



**République Algérienne Démocratique et Populaire Ministère
de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**

Université de Tissemsilt

Faculté des Sciences et Technologie

Département des Sciences de la nature et de la Vie

Mémoire de fin d'études pour l'obtention du Master Académique

Filière : **Biologie**

Spécialité : **Biochimie Appliquée**

Thème :

**Tumeurs du sein luminales : effet des œstrogènes et
progestérones sur leurs développements**

Soutenu le :23/09/2025

Présenté par :

• ABID Ouahiba

**Jury de
soutenance :**

- | | | | |
|----------------------------|--------------|-----|--------------------------|
| • DRIZI Nadjia | Présidente | MAA | Université de Tissemsilt |
| • ZAKMOUT Badra | Encadrante | MCB | Université de Tissemsilt |
| • AIT AMAR BERRAS
Samia | Examinatrice | MCB | Université de Tissemsilt |

Année Universitaire : 2023/2024

Dédicace :

Ce mémoire est dédié à

Mes parents

Mon marie Nachet .M et mes enfants Younes et Yacine

Mes sœurs Noura et Rania , mes frères Khelifa, Rabeh, Khaled, Mouloud et Amine

Ma belle famille Nachet ,Souad, Dalila, Ouafaa, Salih

Mon prof d'encadrement

Abdelillah, Abdenour, Ouassim, Anes, Tasnim, Riadh, Chiraz, Mouloud, Hiba,

Ahmed, Mayar, Fares, Ibrahim, Rayene, Mohamed, Youcef, Abdelrahim, Islem, Yara.

Remerciements

Le mot fin en remerciement revient à mon cher mari Nachet Mouhamed pour son encouragement soutien morale et accompagnement.

Je saisis l'occasion qui m'est offerte pour adresser mes remerciements à tout le personnel éducatif enseignant qui nous a donné le savoir scientifique au rectorat et responsable de l'université de Tissemsilt, pour l'espace et l'opportunité de mener mes études à ses termes.

Mes vives remerciements iront sans doute au professeur Mme Zakmout .B qui m'a soutenu dans l'encadrement et l'orientation constructive de ce travail.

Nous exprimons nos sincères remerciements et notre profonde gratitude aux membres du jury, nos chers professeurs, Mme IMESSAOUDEN Asmahan et Mme AIT AMER BERRAS Samia, pour avoir accepté d'examiner ce travail.

Tout le personnel du service Anatomopathologie et d'Oncologie de l'EPH de Tissemsilt et Dr.TAKARLI ne peut être oublié leur soutien qui n'a ménagé aucun effort de mettre à ma disposition tous les éléments nécessaires de mes recherches et études pratiques.

Liste des Abréviations :

ACR : American Collège of Radiology

ATCD : Antécédent

BI-RADS : Breast Imaging-Reporting And Data System

BRCA1 : Breast Cancer1.

BRCA2 : Breast Cancer2.

CA153 : Carbohydate

CCI : Carcinome Canalaire Infiltrant.

CCIS : Carcinome Canalaire *in situ*

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CK : Cytokératines

CLI : Carcinome lobulaire infiltrant

CLIS : Carcinome lobulaire *in situ*

cm : Centimètre

CO : Contraception orale

CS : Cancer du sein

HER2 : Human epidermal growth factor receptor 2

IHC : Immunohistochimie

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

Ki67 : Index de prolifération

LH : Lutéinique Hormone

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAM : Plaque aréolo-mamelonnaire

QIE : Quadrant Inféro-Externe

QII : Quadrant Inféro-Interne

QSE : Quadrant Supéro-Externe

QSI : Quadrant Supéro-Intern

RCC : Radio chimiothérapie concomitante

RCL : Récidive Locale

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

RE : Récepteurs d'Œstrogènes

RH : Récepteurs Hormonaux

RP : Récepteurs de Progestérone

SBR : Score de Scarff, Bloom et Richardson

THS : Traitement Hormonal Substitutif

TNM : Tumor, Node, Metastasis

AC : Anticorps

ADN : Acide désoxyribonucléique

AJCC : American Joint Committee on Cancer

ARN : Acide Ribonucléique

HE : Hématéine Eosine

HAS : Haute autorité de santé

HLA : [h](#)uman leucocyte antigen

UICC : Union Internationale Contre le Cancer

AR : Androgen Receptor

ATP : Adénosine TriPhosphate

CDK :Cyclin Dependent Kinase

CGH : Comparative Genome Hybridation

ChIP : Chromatine ImmunoPrecipitation

ctrl :contrôle

E-Cad : E-Cadhérine

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

FGF : Fibroblast Growth Factor

FGFR : Fibroblast Growth Factor Receptor

FISH : Fluorescence In Situ Hybridisation

FOXA1 : Forkhead bOX protein A1

MUC :Mucine

NGS : Next Generation Sequencing

PARP : Poly ADP Ribose Polymerase

PCRq : PCR quantitative

PI3K : PhosphoInositide 3-Kinase

PTEN : Phosphatase and TENsin homolog

SC : Stem Cell

RADS1C : Reporting And Data System

PALB2 :Partner and localizer of BRCA2"

TP53 : Tumor protein p53

CDH1 :cadherin 1

HEK : Human Embryonic Kidney

RERG : Le réticulum endoplasmique rugueux

PEV : poussée évolutive

VUS :Variant of Uncertain Significance

UV : Unclassified Variants

RMI : Reconstruction Mammaire Immédiate

EGF : Epidermal Growth Factor

NLI : Néoplasie Lobulaire Intraépithéliale

LIBC :Lost Inflammatory Breast Cancer

PAM : Plaque Aréolo-Mamelonnaire

GS : Ganglion sentinelle

MRR : Risque Maladie Résiduelle

NFAT : Nuclear factor of activated T-cells

Liste des Figures :

Figure 1 : Coupe sagittale de sein.....	6
Figure 2 : Anatomie du sein.....	7
Figure 3 : Coupe histologique d'un carcinome canalaire in situ.....	10
Figure 4 : Coupe histologique d'un carcinome lobulaire in situ(CLIS).....	10
Figure 5 : Coupe histologique d'un carcinome canalaire infiltrant (CCI).....	11
Figure 6 : Coupe histologique d'un carcinome lobulaire infiltrant(CLI).....	12
Figure 7 : Coupe histologique d'un carcinome colloïdale.....	12
Figure 8 : Carcinome lobulaire in situ.....	14
Figure 9 : Schéma représentant un carcinome canalaire in situ et infiltrant.....	17
Figure 10: Classification TNM des tumeurs du sein.....	21
Figure 11: Les différents stades du cancer du sein.....	23
Figure 12 : Différentes formes de cancer du sein en lien avec les antécédents familiaux.....	43
Figure 13 : Risque de cancer du sein selon le gène de prédisposition chez les personnes porteuses de mutations constitutionnelles.....	45
Figure 14 : ZNF703, oncogène du sous-type luminal B des cancers du sein. L'amplification et la surexpression de ZNF703 dans une cellule progénitrice exprimant le récepteur aux oestrogènes (RE +).....	48
Figure 15 : Cancer du sein luminal et apport des classifications intrinsèques moléculaires comment identifier les tumeurs lumbinales A et B(181).....	55
Figure 16: Une pièce de mastectomie mesurant 27/24/7cm et curage ganglionnaire axillaire face antérieure. Service d'anatomie pathologique de l'hôpital de tissemsilt.....	61
Figure 17: Pièce de mastectomie et curage ganglionnaire axillaire gauche orientée face postérieure, conditionnement avec coupes longitudinales en feuille de livre pour permettre la fixation. Service d'Anatomie Pathologique de l'hôpital de tissemsiilt.....	62
Figure 18 : A : une adénopathies et B :une formation nodulaire supéro extere ne blanchatre étoilée distance à 2cm de la ligne profonde et 3 cm de la limite superficielle hémorragique.....	62
Figure 19 : Ordonnance de l'identification de la pièce opératoire.....	63
Figure 20 : L'étude macroscopique au service d'anapath.....	64
Figure 21 : A : l'automate de déshydratation et B : les cassettes des fragments.....	65
Figure 22 : Station de paraffine pour l'enrobage des tissus en blocs.....	65
Figure 23 : Congélateur pour démoulé les pièces enrobées et l'obtention de bloc.....	66
Figure 24 : Microtome pour la coupe de bloc (le ruban).....	66

Figure 25 : A : bain marie pour l'étalement du ruban de paraffine et B :la plaque chauffante pour déparaffinage des lames de ruban.....	67
Figure 26 : Les bains de coloration HE des lames	67
Figure 27 : Le montage des lames avec l'eukkit et les lamelles	68
Figure 28 : Marquage cytoplasmique fort et complet de plus de 10% des cellules de la surexpression du gène Her 2.....	69
Figure 29 : L'absence du marquage du gène Her2	70
Figure 30: Absence de marquage expression nucléaire de récepteur d'œstrogène.....	70
Figure 31 : Marquage fort expression nucléaire de récepteur d'œstrogène.....	71
Figure 32: Expression nucléaire de progestérone.....	71
Figure 33: marquage membranaire de l'index de prolifération KI-67.....	72
Figure 34: répartition des patientes selon l'âge.....	72
Figure 35 : répartition des patientes selon le type histologique	73
Figure 36: la répartition des patientes selon le grade SBR.....	74
Figure 37 : répartition des patientes selon la classification TNM.....	75
Figure 38 : la répartition des patientes selon le statut RE.....	76
Figure 39: la répartition des patientes selon le statut RP.....	77
Figure 40: la répartition des patientes selon le statut HER2.....	78
Figure 41: la classification génomique des patientes.....	80
Figure 42 : la répartition des patientes selon le profil prolifératif Ki-67.....	81

Liste des tableaux :

Tableau1 : Classification TNM du cancer du sein	18
Tableau2 : Classification TNM 7ème édition du cancer du sein	19
Tableau 3 : Stades UICC du cancer du sein, 7° édition 2010.....	22
Tableau 4 : Représentation des trois critères histologiques utilisés pour le grading SBR.....	24
Tableau 5 : Répartition des patientes selon l'âge	72
Tableau 6 : Répartition des patientes selon le type histologique.....	73
Tableau 7 : Répartition des patientes selon le grade SBR.....	74
Tableau 8 : Répartition des patientes selon la classification TNM.....	75
Tableau 9 : Répartition des patientes selon le statut RE.....	76
Tableau 10 : Répartition des patientes selon le statut RP.....	77
Tableau 11 : Répartition des patientes selon le statut HER2.....	78
Tableau 12 : Classification génomiques des patientes.....	80
Tableau 13 : La répartition des patientes selon le profil de prolifération Ki-67.....	81

