République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université des Sciences et de la Technologie Dr. Yahia Farés De Médéa

Faculté des Sciences de nature et de la vie



Mémoire

Présenté pour obtenir le diplôme de **Master**

En science de la nature et de la vie

Spécialité : Immunologie et maladies infectieuses

Par :

MELLE. ACHOURI ANFEL

Thème :

Enquête épidémiologique sur le cancer du sein triple négatif

Soutenue devant le jury composé de :

Membre de jury	Grade	Etablissement	
Dr GASMI .S	Docteur	Université Yahia Farès de MEDEA	Président
M BAHRIA.K	Doctorante	Université Yahia Farès de MEDEA	Examinatrice
PR KOUCHKAR.A	Professeur	Université Yahia Farès de MEDEA	Encadreur
PR BENACHOUR	Professeur	Université Yahia Farès de MEDEA	Co-Encadreur

Année universitaire

2022/2023

REMERCIEMENT

Nous remercions Allah, le tout puissant pour sa bonté, pour sa miséricorde et pour sa clémence et de nous avoir donné la force et la volonté d'entamer et de terminer ce travail.

La première personne que nous tenons à remercier est notre promotrice ***Professeur Amel KOUCHKAR,*** *pour l'orientation, la confiance, la patience qui a constitué un apport considérable sans lequel ce travail n'aurait pas pu être mené au bon port.*

Nos remerciements s'étendent également à notre Co promotrice Madame ***Bouguedra Amira*** *, qui nous a fait confiance de diriger ce travail. Sa gentillesse, sa modestie, le chemin fut long et difficile mais votre présence à notre cotés a rendu les choses bien plus douces.*

Merci aux notre présidents de jury, ***Guasmi Sara*** *qui nous a ouvrir les portes, nous a orienté, aidé et conseillé. Sa rigueur scientifique, sa disponibilité et ses qualités humaines ont profondément touchée.*

Merci à notre examinatrice, ***Bahria karima*** *pour nous avoir acceptés de juger ce travail, merci pour vos remarques et commentaires et pour l'échange constructif que nous avons eu lors de notre soutenance.*

Nous tenons à exprimer nos respectueuses gratitudes et nos reconnaissances à toute l'équipe de CPMC d'Alger

Enfin, nous remercions à tous ceux et celles qui nous ont aidés de près ou de loin, qu'ils trouvent ici toute notre sympathie et notre profonde gratitude.

Dédicace

Grâce à ALLAH le tout-puissant, et son aide, qui m'a tracé le chemin de ma vie et qui l'a décrété pour moi, j'ai pu réaliser ce modeste travail que je dédie…

A mon père, *mon plus haut exemple et mon modèle de persévérance pour aller toujours de l'avant et ne jamais baisser les bras. Pour son enseignement continu à*

m'inculquer les vraies valeurs de la vie et pour ses précieux conseils. J'espère que ce

*mémoire sera à la hauteur de tes attentes et qu'il soit l'accomplissement de tous tes efforts***.**

Je vous promets que je serai ce que vous voulez que je
sois, je vous honorerai toute la vie et que vous serez toujours fière de votre fille Inchaallah.

A ma mére, que dieu te fasse miséricorde est te mettre en paix,j'espère que tu sois fière de moi, maman tu me manques beaucoup

A ma belle-mère, merci pour le soutien moral tout au long de mes études

A mes chers frères, *ZINE EDDINE et AMINE et* ***mes chères sœurs****, ASMA et RAHMA, LINA.* Merci d'être toujours à côté de moi par votre encouragement et votre amour infini, *Je vous souhaite beaucoup de réussite dans tout ce que vous allez entreprendre. Je vous aime très fort*

A la mémoire de mon grand-père, *j'aurais aimé que vous soyez présent dans ce jour avec moi pour partager ensemble ce bonheur. Je vous souhaite qu'Allah vous*

accueille dans son vaste paradis.

À toutes nos chères amies*, mais en particulier les magnifiques*

HAYAT, NOUR *et* ***ANFEL***

Merci pour votre patience et vos grands efforts, merci de tous les moments inoubliable, qu'Allah vous protège ainsi que vos familles, éclaire votre chemin et réalise tous vos rêves**.**

À tous les amis *de la promotion du Master 2 Immunologie et maladies infectieuses " 2022-2023 "*



ANFEL...

On dédie

Ce travail à toutes

Les femmes qui

Combattent le

Cancer du sein

TRIPLE NEGATIF



Résumé

Le cancer du sein triple négatif (CSTN) est un sous-type particulièrement agressif de cancer du sein. Il constitue un groupe hétérogène caractérisé par l'absence d'expression des récepteurs hormonaux aux œstrogènes et à la progestérone et l'absence de surexpression du facteur de croissance HER-2 et il n'est pas éligible aux traitements hormonaux ciblant ces trois types de marqueurs. La seule stratégie systémique validée est la chimiothérapie classique, pour cela, des recherches ont été réalisées sur de nouvelles thérapies ciblées et agents immuno-thérapeutiques et ont montré des résultats prometteurs.

L'objectif principal de cette étude est d'apprécier l'incidence du cancer du sein triple négatif dans la population algérienne au niveau de service d'anatomo-pathologie du centre Pierre et Marie Curie, à l'aide une étude rétrospective.

Notre travail consistera en une étude épidémiologie des années 2019-2020 -2021, inclus, les dossiers de 1167 femmes atteintes de cancer du sein étaient exploitables. Parmi les patientes, 232 femmes étaient atteintes de cancer du sein triple négatif avec incidence de 19.88% du cancer du sein. Sur le plan épidémio-clinique : on a noté un pic de fréquence entre 40 et 49 ans, et avec un âge médiane de 50 ans. Sur le plan anatomo-pathologique:le carcinome canalaire infiltrant est le type le plus prédominant représentant 82.33 % des cas avec un stade TNM 2 élevée (42.21%). Les grades histopronostiques II et III représente chacun 39.22% et 57.33% des cas.

Le cancer du sein reste, malgré les progrès des traitements et l'apparition des thérapies ciblées, la première cause de mortalité chez la femme. Les classifications cliniques et histologiques actuelles ne permettent pas d'établir totalement les paramètres pronostiques et prédictifs de réponse aux traitements

Le phénotype TNBC devrait être considéré comme un critère important, pour les tests génétiques et le conseil génétique chez les femmes algériennes diagnostiquées avec un cancer du sein à un jeune âge.

Mots - clés : Cancer du sein ; triple négatif ; étude rétrospective ; immunothérapie.

Abstract

Triple negative breast cancer (TNBC) is a particularly aggressive subtype of breast cancer. It constitutes a heterogeneous group characterized by the absence of expression of the hormonal receptors for estrogen and progesterone and the absence of overexpression of the growth factor HER-2 and it is not eligible for hormonal treatments targeting these three types of markers. The only validated systemic strategy is classical chemotherapy, for this research has been carried out on new targeted therapies and immunotherapeutic agents and has shown promising results. The main objective of this study is to assess the incidence of triple negative breast cancer in the Algerian population at the anatomo-pathology department of the Pierre and Marie Curie center, using a retrospective study.

Our work will consist of an epidemiological study of the years 2019-2020-2021, inclusive, the records of 1167 women with breast cancer were usable. Among the patients, 232 women had triple negative breast cancer with an incidence of 19.88% of breast cancer. On the epidemioclinical level: a peak in frequency was noted between 40 and 49 years, and with a median age of 50 years. On the anatomo-pathological level: infiltrating ductal carcinoma is the most predominant type representing 82.33% of cases with a high TNM stage 2 (42.21%). Histoprognostic grades II and III each represent 39.22% and 57.33% of cases. Breast cancer remains, despite advances in treatment and the emergence of targeted therapies, the leading cause of death in women. Current clinical and histological classifications do not fully establish the prognostic and predictive parameters of response to treatments. The TNBC phenotype should be considered as an important criterion for genetic testing and genetic counseling in Algerian women diagnosed with breast cancer at a young age.

Keywords: breast cancer; triple negative; retrospective study; immunotherapy.

ملخص

سرطان الثدي الثلاثي السلبي (TNBC) هو نوع فرعي عدواني بشكل خاص من سرطان الثدي. تشكل مجموعة غير متجانسة تتميز بغياب التعبير عن المستقبلات الهرمونية للإستروجين والبروجسترون وغياب الإفراط في التعبير عن عامل النمو HER-2 وهي غير مؤهلة للعلاجات الهرمونية التي تستهدف هذه الأنواع الثلاثة من الواسمات. الإستراتيجية النظامية الوحيدة التي تم التحقق من صحتها هي العلاج الكيميائي الكلاسيكي ، حيث تم إجراء هذا البحث على علاجات مستهدفة جديدة وعوامل العلاج المناعي وأظهر نتائج واعدة.

الهدف الرئيسي من هذه الدراسة هو تقييم معدل الإصابة بسرطان الثدي السلبي الثلاثي بين السكان الجزائريين في قسم علم الأمراض التشريحي في مركز بيير وماري كوري ، باستخدام دراسة بأثر رجعي.

سيتكون عملنا من دراسة وبائية للأعوام 2019-2020-2021 ، شاملة ، سجلات 1167 امرأة مصابة بسرطان الثدي كانت قابلة للاستخدام. ومن بين المرضى ، كان هناك 232 امرأة مصابة بسرطان الثدي السلبي الثلاثي بنسبة الإصابة بسرطان الثدي بنسبة 19.88٪. على المستوى السريري الوبائي: لوحظت ذروة في التكرار بين 40 و 49 سنة ، بمتوسط عمر 50 سنة. على المستوى التشريحي المرضي: سرطان الأقنية التسلل هو النوع الأكثر انتشارًا ويمثل 82.33٪ من الحالات ذات المرحلة الثانية من TNM المرتفعة (42.21٪). يمثل كل من الصفين الثاني والثالث التشريح النسيجي 39.22٪ و 57.33٪ من الحالات.

لا يزال سرطان الثدي ، على الرغم من التقدم في العلاج وظهور العلاجات المستهدفة ، السبب الرئيسي للوفاة لدى النساء. لا تؤسس التصنيفات السريرية والنسيجية الحالية بشكل كامل المعلمات الإنذارية والتنبؤية للاستجابة للعلاجات.

يجب اعتبار النمط الظاهري لـ TNBC كمعيار مهم للاختبار الجيني والاستشارة الوراثية في الجزائريات المصابات بسرطان الثدي في سن مبكرة.

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي؛ ثلاثي سلبي دراسة مرجعية؛ العلاج المناع

Liste des abreviations

AJCC : American Joint Committee on Cancer

AKT : Protéine kinase B

BL: Basal

BRCA1/ BRCA2 : Breast Cancer ½

CK : cytokératines

CLTA-4: cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4.

CK5/6: cytokératines5/6.

CO : Contraceptifs oraux

FAC : Cancer Associated Fibroblasts

FOXA1 : Forkhead box protein M1

GATA : Trans-acting T-cell-specific transcription factor

HER2 : Human Epithelial growth factor Receptor

IGF : insulin growth factor

IHC : immunohistochimie.

PDGF: Platelet-DerivedGrowth Factor.

PD1: Program death-1.

PDL-1: Program death ligand1.

PDL2: Program Death Ligand 2.

PTEN: Phosphatase and TENsin homolog.

PI3K: phosphatidylinositol-3-phosphate .

Ki-67 : Index de prolifération mitotique

Ki-67 : Index de prolifération mitotique

OMS : organisation mondial de santé.

FOX01:Forkhead box protein M1

P53 : Cellular tumor antigen

PI3K : phosphoinositide 3-kinase

PTEN: Phosphate and tensin homologue

RP : Récepteur de la progestérone

SBR : Scarff Bloom et Richardson

TEM : épithéliale-mésenchymateuse

THS : Traitement hormonal substitutif

THS : Traitement hormonal substitutif

TNBC :Triple négative breast cancer

TNM :Tumor Node Metastasis

UICC : Union Internationale Contre le Cancer

UTDL : unité terminale ductulo-lobulaire

VEGF: Vascular Endothelium Growth Factor.

WHI : Women Health Initiative

Liste des tableaux

Tableau01 : Tendance de l'incidence brute des cinq premiers cancers chez la femme Alger – 2015 – 2019…….....10

Tableau 02 : les gènes associés au développement du cancer du sein…….....…..…13

Tableau 03 : Classification moléculaire des cancers du sein.....24

Tableau04 : Les données épidémiologiques de 232 patients atteints du cancer du sein triple négatif traités au niveau du service d'anatomo-pathologie du centre Pierre et Marie Curie d'Alger (CPMC)……..……..…...42

Liste des Figures

Figure 01 : Anatomie externe de la glande mammaire.....3
Figure 02 : Configuration interne du sein.....3
Figure 03 : les différents types cellulaires dans un parenchyme Mammaire…….5
Figure 04 : Unité Lobulaire du Canal Terminal 6
Figure 05 : Lobule normal .....…….....6
Figure 06 : Schéma d'une coupe transversale d'un canal de la glande mammaire 7
Figure 07 : Schéma d'Acinus mammaire 7
Figure 08 : Un secteur représente la prévalence dans les derniers cinq ans en 2020.....9
Figure 09 : La prévalence du cancer du sein triple négatif……..…….9
Figure 10 : Processus de cancérisation ……..….....17
Figure 11 : Les différentes catégories du cancer du sein Schéma de la progression tumorale ……..17
Figure 12 : Représentation schématique d'un CCIS et d'un CLI **……**19
Figure 13 : Coupe sagittale d'une glande mammaire présentant les différents stades de prolifération cellulaire au cours de l'évolution d'un cancer canalaire……..20
Figure 14 : Schéma représente les stades du cancer du sein ……..……..22
Figure 15 : Classification des TNBC.....27
Figure 16 : Le microenvironnement tumoral.....28
Figure 17 : PD-1 et ses ligands. 33
Figure 18 : Structure du PD-1 en comparaison avec celle de CTLA-4.....33
Figure 19 : l'expression et la régulation de PD-L.….....34
Figure 20 : Deux mécanismes pour l'expression de ligand de PD-1 (PD-L1) sur les cellules tumorales.....35
Figure 21 : la signalisation moléculaire de la voie PD-1.....36
Figure 22 : l'immunothérapie des cancers par les anticorps anti-PD-1 et anti PD L1.....38
Figure 23 : Répartition des patientes selon les tranches d'âge au moment du diagnostic.....44
Figure 24 : Répartition des patientes selon la localisation de la tumeur.....45
Figure 25 : Prévalence de TNBC selon le statut ménopausique…….……46
Figure 26 : Répartition des patientes selon leurs antécédents familiaux de cancer du sein.....47
Figure 27 : le pourcentage des antécédents personnels 48
Figure 28 : Répartition des patientes selon le grade SBR.....49
Figure 29 : Répartition des patientes selon le grade TNM.....50

Figure 30 : Répartition des patientes selon le type histologique.....51
Figure 31 : Répartition des patientes selon le Ki67….....52

Liste des annexes

Annexe I : Classification histologique des cancers mammaires préconisée par l'OMS

Annexe II : Classification TNM de l'UICC, 2002

Annexe III : Stage TNM

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

Annexe V : Dossiers médicales des malades.

Table des matières

Résumé

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des annexes

Liste d'abréviations

Introduction ……1

Chapitre I : Etude bibliographique

I.1.Généralité.....2

I.1.2.Anatomie du sein.....2

I.1.2.1.Histologie.....4

II.2.Cancer du sein.....8

II.2.1.Epidémiologie.....8

II.2.2.Facteurs de Risques :.....9

II.2.2.1 Facteurs hormonaux.....10

1.Facteurs hormonaux endogènes :.....10

2.Facteurs hormonaux exogènes : 10

II.2.2.2.Facteurs liés à la reproduction.....11

II.2.2.3.Facteurs génétiques, environnementaux, démographiques et sanitaires 12

II.2.2.4. Facteurs liés aux habitudes de vie et nutrition 14

II.2.3.Processus de cancérogenèse et de métastase 15

II.2.4.Types de cancer du sein en fonction de la pathologie et Physiopathologie du cancer du sein.....17

II.2.5.Classification du cancer du sein.....17

II.2.5.1.Classification histologique.....17

II.2.5.2.Classification TNM (Tumor-Node-Metastasis).....21

II.2.5.2.1.Facteurs immuno-histochimie (bio-marqueurs).....22

II.2.5.3.Classification Scarff-Bloom-Richardson (Le grade histopronostique SBR).....23

II.2.5.4.Classification moléculaire du cancer du sein :.....23
Luminal A.....24
Luminal B :.....24
Her2-like ou HER2 positive:.....24
Claudin-low :.....25
Basal-like ou triple-négative :.....25
III.Triple négatif.....25
III.1.Sous types moléculaires du TNBC.....26
III.2.Microenvironnement tumoral.....27
III.2.1.Les cellules cancéreuses.....28
III.3. Mécanisme d'échappement de cellule cancéreuse.....31
III.3.1.l'échappement tumoral et la voie PD-1.....31
.Echappement tumoral.....31
III.3.2.La voie PD-1.....32
III.3.2.1 Structure de PD-1 et des ligands de PD-1 :.....32
III.3.2.2. L'expression de PDL-1 sur la cellule tumorale.....34
III.3.2.3 La signalisation de la voie PD1/PDL1 :.....35
III.4.Triple négatif et immunotherapie anti-PD1.....37
Chapitre II : Matériel et méthodes.....39
II.1 Objectifs de l'étude.....40
II.2 Lieu et période de l'étude.....40
II.3 La population de l'étude.....40
Chapitre III : Résultats et discussion.....42
Résultats.....42
Etude épidémiologique.....44
Discussions.....53
Conclusion.....57

Références bibliographiques

Les annexes

Introduction

Introduction

Le cancer du sein est un problème majeur de santé publique en raison de l'augmentation de son incidence. Il est considéré comme une maladie hétérogène avec des sous-types distincts basés sur le profil d'expression génique **(Al jarroudi et al., 2017**).

Le cancer du sein triple négatif (CSTN) est l'un des sous-types les plus agressif du cancer du sein, souvent associé à des mauvais résultats chez les patientes en raison du développement de métastases dans les organes secondaires **(Neophyto et al., 2018)**. Il est défini par l'absence de récepteurs aux œstrogènes (RE), à la progestérone (RP) et l'absence d'expression histochimique du facteur de croissance HER-2, et représente 10 à 20% de tous les cancers du sein. La plupart des facteurs de risque de CSTN sont bien établis tels que les antécédents familiaux (la mutation BRCA1/2) et l'âge (touche les femmes les plus jeunes, et préménaupausé .

Le risque pour une femme d'être atteinte d'un cancer du sein tout au long de sa vie, est d'environ une femme sur 10**(Ferlay, J., et *al.*GLOBOCAN 2012)**

Dans cette thèse, nous avons fait rappel sur des différentes caractéristiques épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et pronostiques du cancer du sein chez la femme à diffèrent tranches d'âge, Nous aborderons ensuite dans la deuxième partie les différents facteurs de risques de cancer du sein (Age, Antécédents familiaux, ménaupause…) et d'analyser les résultats anatomopathologiques (le type histologique, la taille tumorale histologique….) des patientes traités par la chimiothérapie de cancer du sein triple négatif.

Notre travail a été réalisé au niveau du service d'anatomo-pathologie du centre Pierre et Marie Curie d'Alger .Il s'agit d'une étude épidémiologique rétrospective portée sur 232 patientes atteintes du cancer du sein triple négatif, visant à définir l'incidence et la prévalence du cancer du sein triple négatif et les caractéristiques clinico-pathologiques des patientes .

La proportion du cancer du sein triple négatif en Algérie n'est pas bien connue. À notre conaissance, trés peu d'études concernant le cancer du sein triple négatif chez les femmes algériennes ont été réalisées.

I.1.Généralité

Le sein ou la glandes mammaire est une glande sudoripare hautement modifiées. Les seins des deux sexes suivent une évolution similaire jusqu'à la puberté, après le sein féminin se développent sous l'influence des hormones hypophysaires, ovariennes **(Young, O'Dowd, et Woodford .,2014).**

La principale fonction biologique du sein est de produire du lait qui assure à la fois la nutrition et esthéticienne, sexuel **(Barbieri .,2019).**

I.1.2.Anatomie du sein

Le sein occupe la partie antéro-supérieure du thorax, de part et d'autre du sternum en avant des muscles pectoraux **(Garaka .,2009**).Verticalement, il est en regard de l'espace compris entre la deuxième et la sixième cote et au niveau de la sixième ou septième nervure alors que transversalement ; du bord du sternum jusqu'à la ligne medio-auxiliaire **(Schnitt et Collins., 2018).**

Les seins sont constitués de tissu glandulaire et de tissu de soutien fibreux, le tout entouré par un tissu adipeux et parcouru par des vaisseaux sanguins et lymphatiques et des nerfs **(Moore et al. 2017).**

A l'intérieur de La glande mammaire qui produit du lait. Chaque glande est constituée de 15 à 20 lobes ou compartiments séparés par une masse variable de tissu adipeux.(Tortora et al. **2007**).Chaque lobule est constitué d'une vingtaine de petites structures glandulaires, appelées acini (les alvéoles) qui s'ouvrent dans le canal terminal **(Guinebretière et al. 2005)**.Chaque acinus est entouré d'une membrane basale qui prend en charge les cellules myoépithéliales et les cellules épithéliales**(MacGrogan .,2016)**.

Les lobes sont séparés par du tissu conjonctif dense et entourés par du tissu adipeux abondant**(Catala et al.,2008.).**

Le drainage lymphatique du sein est constitué d'un réseau cutané dans la couche profonde du derme ; d'un réseau glandulaire profond associé aux lobes ; d'un réseau péri-aréolaire (cercle de Sappey) aux tubules de plus gros calibre et valvules, qui assure l'anastomose entre les deux premiers réseaux**(Fitoussi .,2011).**

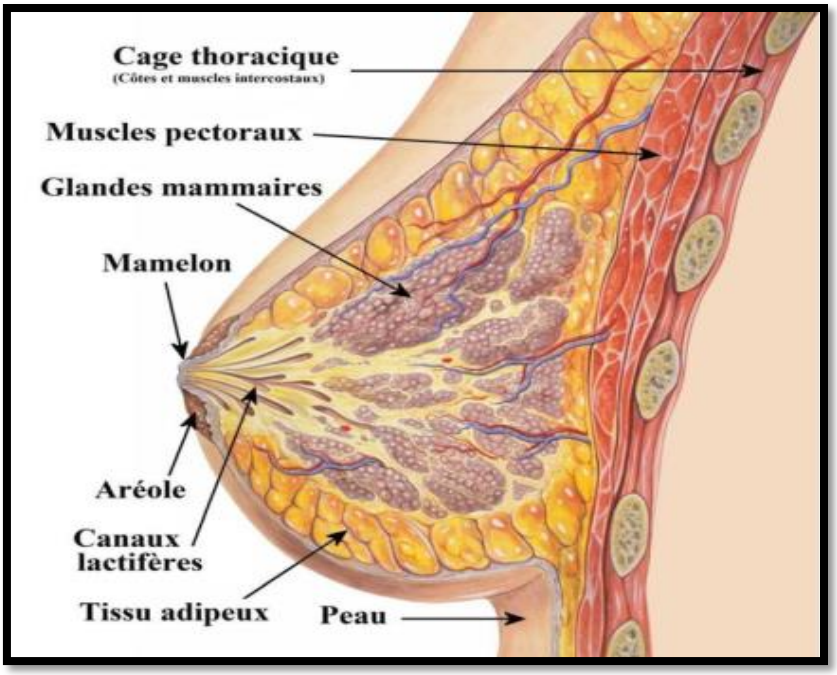


Figure 1 : Anatomie externe de la glande mammaire **(Ayse BICAR. ,2018)**

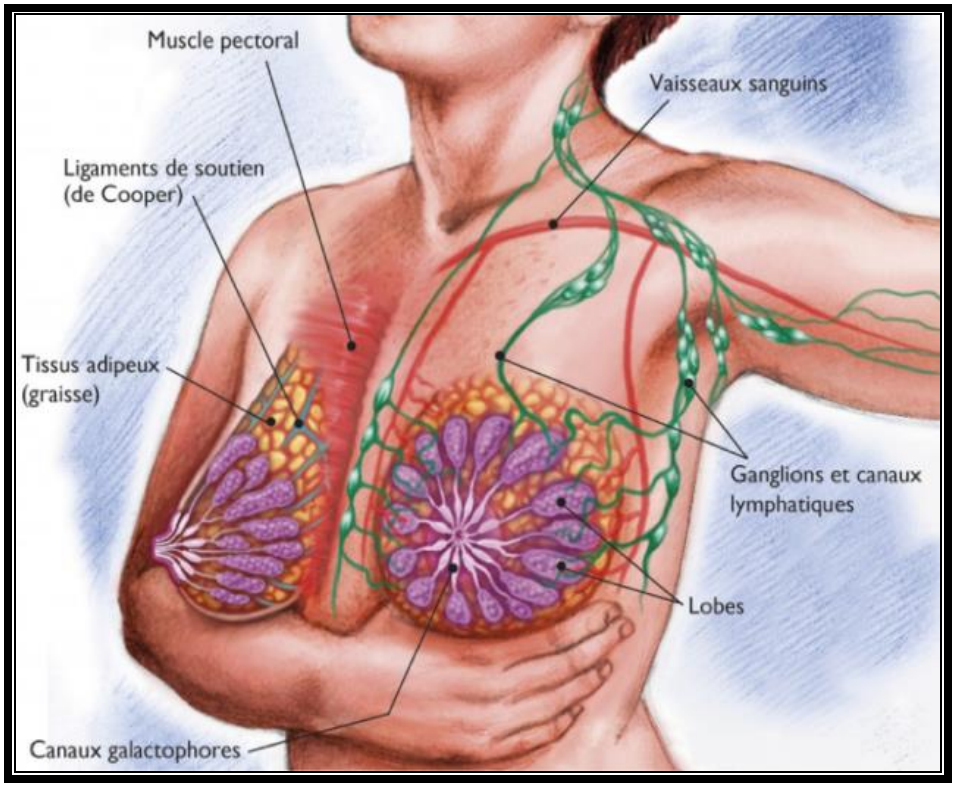


Figure 2 : Configuration interne du sein **(Research .,2015).**

I.2.1.Histologie

La glande mammaire d'une femme adulte consiste en une série de canaux qui se terminent par un acinus ; un nombre d'acini forme un lobule ; l'arrangement de ces structures a été comparé à un arbre à fleurs, les lobules représentent les fleurs alors que les conduits et les canaux représentent les branches et les rameaux, ces conduits s'organisent pour former des canaux collecteurs (le tronc) qui s'ouvrent à la surface du mamelon. **(Schnitt & Collins 2015)**, Au sommet du sein se trouve le mamelon, entouré par un disque cutané pigmenté, l'aréole(Moore et al. 2017a)**.**

Le sein est une glande tubulo-alvéolaire ramifiée comportant quinze à vingt lobes. Ces unités glandulaires lobaires sont délimitées par des cloisons conjonctives denses issues de tissu sous cutané d'où se détachent des travées conjonctives individualisant des lobules au sein de chaque lobe. Ces quinzaines d'unités glandulaires sont drainées chacune par un canal galactophore s'abouchant au mamelon. Ces canaux galactophores sont ramifiés et drainent des canaux de plus en plus fins. La petite portion du canal terminal sont les canalicules constituant le lobule est appelée : unité terminale ductulo-lobulaire (UTDL)**(Nacéra.,2018)(Figure7).**

Le Tissu glandulaire : composé d'un réseau de canaux, dont la fonction est de transporter le lait des acini vers le mamelon. Leur structure est contient de la partie interne comprend une seule couche de cellules épithéliales tapissant la lumière et, plus profondément, une couche externe de cellules myoépithéliales autour de la membrane basale**(Guinebretière et al. 2005)**.

