2.8x2.5x2.5 cm	CCI	grade 3	négatif, score=0	négatif, score=0	positif, score=3+	50%	12N-
48	430/20	35ans	sein gauche	RAS	neo du sein chez tante M, 33ans, vivante	T2mN1M0	M/C	3FAC/3DTX; 6C	/	CCI	grade 2	positif, score=3	négatif, score=0	négatif, score=0	25%	y15N-15ET-/15N
49	440/20	41ans	sein gauche	RCUH, coloproctectomie totale + ACA pour dégénérescence	neo uterus chez tante M.	T2N1M0	T/C	3FEC/3TXT; 6C	/	CCI	grade 2	négatif, score=0	négatif, score=0	négatif, score=0	70%	10N-
50	470/20	42ans	sein gauche	RAS	RAS	T3N1M0	M/C	TCH; ; 6C	6x5x3 cm	CCI	grade 3	négatif, score=0	négatif, score=0	positif, score=3+	50%	3N+1ET-/11N
51	472/20	58ans	sein droit	césarienne en 1993	neo du sein chez cousine M. , leucemie	T4aN3M0	M/C	TCH; ; 6C	9x4x2.5 cm	CCI	grade 3	positif, score=8	négatif, score=0	positif, score=3+	50%	5N-5ET+/5N
52	527/20	70ans	sein droit	HTA	RAS	T3N1M0	M/C	3FAC/3TXT; ; 6C	2.5x1.5x2.3 cm	CCI	grade 2	négatif, score=0	négatif, score=0	négatif, score=0	/	9N+2R+/20N
53	531/20	46ans	sein droit	sarcoïdose depuis 2014, mastite, appendicectomie, cholécystectomie, mise en place d'une plaque pour	RAS	T3N1M0	M/C	TCH; ; 6C	4.5x2.5x4 cm	CCI	grade 3	négatif, score=0	négatif, score=0	positif, score=3+	30%	0N+/15N
54	560/20	69ans	sein gauche	operee pour ADR du colon,	RAS	T4bN2Mx	M/C	3FEC/3TXT; 6C	4.8x2.5x2.2 cm	CCI	grade 2	positif, score=8	positif, score=7	négatif, score=0	18%	9N+/11N

	numéro d'anapath	âge	type de pièce	antécédants personels	antécédants familliaux	stade TNM	geste opératoire	traitement	taille tumorale	type tumorale	grade SBR	RE	RP	HER2	KI67	envahissement ganglionaire
270	405/19	48ans	sein gauche	Ras	mere neo de l'ovaire	T1N0Mx	T+GS	Non	GS:4.5x2x0.7 cm, F:	CCI	grade 3	négatif, score=0	négatif, score=0	négatif, score=0	75%	GS: non infiltré
271	406/19	54ans	sein gauche	goitre sous levothyrox, cholecystectome	RAS	T4bN1M0	M/C	3FAC/2TXT +TRA ; 6C	3.5x3x3 cm	CCI + ADF sclérosé	grade 1	négatif, score=0	négatif, score=0	positif, score=3+	/	1N+/7N
272	407/19	66ans	sein gauche	RAS	kc du sein chez la fille, kc de l'ovaire chez la tante M. , kc cousine	T2N1M0	T/C	Non	2.2x2.5x1.2 cm	CCI	grade 2	positif, score=8	positif, score=6	négatif, score=0	10%	6N+3R+/13N
273	437/19	52ans	sein droit	terrein atopique, traitement pour polio, opérée en 1970	T4bN2M0	T4bN2M0	M/C	3FAC/3TXT ; ; 6C	3x1.5x1.5 cm	CCI	grade 2	positif, score=6	positif, score=3	négatif, score=0	10%	6N+/2R+/11N
274	438/19	73ans	sein droit	RAS	RAS	T3N1M0	M/C	Non	6.5x3.5x3 cm	carcinome infiltrant papillaire	grade 2	positif, score=8	/	négatif, score=0	32%	28N-/28N
275	464/19	43ans	sein droit	RAS	RAS	T2mN2M0	M/C	3FAC/3T ;	/	CCI	grade 2	positif, score=8	positif, score=6	positif, score=3+	45%	/
276	465/19	75ans	sein gauche	DID, goitre, valve mitrale, hystérectomie	RAS	T1N0M0	M+GS	Non	1.5x1x1 cm	carcinome mucineux infiltrant	grade 2	positif, score=8	positif, score=8	négatif, score=0	20%	4N-/4N
277	466/19	69ans	sein droit	ecoulement sanglant droit il y a 6ans, HTA, terrain atopique sous levothyrox	RAS	T2N0M0	M+GS	Non	GS1: 2.5x2.1 cm, GS2: 0.3x0.2 cm, F: 2x2x1.5 cm	carcinome intra-canalaire	grade 3	positif, score=8	positif, score=10	négatif, score=0	14%	/
278	467/19	53ans	sein droit	RAS	RAS	T4cN1M0	T/C	3FEC/3TX ;	3.5x2.7x2 cm	CCI	grade 1	positif, score=8	positif, score=3	négatif, score=0	10%	3N+/5N
279	468/19	51ans	sein gauche	RAS	RAS	T3N1M0	M/C	CHT ; 6C	6.5x4.5x6 cm	carcinome metaplasique	grade 3	négatif, score=0	négatif, score=0	négatif, score=0	30%	12N-/12N
280	469/19	52ans	sein droit	HTA, goitre	RAS	T0N0M0	M/C	/	F1: 2x1.5x2 cm, F2: 2x0.5x1 cm	CCI	grade 2	positif, score=8	positif, score=6	négatif, score=1+	30%	1N+/12N
281	470/19	48ans	sein droit	Ras	RAS	T2N0M0	M/C	TCH ; 6C	6x5x4 cm	CCI	grade 2	négatif, score=0	négatif, score=0	positif, score=3+	40%	13N-/13N
282	471/19	47ans	sein droit sein gauche	kyste hydatique rénale opéré il y a 10ans	RAS	T1N0M0	T/C	Non	SD: 2x1.5x0.7 cm SG: 1.5x1x0.7 cm	CCI	grade 2	SD: positif, score=8 SG: positif, score=8	SD: positif, score=8 SG: positif, score=4	SD: négatif, score=0 SG: négatif, score=0	SD: 5% SG: 40%	/
283	487/19	53ans	sein gauche	RAS	RAS	T2N1M0	M/C	Non	F1: 3.5x3.5x4.5 cm, F2:1x1 cm	CCI	grade 3	positif, score=8	positif, score=5	négatif, score=0	40&	3N+/11N
284	490/19	35ans	sein gauche	RAS	RAS	T1N1M0	M/C	Non	2x2x2 cm	CCI	grade 2	positif, score=7	positif, score=8	négatif, score=1+	47%	14N-/14N

	numéro d'anapath	âge	type de pièce	antécédants personels	antécédants familliaux	stade TNM	geste opératoire	traitement	taille tumorale	type tumorale	grade SBR	RE	RP	HER2	KI67	envahissement ganglionaire
43	2092/20	51ans	sein gauche	RAS	RAS	T2N2M0	M/C	3FEC/3TXT ; 6C	10x4.5x4 cm + 2 reliquats de 3 et 4cm	CCI	grade 3	positif, score=7	positif, score=4	négatif, score=0	75%	13N-/13N
44	353/20	48ans	sein droit	cholecystectomie sous coeloscopie en 2013	RAS	T3N1M0	T+C	3FAC/3TXT ; ; 6C	2.5x1.5x4.5 cm	carcinome apocrine infiltrant	grade 2	positif, score=7	négatif, score=0	négatif, score=0	25%	28N-
45	363/20	55ans	sein droit	HTA, cholecystectomie	RAS	T2N1M0	T/C	3FEC/3TXT ; 6C	1.7x1.5x2 cm	CCI	grade 3	négatif, score=0	négatif, score=0	négatif, score=0	40%	13N-
46	391/20	38ans	sein gauche	césarienne	grand-mère, 50ans, neo du sein. + cousine P, 40ans, neo du sein. + 2 cousines M, 32 et 40ans. + tante P.	T4bN3M0	M/C	3FAC/3TXT ; ; 6C	8x7x4 cm	CCI	grade 2	positif, score=8	négatif, score=0	négatif, score=0	30%	5N+ET+/5N
47	429/20	40ans	sein droit	HTA	RAS	T2N1M0	M/C	3FEC/3TXT ; 6C	2.8x2.5x2.5 cm	CCI	grade 3	négatif, score=0	négatif, score=0	positif, score=3+	50%	12N-
48	430/20	35ans	sein gauche	RAS	neo du sein chez tante M, 33ans, vivante	T2mN1M0	M/C	3FAC/3DTX ; 6C	/	CCI	grade 2	positif, score=3	négatif, score=0	négatif, score=0	25%	y15N-15ET-/15N
49	440/20	41ans	sein gauche	RCUH, coloproctectomie totale + ACA pour dégénérescence	neo uterus chez tante M.	T2N1M0	T/C	3FEC/3TXT ; 6C	/	CCI	grade 2	négatif, score=0	négatif, score=0	négatif, score=0	70%	10N-
50	470/20	42ans	sein gauche	RAS	RAS	T3N1M0	M/C	TCH ; 6C	6x5x3 cm	CCI	grade 3	négatif, score=0	négatif, score=0	positif, score=3+	50%	3N+1ET-/11N
51	472/20	58ans	sein droit	césarienne en 1993	neo du sein chez cousine M. , leucemie	T4aN3M0	M/C	TCH ; 6C	9x4x2.5 cm	CCI	grade 3	positif, score=8	négatif, score=0	positif, score=3+	50%	5N-5ET+/5N
52	527/20	70ans	sein droit	HTA	RAS	T3N1M0	M/C	3FAC/3TXT ; ; 6C	2.5x1.5x2.3 cm	CCI	grade 2	négatif, score=0	négatif, score=0	négatif, score=0	/	9N+2R+/20N
53	531/20	46ans	sein droit	sarcoïdose depuis 2014, mastite, appendicectomie, cholécystectomie, mise en place d'une plaque pour	RAS	T3N1M0	M/C	TCH ; 6C	4.5x2.5x4 cm	CCI	grade 3	négatif, score=0	négatif, score=0	positif, score=3+	30%	0N+/15N
54	560/20	69ans	sein gauche	operee pour ADR du colon,	RAS	T4bN2Mx	M/C	3FEC/3TXT ; 6C	4.8x2.5x2.2 cm	CCI	grade 2	positif, score=8	positif, score=7	négatif, score=0	18%	9N+/11N

6 Références bibliographiques

Acheampong, Teofilia, Rebecca D. Kehm, Mary Beth Terry, Erica Lee Argov, and Parisa Tehranifar. 2020. 'Incidence Trends of Breast Cancer Molecular Subtypes by Age and Race/Ethnicity in the US From 2010 to 2016'. *JAMA Network Open* 3 (8): e2013226.

https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.13226.

'Active and Passive Cigarette Smoking and Breast Cancer Risk: Results from the EPIC Cohort - Dossus - 2014 - International Journal of Cancer - Wiley Online Library'. n.d. Accessed 3 June 2022.

https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.28508.

Agarwal, Gaurav, Gitika Nanda, Punita Lal, Anjali Mishra, Amit Agarwal, Vinita Agrawal, and Narendra Krishnani. 2016. 'Outcomes of Triple-Negative Breast Cancers (TNBC) Compared with Non-TNBC: Does the Survival Vary for All Stages?' *World Journal of Surgery* 40 (6): 1362–72.

https://doi.org/10.1007/s00268-016-3422-4.

'Age at First Birth and Breast Cancer Risk - PubMed'. n.d. Accessed 7 May 2022.

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5312521/.

Aguirre-Ghiso, Julio A. 2007. 'Models, Mechanisms and Clinical Evidence for Cancer Dormancy'. *Nature Reviews. Cancer* 7 (11): 834–46.

https://doi.org/10.1038/nrc2256.

Ali, S. S., and W. H. Elliott. 1975. 'Bile Acids. XLVII. 12alpha-Hydroxylation of Precursors of Allo Bile Acids by Rabbit Liver Microsomes'. *Biochimica Et Biophysica Acta* 409 (2): 249–57.

https://doi.org/10.1016/0005-2760(75)90159-9.

Alluri, Prasanna, and Lisa A. Newman. 2014. 'Basal-Like and Triple-Negative Breast Cancers'. *Surgical Oncology Clinics of North America* 23 (3): 567–77.

https://doi.org/10.1016/j.soc.2014.03.003.

Alnegheimish, Norah A., Razan A. Alshatwi, Reem M. Alhefdhi, Maha M. Arafah, Ammar C. AlRikabi, and Sufia Husain. 2016. 'Molecular Subtypes of Breast Carcinoma in Saudi Arabia. A Retrospective Study'. *Saudi Medical Journal* 37 (5): 506–12.

https://doi.org/10.15537/smj.2016.5.15000.

Antoniou, A., P. D. P. Pharoah, S. Narod, H. A. Risch, J. E. Eyfjord, J. L. Hopper, N. Loman, et al. 2003. 'Average Risks of Breast and Ovarian Cancer Associated with BRCA1 or BRCA2 Mutations Detected in Case Series Unselected for Family History: A Combined Analysis of 22 Studies'.

American Journal of Human Genetics 72 (5): 1117–30.

https://doi.org/10.1086/375033.

Arciero, Cletus, Yuan Liu, Theresa Gillespie, and Preeti Subhedar. 2019. 'Surgery and Survival in Patients with Stage IV Breast Cancer'. *The Breast Journal* 25 (4): 644–53.

https://doi.org/10.1111/tbj.13296.