Table des matières

Remerciements

Dédicaces

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction 1

Partie bibliographique

Chapitre I : cancer du sein

I-1.Rappels sur l'anatomie de la glande mammaire normale

I-1.1. Structure histologique.....3

- Rappels anatomiques.....3

1-1. Morphologie.....3

1-2. Situation.....3

1-3. Forme et dimension.....3

1-4. Moyens de fixités.....3

1-5. Configuration externe.....3

1-6. Configuration interne.....4

1-7. Constitution.....4

I.1.2. Systèmes sanguin et lymphatique de la glande mammaire 6

I.1.3. Physiologie de la glande mammaire.....7

I- 2. Cancer du sein.....7

I. 2.1. Épidémiologie 8

I. 2.2. Types histologiques du cancer du sein.....9

I. 2.2.1. Les cancers du sein non invasifs 13

I. 2.2.2. Les cancers du sein invasifs.....15

I. 2.3. Classification du cancer du sein 17

I. 2.3.1. La classification TNM.....17

I. 2.3.2. Les stades du cancer du sein.....21

I. 2.3.3. Le grade SBR 23

I. 2.3.4. Classification moléculaire du cancer du sein.....23

-I. 2.3.4. 1. Les cancers de type luminal 24

I. 2.4. Symptômes du cancer du sein	25
I. 2.5. Facteurs de risque	25
I. 2.6. Diagnostic du cancer du sein.....	29
I. 2.7. Evolution du cancer du sein.....	31
I. 2.8. Traitement du cancer du sein	31
I-2-8-A. Moyens thérapeutiques.	31
I-2-8-A-1. La Chirurgie.....	31
I-2-8-A-2. Radiothérapie L'irradiation peut-être.....	32
I-2-8-A-3. Chimiothérapie.....	32
I-2-8-A- 4. Hormonothérapie.....	32
I-2-8-A-5. Traitement ciblé	33
I-2-9. Prévention du cancer du sein.....	34

Chapitre II : Cancer du sein luminal A et luminal B

II- 1-Généralité	36
II- 2-Définition	36
II-3- L'histologie de l'épithélium mammaire.....	37
II-4- l'hétérogénéité de la maladie à des classes homogènes et proposer une classification pertinente.....	37
II-5- Les gènes altérés dans les cancers du sein luminal A et B	39
II-6- Prédispositions génétiques au cancer du sein luminal A et B.....	43
II-6-1-Sur le plan clinique.....	43
II-6-2-Formes héréditaires.....	43
II- 7-Au niveau génétique.....	44
II- 8-Comment le test génétique est-il mis en œuvre.....	45
8-1-Chez le cas index.....	45
II- 9-Cas où aucune altération génétique n'est identifiée chez le cas index.....	46
II- 10-La surveillance des femmes à haut risque de cancer du sein luminal.....	46
II-11-Etude des facteurs de transcription impliqués dans le cancer du sein luminal.....	48
II-12-Pas un mais des cancers du sein	49
II-13-Une nouvelle association de protéines inhibe l'apparition de métastases	50
II-14- Les traitements du cancer du sein.....	51
II-13-1-Indications de traitement antihormonal	54
II-13-1-1- Indications.....	54
II-13-1-2- Type hormonothérapie	54
II-13-2-Indications du traitement néo-adjuvant.....	55
II-13-2-1- Indications carcinologiques	55
II-13-2-2-Indications à but de conservation mammaire	55
II-14-Surveillance du traitement antihormonal	56

Chapitre III : Partie expérimentale

Matériels et méthode.....	60
I-Population d'étude	60
II-Echantillonnage.....	60
III-METHODE.....	60
IV-Matériels biologiques	61
IV-1- Etude des échantillons	62
IV-1-1- Enregistrement de la collection	62
IV-1-2 Immunohistochimie (Techniques histologiques classiques ‘Technique standard’)	63
IV-Les différentes étapes de la préparation des tissus	64
IV.2.1. Fixation des échantillons: est l'étape clé pour réussir l'IHC.....	64
IV.2.2. Mesure et description des pièces, (Macroscopiquement).....	64
IV.2.3. Fixation, inclusion en paraffine et coupe	64
IV.2.4. Coloration à l'Hématoxyline-Eosine	67
IV.2.5. Protocole pour l'immunohistochimie	68
IV-2-5-1-Préparation des coupes	68
IV-2-5-2-Protocole de la technique :.....	68
IV-3-Score des résultats de l'IHC	69
IV-4- Analyse des sous-types moléculaires du cancer du sein	69

Chapitre IV : Résultats et discussion 72

1- L'âge.....	60
2- Le type histologique	60
3- Grade SBR.....	61
4- La classification TNM.....	62
5- Le statut RE.....	63
6- Le statut RP.....	64
7- Le statut HER2.....	65
8- Classifications moléculaire.....	66
9- Le profil prolifératif (Ki67).....	68

Conclusion.....83

Référence bibliographiques.....85

Résumé

Introduction :

Le cancer du sein constitue la première cause de morbi-mortalité en cancérologie chez la femme. Sa prévalence et son incidence sont en nette augmentation dans notre pays pour constituer ainsi un véritable problème de santé publique. Dans le registre des tumeurs d'Alger de 2019, il occupe la première place des cancers chez la femme, avec une fréquence relative de 37,8 % **(1)**. Son incidence standardisée a été estimée à Alger à 60,5 en 2006 **(2)**, pour passer à 71,5 en 2012, et se rapprocher ainsi de l'incidence mondiale publiée par l'OMS et qui est de 80 nouveaux cas pour 100.000 femmes **(3)**. Selon le registre des cancers de Sétif, le taux d'incidence standardisée a plus que quintuplé en 24 ans, puisqu'il est passé de 9,3 en 1986 à 49 pour 100.000 habitants en 2010 **(4)**. La particularité de ce cancer en Algérie, est sa survenue chez des femmes jeunes, qui arrivent parfois à notre consultation à des stades avancés ce qui assombrit leur pronostic **(5)**. Le cancer du sein est un problème de santé publique majeur à travers le monde avec environ 2,3 millions de nouveau cas par an et près de 685000 décès par an. Il reste la première cause de mortalité par cancer chez la femme **(6.7)**,

C'est une maladie complexe, caractérisée par l'accumulation de multiples altérations moléculaires qui confèrent à chaque tumeur un phénotype et un potentiel évolutif propres. Le diagnostic est basé sur le trépied clinique, radiologique et biopsique/chirurgical couronné par un examen anatomopathologique. La dernière classification de l'OMS 2019**(8)** s'est basée sur des données morphologiques, histochimiques et génotypiques des tumeurs. Ainsi, étant la forme histologique la plus fréquente, les carcinomes mammaires sont distingués en carcinomes infiltrants de type non spécifique qui représentent 80% de la totalité des tumeurs et des carcinomes de types spéciaux rares **(8)**.

La diversité du profil hormonal et immunologique des tumeurs mammaires **(9)** donne des évolutions et pronostics propres à chaque tumeur **(10)**. Cette divergence est partiellement responsable de plusieurs échecs thérapeutiques et explique la complexité de la prise en charge des tumeurs mammaires. Elle reflète aussi la complexité de la base moléculaire de cette pathologie. Il est donc crucial d'améliorer la classification pronostic du cancer du sein, pour affiner les indications thérapeutiques et améliorer les taux de survie **(8)**.

La classification moléculaire du carcinome mammaire est basée sur l'analyse de l'expression génétique en utilisant l'ADN microarrays. Décrite par Perou et Sorli **(11)** au début des années 2000. Cette analyse permet d'identifier et distinguer 4 classes moléculaires **(11-12)** ;

Les types Luminaux sont des tumeurs qui expriment les récepteurs hormonaux. Elles sont classées en deux catégories : Luminal A et Luminal B ; le type HER2 overexpressing : Tumeurs Sur-exprimant l'HER2 ; le Basal like « Triples-négatif » : Les tumeurs qui n'expriment pas les récepteurs hormonaux et ne sur expriment pas l'Her2 , et le type Normal breast like: Un type de tumeurs mal défini**(13)**. Les partisans de cette classification moléculaire se sont employés à trouver des moyens pratiques pour appliquer à la vie courante les techniques à haut débit **(14,15)**. Par conséquent, l'utilisation des marqueurs immuno- histochimiques remplaçant l'ADN microarray pour le sous-typage a été adoptée **(16)**.

Le but de notre étude est de réaliser une recherche du cancer du sein luminal A et luminal B basée sur l'expression des récepteurs de l'œstrogène et de la progestérone avec une approche de classification moléculaire des carcinomes mammaires diagnostiqués au service d'anatomie pathologique de l'hôpital de Tissemsilt durant les années 2021-2023.

- Trouver une corrélation entre les signes cliniques, histologiques et le profil immuno-histochimique des carcinomes mammaires infiltrants.
- Affiner les indications thérapeutiques et la prise en charge des carcinomes mammaires.
- Etablir des valeurs pronostiques et prédictives des cancers du sein étudiés dans notre service.

Le pronostic de ce cancer dépend de son stade lors du diagnostic et des récepteurs exprimés à la surface des cellules tumorales. L'analyse anatomopathologique des cellules cancéreuses est une étape clé dans le choix de la ligne thérapeutique. Elle permet d'analyser de façon qualitative et quantitative les récepteurs présents à la surface cellulaire. Ces derniers peuvent être des récepteurs triples négatifs, des récepteurs HER2+ ou des récepteurs hormonaux positifs nécessitant une hormonothérapie **(17)**.

Chapitre I :

Cancer du sein

I. 1 Rappels sur l'anatomie de la glande mammaire normale :

I.1.1. Structure histologique :

. 1-Rappels anatomiques:

1-1. Morphologie : (18)

Le sein est un cône à base thoracique dont le sommet est le mamelon entouré de l'aréole. Il est constitué de 10 à 15 canaux galactophores s'abouchant par un port mamelonnaire après une dilatation appelée sinus lactifère. Ces canaux se ramifient en canaux secondaires jusqu'à l'unité terminale. Cette unité terminale est constituée d'un canalicule extra lobaire se continuant par un canalicule intra lobulaire dans lequel se jette plusieurs canalicules terminaux ou acini. La paroi des acini est constituée par une couche de cellules épithéliales sécrétantes reposant sur des cellules myoépithéliales à activité contractile, l'ensemble se disposant sur une membrane basale. Ces acini sont entourés d'un tissu conjonctif (tissu de soutien) lâche tandis que le tissu conjonctif extra lobaire est dense et peu cellularisé **Figure 1**. Un tissu adipeux (gras) en proportion variable) entoure tous ces constituants.

1-2. Situation :

Au nombre de deux, les seins occupent la partie antéro-supérieure du thorax de chaque côté du sternum, en avant des muscles pectoraux et en regard de l'espace compris entre la 3ème et la 7ème côte. Cette situation varie en fonction de la forme et du type thoracique.

1-3. Forme et dimension :

La forme générale du sein féminin est variable, le plus souvent conique arrondie. Insignifiants avant la puberté, les seins présentent chez la jeune fille une forme ovoïde.

A l'âge adulte, les seins acquièrent leur maturité, où leur forme est grossièrement hémisphérique à conique. Avec le vieillissement, les grossesses et l'allaitement, les seins ont tendance à la ptose et ils deviennent plus flasques.

Chez l'adulte, en dehors de la grossesse, les seins mesurent en moyenne 10 à 11 cm de hauteur sur 12 à 13 cm de largeur. Sous l'influence de la grossesse les seins augmentent de volume peu de temps après la nidation, mais le gonflement des seins s'arrête souvent vers le 4ème ou le 5ème mois, pour reprendre à la fin de la gestation. Durant l'allaitement, les seins peuvent doubler de volume, alors qu'à la ménopause le volume de la glande se réduit progressivement.