Les cellules épithéliales : celles qui tapissent la paroi interne des alvéoles (cellules luminales alvéolaires), ou la paroi interne des canaux (cellules luminales canalaires). Leur contact avec la membrane basale et l'extérieur est limité**(Biswas et al. 2022).**

Les cellules Myoépithéliales : Forment la couche la plus externe entre les cellules luminales et la membrane basale **(Deugnier et al. 2002)**.Certaines glandes exocrines contiennent des cellules épithéliales dotées de propriétés contractiles, les cellules myoépithéliales. Ces cellules possèdent de longs prolongements avec lesquels elles enveloppent les acini en s'insérant entre la membrane plasmique des cellules épithéliales et leur lame basale. En règle générale, on retrouve entre 1 et 3 cellules myoépithéliales par acinus **(Montréal.,2018).**.Leur rôle et dans la participation au processus d'éjection du lait**(Sopel .,2010)(Figure3).**

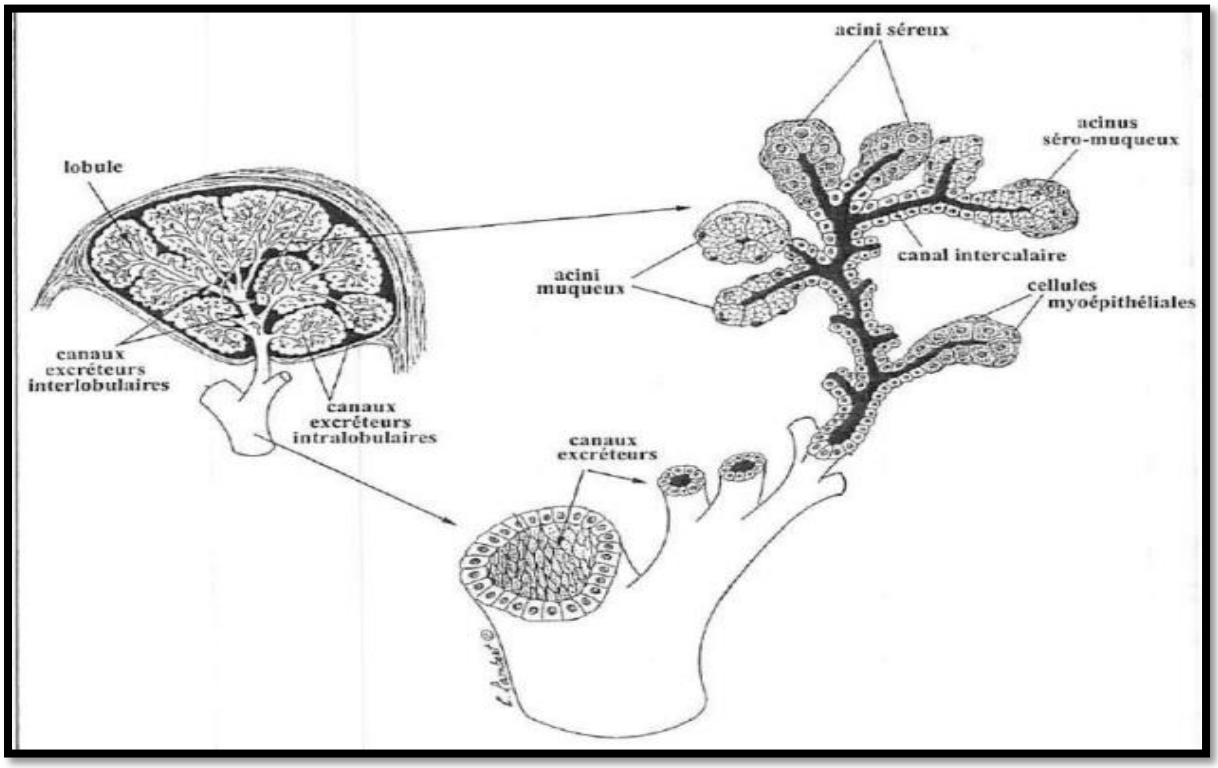


Figure 3 : les différents types cellulaires dans un parenchyme Mammaire **(Montréal.,2018).**

Les cellules progénetrices : peuvent se différencier à des cellules épithéliales ou à des cellules myoépithéliales ; ce sont des cellules souches **(Schnitt & Collins , 2015).**

Unité Lobulaire du Canal Terminal :l'unité fonctionnelle du sein associe le canal terminal et le lobule qui comprend 20-30 acini enchâssés dans un tissu conjonctif spécialisé, le tissu palléal (**Figure 4)(Guinebretière et al. 2005).**

Lobule normal :Chaque acinus associe une couche externe autour de la membrane basale de cellules myoépithéliales colorées en rouge, et une couche épithéliale interne en bleu (figure 5)**(Guinebretière et al. 2005)**.

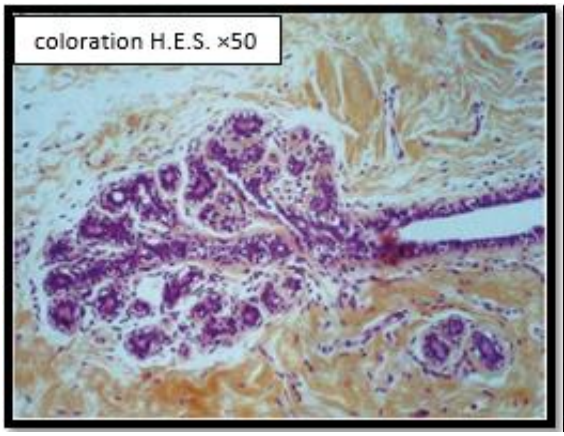


Figure 4 : Unité Lobulaire du Canal Terminal **(Guinebretiere et al.,2004).**



Figure 5: Lobule normal (Guinebretiere et al.,2005).

Le mamelon : il représente une papille tégumentaire complexe dépourvue de poils ; ils sont dépourvus de tissu adipeux, de poils ou de glandes sudoripares **(Moore et al. 2017).**Se trouve au centre du sein, entouré de l'aréole. Chaque mamelon contient les orifices des canaux lactifères par lesquels s'écoule le lait maternel **(Zucca-Matthes, Urban, et Vallejo 2016).**

L'aréole : contient de nombreuses glandes sébacées **(Moore et al. 2017).**Autour du mamelon se trouve l'aréole, une zone de peau plus foncée que le reste du sein. L'aréole peut être petite ou grande, ronde ou ovale. Pendant la grossesse, le diamètre des aréoles augmente souvent et peut rester plus grand (et parfois plus foncé) même après la grossesse**(Alipour, Omranipour, et Dixon 2020).**

La lame basale : c'est une structure membranaire qui protège l'épithélium **(CHAHBOUNI SANAE.,2009),**constituent de laminine et collagène de type IV**(Damiani et al. 1999).**

Les cellules luminales : Dans le sein l'épithélium normal possède des cellules luminales (responsables de cancer type luminal A ou B). Les cellules luminales vont se trouver en périphérie des canaux et des lobules. Ces dernières vont être elles-mêmes bordées par un certain nombre de cellules myoépithéliales. Les cellules luminales A et B vont exprimer des marqueurs associés aux récepteurs hormonaux, cytokératines CK8 et CK18 et facteurs de transcriptions GATA3 et FOXA1. A contrario les cellules myoépithéliales auront des marqueurs différents **(Metayer .,2016)(Figure6)**

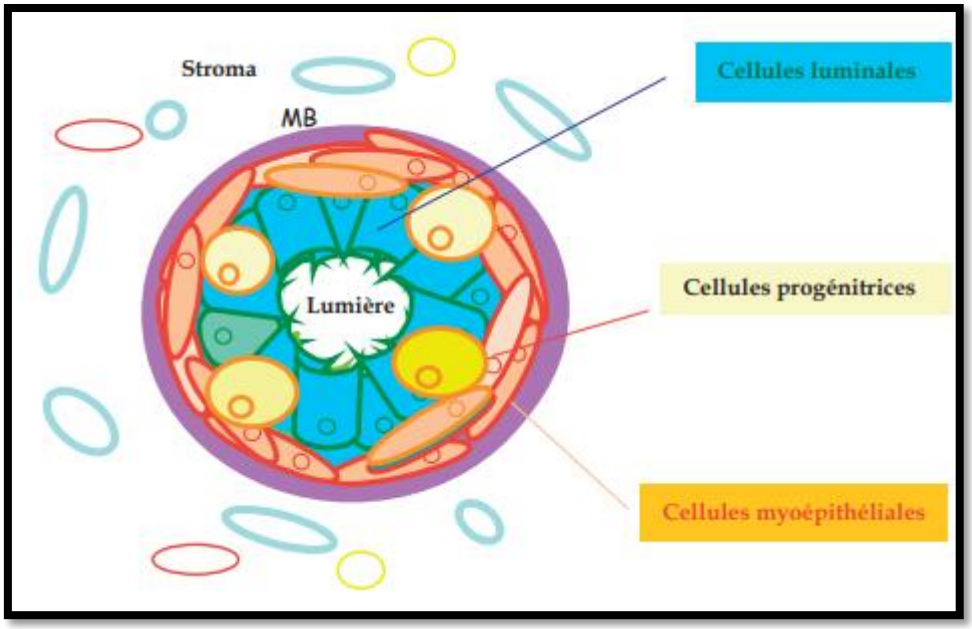


Figure 6 : Schéma d'une coupe transversale d'un canal de la glande mammaire**(Baldi et al. 2017)**

Les tubulo-alvéoles de la glande mammaire au repos sont constituées de cellules disposées sur deux couches : sécrétrices, au contact de la lumière, et myoépithéliales, au pourtour.

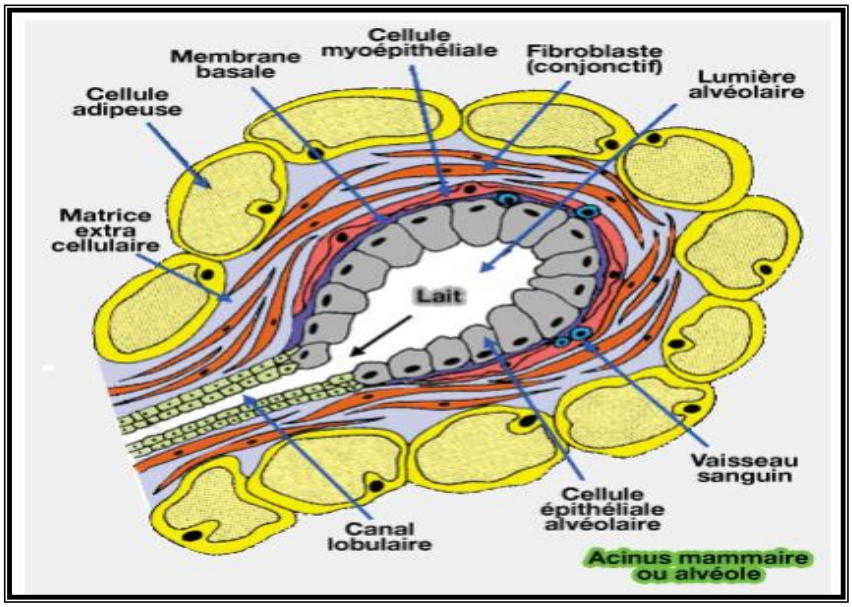


Figure 7: Schéma d'Acinus mammaire **(d'après Laoui et al. 2011)**

Les cellules luminales qui bordent la lumière expriment les cytokératines CK8/18 et CK19. Les cellules myoépitéhliales (ou basales), entourent les cellules luminales, et sont au contact de la

membrane basale. Elles expriment les CK5/6, CK14, CK17 et des marqueurs musculaires lisses comme l'actine musculaire lisse et p63 **(Lahaye ,.2015).**

II.2.Cancer du sein

Le cancer du sein est la tumeur maligne la plus fréquente chez les femmes dans le monde **(Harbeck et al. 2019)** et la deuxième cause de décès. Cette maladie est la première cause de mortalité chez les femmes âgées de 45 à 55 ans **(Mr .,2015)**

Le cancer du sein est dû à la présence de cellules malignes dans le sein .Les cellules cancéreuses se caractérisent par une division incontrôlée, entraînant une croissance anormale (carcinome in situ), et par leur capacité à envahir localement les tissus normaux(**Davies 2012)**

La tumeur primaire commence dans le sein mais, une fois qu'elle devient invasive, elle peut progresser vers les ganglions lymphatiques régionaux (axillaires/mammaires internes).et a alors la capacité de métastaser **(Davies 2016).** Le cancer du sein est un type de cancer des tissus qui touche principalement la couche interne des glandes mammaires ou lobules et les canaux (petits tubes qui transportent le lait) **(Mr .,2015).**

La plupart des cancers du sein commencent au niveau des cellules qui tapissent les canaux (cancers du canal canalaire). Certains commencent dans les cellules qui tapissent les lobules (cancers lobulaires), tandis qu'un petit nombre commence dans les autres tissus **(Sharma et al. 2010).**

Les cancers du sein triple négatif, ou TNBC, sont considérés comme des types agressifs de cancer du sein et sont le produit d'une expression négative des récepteurs des œstrogènes (ER), de la progestérone (PR) et du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2) **(Wolff et al. 2013).**

II.2.1 Epidémiologie

Plus de 1,5 million de femmes (25 % de toutes les femmes atteintes d'un cancer) se voient diagnostiquer un cancer du sein chaque année dans le monde**(Sun et al. 2017).**En **2012**, le nombre de cas estimé est plus de 1 671 149 nouveaux cas de femmes avec 521,907 cas de décès et en **2018**, des 180 789 57 nouveaux cas de cancer et un total de 9555027 de décès par cancer ont été observés dans le monde. La prévalence au cours des cinq dernières années a été estimée à 43,84 millions de personnes atteintes de cancer et 6,87 millions de personnes atteintes de cancer du sein, ce qui représente 15,68 % des patientes atteintes de cancer(**Globocan).**

Le cancer du sein triple négatif représentait 12% des cancers du sein diagnostiqués aux États-Unis entre 2012 et 2016, avec une survie à 5 ans inférieure de 8 à 16 % à celle des maladies à récepteurs hormonaux positifs **(Howard et Olopade 2021)(Figure 9)**.Plusieurs études ont

également mis en évidence des différences ethniques avec une incidence plus élevée chez les femmes afro-américaines, hispaniques et plus récemment, chez les indiens et les Indiens d'Amérique **(Morris et al., 2007; Thike et al., 2010; Plasilova et al., 2016; Thakur et al., 2018)**

Le cancer du sein chez l'homme est rare, il représente 1 % des cas**(Classe, Campone, et Lefebvre-Lacoeuille 2016)**

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

En « **Algérie**, ils ont notés que ce type de cancer est caractérisé par l'incidence le plus élevé par rapport aux autres types de cancer, en 2020 ils ont trouvés plus de 58418 nouveaux cas par ans et un taux de mortalité de 32802 cas par ans. (**Globocan2020).**

TNBC accounts for 15–25% of all breast cancers (**Yin et al., 2020**).Dans une étude de cas menée en 2017, 102 patientes atteintes de TNBC ont été signalées comme ayant un risque plus élevé de 21,61% pour le TNBC.La distribution de la population en fonction de l'âge a montré que le groupe d'âge prédominant était celui entre 50-59 ans (27,47%) **(Souad et al. 2018).**

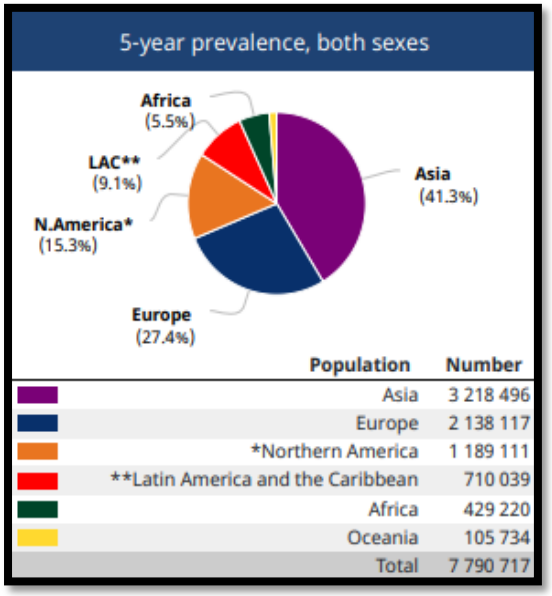


Figure 8 : Un secteur représente la prévalence dans les derniers cinq ans en 2020 **(Globocan 2020)**

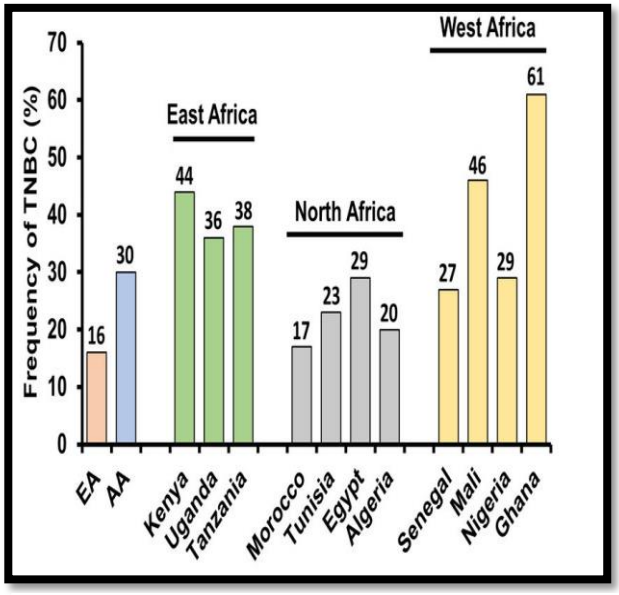


Figure 9: La prévalence du cancer du sein triple négatif est indiquée chez les Européens américains (EA), les Afro-américains (AA) et les femmes d'ascendance africaine**(Siddharth et Sharma 2018)**

Tableau 1 : Tendance de l'incidence brute des cinq premiers cancers chez la femme Alger – 2015 – 2019 (Hammouda .,2019).

Localisations primitives	2019	2018	2017	2016	2015
Sein	89,7	82,4	88,4	79,7	79,7
Colon-rectum	27,5	24,6	26,7	21,7	22,7
Thyroïde	22,6	18,6	21	15,9	15,3
Ovaire	8,4	9,4	8,4	7,2	8
Col utérin	7,5	7,7	8,5	7,1	7,2

II.2.2.Facteurs de Risques :

Toutes les femmes sont considérées comme étant à risque, mais le niveau de risque varie dans la population **(Hicks et Lester .,2012).**

II.2.2.1 Facteurs hormonaux

1. Facteurs hormonaux endogènes :

L'apparition du cancer du sein peut également être favorisée par l'imprégnation hormonale et notamment par l'exposition aux œstrogènes **(Bernstein 2002)**.

- **Âge précoce des premières menstruations**

Des études plus anciennes ont démontré que les femmes ayant des règles précoces ont un risque accru de développer un cancer du sein au cours de leur vie **(Rojas et Stuckey 2016).**Le début des premières règles à 11 ans ou avant est considéré comme un facteur de risque établi de la ménarche à 15 ans ou plus est considérée comme un facteur de protection établi **(Washbrook 2006)**.À base biologique de cette association est l'exposition précoce et prolongée aux hormones qui existe pendant la période active des ovaires.Cette exposition est considérable lorsque les cycles menstruels sont réguliers. Une telle hypothèse est cohérente avec les niveaux élevés d'œstrogènes après les menstruations, qui sont observées chez les femmes qui ont eu des menstruations précoces **(Nkondjock et Ghadirian 2005).**

- **Ménopause tradive**

L'âge de la ménopause de plus de 50 ans est associé à un risque accru de cancer du sein**(Momenimovahed et Salehiniya .,2019)**.On observe une diminution marquée du taux d'augmentation du risque avec l'âge après la ménopause **(Washbrook 2006).** Le risque de cancer du sein augmente d'environ 3 % pour chaque année additionnelle depuis l'âge présumé de la ménopause. Cette association entre l'âge et le risque de cancer du sein est semblable, peu

importe si la ménopause s'est produite naturellement ou si elle est le résultat d'une ovariectomie bilatérale **(Nkondjock et Ghadirian 2005).**

2 .Facteurs hormonaux exogènes :

- **Contraceptifs oraux**

La relation entre la contraception orale (CO) et le risque de cancer du sein reste controversée **(Kamińska et al. 2015)**.les contraceptifs oraux n'augmentent pas le risque de cancer du sein chez les femmes qui cessent de les utiliser pendant plus de 10 ans (Sun et al. 2017a). Le risque de cancer du sein ne change pas de manière significative avec la durée d'utilisation et est indépendant du type d'œstrogène ou de la combinaison des préparations utilisées **(Nkondjock et Ghadirian 2005).**Le risque relatif atteint jusqu'à 38% chez les femmes utilisant une contraception hormonale pendant plus de 10 ans **(Moffat Rebecca….2019).**

- **Traitement hormonal substitutif**

Pour les femmes atteintes de THS pendant cinq ans ou plus, le risque est augmenté de 26 % à 35 %. Cependant, le risque attribuable (effet réel du THS) diminue dès l'arrêt du traitement **(Nkondjock et Ghadirian 2005).**Le THS implique l'administration d'oestrogènes exogènes ou d'autres hormones pour les femmes ménopausées ou post-ménopausées (Sun et al. 2017)**.**

Les données de l'essai WHI ont montré que le THS associé à l'œstrogène et au progestatif pendant 6 à 7 ans doublait presque le risque de cancer du sein**(Libson et Lippman 2014).**

Après la publication de l'essai Women's Health Initiative en 2002, le nombre de femmes utilisant le THS a diminué **(Hicks et Lester 2012).**

II.2.2.2 Facteurs liés à la reproduction

- La multiparité et âge à la première grossesse :

La première grossesse et la faible parité peuvent augmenter le risque de cancer du sein **(Sun et al. 2017).**Le fait d'avoir au moins un enfant est associé à une diminution du risque à long terme de développer un cancer du sein. Cet effet protecteur augmente avec le nombre d'enfants **(Washbrook 2006**). Les femmes qui étaient plus âgées lors de leur premier accouchement avaient 27% risque accru de développer un cancer du sein.

La multiparité était associée à un risque réduit de développer un cancer du sein **(Momenimovahed et Salehiniya .,2019)**.. Les femmes qui ont eu de huit à neuf accouchements présentent des risques réduits d'environ 30 %, en comparaison avec celles qui ont eu cinq accouchements.

La grossesse conduit à une différentiation accélérée du tissu mammaire et à une prolifération rapide de l'épithélium **(Nkondjock et Ghadirian 2005).**

❖ Allaitement maternel :

L'allaitement maternel diminue le risque de cancer du sein. Douze mois d'allaitement sont associés à une diminution de 4,3 % du risque de cancer du sein**(Hashemi, Karimi, et Mahboobi 2014) .** L'effet protecteur de l'allaitement sur le risque de cancer du sein semble être plus grand chez les femmes plus jeunes que chez les femmes plus âgées **(Nkondjock et Ghadirian 2005)**

Les femmes ménopausées qui ont eu plus de quarante-huit mois de lactation ont un risque réduit de cancer du sein**(Hashemi, Karimi, et Mahboobi 2014).**Le mécanisme de protection de l'allaitement maternel résulterait de la réduction du nombre de cycles menstruels, associée à une exposition réduite aux œstrogènes endogènes, ce qui pourrait augmenter la différenciation des cellules des canaux, les rendant moins sensibles aux carcinogènes L'allaitement maternel peut également faciliter l'excrétion des carcinogènes par les canaux lactifères **(Dydjow-Bendek et Zagożdżon 2021).**

II.2.2.3 .Facteurs génétiques, environnementaux, démographiques et sanitaires

❖ **Histoire familiale et mutations génétiques :**

Les femmes avec une histoire familiale de cancer du sein (que ce soit dans la branche maternelle ou paternelle) ont un risque accru d'être atteintes. Un facteur familial est présent chez environ 10 à 15 % des patients, mais la transmission d'un gène muté n'est identifiée que pour la moitié de ces cas familiaux (Geffroy-Bellan 2010a)**.**Par ailleurs, certaines mutations génétiques sont susceptibles d'augmenter le risque de cancer du sein. Deux gènes, BRCA1 et BCRA2, semblent les plus impliqués **(Nkondjock et Ghadirian 2005).**

-Gène P53

Le gène p53 est situé en position 13.1 sur le bras court du chromosome 17. La protéine p53 est une phosphoprotéine de 393 acides aminés de poids moléculaire 53 kDa. On la trouve en très petite quantité dans les cellules normales, mais en grande abondance dans les cellules transformées en culture ou dans les tumeurs humaine **(Soussi et al., 2000).** La mutation du gène P53 va augmenter le risque de carcinome mammaire dans un contexte de syndrome de Li-Fraumeni.Ce syndrome se transmet de façon autosomique dominante et se caractérise principalement par la survenue de sarcomes, de carcinomes mammaires, de tumeurs cérébrales et de la surrénale **(Lakhani et al., 2012).**

-Gène PTEN

Le gène PTEN est situé en bras long 23 du chromosome 10, fréquemment muté ou inactivé dans une grande proportion des cancers et spécialement dans les cancers du sein à plus de 30% entrainant une hyper activation de la voie de signalisation PI3K / Akt **(deGraffenried et al., 2004),** rendant les cancers du sein de mauvais pronostic et résistants à la chimiothérapie et à l'hormonothérapie **(Garcia et al., 1999, Campbell et al., 2001)**

Tableau 2 : les gènes associés au développement du cancer du sein **(Classe, Campone, et Lefebvre-Lacoeuille 2016)**

Gene	Location	Function	Abnormality in Breast cancer
P53	17p13.1	tumor suppressor gene	Mutations in 30% of breast cancers
NME1	17q21.3	metastasis-suppressor gene	SNP of *NME1* gene associated with higher breast cancer-specific mortality (HR=1.4) and patients with an early-stage cancer (HR=1.7)
RB1	13q14.2	tumor suppressor gene	Rb1 inactivation in 20-35% of breast cancers
PTEN	10q23.3	tumor suppressor gene	Loss of PTEN protein expression in up to 33% of breast cancers
ATM	11q22-q23	tumor suppressor gene	Mutation of ATM increases the risk of 2- to 3-fold in general, and 5- to 9-fold in women under age 50

- **Radiations ionisantes**

L'exposition aux radiations ionisantes est le seul facteur de risque bien établi de cancer du sein d'origine environnementale **(Classe, Campone, et Lefebvre-Lacoeuille 2016).**Le sein est l'un des organes les plus sensibles aux effets des radiations **(Nkondjock et Ghadirian 2005).**Des taux accrus de cancer du sein ont été observés chez les femmes survivantes de la maladie de Hodgkin traitées par irradiation du manteau **(Hicks et Lester 2012)**. Les radiations ionisantes augmentent le risque de cancer du sein dans la mesure où elles endommagent l'ADN et ses constituants **(Nkondjock et Ghadirian 2005).**

La radiothérapie après 40 ans ne semble pas pour augmenter le risque de cancer du sein **(Feng et al. 2018).**

❖ Âge

L'incidence du cancer du sein augmente avec l'âge, doublant environ tous les dix ans jusqu'à la ménopause (Classe, Campone, et Lefebvre-Lacoeuille 2016). La maladie est rare chez les femmes de moins de 30 ans. Le risque augmente entre 50 et 75 ans **(Nkondjock et Ghadirian 2005).**

❖ Maladies bénignes du sein

Constituent un facteur de risque de cancer du sein. Elles sont histologiquement divisées en deux groupes : les lésions prolifératives et les lésions non prolifératives avec ou sans atypie **(Nkondjock et Ghadirian 2005).**Certaines lésions non proliférantes peuvent avoir un effet marginal sur le risque de cancer du sein **(Feng et al. 2018).**Les lésions prolifératives sans atypie entraînent une augmentation du risque d'environ deux fois et les hyperplasies atypiques d'au moins quatre fois **(Key, Verkasalo, et Banks 2001).**

❖ Densité mammographique

La densité mammographique est associée à un risque accru de cancer du sein **(Rojas et Stuckey 2016).**Dans la population générale, on estime qu'environ 30 % des cas de cancer du sein sont attribuables à une densité mammaire la mammographie supérieure à 50 % par rapport à la moyenne **(jean 2007).**Les femmes ayant des seins denses en mammographie, le risque est multiplié de deux à six fois**(Nkondjock et Ghadirian 2005).** La densité mammaire a augmenté après le début de l'œstrogène et l'administration de progestérone, montrant une augmentation de 3,4% du risque de développer un cancer du sein avec chaque 1% augmentation de la densité mammaire **(Momenimovahed et Salehiniya .,2019)**.