Atchley, Deann P., Constance T. Albarracin, Adriana Lopez, Vicente Valero, Christopher I. Amos, Ana Maria Gonzalez-Angulo, Gabriel N. Hortobagyi, and Banu K. Arun. 2008. 'Clinical and Pathologic

Ahlin, C., K. Aaltonen, R.-M. Amini, H. Nevanlinna, M.-L. Fjällskog, and C. Blomqvist. 2007. 'Ki67 and Cyclin A as Prognostic Factors in Early Breast Cancer. What Are the Optimal Cut-off Values?' *Histopathology* 51 (4): 491–98.

https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2007.02798.x.

Aleskandarany, Mohammed A, Andrew R Green, Ahmed A Benhasouna, Fabricio F Barros, Keith Neal, Jorge S Reis-Filho, Ian O Ellis, and Emad A Rakha. 2012. 'Prognostic Value of Proliferation Assay in the Luminal, HER2-Positive, and Triple-Negative Biologic Classes of Breast Cancer'. *Breast Cancer Research : BCR* 14 (1): R3. https://doi.org/10.1186/bcr3084.

Characteristics of Patients with BRCA-Positive and BRCA-Negative Breast Cancer'. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 26 (26): 4282–88.

https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.6231.

Addi, Hussein A, Katia E Khoury, Haifa Dbouk, Lana E Khalil, Tarek HMouhieddine, et Nagi S E1 Saghir.2013 (Epidemiology and prognosis of Breast cancer in Young Women).

AL-Nuaimy, Wahda M. T, Abeer H, A., et Hatim A.A. AL-Nuaimy.s. d. (Immunohistochemical Evaluation of Triple Markers (ER, PR and HER -2/Neu) in carcinoma of the breast in the North of Iraq.

Apetoh L, Vegran F, Ladoire S, Ghiringhelli F. Restoration of antitumor immunity through selective inhibition of myeloid derived suppressor cells by anticancer therapies. Curr Mol Med 2011

Algarra I, Collado A, Garrido F (1997) Altered MHC class I antigens in tumors. Int J Clin Lab Res 27 : 95-102

Atsou, Kokou Kevin. 2020. 'Modélisation Mathématique Des Interactions Tumeurs-Système Immunitaire : Phase d'équilibre et d'échappement'. These de doctorat, Université Côte d'Azur. https://www.theses.fr/2020COAZ4101.

Bakkali, H, C Marchal, A Lesur-Schwander, and J.-L Verhaeghe. 2003. 'Le cancer du sein chez la femme de 30 ans et moins'. *Cancer/Radiothérapie* 7 (3): 153–59. https://doi.org/10.1016/S1278-3218(03)00021-0.

Barnett, Gillian C., Mitul Shah, Karen Redman, Douglas F. Easton, Bruce A. J. Ponder, and Paul D. P. Pharoah. 2008. 'Risk Factors for the Incidence of Breast Cancer: Do They Affect Survival from the Disease?' *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 26 (20): 3310–16. https://doi.org/10.1200/JCO.2006.10.3168.

Barry, Michele, and R. Chris Bleackley. 2002. 'Cytotoxic T Lymphocytes: All Roads Lead to Death'. *Nature Reviews. Immunology* 2 (6): 401–9. https://doi.org/10.1038/nri819.

Benabu, J. -C., F. Stoll, M. Gonzalez, and C. Mathelin. 2015. 'Travail de nuit, travail posté : facteur de risque du cancer du sein ?' *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 43 (12): 791–99.

https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2015.10.004.

Bernstein, L., B. E. Henderson, R. Hanisch, J. Sullivan-Halley, and R. K. Ross. 1994. 'Physical Exercise and Reduced Risk of Breast Cancer in Young Women'. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 86 (18): 1403–8.

https://doi.org/10.1093/jnci/86.18.1403.

BOCS, kConFab Investigators, AOCS Group, NBCS, GENICA Network, Kyriaki Michailidou, Jonathan Beesley, et al. 2015a. 'Genome-Wide Association Analysis of More than 120,000 Individuals Identifies 15 New Susceptibility Loci for Breast Cancer'. *Nature Genetics* 47 (4): 373–80.

https://doi.org/10.1038/ng.3242.

. 2015b. 'Genome-Wide Association Analysis of More than 120,000 Individuals Identifies 15 New Susceptibility Loci for Breast Cancer'. *Nature Genetics* 47 (4): 373–80. https://doi.org/10.1038/ng.3242.

Bombardieri, E., G. Bonadonna, et L. Gianni, éd. 2008. Breast cancer: nuclear medicine in diagnosis and therapeutic options. Berlin ; New York: Springer.

Characteristics of Patients with BRCA-Positive and BRCA-Negative Breast Cancer'. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 26 (26): 4282–88.

https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.6231.

Addi, Hussein A, Katia E Khoury, Haifa Dbouk, Lana E Khalil, Tarek HMouhieddine, et Nagi S E1 Saghir.2013 (Epidemiology and prognosis of Breast cancer in Young Women).

AL-Nuaimy, Wahda M. T, Abeer H, A., et Hatim A.A. AL-Nuaimy.s. d. (Immunohistochemical Evaluation of Triple Markers (ER, PR and HER -2/Neu) in carcinoma of the breast in the North of Iraq.

Apetoh L, Vegran F, Ladoire S, Ghiringhelli F. Restoration of antitumor immunity through selective inhibition of myeloid derived suppressor cells by anticancer therapies. Curr Mol Med 2011

Algarra I, Collado A, Garrido F (1997) Altered MHC class I antigens in tumors. Int J Clin Lab Res 27 : 95-102

Atsou, Kokou Kevin. 2020. 'Modélisation Mathématique Des Interactions Tumeurs-Système Immunitaire : Phase d'équilibre et d'échappement'. These de doctorat, Université Côte d'Azur

.https://www.theses.fr/2020COAZ4101.

Bakkali, H, C Marchal, A Lesur-Schwander, and J.-L Verhaeghe. 2003. 'Le cancer du sein chez la femme de 30 ans et moins'. *Cancer/Radiothérapie* 7 (3): 153–59. https://doi.org/10.1016/S1278-3218(03)00021-0.

Barnett, Gillian C., Mitul Shah, Karen Redman, Douglas F. Easton, Bruce A. J. Ponder, and Paul D. P. Pharoah. 2008. 'Risk Factors for the Incidence of Breast Cancer: Do They Affect Survival from the Disease?' *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 26 (20): 3310–16. https://doi.org/10.1200/JCO.2006.10.3168.

Barry, Michele, and R. Chris Bleackley. 2002. 'Cytotoxic T Lymphocytes: All Roads Lead to Death'. *Nature Reviews. Immunology* 2 (6): 401–9. https://doi.org/10.1038/nri819.

Benabu, J. -C., F. Stoll, M. Gonzalez, and C. Mathelin. 2015. 'Travail de nuit, travail posté : facteur de risque du cancer du sein ?' *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 43 (12): 791–99.

https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2015.10.004.

Bernstein, L., B. E. Henderson, R. Hanisch, J. Sullivan-Halley, and R. K. Ross. 1994. 'Physical Exercise and Reduced Risk of Breast Cancer in Young Women'. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 86 (18): 1403–8.

https://doi.org/10.1093/jnci/86.18.1403.

BOCS, kConFab Investigators, AOCS Group, NBCS, GENICA Network, Kyriaki Michailidou, Jonathan Beesley, et al. 2015a. 'Genome-Wide Association Analysis of More than 120,000 Individuals Identifies 15 New Susceptibility Loci for Breast Cancer'. *Nature Genetics* 47 (4): 373–80.

https://doi.org/10.1038/ng.3242.

. 2015b. 'Genome-Wide Association Analysis of More than 120,000 Individuals Identifies 15 New Susceptibility Loci for Breast Cancer'. *Nature Genetics* 47 (4): 373–80. https://doi.org/10.1038/ng.3242.

Bombardieri, E., G. Bonadonna, et L. Gianni, éd. 2008. Breast cancer: nuclear medicine in diagnosis and therapeutic options. Berlin ; New York: Springer.

Bakkali H, Marchal C, Lesur-Schwander A, Verhaeghe JL. Le cancer du sein chez la femme de 30 ans et moins. Cancer Radioth. 2003;7(3):153-159. PubMed | Google Scholar Doi : 10.1016/S1278- 3218(03)00021-0

Brandt,Jasmine,Jens Garne .Ingrid Tengroup, et Jonas Manjer 2015. « Age at Diagnosis in Relation to survival Following Breast Cancer: A Corort Study . World Journal of Surgical Oncology 13 (1): http://doi.org/10.1186/s12957-014-0429-x.

Blamey RW et al. ONCOPOOL – a European database for 16,944 cases of breast cancer. European Journal of Cancer, 2010, 46 :56–71.

Boufettal H, Noun M, Samouh N. Cancer du sein chez la femme jeune au Maroc. Cancer Radiother 2010;14:698–703.

Baniyash, M., Sade-Feldman, M. & Kanterman, J. Chronic inflammation and cancer: suppressing the suppressors. Cancer Immunol. Immunother. 63, 11Ŕ20 (2014).

Bruchard M, Mignot G, Derangere V et al. Chemotherapytriggered cathepsin B release in myeloid- derived suppressor cells activates the Nlrp3 infl ammasome and promotes tumor growth. Nat Med 2013;19:57-64.

Balkwill, Frances, Kellie A. Charles, and Alberto Mantovani. 2005. 'Smoldering and Polarized Inflammation in the Initiation and Promotion of Malignant Disease'. *Cancer Cell* 7 (3): 211–17.

https://doi.org/10.1016/j.ccr.2005.02.013.

Barone, Bethany B., Hsin-Chieh Yeh, Claire F. Snyder, Kimberly S. Peairs, Kelly B. Stein, Rachel L. Derr, Antonio C. Wolff, and Frederick L. Brancati. 2008. 'Long-Term All-Cause Mortality in Cancer Patients with Preexisting Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis'. *JAMA* 300 (23): 2754–64. https://doi.org/10.1001/jama.2008.824.

Bronsveld, Heleen K., Vibeke Jensen, Pernille Vahl, Marie L. De Bruin, Sten Cornelissen, Joyce Sanders, Anssi Auvinen, et al. 2017. 'Diabetes and Breast Cancer Subtypes'. Edited by Aamir Ahmad. *PLOS ONE* 12 (1): e0170084. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170084.

Boisserie-Lacroix, M., G. Hurtevent-Labrot, S. Ferron, N. Lippa, H. Bonnefoi, and G. Mac Grogan. 2013. 'Corrélations imagerie-classification moléculaire des cancers du sein'. *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle* 94 (11): 1071–83. https://doi.org/10.1016/j.jradio.2013.02.014.

Bombardieri, E., G. Bonadonna, and L. Gianni, eds. 2008. *Breast Cancer: Nuclear Medicine in Diagnosis and Therapeutic Options*. Berlin ; New York: Springer.

Bonsang-Kitzis, Hélène. 2018. 'Caractérisation Moléculaire et Immunité Des Cancers Du Sein Triple- Négatifs'. These de doctorat, Université Paris-Saclay (ComUE). https://www.theses.fr/2018SACLS162.

Boyd, N. F., G. A. Lockwood, J. W. Byng, D. L. Tritchler, and M. J. Yaffe. 1998. 'Mammographic Densities and Breast Cancer Risk'. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 7 (12): 1133–44.

'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'. 2002. *The Lancet* 360 (9328): 187–95. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09454-0.

'Breast Cancer and Hormone Replacement Therapy: Collaborative Reanalysis of Data from 51 Epidemiological Studies of 52 705 Women with Breast Cancer and 108 411 Women without Breast Cancer'. 1997. *The Lancet* 350 (9084): 1047–59. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)08233-0.

'Breast Cancer Statistics, 2019 - DeSantis - 2019 - CA: A Cancer Journal for Clinicians - Wiley Online Library'. n.d. Accessed 12 June 2022. https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21583.

Calmels, B. 2004. 'Immunologie et cancer: m�canismes d?�chappement tumoraux'. *Oncologie* 6 (8): 525–33.

https://doi.org/10.1007/s10269-005-0124-1.

Cao, Jian, ed. 2016. *Breast Cancer: Methods and Protocols*. Vol. 1406. Methods in Molecular Biology. New York, NY: Springer New York.

https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3444-7.

Caza, Tiffany, and Steve Landas. 2015. 'Functional and Phenotypic Plasticity of CD4(+) T Cell Subsets'. *BioMed Research International* 2015: 521957. https://doi.org/10.1155/2015/521957.

Chappuis, P. O., J. Rosenblatt, and W. D. Foulkes. 1999. 'The Influence of Familial and Hereditary Factors on the Prognosis of Breast Cancer'. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 10 (10): 1163–70. https://doi.org/10.1023/a:1008301314812.

Calmels, B. 2004. « Immunologie et cancer: m�canismes d?�chappement tumoraux ».

Oncologie 6 (8): 525-33. https://doi.org/10.1007/s10269-005-0124-1.

Cestari, Sílvia Helena, Nancy Bueno Figueiredo, Sandro José Conde, Sueli Clara, Maria Lucia Hirata Katayama, Carlos Roberto Padovani, Maria Mitzi Brentani, and Célia Regina Nogueira. 2009. 'Influence of Estradiol and Triiodothyronine on Breast Cancer Cell Lines Proliferation and Expression of Estrogen and Thyroid Hormone Receptors'. *Arquivos Brasileiros De Endocrinologia E Metabologia* 53 (7): 859–64. https://doi.org/10.1590/s0004-27302009000700010.

Chang, Chia-Hsuin, Chien-Hsieh Chiang, Chung-Jen Yen, Li-Chiu Wu, Jou-Wei Lin, and Mei-Shu Lai. 2016. 'Antihypertensive Agents and the Risk of Breast Cancer in Women Aged 55 Years and Older: A Nested Case-Control Study'. *Journal of Hypertension* 34 (3): 558–66; discussion 566.

https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000813.

Chen, Lu, Jessica Chubak, Denise M. Boudreau, William E. Barlow, Noel S. Weiss, and Christopher I. Li. 2017. 'Use of Antihypertensive Medications and Risk of Adverse Breast Cancer

Outcomes in a SEER-Medicare Population'. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention : A*

Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology 26 (11): 1603–10. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-17-0346.