1-4. Moyens de fixités :

Le sein est fixé par :

- **Les ligaments suspenseurs** : La glande mammaire est encapsulée par les fascias pré et rétro mammaires solidarisés par de nombreux septa qui pénètrent et cloisonnent la glande. Les septa fibreux, plus développés dans la partie supérieure et postérieure de la glande, constituent les ligaments suspenseurs du sein (ligaments de Cooper).
- **La peau** : Elle présente des connexions avec le fascia pré mammaire qui la double. Cette solidarité est si étroite que les mouvements de la peau et la glande sont inséparables.

1-5. Configuration externe :

Le revêtement cutané du sein n'est pas homogène, on en décrit trois zones :

- **La zone périphérique** : Elle est lisse, souple et douce au toucher.
- **La zone moyenne** : C'est l'aréole, elle est pigmentée, circulaire de 35 à 50 mm de diamètre.

La coloration varie selon la race et cette coloration s'intensifie et s'élargit pendant la grossesse. Son aspect est rendu granuleux par de volumineuses glandes sébacées (tubercules de MORGANI). Les glandes deviennent plus volumineuses au cours de la grossesse et prennent le nom de tubercules de MONTGOMERY.

- **La zone centrale** : C'est le mamelon, il occupe le centre de l'aréole, sa pigmentation est identique à celle de l'aréole. Les canaux galactophores y débouchent par des orifices (2-20 orifices).

1-6. Configuration interne :

Une coupe sagittale passant par le mamelon permet de reconnaître de la superficie vers la profondeur : l'enveloppe cutanée, le corps mammaire, la couche cellulo-adipeuse dite rétro mammaire.

- **Enveloppe cutanée** : On reconnaît les trois zones sus citées
- **Zone périphérique**: le tissu cellulo-graisseux pré mammaire occupe ce plan,
- **Zone moyenne** : la peau de l'aréole est fine et mobile, doublée du muscle aréolaire (muscle paucier),
- **Zone centrale ou mamelon**: son axe est occupé par les canaux galactophores entourés de fibres conjonctives élastiques et de fibres musculaires lisses.

1-7.constitution :

La glande mammaire, c'est-à-dire tout ce qui contient l'enveloppe cutanée du sein, et constitué en proportions variables d'une femme à l'autre et selon les épisodes de la vie génitale de tissu glandulaire proprement dit, de tissu conjonctif et de tissu adipeux.

- ❖ **LE TISSU GLANDULAIRE**: Histologiquement, le tissu glandulaire est fait d'acini qui se groupent de manière serrée, constituant des unités de base ou lobules, autour de canaux alvéolaires dans lesquels ils se jettent. Les canaux alvéolaires se drainent dans un canal intra-lobulaire ; l'ensemble des lobules groupés autour d'un même canal intra-lobulaire formant un lobe mammaire.

Les canaux extérieurs des lobes, ou canaux galactophores-il en existe un par lobe- convergent vers le mamelon après avoir présenté juste sous celui-ci un renflement appelé sinus lactifère.

Les galactophores débouchent à l'extérieure par les pores galactophores. Cette constitution même du sein fait que les éléments glandulaires prédominent à la périphérie, tandis que les éléments excréteurs et le tissu conjonctif prédominent à la partie centrale de la glande.

Le tissu glandulaire lui-même n'est pas réparti de façon homogène dans les quatre quadrants : il est plus dense dans le quadrant supéro-externe et le prolongement axillaire, d'où peut-être la plus grande fréquence des lésions malignes dans cette région. Bien que les lobules, puis les lobes, soient séparés par des cloisons fibreuses, plus épaisses autour des lobes, il n'est pas possible d'individualiser un lobe mammaire et donc de réaliser une chirurgie segmentaire du sein. On ne peut diviser la glande mammaire en quadrants que pour des raisons topographiques.

- ❖ **LE TISSU ADIPEUX** : Son origine embryologique ectodermique explique que le tissu glandulaire soit intriqué avec le tissu adipeux sous cutané. (Retour Elaboration d'un guide pédagogique pour la rédaction des questions d'anatomie des concours de résidanat et d'internat : appareil locomoteur, digestif et urogénital 753) Les lobules adipeux sont présents en quantité variable au sein même du tissu glandulaire, cette proportion variant avec le degré de surcharge grasseuse générale, l'âge, les grossesses et l'allaitement.

En effet, on observe chez la jeune fille opérée en période post pubertaire deux types d'hypertrophies mammaires très différentes :

Si le rapport staturo-pondéral est resté normal pendant cette période, le sein hypertrophique est la plupart du temps ferme, élastique, plutôt blanc à la coupe, et l'analyse histologique de la pièce opératoire montre la présence prépondérante de tissu glandulaire.

Si la puberté s'est accompagnée d'une prise excessive de poids que la patiente ait ensuite maigri ou non, le sein est de consistance plus molle, indépendamment du degré de distension cutané, nettement plus jaune à la coupe, le tissu glandulaire étant proportionnellement réduit, et parfois présent essentiellement dans la région rétro aréolaire, l'examen histologique confirmant la présence prédominante de tissu adipeux.

Bien que toutes les surcharges pondérales pubertaires ne s'accompagnent pas d'une hypertrophie mammaire, une prise de poids rapide contemporaine de la période pubertaire est néfaste, outre ses autres incidences, car elle peut entraîner le développement d'une hypertrophie de type graisseux prédominant.

C'est souligner l'intérêt de la surveillance du poids dans cette période parfois délicate de la vie génitale.

Le tissu adipeux est en outre présent à la périphérie de la glande, formant une lame antérieure, constituant le pannicule adipeux sous cutané, et une lame postérieure plus mince, retroglandulaire.

L'épaisseur du pannicule adipeux sous cutané est variable, selon le degré surcharge générale, et diminue de la périphérie vers la région aréolaire, ou la glande n'est plus séparée des téguments de l'aréole et du mamelon que par un peu de tissu conjonctif et le muscle aréolaire. L'épaisseur du tissu adipeux est moins importante ; il reste de toute manière intriqué avec le tissu glandulaire et situé en avant du fascia superficialis.

❖ **LE TISSU CONJONCTIF**: Contrairement à certaines affirmations, la glande mammaire ne possède pas de capsule fibreuse proprement dite. Lobes et lobules sont séparés par de minces cloisons fibreuses identifiées sur des coupes histologiques, mais sans individualité macroscopique.

A la face antérieure de la glande, les tractus conjonctifs se prolongent dans le pannicule adipeux sous cutané, perpendiculairement à la peau, et se terminent dans le derme : ce sont les ligaments de Cooper, déterminant les crêtes fibro-glandulaires de Duret.

L'attraction et l'envahissement des ligaments de Cooper par le développement d'un processus néoplasique sous-jacent rendent compte des phénomènes de la peau d'orange, justifiant le sacrifice cutané en regard de la lésion. L'absence de cloison fibreuse antérieure est l'une des raisons pour lesquelles la mammectomie sous cutanée est tant décriée : lorsque la patiente est mince, et que le tissu glandulaire est prédominant au sein de la glande, il est relativement aisé de trouver le plan de clivage entre pannicule adipeux sous cutané proprement dit et tissu glandulaire. Ce plan artificiel est plus difficile à trouver chez une Femme grasse et dont le sein présente certain d'involution adipeuse. Bien sûr, les ligaments de Cooper seront conservés, et probablement l'extrémité des crêtes de Duret.

C'est pourquoi la mammectomie sous cutanée est si critiquée par certains sur le plan carcinologique.

(Elaboration d'un guide pédagogique pour la rédaction des questions d'anatomie des concours de résidanat et d'internat : appareil locomoteur, digestif et urogénital).

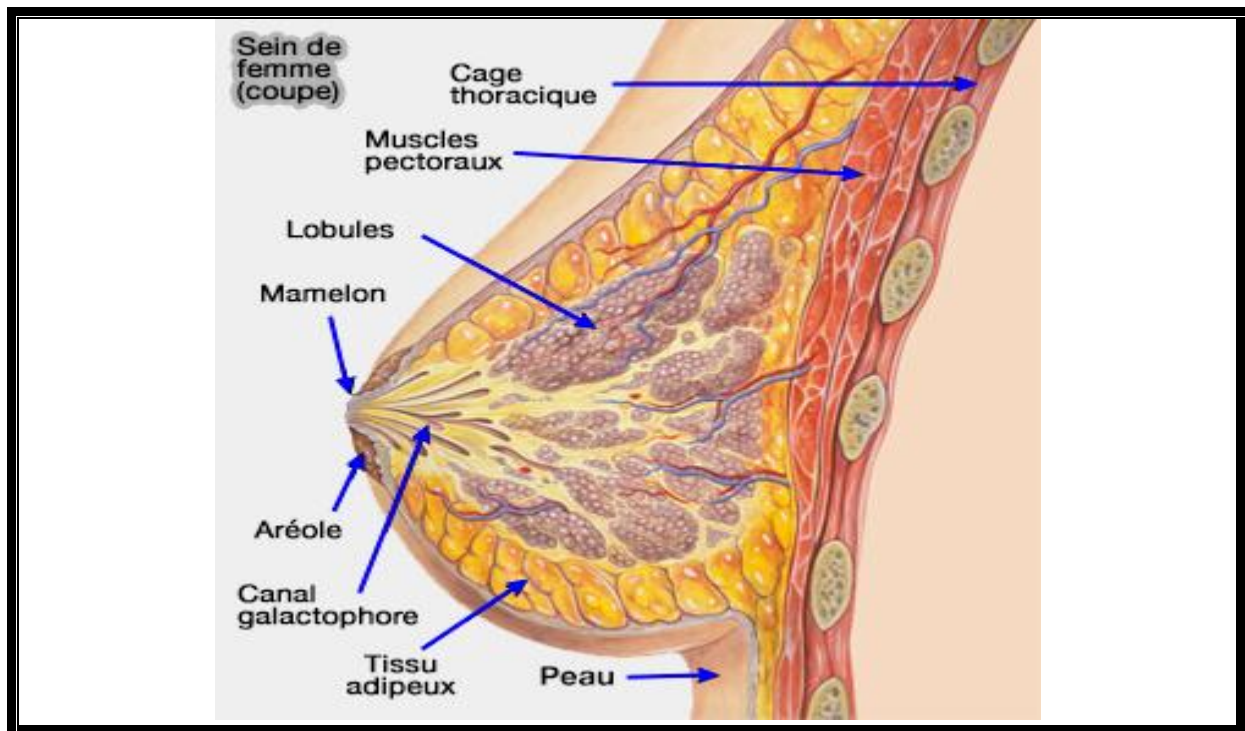


Figure 1 : Coupe sagittale de sein (19).