II.2.2.4.Facteurs liés aux habitudes de vie et nutrition

❖ Obésité

L'obésité est associée à un risque accru de cancer du sein chez les femmes ménopausées **(Washbrook 2006**). L'obésité augmente d'environ 50 % le risque de cancer du sein sporadique chez les femmes ménopausées, probablement en raison de l'augmentation des concentrations sériques d'œstradiol libre**(jean 2007).**

Cependant, lorsque les ovaires cessent de produire des œstrogènes après la ménopause, la plupart des œstrogènes d'une femme proviennent des tissus adipeux. Ainsi, le fait d'avoir plus de tissu adipeux après la ménopause augmentera le taux d'œstrogènes et le risque de cancer du sein **(Feng et al. 2018).**

❖ Cigarette

La relation entre le tabagisme et le risque de cancer du sein reste controversée **(Sun et al.,2017).** Des mutagènes provenant de La fumée de cigarette a été détectée dans le fluide mammaire, suggérant la possibilité d'un effet cancérigène direct **(Hulka et Moorman 2001).**

Les femmes qui commencent à fumer à un âge précoce sont plus susceptibles d'avoir un cancer du sein. Le tabagisme augmente le risque d'autres cancers et l'arrêt du tabac peut réduire le risque de cancer du sein et d'autres cancers **(Hashemi, Karimi, et Mahboobi 2014).**

L'effet protecteur de la cigarette dans le cancer du sein serait dû à une diminution des œstrogènes circulants et à l'action anti-œstrogénique du tabac**(Nkondjock et Ghadirian 2005).**

❖ Alcool

L'alcool est le seul facteur nutritionnel établi de risque de cancer du sein **(Nkondjock et Ghadirian 2005).** Pour chaque augmentation de 10 g/jour, il y a 9 % augmentation du risque de cancer du sein **(Libson et Lippman 2014)**

La Consommation d'alcool peut élever le taux d'hormones liées à l'œstrogène dans le sang et déclencher les récepteurs d'œstrogènes **(Sun et al. 2017)**.Les femmes qui ne consomment qu'une seule boisson alcoolisée par jour présentent une très faible augmentation du risque**. (Y. Feng et al.,2018**).

L'alcool provoque une augmentation du niveau des hormones dans le sérum et une production accrue de facteurs de croissance IGF .Une production accrue d'IGF augmente le risque de cancer du sein **(Nkondjock et Ghadirian 2005).**

❖ Activité physique

L'activité physique semble avoir un effet protecteur sur le risque de cancer du sein, même si l'activité commence après la ménopause. On observe une diminution de 20 à 40 % du risque de cancer du sein chez les femmes les plus actives physiquement, indépendamment du statut ménopausique **(Washbrook 2006**)

II.2.3.Processus de cancérogenèse et de métastase

Les métastases des cancers du sein peuvent être trouvées dans les ganglions lymphatiques de l'aisselle (métastase loco_régionale), et/ou dans la région de l'estomac, et/ou dans des sites distants tels que le poumon, le foie, les os et le cerveau métastase secondaire**(Feng et al. 2018).** Plusieurs voies sont impliquées dans le développement du cancer du sein triple négatif (TNBC) à partir de cellules cancéreuses du sein de type basal. Les principales comprennent la perte d'expression de plusieurs récepteurs par la voie BRCA1 ou une ou plusieurs mutations aléatoires **(Ruijter et al.,2011).**

Malheureusement, environ 30 % des femmes chez qui l'on a diagnostiqué un cancer du sein à un stade précoce développeront une forme métastatique de la maladie

Le processus de cancérogenèse peut être divisé en au moins trois étapes : initiation, promotion et progression **(Vargo-Gogola et Rosen 2007).**

L'initiation : résulte d'une altération génétique irréversible, très probablement une ou plusieurs mutations simples, transitions, et/ou de petites délétions dans l'ADN **(Vargo-Gogola et Rosen 2007).**La cellule initiée, bien que morphologiquement identique à des cellules normales, présente les modifications génotypiques requises pour sa transformation **(Lemaire et al. 2020).** Suite à une altération génique, qui va aboutir à une excroissance tissulaire appelée hyperplasie, ces modifications surviennent plusieurs années avant le diagnostic du cancer **(Vargo-Gogola et Rosen 2007).**

La promotion : Etape intermédiaire ou les cellules initiées continuent de proliférer de façon anarchique aboutissant à la formation du carcinome in situ. Durant cette phase, les cellules vont accumuler des altérations de leur génome et acquérir alors de nouvelles propriétés biologiques rendant la tumeur de plus en plus agressive **(Vargo-Gogola et Rosen 2007).**

La progression : est caractérisée par une instabilité caryotypique et une croissance maligne **(Vargo-Gogola et Rosen 2007).**Phase relativement longue pouvant durer plusieurs années chez l'homme et caractérisée dans un premier temps par +l'expansion clonale de la cellule initiée**(Lemaire et al. 2020).**

Métastase : La métastase est définie par la capacité des cellules tumorales à quitter la tumeur primitive, à migrer et à s'implanter dans un organe à distance puis à proliférer formant ainsi de nouveaux foyers tumoraux. La dissémination métastatique est associée à l'invasivité tissulaire locale des cellules tumorales, caractérisée par la propriété de ces cellules de pénétrer et de migrer dans les tissus normaux voisins du foyer tumoral**(Pointillart, Ravaud, et Palussière 2007).**

L'absence de reconnaissance immunitaire par le système immunitaire contribuent à la formation de métastases **(Pointillart, Ravaud, et Palussière 2007**).Les principaux lieux métastatiques du cancer du sein sont les os, les poumons et le foie **(Budczies et al. 2015).**

Le cancer du sein triple négatif a une tendance aux métastases viscérales (Cérébrales et poumons), plutôt que par les ganglions lymphatiques (osseuses et foie) **(Rasha et al .,2011).**

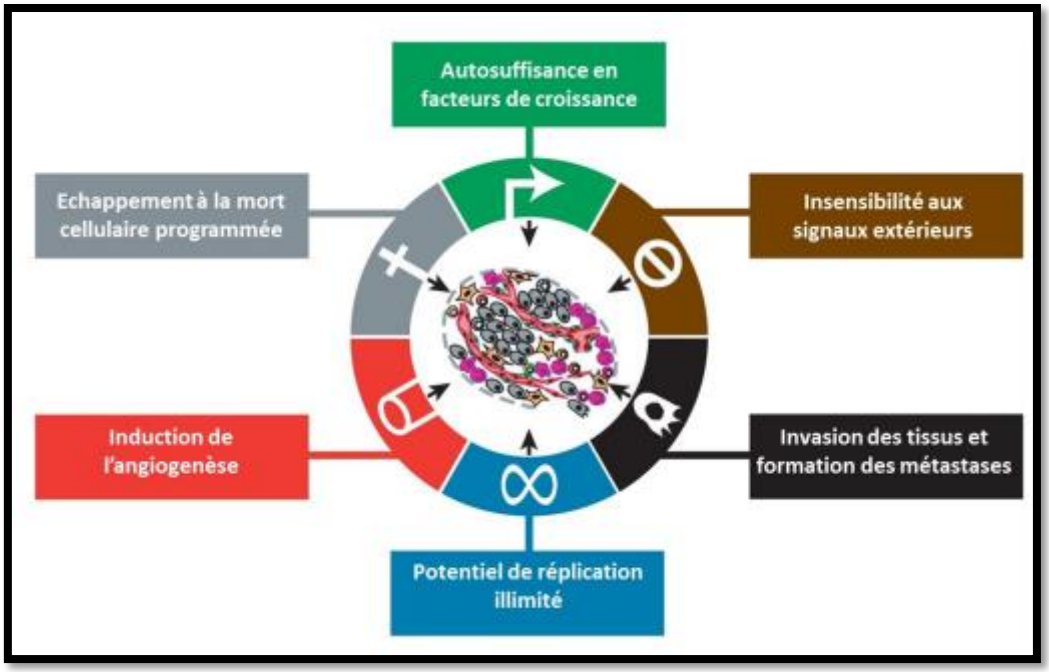


Figure 10 : Processus de cancérisation **(Hanahan et Weinberg, 2011)**

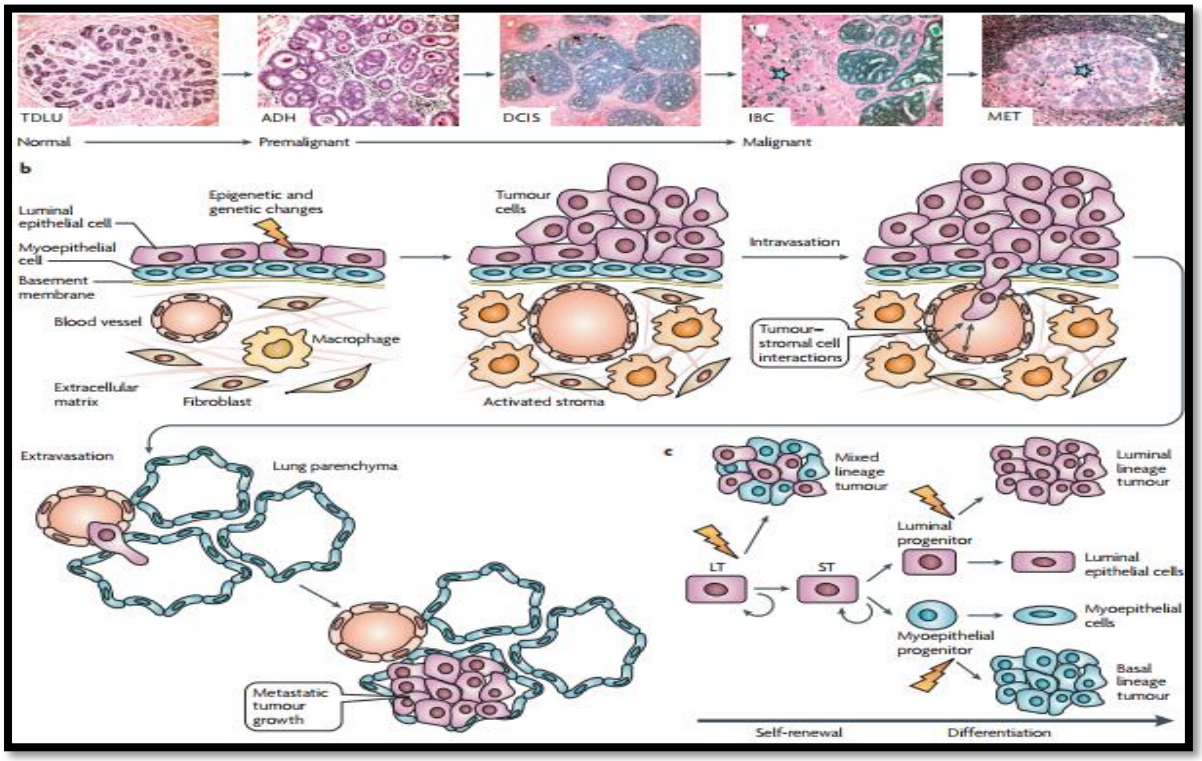


Figure 11 : Les différentes catégories du cancer du sein Schéma de la progression tumorale. **(*Tracy Vargo-Gogola and Jeffrey M. Rosen 2007*)**

II.2.4.Types de cancer du sein en fonction de la pathologie et Physiopathologie du cancer du sein

Il existe de nombreux types de cancers du sein, car ils peuvent se manifester dans des zones distinctes du sein, telles que les canaux, les lobules ou les tissus intermédiaires **(Feng Y et al …2018)**. Les cancers du sein les plus fréquents (95 %) sont des adénocarcinomes, c'est-à-dire qui se développent à partir des cellules épithéliales de la glande mammaire **(institut national du cancer.,2017).**

Les cancers du sein peuvent être divisés en deux grandes catégories : les carcinomes et les sarcomes. Les carcinomes sont des cancers du sein qui se développent à partir de la composante épithéliale du sein, c'est-à-dire les cellules qui tapissent les lobules et les canaux terminaux responsables de la production de lait **(Feng et al. 2018)**.

II.2.5.Classification du cancer du sein

II.2.5.1Classification histologique

La classification actuellement utilisée est celle de l'OMS 2003 (Tableau 1) La plupart des lésions mammaires (98%) sont issues du revêtement des canaux **(Nacéra 2018).**Les types les plus courants de carcinomes caractérisés par leur localisation sont : le carcinome canalaire et le carcinome lobulaire **(MÎRA.,2016) Annexe1**

Il s'appuie sur l'anatomie de la tumeur, sa capacité invasive (infiltrant ou in situ), son origine histologique (lobulaire, tubulaire, canalaire…) **(Malhotra et al. 2010).**

1. **Carcinome in situ (CIS) :**

Les cellules du cancer du sein non invasif qui sont confinées dans les conduits et n'envahissent pas tissus graisseux et conjonctifs du sein **(Sharma et al. 2010).**Il peut être de deux types : canalaire (CCIS) ou lobulaire (CLIS) **(Classe, Campone, et Lefebvre-Lacoeuille 2016).**

1.1 Le carcinome canalaire in situ (CCIS) :

Le carcinome canalaire in situ (CCIS) est la forme la plus courante de cancer du sein non invasif (90 %) **(Sharma et al. 2010).**C'est un carcinome des canaux galactophores n'infiltrant pas le tissu conjonctif voisin **(Brahimi.,2009).** La prolifération intéresse les canaux de petit, moyen et grand calibre **(Baldi et *al*…2008).**

Il s'agit d'une lésion précancéreuse dont les cellules néoplasiques restent confinées à l'intérieur du galactophore **(Puddu et Tafforeau 2005).**

La classification de l'CCI inclut plusieurs sous-types : carcinome tubulaire du sein, carcinome médullaire du sein, carcinome mucineux du sein, carcinome papillaire du sein, et carcinome cribriforme du sein **(Feng et al…2018).**

Il se divise principalement en :

-CCIS de type comédocarcinome : grands lobules avec des foyers nécrotiques.

Prolifération de cellules épithéliales avec pléomorphisme marqué **(Goldschmidt et al. 2011).**

-CCIS de type non-comédocarcinome : caractérisée par l'absence de centre nécrotique**(Shekhar et al. 2008)**.Il se développe lentement et il est moins susceptible d'évoluer en cancer du sein infiltrant **(société canadienne du cancer., 2015).**

Il existe trois types de CCIS non comédocarcinome : le CCIS solide, le CCIS cribriforme et le CCIS papillaire et micropapillaire **(Francis et al. 2015)**.

1.2 Carcinome lobulaire *in situ (*CLIS) :

Il représente 2 à 3% des cancers. Le CLIS est généralement découvert fortuitement histologiquement sur une pièce opératoire d'un patiente opérée pour une autre lésion**(Rosen et al. 1981)**. Considéré comme un marqueur d'augmentation du risque de cancer du **(Sharma et al. 2010).(Figure 12)**

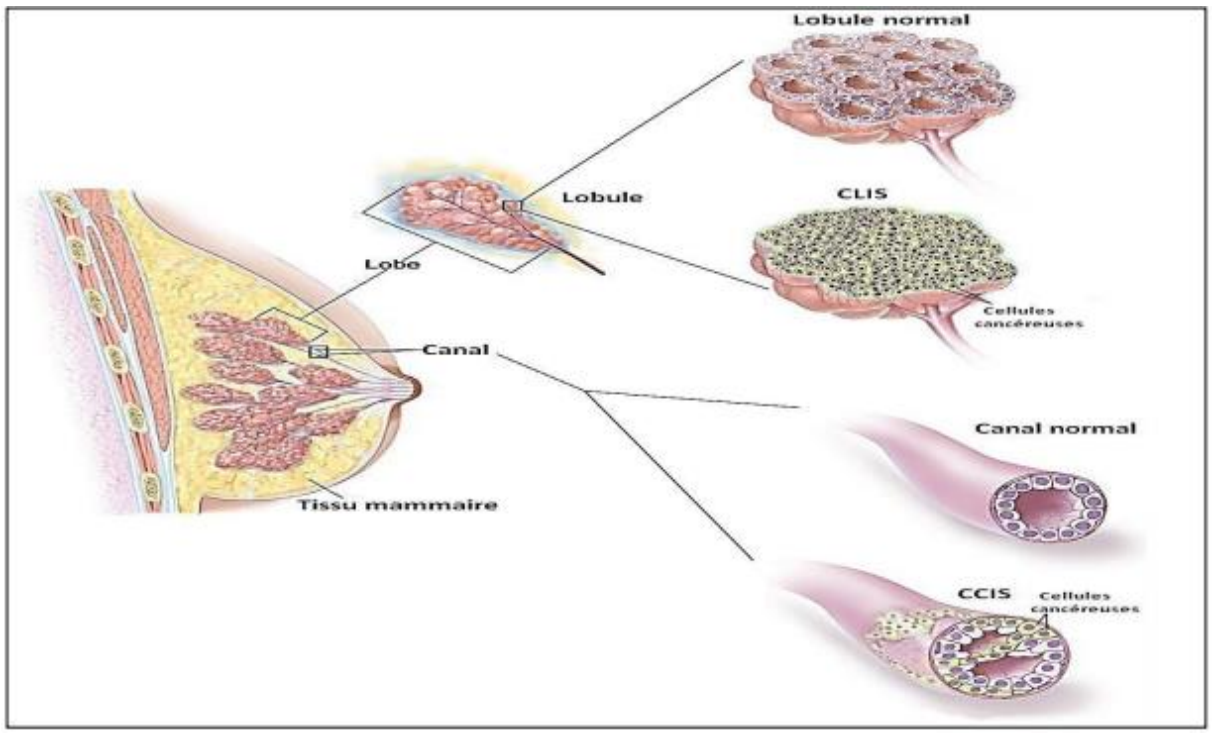


Figure 12: Représentation schématique d'un CCIS et d'un CLIS **(Winslow, 2012)**

2. Carcinomes infiltrants ou invasifs :

Elles représentent 98% de l'ensemble des cancers du sein **(Geffroy-Bellan 2010).** Ils sont de taille variable, de moins de 10 mm de diamètre à plus de 8 cm dans des lésions dépistées par mammographie **(Nacéra.,2018).**La prolifération tumorale dépasse la membrane basale et envahit le conjonctif palléal **(Baldi et al. 2017).**Elles entrent alors en contact avec des

vaisseaux sanguins et lymphatiques à l'origine d'une possible diffusion métastatique **(Chambin 2016)**.La classification de l'OMS 2012 (annexe I) définit de nombreuses entités, pour certaines classiques et pour d'autres très rares.

On distingue les carcinomes canalaires infiltrants (CCI) et les carcinomes lobulaires infiltrants (CLI) **(Chene 2019).**

2.1 Carcinome canalaire infiltrant (CCI) :

Il s'agit de la forme la plus fréquente de cancers du sein, représentant environ 80% des carcinomes mammaires infiltrants**(Geffroy-Bellan 2010)**.Le CCI débute dans les canaux galactophores du sein et pénètre dans la paroi du canal galactophore, envahissant le tissu graisseux du sein et éventuellement d'autres régions du corps **(Sharma et al. 2010).**Ces tumeurs commencent à partir des cellules épithéliales du système canalaire, elles traversent la membrane basale et envahissent le stroma et le tissu adipeux **(Sharma et *al.*,2010)**.

2.2 Carcinomes lobulaires infiltrants (CLI) :

Le carcinome lobulaire infiltrant est plus rare, représentant de 5 à 15 % des cancers infiltrants.Il est constitué de petites cellules généralement régulières et peu mitotiques, comportant une inclusion de mucus dans le cytoplasme **(Baldi et al. 2017)** Le CLI commence dans les canaux galactophores du sein mais se propage souvent (métastases) à d'autres régions du corps **(Sharma et al. 2010).**Macroscopiquement, ces tumeurs sont mal définies, de contours irréguliers, palpables mais difficilement visibles **(Geffroy-Bellan 2010).**

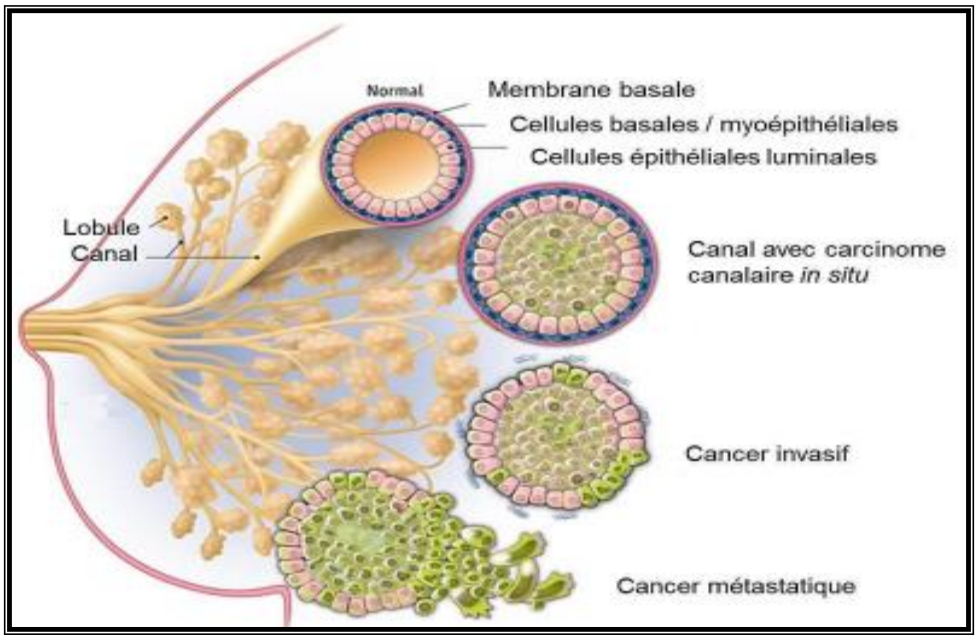


Figure 13: Coupe sagittale d'une glande mammaire présentant les différents stades de prolifération cellulaire au cours de l'évolution d'un cancer canalaire (**Adapté de E. Marshall, 2014**).

3. Les formes particulières

3.1Carcinome tubuleux

Le carcinome tubuleux est un carcinome infiltrant très bien différencié, constitué de tubes ronds ou angulés à une seule couche de cellules régulières sans mitose entourée d'un stroma fibreux abondant **(MacGrogan 2016).**

3.2 Carcinome mucineux

Encore appelé carcinome colloïde, il est défini par la présence de cellules tumorales malignes muco-sécrétantes qui flottent dans le mucus. Il représente 1 à 4 %des cancers du sein **(Naqos et al, 2016)**

3.3Carcinome papillaire

Les carcinomes papillaires représentent un groupe hétérogène de tumeurs. Les carcinomes papillaires incluent : les CCIS survenant à l'intérieur d'un papillome, le CCIS papillaire, les carcinomes papillaires encapsulés, les carcinomes papillaires solides et les carcinomes papillaires infiltrants. Leurs pronostics sont variables **(Pal et al. 2010).**

3.4 Carcinome médullaire

Représentant 2 % des carcinomes infiltrants, souvent lié à une mutation Breast cancer (BRAC1), c'est un carcinome à contours nets composé de cellules peu différenciées avec un infiltrat lymphoïde modéré à marquer et un stroma peu abondant **(Derradji et Mansouri.,2020)**

5.Cancer mammaire de l'homme :

Chez l'homme, le cancer mammaire est très rare. Il correspond à tous les types histologiques des cancers du sein féminins trouvés, à l'exception de l'épithéliome lobulaire et du cytosarcome phyllode **(Leclerc, 1982).**

II.2.5.2.Classification TNM (Tumor-Node-Metastasis)

Classification dite TNM est établie en fonction de la taille tumorale (T pour tumor en anglais), de l'atteinte ganglionnaire (N pour node en anglais) et de la présence de métastases (M pour metastasis en anglais), on parle à ce moment de TNM clinique **(UICC 2016 ; Giuliano *et al.*,2017)**

D'une façon générale, on associe à ces trois lettres des chiffres (dont la valeur augmente quand augmente la gravité) qui varie de 0 à 4 pour le T, de 0 à 3 pour le N, et sont soit 0 soit 1 pour le M **(Puddu et Tafforeau 2005)**.**Annexe II**

A partir de la classification TNM, l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) a élaboré, en 1959, une classification simplifiée par stades **(Uehiro et al.,2013)**

Cela conduit à un grand nombre de possibilités TNM. On peut alors créer des regroupements par **stades** que l'on définit pour qu'ils soient homogènes en durée de survie. Les cancers in situ sont toujours de stade 0, les métastatiques de stade IV **(Puddu et Tafforeau 2005).Annexe III**

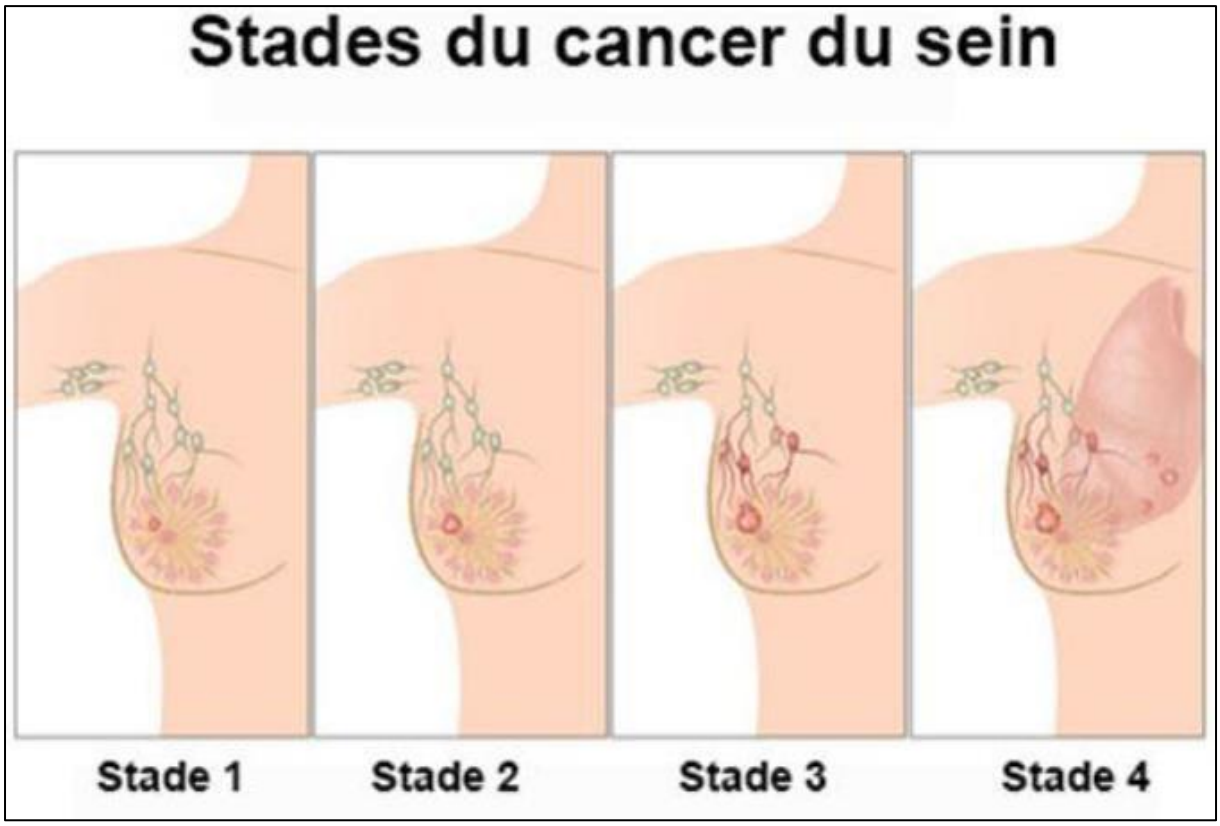


Figure 14 : Schéma représente les stades du cancer du sein **(Ce qu'est le cancer du sein.,2020).**