Cho, Min Ae, Soo Young Jeong, Insuk Sohn, Myeong-Seon Kim, Jun Hyeok Kang, E. Sun Paik, Yoo-Young Lee, and Chel Hun Choi. 2020. 'Impact of Angiotensin Receptor Blockers, Beta Blockers, Calcium Channel Blockers and Thiazide Diuretics on Survival of Ovarian Cancer Patients'. *Cancer Research and Treatment* 52 (2): 645–54. https://doi.org/10.4143/crt.2019.509.

Cao, Jian, éd. 2016. Breast Cancer: Methods and Protocols. Vol. 1406. Methods in Molecular Biology. New York, NY: Springer New York. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3444-7.

Chan A, Pintilie M, Vallis K, Girourd C, Goss P. Breast cancer in women _ 35 years: review of 1002 cases from a single institution. Ann Oncol 2000;11: 1255–62.

Colleoni M, Rotmensz N, Robertson N, Orlando L, Viale G, Renne G, et al. Very young women (< 35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation. Ann Oncol 2002;13:273– 9.

Cancello G, Maisonneuve P, Rotmensz N, Viale N, Mastropasqua G, Pruneri G, et al. Prognosis and adjuvant treatment effects in selected breast cancer subtypes of very young women (< 35 years) with operable breast cancer. Ann Oncol 2010;21(10):1974–81.

Chávez-Galán, L., M. C. Arenas-Del Angel, E. Zenteno, R. Chávez, and R. Lascurain. 2009. 'Cell Death Mechanisms Induced by Cytotoxic Lymphocytes'. *Cellular & Molecular Immunology* 6 (1): 15–25.

https://doi.org/10.1038/cmi.2009.3.

Chavoin, Jean-Pierre. 2012. *Chirurgie plastique du sein: oncologie, reconstruction et esth??tique*.

Chazelas, E., B. Srour, E. Desmetz, E. Kesse-Guyot, C. Julia, V. Deschamps, N. Druesne-Pecollo, et al. 2019. 'Consommation de boissons sucrées et risque de cancer: résultats de la cohorte prospective NutriNet- Santé'. *Nutrition Clinique et Métabolisme* 33 (1): 108–9. https://doi.org/10.1016/j.nupar.2019.01.429.

Chollat-Namy, Marie. 2020. 'Effet de l'inactivation Du Gène Suppresseur de Tumeur P53 et de Sa Réactivation Pharmacologique Sur La Réponse Cytotoxique Anti-Tumorale'. These de doctorat, université Paris-Saclay. https://www.theses.fr/2020UPASL032.

Classe, Jean-Marc, Mario Campone, and Céline Lefebvre-Lacoeuille. 2016a. *Cancer du sein: dépistage et prise en charge*. Pratique en gynécologie-obstétrique. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson.

———. 2016b. *Cancer du sein: dépistage et prise en charge*. Pratique en gynécologie-obstétrique. Issy-les- Moulineaux: Elsevier Masson.

Clavel-Chapelon, F., and M. Gerber. 2002. 'Reproductive Factors and Breast Cancer Risk. Do They Differ According to Age at Diagnosis?' *Breast Cancer Research and Treatment* 72 (2): 107–15. https://doi.org/10.1023/a:1014891216621.

Cochard, Larry R., Frank Henry Netter, and Stéphane Louryan. 2015. *Atlas d'embryologie humaine de Netter*.Louvain-la-Neuve [Paris]: De Boeck.

Cordina-Duverger, Emilie, Thérèse Truong, Antoinette Anger, Marie Sanchez, Patrick Arveux, Pierre Kerbrat, and Pascal Guénel. 2013a. 'Risk of Breast Cancer by Type of Menopausal Hormone Therapy: A

Case-Control Study among Post-Menopausal Women in France'. Edited by William B. Coleman.

PLoS ONE 8 (11): e78016. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078016.

. 2013b. 'Risk of Breast Cancer by Type of Menopausal Hormone Therapy: A Case-Control Study among Post-Menopausal Women in France'. *PLoS ONE* 8 (11): e78016. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078016.

Cosset, J. -M., C. Chargari, C. Demoor, P. Giraud, S. Helfre, F. Mornex, and A. Mazal. 2016. 'Prévention des cancers radio-induits'. *Cancer/Radiothérapie*, Recorad: Recommandations pour la pratique de la radiothérapie externe et de la curiethérapie, 20 (September): S61–68. https://doi.org/10.1016/j.canrad.2016.07.030.

Coussens, L., T. L. Yang-Feng, Y. C. Liao, E. Chen, A. Gray, J. McGrath, P. H. Seeburg, T. A. Libermann, J. Schlessinger, and U. Francke. 1985. 'Tyrosine Kinase Receptor with Extensive Homology to EGF Receptor Shares Chromosomal Location with Neu Oncogene'. *Science (New York, N.Y.)* 230 (4730): 1132–39. https://doi.org/10.1126/science.2999974.

Couto, E., and K. Hemminki. 2007. 'Estimates of Heritable and Environmental Components of Familial Breast Cancer Using Family History Information'. *British Journal of Cancer* 96 (11): 1740–42. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603753.

Colozza, M., E. Azambuja, F. Cardoso, C. Sotiriou, D. Larsimont, and M. J. Piccart. 2005. 'Proliferative Markers as Prognostic and Predictive Tools in Early Breast Cancer: Where Are We Now?' *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 16 (11): 1723–39. https://doi.org/10.1093/annonc/mdi352.

Dalenc, Florence, Victor Sarradin, Vincent Nicolaï, Camille Franchet, and Mony Ung. 2021. 'PARPi, immunothérapies et anticorps monoclonaux conjugués dans les cancers du sein triple-négatifs'. *Bulletin du Cancer* 108 (1): 67–79. https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2020.11.007.

Daniels, L. K. 1976. 'Rapid In-Office and in-Vivo Desensitization of an Injection Phobia Utilizing Hypnosis'.

The American Journal of Clinical Hypnosis 18 (3): 200–203. https://doi.org/10.1080/00029157.1976.10403798.

Darouich, Sihem, Olfa El Amine El Hadj, Ilhem Betaieb, Aida Goucha, Tarek Dhiab, Khaled Rahal, Amor Gamoudi, and Ahmed El May. 2017. 'Triple Negative Breast Cancer: A Clinico-Epidemiological and Histopronostic Study of 90 Cases'. *La Tunisie Medicale* 95 (1): 37–44.

Dawood, Shaheenah, Kristine Broglio, Ana M. Gonzalez-Angulo, Aman U. Buzdar, Gabriel N. Hortobagyi, and Sharon H. Giordano. 2008. 'Trends in Survival over the

Past Two Decades among White and Black Patients with Newly Diagnosed Stage IV Breast Cancer'. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 26 (30): 4891–98. https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.1168.

Dunnwald LK, Rossing MA, Li CI. Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients. Breast Cancer Research, 2007, 9:R6. DOI: 10.1186/bcr1639

Desiris K, Dragoumis D, Assimaki A, Tsiftsoglou A. Very young women (< 35 years) with primary breast cancer, a single institution retrospective analysis (2005-2009). Eur J Cancer. 2012;48(s1):Ps 55. Google Scholar.

Davis, Paul J., Fernando Goglia, and Jack L. Leonard. 2016. 'Nongenomic Actions of Thyroid Hormone'. *Nature Reviews. Endocrinology* 12 (2): 111–21. https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.205.

Dinda, Sumi, Amelita Sanchez, and Virinder Moudgil. 2002. 'Estrogen-like Effects of Thyroid Hormone on the Regulation of Tumor Suppressor Proteins, P53 and Retinoblastoma, in Breast Cancer Cells'. *Oncogene* 21 (5): 761–68. https://doi.org/10.1038/sj.onc.1205136.

Dong, Liangbo, Jun Lu, Bangbo Zhao, Weibin Wang, and Yupei Zhao. 2018. 'Review of the Possible Association between Thyroid and Breast Carcinoma'. *World Journal of Surgical Oncology* 16 (1): 130. https://doi.org/10.1186/s12957-018-1436-0.

DuPage, M., Mazumdar, C., Schmidt, L. M., Cheung, A. F. & Jacks, T. Expression of tumour- specific antigens underlies cancer immunoediting. Nature 482, 405Ŕ9 (2012).

Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, Ellis M, Henry NL, HughJC, Lively T, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the international Ki67 in breast cancer working group. J Natl Cancer Inst. 2011;103:1656–64.

Denkert C, Loibl S, Muller BM, Eidtmann H, Schmitt WD, Eiermann W, Gerber B, Tesch H, Hilfrich J, Huober J, et al. Ki67 levels as predictive and prognostic parameters in pretherapeutic breast cancer core biopsies: a translational investigation in the neoadjuvant GeparTrio trial. Ann Oncol. 2013;24:2786–93

DeFrina, Regina H., ed. 2010. *Aggressive Breast Cancer*. Cancer Etiology, Diagnosis and Treatments Series.New York: Nova Science Publishers.

DeSantis, Carol E., Jiemin Ma, Mia M. Gaudet, Lisa A. Newman, Kimberly D. Miller, Ann Goding Sauer, Ahmedin Jemal, and Rebecca L. Siegel. 2019. 'Breast Cancer Statistics, 2019'. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 69 (6): 438–51. https://doi.org/10.3322/caac.21583.

Deschasaux, M., C. Julia, E. Kesse-Guyot, L. Lécuyer, S. Adriouch, C. Méjean, P. Ducrot, et al. 2017. 'Association entre un score reflétant la qualité globale de l'alimentation (FSA-NPS DI) et le risque de cancer du sein'. *Nutrition Clinique et Métabolisme* 31 (3): 247–48. https://doi.org/10.1016/j.nupar.2017.06.071.

Desnoyers, A., E. Riesco, T. Fülöp, and M. Pavic. 2016. 'Activité physique et cancer : mise au point et revue de la littérature'. *La Revue de Médecine Interne* 37 (6): 399–405. https://doi.org/10.1016/j.revmed.2015.12.021.

Donnenfeld, M., C. Julia, E. Kesse-Guyot, C. Méjean, P. Ducrot, S. Péneau, M. Deschasaux, et al. 2017. 'Association entre le risque de cancer et un score individuel de qualité de l'alimentation basé sur un système de profilage nutritionnel des aliments dans la cohorte SU.VI.MAX'. *Nutrition Clinique et Métabolisme* 31 (1): 54. https://doi.org/10.1016/j.nupar.2016.10.058.

Dossus, Laure, Marie-Christine Boutron-Ruault, Rudolf Kaaks, Inger T. Gram, Alice Vilier, Béatrice Fervers, Jonas Manjer, et al. 2014. 'Active and Passive Cigarette Smoking and Breast Cancer Risk: Results from the EPIC Cohort: Breast Cancer and Smoking in EPIC'. *International Journal of Cancer* 134 (8): 1871–88. https://doi.org/10.1002/ijc.28508.

Duclos, M. 2009. 'Activité physique et cancer du sein et du côlon : l'activité physique basée sur les preuves scientifiques'. *Science & Sports* 24 (6): 273–80. https://doi.org/10.1016/j.scispo.2009.09.003.

Duffy, Stephen, Daniel Vulkan, Howard Cuckle, Dharmishta Parmar, Shama Sheikh, Robert Smith, Andrew Evans, et al. 2020. 'Annual Mammographic Screening to Reduce Breast Cancer Mortality in Women from Age 40 Years: Long-Term Follow-up of the UK

Age RCT'. *Health Technology Assessment (Winchester, England)* 24 (55): 1–24. https://doi.org/10.3310/hta24550.

Dunn, Gavin P., Allen T. Bruce, Hiroaki Ikeda, Lloyd J. Old, and Robert D. Schreiber. 2002. 'Cancer Immunoediting: From Immunosurveillance to Tumor Escape'. *Nature Immunology* 3 (11): 991–98. https://doi.org/10.1038/ni1102-991.

Denkert, C., S. Loibl, B. M. Müller, H. Eidtmann, W. D. Schmitt, W. Eiermann, B. Gerber, et al. 2013. 'Ki67 Levels as Predictive and Prognostic Parameters in Pretherapeutic Breast Cancer Core Biopsies: A Translational Investigation in the Neoadjuvant GeparTrio Trial'. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 24 (11): 2786–93. https://doi.org/10.1093/annonc/mdt350.

Ding, Li, Zijin Zhang, Yan Xu, and Yongqiang Zhang. 2017. 'Comparative Study of Her-2, P53, Ki-67 Expression and Clinicopathological Characteristics of Breast Cancer in a Cohort of Northern China Female Patients'. *Bioengineered* 8 (4): 383–92. https://doi.org/10.1080/21655979.2016.1235101.

Eerola, H., P. Vahteristo, L. Sarantaus, P. Kyyrönen, S. Pyrhönen, C. Blomqvist, E. Pukkala, H. Nevanlinna, and R. Sankila. 2001a. 'Survival of Breast Cancer Patients in BRCA1, BRCA2, and Non-BRCA1/2 Breast Cancer Families: A Relative Survival Analysis from Finland'. *International Journal of Cancer* 93 (3): 368–72. https://doi.org/10.1002/ijc.1341.

. 2001b. 'Survival of Breast Cancer Patients in BRCA1, BRCA2, and Non-BRCA1/2 Breast Cancer Families: A Relative Survival Analysis from Finland'. *International Journal of Cancer* 93 (3): 368– 72. https://doi.org/10.1002/ijc.1341.

Ellis, Harold, and Vishy Mahadevan. 2013. 'Anatomy and Physiology of the Breast'. *Surgery (Oxford)*, Breast, 31 (1): 11–14. https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2012.10.018.