I.1.2. Systèmes sanguin et lymphatique de la glande mammaire :

Vascularisation artérielle: La partie interne de la mamelle est irriguée par les branches perforantes de la mammaire interne qui traversent les six premiers espaces intercostaux. Les parties externes et inférieures reçoivent leur sang de la mammaire externe, de la capsule inférieure, de l'acromio - thoracique et de la thoracique supérieure. L'une d'entre elles est plus importante que les autres : c'est l'artère principale externe. La glande mammaire reçoit quelques rameaux des intercostales. La plupart des artères abordent la glande mammaire surtout par sa face superficielle. Les artères retro glandulaires sont peu nombreuses(20).

Vascularisation veineuse:

Il existe un réseau veineux superficiel surtout visible pendant la grossesse et la lactation dans lequel on reconnaît parfois autour de l'aréole un anneau anastomotique appelé cercle veineux de Haller **Figure 2**. Ce réseau superficiel se déverse dans les régions voisines. Les veines profondes sont drainées vers les veines mammaires externes en dehors, la veine mammaire interne en dedans et vers les veines intercostales en arrière(20).

Les ganglions lymphatiques:

Plusieurs groupes de ganglions lymphatiques évacuent la lymphe de chaque sein. On les trouve des deux côtés du corps.

- **Les ganglions sus-claviculaires** se trouvent au-dessus de la clavicule.
- **Les ganglions infra-claviculaires, ou sous-claviculaires**, se trouvent sous la clavicule.
- **Les ganglions mammaires internes** se trouvent à l'intérieur du thorax, autour du sternum.

- **Les ganglions lymphatiques axillaires** se trouvent à l'aisselle (creux axillaire). On en compte de 30 à 50 par aisselle. Ils sont répartis en 3 niveaux selon leur proximité au large muscle du thorax appelé grand pectoral **Figure 2**.

Quand le cancer du sein se propage, il le fait habituellement aux ganglions de niveau I, puis aux ganglions de niveau II et ensuite aux ganglions de niveau III(21).

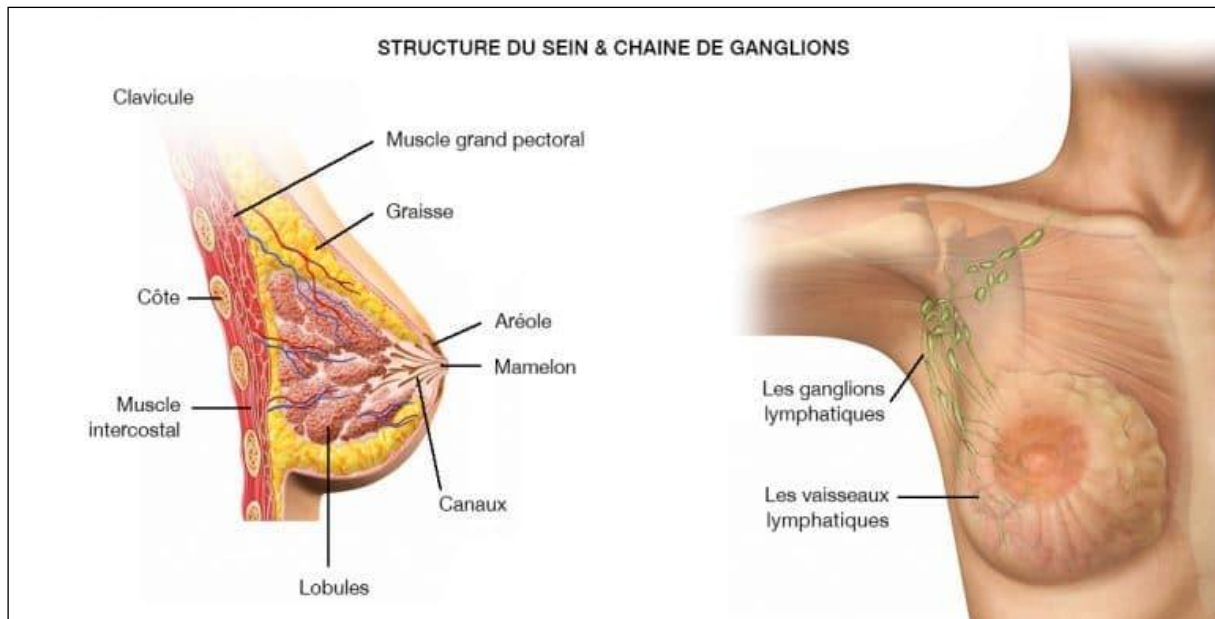


Figure 2 : Anatomie du sein (22).

I.1.3. Physiologie de la glande mammaire :

Les seins sont très sensibles aux variations hormonales. Les œstrogènes d'origine ovarienne entraînent une croissance des canaux. La progestérone également d'origine ovarienne stimule le développement des acini. Pendant la puberté, les seins se développent sous l'effet de ces hormones ovariennes(20)- **Œstrogènes** : Ils favorisent la croissance des canaux galactophores, élèvent l'index mitotique à l'extrémité du canal, entraînent la pigmentation de l'aréole. Ils stimulent la différenciation et le développement de l'épithélium galactophorique.

- **Progestérone**: L'action directe de la progestérone sur la glande mammaire ne semble pouvoir s'exercer que si celle-ci a été préalablement préparée par les œstrogènes. Elle entraîne une prolifération alvéo-acineuse, son action complète celle des œstrogènes pour qu'elle limite la croissance des canaux galactophorique. Elle permet le développement des acini(20).

I. 2. Cancer du sein :

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme. La majorité des cancers du sein sont sporadiques. Cependant, 5 à 10% ont une composante héréditaire à transmission autosomique dominante. En effet, 60 à 75% des cancers du sein survenant chez des femmes jeunes de moins de 35 ans sont attribués à une mutation du gène: BRCA1 ou BRCA2.

Une histoire familiale de cancer du sein et/ ou de l'ovaire rend plus probable la présence d'une mutation génétique **(25)**.

Les facteurs de risque d'ordre hormonal et environnemental interviennent dans la pénétrance de ces mutations. Le diagnostic du cancer du sein repose sur un trépied clinique, radiologique et histologique. Sa prise en charge doit être multidisciplinaire .

La dernière classification de l'OMS 2019**(25)** s'est basée sur des données morphologiques, histochimiques et génotypiques des tumeurs. Ainsi, étant la forme histologique la plus fréquente, les carcinomes mammaires sont distingués en carcinomes infiltrants de type non spécifique qui représentent 80% de la totalité des tumeurs et des carcinomes de types spéciaux rares **(25)**.

I. 2.1. Épidémiologie :

Selon les derniers chiffres de l'OMS, dans le monde, le cancer du sein représente le cancer le plus fréquent tous sexes confondus. Il se classe en première position avant les cancers colo-rectaux et pulmonaires chez la femme. Il représente également le cancer le plus meurtrier chez la femme avant le cancer du poumon et les cancers colo-rectaux **(26)**.

Dans le monde, sa prévalence en 2020 est de 2,2 millions de cas et son incidence de 58,5 cas pour 100 000 habitants. On estime que près d'une femme sur 12 développera un cancer du sein dans sa vie. En 2020, 685 000 femmes sont décédées d'un cancer du sein. On note toutefois des disparités entre les pays. En effet, le taux de survie à cinq ans s'élève à plus de 90% dans les pays à revenu élevé mais n'atteint que 66% en Inde et 40% en Afrique du Sud **(27,28,29,30)**.

Le cancer du sein est la cause la plus fréquente de décès par cancer chez la femme et la troisième cause de décès de tous les cancers dans les 184 pays couverts par GLOBOCAN dans le monde. Il représente maintenant un cancer sur quatre chez les femmes**(27, 31, 32)**.

Chez la femme l'épidémiologie des cancers est dominée par les cancers du sein dont le 49 3 cas pour 100.000 femmes, dépassant les 60 pour 100.000 dans les wilayas du nord (Alger, Blida, TiziOuzou, Tipaza).

Dans toutes les wilayas, plus de 40% des cancers féminins sont des cancers du sein. Avec près de 10 000 nouveaux cas enregistrés chaque année, ce cancer impacte profondément la pathologie cancéreuse féminine. Augmentée entre 1990 et 2017 de 3,7 % par an durant la décennie 90 et de plus 7% à partir de 2014 la gravité du problème en Algérie.

Les nouveaux cas de cancers du sein sont près de 2 fois supérieurs aux nouveaux cas des 4 autres localisations suivantes réunies. Il atteint la femme jeune : les premiers cas, bien que rares, à 20 ans.

La plupart des pays développés ont opté depuis le début des années 90 pour un programme national organisé de dépistage du cancer du sein. En Europe et aux USA où l'incidence du cancer du sein est bien plus élevée (188 nouveaux cas pour 100.000 femmes en Belgique selon GLOBOCAN 2018), les programmes de dépistage et les progrès diagnostiques et thérapeutiques font que la mortalité par cancer du sein est caractérisée par une baisse régulière depuis le début des années 2000. (-1,5 % par an en France depuis 2005)**(33)**. Le cancer du sein fait maintenant partie des cancers de très bon pronostic.

La survie nette standardisée à 5 ans est de 87 % pour les cancers diagnostiqués en 2005-2010 **(34)**.

Cette survie à 5 ans était déjà de 80 % pour les femmes diagnostiquées en 1989- 1993. En 2012, le Royaume-Uni, pays dont le programme de dépistage du cancer du sein a opté pour une mammographie tous les 3 ans chez les femmes de 50 à 74, valide ce dernier après une métaanalyse de 11 essais randomisés sur le dépistage du cancer de sein Les principaux résultats de la méta-analyse montrent que le risque relatif de mortalité par cancer du sein chez les femmes dépistées est de 0,8 (IC 95% : 0,73 à 0,89), soit une diminution du risque de 20% par rapport aux femmes témoins après ajustement pour différents biais et en tenant compte du fait que les essais ont

été menés plusieurs décennies auparavant. Pour 10 000 femmes invitées au dépistage dès l'âge de 50 ans, 43 décès par cancer du sein sont évités (soit 1 décès pour 233 dépistages effectués).

Globalement, le programme de dépistage du cancer du sein au Royaume-Uni préviendrait 1307 décès par cancer du sein chaque année. Par ailleurs, 19% de sur-diagnostic ont été constatés. On estime que sur les 307 000 femmes invitées à se faire dépister pour la première fois entre 50 et 52 ans, le risque d'être confrontée à un sur-diagnostic serait d'un peu plus de 1% sur la durée totale des 20 ans de dépistage en France, en 2019, une évaluation

En 2014, pour 1 000 femmes dépistées, étaient détectés : 1,0 cancer canalaire in-situ, 1,9 cancer invasif de petite taille et 3,9 cancers invasifs sans envahissement ganglionnaire.

Ces résultats sont stables depuis 2004. La valeur prédictive d'un résultat positif avant bilan en augmentation constante depuis 2004, était de 8,5 % en 2014. L'ensemble des résultats aux différentes étapes du programme de dépistage varient selon le rang du dépistage à l'âge (35).

La répartition du cancer du sein est très inégale d'un pays à l'autre, d'un continent à un autre comme le montre les données suivantes : - 27% Amérique du Nord, - 26% en Europe de l'Ouest, - 20% en Europe de l'Est, - 17% en Afrique du Sud – Est, - 15% en Afrique de l'Ouest, - 12% au Japon. Les taux annuels sont les plus élevés dans les pays industrialisés (Amérique du Nord, Europe sauf le Japon, les plus bas en Afrique et en Asie) (36). Au Mali le cancer du sein représente 19,8% de tous les cancers (37).