II.2.5.1.Facteurs immuno-histochimie (bio-marqueurs)

A. Recepteur hormonaux (RH)

Les cellules mammaires sont hormono-dépandantes, les cellules tumorales expriment ces récepteurs ou perdent cette expression. Les récepteurs hormonaux sont de deux types, les récepteurs d'œstrogènes (RE), et les récepteurs de la progestérone (RP**) (Hachana, 2009)**. La présence de RE et de RP permet de prédire la réponse aux traitements hormonaux **(Puddu et Tafforeau, 2005).**

-Les récepteurs aux œstrogènes (RE)

Dans les années 1970, Guire et ces collaborateurs ont montré l'importance clinique de la quantification des RE comme facteur pronostique et prédictif du bénéfice de

l'hormonothérapie dans le CS. Le pourcentage de cellules tumorales exprimant les RE a une valeur pronostique et prédictive importante : la survie globale, la survie sans récidive et la réponse à l'HT sont positivement corrélées au taux de RE **(Zemmouri *et al*., 2016).**

-Les récepteur à la progestérone (RP)

L'expression des RP est également un élément important dans l'évaluation du CS. Plusieurs études ont confirmé une corrélation positive entre le niveau d'expression des RP et la survie globale, la survie sans récidive et la réponse a` l'hormonothérapie et ceci, indépendamment de l'expression des RE **(Zemmouri *et al*., 2016).**

B. HER2

Le proto-oncogène HER2/neu (Human Epidermal Growth Factor Receptor2; c-erbB-2) est issu d'une glycoprotéine transmembranaire possédant une activité tyrosine kinase au niveau de son domaine cytoplasmique **(Yarden et al.,2001).**Il existe un score semi-quantitatif permettant d'évaluer le statut HER2 d'un CS en IHC, ce score classe le statut HER2 en quatre catégories : 0, 1+, 2+ ou 3+. Une recherche d'amplification par hybridation in situ est nécessaire lorsque le score est 2+. Les recommandations concernant l'évaluation du statut HER2 ont été actualisées en 2014**(Zemmouri *et al*., 2016).** La surexpression d'HER2, retrouvée dans 10 à 30% des cas, est associée à un mauvais pronostic en termes de survie sans récidive et de survie globale, indépendamment des autres facteurs pronostiques connus **(Slamon et al.,1989 ; Seshadri et al.,1993).**

C .Le Ki67

Est une protéine nucléaire exprimée durant les phases G1, S, G2 et M du cycle cellulaire mais pas durant la phase de quiescence G0 **(Lopez et al.,1991 ; Starborg et al.,1996).**Son niveau d'expression peut être évalué par le pourcentage de cellules tumorales marquées par un anticorps anti-Ki67 en IHC. En effet, son niveau d'expression est directement corrélé à l'index mitotique et la prolifération tumorale dans un CS. Plusieurs études ont validé la valeur pronostique du Ki67 dans le CS avec un pronostic d'autant plus favorable que sa valeur est basse **(Stuart et al.,2008; Luporsi et al.,2012).**Par ailleurs, le Ki67, en association avec l'analyse de l'expression des RE, des RP et de HER2, permet de proposer une classification moléculaire des CS en pratique clinique. En effet, **(Cheang et al.,2009)** ont montré que le taux de Ki67 était corrélé avec la signature PAM50 et le sous-type moléculaire luminal A (Ki67 bas) ou B (Ki67 élevé) avec un seuil discriminant de 13,25 %

Classification Scarff-Bloom-Richardson (Le grade histopronostique SBR)

Actuellement le grade le plus utilisé est celui de Scarff-Bloom et Richardson (SBR) **(BLOOM et al.,1957).** Le grade SBR (grade selon Scarff, Bloom et Richardson) est un facteur histopronostique basé sur l'architecture du tissu, des atypies cytonucléaires et de l'index mitotique. Les trois critères sont additionnés pour obtenir le grade I, II ou III **(Lamy et Jacob…2015).Annexe IV**

II.2.5.3.Classification moléculaire du cancer du sein :

Les avancées de la génomique ont permis d'affiner les connaissances sur la caractérisation des tumeurs grâce à une analyse simultanée de l'expression de plusieurs gènes. En 2000, **(Perou et al. 2000)**.ont été les premiers à proposer un regroupement en cluster des tumeurs en fonction de leurs expressions géniques et quatre sous-types ont été définis (basal-like, HER2-enriched, luminal et normal-like) **(Perou *et al.*,2000).** Depuis, d'autres travaux ont eu lieu et plusieurs sous-types de cancer du sein ont pu être caractérisés (4 à 7 selon les études) **(Sørlie *et al.*,2001 ; Cancer Genome Atlas Network 2012; Coates *et al.*, 2015)**

Luminal A

Il s'agit de carcinomes infiltrants du sein de grade histologique I ou II, exprimant fortement en IHC RE et RP. Ces tumeurs ne surexpriment pas HER2 et elles ont un index de prolifération Ki67 bas **(Cheang MC, Martin M…2013)**. Ce type correspond aux carcinomes tubuleux, et à des cancers canalaire infiltrant (CCI) ou cancer lobulaire infiltrant (CLI) de grade I ou II **(Taneja et al. 2008).Tabelau 3**

Tableau 3 : Classification moléculaire des cancers du sein **(Camilo et Thomas, 2016).**

Critères	Luminal A	Luminal B	HER2	Basal Triple négatif
Immunohistochimie	RO+ /RP+ Her2- Ki6<14%	RO+ /RP+ /Her 2+ OU RO+ /RP+ /Her 2- Ki67>14%	RO- / RP Her 2+	RO- / RP- /Her 2-

Luminal B :

Grade supérieur avec un pronostic plus mauvais et peuvent être PR négatives ou HER2 positif présentant une forte expression de gènes associés à la prolifération. **(Provenzano et al.,2018).** Jusqu'en 2011, la différenciation entre les tumeurs luminales A et B se faisait également en fonction du Ki67 avec respectivement un Ki67 < 14% ou un Ki67 ≥ 14%. Or, la conférence de St Gallen de 2011 a clairement défini l'absence de cut-off fiable pour différencier ces deux

sous-types, on parle plutôt d'un pourcentage de Ki67 faible ou élevé. Ainsi, les tumeurs luminales B présentent un taux de prolifération important avec un pourcentage élevé de Ki67 et un fort index mitotique et possèdent souvent un grade SBR élevé. Ces tumeurs sont donc plus proliférantes et sont associées à un plus mauvais pronostic que les tumeurs luminales A. Néanmoins, elles sont connues pour être chimio-sensibles et leur réponse à l'hormonothérapie est variable. Les tumeurs luminales B concernent 10% des cancers du sein **(Gnant *et al.*,2011).** Annexe6

Her2-like ou HER2 positive:

Les tumeurs sont soit HER2+/RH-, soit HER2+/RH+ avec généralement un grade SBR à III. Caractérisées par une forte prolifération, ces tumeurs sont agressives et présentent donc un pronostic plus faible que les tumeurs luminales. Néanmoins, elles présentent une bonne réponse aux traitements anti-HER2 et aux chimiothérapies ; elles représentent 15% des cancers du sein. (Uhlig et al. 2017).

Claudin-low :

Ce sous-type se caractérise par une faible expression des gènes impliqués dans les jonctions serrées et l'adhésion des cellules épithéliales, notamment les claudines 3, 4 et 7, l'occludine et l'E-cadhérine (Dias et al. 2017)**.**une forte expression des gènes de la transition épithéliale-mésenchymateuse (TEM), et des profils d'expression génique de type cellule souche/moins différenciée **(Fougner et al. 2020).**Comprend les carcinomes invasifs triple négatifs, avec une fréquence élevée de caractéristiques métaplasiques et médullaires **(Gerhard et al. 2012).**

Basal-like ou triple-négative :

Il s'agit de carcinomes infiltrants du sein de phénotype triple-négatif, c'est-à-dire n'exprimant pas le RP, ni le RP, et ne surexprimant pas HER2. La majorité de ces tumeurs correspondent à des carcinomes infiltrants de type non spécifique de grade histologique III avec un index de prolifération Ki67 élevé **(Cheang MC, Martin M 2013).** Cette catégorie inclut également les carcinomes avec aspects médullaires et les carcinomes métaplastiques. C'est dans cette catégorie de tumeurs que l'on retrouve le plus de patientes avec des mutations germinales de BRCA1, **(MacGrogan 2016)**

III.Triple négatif

Le sous-type triple négatif (TN) dans le cancer du sein a été rapporté dans la littérature pour la première fois en 2005, c'est un groupe hétérogène de tumeurs caractérisé par un comportement agressif et un pronostic plus faible en raison de la forte propension à la progression métastatique

et de l'absence de traitements ciblés spécifiques **(Pareja et al., 2016 ; Yao et al., 2016 ; Bousquet et al., 2017).**

Les cancers du sein triple-négatifs (TN) représentent environ 15 % (12–17 %) des cancers du sein infiltrants **(Millikan et al.,2017 ; Foulkes et el.,2010)**

Communément défini par la triple négativité en immunohistochimie (IHC) des récepteurs aux œstrogènes (RO), a` la progestérone (RP) et l'absence de surexpression ou d'amplification d'HER2, il s'agit d'un groupe très hétérogène de tumeurs tant sur le plan génomique, transcriptomique que morphologique, clinique et pronostique **(Lehmann et al.,2011 ; Fadare et al.,2008)**

Les patientes atteintes de ce cancer répondent mieux au traitement néoadjuvant que les autres sous-types de cancer du sein **(Sporikova et al. 2018).**

III.1.Sous types moléculaires du TNBC

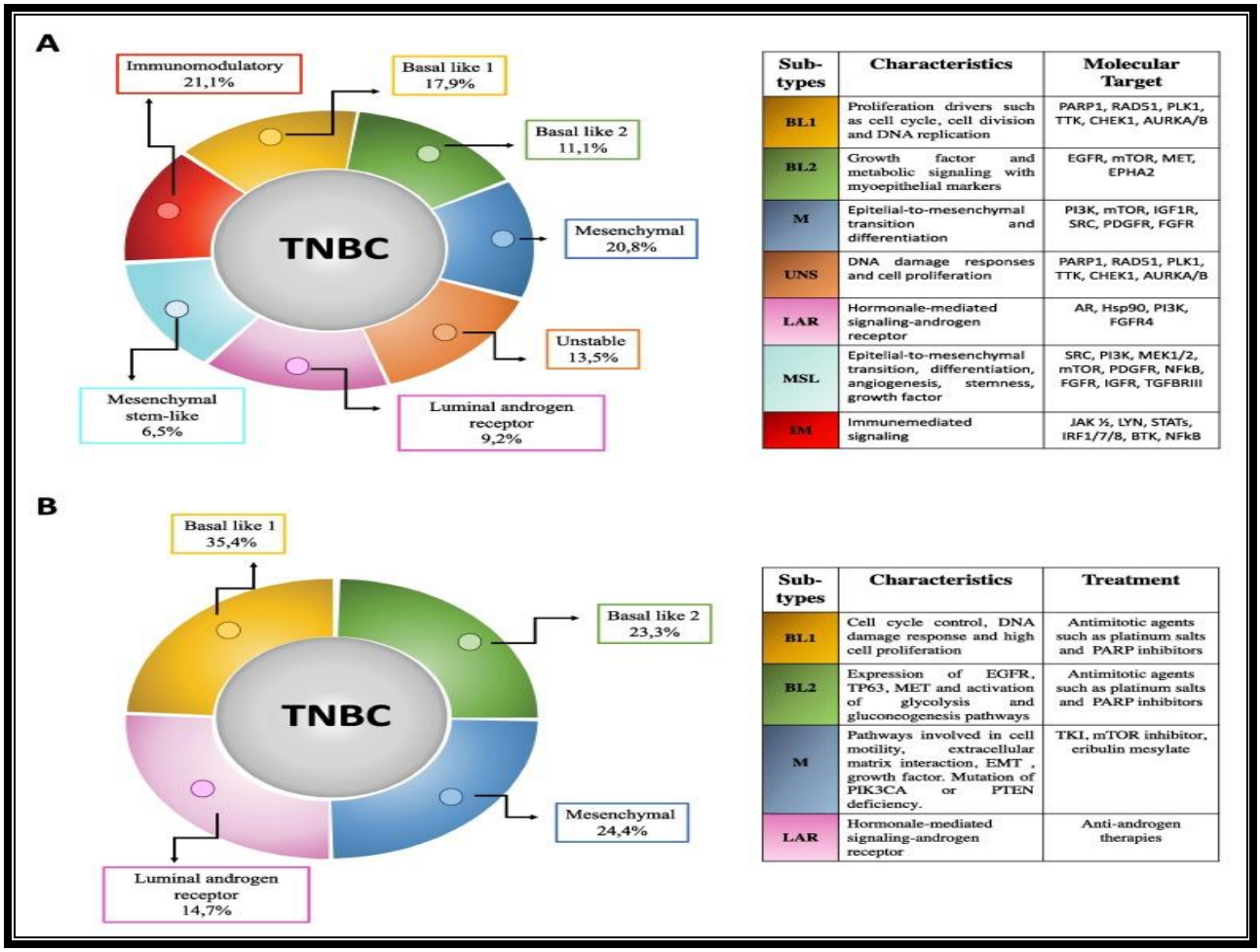
Lehmann et al ont identifié 6 sous-types moléculaires différents de cancer du sein triple négatif sur la base du profilage de l'expression génétique du TNBC, à savoir :

Deux types de cancer de type basal (BL1 et BL2),

Immunomodulateur (IM),

Mésenchymateux (M),

Mésenchymateux de type souche (MSL), et les sous-types de récepteurs luminaux des androgènes (LAR).



Sub-types	Characteristics	Molecular Target
BL1	Proliferation drivers such as cell cycle, cell division and DNA replication	PARP1, RAD51, PLK1, TTK, CHEK1, AURKA/B
BL2	Growth factor and metabolic signaling with myoepithelial markers	EGFR, mTOR, MET, EPHA2
M	Epitelial-to-mesenchymal transition and differentiation	PI3K, mTOR, IGF1R, SRC, PDGFR, FGFR
UNS	DNA damage responses and cell proliferation	PARP1, RAD51, PLK1, TTK, CHEK1, AURKA/B
LAR	Hormonale-mediated signaling-androgen receptor	AR, Hsp90, PI3K, FGFR4
MSL	Epitelial-to-mesenchymal transition, differentiation, angiogenesis, stemness, growth factor	SRC, PI3K, MEK1/2, mTOR, PDGFR, NFkB, FGFR, IGFR, TGFBRIII
IM	Immunemediated signaling	JAK ½, LYN, STATs, IRF1/7/8, BTK, NFkB

Sub-types	Characteristics	Treatment
BL1	Cell cycle control, DNA damage response and high cell proliferation	Antimitotic agents such as platinum salts and PARP inhibitors
BL2	Expression of EGFR, TP63, MET and activation of glycolysis and gluconeogenesis pathways	Antimitotic agents such as platinum salts and PARP inhibitors
M	Pathways involved in cell motility, extracellular matrix interaction, EMT , growth factor. Mutation of PIK3CA or PTEN deficiency.	TKI, mTOR inhibitor, eribulin mesylate
LAR	Hormonale-mediated signaling-androgen receptor	Anti-androgen therapies

Figure 15: Classification des TNBC selon Lehmann et al., 2011 et 2016.

A. Les cancers du sein triple-négatifs (CSTNs) ont été classés en six sous-groupes principaux : deux sous-types basal-like (BL1 et BL2), un immunomodulateur (IM), un mésenchymateux (M), un mesenchymal stem-like (MSL) et le luminal-AR (LAR).

B. La classification des cancers du sein triple négatifs a ensuite été affinée et une classification en quatre sous-groupes majeurs a été proposée : deux sous-types basal-like (BL1 et BL2), un mésenchymateux (M), et le luminal-AR (LAR) **(Gerratana et al. 2018).**

III.2.Microenvironnement tumoral

Le microenvironnement tumoral est primordial pour le développement et la survie des cellules cancéreuses. La tumeur est une masse complexe qui contient en majeure partie des cellules néoplasiques, mais aussi une grande variété de cellules saines telles que des cellules endothéliales, des péricytes, des fibroblastes et des cellules immunitaires,. La capacité des cellules néoplasiques à détourner et à transformer un grand éventail de cellules saines est essentielle à la prolifération, à l'angiogénèse et à l'invasion. La sécrétion de facteurs de croissance, de molécules pro-angiogéniques et autres signaux moléculaires par le

microenvironnement tumoral procure aux cellules tumorales un environnement idéal pour leur croissance **(Zhou et al.,2005 ; Kerkar et al.,2012)**

Aux cours des dernières années de nombreux auteurs ont décrit l'importance du microenvironnement tumoral dans la progression de l'oncogenèse. La coopération cellulaire entre les différents constituants de ce microenvironnement favorise la mise ne place des caractéristiques tumorales fondamentales tel que la néoangiogenèse et la prolifération cellulaire rapide **(Hanahan et Weinberg 2011).**

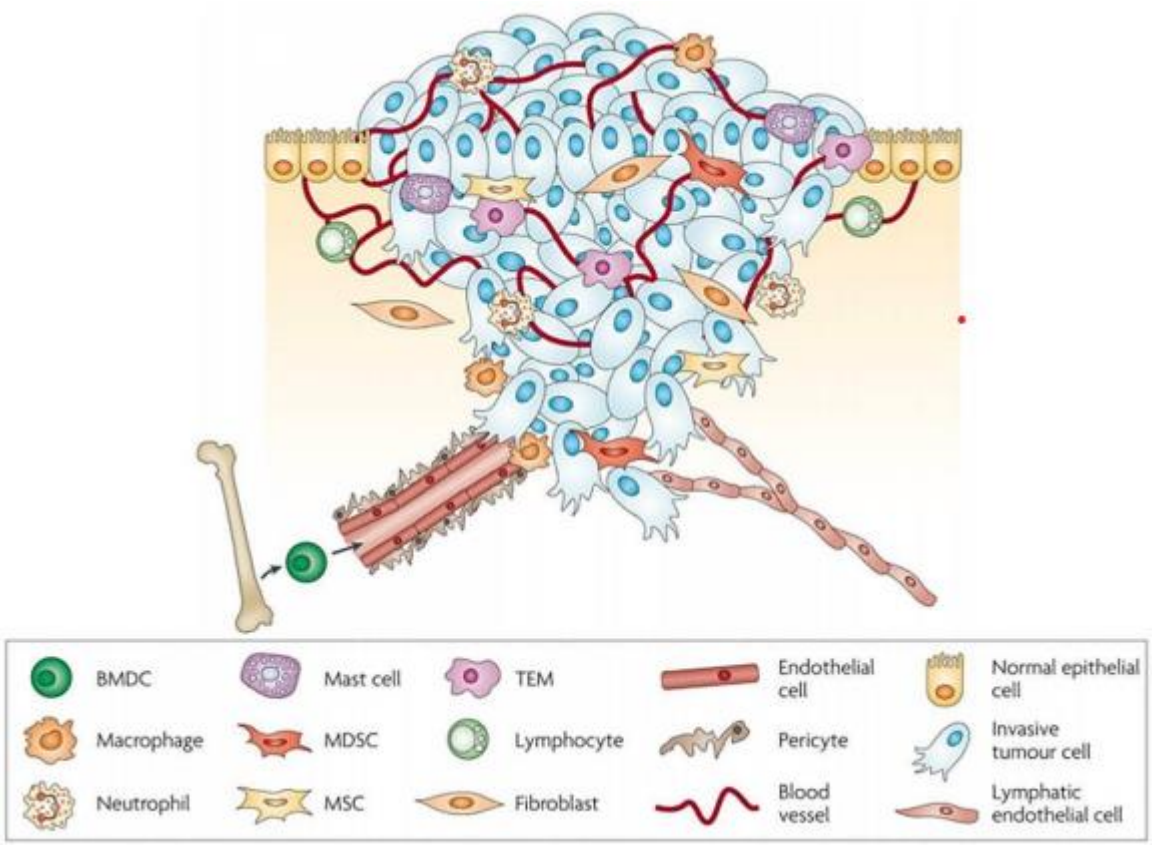


Figure 16 : Le microenvironnement tumoral **(Adapté de JA Joyce & JW Pollard, 2009, Nature Reviews Cancer).**

BMDC : cellule dérivée de la moelle osseuse, MDSC : cellule myéloïde suppressive, MSC : cellule souche mésenchymateuse, TEM : monocyte exprimant TIE2.

III.2.1.Les cellules cancéreuses

Les cellules tumorales sont caractérisées par des taux élevés de mutations, et les molécules mutées peuvent être détectées par le système immunitaire, qui joue alors un rôle dans le contrôle du développement tumoral **(Grivennikov et al.,2010).**

Le stroma ou microenvironnement tumoral est constitué de populations diverses de cellules normales d'origine mésenchymateuse, incluant des fibroblastes, des cellules endothéliales, des

cellules inflammatoires (macrophages, neutrophiles, lymphocytes), des cellules souches mésenchymateuses et des préadipocytes/adipocytes **(Buache et Rio 2014).**

Le stroma tumoral est composé de 3 composants :

-les cellules d'origine mésenchymateuse : Les MSCs sont des progéniteurs multipotents ayant la capacité de se différencier en plusieurs lignées du mésoderme. Ils résident surtout dans la moelle osseuse et sont mobilisés à cause de lésions tissulaires. En réponse à des signaux, elles passent dans la circulation et sont recrutées sur le lieu approprié **(Karp et Leng Teo 2009).**

Ces cellules sont aussi capables de cibler et de s'incorporer spécifiquement dans les tumeurs et les métastases éloignées de la tumeur primaire après une injection systémique **(Loebinger MR et al.,2009).** elles secrètent un grand nombre de facteurs de croissance et de cytokines (VEGF, angiopoiétine, IL-6, IL-8, TGFβ, PDGF, bFGF), dont certains agissent sur les cellules endothéliales et favorisent la formation de vaisseaux tumoraux **(Feng B et al.,2009).**

- Les fibroblastes associés au cancer (FAC) : sont le composant majeur du stroma tumoral. En conditions normales, on les retrouve dans les tissus conjonctifs avec une activité réduite. Toutefois, ils jouent un rôle important dans les processus de réparation des tissus ou dans les réponses inflammatoires **(Öhlund D et al.,2014).**

On retrouve l'implication des CAFs à tous les stades du processus cancéreux. Tout d'abord, les CAFs sont activés et éduqués par les cellules cancéreuses aux stades précoces du développement tumoral. Ils contribuent ainsi à l'initiation du processus. Les CAFs produisent un grand nombre de molécules (facteurs de croissance, cytokines) qui vont participer à la prolifération cellulaire et à la croissance de la tumeur. **(Luo Het al.,2015) .**

Ils secrètent notamment des composants de la matrice extracellulaire comme certains collagènes (type I, II et V) et de la fibronectine. Ils synthétisent également des cytokines, des facteurs de croissance et des enzymes, en particulier des métalloprotéases (MMPs), capables de dégrader la MEC, entraînant alors la libération d'autres petites molécules **(Paunescu V et al.,2011).**

Les interactions entre les CAF et les cellules immunitaires,cellules immunitaires stromales peuvent également faciliter la progression du TNBC et entraver les réponses thérapeutiques en favorisant une immunosuppression **(Costa et al.,2018).**

-Les adipocytes associées au cancer (CAA) : les adipocytes sont l'un des types cellulaires les plus abondants dans le stroma. Ils possèdent un profil sécrétoire large comprenant des adipokines, comme la leptine et l'adiponectine, l'HGF, le collagène VI, l'IL-6 et le TNFα **(Landskroner et al.,2009).**

Le cancer du sein triple négatif se développe indépendamment des voies liées aux hormones et les preuves existantes suggèrent que l'interaction paracrine entre les cellules tumorales, les adipocytes, les macrophages, le fibroblaste **(Mentoor et al. 2021).**

Des études se sont intéressées aux effets du tissu adipeux dans la progression du cancer du sein. Par exemple, il a été montré que le collagène VI est fortement exprimé dans les adipocytes associés au cancer et est impliqué dans la progression tumorale mammaire in vivo **(yengar Pet al.,2005**)

De même, les cytokines secrétées (IL-6, IL-8, CCL5, CXCL12/SDF-1) par les cellules souches dérivées des adipocytes (ADSC) ont une action sur la croissance et la survie des cellules cancéreuses mammaires **(Mao Y et al.,2013).**

− **Les cellules endothéliales :** Les cellules endothéliales forment les capillaires et l'endothélium des plus gros vaisseaux. Celles du microenvironnement tumoral présentent, comme les autres types cellulaires, des altérations quant à leur prolifération, leur migration et leurs interactions cellulaires **(Dutour A et al.,2005)**

Les cellules endothéliales ont un rôle particulièrement important dans l'angiogenèse et par conséquent dans la progression tumorale et le processus métastatique **(Chouaib S et al.,2010).**

- **les cellules d'origines hématopoïétiques :**

-- **Macrophages associés aux tumeurs (TAMs) :** ces cellules ont été impliquées dans de nombreuses facettes de la progression tumorale, notamment l'induction de l'angiogenèse **(Chen, Y et al.,2017).** Ces macrophages sont recrutés et dirigés par des chimiokines, des facteurs de croissance et des facteurs angiogéniques, secrétés par les cellules tumorales, tels que colony-stimulating factor-1 (CSF-1), facteur de croissance vasculaire endothéliale (VEGF), et angiopoiétine-2 **(Lewis et Pollard, 2006 ; Sica et Bronte, 2007)**

les macrophages ont été classés en cellules M1 (pro-inflammatoires, classiquement activées) ou M2 (anti-inflammatoires/immunosuppressives, d'immunosuppression, alternativement activées) **(Laoui D et al.,2011).** L'accumulation des TAMs a aussi été corrélée à une augmentation de l'angiogenèse, via la production de VEGF et de PDGF **(Condeelis J et al.,2006)**

- Les lymphocytes T associées au cancer (TILs) :

Les TILs jouent un rôle important pour diriger la réponse à la chimiothérapie. En effet, les lymphocytes T de type-1 sont associés à un pronostic favorable, les lymphocytes T CD4+ (Th1) facilitent la présentation antigénique via la sécrétion et l'activation des cellules présentatrices d'antigènes, tandis que les lymphocytes T cytotoxiques CD8+ sont importants pour la destruction des cellules tumorales.