Ely, Susan, and Anna N. Vioral. 2007. 'Breast Cancer Overview'. *Plastic Surgical Nursing* 27 (3): 128–33. https://doi.org/10.1097/01.PSN.0000290281.48197.ae..

. Elkord, E. et al. Review T regulatory cells in cancer : recent advances and therapeutic potential. 1573Ŕ1586 (2010).

Erb, P. et al. Role of apoptosis in basal cell and squamous cell carcinoma formation. Immunol.

Lett. 100, 68Ŕ72 (2005).

Ewertz, M., S. W. Duffy, H. O. Adami, G. Kvåle, E. Lund, O. Meirik, A. Mellemgaard, I. Soini, and H. Tulinius. 1990. 'Age at First Birth, Parity and Risk of Breast Cancer: A Meta-Analysis of 8 Studies from the Nordic Countries'. *International Journal of Cancer* 46 (4): 597–603. https://doi.org/10.1002/ijc.2910460408.

El Benna, Houda, Aref Zribi, Soumaya Laabidi, Abderrazek Haddaoui, Mouna Mlika, Hela Skhiri, Mahdi Afrit, Khaled Rahal, and Hammouda Boussen. 2015. 'Ki-67: Role in Diagnosis, Prognosis and Follow-up after Treatment of Breast Cancers'. *La Tunisie Medicale* 93 (12): 737–41.

Fan, Yuanyuan, Nazeer Hussain Khan, Muhammad Farhan Ali Khan, M. D. Faysal Ahammad, Tayyaba Zulfiqar, Razia Virk, and Enshe Jiang. 2022. 'Association of Hypertension and Breast Cancer: Antihypertensive Drugs as an Effective Adjunctive in Breast Cancer Therapy'. *Cancer Management and Research* 14: 1323–29. https://doi.org/10.2147/CMAR.S350854.

Fischer, Uwe, Friedemann Baum, and Susanne Luftner-Nagel. 2017a. *Breast Cancer: Diagnostic Imaging and Therapeutic Guidance*. Stuttgart ; New York: Thieme. 2017b. *Breast Cancer: Diagnostic Imaging and Therapeutic Guidance*. Stuttgart ; New York: Thieme.

Feng, Fan, Yuxian Wei, Ke Zheng, Yujing Li, Lu Zhang, Tielin Wang, Yanli Zhang, Hongyuan Li, Guosheng Ren, and Fan Li. 2018. 'Comparison of Epidemiological Features, Clinicopathological Features, and Treatments between Premenopausal and Postmenopausal Female Breast Cancer Patients in Western China: A Retrospective Multicenter Study of 15,389 Female Patients'. *Cancer Medicine* 7 (6): 2753– 63. https://doi.org/10.1002/cam4.1503.

Figueiredo, Jane C., Marguerite Ennis, Julia A. Knight, John R. McLaughlin, Nicky Hood, Frances O'Malley, Irene L. Andrulis, and Pamela J. Goodwin. 2007. 'Influence of Young Age at Diagnosis and Family History of Breast or Ovarian Cancer on Breast Cancer Outcomes in a Population-Based Cohort Study'. *Breast Cancer Research and Treatment* 105 (1): 69–80. https://doi.org/10.1007/s10549-006- 9433-3.

Fitoussi, Alfred. 2010. *Chirurgie Du Cancer Du Sein*. Elsevier Masson.

F. Abbass,1 S. Bennis,2 K. Znati,3 Y. Akasbi,4 J.K. Amrani,1 O. El Mesbahi 4 et A. Amarti 3 Le profil épidémiologique et biologique du cancer du sein à Fès-Boulemane (Maroc). EMHJ • Vol. 17 No. 12 • 2011.

Fourati A, Boussen H, El May MV, Goucha A, Dabbabi B, Gamoudi A, Sfar R, Rahal K, El May A, Ben Abdallah M. Descriptive analysis of molecular subtypes in Tunisian breast cancer. Asia Pac J Clin Oncol .2014 ; 10(2) : e69-74

Foulkes, W. D., N. Bolduc, D. Lambert, O. Ginsburg, L. Olien, D. W. Yandell, P. N. Tonin, and S. A. Narod.

1996. 'Increased Incidence of Cancer in First Degree Relatives of Women with Double Primary Carcinomas of the Breast and Colon'. *Journal of Medical Genetics* 33 (7): 534–39. https://doi.org/10.1136/jmg.33.7.534.

Foulkes, William D., Matthew J. Grainge, Emad A. Rakha, Andrew R. Green, and Ian O. Ellis. 2009. 'Tumor Size Is an Unreliable Predictor of Prognosis in Basal-like Breast Cancers and Does Not Correlate Closely with Lymph Node Status'. *Breast Cancer Research and Treatment* 117 (1): 199–204. https://doi.org/10.1007/s10549-008-0102-6.

Fournier, Agnès, Franco Berrino, and Françoise Clavel-Chapelon. 2008. 'Unequal Risks for Breast Cancer Associated with Different Hormone Replacement Therapies: Results from the E3N Cohort Study'.

Breast Cancer Research and Treatment 107 (1): 103–11. https://doi.org/10.1007/s10549-007-9523-x.

Freres, P, J Collignon, C Gennigens, I Scagnol, A Rorive, A Barbeaux, P A Coucke, and G Jérusalem. 2010. 'le cancer du sein «triple négatif»'. *Rev Med Liège*, 7.

Frikha, Nadia, and Mehdi Chlif. 2021. 'Un aperçu des facteurs de risque du cancer du sein'. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* 205 (5): 519–27. https://doi.org/10.1016/j.banm.2020.10.018.

Gaudet, Mia M., Gretchen L. Gierach, Brian D. Carter, Juhua Luo, Roger L. Milne, Elisabete Weiderpass, Graham G. Giles, et al. 2018. 'Pooled Analysis of Nine Cohorts

Reveals Breast Cancer Risk Factors by Tumor Molecular Subtype'. *Cancer Research* 78 (20): 6011–21. https://doi.org/10.1158/0008- 5472.CAN-18-0502.

General Rule Committee of the Japanese Breast Cancer Society, and Hitoshi Tsuda. 2020. 'Histological Classification of Breast Tumors in the General Rules for Clinical and Pathological Recording of Breast Cancer (18th Edition)'. *Breast Cancer* 27 (3): 309–21. https://doi.org/10.1007/s12282-020- 01074-3.

George, Stephanie M., Rachel Ballard-Barbash, James M. Shikany, Bette J. Caan, Jo L. Freudenheim, Candyce H. Kroenke, Mara Z. Vitolins, Shirley A. Beresford, and Marian L. Neuhouser. 2014. 'Better Postdiagnosis Diet Quality Is Associated with Reduced Risk of Death among Postmenopausal Women with Invasive Breast Cancer in the Women's Health Initiative'. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 23 (4): 575–83. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-1162.

Galant, Christine, M. Berlière, Isabelle Leconte, and E. Marbaix. 2010. 'Nouveautés dans les facteurs histopronostiques des cancers du sein'. *Imagerie de la Femme* 20 (1): 9–17. https://doi.org/10.1016/j.femme.2010.02.002

Gharbi, O., A. Landolsi, M. Nouira, L. B. Fatma, M. Bibi, S. Korbi, D. Bakir, L. Kallel, H. Khairi, and Slim Ben Ahmed. 2003. 'Le Cancer Du Sein Chez La Femme Âgée En Tunisie. Etude Rétrospective à Propos de 106 Patientes de plus de 65 Ans'. *Undefined*. https://www.semanticscholar.org/paper/Le- cancer-du-sein-chez-la-femme-%C3%A2g%C3%A9e-en-Tunisie.-%C3%A0-Gharbi-Landolsi/b220d2ac39d761a6013033fa301fb3a9ed684edc.

Granier, C., S. Karaki, H. Roussel, C. Badoual, T. Tran, M. Anson, E. Fabre, S. Oudard, and E. Tartour. 2016. 'Immunothérapie des cancers : rationnel et avancées récentes'. *La Revue de Médecine Interne* 37 (10): 694–700. https://doi.org/10.1016/j.revmed.2016.05.023.

Groep, P van der. 2006. 'Distinction between Hereditary and Sporadic Breast Cancer on the Basis of Clinicopathological Data'. *Journal of Clinical Pathology* 59 (6): 611–17. https://doi.org/10.1136/jcp.2005.032151.

Gueye, M., S. M. K. Gueye, M. Mbaye, F. Niasse Dia, M. E. Faye Diémé, M. M. Niang, A. A. Diouf, and J. -

C. Moreau. 2013. 'Aspects cliniques et pronostiques des cancers du sein triple négatifs à l'unité de sénologie du CHU Le-Dantec de Dakar'. *Journal Africain du Cancer / African Journal of Cancer* 5 (1): 42–47. https://doi.org/10.1007/s12558-013-0252-2.

General Rule Committee of the Japanese Breast Cancer Society, et Hitoshi Tsuda. 2020. « Histological Classification of Breast Tumors in the General Rules for Clinical and Pathological Recording of Breast Cancer (18th Edition) ». Breast Cancer 27 (3): 309-21. https://doi.org/10.1007/s12282-020-01074-3.

Galukande M, Wabinga H, Mirembe F, Karamagi C, Asea A. Molecular breast cancer subtypes prevalence in an indigenous Sub Saharan African population. The Pan African Medical Journal. 2014;17 : 249.

Grann VR et al. Hormone receptor status and survival in a population-based cohort of patients with breast carcinoma. Cancer, 2005, 103:2241–2251. DOI: 10.1002/cncr.21030

Garrido F, Ruiz-Cabello F, Cabrera T, et al. (1997) Implications for immunosurveillance of altered HLA class I phenotypes in human tumours. Immunol Today 18: 89-95

H Fernandez, Elsevier Masson. 2007. 'Fernandez, H. "Cancer Du Sein.Monographiede l'Association Française de Chirurgie, J.-M. Classe, P. Descamps, Éd. Arnette (2007), p. 152." (2008): 318.

'Hallmarks of Cancer: The Next Generation - ScienceDirect'. n.d. Accessed 4 June 2022. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867411001279.

Gallagher, Emily Jane, and Derek LeRoith. 2015. 'Obesity and Diabetes: The Increased Risk of Cancer and Cancer-Related Mortality'. *Physiological Reviews* 95 (3): 727–48. https://doi.org/10.1152/physrev.00030.2014.

Gillespie, Erin F., Melony E. Sorbero, David A. Hanauer, Michael S. Sabel, Emily J. Herrmann, Laura J. Weiser, Christina H. Jagielski, and Jennifer J. Griggs. 2010. 'Obesity and Angiolymphatic Invasion in Primary Breast Cancer'. *Annals of Surgical Oncology* 17 (3): 752–59. https://doi.org/10.1245/s10434-009-0797-6.

Hamajima, N., K. Hirose, K. Tajima, T. Rohan, E. E. Calle, C. W. Heath, R. J. Coates, et al. 2002. 'Alcohol, Tobacco and Breast Cancer--Collaborative Reanalysis of Individual Data from 53 Epidemiological Studies, Including 58,515 Women with Breast Cancer and 95,067 Women without the Disease'.

British Journal of Cancer 87 (11): 1234–45. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600596.

Hammouda, Doudja, and Leila Boutekdjiret. 2020. 'Surveillance épidémiologique des cancers : Résultats préliminaires nationaux', 10.

Hanahan, Douglas, and Robert A. Weinberg. 2000. 'The Hallmarks of Cancer'. *Cell* 100 (1): 57–70. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81683-9.

He, G. & Karin, M. NF-κB and STAT3 - key players in liver inflammation and cancer. Cell Res.

21, 159Ŕ68 (2011).

Histologie. 2000. 2e éd. De la biologie à la clinique. Paris: Flammarion médecine-sciences.

Hu Z, Cheng F, Oh DS, Marron JS, He X, Qaqish BF, Livasy C, Carey LA, Reynolds E, Dressler L, Nobel A, Parker J, Ewend MG, Sawyer LR, Wu J, Liu Y, Nanda R, Tretiakova M, Orrico AR, Dreher D, Palazzo JP, Perreard L, Nelson E, Mone M, Hansen H, Mullins M, Quackenbush JF, Ellis MJ, Olopade OI, Bernard PS, Perou CM. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. BMC Genomics. 2006;7: 96.

Hanahan, Douglas, and Robert A. Weinberg. 2011a. 'Hallmarks of Cancer: The Next Generation'. *Cell* 144 (5): 646–74. https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013.

———. 2011b. 'Hallmarks of Cancer: The Next Generation'. *Cell* 144 (5): 646–74. https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013.

He, Min, Jia-Xin Zhang, Yi-Zhou Jiang, Ying-Le Chen, Hai-Yuan Yang, Li-Chen Tang, Zhi-Ming Shao, and Gen-Hong Di. 2017. 'The Lymph Node Ratio as an Independent Prognostic Factor for Node-Positive Triple-Negative Breast Cancer'. *Oncotarget* 8 (27): 44870–80. https://doi.org/10.18632/oncotarget.17413.

Heffner, Linda J. 2003. *Reproduction humaine*. De Boeck Supérieur.

Hernandez-Aya, Leonel F., Mariana Chavez-Macgregor, Xiudong Lei, Funda Meric-Bernstam, Thomas A. Buchholz, Limin Hsu, Aysegul A. Sahin, et al. 2011. 'Nodal Status and Clinical Outcomes in a Large Cohort of Patients with Triple-Negative Breast Cancer'. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 29 (19): 2628–34. https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.1877.

Hilsenbeck, S. G., P. M. Ravdin, C. A. de Moor, G. C. Chamness, C. K. Osborne, and G. M. Clark. 1998. 'Time-Dependence of Hazard Ratios for Prognostic Factors in Primary Breast Cancer'. *Breast Cancer Research and Treatment* 52 (1–3): 227–37. https://doi.org/10.1023/a:1006133418245.