I. 2.2. Types histologiques du cancer du sein :

Il existe différents types de cancer du sein en fonction du type de cellules à partir desquelles ils se développent. Les adénocarcinomes représentent les cancers du sein les plus fréquents et se développent à partir des cellules épithéliales des glandes mammaires.

Les plus fréquents sont les carcinomes canaux infiltrants (CINS selon la classification OMS de 2012), ils se développent à partir des canaux galactophores et représentent environ 75% des cancers du sein (38,39,40).

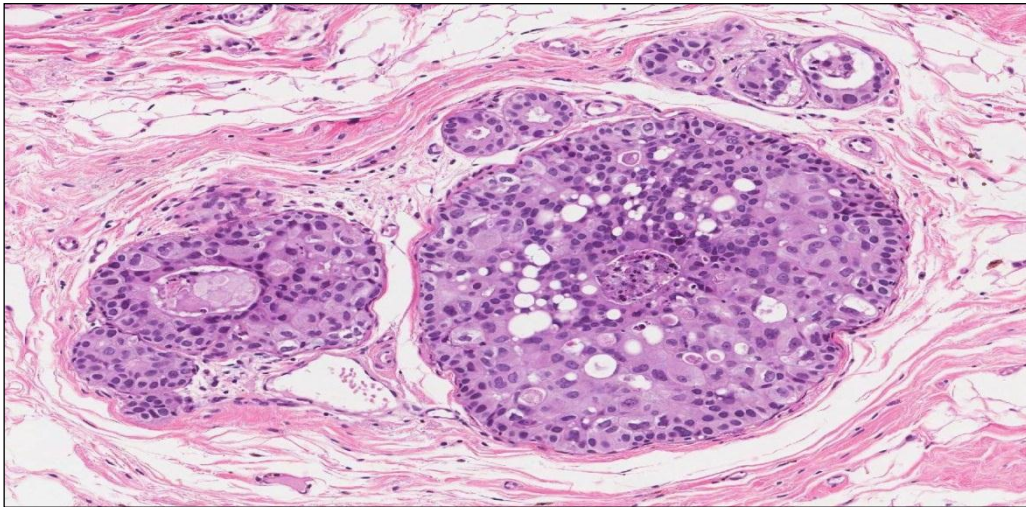
L'autre type histologique d'adénocarcinome correspond au carcinome lobulaire infiltrant (CLI) et représente 5 à 10% des cancers du sein (39,40). C'est le deuxième type histologique le plus fréquent parmi les formes infiltrantes (40,41). Il fait partie du groupe des carcinomes de type spécifique. Les CLI présentent plus souvent une atteinte multifocale et multicentrique.

Les autres formes de carcinomes sont beaucoup plus rares et regroupent plusieurs entités comme les carcinomes médullaires, papillaires ou tubuleux souvent de bon pronostic et représentent environ 5% des cancers mammaires. Ils font également partie du groupe de tumeurs de type spécifique (39,40). 16 Les carcinomes canaux *in situ* (CCIS) **Figure 3** représentent 15% des cancers du sein (42,43). Ils sont souvent découverts sur des microcalcifications à la mammographie. Ils n'évoluent pas tous vers une forme infiltrante mais des caractéristiques de progression ont été établies comme le grade nucléaire, la présence de nécrose et la largeur des marges de résection. Une étude suggère qu'entre 14 et 53% des CCIS évoluent vers un carcinome infiltrant sur une période de 10 ans et plus (44).

Les formes non infiltrantes :

• Carcinome intra canalaire :

Il se développe à partir de tout territoire excréteur de la glande mammaire. Les canaux sont dilatés et comblés par des cellules épithéliales polyédriques assez volumineuses, au cytoplasme légèrement acidophile clair, les noyaux arrondis présentent quelques irrégularités. Le diagnostic est purement histologique.



- **Figure 3:** Coupe histologique d'un carcinome canalaire in situ (45).

• **Carcinome lobulaire in situ** : Il se développe au moins au début de son évolution, dans la partie terminale des canaux galactophores, c'est à dire à la jonction canaliculo-acineuse. Dans 30% des cas elle se transforme en carcinome infiltrant dans les décennies suivantes, le cancer apparaissant souvent dans le sein opposé à celui où un diagnostic de carcinome lobulaire in situ a été porté antérieurement **Figure 4**.

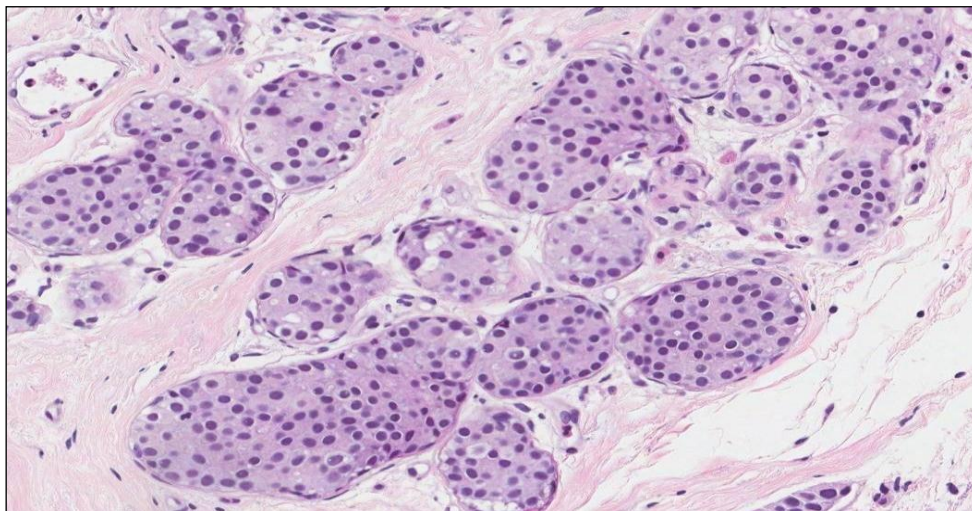


Figure 4 : Coupe histologique d'un carcinome lobulaire in situ (CLIS) (46).

Formes infiltrantes :

- **Carcinome canalaire infiltrant** : C'est la forme histologique la plus fréquente dite encore carcinome canalaire ou carcinome simplex. Le néoplasme est fait en principe d'une infinité de cavités glanduliformes plus ou moins individualisées **Figure 5**.

De ce type histologique de carcinome mammaire, il est bon d'individualiser une forme dite carcinome canalaire infiltrant avec composante intra canalaire prédominante, le pronostic étant possiblement modifié par le rapport foyers non infiltrants par foyers infiltrants.

L'épithélioma canalaire infiltrant représente plus de 75% des cancers du sein.

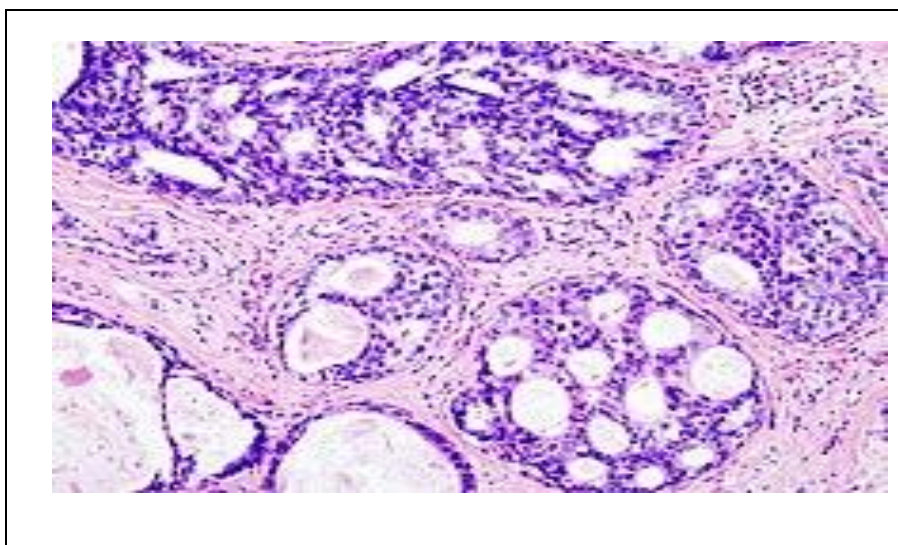


Figure 5 : Coupe histologique d'un carcinome canalaire infiltrant (CCI). HE, x400 **(47)**

- **Carcinome lobulaire infiltrant** Les **cellules carcinomateuses**, généralement dissociées les unes des autres, se distribuent à travers un stroma fibreux abondant, en fines travées dites en file indienne. Les cellules tumorales se disposent également concentriquement autour des canaux mammaires qui persistent. «Cellules non cohésives se disposant isolément ou en file indienne» **Figure 6**, selon la définition OMS 2003. Les cellules sont de petite taille, régulières, mucosécrétantes, pas d'expression de la cadhérine E.

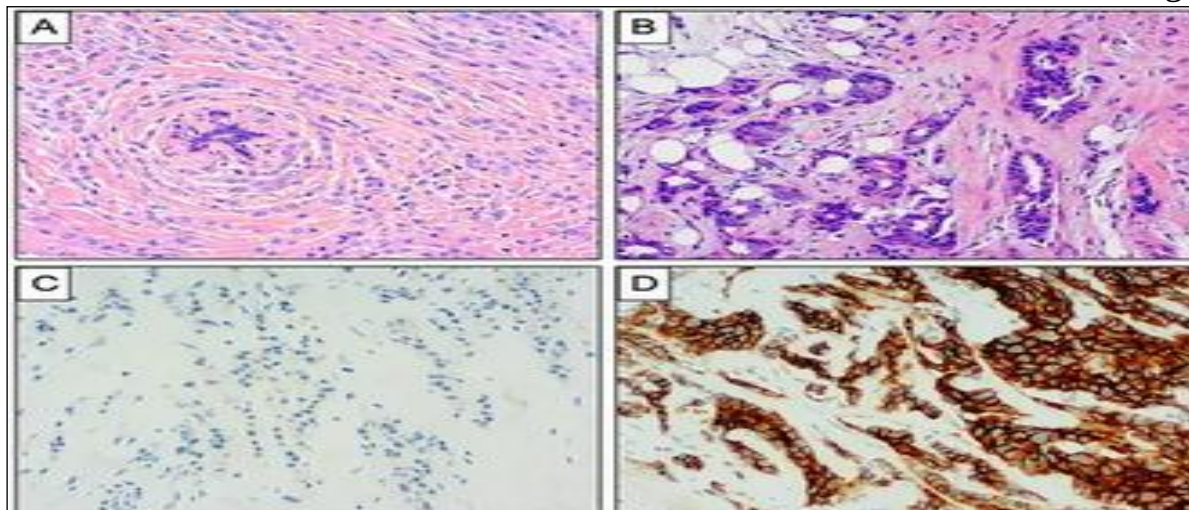


Figure 6 : coupe histologique d'un carcinome lobulaire infiltrant(CLI) (48).