Alors que les lymphocytes T de type-2 sont plutôt de mauvais pronostic, les lymphocytes T CD4+ (Th2) et lymphocytes T CD4+ Forkhead box P3 vont par exemple favoriser la prolifération des lymphocytes-B et la réponse immune antiinflammatoire pour permettre la croissance tumorale. Ainsi, les TILs ont une place de plus en plus importante dans le pronostic et la prise de décision dans le traitement des cancers du sein **(Heppner et al.,2016 ; Zitvogel et al.,2015).**

III.3.Mécanisme d'échappement de cellule cancéreuse

III.3.1.L'échappement tumoral et la voie PD-1

Echappement tumoral

Malgré l'importance de ces mécanismes de reconnaissance de la tumeur, les cellules tumorales arrivent à s'échapper et proliférer. De nombreuses études montrent que le système immunitaire peut réguler et lyser les tumeurs à des étapes de développement précoces. Néanmoins, il y a de nombreux mécanismes d'inhibition de la réponse immunitaire et de modification de l'aspect des cellules tumorales qui conduit à l'échappement tumoral **(Djenidi .,2014).**

Les tumeurs peuvent exprimer des signaux d'inhibition immunitaire, ce qui entraîne une réaction immunitaire atténuée contre les antigènes pathologiques **(Pentcheva et al.,2009)**

Les molécules de costimulation ou d'inhibition induisent des signaux directionnels qui jouent un rôle important dans la modulation de la réponse immunitaire et de la prévention contre l'auto-immunité. Ces molécules ont une homologie de structure (IgV-IgC) composées d'une région Ig variable (IgV) et d'une région Ig constante (IgC), telles que PD-L1, PD-L2, ICOS-L et CD80 **(Sharpe et Freeman 2002).**

L'immunosuppression induite par la tumeur fonctionne de deux manières principales. La première consiste à inciter les cellules immunosuppressives à s'accumuler autour de la tumeur et à sécréter des facteurs immunosuppresseurs, qui inactivent les lymphocytes T cytolytiques (CTL) pour diminuer la tolérance immunitaire des cellules tumorales, telles que les cellules T régulatrices (Treg). **(Jiang X et al.,2014 ; Wang YA et al.,2018).**Le deuxième mécanisme d'immunosuppression implique l'induction de l'expression de molécules immunosuppressives ou de leurs récepteurs, notamment le ligand de mort programmée death-ligand 1/programmed death-1 (PD-L1/PD-1), galectine-9/TIM-3, IDO1, LAG-3, et CTLA4 **(Ishida Y et al ,1992).**

Ces dernières années, de nombreux chercheurs se sont intéressés à la voie PD1/ligand de mort programmée 1 (PD-L1) en raison de sa remarquable efficacité clinique, de sa réponse durable et de sa faible toxicité.

L'objectif des immunothérapies anticancéreuses qui ciblent la signalisation PD-1/PD-L1 visent à normaliser le système immunitaire plutôt qu'à simplement améliorer la fonction des cellules immunitaires dans les tumeurs **(Sanmamed et al.,2018).**

III.3.2.La voie PD-1

III.3.2.1.Structure de PD-1 et des ligands de PD-1 :

PD-1 (Programmed cell death protein-1) a été découvert en 1992 dans un hybridome de LT où son expression a été inhibée par induction de l'apoptose dans des cellules T thymiques **(Ishida, Agata et al.,1992) .**PD-1 est une glycoprotéine transmembranaire de type I qui appartient à la superfamille des Immunoglobulines. Elle est composée d'un domaine IgV extracellulaire, d'un domaine transmembranaire et d'un domaine cytoplasmique qui contient deux motifs de signalisation de type « tyrosine-based signaling motifs » **(Shinohara et al.,1994 ; Finger et al.,1997 ; Shlapatska et al.,2001)**

L'interaction entre PD-1 et PD-L1 se produit dans le microenvironnement tumoral. En bref, PD-1 est fortement exprimé sur les lymphocytes T actifs, et son ligand, PD-L1, est exprimé sur certains types de cellules tumorales et de cellules présentatrices d'antigènes (CPA) **(Jiang et al.,2019) (Figure 17)**

PD-1 est un inhibiteur de point de contrôle immunitaire qui est exprimé à la surface des cellules T, des cellules B, des cellules T tueuses naturelles, des monocytes et des cellules dendritiques, mais pas des cellules T au repos **(Perry RV et al.,2005)**

Cependant, une comparaison plus approfondie entre PD-1, CD28, ICOS et CTLA-4 révèle de différences fonctionnelles et structurales. En effet, contrairement aux autres membres de la famille de CD28, PD-1 existe sous forme de monomère à la surface de cellule car il ne possède pas de résidu de cystéine responsable de l'homodimérisation de CTLA-4, CD28 et ICOS **(Okazaki T et al.,2007 ; OkazaKi T et al,2006 ; Riley JL et al.,2009) (Figure 18)**

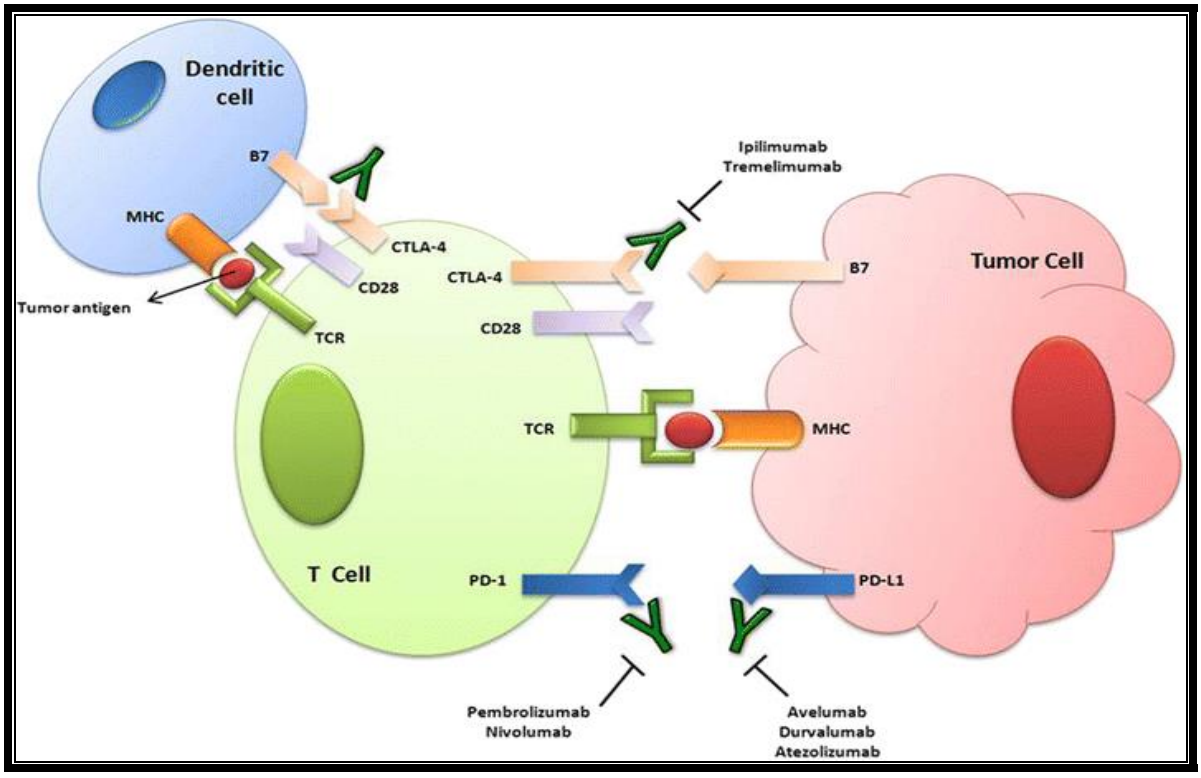
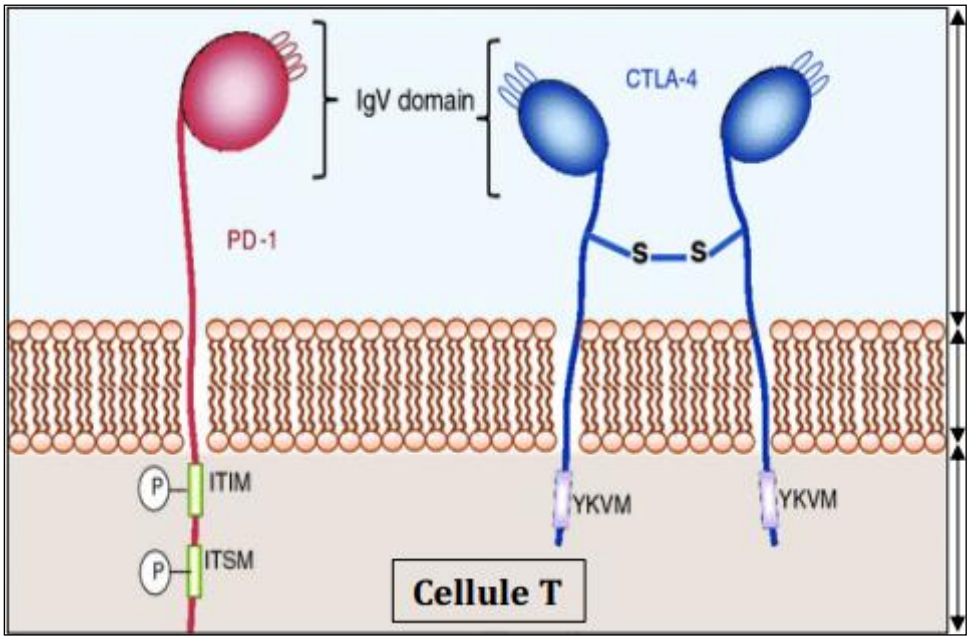


Figure 17 : PD-1 et ses ligands **(Tomas et al.,2018)**



Domaine N-terminal extra-cellulaire

Domaine Transmembranaire

Domaine C-terminal cytoplasmique

Figure 18 : Structure du PD-1 en comparaison avec celle de CTLA-4 **(Chamoto K et al.,2017)**

III.3.2 .2.L'expression de PDL-1 sur la cellule tumorale :

PD-1 est exprimée de façon inductible à la surface des LT CD4+ , LT CD8+ , LB, NK, NKT, macrophages et cellules dendritiques lors du développement thymique **(Schildberg, F et al.,2016)**. Elle est codée par le gène PDCD1 (Programmed cell Death-1) localisé sur le chromosome 1 chez la souris et le chromosome 2 chez l'Homme. Ce gène possède 5 exons : l'exon 1 code une courte séquence signal, l'exon 2 code le domaine IgV, l'exon 3 le domaine transmembranaire tandis que les exons 4 et 5 codent le domaine cytoplasmique contenant les motifs ITIM et ITSM **(Schildberg, F et al.,2016 ; Chen, L. et Han, X. ;2015).**

l'expression de PD-1 est régulée par plusieurs facteurs de transcription : NFATc1 (Nuclear factor of activated T cells c1) est un facteur important qui induit l'expression de PD-1 dans les LT, tout comme les facteurs de transcription FoxO1et Notch **(Sharpe et Pauken .,2018).**

Le PD-1 est un membre de la famille des récepteurs corégulateurs des cellules T. Lorsqu'il se lie à ses ligands, le PD-L1 et le PD-L2, il atténue la fonction, la survie et l'expansion des cellules T, assurant ainsi la médiation de la tolérance immunitaire. PD-L1 est exprimé sur les cellules T activées dans le microenvironnement tumoral **(Sharpe et Pauken .,2018 ; Mittendorf et al.,2014)**

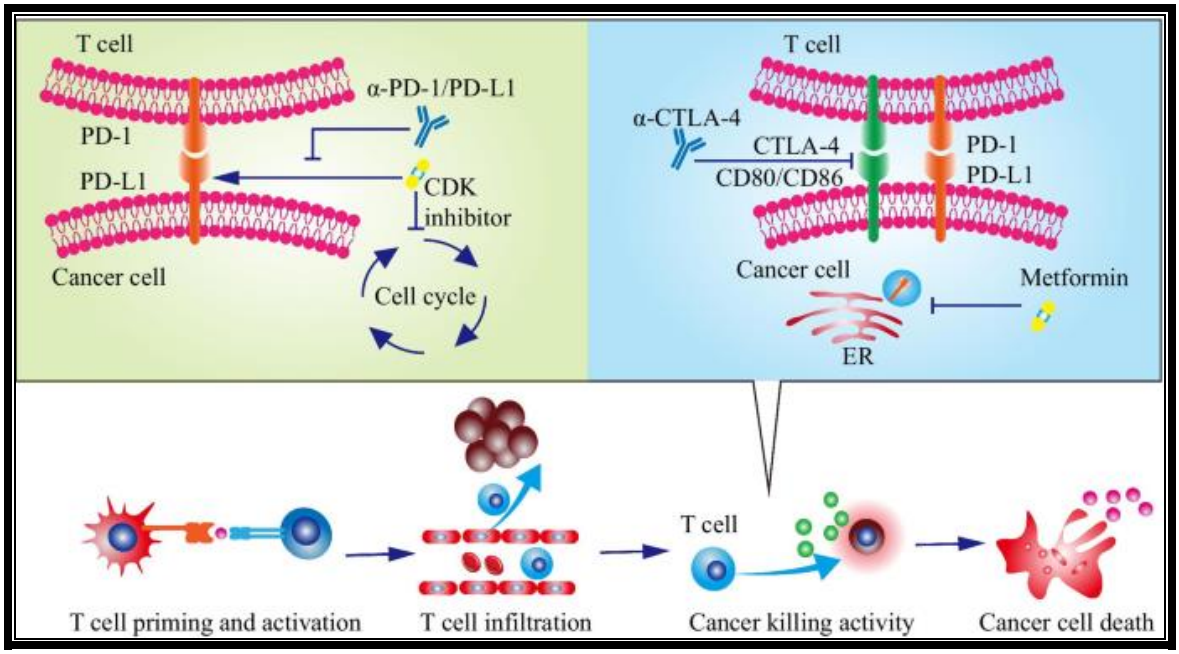


Figure 19 : l'expression et la régulation de PD-L1 **(Yi et Niu et al.,2021)**

Une fois activé dans le microenvironnement tumoral, la voie PD-1/PD-L1 altère la prolifération et la survie de LT effecteurs, alors qu'elle induit la génération de LT épuisés et de LT régulateurs **(Jiabei et al.,2015).**Il en résulte une progression et une invasion du cancer. Bloquer

la voie PD-1/PD-L1 par des anticorps monoclonaux anti-PD-1 ou anti-PD-L1 inverse donc l'effet de PD-1 sur la signalisation des LT et par la suite accélère l'éradication de la tumeur **(Jiabei et al.,2015).**

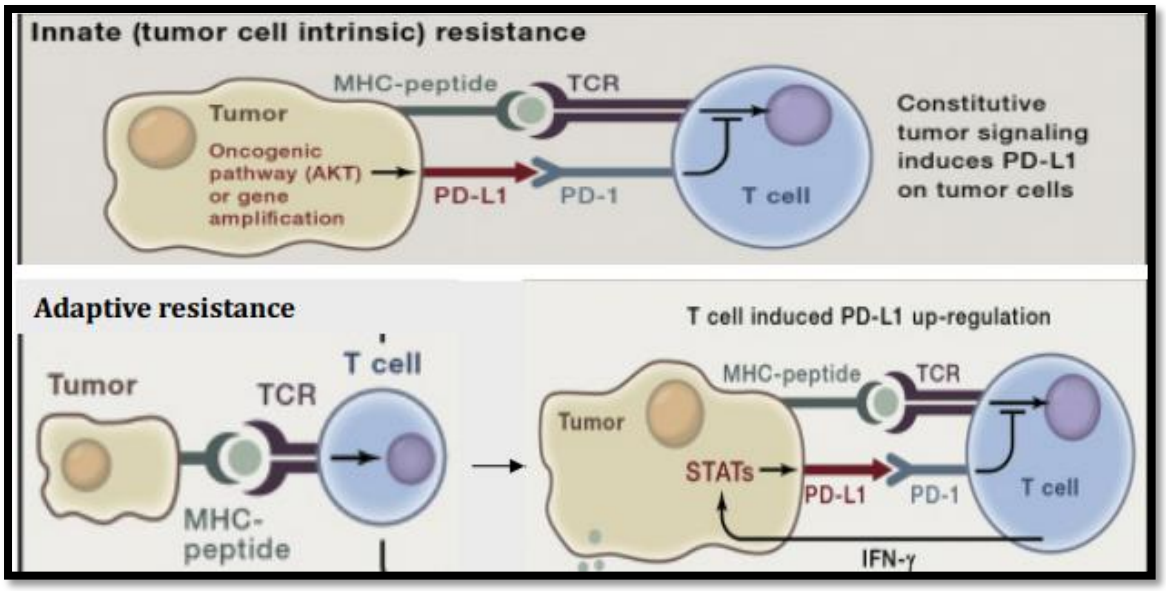


Figure 20 : Deux mécanismes pour l'expression de ligand de PD-1 (PD-L1) sur les cellules tumorales **(Pardoll.,2016)**

III.3.2.3. La signalisation de la voie PD1/PDL1 :

La signalisation par PD-1 est déclenchée par l'engagement avec ses ligands connus, PD-L1 et PD-L2 **.**L'effet principal de cette signalisation est d'inhiber le TCR et les signaux costimulatoires essentiels **(Yokosuka et al.,2012).** Lors de l'engagement, PD-1 se regroupe et se localise au complexe TCR PD-1 peut inhiber la phosphorylation des chaînes CD3z et Zap-70 du TCR, qui sont des étapes précoces après l'engagement du TCR **(Sheppard et al.,2004 ; Yokosuka et al.,2012).**

Le CD28 délivre des signaux de costimulation par l'activation de la protéine phosphatidylinositroïde. L'activation de la voie phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/Akt. La signalisation PD-1 réprime cette voie en bloquant l'activation de la PI3K (**Parry et al.,2005).** Cette phosphatase entraîne l'inactivation de la protéine PI3K et l'inhibition en aval de la voie Akt. Sur noter que, bien que PD-1 et CTLA-4 inhibent tous deux les cellules T (**Parry et al.,2005).** Les effets de signalisation en aval de PD-1 sont nombreux (**figure**). Comme pour les autres récepteurs co-inhibiteurs, on observe une diminution de la prolifération des cellules T ainsi qu'une diminution de plusieurs cytokines inflammatoires, notamment le facteur de nécrose

tumorale a (TNF-a), l'interféron g (IFN-g) **(Ishida et al.,1992 ; Freeman et al.,2000 ; Latchman et al.,2000).**

L'activation de ce récepteur protège le facteur de transcription FoxO1 de la dégradation, ce qui entraîne une augmentation de l'expression de PD-1 **(Staron et al.,2014).**

Il a également été démontré récemment que la signalisation PD-1 influence le métabolisme des cellules T. La signalisation PD-1 entraîne l'inhibition de la glycolyse et du métabolisme des acides aminés tout en favorisant l'oxydation des acides gras **(Patsoukis et al.,2015).**

En résumé, l'activation de la voie de signalisation de PD-1 permet d'abroger les effets du TCR et de la molécule de co-stimulation CD28. De ce fait, ces évènements conduisent à une atténuation, voire une inhibition de l'activation, de la prolifération et de la différentiation cellulaire. Les fonctions effectrices ainsi que la survie du lymphocyte T sont également perturbées **(figure 21).** Au final, L'axe PD-1/PD-1 Ligands peut ainsi conduire à l'anergie du lymphocyte T voir même à sa suppression physique **(Ferchiou. ,2014)**

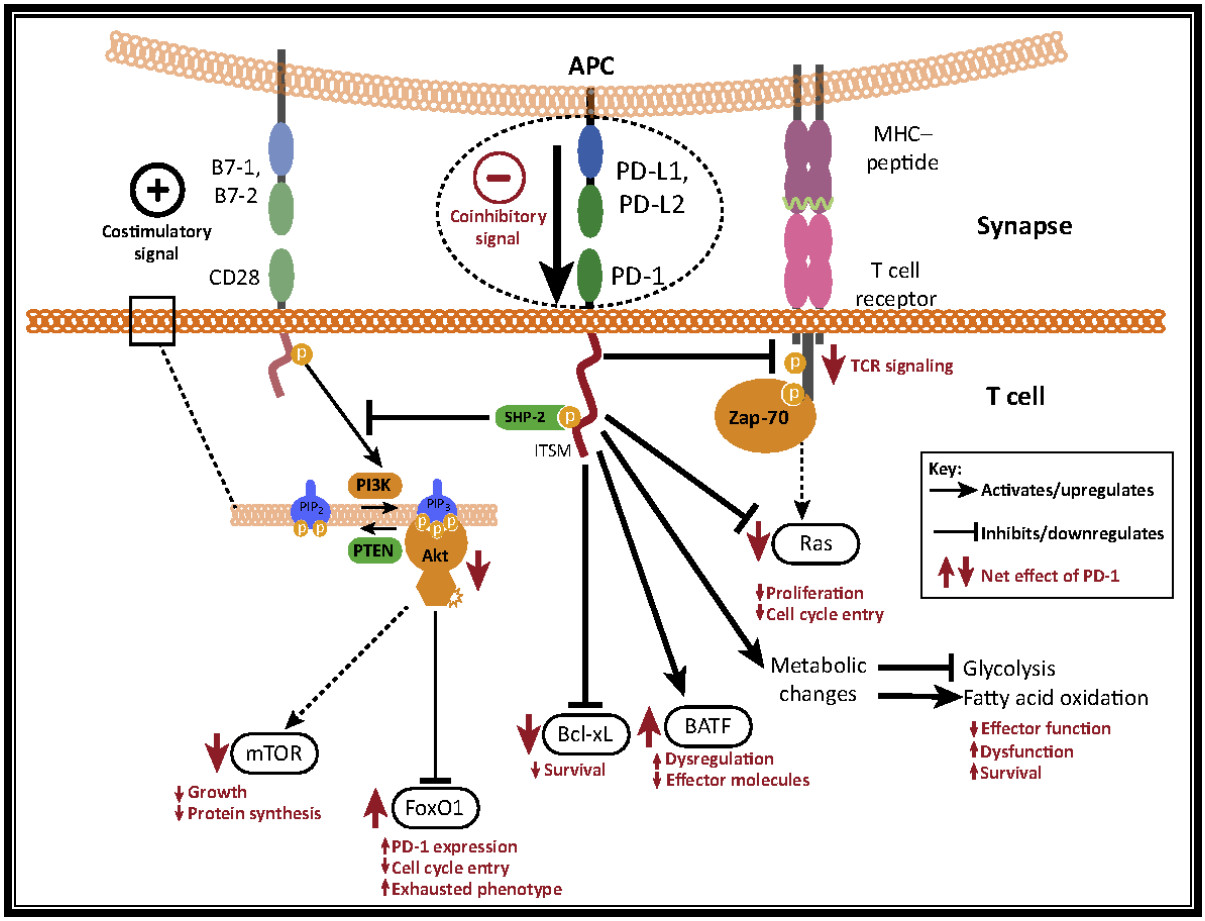


Figure 21 : la signalisation moléculaire de la voie PD-1 **(Chinai et al.,2015)**

III.4.Triple négatif et immunotherapie anti-PD1

De nombreuses études ont démontré le rôle central du système immunitaire dans le cancer, mais son rôle dans le TNBC reste sous l'étude. L'introduction de l'immunothérapie dans le traitement du cancer apporte un bénéfice clinique significatif contre les tumeurs immunogènes, comme le mélanome et a créé de grands espoirs pour le traitement de CSTN **(Chang-Qing et al., 2020).**

Le développement d'anticorps monoclonaux thérapeutiques bloquant PD-1 et PD-L1 pour lesquels la perturbation de la voie de signalisation de PD-1 a provoqué une réponse antitumorale durable chez certains cancers humains **(Abril-Rodriguez et Ribas 2017).**

Contrairement aux anticorps anti-CTLA-4 qui agissent au cours de la phase initiale d'activation de LT, les anticorps anti-PD-1 agissent pendant la phase effectrice de LT dans les tissus périphériques (**Ribas et Wolchok.,2018)** . Ces anticorps bloquent l'interaction de PD-1, exprimé à la surface de LT, avec leur ligand PD-L1/PD-L2 présentés à la surface des cellules tumorales. Le blocage de la voie de PD-1 lève l'anergie et améliore la fonctionnalité de LT effecteurs dans le microenvironnement tumoral et par la suite accélère l'éradication de la tumeur **(Ribas et Wolchok.,2018)**

La thérapie par anticorps monoclonaux anti-PD-1/PD-L1 est alors devenue le fer de lance des thérapies contre les cancers en stade avancé. Il est donc important d'identifier les marqueurs prédictifs de réponse (comme par exemple la charge mutationnelle des tumeurs, le type de mutation, l'expression de PD-L1/PD1…), les mécanismes de résistance à ses thérapies **(Chollat.,2020)**

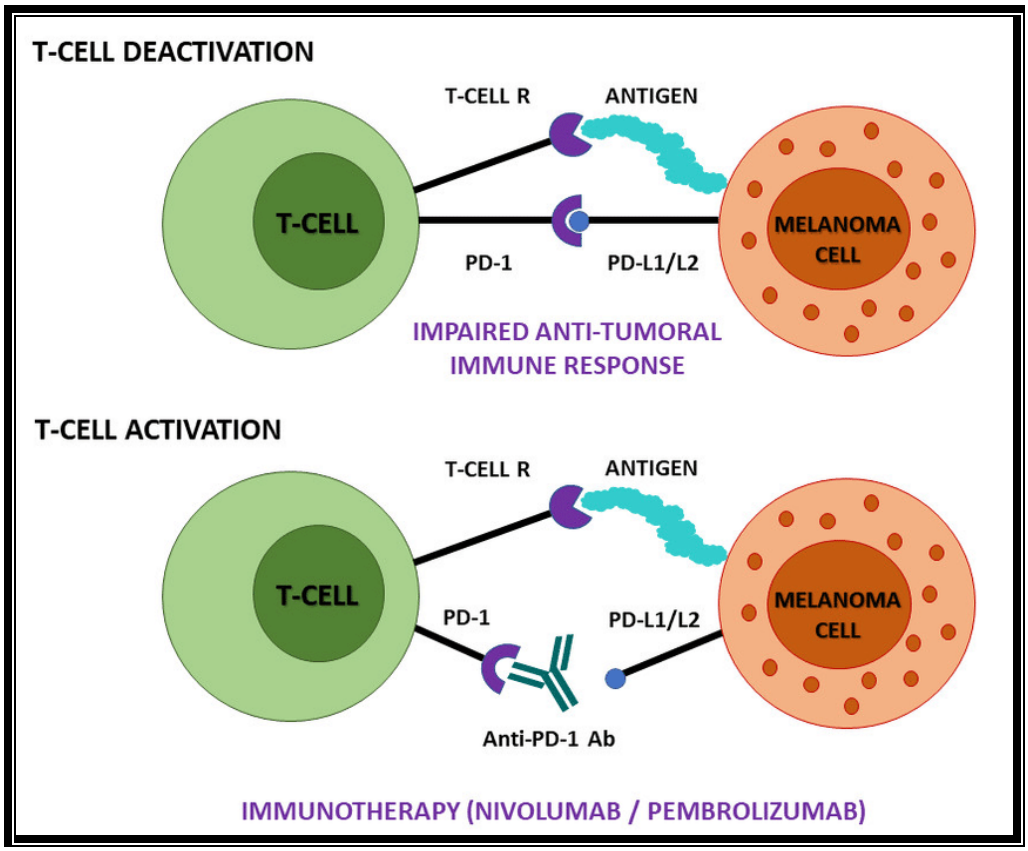


Figure 22: l'immunothérapie des cancers par les anticorps anti-PD-1 et anti PD-L1**(Kamińska et al. 2015).**

Chapitre II :

Matériel et méthodes

Chapitre II : Matériel et méthodes

Ce travail est conçu sous forme d'une étude rétrospective, réalisé en 2019, 2020,2021, à propos d'une série de malades prises en charge pour cancer du sein triple négatif dans le service d'anatomo-pathologie.

II.1 Objectifs de l'étude

Le but de notre étude est de faire une étude épidémiologique de cancer du sein triple négatif en Algérie.

II.2 Lieu et période de l'étude

L'étude a été réalisée au niveau de service d'anatomo-pathologie du centre Pierre et Marie Curie d'Alger (CPMC) du Janvier 2019 à Mars 2021.

II.3 La population de l'étude

Nous avons effectué une étude rétrospective sur 1167 patientes traitées au niveau de service d'anatomo-pathologie du centre Pierre et Marie Curie d'Alger (CPMC) du Janvier 2019 à Mars 2021. Cependant, seuls 232 patientes, ayant un cancer du sein triple négatif. Les données des patientes sont initialement regroupées dans des fiches cliniques et pathologiques (voir annexe V,) individuelles, remplies au fur et à mesure après avoir établi une étude macroscopique, microscopique et immuno-histochimique à partir de la pièce opératoire .Les patientes qui présentaient les caractéristiques suivantes :

• Les données étaient recueillies à partir des dossiers médicaux, les variables portaient essentiellement sur l'âge, les antécédents familiaux, personnels

• Les données histologiques ont étaient 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 oestrogènes, récepteurs à la progestérone, surexpression de l'HER2, taux du Ki67 et les données moléculaires).