Howlader, Nadia, Kathleen A. Cronin, Allison W. Kurian, and Rebecca Andridge. 2018. 'Differences in Breast Cancer Survival by Molecular Subtypes in the United States'. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 27 (6): 619–26. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-17-0627.

Hamet, P. 1997. 'Cancer and Hypertension: A Potential for Crosstalk?' *Journal of Hypertension* 15 (12 Pt 2): 1573–77. https://doi.org/10.1097/00004872-199715120-00058.

Han, Hedong, Wei Guo, Wentao Shi, Yamei Yu, Yunshuo Zhang, Xiaofei Ye, and Jia He. 2017. 'Hypertension and Breast Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis'. *Scientific Reports* 7 (March): 44877. https://doi.org/10.1038/srep44877.

Hard, G C. 1998. 'Recent Developments in the Investigation of Thyroid Regulation and Thyroid Carcinogenesis.' *Environmental Health Perspectives* 106 (8): 427–36. https://doi.org/10.1289/ehp.106-1533202.

Harris, Holly R., Walter C. Willett, Kathryn L. Terry, and Karin B. Michels. 2011. 'Body Fat Distribution and Risk of Premenopausal Breast Cancer in the Nurses' Health Study II'. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 103 (3): 273–78. https://doi.org/10.1093/jnci/djq500.

Harvie, M., L. Hooper, and A. H. Howell. 2003. 'Central Obesity and Breast Cancer Risk: A Systematic Review'. *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity* 4 (3): 157–73. https://doi.org/10.1046/j.1467-

789x.2003.00108.x.

Hercbergs, Aleck, Shaker A. Mousa, Matthew Leinung, Hung-Yun Lin, and Paul J. Davis. 2018. 'Thyroid Hormone in the Clinic and Breast Cancer'. *Hormones & Cancer* 9 (3): 139–43. https://doi.org/10.1007/s12672-018-0326-9.

Hou, Guofang, Sheng Zhang, Xiaobei Zhang, Pei Wang, Xiaomeng Hao, and Jin Zhang. 2013. 'Clinical Pathological Characteristics and Prognostic Analysis of 1,013 Breast Cancer Patients with Diabetes'. *Breast Cancer Research and Treatment* 137 (3): 807–16. https://doi.org/10.1007/s10549-012-2404-y.

Huang, Jianbo, Liangbin Jin, Guangyan Ji, Lei Xing, Chaobo Xu, Xiong Xiong, Hongyuan Li, Kainan Wu, Guosheng Ren, and Lingquan Kong. 2013. 'Implication from Thyroid Function Decreasing during Chemotherapy in Breast Cancer Patients: Chemosensitization Role of Triiodothyronine'. *BMC Cancer* 13 (July): 334. https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-334.

Huang, Z., W. C. Willett, J. E. Manson, B. Rosner, M. J. Stampfer, F. E. Speizer, and G. A. Colditz. 1998. 'Body Weight, Weight Change, and Risk for Hypertension in Women'. *Annals of Internal Medicine* 128 (2): 81–88. https://doi.org/10.7326/0003-4819-128-2-199801150-00001.

Hyman, R. B., S. Baker, R. Ephraim, A. Moadel, and J. Philip. 1994. 'Health Belief Model Variables as Predictors of Screening Mammography Utilization'. *Journal of Behavioral Medicine* 17 (4): 391–406. https://doi.org/10.1007/BF01858010.

Umansky, V. & Sevko, A. Overcoming immunosuppression in the melanoma microenvironment induced by chronic inflammation. Cancer Immunol. Immunother. 61, 275Ŕ82 (2012).

Izano, Monika A., Teresa T. Fung, Stephanie S. Chiuve, Frank B. Hu, and Michelle D. Holmes. 2013. 'Are Diet Quality Scores After Breast Cancer Diagnosis Associated with Improved Breast Cancer Survival?' *Nutrition and Cancer* 65 (6): 820–26. https://doi.org/10.1080/01635581.2013.804939.

Jenkins, Gail W., et Gerard J. Tortora. 2013. Anatomy and Physiology: From Science to Life. 3. ed. Hoboken, NJ: Wiley.

Jmor S, Al Sayeh H, Heyes SD, Paynes S, Miller I, Ah-Seea A. Breast cancer in women

aged 35 and under: prognosis and survival. J R Coll Surg Edinb 2002;47(6):730.

Ivshina, Anna V., Joshy George, Oleg Senko, Benjamin Mow, Thomas C. Putti, Johanna Smeds, Thomas Lindahl, et al. 2006. 'Genetic Reclassification of Histologic Grade Delineates New Clinical Subtypes of Breast Cancer'. *Cancer Research* 66 (21): 10292–301. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-4414.

Keam, Bhumsuk, Seock-Ah Im, Kyung-Hun Lee, Sae-Won Han, Do-Youn Oh, Jee Hyun Kim, Se-Hoon Lee, et al. 2011. 'Ki-67 Can Be Used for Further Classification of Triple Negative Breast Cancer into Two Subtypes with Different Response and Prognosis'. *Breast Cancer Research : BCR* 13 (2): R22. https://doi.org/10.1186/bcr2834.

Klintman, Marie, Pär-Ola Bendahl, Dorthe Grabau, Kristina Lövgren, Per Malmström, Mårten Fernö, and South Sweden Breast Cancer Group. 2010. 'The Prognostic Value of Ki67 Is Dependent on Estrogen Receptor Status and Histological Grade in Premenopausal Patients with Node-Negative Breast Cancer'. *Modern Pathology: An Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 23 (2): 251–59. https://doi.org/10.1038/modpathol.2009.167.

Kamina, Pierre. 2014. *Anatomie clinique*. 4e éd. Paris: Maloine.

Keenan, Tanya, Beverly Moy, Edmund A. Mroz, Kenneth Ross, Andrzej Niemierko,James W. Rocco, Steven Isakoff, Leif W. Ellisen, and Aditya Bardia. 2015. 'Comparison of the Genomic Landscape Between Primary Breast Cancer in African American Versus White Women and the Association of Racial Differences With Tumor Recurrence'. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 33 (31): 3621–27. https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.2126.

Key, T. J., P. K. Verkasalo, and E. Banks. 2001. 'Epidemiology of Breast Cancer'. *The Lancet. Oncology* 2 (3): 133–40. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(00)00254-0.

Key, Timothy J., Pia K. Verkasalo, and Emily Banks. 2001. 'Epidemiology of Breast Cancer'. *The Lancet Oncology* 2 (3): 133–40. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(00)00254-0.

Key, Timothy J, Pia K Verkasalo, and Emily Banks. 2001. 'Epidemiology of Breast Cancer'. *The Lancet Oncology* 2 (3): 133–40. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(00)00254-0.

King, Mary-Claire, Joan H. Marks, Jessica B. Mandell, and New York Breast Cancer Study Group. 2003. 'Breast and Ovarian Cancer Risks Due to Inherited Mutations in BRCA1 and BRCA2'. *Science (New York, N.Y.)* 302 (5645): 643–46. https://doi.org/10.1126/science.1088759.

Koebel, Catherine M., William Vermi, Jeremy B. Swann, Nadeen Zerafa, Scott J. Rodig, Lloyd J. Old, Mark

J. Smyth, and Robert D. Schreiber. 2007. 'Adaptive Immunity Maintains Occult Cancer in an Equilibrium State'. *Nature* 450 (7171): 903–7. https://doi.org/10.1038/nature06309.

Keating, Nancy L., Alan M. Zaslavsky, Lisa J. Herrinton, Joseph V. Selby, Robert E. Wolf, and John Z. Ayanian. 2007. 'Quality of Diabetes Care among Cancer Survivors with Diabetes'. *Medical Care* 45 (9): 869–75. https://doi.org/10.1097/MLR.0b013e31806728e9.

Khandwala, H. M., I. E. McCutcheon, A. Flyvbjerg, and K. E. Friend. 2000. 'The Effects of Insulin-like Growth Factors on Tumorigenesis and Neoplastic Growth'. *Endocrine Reviews* 21 (3): 215–44. https://doi.org/10.1210/edrv.21.3.0399.

Kovarik, Johannes J., Norihiko Morisawa, Johannes Wild, Adriana Marton, Kaoru Takase-Minegishi, Shintaro Minegishi, Steffen Daub, et al. 2021. 'Adaptive Physiological Water Conservation Explains Hypertension and Muscle Catabolism in Experimental Chronic Renal Failure'. *Acta Physiologica (Oxford, England)* 232 (1): e13629. https://doi.org/10.1111/apha.13629.

Korelitz, B. I., and S. C. Sommers. 1975. 'Responses to Drug Therapy in Ulcerative Colitis. Evaluation by Rectal Biopsy and Histopathological Changes'. *The American Journal of Gastroenterology* 64 (5): 365–70.

Kwon, Jeanny, Keun-Yong Eom, Tae Ryool Koo, Byoung Hyuck Kim, Eunyoung Kang, Sung-Won Kim, Yu Jung Kim, So Yeon Park, and In Ah Kim. 2017. 'A Prognostic

Model for Patients with Triple- Negative Breast Cancer: Importance of the Modified Nottingham Prognostic Index and Age'. *Journal of Breast Cancer* 20 (1): 65–73. https://doi.org/10.4048/jbc.2017.20.1.65.

. Kirkin, V., Joos, S. & Zörnig, M. The role of Bcl-2 family members in tumorigenesis. Biochim.

Biophys. Acta 1644, 229Ŕ49 (2004).

Keam B, Im SA, Lee KH, Han SW, Oh DY, Kim JH, Lee SH, Han W, Kim DW, Kim TY, et al. Ki-67 can be used for further classification of triple negative breast cancer into two subtypes with different response and prognosis. Breast Cancer Res. 2011;13:R22.

Khong HT, Restifo NP (2002) Natural selection of tumor variants in the generation of « tumor escape » phenotypes. Nat Immunol 3: 999-1005.

Kim, M.-K., Kim, K., Han, J. Y., Lim, J. M. & Song, Y. S. Modulation of inflammatory signaling pathways by phytochemicals in ovarian cancer. Genes Nutr. 6, 109Ŕ15 (2011).

Kothari AS. Breast carcinoma in women aged 25 years or less. Cancer 2002;94:606–14.

L. Vialleton. 1911. 'Éléments de Morphologie Des Vertébrés Anatomie et Embryologie Comparées, Paléontologie et Classification'. *Nature* 87 (2187): 412–13. https://doi.org/10.1038/087412a0.

Lowe, J. S., Peter G. Anderson, et Alan Stevens. 2015. Stevens & Lowe's human histology. Fourth edition. Philadelphia, PA: Elsevier/Mosby.

Ly M, Antoine M, Dembélé A.K, Levy P, Rodenas A, Touré BA, Badiaga Y, Dembélé BK, Bagayogo DC, Diallo YL, Koné AA, Callard P, Bernaudin JF, Diallo DA. High incidence of triple- negative tumors in Sub-Saharan Africa: a prospective study of breast cancer characteristics and risk factors in Malian women seen in a Bamako University Hospital. Oncology. 2012 ;83 (5):257–63.

Lee JA, Kim KI, Bae JW, Jung YH, An H, Lee ES. Korean breast cancer S. Triple negative breast cancer in Korea-distinct biology with different impact of prognostic factors on survival. Breast Cancer Res Treat. 2010;123:177–87.

Lakhani, Sunil R. 2012a. *WHO Classification of Tumours of the Breast*.

———. 2012b. *WHO Classification of Tumours of the Breast*.

Land, Charles E., Masayoshi Tokunaga, Kojiro Koyama, Midori Soda, Dale L. Preston, Issei Nishimori, and Shoji Tokuoka. 2003. 'Incidence of Female Breast Cancer among Atomic Bomb Survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1950-1990'. *Radiation Research* 160 (6): 707–17. https://doi.org/10.1667/rr3082.

Larsen, William, Philip R. Brauer, Gary C. Schoenwolf, and Philippa Francis-West. 2017. *Embryologie humaine*. De Boeck Superieur.

Lauby-Secretan, Béatrice, Laure Dossus, Claire Marant-Micallef, and Mathilde His. 2019. 'Obésité et cancer'. *Bulletin du Cancer* 106 (7–8): 635–46. https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2019.04.008.

Le cancer du sein. 2007. Collection Oncologie pratique. Paris: Springer.

Lee, Jung Ah, Kwan-Il Kim, Jeoung Won Bae, Young-Hoon Jung, Hyonggin An, Eun Sook Lee, and Korean Breast Cancer Society. 2010. 'Triple Negative Breast Cancer in Korea-Distinct Biology with Different Impact of Prognostic Factors on Survival'. *Breast Cancer Research and Treatment* 123 (1): 177–87. https://doi.org/10.1007/s10549-010-0998-5.

Largent, J. A., A. J. McEligot, A. Ziogas, C. Reid, J. Hess, N. Leighton, D. Peel, and H. Anton-Culver. 2006. 'Hypertension, Diuretics and Breast Cancer Risk'. *Journal of Human Hypertension* 20 (10): 727–32. https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1002075.

Larsson, Susanna C., Christos S. Mantzoros, and Alicja Wolk. 2007. 'Diabetes Mellitus and Risk of Breast Cancer: A Meta-Analysis'. *International Journal of Cancer* 121 (4): 856–62. https://doi.org/10.1002/ijc.22717.

Le Roith, D. 1997. 'Seminars in Medicine of the Beth Israel Deaconess Medical Center. Insulin-like Growth Factors'. *The New England Journal of Medicine* 336 (9): 633–40. https://doi.org/10.1056/NEJM199702273360907.

Leppänen, T., A. Kulkas, J. Töyräs, S. Myllymaa, N. Gadoth, and A. Oksenberg. 2021. 'Polysomnographic Characteristics of Severe Obstructive Sleep Apnea Vary Significantly between Hypertensive and Normotensive Patients of Both Genders'. *Sleep & Breathing = Schlaf & Atmung* 25 (1): 105–16. https://doi.org/10.1007/s11325-020-02047-8.