Comparaison histologique du carcinome lobulaire et du carcinome canalaire sans type particulier. A Cancer lobulaire montrant une infiltration diffuse du stroma avec un motif en file unique, entourant un canal mammaire normal de manière concentrique. (B) Cancer canalaire montrant des cellules tumorales plus cohésives formant des tubules avec infiltration destructrice du stroma mammaire. (C, D) Expression de la cadhérine E dans le cancer tubulaire et le cancer canalaire sans type particulier. (C) L'absence totale de coloration est observée dans le cancer tubulaire (D) Une expression membranaire forte et diffuse est observée dans le cancer canalaire.

• **Carcinome mucineux ou colloïde :**

Le cancer est constitué de cellules claires, disposées en amas ou en cordons baignant dans un abondant mucus. Parfois le mucus s'accumule dans le cytoplasme pour donner aux cellules un aspect typique en bague à chaton
Figure 7.

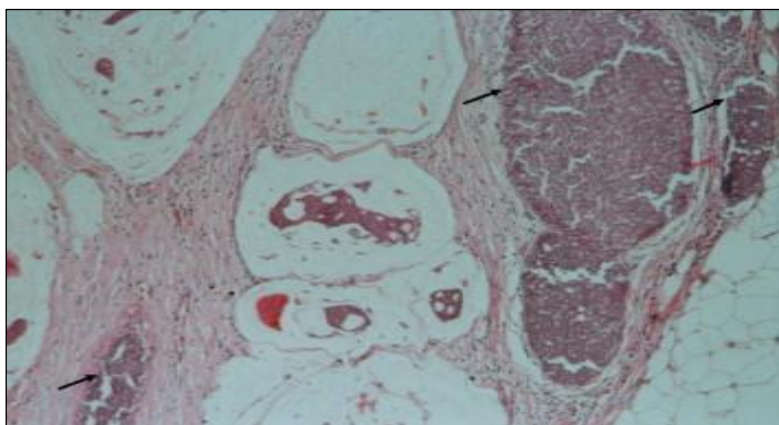


Figure 7 : coupe histologique d'un carcinome colloïdale (49).

- **Carcinome médullaire :**

Il s'agit d'un épithélioma canalaire tout à fait indifférencié, à stroma lymphoïde. La lésion est composée de cellules épithéliomateuses volumineuses plus ou moins polymorphes souvent en mitose qui se regroupent en travées ou en lobules de taille variable.

- **Carcinome papillaire :**

Il est encore appelé épithélioma dendritique. Il peut être remarquablement différencié et difficile à distinguer de l'Adénome papillaire qui est souvent pluri centrique. Il se présente comme un carcinome infiltrant, bien différencié fait de tubes revêtus d'une seule assise épithéliale, repartis dans un stroma fibreux, parfois très cellulaire. Macroscopiquement le cancer est petit dépassant rarement 1cm de diamètre.

- **Carcinome adénoïde kystique :**

Cette tumeur, décrite également sous le terme de cylindrome à un aspect histologique sensiblement superposable à celui du cylindrome des glandes salivaires.

- **Carcinome sécrétant (juvénile) :**

Il s'agit d'une tumeur plutôt rare qui peut se développer dans le jeune âge; d'où le terme parfois de carcinome juvénile.

- **Carcinome apocrines :**

Certains carcinomes canalaire infiltrants peuvent être formés de tubes ou canaux, faits de cellules à cytoplasme très abondant, éosinophile, parfois finement granuleux de type apocrine.

- **Carcinome métablasique :**

On regroupe sous ce terme, différents types de carcinome canalaire infiltrant qui présentent des remaniements métablasique importants allant de la différenciation malpighienne à un aspect pseudo sarcomateux.

- **Carcinome argyrophile :**

Des cellules argyrophiles sont décrites dans la glande mammaire gravidique et en lactation - Maladie de Paget du mamelon Il s'agit d'un épithélioma canaliculaire qui se propage à l'épithélium mamelonnaire de revêtement. Les couches de cet épithélium malpighien du mamelon renferment des cellules volumineuses au cytoplasme clair appelées cellules de Paget.

I. 2.2.1. Les cancers du sein non invasifs :

Le terme *in situ* désigne un stade précoce de cancer lorsque celui-ci est confiné à la zone immédiate où il a commencé.

Pour les cancers du sein, *in situ* signifie que le cancer reste confiné aux canaux, pour le carcinome canalaire *in situ* ou aux lobules, pour le carcinome lobulaire *in situ*.

A ce stade, le cancer n'a pas envahi les tissus adjacents. Il ne s'est pas étendu aux autres organes.

Le carcinome *in situ* est donc un stade d'évolution intermédiaire entre l'hyperplasie atypique des cellules du sein, qui est bénigne, et le cancer invasif qui comporte un risque d'extension en dehors du sein.

Les carcinomes *in situ* représentent plus de 15 à 20% des cancers du sein.

Le carcinome canalaire *in situ* (CCIS) du sein est considéré comme un précurseur direct du cancer mammaire invasif. Il est aussi connu sous l'acronyme DCIS pour (DuctalCarcinoma In Situ) .

Il se développe à partir du tissu (épithélium) du canal galactophore, canal évacuant le lait produit par la glande mammaire.

C'est, encore, un cancer du sein non invasif car les cellules cancéreuses restent confinées à l'intérieur des canaux et n'envahissent pas le tissu graisseux adjacent.

Le carcinome canalaire *in situ* est classé par les anatomo-pathologistes selon son grade histologique, SBR, et, en fonction de son architecture prédominante, en CCIS micro-papillaire, cribriforme, solide, papillaire et comédocarcinome.

Les néoplasies lobulaires intra-épithéliales (NLI) ou carcinome lobulaire in situ (CLIS) :

Un cancer non invasif :

Le carcinome lobulaire *in situ* (CLIS) est aussi appelé cancer intralobulaire, dont l'acronyme anglais, souvent utilisé, est *LCIS* pour (*LobularCarcinoma in situ*) . Son pronostic est excellent **Figure 8**.

Les spécialistes s'accordent pour proposer une surveillance régulière devant une biopsie ayant mis en évidence un CLIS. Soixante-dix pour cent des patientes ne développeront pas de cancer infiltrant et cette attitude évitera une chirurgie mutilante.

Cette option suppose votre consentement éclairé pour participer à un programme de surveillance à vie et d'accepter, au moindre doute, une biopsie car 10 à 20 % des femmes porteuses de CLIS développeront un cancer du sein 15 à 25 ans plus tard **(50)**.

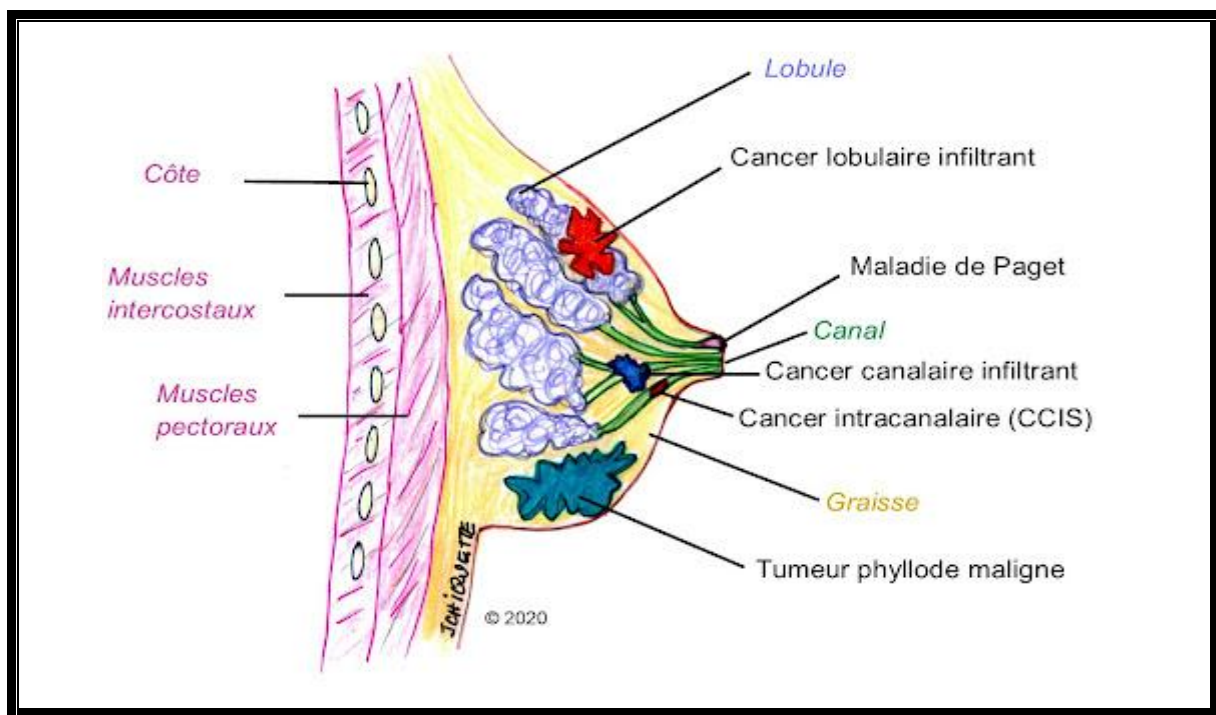


Figure 8 : Carcinome lobulaire in situ (50).

▪ La maladie de Paget du mamelon :

Il s'agit d'un épithélioma canaliculaire qui se propage à l'épithélium mamelonnaire de revêtement. Les couches de cet épithélium malpighien du mamelon renferment des cellules volumineuses au cytoplasme clair appelées cellules de Paget.

Il s'agit d'une lésion eczématiforme persistante de la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM) suintante, croûteuse ou érosive secondaire à une infiltration cancéreuse du mamelon. Forme rare de cancer du sein (0,5 à 5% des cancers du sein). Elle est souvent unilatérale.

Ulcération du mamelon isolée dans 1,4 à 13,3% des cas, associée à un cancer de la glande mammaire dans 82 à 100% des cas, il s'agira alors dans 13,3 à 52% des cas d'un carcinome in situ (CIS) et dans 30 à 60 % des cas d'un cancer infiltrant(51).

I. 2.2.2. Les cancers du sein invasifs :

Les cancers invasifs :

Souvent ;

Le carcinome canalaire (CCI) :

Il représente 80 % des cancers du sein invasifs.

Il débute dans le canal galactophore. À un stade plus avancé il s'étend au-delà des canaux galactophores et à tendance à envahir les tissus environnants **Figure 9**.

Dès ce stade, il peut métastaser, c'est-à-dire s'étendre à d'autres parties du corps, par le système lymphatique et le flux sanguin et devenir une maladie systémique.

Le carcinome lobulaire (CLI) :

C'est 10 % des cancers du sein.

Il débute dans les cellules des glandes produisant le lait. Ce type de cancer peut s'étendre (métastaser) à d'autres parties du corps **Figure 9**.

Le carcinome lobulaire invasif peut être plus difficile à détecter par la mammographie que le carcinome canalaire invasif.