• Les données ont été recueillies, codées saisies et analysées par logiciel SPSS version 2020 et pour les graphs nous avons utilisé python. Les variables qualitatives étudiées sont : l'âge, les antécédents familiaux et personnels de cancer du sein triple négatif, le type histologique, le grade SBR, le stade TNM et pour les variables quantitatives calculée sont les médianes, les moyennes et p- value, CHI2

Chapitre III :

Résultats & Discussion

Chapitre III : résultats et discussions

III.1 Résultats

Durant une période de 3 ans allant de 2019 à 2021 inclus, les dossiers de 1167 femmes atteintes de cancer du sein étaient exploitables. Parmi les patientes, 232 femmes étaient atteintes de TNBC, soit une fréquence de 19.88 % du nombre global de cancer du sein et nos résultats sont similaires avec d'une étude algérienne faite en 2017 à Rouïba .Les caractéristiques épidémiologiques des patientes sont regroupées dans **le tableau4**

Tableau 4 .Les données épidémiologiques de 232 patients atteints du cancer du sein triple négatif 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		232
Age	Age moyen	50 ans
	<40 ans	49/21.12%
	40-49 ans	70/30.17%
	50-59 ans	63/27.16%
	60-69 ans	26/11.21%
	>70 ans	24/10.34%
Pièce tumorale	Sein droit	110/47.41%
	Sein gauche	109/46.98%
	Bilatérale	13/5.60%
Statut ménopausique	Pré-ménopause	129/55.60%
	Post-ménopausique	103/44.40%

Cancer du sein bilatéral		/
Types histologique	CCI	191/82.33%
	CLI	8/3.45%
	CINS	18/7.76%
	CM	3/1.29%
	CIS	1/0.43%
	Autres	11/4.74%
Grade SBR	Grade 1	0/0%
	Grade 2	91/39.22%
	Grade 3	133/57.33%
	Inconnue	8/3.45%
Grade TNM	Stade0 Stade1 Stade 2 Stade3 Stade4 Autre	6/2.58% 22/9.48% 98/42.21% 58/25% 23/9.91% 25/9.77%
Antécédents Familiaux	Maternel Paternel RAS	46/19.83% 11/4.74% 182/78.45%
Antécédents personnels	Oui Non	91/39.22% 141/60.78%
Ki67	<20% >20%	6/2.59% 214/92.24%

	inconnue	12/5.17%

II.2 Résultats de l'étude épidémiologique

II.2.1 Répartition des patientes selon les tranches d'âge

L'âge de nos patientes varie entre 25 ans et 90 ans avec un âge moyen de 49 ans.21% des patientes ont un âge inférieur à 40 ans.et pour La tranche d'âge 40-49 ans on note un pic d'incidence 30.17% et 27.16% des patientes ont un âge compris entre 50 ans et 59 ans et on remarque aussi que ce sous type est moins prévalent chez les patientes âgées .La répartition de la population est représentée dans la figure si dessus **(Figure23),** l'effectif et les pourcentages sont présentés dans le **tableau 4.**

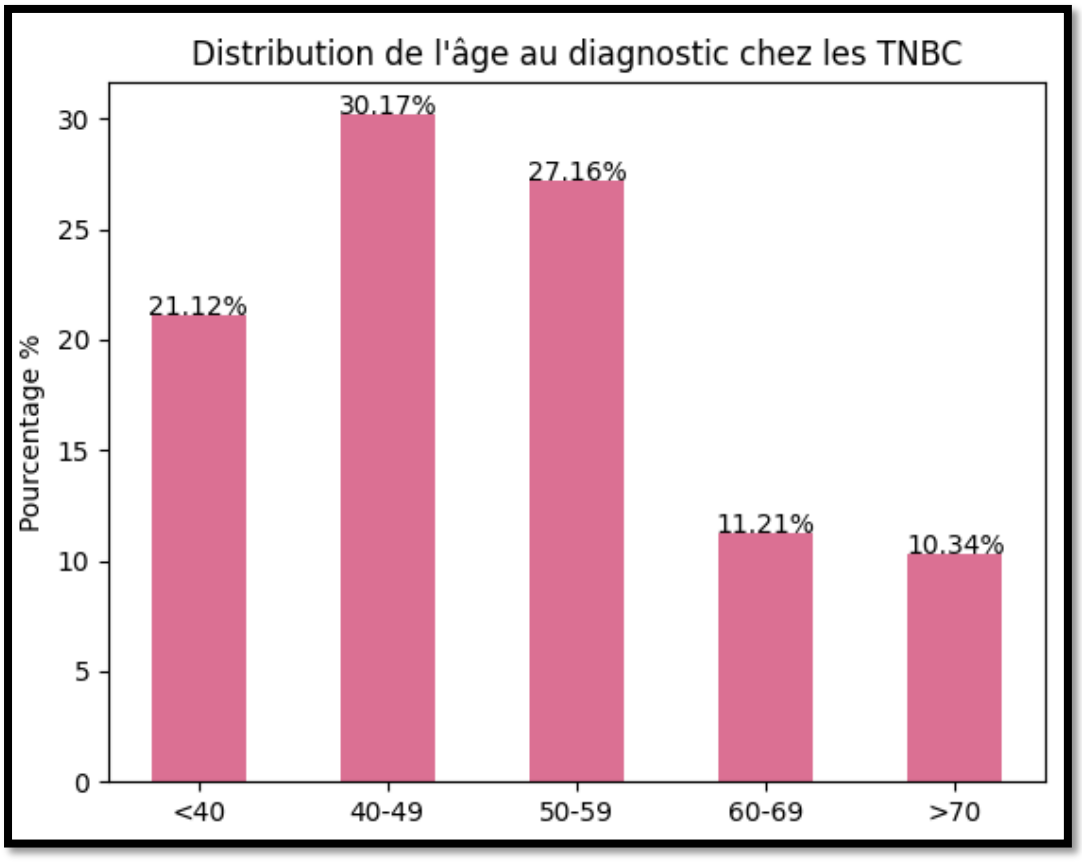


Figure 23 : Répartition des patientes selon les tranches d'âge au moment du diagnostic

II.2.2 Répartition des cas selon le coté du sein atteint

On observe une légère prédominance de l'atteinte du sein droit elle a été retrouvée chez 109 patientes (47.41%) avec une bilatérale chez 13 patientes (5.60%) (**Figure24).**

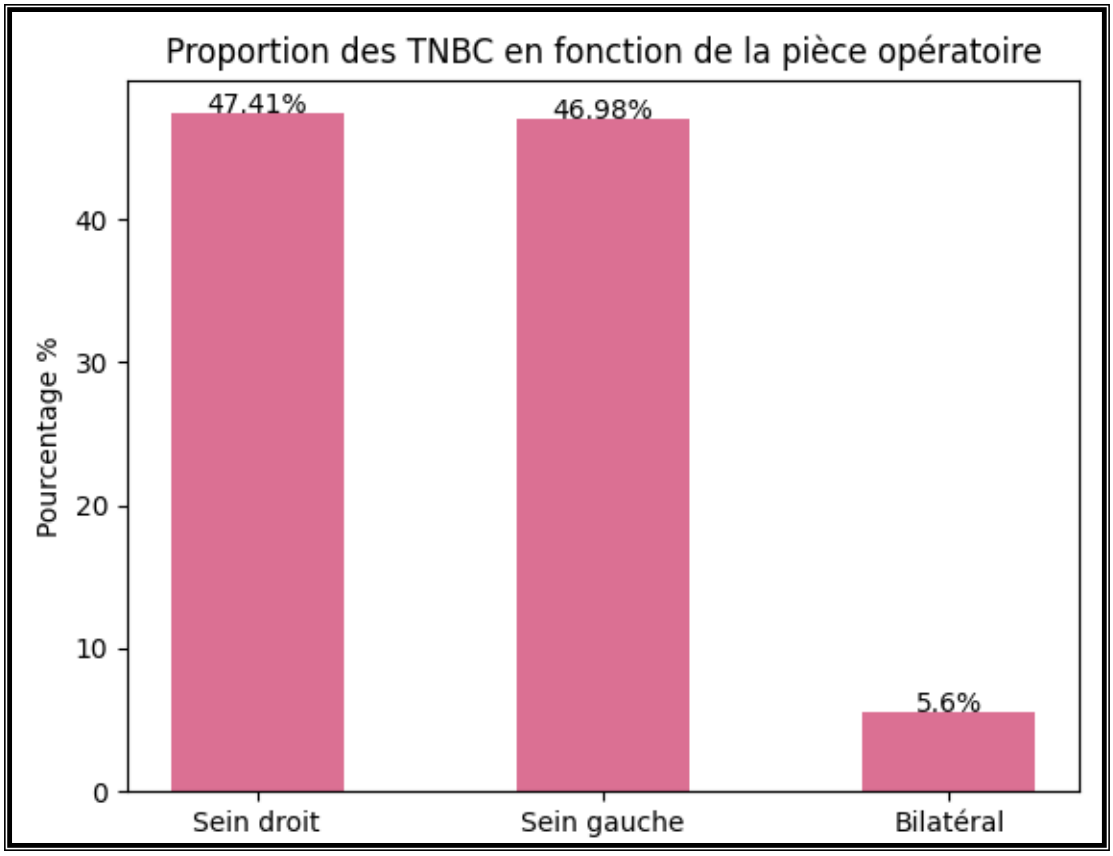


Figure 24 : Répartition des patientes selon la localisation de la tumeur

II.2.3 Répartition des patientes selon le statut ménopausique

La proportion du cancer du sein triple négatif chez les patientes pré-ménopausées est de 51.29% (Figure) qui correspond à 119 patientes ainsi que les patientes post ménopausées est de 48.71% sur 113 cas alors le taux des femmes pré ménopausées est élevée que les femmes post ménopausées **(Figure25).**

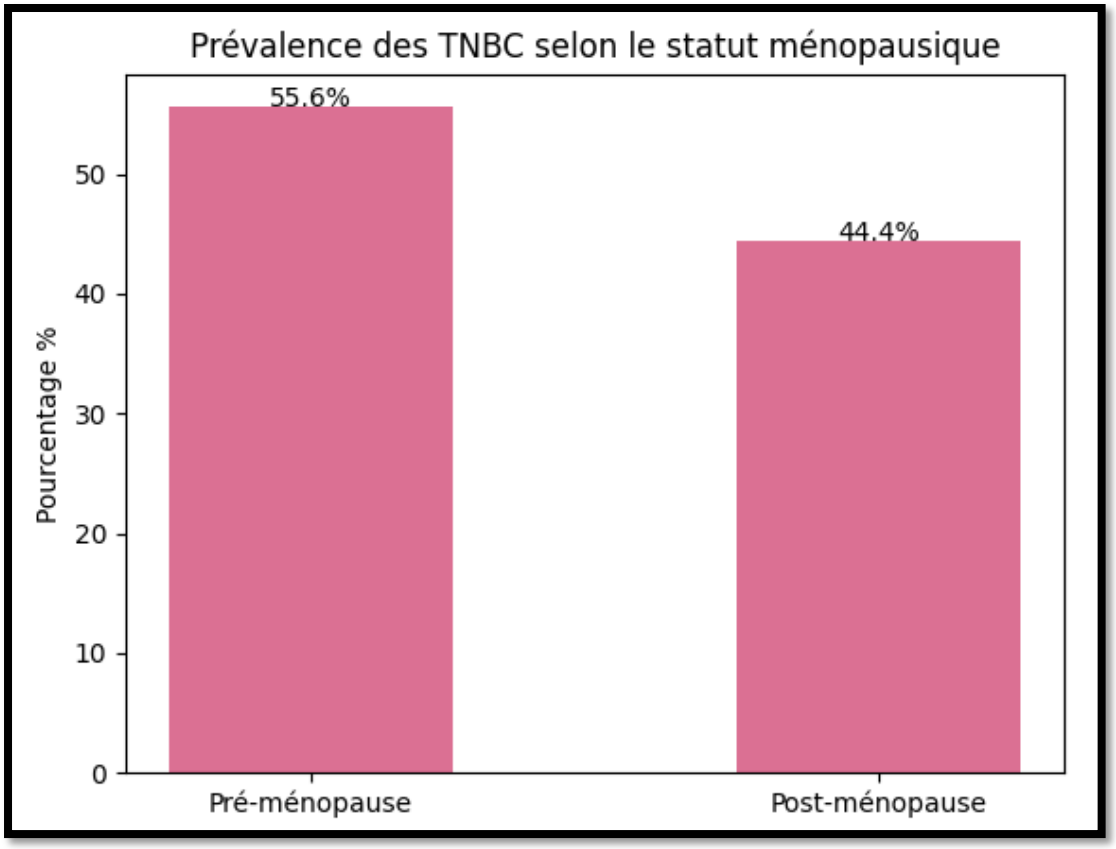


Figure 25 : Prévalence de TNBC selon le statut ménopausique

II.2.4 Répartition des patientes selon les antécédents familiaux

57 patientes (24.57%) avaient des antécédents familiaux de cancer du sein à des degrés différents de parenté. Le lien de parenté du 1er degré maternel représente le pourcentage le plus élevé avec 80.70% et 19.30% de côté paternel et 78.45 % Rien n'a signalé **(Tableau4).**

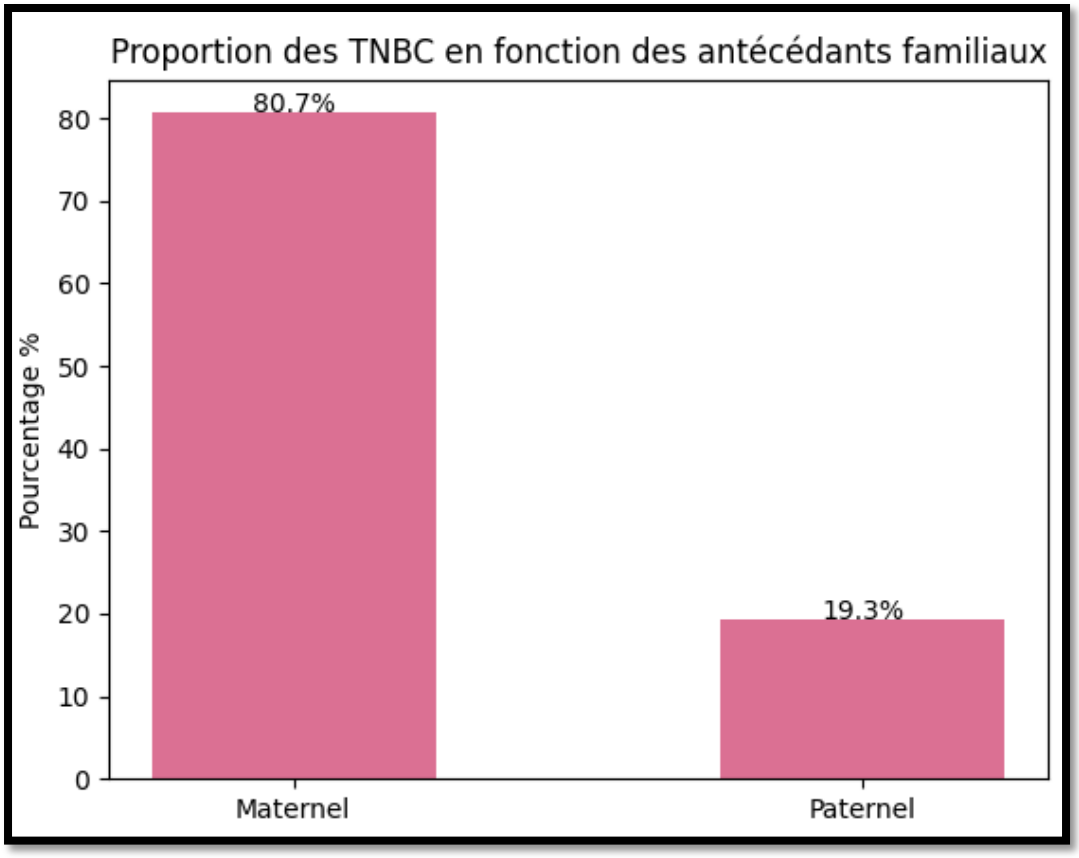


Figure 26 : Répartition des patientes selon leurs antécédents familiaux de cancer du sein.

II.2.5 Répartition des patientes selon les antécédents personnels

Selon le **tableau 4**, Nous avons remarqué que 39,22%des patientes ont des antécédents personnels et (60.78%) Ils n'ont pas des antécédents personnels.

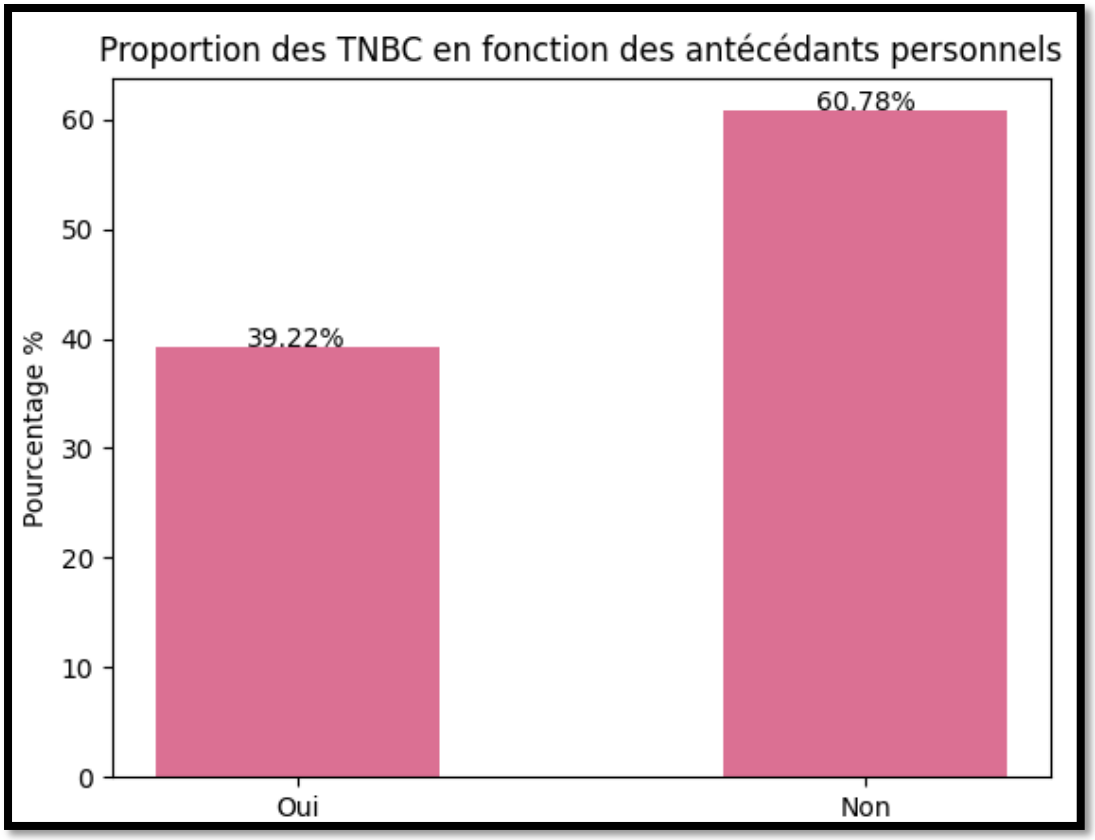


Figure 27 : le pourcentage des antécédents personnels

II.2.6 Répartition des patientes selon le grade SBR

Il s'agissait dans la majorité des cas d'un grade SBR III dans 133 cas (57.33%). Suivi d'un grade SBR II dans 91 cas (39.22%) suivi d'un 8 cas inconnu (3.45%) **(Tableau 4).**

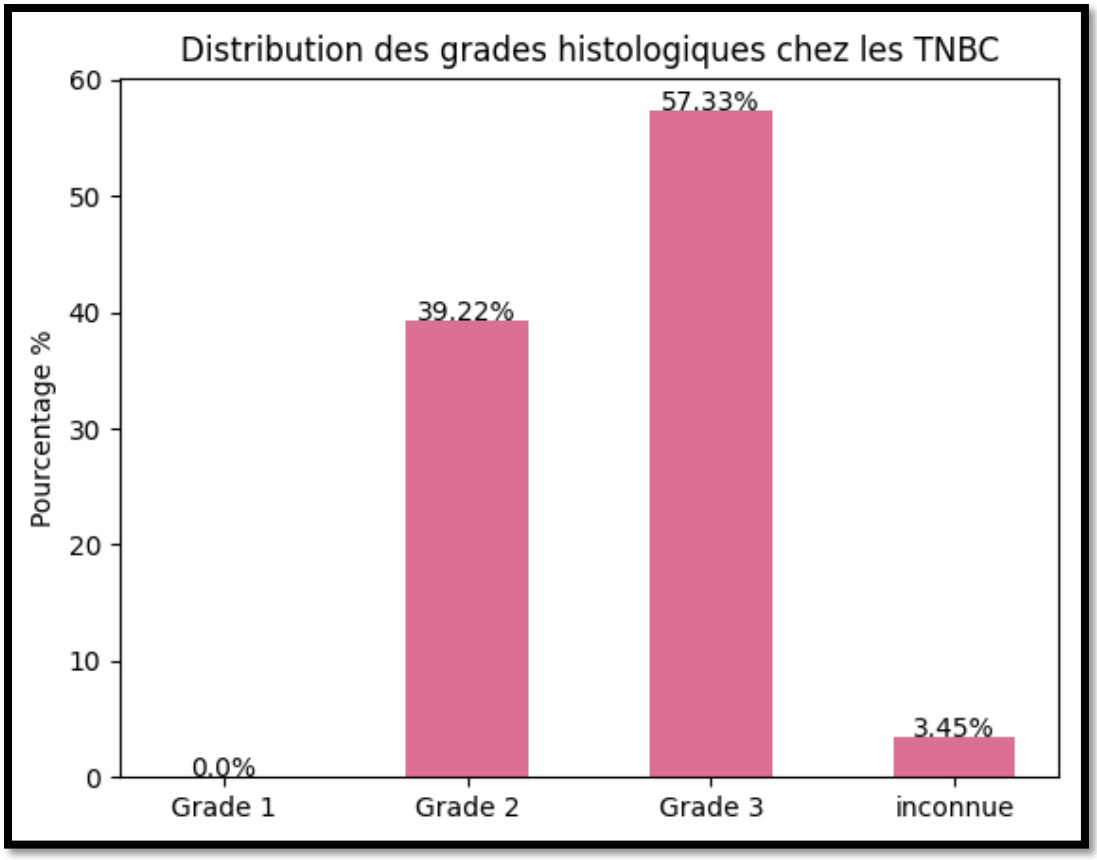


Figure 28: Répartition des patientes selon le grade SBR

II.2.7 Répartition des patientes selon le stade TNM

Nous avons trouvé que la majorité de nos patientes présentent un stade TNM élevée stade II, stade III et le stade 4 et pour le stade I est moins prévalent, La répartition selon le stade du cancer du sein représenté dans la figure si dessous (**Figure29).**

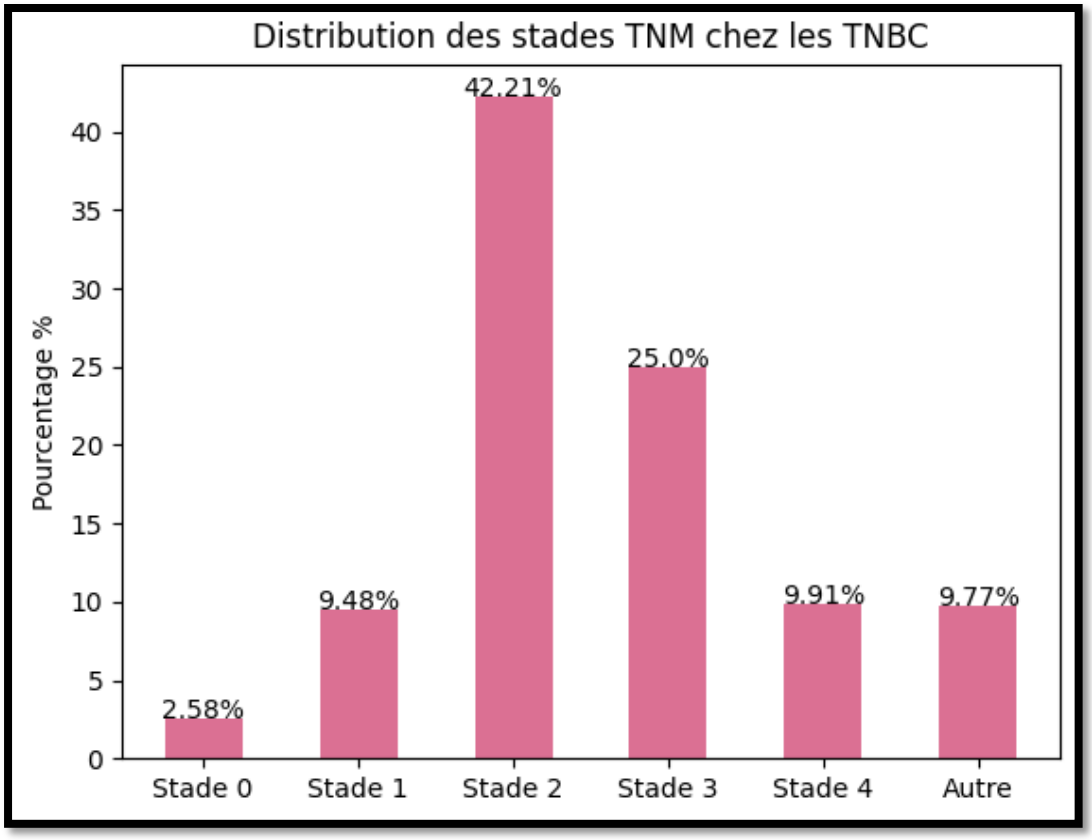


Figure 29 : Répartition des patientes selon le grade TNM

II.2.8 Répartition des patientes selon les types histologiques

Les 232 cas, nous avons trouvé que191 cas (82.33%) ont diagnostiquée pour un carcinome canalaire infiltrant suivi du carcinome infiltrant non spécifique (18 cas 7.76%), alors que le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) se positionne au 3ème rang avec une fréquence de 3.45% **(Tableau 4, Figure 30)**

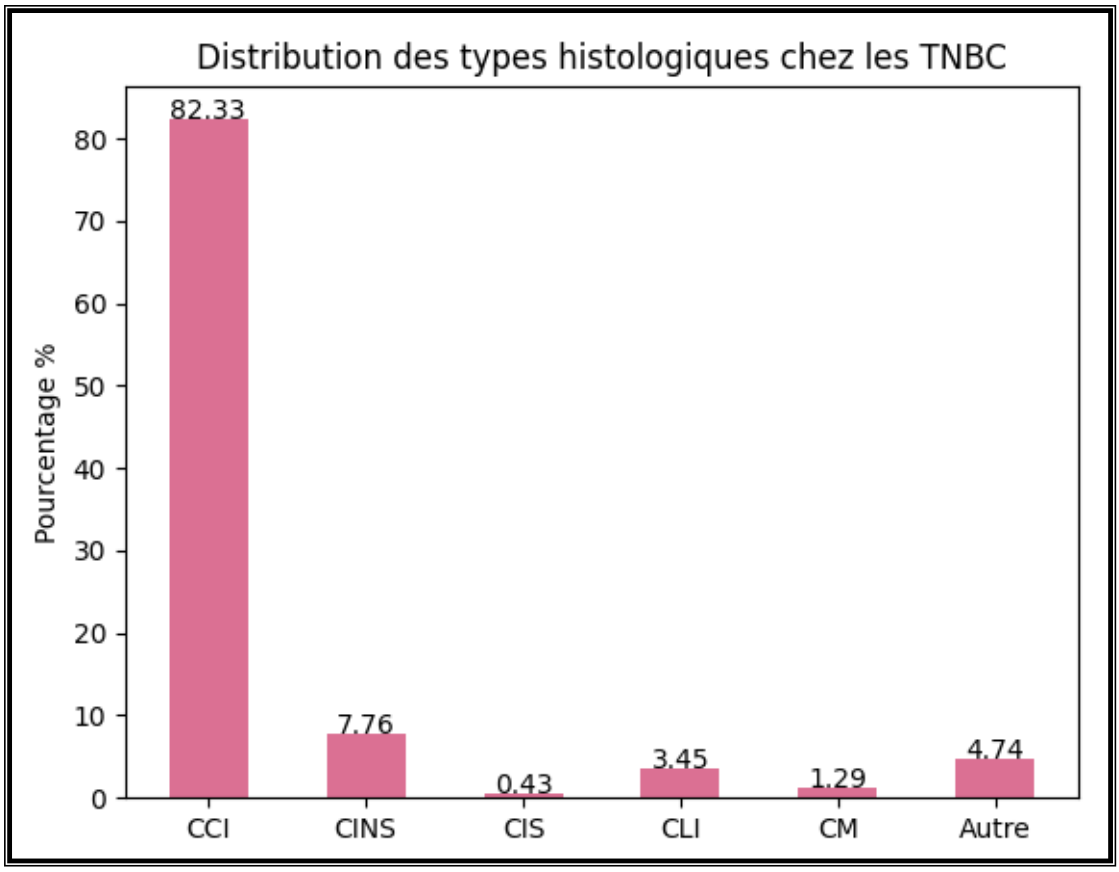


Figure 30 : Répartition des patientes selon le type histologique

II.2.9 Répartition des patientes selon ki67

Nous avons remarqué que la plupart de nos patientes ont des taux très élevée KI67 avec un pourcentage (92.24%), et (2.59%) seulement ont des taux bas KI67≤20.