Leung, Henry W. C., Li-Ling Hung, Agnes L. F. Chan, and Chih-Hsin Mou. 2015.

‘Long-Term Use of Antihypertensive Agents and Risk of Breast Cancer: A Population-Based Case–Control Study’. *Cardiology and Therapy* 4 (1): 65–76. https://doi.org/10.1007/s40119-015-0035-1.

Li, Christopher I., Janet R. Daling, Mei-Tzu C. Tang, Kara L. Haugen, Peggy L. Porter, and Kathleen E. Malone. 2013. ‘Use of Antihypertensive Medications and Breast Cancer Risk among Women Aged 55 to 74 Years’. *JAMA Internal Medicine* 173 (17): 1629–37. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.9071.

Li, Hui, Xuezheng Sun, Erline Miller, Qiong Wang, Ping Tao, Li Liu, Ying Zhao, Mengjie Wang, Yana Qi, and Jiayuan Li. 2017. ‘BMI, Reproductive Factors, and Breast Cancer Molecular Subtypes: A Case-Control Study and Meta-Analysis’. *Journal of Epidemiology* 27 (4): 143–51. https://doi.org/10.1016/j.je.2016.05.002.

Li, Jian-Jun, Chun-Hong Fang, and Rui-Tai Hui. 2005. ‘Is Hypertension an Inflammatory Disease?’ *Medical Hypotheses* 64 (2): 236–40. https://doi.org/10.1016/j.mehy.2004.06.017.

Liao, Shichong, Jinxin Li, Lijun Wang, Yimin Zhang, Changhua Wang, Mingbo Hu, Biao Ma, Geng Wang, and Shengrong Sun. 2010. ‘Type 2 Diabetes Mellitus and Characteristics of Breast Cancer in China’. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP* 11 (4): 933–37.

Lindgren, Annamarja, Eero Pukkala, Jaakko Tuomilehto, and Aulikki Nissinen. 2007. ‘Incidence of Breast Cancer among Postmenopausal, Hypertensive Women’. *International Journal of Cancer* 121 (3): 641–44. https://doi.org/10.1002/ijc.22689.

Lw, Chow, Lui Kl, Chan Jc, Chan Tc, Ho Pk, Lee Wy, Leung Lh, Sy Wm, Yeung Cc, and Yung Ak. 2005. ‘Association between Body Mass Index and Risk of Formation of Breast Cancer in Chinese Women’. *Asian Journal of Surgery* 28 (3). https://doi.org/10.1016/S1015-9584(09)60338-9.

Li, Caixia, Yunhong Liu, Dandan Xue, and Carmen W. H. Chan. 2020. ‘Effects of Nurse-Led Interventions on Early Detection of Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis’. *International Journal of Nursing Studies* 110 (October): 103684. https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2020.103684.

Li, Christopher I., Elisabeth F. Beaber, Mei-Tzu Chen Tang, Peggy L. Porter, Janet R. Daling, and Kathleen

A. Malone. 2013. 'Reproductive Factors and Risk of Estrogen Receptor Positive, Triple-Negative, and HER2-Neu Overexpressing Breast Cancer among Women 20–44 Years of Age'. *Breast Cancer Research and Treatment* 137 (2): 579–87. https://doi.org/10.1007/s10549-012-2365-1.

B. Li, Jiehua, Zhibai Chen, Ka Su, and Jian Zeng. 2015. 'Clinicopathological Classification and Traditional Prognostic Indicators of Breast Cancer'. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology* 8 (7): 8500–8505.

Li, Xiaoxian, Jing Yang, Limin Peng, Aysegul A. Sahin, Lei Huo, Kevin C. Ward, Ruth O'Regan, Mylin A. Torres, and Jane L. Meisel. 2017. 'Triple-Negative Breast Cancer Has Worse Overall Survival and Cause-Specific Survival than Non-Triple-Negative Breast Cancer'. *Breast Cancer Research and Treatment* 161 (2): 279–87. https://doi.org/10.1007/s10549-016-4059-6.

Linos, Eleni, Demetri Spanos, Bernard A. Rosner, Katerina Linos, Therese Hesketh, Jian Ding Qu, Yu-Tang Gao, Wei Zheng, and Graham A. Colditz. 2008. 'Effects of Reproductive and Demographic Changes on Breast Cancer Incidence in China: A Modeling Analysis'. *Journal of the National Cancer Institute* 100 (19): 1352–60. https://doi.org/10.1093/jnci/djn305.

Lowe, J. S., Peter G. Anderson, and Alan Stevens. 2015. *Stevens & Lowe's Human Histology*. Fourth edition.

Philadelphia, PA: Elsevier/Mosby.

Lowe, James S., Peter G. Anderson, James Steven Lowe, and Alan Stevens, eds. 2015. *Stevens & Lowe's Human Histology: Study Smart with Student Consult*. 4. ed. Histology. Philadelphia, PA: Elsevier Mosby.

MacGrogan, G. 2016. 'Anatomie pathologique des cancers du sein en phase précoce'. In *Cancer du Sein*, 35– 48. Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-2-294-74449-5.00005-8.

Macklin, M. T. 1959. 'Relative Status of Party and Genetic Background in Producing Human Breast Cancer'.

Journal of the National Cancer Institute 23 (November): 1179–89.

MacMahon, B., P. Cole, T. M. Lin, C. R. Lowe, A. P. Mirra, B. Ravnihar, E. J. Salber, V. G. Valaoras, and S. Yuasa. 1970. 'Age at First Birth and Breast Cancer Risk'. *Bulletin of the World Health Organization* 43 (2): 209–21.

Mader, Sylvia S., and Michael Windelspecht. 2012. *Human Biology*. 12th ed. New York, NY: McGraw-Hill.

Malone, Kathleen E., Janet R. Daling, David R. Doody, Li Hsu, Leslie Bernstein, Ralph J. Coates, Polly A.

Marchbanks, et al. 2006. 'Prevalence and Predictors of *BRCA1* and *BRCA2* Mutations in a Population-Based Study of Breast Cancer in White and Black American Women Ages 35 to 64 Years'. *Cancer Research* 66 (16): 8297–8308. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-0503.

Mansel, Robert E., and Oystein Fodstad, eds. 2007. *Metastasis of Breast Cancer*. Dordrecht: Springer. Marinari, G., C. Espitalier-Rivière, C. Fédou, A.-J. Romain, E. Raynaud de Mauverger, and J.-F. Brun. 2019.

'Activité physique, obésité et cancer du sein : quelles conclusions pratiques?' *Science & Sports* 34 (4): 191–98. https://doi.org/10.1016/j.scispo.2019.04.009.

Marincola FM, Shamamian P, Simonis TB, et al. (1994) Locus-specific analysis of human leukocyte antigen class I expression in melanoma cell lines. J Immunother Emphasis Tumor Immunol 16: 13-23.

Menetrier-Caux C, Curiel T, Faget J, Manuel M, Caux C, Zou W. Targeting regulatory T cells.

Target Oncol 2012;7:15-28.

Martin, François. 2021. '1. Les grands principes de l'immunosurveillance antitumorale'. In *1. Les grands principes de l'immunosurveillance antitumorale*, 1–18. EDP Sciences. https://doi.org/10.1051/978-2- 7598-1888-4.c002.

McPherson, K, C M Steel, and J M Dixon. 2000. 'Breast Cancer—Epidemiology, Risk Factors, and Genetics'.

BMJ: British Medical Journal 321 (7261): 624–28.

Meiser, B., P. Butow, A. Barratt, M. Friedlander, J. Kirk, C. Gaff, E. Haan, K. Aittomäki, and K. Tucker.

2000. 'Breast Cancer Screening Uptake in Women at Increased Risk of Developing Hereditary Breast Cancer'. *Breast Cancer Research and Treatment* 59 (2): 101–11. https://doi.org/10.1023/a:1006330631832.

Merino Bonilla, J. A., M. Torres Tabanera, and L. H. Ros Mendoza. 2017. 'Breast Cancer in the 21st Century: From Early Detection to New Therapies'. *Radiologia* 59 (5): 368–79. https://doi.org/10.1016/j.rx.2017.06.003.

Mescher, Anthony L, Luiz Carlos Uch??a Junqueira, and Anthony L Mescher. 2018. *Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas*. http://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookid=2430.

Michailidou, Kyriaki, Jonathan Beesley, Sara Lindstrom, Sander Canisius, Joe Dennis, Michael Lush, Mel J. Maranian, et al. 2015. 'Genome-Wide Association Analysis of More than 120,000 Individuals Identifies 15 New Susceptibility Loci for Breast Cancer'. *Nature Genetics* 47 (4): 373. https://doi.org/10.1038/ng.3242.

'Molecular Portraits of Human Breast Tumours | Nature'. n.d. Accessed 4 June 2022. https://www.nature.com/articles/35021093.

Mosmann, T. R., H. Cherwinski, M. W. Bond, M. A. Giedlin, and R. L. Coffman. 1986. 'Two Types of Murine Helper T Cell Clone. I. Definition According to Profiles of Lymphokine Activities and Secreted Proteins'. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 136 (7): 2348–57.

Moeller, Lars C., and Dagmar Führer. 2013. 'Thyroid Hormone, Thyroid Hormone Receptors, and Cancer: A Clinical Perspective'. *Endocrine-Related Cancer* 20 (2): R19-29. https://doi.org/10.1530/ERC-12-0219.Morss, Alisa S., and Elazer R. Edelman. 2007. 'Glucose Modulates Basement Membrane Fibroblast Growth Factor-2 via Alterations in

Endothelial Cell Permeability'. *Journal of Biological Chemistry* 282 (19): 14635–44. https://doi.org/10.1074/jbc.M608565200.

Miller, Iain, Mingwei Min, Chen Yang, Chengzhe Tian, Sara Gookin, Dylan Carter, and Sabrina L. Spencer. 2018. 'Ki67 Is a Graded Rather than a Binary Marker of Proliferation versus Quiescence'. *Cell Reports* 24 (5): 1105-1112.e5. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.06.110.

Moon, Hyeong-Gon, Seock-Ah Im, Wonshik Han, Do-Youn Oh, Sae-Won Han, Bhumsuk Keam, In Ae Park, et al. 2012. 'Estrogen Receptor Status Confers a Distinct Pattern of Response to Neoadjuvant Chemotherapy: Implications for Optimal Durations of Therapy'. *Breast Cancer Research and Treatment* 134 (3): 1133–40. https://doi.org/10.1007/s10549-012-2145-y.

Munzone, Elisabetta, E. Botteri, A. Sciandivasci, G. Curigliano, F. Nolè, M. Mastropasqua, N. Rotmensz, et al. 2012. 'Prognostic Value of Ki-67 Labeling Index in Patients with Node-Negative, Triple-Negative Breast Cancer'. *Breast Cancer Research and Treatment* 134 (1): 277–82. https://doi.org/10.1007/s10549-012-2040-6.

Neri, A., D. Marrelli, C. Pedrazzani, S. Caruso, A. De Stefano, F. Mariani, T. Megha, et al. 2008. 'Prognostic Relevance of Proliferative Activity Evaluated by Mib-1 Immunostaining in Node Negative Breast Cancer'. *European Journal of Surgical Oncology: The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 34 (12): 1299–1303. https://doi.org/10.1016/j.ejso.2007.11.009

Neuhouser, Marian L., Aaron K. Aragaki, Ross L. Prentice, JoAnn E. Manson, Rowan Chlebowski, Cara L. Carty, Heather M. Ochs-Balcom, et al. 2015. 'Overweight, Obesity, and Postmenopausal Invasive Breast Cancer Risk: A Secondary Analysis of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials'. *JAMA Oncology* 1 (5): 611–21. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.1546.

Namer, Moïse, Elisabeth Luporsi, Joseph Gligorov, François Lokiec, and Marc Spielmann. 2008. '[The use of deodorants/antiperspirants does not constitute a risk factor for breast cancer]'. *Bulletin Du Cancer* 95 (9): 871–80. https://doi.org/10.1684/bdc.2008.0679.

Newman, Lisa A., Kent A. Griffith, Ismail Jatoi, Michael S. Simon, Joseph P. Crowe, and Graham A. Colditz.

2006. ‘Meta-Analysis of Survival in African American and White American Patients With Breast Cancer: Ethnicity Compared With Socioeconomic Status’. *Journal of Clinical Oncology* 24 (9): 1342–49. https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.3472.

Ng, W. G., G. N. Donnell, R. Koch, and W. R. Bergren. 1975. ‘Urinary Alpha-L-Fucosidase’. *Birth Defects Original Article Series* 11 (6): 335–39.

Ng, W. G., G. N. Donnell, R. Koch, et W. R. Bergren. 1975. « Urinary Alpha-L-Fucosidase ».

Birth Defects Original Article Series 11 (6): 335-39.

Newman LA, Kaljee LM. Health Disparities and Triple-Negative Breast Cancer in African American Women: A Review. JAMA Surg. 2017; 152 (5):485-493.

Nguyen, Stéphanie, Claire Lacan, and Damien Roos-Weil. 2021. ‘Les CAR-NK allogéniques : une alternative prometteuse aux CAR-T autologues – État de la question, sources de cellules NK, limites et perspectives’. *Bulletin du Cancer*, Cellules à récepteur antigénique chimérique (CAR-T) et Anticorps bispécifiques, 108 (10, Supplement): S81–91. https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2021.06.007.

Nkondjock, André, and Parviz Ghadirian. 2005a. ‘Facteurs de risque du cancer du sein’. *médecine/sciences* 21 (2): 175–80. https://doi.org/10.1051/medsci/2005212175.

. 2005b. ‘Facteurs de risque du cancer du sein’. *médecine/sciences* 21 (2): 175–80. https://doi.org/10.1051/medsci/2005212175.

Nonneville, A. de, and A. Gonçalves. 2019. ‘Cancers du sein triple-négatifs : données actuelles et perspectives d’avenir’. *Oncologie* 21 (1–4): 33–39. https://doi.org/10.3166/onco-2019-0039.