Il est plus volontiers de type "luminal A".

Plus rarement,

il s'agit d'un carcinome médullaire

C'est 5 % des cancers du sein. Il est très rare après 70 ans.

Le pronostic de ce type de cancer du sein est meilleur que celui des autres types de cancers invasifs.

Mucineux ou colloïdale :

Il se développe à partir des cellules produisant du mucus. Il est plus fréquent chez la femme âgée.

Son pronostic est meilleur que celui des types de cancers du sein invasifs plus communs.

Tubulaire :

Il ne représente qu'environ 2 % de tous les cancers du sein. Ils sont habituellement de type "luminal A".

Il a un meilleur pronostic que les carcinomes invasifs plus communs.

Très rarement

La maladie de paget du sein : Sir James Paget (1814-1899) Le nom donné à la maladie est celui d'un chirurgien et un anatomopathologiste britannique

En bref...

C'est un type rare de cancer du sein représentant moins d'un pour cent de tous les cas. Il se voit surtout chez la femme âgée.

Il commence dans les canaux galactophores et s'étend à la peau du mamelon puis à l'aréole (cercle sombre autour du mamelon). La peau du mamelon et de l'aréole est squameuse, avec des croûtes et des rougeurs et présente des zones de saignements et de suintements. La femme peut ressentir des brûlures et des picotements.

La maladie de Paget du sein peut être associée à un carcinome *in situ* ou à un carcinome invasif du sein. Si l'on ne décèle pas de masse dans les glandes mammaires et que la biopsie montre un cancer *in situ*, le pronostic est excellent.

Les tumeurs phyllodes :

Les tumeurs phyllodes (structure en feuille - *phyllos* en grec) représentent entre 0,3 et 1 % des tumeurs du sein. Il s'agit de la forme la plus commune de sarcome du sein. Elle est aussi appelée cancer encephaloïde.

Ce type très rare de tumeur du sein se forme à partir du stroma (tissu conjonctif) du sein, par opposition aux carcinomes qui se développent à partir des canaux ou des lobules. L'évolution est marquée par des récidives locales, surtout en cas d'exérèse incomplète, mais également par la survenue de métastases à distance. Les taux de rechute locale ou à distance sont de 5 à 15 % pour les formes bénignes, 30 à 40 % pour les formes borderline et malignes.

Les métastases, qui surviennent dans 25 à 40 % des cas, sont en majorité pulmonaires, mais des localisations osseuses, épidurales, sus-claviculaires, cérébrales, et pelviennes ont été décrites. La plupart des patientes qui développent des métastases ont présenté une rechute locale antérieurement.

Le cancer du sein inflammatoire :

Ce type rare de cancer représente moins de 5 % de tous les cancers du sein. Il se voit plus fréquemment chez la femme jeune.

Dans ce cas, la peau du sein est rouge et chaude, comme si le sein était infecté (pseudo abcès). La peau en regard de la tumeur est épaisse et fripée, décrite par les médecins comme une « peau d'orange ». Ces modifications ne sont pas dues à une inflammation mais ce sont, en fait, les cellules cancéreuses qui provoquent ces symptômes en bloquant les canaux lymphatiques sous la peau du sein. Ces cancers ont, le plus souvent, les caractéristiques biologiques suivantes :

- Une augmentation de mucine MUC1, à l'examen anatomo-pathologique
- Ils surexpriment, souvent les récepteurs HER2 et HER3 et le RhoC,
- Ils n'expriment pas les récepteurs hormonaux aux œstrogènes (ER négatif) et le gène suppresseur de tumeur, LIBC (*Lost in Inflammatory Breast Cancer*)

C'est un cancer plus agressif qui implique la mise en œuvre de thérapeutiques lourdes et spécifiques à ce type de maladie.

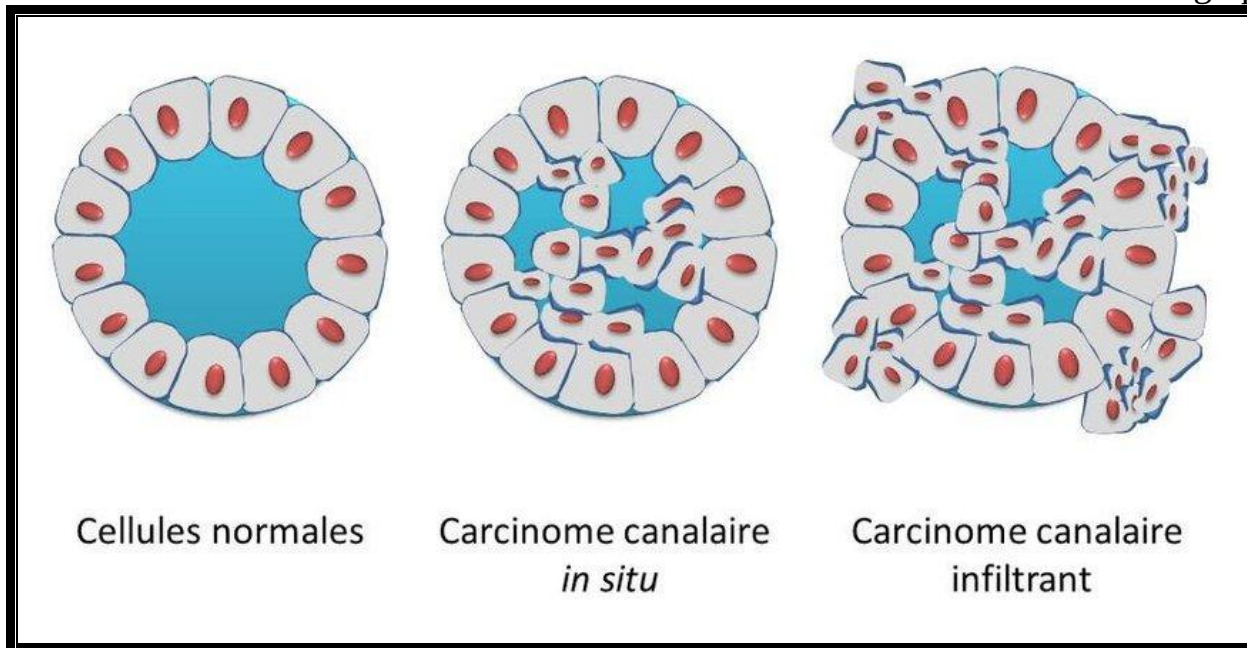


Figure 9: schéma représentant un carcinome canalaire in situ et infiltrant (52).

I. 2.3. Classification du cancer du sein

I. 2.3.1. La classification TNM

La classification TNM proposée par Pierre Denoix est une classification internationale qui permet de stadifier un cancer. La dernière édition en date de 2018 est la 8^{ème} édition, révisée par l'AJCC (American Joint Commission of Cancer) (53).

Elle est basée sur le principe de l'extension anatomique de la tumeur déterminée par la clinique et l'histopathologie **Figure10**.

La lettre T (tumor) correspond à la taille de la tumeur,

la lettre N (nodes) correspond à l'atteinte ganglionnaire

et la lettre M (métastasis) correspond à l'atteinte métastatique à distance. L'idée de cette classification est donc de coder l'extension locale, régionale et générale (tableau 1)

La classification clinique est notée cTNM, celle histopathologique post-opératoire est notée pTNM (tableau1). Cela permet ensuite d'établir le stade tumoral TNM allant du stade 0 au stade IV (tableau2) (54).

Tableau 1 : Classification TNM du cancer du sein (54).

Catégorie	Critère
Tx	Tumeur primaire non évaluable
T0	Pas de tumeur
Tis	CCIS
Tis (Paget)	Maladie de Paget sans lésion sous-jacente

T1	Tumeur ≤ 20 mm
T1mi	Tumeur ≤ 1 mm
T1a	Tumeur > 1 mm et ≤ 5 mm
T1b	Tumeur > 5 mm et ≤ 10 mm
T1c	Tumeur > 10 mm et ≤ 20 mm
T2	Tumeur > 20 mm et ≤ 50 mm
T3	Tumeur > 50 mm
T4	Extension à la paroi thoracique ou à la peau Extension à la paroi thoracique Ulcération ou œdème/peau d'orange ou nodule de perméation T4a + T4b Carcinome inflammatoire
T4a	
T4b	
T4c	
T4d	
cNx	Évaluation ganglionnaire non réalisable
cN0	Absence de métastase ganglionnaire
cN1	Métastase mobile dans les ganglions homolatéraux de niveau I/II
cN1mi	
cN2	Métastase fixée dans les ganglions homolatéraux de niveau I/II Métastase dans les ganglions mammaires internes sans envahissement axillaire
cN2a	
cN2b	
cN3	Métastase dans les ganglions sous-claviculaires homolatéraux Métastase dans les ganglions mammaires internes avec envahissement axillaire Métastase dans les ganglions sus-claviculaires homolatéraux
cN3a	
cN3b	
cN3c	
M0	M0 Pas de métastase à distance
M1	M1 Métastase à distance

Tableau 2 : Classification TNM 7ème édition du cancer du sein (20).

Tumeur primaire T

Tx : La tumeur primitive ne peut pas être évaluée

T0 : Pas de tumeur palpable

- Tis : Carcinome in situ
- Tis (DCIS) : Cancer intracanalair in situ

- Tis (LCIS) : Cancer lobulaire in situ
- Tis (Paget) : Maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente

T1 : Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension

T1mic : Micro-invasion ≤ 1 mm dans son plus grand diamètre

- T1a : 1 mm < tumeur ≤ 5 mm dans sa plus grande dimension
- T1b : 5 mm < tumeur ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension
- T1c : 1 cm < tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension

T2 : 2 cm < Tumeur ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension

T3 : Tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension

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

- T4a : Extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral
- T4b : Œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein
- T4c : T4a + T4b
- T4d : Carcinome inflammatoire

Ganglions lymphatiques régionaux pN

Nx : L'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué

N0 : Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional

- N0 (i-) : Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC)
- N0 (i+) : Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires $\leq 0,2$ mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)
- N0 (mol-) : Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : reverse transcriptase polymérase chainreaction)
- N0 (mol+) : Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)

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

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

- N1a : Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires
- N1b : Envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
- N1c : Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b)

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

- N2a : Envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm
- N2b : Envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

N3 : Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

- N3a : Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires
 - N3b : Envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
 - N3c : Envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux
-
-

Métastases à distance (M)

Mx : Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance

M0 : Absence de métastases à distance

M1 : Présence de métastase(s) à distance.