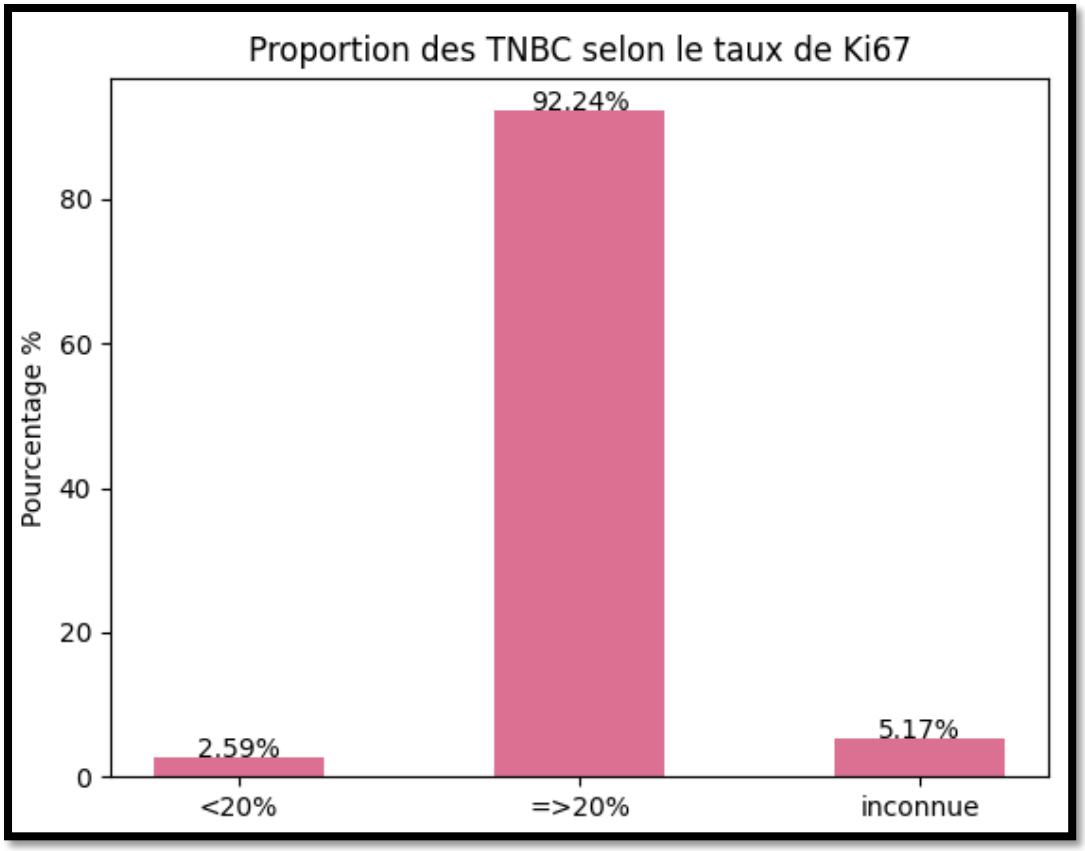


Figure 31 : Répartition des patientes selon le Ki6

III.1 Discussions

Le cancer du sein est une maladie hétérogène, tant du point de vue biologique que clinique. Le cancer du sein triple négatif est un sous-type extrêmement agressif des cancers du sein, caractérisé par l'absence de récepteurs hormonaux ER, PR et l'absence d'expression du facteur de croissance HER2. Ce type de cancer du sein est associé à un profil clinique défavorable avec un haut risque de rechute métastatique précoce, il représente la première tumeur chez les porteuses de mutation sur le gène BRCA1. De plus, le cancer du sein triple négatif ne présente aucune cible thérapeutique et son pronostic est donc particulièrement mauvais **(Bosch et al., 2010 ; Podo et al., 2010).**

Le cancer du sein « triple négatif » représente 19.88 % des cancers du sein **(Fiho et Tutt.,2008)** chez la population Algerienne. Le cancer du sein triple négatif reste le sous-type le plus agressif **(Hwang et al., 2018).**

❖ L'âge :

Dans notre série, les données des trois années consécutives (2019-2021) étaient très variables et avait montré que la tranche d'âge la plus touché était entre

[40-49[ans, soit 30.17%. Ces résultats sont similaires d'une étude algérienne faite en 2017 de Dr **GACEB Hadjer** en 2017**,** qui avaient montré que le pic d'âge était observé dans la tranche d'âge 40 à 49 ans avec (45.57%).

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

Il a été établi que la probabilité d'apparition des cancers en général et le cancer de sein en particulier augmente avec l'augmentation de l'âge **(Almutlaq et al. 2017)**.Par contre en Afrique noire, certaines études montrent que le cancer du sein triple négatif touche des femmes encore plus jeunes avec un âge moyen de 43,3 ans **(Khalis.,2016 et Gueye et al.,2016)**

❖ La Pièce tumorale

Le cancer du sein ne présente pas une préférence spéciale pour le sein droit ou gauche, les deux sont touchés avec presque une même fréquence 46.98% pour le droit et 47.41% pour le gauche, la différence n'est pas significative dans notre étude. nos résultats concordent avec celle d'une étude Algérienne en 2006 à Oran la bilatéralité est de 4.4% **(Mesli et al.,2013)** De plus,une étude réalisée en Turquie en 2013 portant sur 1422 cas, avait montré que la tumeur était localisée au niveau du sein gauche dans 54,2%, et 45,8% au niveau du sein droit **(Mutlu 2013)**.Cependant, une étude au Pakistan portant sur 1238 cas, avait montré que 58.08% des cas,

soit 719 patientes avaient le cancer du sein au niveau du sein droit, 33.2% des cas, soit 411 patientes avaient le cancer du sein au niveau du sein gauche et 8.72% des cas, soit 108 patientes avaient le cancer du sein bilatéral **(Bano et Ismail 2016).**

- **Statut ménopausique**

Nous avons trouvé que le cancer du sein triple négatif est plus prévalent chez les patientes pré-ménopausique. En effet, 55.60% des patientes TNBC étaient pré-ménopausées. Ce qui est en accord avec des études réalisées en Tunisie et en Egypte où ce sont les femmes pré-ménopausées qui représentent la plus grande proportion de patientes atteintes cancer du sein **(Ayadi et al., 2008 ; Omar et al., 2003).**

- **Les antécédents familiaux :**

(Nkondjock et Ghadirian 2005)Nous avons trouvé que 24.57% de nos patientes présentent des antécédents familiaux à cause de transmission d'un gène muté(Geffroy-Bellan 2010b).Par ailleurs, certaines mutations génétiques sont susceptibles d'augmenter le risque de cancer du sein triple négatif. Deux gènes, BRCA1 et BCRA2, semblent les plus impliqués **(Nkondjock et Ghadirian 2005)**

Et nous avons trouvé que 80.7% de nos patientes ont des antécédents de la lignée maternel et ça confirme la théorie de l'hérédité des femmes des mitochondries de leurs mères **(Patrick.,2012)** et 19.3% ont des antécédentes de la lignée paternel.

Selon **Nkondjock et Ghadirian.,2005**,le risque relatif pour toute forme de parenté est d'environ 1 ,9 ainsi que l'excès de risque est plus marqué chez les femmes plus jeunes ou lorsque la maladie s'est développée chez une proche parente.

- **Le grade SBR :**

Nous avons remarqué que la majorité de nos patientes ont un grade SBR III ce qui signifie le potentiel agressif de cancer du sein triple négatif .Le grade histologique représente un facteur de pronostic très important pour le risque des métastases et la survie de patients **(Mombelli 2014).**

- **Le type histologique :**

Nous avons remarqué que Le carcinome canalaire infiltrant constitue le type histologique le plus fréquent chez nos patientes (82.33%) %, vient en 2ème position le carcinome canalaire non spécifique (7.76%) nos résultats concordent avec celle d'une étude Algérienne en 2017 portant sur 850 patientes TNBC présentaient un carcinome canalaire (85.71%)**(Cherbal et al. 2010).**

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

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

- **Grade TNM**

Le stade le plus dominant dans notre population est stade II avec un pourcentage de 42.21% suivi par le stade III avec un pourcentage de (25%).Ces résultats obtenus indiquent une ressemblance avec ceux d'une étude qui a été faite en 2019 avait montré un pourcentage 54 % pour stade II, 18% stade **(Idhajoub ,2019).**

- **KI67**

Nous avons remarqué que la plupart de nos patientes ont des taux très élevée KI67 avec un pourcentage (92.24%) ce qui signifie que le ki67 permet d'évaluer le taux de prolifération des cellules tumorales **(Mombelli, 2014).** Un taux élevé est donc un indicateur de mauvais pronostic (**Niikura et al.,2014 ; Harris et al.,2008)**

Conclusion

Conclusion

Les triples négatifs (TN) sont généralement des tumeurs agressives avec un taux élevé de métastases à distance et une survie plus faible comparée aux autres sous-types de cancer du sein, et qui ne bénéficient pas en pratique clinique actuel de thérapeutique ciblée.

- Le seul moyen de lutter contre ce type de cancer est la chimiothérapie classique. Bien que globalement sensibles à la chimiothérapie, ces tumeurs sont hétérogènes d'un point de vue clinique et biologique, et certaines restent de très mauvais pronostic.
- Aujourd'hui, l'immunothérapie suscite de nouveaux espoirs et des essais cliniques prometteurs ont permis d'obtenir des résultats très encourageants dans les cancers du poumon et le mélanome .Elle pourrait représenter une piste thérapeutique intéressante dans le traitement de cancer du sein TN.

Références bibliographiques

A

Abril-Rodriguez, Gabriel, et Antoni Ribas. 2017. « SnapShot: Immune Checkpoint Inhibitors ». *Cancer Cell* 31 (6): 848-848.e1. https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.05.010.

Alipour, Sadaf, Ramesh Omranipour, et J. Michael Dixon. 2020. *Diseases of the Breast during Pregnancy and Lactation*.

Almutlaq, Bassam Ahmed, Rakan Fraih Almuazzi, Ahmed Abdullah Almuhayfir, Abdulrhman Mutlaq Alfouzan, Bandar Turqi Alshammari, Haitham Samear AlAnzi, et Hussain Gadelkarim Ahmed. 2017. « Breast Cancer in Saudi Arabia and Its Possible Risk Factors ». *Journal of Cancer Policy* 12 (juin): 83-89. https://doi.org/10.1016/j.jcpo.2017.03.004.

Ayse BICAR | Thèse d'exercice | Université de Limoges | 13 juin 2018 19 Licence CC BYNC-ND 3.0

Ayadi L, Khabir A, Amouri H, Karray S, Dammak A, Guermazi M, et al. Correlation of HER-2 over-expression with clinico-pathological parameters in Tunisian breast carcinoma. World journal of surgical oncology. 2008

Asma Beldi-Ferchiou these (2014),Etude des mécanismes régulateurs des cellules NK : rôle de la molécule PD-1 et de la prostaglandine E2 (PGE2)

B

Bousquet, G., Bouchtaoui, M. E., Sophie, T., Leboeuf, C., de Bazelaire, C., Ratajczak, P., Giacchetti, S., de Roquancourt, A., Bertheau, P., Verneuil, L., Feugeas, J.-P., Espié, M., et Janin, A. (2017). Targeting autophagic cancer stem-cells to reverse chemoresistance in human triple negative breast cancer. Oncotarget. 8 : 35205-35221.

Baldi, Isabelle, Denis Bard, Robert Barouki, Simone Benhamou, Jacques Bénichou, Marie-Odile Bernier, Olivier Bouchot, et al. 2017. « Cancer et environnement: expertise collective », 915.

Bano, Raisa, et Muhammad Ismail. 2016. « Potential Risk Factors for Breast Cancer in Pakistani Women ». *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 17: 9. https://doi.org/10.14456/APJCP.2016.256.

Barbieri, Robert L. 2019. « Breast ». In *Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology*, 248-255.e3. Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-323-47912-7.00010-X.

Bernstein, Leslie. 2002. « Epidemiology of Endocrine-Related Risk Factors for Breast Cancer ». *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia* 7 (1): 3-15. https://doi.org/10.1023/a:1015714305420.

Biswas, Swarajit Kumar, Saswati Banerjee, Ginger Wendolyn Baker, Chieh-Yin Kuo, et Indrajit Chowdhury. 2022. « The Mammary Gland: Basic Structure and Molecular Signaling during Development ». *International Journal of Molecular Sciences* 23 (7): 3883. https://doi.org/10.3390/ijms23073883.

Buache, Émilie, et Marie-Christine Rio. 2014. « Le stroma tumoral: Un terreau fertile pour la cellule cancéreuse ». *médecine/sciences* 30 (4): 385-90. https://doi.org/10.1051/medsci/20143004011.

Budczies, Jan, Moritz von Winterfeld, Frederick Klauschen, Michael Bockmayr, Jochen K. Lennerz, Carsten Denkert, Thomas Wolf, et al. 2015. « The Landscape of Metastatic Progression Patterns across Major Human Cancers ». *Oncotarget* 6 (1): 570-83. https://doi.org/10.18632/oncotarget.2677.

Brahimi Faycel Djenidi These Doctorat 2014 Paris

Bosch A, Eroles P, Zaragoza R, Viña JR, Lluch A. Triple-negative breast cancer: molecular features, pathogenesis, treatment and current lines of research**.** *Cancer Treat Rev.* 2010 ; 36 (3):206-15.

C

Catala, Professeur Martin, Docteur Jean-Michel André, Monsieur Georges Katsanis, et Professeur Jacques Poirier. s. d. « Histologie : organes, systèmes et appareils », 102.

Chambin, Mme Odile. 2016. « soutenue publiquement le 25/11/2016 par LE CORGNE Aude Née le 15 Juillet 1991 à Vitry-le-François », 128.

Chene, Pr Gautier. 2019. « Judith PASSILDAS JAHANMOHAN », 176.

Cherbal, Farid, Rabah Bakour, Saida Adane, Kada Boualga, Gaelle Benais-Pont, et Philippe Maillet. 2010. « *BRCA1* and *BRCA2* Germline Mutations Screening in Algerian Breast/Ovarian Cancer Families ». *Disease Markers* 28 (6): 377-84. https://doi.org/10.1155/2010/585278.

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

Campbell RA, Bhat-Nakshatri P, Patel NM, Constantinidou D, Ali S, Nakshatri H. Phosphatidylinositol 3-kinase/AKT-mediated activation of estrogen receptor alpha: a new model for anti-estrogen resistance. The Journal of biological chemistry. 2001;276(13):9817-24

Ce qu'est le cancer du sein – Blog santé. (S. D.). Consulté 20 août 2020, à l'adresse http://www.medias-sante.com/2019/08/24/ce-quest-le-cancer-du-sein/

Cheang, M.C., et al., Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 2009. 101(10): p. 736-750.

Chen, L. & Han, X. Anti-PD-1/PD-L1 therapy of human cancer: past, present and future. J. Clin. Invest. 125, (2015)

Chang-Qing, Y., Jie, L., Shi-Qi, Z., Kun, Z., Zi-Qian, G., Ran, X., Hui-Meng, L., Ren-Bin, Z., Gang, Z., Da-Chuan, Y., et Chen-Yan, Z. (2020). Recent treatment progress of triple negative breast cancer. Progress in Biophysics and Molecular Biology. 151: 40-53.

Chen, Y., et al., *Tumor-recruited M2 macrophages promote gastric and breast cancer metastasis via M2 macrophage-secreted CHI3L1 protein.* J Hematol Oncol, 2017. **10**(1): p. 36.

Chouaib S, Kieda C, Benlalam H, Noman MZ, Mami-Chouaib F, Rüegg C. Endothelial cells as key determinants of the tumor microenvironment: interaction with tumor cells, extracellular matrix and immune killer cells. Crit Rev Immunol 2010; 30:529–545

Chamoto K, Al-Habsi M, Honjo T. Role of PD-1 in Immunity and Diseases. Current Topics in Microbiology and Immunology. 2017(410):75-97.

Condeelis J, Pollard JW. Macrophages: obligate partners for tumor cell migration, invasion, and metastasis. Cell 2006; 124:263–266

Costa, A., et al., *Fibroblast Heterogeneity and Immunosuppressive Environment in Human Breast Cancer.* Cancer Cell, 2018.

D

DeGraffenried LA, Fulcher L, Friedrichs WE, Grunwald V, Ray RB, Hidalgo M. Reduced PTEN expression in breast cancer cells confers susceptibility to inhibitors of the PI3 kinase/Akt pathway. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2004;15(10):1510-6

Damiani, S., M. Ludvikova, G. Tomasic, S. Bianchi, A. M. Gown, et V. Eusebi. 1999. « Myoepithelial Cells and Basal Lamina in Poorly Differentiated in Situ Duct Carcinoma of the Breast. An Immunocytochemical Study ». *Virchows Archiv: An International Journal of Pathology* 434 (3): 227-34. https://doi.org/10.1007/s004280050332.

Davies, Eleri Lloyd. 2012. « Breast Cancer ». *Medicine* 40 (1): 5-9. https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2011.09.010. 2016. « Breast Cancer ». *Medicine* 44 (1): 42-46. https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2015.10.002.

Deugnier, Marie-Ange, Jérôme Teulière, Marisa M. Faraldo, Jean Paul Thiery, et Marina A. Glukhova. 2002. « The Importance of Being a Myoepithelial Cell ». *Breast Cancer Research: BCR* 4 (6): 224-30. https://doi.org/10.1186/bcr459.

Dias, Kay, Anna Dvorkin-Gheva, Robin M. Hallett, Ying Wu, John Hassell, Gregory R. Pond, Mark Levine, Tim Whelan, et Anita L. Bane. 2017. « Claudin-Low Breast Cancer; Clinical & Pathological Characteristics ». *PloS One* 12 (1): e0168669. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168669.

Dydjow-Bendek, Dorota Anna, et Paweł Zagożdżon. 2021. « Early Alcohol Use Initiation, Obesity, Not Breastfeeding, and Residence in a Rural Area as Risk Factors for Breast Cancer: A Case-Control Study ». *Cancers* 13 (16): 3925. https://doi.org/10.3390/cancers13163925.

Derradji Amani,Mansouri Madjda (2020) thèse,Etude épidémiologique, anatomopathologique et immunohistochimique du cancer du sein.

Dutour A, Rigaud M. Tumor endothelial cells are targets for selective therapies: in vitro and in vivo models to evaluate antiangiogenic strategies. Anticancer Res 2005; 25:3799–3807.

De Ruijter TC, Veeck J, de Hoon JP, van Engeland M, Tjan-Heijnen VC.Characteristics of triple-negative breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2011;137(2):183–192.

F

Feng, Yixiao, Mia Spezia, Shifeng Huang, Chengfu Yuan, Zongyue Zeng, Linghuan Zhang, Xiaojuan Ji, et al. 2018. « Breast Cancer Development and Progression: Risk Factors, Cancer Stem Cells, Signaling Pathways, Genomics, and Molecular Pathogenesis ». *Genes & Diseases* 5 (2): 77-106. https://doi.org/10.1016/j.gendis.2018.05.001.

Fitoussi, Alfred. 2011. *Chirurgie du cancer du sein: traitement conservateur, oncoplastie et reconstruction*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson.

Forae, Gd, Fn Nwachokor, et Ap Igbe. 2014. « Histopathological Profile of Breast Cancer in an African Population ». *Annals of Medical and Health Sciences Research* 4 (3): 369. https://doi.org/10.4103/2141-9248.133462.

Fougner, Christian, Helga Bergholtz, Jens Henrik Norum, et Therese Sørlie. 2020. « Re-Definition of Claudin-Low as a Breast Cancer Phenotype ». *Nature Communications* 11 (1): 1787. https://doi.org/10.1038/s41467-020-15574-5.

Francis, Adele, Jeremy Thomas, Lesley Fallowfield, Matthew Wallis, John M.S. Bartlett, Cassandra Brookes, Tracy Roberts, et al. 2015. « Addressing Overtreatment of Screen Detected DCIS; the LORIS Trial ». *European Journal of Cancer* 51 (16): 2296-2303. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.07.017.

Faculté de médecine - Université de Montréal - PBC 1060 A - Histologie et embryologie humaine 1(2018, Université de Montréal)
Fadare O, Tavassoli FA. Clinical and pathologic aspects of basal-like breast cancers. Nat Clin Pract Oncol 2008;5:149–59

Feng B, Chen L. Review of mesenchymal stem cells and tumors: executioner or coconspirator? Cancer Biother Radiopharm 2009; 24:717–721.
Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. N Engl J Med 2010;363:1938–48

G

Ganesh N, Rahul D, Jyotsana S et al, 2015. Divers types et gestion du cancer du sein: un aperçu.Jornal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research.; 1(2) : 109-126
Garaka Rabel. 2009. *The Anatomy of Breast*
Garcia JM, Silva JM, Dominguez G, Gonzalez R, Navarro A, et al. Allelic loss of the PTEN region (10q23) in breast carcinomas of poor pathophenotype. Breast Cancer Res Treat. 1999; 57: 237–243.
Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. Cell 2010 ; 140 : 883-99
Gueye.M « Femme noir sénégalaise et cancer du sein : quel profil »médecine et santé tropicale 2016 ; 26165-169
Gulzar R, Shahid R, Saleem O. Molecular Subtypes of Breast Cancer by Immunohistochemical Profiling. International Journal of Pathology. 2018; 46- 51
Garaka, Rabel. 2009. « The Anatomy of Breast ».
Geffroy-Bellan, Marine. 2010a. « Traitement chirurgical des récidives mammaires après traitement conservateur initial du cancer du sein. Y a-t-il une place pour un second traitement conservateur? », 145.
———. 2010b. « Traitement chirurgical des récidives mammaires après traitement conservateur initial du cancer du sein. Y a-t-il une place pour un second traitement conservateur? », 145.
Gerhard, Renê, Sara Ricardo, André Albergaria, Madalena Gomes, Alfredo Ribeiro Silva, Ângela Flavia Logullo, Jorge F. Cameselle-Teijeiro, Joana Paredes, et Fernando Schmitt. 2012. « Immunohistochemical Features of Claudin-Low Intrinsic Subtype in Metaplastic Breast Carcinomas ». *The Breast* 21 (3): 354-60. https://doi.org/10.1016/j.breast.2012.03.001.

Gerratana, L., D. Basile, G. Buono, S. De Placido, M. Giuliano, S. Minichillo, A. Coinu, et al. 2018. « Androgen Receptor in Triple Negative Breast Cancer: A Potential Target for the Targetless Subtype ». *Cancer Treatment Reviews* 68 (juillet): 102-10. https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.06.005.

Goldschmidt, M., L. Peña, R. Rasotto, et V. Zappulli. 2011. « Classification and Grading of Canine Mammary Tumors ». *Veterinary Pathology* 48 (1): 117-31. https://doi.org/10.1177/0300985810393258.

Guinebretière, J.M., E. Menet, A. Tardivon, P. Cherel, et D. Vanel. 2005. « Normal and Pathological Breast, the Histological Basis ». *European Journal of Radiology* 54 (1): 6-14. https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2004.11.020.

H

Hachana, M. R. (2009). Contribution à l'étude de l'implication des virus et évaluation de leur valeur pronostique dans le cancer du sein de la femme dans la région du centre tunisien. Laboratoire d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques CHU Farhat Hached de Sousse, Sousse, Tunisie

Hanahan, D., and Weinberg, R.A. 2000. The hallmarks of cancer. Cell **100**(1): 57–70

Hwang, K.-T., Kim, J., Jung, J., Chang, J.H., Chai, Y.J., Oh, S.W., Oh, S., Kim, Y.A., Park, S.B., and Hwang, K.R. 2018. Impact of Breast Cancer Subtypes on Prognosis of Women with Operable Invasive Breast Cancer: A Population-based Study Using SEER Database. Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res. **doi:10.1158/1078- 0432.CCR-18-2782.**

Hanahan, Douglas, et Robert A. Weinberg. 2011. « Hallmarks of Cancer: The Next Generation ». *Cell* 144 (5): 646-74. https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013.

Harbeck, Nadia, Frédérique Penault-Llorca, Javier Cortes, Michael Gnant, Nehmat Houssami, Philip Poortmans, Kathryn Ruddy, Janice Tsang, et Fatima Cardoso. 2019. « Breast Cancer ». *Nature Reviews. Disease Primers* 5 (1): 66. https://doi.org/10.1038/s41572-019-0111-2.

Hashemi, Seyed Hesam Bani, Samieh Karimi, et Hamidreza Mahboobi. 2014. « Lifestyle changes for prevention of breast cancer ». *Electronic Physician* 6 (3): 894-905. https://doi.org/10.14661/2014.894-905.

Hicks, David G., et Susan Carole Lester. 2012. *Diagnostic pathology. Breast*. Salt Lake City, Utah: Amirsys.

Hulka, Barbara S., et Patricia G. Moorman. 2001. « Breast Cancer: Hormones and Other Risk Factors ». *Maturitas* 38 (1): 103-13. https://doi.org/10.1016/S0378-5122(00)00196-1.

Hammouda, Pr D. 2019. « REGISTRE DES TUMEURS D'ALGER », 34.

Howard, Frederick M., et Olufunmilayo I. Olopade. 2021. « Epidemiology of Triple-Negative Breast Cancer: A Review ». *Cancer Journal (Sudbury, Mass.)* 27 (1): 8-16. https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000500.

I

Ingold Heppner, B., S. Loibl, and C. Denkert, Tumor-Infiltrating Lymphocytes: A Promising Biomarker in Breast Cancer. Breast Care (Basel), 2016. 11(2): p. 96- 100.

Institut national du cancer(2017), https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-maladies-du-sein/Cancers-du-sein

Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. EMBO J. 1992;11(11):3887–95

Idhadjoub FZ. Le carcinome lobulaire du sein : Le profil clinique, épidémiologique, anatomopathologique et thérapeutique au service de gynécologie obstétrique. UNIVERSITE CADI AYYAD.Faculté de médecine etde pharmacie-Marakkeche.2019.