O’Garra, A. 1998. ‘Cytokines Induce the Development of Functionally Heterogeneous T Helper Cell Subsets’. *Immunity* 8 (3): 275–83. https://doi.org/10.1016/s1074-7613(00)80533-6.

Ovcaricek, Tanja, Snjezana Grazio Frkovic, Erika Matos, Barbara Mozina, and Simona Borstnar. 2011. ‘Triple Negative Breast Cancer - Prognostic Factors and Survival’. *Radiology and Oncology* 45 (1): 46–52. https://doi.org/10.2478/v10019-010-0054-4.

Onizuka S, Tawara I, Shimizu J, et al. (1999) Tumor rejection by in vivo administration

of anti- CD25 (interleukin-2 receptor alpha) monoclonal antibody. Cancer Res 59:3128-33.

Ortega-Olvera, Carolina, Alfredo Ulloa-Aguirre, Angélica Ángeles-Llerenas, Fernando Enrique Mainero-Ratchelous, Claudia Elena González-Acevedo, Ma de Lourdes Hernández-Blanco, Elad Ziv, Larissa Avilés-Santa, Edelmiro Pérez-Rodríguez, and Gabriela Torres-Mejía. 2018. 'Thyroid Hormones and Breast Cancer Association According to Menopausal Status and Body Mass Index'. *Breast Cancer Research: BCR* 20 (1): 94. https://doi.org/10.1186/s13058-018-1017-8.

Panno, M. L., M. Salerno, V. Pezzi, D. Sisci, M. Maggiolini, L. Mauro, E. G. Morrone, and S. Andò. 1996. 'Effect of Oestradiol and Insulin on the Proliferative Pattern and on Oestrogen and Progesterone Receptor Contents in MCF-7 Cells'. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 122 (12): 745–49. https://doi.org/10.1007/BF01209122.

Parada-Huerta, E., Tp Alvarez-Dominguez, R. Uribe-Escamilla, Jf Rodriguez-Joya, Ja Diaz Ponce-Medrano, S. Padron-Lucio, A. Alfaro-Rodriguez, and C. Bandala. 2016. 'Metastasis Risk Reduction Related with Beta-Blocker Treatment in Mexican Women with Breast Cancer'. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP* 17 (6): 2953–57.Pereira, Ana, Maria Luisa Garmendia, Maria Elena Alvarado, and Cecilia Albala. 2012. 'Hypertension and the Risk of Breast Cancer in Chilean Women: A Case-Control Study'. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP* 13 (11): 5829–34. https://doi.org/10.7314/apjcp.2012.13.11.5829.

Pinto, Marta, Paula Soares, and Domenico Ribatti. 2011. 'Thyroid Hormone as a Regulator of Tumor Induced Angiogenesis'. *Cancer Letters* 301 (2): 119–26. https://doi.org/10.1016/j.canlet.2010.11.011.

Pk, Siiteri. 1987. 'Adipose Tissue as a Source of Hormones'. *The American Journal of Clinical Nutrition* 45 (1 Suppl). https://doi.org/10.1093/ajcn/45.1.277.

Reinehr, Thomas. 2010. 'Obesity and Thyroid Function'. *Molecular and Cellular Endocrinology* 316 (2): 165–71. https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.06.005.

Richardson, Lisa C., and Lori A. Pollack. 2005. 'Therapy Insight: Influence of Type 2 Diabetes on the Development, Treatment and Outcomes of Cancer'. *Nature Clinical Practice. Oncology* 2 (1): 48–53. https://doi.org/10.1038/ncponc0062.

Penault-Llorca, Frédérique. 2014a. « Évolution de la classification des cancers du sein ». Biologie Aujourd'hui 208 (4): 251-59. https://doi.org/10.1051/jbio/2014028.

Padua, D. & Massagué, J. Roles of TGFbeta in metastasis. Cell Res. 19, 89Ŕ102 (2009).

2014b. « Évolution de la classification des cancers du sein ». Biologie Aujourd'hui 208 (4): 251-59. https://doi.org/10.1051/jbio/2014028.

Papaioannou, Anaxagoras N. 1974. *The Etiology of Human Breast Cancer: Endocrine, Genetic, Viral, Immunologic and Other Considerations*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-65841-9.

Park, Y. H., S. J. Lee, E. Y. Cho, Y. La Choi, J. E. Lee, S. J. Nam, J.-H. Yang, et al. 2011. 'Clinical Relevance of

TNM Staging System According to Breast Cancer Subtypes'. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 22 (7): 1554–60. https://doi.org/10.1093/annonc/mdq617.

Parkin, D. Max, Freddie Bray, J. Ferlay, and Paola Pisani. 2005. 'Global Cancer Statistics, 2002'. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 55 (2): 74–108. https://doi.org/10.3322/canjclin.55.2.74.

Penault-Llorca, Frédérique. 2014a. 'Évolution de La Classification Des Cancers Du Sein'. *Biologie Aujourd'hui* 208 (4): 251–59. https://doi.org/10.1051/jbio/2014028.

. 2014b. 'Évolution de La Classification Des Cancers Du Sein'. *Biologie Aujourd'hui* 208 (4): 251–59. https://doi.org/10.1051/jbio/2014028.

Perou, Charles M., Therese Sørlie, Michael B. Eisen, Matt van de Rijn, Stefanie S. Jeffrey, Christian A. Rees, Jonathan R. Pollack, et al. 2000. 'Molecular Portraits of Human Breast Tumours'. *Nature* 406 (6797): 747–52. https://doi.org/10.1038/35021093.

Petrisek, Ann, Susan Campbell, and Linda Laliberte. 2000. 'Family History of Breast Cancer. Impact on the Disease Experience'. *Cancer Practice* 8 (3): 135–42. https://doi.org/10.1046/j.1523- 5394.2000.83007.x.

Petrucelli, Nancie, Mary B. Daly, and Tuya Pal. 1993. 'BRCA1- and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer'. In *GeneReviews®*, edited by Margaret P. Adam, Ghayda M. Mirzaa, Roberta A. Pagon, Stephanie E. Wallace, Lora JH Bean, Karen W.

Gripp, and Anne Amemiya. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247/.

Pfeiffer, Ruth M., Yenny Webb-Vargas, William Wheeler, and Mitchell H. Gail. 2018. 'Proportion of U.S. Trends in Breast Cancer Incidence Attributable to Long-Term Changes in Risk Factor Distributions'. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 27 (10): 1214–22. https://doi.org/10.1158/1055- 9965.EPI-18-0098.

Pike, Malcolm C., Celeste Leigh Pearce, and Anna H. Wu. 2004. 'Prevention of Cancers of the Breast, Endometrium and Ovary'. *Oncogene* 23 (38): 6379–91. https://doi.org/10.1038/sj.onc.1207899.

Radosevic-Robin, Nina. 2016. 'Classification Histomoléculaire Des Cancers Du Sein Triple-Négatifs : Leçons Tirées de l'hétérogénéité (Correspondances En Onco-Théranostic, Edimark, France 2015)', January.

Rhiem, Kerstin, Hans-Joachim Bücker-Nott, Martin Hellmich, Holger Fischer, Beyhan Ataseven, Christine Dittmer-Grabowski, Kunibert Latos, et al. 2019. 'Benchmarking of a Checklist for the Identification of Familial Risk for Breast and Ovarian Cancers in a Prospective Cohort'. *The Breast Journal* 25 (3): 455–60. https://doi.org/10.1111/tbj.13257.

Rodgers, Kathryn M., Julia O. Udesky, Ruthann A. Rudel, and Julia Green Brody. 2018. 'Environmental Chemicals and Breast Cancer: An Updated Review of Epidemiological Literature Informed by Biological Mechanisms'. *Environmental Research* 160 (January): 152–82. https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.08.045.

Rojas, Kristin, and Ashley Stuckey. 2016. 'Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors'. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 59 (4): 651–72. https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000239.

Ross, Ronald K., Annlia Paganini-Hill, Vibeke R. Gerkins, Thomas M. Mack, Robert Pfeffer, Mary Arthur, and Brian E. Henderson. 1980. 'A Case-Control Study of Menopausal Estrogen Therapy and Breast Cancer'. *JAMA* 243 (16): 1635–39. https://doi.org/10.1001/jama.1980.03300420019018.

. Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, Lee AH, Robertson JF, Ellis IO. Prognostic

markers in triple-negative breast cancer. Cancer. 2007; 109(1):25-32.

Rygiel, T. P., Stolte, E. H., de Ruiter, T., van de Weijer, M. L. & Meyaard, L. Tumor-expressed collagens can modulate immune cell function through the inhibitory collagen receptor LAIR-1. Mol. Immunol. 49, 402Ŕ6 (2011).

Riker A, Cormier J, Panelli M, et al. (1999) Immune selection after antigen-specific immunotherapy of melanoma. Surgery 126.

Ronchetti S, Zollo O, Bruscoli S, et al. (2004) GITR, a member of the TNF receptor superfamily, is costimulatory to mouse T lymphocyte subpopulations. Eur J Immunol 34: 613-22.

Rose, David P., and Linda Vona-Davis. 2012. 'The Cellular and Molecular Mechanisms by Which Insulin Influences Breast Cancer Risk and Progression'. *Endocrine-Related Cancer* 19 (6): R225-241. https://doi.org/10.1530/ERC-12-0203.

Railo, Mikael, Johan Lundin, Caj Haglund, Karl von Smitten, and Stig Nordling. 2007. 'Ki-67, P53, ER Receptors, Ploidy and S Phase as Long-Term Prognostic Factors in T1 Node-Negative Breast Cancer'. *Tumour Biology: The Journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine* 28 (1): 45–51. https://doi.org/10.1159/000097702.

Scholzen, T., and J. Gerdes. 2000. 'The Ki-67 Protein: From the Known and the Unknown'. *Journal of Cellular Physiology* 182 (3): 311–22. https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4652(200003)182:3<311::AID-JCP1>3.0.CO;2-9.

Sotiriou, Christos, Pratyaksha Wirapati, Sherene Loi, Adrian Harris, Steve Fox, Johanna Smeds, Hans Nordgren, et al. 2006. 'Gene Expression Profiling in Breast Cancer: Understanding the Molecular Basis of Histologic Grade to Improve Prognosis'. *Journal of the National Cancer Institute* 98 (4): 262–72. https://doi.org/10.1093/jnci/djj052.

Strand, Carina, Martin Bak, Signe Borgquist, Gunilla Chebil, Anna-Karin Falck, Marie-Louise Fjällskog, Dorthe Grabau, et al. 2013. 'The Combination of Ki67, Histological Grade and Estrogen Receptor Status Identifies a Low-Risk Group among 1,854 Chemo-Naïve Women with N0/N1 Primary Breast Cancer'. *SpringerPlus* 2 (1): 111. https://doi.org/10.1186/2193-1801-2-111.

V Railo, Mikael, Johan Lundin, Caj Haglund, Karl von Smitten, and Stig Nordling. 2007. 'Ki-67, P53, ER Receptors, Ploidy and S Phase as Long-Term Prognostic Factors in T1 Node-Negative Breast Cancer'. *Tumour Biology: The Journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine* 28 (1): 45–51. https://doi.org/10.1159/000097702.

Scholzen, T., and J. Gerdes. 2000. 'The Ki-67 Protein: From the Known and the Unknown'. *Journal of Cellular Physiology* 182 (3): 311–22. https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4652(200003)182:3<311::AID-JCP1>3.0.CO;2-9.

Sotiriou, Christos, Pratyaksha Wirapati, Sherene Loi, Adrian Harris, Steve Fox, Johanna Smeds, Hans Nordgren, et al. 2006. 'Gene Expression Profiling in Breast Cancer: Understanding the Molecular Basis of Histologic Grade to Improve Prognosis'. *Journal of the National Cancer Institute* 98 (4): 262–72. https://doi.org/10.1093/jnci/djj052.

Strand, Carina, Martin Bak, Signe Borgquist, Gunilla Chebil, Anna-Karin Falck, Marie-Louise Fjällskog, Dorthe Grabau, et al. 2013. 'The Combination of Ki67, Histological Grade and Estrogen Receptor Status Identifies a Low-Risk Group among 1,854 Chemo-Naïve Women with N0/N1 Primary Breast Cancer'. *SpringerPlus* 2 (1): 111. https://doi.org/10.1186/2193-1801-2-111.

S, Longhi, and Radetti G. 2012. 'Thyroid Function and Obesity'. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology* 4 (4). https://doi.org/10.4274/jcrpe.856.

Simon, D. 2009. 'Diabète et cancer: Diabetes mellitus and cancer'. *Médecine des Maladies Métaboliques* 3 (3): 320–27. https://doi.org/10.1016/S1957-2557(09)74762-5.

Soler, Maria, Liliane Chatenoud, Eva Negri, Fabio Parazzini, Silvia Franceschi, and Carlo La Vecchia. 1999. 'Hypertension and Hormone-Related Neoplasms in Women'. *Hypertension* 34 (2): 320–25. https://doi.org/10.1161/01.HYP.34.2.320.

Sancho-Garnier, Hélène, and Marc Colonna. n.d. 'Épidémiologie des cancers du sein', 23.

———. n.d. 'Épidémiologie des cancers du sein', 23.

Schleinitz, N., É. Vivier, and F. Vély. 1999. 'Les cellules NK'. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, Journées Nationales de la Société Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique, 39 (4): 227–36. https://doi.org/10.1016/S0335-7457(99)80046-X.

Seiffert, Katharina, Kathrin Thoene, Christine Zu Eulenburg, Sabine Behrens, Barbara Schmalfeldt, Heiko Becher, Jenny Chang-Claude, and Isabell Witzel. 2021. 'The Effect of Family History on Screening Procedures and Prognosis in Breast Cancer Patients - Results of a Large Population-Based Case- Control Study'. *Breast (Edinburgh, Scotland)* 55 (February): 98–104. https://doi.org/10.1016/j.breast.2020.12.008

Semba, K., N. Kamata, K. Toyoshima, and T. Yamamoto. 1985. 'A V-ErbB-Related Protooncogene, c-ErbB- 2, Is Distinct from the c-ErbB-1/Epidermal Growth Factor-Receptor Gene and Is Amplified in a Human Salivary Gland Adenocarcinoma'. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 82 (19): 6497–6501. https://doi.org/10.1073/pnas.82.19.6497.

'Service Central d'Authentification (CAS) – Université Lyon 1'. n.d. Accessed 13 June 2022. https://cas.univ- lyon1.fr/cas/login.

Shaikh, Khalid, Sabitha Krishnan, et Rohit M. Thanki. 2021. Artificial Intelligence in Breast Cancer Early Detection and Diagnosis. Cham: Springer.

Singh, Inderbir, Neelam Vasudeva, et Sabita Mishra. 2014. Inderbir Singh's Textbook of Human Histology: With Colour Atlas and Practical Guide. Seventh edition. New Delhi Philadelphia: Jaypee, The Health Sciences Publishers.

Shaikh, Khalid, Sabitha Krishnan, et Rohit M. Thanki. 2021. Artificial Intelligence in Breast Cancer Early Detection and Diagnosis. Cham: Springer.

Stark A, Kleer CG, Martin I, Awuah B, Nsiah-Asare A, Takyi V, Braman M, Quayson SE, Zarbo R, Wicha M, Newman.African ancestry and higher prevalence of triple-negative breast cancer: findings from an international study. Cancer.2010; 116(21):4926-32.

Sica A, Allavena P, Mantovani A. Cancer related infl ammation: the macrophage connection.

Cancer Lett 2008;267:204-15.Terabe M, Berzofsky JA. Immunoregulatory T cells in

tumorimmunity. Curr Opin Immunol 2004;16:157-62.

Slamon, D. J., G. M. Clark, S. G. Wong, W. J. Levin, A. Ullrich, and W. L. McGuire. 1987. 'Human Breast Cancer: Correlation of Relapse and Survival with Amplification of the HER-2/Neu Oncogene'.

Science (New York, N.Y.) 235 (4785): 177–82. https://doi.org/10.1126/science.3798106.

Stacoffe, Marion, Flavie Arbion, Hélène Végas, Lobdna Ouldamer, Mathilde Cancel, Armelle Vinceneux, Bérengère Narciso, et al. 2017. '"Triple-Negative" Breast Cancer: Deconstructing a Pseudo Entity'. *Innovations & Thérapeutiques En Oncologie* 3 (5): 243–56. https://doi.org/10.1684/ito.2017.0097.

'Stat Bite: Probability of Developing Invasive Cancers Over Selected Ages, 2000–2002'. 2006. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 98 (12): 805. https://doi.org/10.1093/jnci/djj275.

Straif, Kurt, Robert Baan, Yann Grosse, Béatrice Secretan, Fatiha El Ghissassi, Véronique Bouvard, Andrea Altieri, Lamia Benbrahim-Tallaa, Vincent Cogliano, and WHO International Agency For Research on Cancer Monograph Working Group. 2007. 'Carcinogenicity of Shift-Work, Painting, and Fire- Fighting'. *The Lancet. Oncology* 8 (12): 1065–66. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(07)70373-X.

Tariq, Khurram, Arezo Farhangi, and Fauzia Rana. 2014. 'TNBC vs Non-TNBC: A Retrospective Review of Differences in Mean Age, Family History, Smoking History, and Stage at Diagnosis'. *Clinical Advances in Hematology & Oncology: H&O* 12 (6): 377–81.

Terry, Mary Beth, Theresa H. M. Keegan, Lauren C. Houghton, Mandy Goldberg, Irene L. Andrulis, Mary B. Daly, Saundra S. Buys, et al. 2017. 'Pubertal Development in Girls by Breast Cancer Family History: The LEGACY Girls Cohort'. *Breast Cancer Research* 19 (1): 69. https://doi.org/10.1186/s13058-017- 0849-y.

'TNBC vs Non-TNBC: A Retrospective Review of Differences in Mean Age, Family History, Smoking History, and Stage at Diagnosis – Hematology & Oncology'. n.d. Accessed 12 June 2022. https://www.hematologyandoncology.net, https://www.hematologyandoncology.net/archives/june- 2014/tnbc-vs-non-tnbc-a-

retrospective-review-of-differences-in-mean-age-family-history-smoking- history-and-stage-at-diagnosis/.

Togo, A., A. Traoré, C. Traoré, B. T. Dembélé, L. Kanté, I. Diakité, A. Maïga, S. O. Traoré, A. C. Coulibaly, and G. Diallo. 2010. 'Cancer du sein dans deux centres hospitaliers de Bamako (Mali): aspects diagnostiques et thérapeutiques'. *Journal Africain du Cancer / African Journal of Cancer* 2 (2): 88– 91. https://doi.org/10.1007/s12558-010-0060-x.

Tortora, Gerard J, and Bryan Derrickson. 2017. *Manuel d'anatomie et de physiologie humaines*. Louvain-La- Neuve (Belgique): De Boeck sup??rieur.

Tang, Heng-Yuan, Hung-Yun Lin, Shenli Zhang, Faith B. Davis, and Paul J. Davis. 2004. 'Thyroid Hormone Causes Mitogen-Activated Protein Kinase-Dependent Phosphorylation of the Nuclear Estrogen Receptor'. *Endocrinology* 145 (7): 3265–72. https://doi.org/10.1210/en.2004-0308.

Tran, Thi-Van-Trinh, Cari M. Kitahara, Florent de Vathaire, Marie-Christine Boutron-Ruault, and Neige Journy. 2020. 'Thyroid Dysfunction and Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-Analysis'. *Endocrine-Related Cancer* 27 (4): 245–59. https://doi.org/10.1530/ERC-19-0417.

Tran, Thi-Van-Trinh, Camille Maringe, Sara Benitez Majano, Bernard Rachet, Marie-Christine Boutron-Ruault, and Neige Journy. 2021. 'Thyroid Dysfunction and Breast Cancer Risk among Women in the UK Biobank Cohort'. *Cancer Medicine* 10 (13): 4604–14. https://doi.org/10.1002/cam4.3978.

Tsui, Ke-Hung, Wen-Chi Hsieh, Mei-Hsien Lin, Phei-Lang Chang, and Horng-Heng Juang. 2008. 'Triiodothyronine Modulates Cell Proliferation of Human Prostatic Carcinoma Cells by Downregulation of the B-Cell Translocation Gene 2'. *The Prostate* 68 (6): 610–19. https://doi.org/10.1002/pros.20725.

Urru, Silvana Anna Maria, Silvano Gallus, Cristina Bosetti, Tiziana Moi, Ricardo Medda, Elisabetta Sollai, Alma Murgia, et al. 2018. 'Clinical and Pathological Factors Influencing Survival in a Large Cohort of Triple-Negative Breast Cancer Patients'. *BMC Cancer* 18 (1): 56. https://doi.org/10.1186/s12885- 017-3969-y.

Vasudeva, Neelam, Sabita Mishra, and Inderbir Singh. 2014. *Inderbir Singh's Textbook of Human Histology*.

Venkitaraman, Ashok R. 2002. 'Cancer Susceptibility and the Functions of BRCA1 and BRCA2'. *Cell* 108 (2): 171–82. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(02)00615-3.

Vasseur, F., M. -C. Baranzelli, C. Fournier, and J. Bonneterre. 2013. 'Ki67 chez les patientes jeunes présentant un cancer du sein'. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 41 (1): 16–19. https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2012.11.005

Veronesi, Umberto, Stefano Zurrida, Giuseppe Viale, Viviana Galimberti, Paolo Arnone, and Franco Nolè.

2009. 'Rethinking TNM: A Breast Cancer Classification to Guide to Treatment and Facilitate Research'. *The Breast Journal* 15 (3): 291–95. https://doi.org/10.1111/j.1524-4741.2009.00719.x.

Vialleton, Louis. 1911. *Eléments de morphologie des vertébrés: Anatomie et embryologie comparées, paléontologie, et classification*. O. Doin et fils.

Vincent, Julie. 2013. 'Rôles des cellules myéloïdes suppressives et des infiltrats immunitaires dans le cancer'.

Phdthesis, Université de Bourgogne. https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00967901.

Vincent-Salomon, A. 2013. 'Classification morphologique des carcinomes mammaires de type rare', 7.

Vincent-Salomon, A., G. Macgrogan, E. Charaffe-Jauffret, J. Jacquemier, and L. Arnould. 2010.

'[Identification of basal-like carcinomas in clinical practice: "triple zero/BRCA1-like" carcinomas]'.

Bulletin Du Cancer 97 (3): 357–63. https://doi.org/10.1684/bdc.2010.1062.

Vos, Janet R., Jan C. Oosterwijk, Cora M. Aalfs, Matti A. Rookus, Muriel A. Adank, Annemarie H. van der Hout, Christi J. van Asperen, et al. 2016. 'Bias Explains Most of the Parent-of-Origin Effect on Breast Cancer Risk in BRCA1/2 Mutation Carriers'. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 25 (8): 1251–58. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-0182.

. Vitale, M., Cantoni, C., Pietra, G., Mingari, M. C. & Moretta, L. Effect of tumor cells and tumor microenvironment on NK-cell function. Eur. J. Immunol. 44, 1582Ŕ92 (2014).

Vries TJ, Fourkour A, Wobbes T, et al. (1997) Heterogeneous expression of immunotherapy candidate proteins gp100, MART-1, and tyrosinase in human melanoma cell lines and in human melanocytic.

Waugh, Anne, et Allison Grant Ross, Janet S. 2010. Ross and Wilson Anatomy and Physiology in Health and Illness. Edinburgh; New York: Churchill Livingstone. http://site.ebrary.com/id/10511716.

Wiesmann, U. N., S. DiDonato, et N. N. Herschkowitz. 1975. « Effect of Chloroquine on Cultured Fibroblasts: Release of Lysosomal Hydrolases and Inhibition of Their Uptake ». Biochemical and Biophysical Research Communications 66 (4): 1338-43. https://doi.org/10.1016/0006- 291x(75)90506-9.

Winchester, David J., et David P. Winchester. 2000. Breast cancer. Atlas of clinical oncology.

Hamilton: B.C. Decker.

Whiteside, T. L. The role of death receptor ligands in shaping tumor microenvironment. Immunol.

Invest. 36, 25Ŕ46 (2007).

Waugh, Anne, and Allison Grant. 2018. *Ross & Wilson Anatomy and Physiology in Health and Illness.*

Elsevier Health Sciences.

Wheater, Paul R., Geraldine O'Dowd, Phillip Woodford, and Barbara Young. 2014. *Wheater's Functional Histology: A Text and Colour Atlas.* 6. ed., Internat. ed., Repr. 4190 Study Smart with Student Consult. Philadelphia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone.

Wiesmann, U. N., S. DiDonato, and N. N. Herschkowitz. 1975. 'Effect of Chloroquine on Cultured Fibroblasts: Release of Lysosomal Hydrolases and Inhibition of Their Uptake'. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 66 (4): 1338–43. https://doi.org/10.1016/0006- 291x(75)90506-9.

Winchester, David J., and David P. Winchester. 2000a. *Breast Cancer*. Atlas of Clinical Oncology. Hamilton:

B.C. Decker.———. 2000b. *Breast Cancer*. Atlas of Clinical Oncology. Hamilton: B.C. Decker.

Wong, Irene O. L., Benjamin J. Cowling, Catherine Mary Schooling, and Gabriel M. Leung. 2007. 'Age- Period-Cohort Projections of Breast Cancer Incidence in a Rapidly Transitioning Chinese Population'. *International Journal of Cancer* 121 (7): 1556–63. https://doi.org/10.1002/ijc.22731.

Wolf, Ido, Siegal Sadetzki, Iris Gluck, Bernice Oberman, Merav Ben-David, Moshe Zvi Papa, Raphael Catane, and Bella Kaufman. 2006. 'Association between Diabetes Mellitus and Adverse Characteristics of Breast Cancer at Presentation'. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 42 (8): 1077–82. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2006.01.027.

Young, Barbara, Geraldine O'Dowd, et Phillip Woodford. 2014. Wheater's functional histology: a text and colour atlas. Sixth edition. Philadelphia, PA: Churchill Livingston/Elsevier.

Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. Lancet Oncol. 2010; 11:174–83.

Yerushalmi, Rinat, Ryan Woods, Peter M. Ravdin, Malcolm M. Hayes, and Karen A. Gelmon. 2010. 'Ki67 in Breast Cancer: Prognostic and Predictive Potential'. *The Lancet. Oncology* 11 (2): 174–83. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70262-1.

Yang, Xiaohong R., Jenny Chang-Claude, Ellen L. Goode, Fergus J. Couch, Heli Nevanlinna, Roger L. Milne, Mia Gaudet, et al. 2011. 'Associations of Breast Cancer Risk Factors with Tumor Subtypes: A Pooled Analysis from the Breast Cancer Association Consortium Studies'. *Journal of the National Cancer Institute* 103 (3): 250–63. https://doi.org/10.1093/jnci/djq526.

Yeh, Hsin-Chieh, Elizabeth A. Platz, Nae-Yuh Wang, Kala Visvanathan, Kathy J. Helzlsouer, and Frederick L. Brancati. 2011. 'A Prospective Study of the Associations Between Treated Diabetes and Cancer Outcomes'. *Diabetes Care* 35 (1): 113–18.

https://doi.org/10.2337/dc11-0255.

Zhu, Jinfang, and William E. Paul. 2010. 'Heterogeneity and Plasticity of T Helper Cells'. *Cell Research* 20 (1): 4–12. https://doi.org/10.1038/cr.2009.138.