J

Jiang X, Shapiro DJ. The immune system and inflammation in breast cancer. Mol Cell Endocrinol. 2014;382(1):673–82

Jiabei H, Ying H, Mingming H, Baolan L. Development of PD-1/PD-L1 Pathway in Tumor Immune Microenvironment and Treatment for Non-Small Cell Lung Cancer. Nature Scientific Reports. 2015;DOi: 10.1038/srep13110.

Joyce JA, Pollard JW. Microenvironmental regulation of metastasis. Nat Rev Cancer 2009; 9:239–252.

jean, Francois. 2007. *Le cancer du sein*. Collection Oncologie pratique. Paris: Springer.

K

Kerkar, S.P. and N.P. Restifo, Cellular constituents of immune escape within the tumor microenvironment. Cancer Res, 2012. 72(13): p. 3125-30

Kamińska, Marzena, Tomasz Ciszewski, Karolina Łopacka-Szatan, Paweł Miotła, et Elżbieta Starosławska. 2015. « Breast cancer risk factors ». *Menopausal Review* 3: 196-202. https://doi.org/10.5114/pm.2015.54346.

Karp, Jeffrey M., et Grace Sock Leng Teo. 2009. « Mesenchymal Stem Cell Homing: The Devil Is in the Details ». *Cell Stem Cell* 4 (3): 206-16. https://doi.org/10.1016/j.stem.2009.02.001.

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

L

Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, editors. WHO Classification of Tumors of the Breast. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2012

Landskroner-Eiger S, Qian B, Muise ES, et al. Proangiogenic contribution of adiponectin toward mammary tumor growth in vivo. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res 2009; 15:3265–3276.

Laoui, D., et al., *Tumor-associated macrophages in breast cancer: distinct subsets, distinct functions.* Int J Dev Biol, 2011. **55**(7-9): p. 861-867.

Leclerc JP. (1982). Anatomie pathologique spéciale TOME 2. Edition Marketing.

Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. J Clin Invest 2011;121:2750– 67

Lewis CE, Pollard JW. Distinct role of macrophages in different tumor microenvironments. Cancer Res. 2006; 66

Loebinger MR, Kyrtatos PG, Turmaine M, et al. Magnetic resonance imaging of mesenchymal stem cells homing to pulmonary metastases using biocompatible magnetic nanoparticles. Cancer Res 2009; 69:8862–8867.

Lopez, F., et al., Modalities of synthesis of Ki67 antigen during the stimulation of lymphocytes. Cytometry Part A, 1991. 12(1): p. 42-49.

Luo H, Tu G, Liu Z, Liu M. Cancer-associated fibroblasts: a multifaceted driver of breast cancer progression. Cancer Lett 2015;

Luporsi, E., et al., Ki-67: level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review. Breast cancer research and treatment, 2012. 132(3): p. 895-915.

Lahaye, Séverine Guiu. 2015. « Facteurs pronostiques et prédictifs dans le cancer du sein infiltrant », 160.

Laoui, Damya, Kiavash Movahedi, Eva Van Overmeire, Jan Van den Bossche, Elio Schouppe, Camille Mommer, Alexandros Nikolaou, Yannick Morias, Patrick De Baetselier, et Jo A. Van Ginderachter. 2011. « Tumor-Associated Macrophages in Breast Cancer:

Distinct Subsets, Distinct Functions ». *The International Journal of Developmental Biology* 55 (7-8-9): 861-67. https://doi.org/10.1387/ijdb.113371dl.

Lemaire, Julie, Romain Larrue, Michael Perrais, Christelle Cauffiez, et Nicolas Pottier. 2020. « Aspects fondamentaux du développement tumoral ». *Bulletin du Cancer* 107 (11): 1148-60. https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2020.08.004.

Libson, Shai, et Marc Lippman. 2014. « A Review of Clinical Aspects of Breast Cancer ». *International Review of Psychiatry* 26 (1): 4-15. https://doi.org/10.3109/09540261.2013.852971

M

Mao Y, Keller ET, Garfield DH, Shen K, Wang J. Stromal cells in tumor microenvironment and breast cancer. Cancer Metastasis Rev 2013; 32:303–315

Mohamed khalis les facteurs de risque du cancer du sein chez les femmes marocaines : Etude cas témoin dans larégion de Fes Maroc Ed Sci(Paris) (2019) ; 21 :175-180 126

Mombelli S. 2014. Cancers du sein et Immunologie anti-tumorale. . (547):184

Maroua Brahimi (2009) Thèse .Cancer du sein héréditaire-prédisposition génétique BRCA1-BRCA2.

Marshall E. Breast cancer. Dare to do less. Science 2014; 343:1454–1456.

Millikan RC, Newman B, Tse C-K, Moorman PG, Conway K, Dressler LG, et al. Epidemiology of basal-like breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2008;109:123–39.

Mittendorf EA, Philips AV, Meric-Bernstam F, et al. PD-L1 expression in triple-negative breast cancer. Cancer Immunol Res. 2014;2: 361-370.

Mesli .F, Taleb-Bendiab F.Z El Kebir « histoire familiale du cancer du sein dans l'ouest Algérien : état des lieux » J.Afr . cancer (2013) Spinger-Verlag France 2012

MIRA ANNA , These Modélisation biomécanique du sein pour l'évaluation de la compression et de la perception d'inconfort en mammographie.

Marie Chollat (2020) , These université paris saclay

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.

Malhotra, Gautam K., Xiangshan Zhao, Hamid Band, et Vimla Band. 2010. « Histological, Molecular and Functional Subtypes of Breast Cancers ». *Cancer Biology & Therapy* 10 (10): 955-60. https://doi.org/10.4161/cbt.10.10.13879.

Mentoor, Ilze, Anna-Mart Engelbrecht, Mari van de Vyver, Paul J. van Jaarsveld, et Theo Nell. 2021. « The Paracrine Effects of Adipocytes on Lipid Metabolism in Doxorubicin-

Treated Triple Negative Breast Cancer Cells ». *Adipocyte* 10 (1): 505-23. https://doi.org/10.1080/21623945.2021.1979758.

Metayer, Romain. 2016. « Amplification de l'oncogène HER2 dans le cancer du sein chez la femme. Prise en charge thérapeutique par les inhibiteurs de tyrosine kinase et anticorps monoclonaux », 237.

Momenimovahed, Zohre, et Hamid Salehiniya. 2019. « Epidemiological Characteristics of and Risk Factors for Breast Cancer in the World ». *Breast Cancer: Targets and Therapy* Volume 11 (avril): 151-64. https://doi.org/10.2147/BCTT.S176070.

Moore, Keith L., Arthur F. Dalley, Anne Maria Reet Agur, et Jean Milaire. 2017a. *Moore,* anatomie médicale: aspects fondamentaux et applications cliniques. 4e éd. Louvain-la-Neuve [Paris]: De Boeck.

Mr, Ataollahi. 2015. « Breast Cancer and Associated Factors: A Review » 8 (4): 6.

Mutlu, Hasan. 2013. « Variation in Prognostic Factors and Molecular Phenotype with Menopausal Status in Turkish Patients with Breast Cancer ». *International Journal of Hematology and Oncology*, juin, 109-16. https://doi.org/10.4999/uhod.11081.

Morris, G.J., Naidu, S., Topham, A.K., Guiles, F., Xu, Y., McCue, P., Schwartz, G.F., Park, P.K., Rosenberg, A.L., Brill, K., and Mitchell, E.P. 2007. Differences in breast carcinoma characteristics in newly diagnosed African-American and Caucasian patients: a single-institution compilation compared with the National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results database. Cancer 110(4): 876–884. doi:10.1002/cncr.22836

N

Nacèra Bahloul(2018), Etude des facteurs de risque du cancer du sein dans wilaya d'Oran.

Niikura N, Masuda S, Kumaki N, Xiaoyan T, Terada M, Terao M, et al. Prognostic Significance of the Ki67 Scoring Categories in Breast Cancer Subgroups Clinical Breast Cancer 2014 ; 14:323-329.

Naqos, N., Naim, A., Jouhadi, H., Taleb, A., Bouchbika, Z., Benchakroune, N.Benider, A. (2016). Carcinome mucineux du sein : profil clinique, biologique et evolutif.Cancer/Radiothérapie, 20(8), 801-804

Nkondjock, André, et Parviz Ghadirian. 2005. « Facteurs de risque du cancer du sein ». *médecine/sciences* 21 (2): 175-80. https://doi.org/10.1051/medsci/2005212175.

O

Öhlund D, Elyada E, Tuveson D. Fibroblast heterogeneity in the cancer wound. J Exp Med 2014; 211:1503–1523.

Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. International Immunology. 2007;19(7):813-24. 16.

Okazaki T, Honjo T. The PD-1–PD-L pathway in immunological tolerance. TRENDS in immunology. 2006;27(4):195-201

Omar S, Khaled H, Gaafar R, Zekry AR, Eissa S, el-Khatib O. Breast cancer in Egypt: a review of disease presentation and detection strategies. Eastern Mediterranean health journal = La revue de sante de la Mediterranee orientale = al-Majallah al-sihhiyah li-sharq almutawassit. 2003;9(3):448-63.

P

Pareja, F., Geyer, F. C., Marchiò, C., Burke, K. A., Weigelt, B., et Reis-Filho, J. S. (2016). Triplenegative breast cancer: The importance of molecular and histologic subtyping, and recognition of lowgrade variants. NPJ Breast Cancer. 2 : 16036-16047.

Parry RV, Chemnitz JM, Frauwirth KA, et al.: CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T-cell activation by distinct mechanisms. Mol Cell Biol 2005;25:9543–9553

Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer. 2016;12(4): 252–264. doi:10.1038/nrc3239.

Patsoukis, N. et al. (2015) PD-1 alters T-cell metabolic reprogramming by inhibiting glycolysis and promoting lipolysis and fatty acid oxidation. Nat. Commun. 6, 6692

Paunescu V, Bojin FM, Tatu CA, et al. Tumour-associated fibroblasts and mesenchymal stem cells: more similarities than differences. J Cell Mol Med 2011

Pentcheva-Hoang T, Corse E, Allison JP: Negative regulators of T-cell activation: potential targets for therapeutic intervention in cancer, autoimmune disease, and persistent infections. Immunol Rev 2009;229: 67–87

Provenzano, E., Ulaner, G. A., et Chin, S. F. (2018). Molecular classification of breast cancer. PET clinics. 13 : 325-338.

Podo F, Buydens LM, Degani H, Hilhorst R, Klipp E, Gribbestad IS, Van Huffel S, van Laarhoven HW, Luts J, Monleon D, Postma GJ, Schneiderhan-Marra N, Santoro F, Wouters H, Russnes HG, Sørlie T, Tagliabue E, Børresen-Dale AL ; FEMME Consortium. **Triple-negative breast cancer: present challenges and new perspectives.** *Mol Oncol.* 2010 ;4(3) :209-29.

Pal, Sumanta Kumar, Sean K. Lau, Laura Kruper, Uzoamaka Nwoye, Carlos Garberoglio, Ravi K. Gupta, Benjamin Paz, et al. 2010. « Papillary Carcinoma of the Breast: An

Overview ». *Breast Cancer Research and Treatment* 122 (3): 637-45. https://doi.org/10.1007/s10549-010-0961-5.

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.

Pointillart, Vincent, Alain Ravaud, et Jean Palussière, éd. 2007. *Métastases vertébrales*. 2. éd. Paris Berlin Heidelberg: Springer.

Puddu, Marina, et Jean Tafforeau. 2005. « Opportunité de dépistage du cancer du sein chez les femmes de 40 à 49 ans », 282.

Plasilova, M.L., Hayse, B., Killelea, B.K., Horowitz, N.R., Chagpar, A.B., and Lannin, D.R. 2016. Features of triple-negative breast cancer. Medicine (Baltimore) 95(35). doi:10.1097/MD.0000000000004614.

R

Riley JL. PD-1 signaling in primary T cells. Immunology Review. 2009;229(1):114-25.

Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. Science. 2018(359):1350-5.

Reis-Filho JS, Tutt AN.— Triple negative tumours : a critical review. Histopathology, 2008, 52, 108-118

Research, Auteur V. L. C. 2015. « Ligaments suspenseurs du sein ». *v.l.c. research - OPHYS* (blog). 22 mai 2015. https://blogglophys.wordpress.com/2015/05/23/ligaments-suspenseurs-du-sein/.

Rojas, Kristin, et Ashley Stuckey. 2016. « Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors », 22.

Rosen, Paul Peter, David W. Braun, Barbara Lyngholm, Jerome A. Urban, et David W. Kinne. 1981. « Lobular Carcinomain Situ of the Breast: Preliminary Results of Treatment by Ipsilateral Mastectomy and Contralateral Breast Biopsy ». *Cancer* 47 (4): 813-19. https://doi.org/10.1002/1097-0142(19810215)47:4<813::AID-CNCR2820470431>3.0.CO;2-J.

Rakha EA, Chan S. Matastasic Triple-negative breast cancer. Clinical Oncology. 2011, 23(9): 585-600

S

Sanae MC, Obtention PL, Doctorat DU, Medecine EN. 2009. LA CLASSIFICATION MOLÉCULAIRE

Staron, M.M. et al. (2014) The transcription factor FoxO1 sustains expression of the inhibitory receptor PD-1 and survival of antiviral CD8+ T cells during chronic infection. Immunity 41, 802–814

Schildberg, F. A., Klein, S. R., Freeman, G. J. & Sharpe, A. H. Coinhibitory Pathways in the B7-CD28 Ligand-Receptor Family. Immunity 44, 955–972 (2016).

Sanmamed MF, Chen L. A paradigm shift in cancer immunotherapy: from enhancement to normalization. Cell. 2018;175:313–26. doi:10.1016/j.cell.2018.09.035

Seshadri, R., et al., Clinical significance of HER-2/neu oncogene amplification in primary breast cancer. The South Australian Breast Cancer Study Group. Journal of Clinical Oncology, 1993. 11(10): p. 1936-1942.

Stuart-Harris R, Caldas C, Pinder SE, Pharoah P. Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systemic review and metaanalysis Of 85 studies in 32,825 patients Breast 2008 ;17:323–34.

Sharpe AH, Pauken KE. The diverse functions of the PD1 inhibitory pathway. Nature Reviews Immunology. 2018;18.

Sheppard, K.A. et al. (2004) PD-1 inhibits T-cell receptor induced phosphorylation of the ZAP70/CD3zeta signalosome and downstream signaling to PKCtheta. FEBS Lett. 574, 37–41

Sharpe, A. H. and G. J. Freeman (2002). "The B7-CD28 superfamily." Nat Rev Immunol 2(2): 116-126

Shinohara, T., et al., Structure and chromosomal localization of the human PD-1 gene (PDCD1). Genomics, 1994. 23(3): p. 704-6.

Shlapatska, L.M., et al., CD150 association with either the SH2-containing inositol phosphatase or the SH2-containing protein tyrosine phosphatase is regulated by the adaptor protein SH2D1A. Journal of immunology, 2001. 166(9): p. 5480-7

Sica A, Bronte V. Altered macrophage differentiation and immune dysfunction in tumor development. J Clin Invest. 2007;117(5)

Slamon, D.J., et al., Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. Science, 1989. 244(4905): p. 707-712.

Societé canadienne du cancer (2015), https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/breast/what-is-breast-cancer/cancerous-tumours/ductal-carcinoma

Soussi T. p53: gène suppresseur de tumeur. Bull. Cancer. 2000 ; 87(10) : 691-2.

Starborg, M., et al., The murine Ki-67 cell proliferation antigen accumulates in the nucleolar and heterochromatic regions of interphase cells and at the periphery of the mitotic

chromosomes in a process essential for cell cycle progression. Journal of cell science, 1996. 109(1): p. 143-153.

Stuart-Harris, R., et al., Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. The Breast, 2008. 17(4): p. 323-334.

Schnitt, Stuart J, et Laura C Collins. 2018. *Biopsy Interpretation of the Breast*.

Sharma, Ganesh N., Rahul Dave, Jyotsana Sanadya, Piush Sharma, et K. K. Sharma. 2010. « Various Types and Management of Breast Cancer: An Overview ». *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research* 1 (2): 109-26.

Shekhar, Malathy P.V., Larry Tait, Robert J. Pauley, Gen Sheng Wu, Steven J. Santner, Pratima Nangia-Makker, Varun Shekhar, et al. 2008. « Comedo-Ductal Carcinoma in Situ: A Paradoxical Role for Programmed Cell Death ». *Cancer Biology & Therapy* 7 (11): 1774-82. https://doi.org/10.4161/cbt.7.11.6781.

Sopel, M. 2010. « The Myoepithelial Cell: Its Role in Normal Mammary Glands and Breast Cancer ». *Folia Morphologica* 69 (1): 1-14.

Sporikova, Zuzana, Vladimira Koudelakova, Radek Trojanec, et Marian Hajduch. 2018. « Genetic Markers in Triple-Negative Breast Cancer ». *Clinical Breast Cancer* 18 (5): e841-50. https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.07.023.

Sun, Yi-Sheng, Zhao Zhao, Zhang-Nv Yang, Fang Xu, Hang-Jing Lu, Zhi-Yong Zhu, Wen Shi, Jianmin Jiang, Ping-Ping Yao, et Han-Ping Zhu. 2017a. « Risk Factors and Preventions of Breast Cancer ». *International Journal of Biological Sciences* 13 (11): 1387-97. https://doi.org/10.7150/ijbs.21635.

Siddharth, Sumit, et Dipali Sharma. 2018. « Racial Disparity and Triple-Negative Breast Cancer in African-American Women: A Multifaceted Affair between Obesity, Biology, and Socioeconomic Determinants ». *Cancers* 10 (décembre): 514. https://doi.org/10.3390/cancers10120514.

Souad, Haddad, Frimeche Zahia, Lakhal Abdelhak, Sifi Karima, Satta Dalila, et Abadi Noureddine. 2018. « Descriptive Study of Triple Negative Breast Cancer in Eastern Algeria ». *The Pan African Medical Journal* 29 (45). https://doi.org/10.11604/pamj.2018.29.45.12523.

T

Taneja, S., A.J. Evans, E.A. Rakha, A.R. Green, G. Ball, et I.O. Ellis. 2008. « The Mammographic Correlations of a New Immunohistochemical Classification of Invasive Breast Cancer ». *Clinical Radiology* 63 (11): 1228-35. https://doi.org/10.1016/j.crad.2008.06.006.

Tortora, Gerard J., Bryan Derrickson, Louise Martin, et Michel Forest. 2007. *Principes d'anatomie et de physiologie*. 4e éd. Bruxelles [Paris] [Saint-Laurent (Québec)]: De Boeck Éd. du Renouveau pédagogique.

Thike, A.A., Iqbal, J., Cheok, P.Y., Chong, A.P.Y., Tse, G.M., Tan, B., Tan, P., Wong, N.S., and Tan, P.H. 2010. Triple Negative Breast Cancer: Outcome Correlation With Immunohistochemical Detection of Basal Markers. Am. J. Surg. Pathol. 34(7): 956– 964. doi:10.1097/PAS.0b013e3181e02f45.

Thakur, K.K., Bordoloi, D., and Kunnumakkara, A.B. 2018. Alarming Burden of TripleNegative Breast Cancer in India. Clin. Breast Cancer 18(3): e393–e399. doi:10.1016/j.clbc.2017.07.013.

U

Uhlig, Johannes, Uwe Fischer, Eva von Fintel, Vera Stahnke, Christina Perske, Joachim Lotz, et Susanne Wienbeck. 2017. « Contrast Enhancement on Cone-Beam Breast-CT for Discrimination of Breast Cancer Immunohistochemical Subtypes ». *Translational Oncology* 10 (6): 904-10. https://doi.org/10.1016/j.tranon.2017.08.010.

V

Vargo-Gogola, T., Rosen, J.M., Modelling breast cancer: one size does not fit all. NatRev Cancer,2007, 7: p. 659-672

Vargo-Gogola, Tracy, et Jeffrey M. Rosen. 2007. « Modelling Breast Cancer: One Size Does Not Fit All ». *Nature Reviews Cancer* 7 (9): 659-72. https://doi.org/10.1038/nrc2193.

W

Wang YA, Li XL, Mo YZ, Fan CM, Tang L, Xiong F, et al. Effects of tumor metabolic microenvironment on regulatory T cells. Mol Cancer. 2018;17(1):168.

Winslow, T.(2012). Ductal and Lobular Carcinoma In Situ Natl. Cancer Inst.

Yao, H., He, G., Yan, S., Chen, C., Song, L., Rosol, T. J., et Deng, X. (2016). Triple-negative breast cancer: Is there a treatment on the horizon? Oncotarget, 8 : 1913-1924

Washbrook, Elinor. 2006. « Risk factors and epidemiology of breast cancer ». *Women's Health Medicine* 3 (février): 8-14. https://doi.org/10.1383/wohm.2006.3.1.8.

Wolff, Antonio C., M. Elizabeth H. Hammond, David G. Hicks, Mitch Dowsett, Lisa M. McShane, Kimberly H. Allison, Donald C. Allred, et al. 2013. « Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 31 (31): 3997-4013. https://doi.org/10.1200/JCO.2013.50.9984.

Y

Yarden, Y. and M.X. Sliwkowski, Untangling the ErbB signalling network. Nature reviews Molecular cell biology, 2001. 2(2): p. 12.

yengar P, Espina V, Williams TW, et al. Adipocyte-derived collagen VI affects early mammary tumor progression in vivo, demonstrating a critical interaction in the tumor/stroma microenvironment. J Clin Invest 2005; 115:1163–1176

Yongshuai Jiang, Ming Chen, Hong Nie & Yuanyang Yuan (2019) PD-1 and PD-L1 in cancer immunotherapy: clinical implications and future considerations, Human Vaccines & Immunotherapeutics, 15:5, 1111-1122, DOI: 10.1080/21645515.2019.1571892

Yi, M., Niu, M., Xu, L. *et al.* Regulation of PD-L1 expression in the tumor microenvironment. *J Hematol Oncol* **14,** 10 (2021). https://doi.org/10.1186/s13045-020-01027-5

Yokosuka, T. et al. (2012) Programmed cell death 1 forms negative costimulatory microclusters that directly inhibit T cell receptor signaling by recruiting phosphatase SHP2. J. Exp. Med. 209, 1201–1217

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.

Yin, L., Duan, J. J., Bian, X. W., and Yu, S. C. (2020). Triple-negative Breast Cancer Molecular Subtyping and Treatment Progress. *Breast Cancer Res.* 22, 61–13. doi:10.1186/s13058-020-01296-5

Z

Zemmouri Y, De Croze D, Vincent Salomon *et al* .Caracterisation moleculaire des cancers du sein en pratique clinique cancer in practice.Gynécologie Obstétrique& Fertilité. 2016; 2912-2918.

Zhou, J., et al., The role of the tumor microenvironment in hematological malignancies and implication for therapy. Front Biosci, 2005.

Zitvogel, L., et al., Type I interferons in anticancer immunity. Nat Rev Immunol, 2015. 15(7): p. 405-14

Zucca-Matthes, Gustavo, Cícero Urban, et André Vallejo. 2016. « Anatomy of the Nipple and Breast Ducts ». *Gland Surgery* 5 (1): 32-36. https://doi.org/10.3978/j.issn.2227-684X.2015.05.10.

Annexes

Annexe I

Classification histologique des cancers mammaires préconisée par l'OMS (Tavassoli., 2003).

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

Annexe II

Classification TNM de l'UICC, 2002

Tumeur primitive (T)	
pTx	Détermination de la tumeur primitive impossible
pT0	Pas de signe de tumeur primitive
pTis	Cancer in situ (CCIS)
pT1ab	Taille tumorale ≤ 10 mm dans sa plus grande dimension
pT1c	Taille tumorale > à 10 mm et ≤ 20 mm dans sa plus grande dimension
pT2	Taille tumorale > à 20 mm et ≤ 50 mm dans sa plus grande dimension
pT3	Taille tumorale > 50 mm dans sa plus grande dimension
PT4	Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique† ou à la peau.
Adénopathies régionales (N)	
Nx	Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire‡
N0	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional
N1	Ganglions axillaires homolatéraux mobiles
N2	Ganglions axillaires homolatéraux fixes entre eux ou à d'autres structures
N3	Ganglions mammaires internes homolatéraux
Métastases à distance (M)	
Mx	Détermination impossible de l'extension métastatique
M0	Absence de métastases à distance
M1	Présence de métastases à distance (comprenant des métastases ganglionnaires sus-claviculaires)

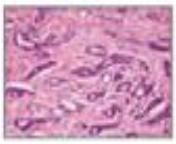
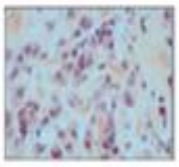
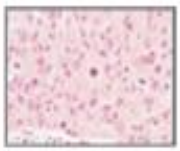
Annexe III

Stage TNM (AJCC criteria)

Overall Stage	T	N	M
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage 1	T1	N0	M0
Stage IIA	T0 T1 T2	N1 N1 N0	M0 M0 M0
Stage IIB	T2 T3	N1 N0	M0 M0
Stage IIIA	T0 T1 T2 T3 T3	N2 N2 N2 N1 N2	M0 M0 M0 M0 M0
Stage IIIB	T4	Any N	M0
Stage IIIC	Any T	N3	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

Annexe IV

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

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

Annexe V

Dossiers médicales des malades.

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 : **22/11/2021**
Numéro Anapath :
Nom du médecin :
Numéro dossier : **1078/2021**
Nom : [redacted]
Prénom : [redacted]
Sexe : **F**
Date de naissance :
Age : ans
Antécédents personnels :
Antécédents familiaux :
Siège : Sein droit ☐ Sein gauche ☒
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 : C Diagnostic : CCI
RE : – RP : – HER2 : – KI67 : 25 ?!

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

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

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

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

CPMC

Laboratoire d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques

Chef de service Pr G.BENKHEDDA

N° Dossier : 1078/21B — N° Anapath : 5049/21

Code : BER — Date : 15/12/2021

EXAMEN D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Nature Prélèvement : Pièce opératoire — Organe : SEIN

Remis par le Dr : DR : AIT OUAKLI — Le : 22/11/2021

Prélevé sur : [redacted] — Age : 68

Service : CHIRURGIE B

Compte Rendu :

Pièce de tumorectomie du sein gauche de (7x5x3)cm, recouverte d'un lambeau cutané de (3x1)cm traversé par un harpon métallique.
Un curage axillaire homolatéral est adressé avec la pièce.
A la coupe ; le parenchyme mammaire est siège d'une formation tumorale ferme, mal limitée, blanc-grisâtre, remaniée d'œdème et de fibrose mesurant (2,5x2x1,5)cm, centré d'un clip externe, située à 2,5cm de la limite interne, 1cm des limites supérieure et inférieure et à 4cm de la limite externe.
BDR à 0,7cm macroscopiquement. La dissection du curage axillaire permet de prélever 29 ganglions.
A l'examen histopathologique le parenchyme mammaire est siège d'un reliquat carcinomateux infiltrant viable estimé à 35% sous forme d'amas, massifs, travées et rares glandes au sein de plages de remaniements fibro-œdémateux et inflammatoires chroniques.
Les cellules tumorales présentent un pléomorphisme nucléaire marqué avec un index mitotique faible.
Il n'a pas été observé d'emboles vasculaires péri-tumoraux.
Peau saine.
Limites latérales saines (identiques à l'examen macroscopique)
BDR : saine sur 0,5cm.
Curage axillaire : 29 ganglions non infiltrés dont un avec effet thérapeutique.

CONCLUSION : Reliquat viable sous formes d'un carcinome canalaire infiltrant (NOS) de grade III de SBR
---------- du sein droit classé ypT2 N0 Mx.
Réponse thérapeutique classé TBNA selon Sataloff.
Etude Immunohistochimique : en cours.

Signé par : Dr MATAOUI / Dr.EL HAFAIA I