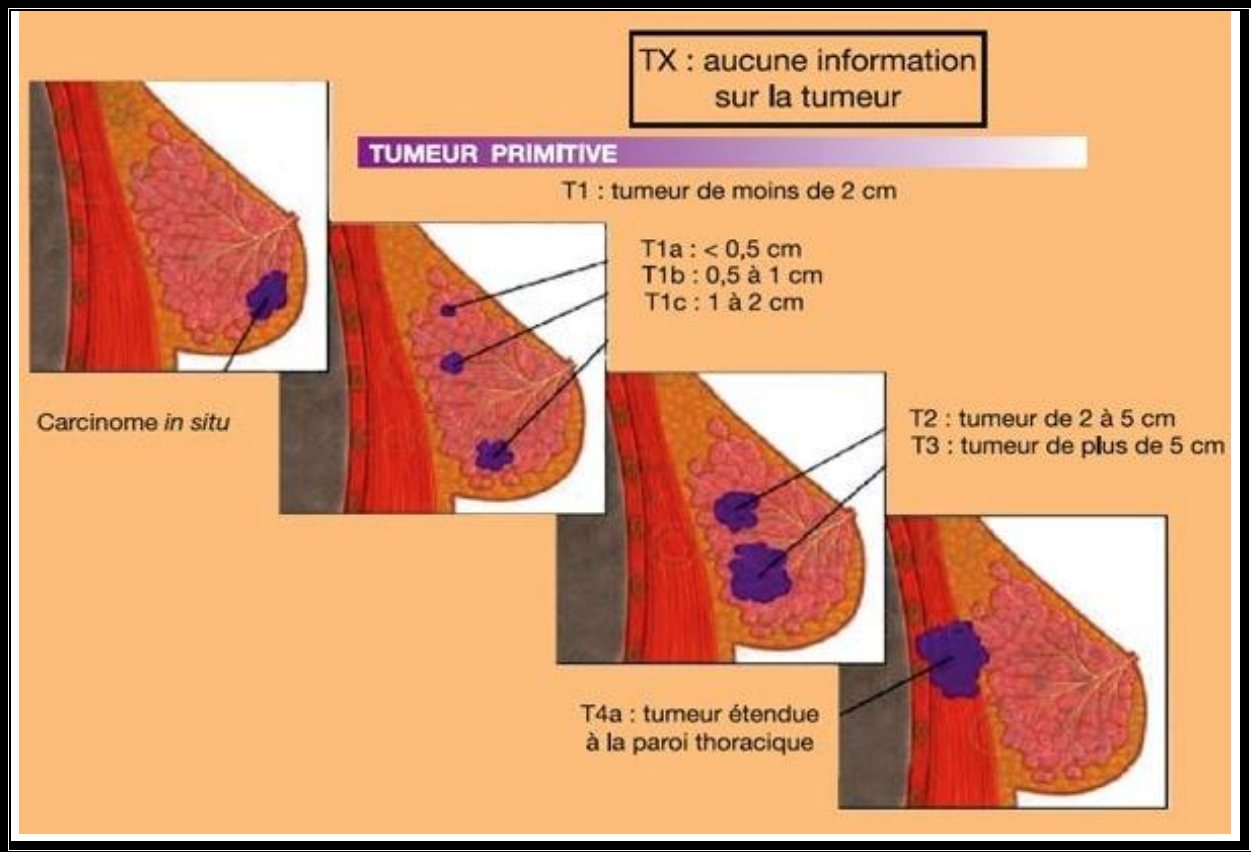


Figure10 : Classification TNM des tumeurs du sein(55).

I. 2.3.2. Les stades du cancer du sein

. Classification par stade UICC Figure11

Tableau 3 : Stades UICC du cancer du sein, 7° édition 2010 (56).

Stade	TNM
0	Tis N0 M0
I	T1 N0 M0
IIA	T0 N1 M0 ; T1 N1 M0; T2 N0 M0
IIB	T2 N1 M0; T3 N0 M0
IIIA	T0 N2 M0; T1 N2 M0; T2 N2 M0; T3 N1 M0; T3 N2 M0
IIIB	T4 N0 M0; T4 N1 M0; T4 N2 m
IIIC	Tous T N3 M0
IV	Tous T Tous N M1

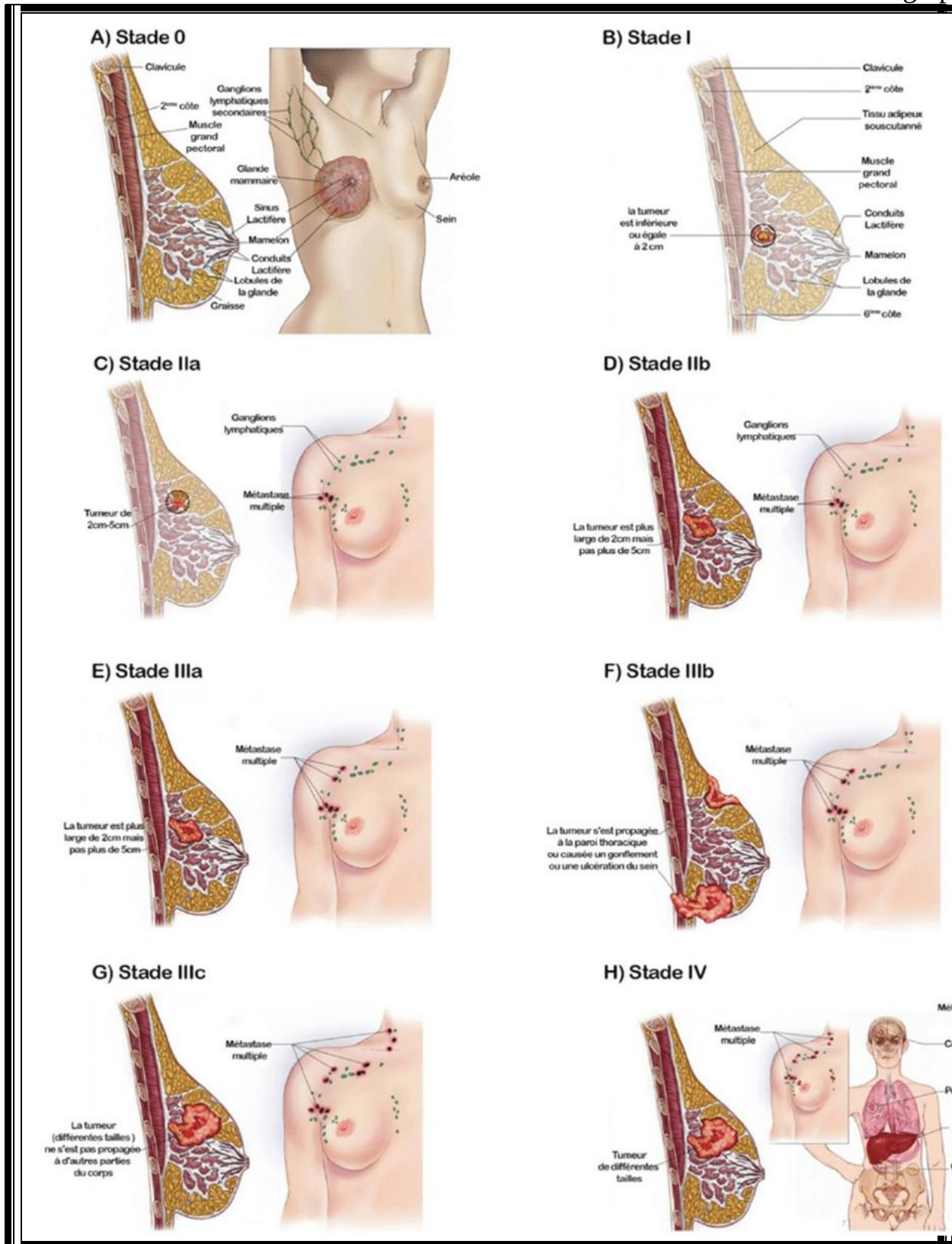


Figure11 : Les différents stades du cancer du sein (57).

I. 2.3.3. Le grade SBR :

Les cancers du sein sont caractérisés par l'existence d'un grade histopronostique de Scarff Bloom et Richardson (SBR) **(58)**. Il s'agit d'un facteur pronostique important et indépendant. Le grade est corrélé à l'agressivité de la tumeur **(59)**. Il s'agit d'un score basé sur l'addition de trois critères histopathologiques des tumeurs : le degré de différenciation architecturale (différenciation tubulo-glandulaire), le pléomorphisme nucléaire (degré d'atypie), et le nombre de mitose par champ.

Chacun de ces critères est coté de 1 à 3 et c'est l'addition de ces trois chiffres qui permet de définir le grade final : I, II ou III. Un score total de 3, 4 ou 5 définit le grade I. Si le score total est de 6 ou 7 cela correspond au grade II et un score total de 8 ou plus définit le grade III.

Tableau 4 : Représentation des trois critères histologiques utilisés pour le grading SBR **(56)**.

SBR = 3 critères		
Critères	Différenciation Glandulaire	Pléomorphisme Nucléaire
Mitoses/champ x 400		
Prédominante: 1		Discret : 1 ≤1 : 1
Modérée : 2		Modéré : 2 2 : 2
Faible ou nulle : 3		Marqué : 3 ≥3 : 3
MSBR = 2 critères		
Critères		Pléomorphisme Nucléaire
Mitoses/champ x		

I. 2.3.4. Classification moléculaire du cancer du sein :

La classification morphologique des cancers du sein est désormais affinée par une classification moléculaire. La classification moléculaire du carcinome mammaire est basée sur l'analyse de l'expression génétique en utilisant l'ADN microarrays **(60)**. Les études fondatrices de cette classification proviennent des travaux de Sorlie et Perou. Utilisant un panel de 534 gènes ; Sorlie et al ont analysé le profil d'expression des tumeurs du sein et ont classé les tumeurs en 4 catégories **(20)**.

Luminal A	RO + et ou RP+ HER2-, Ki67 bas
Luminal B	RO + et ou RP+ HER2+ (ou Her2- et Ki67 élève)
HER2	RO - RP - HER2 +
Triple négatif	RO - RP - HER2 -

I. 2.3.4. 1. Les cancers de type luminal :

Toutes ces caractéristiques tumorales permettent de classer les tumeurs en sous-types moléculaires **(61)**. Cela permet une meilleure classification des tumeurs et une adaptation thérapeutique selon le sous-type moléculaire (Tableau 2).

Le groupe Luminal A : a le pronostic le plus favorable. En effet, les récepteurs hormonaux sont très positifs et la protéine HER2 est non surexprimée dans ce sous-groupe. Les tumeurs Luminal A sont souvent de bas grade histologique. Ils représentent 40 à 50% des cancers invasifs (62).

Le groupe Luminal B : a un pronostic moins bon que le groupe Luminal A (63) . Il présente des récepteurs hormonaux positifs ainsi qu'une possibilité de surexpression de HER2. D'ailleurs, les tumeurs Luminal B HER2+ sont souvent associées à un haut grade histologique.

Le groupe HER2 like : caractérisé par la surexpression et/ou l'amplification du gène HER2, est associé à une absence d'expression des récepteurs hormonaux. Il s'agit d'un oncogène de la famille des gènes ErbB situé sur le chromosome 17q12 qui code pour un récepteur transmembranaire de type tyrosine kinase impliqué dans la régulation de la prolifération cellulaire. Son évaluation sur pièce tumorale se fait par IHC en première intention, Il est souvent associé à un grade II ou III et est de moins bon pronostic (64) . Il représente environ 15% des cancers invasifs (65).

Le groupe basal like : (les cellules issues des cellules basales/myoépithéliales n'expriment ni les récepteurs hormonaux, ni l'oncoprotéine HER2) sont souvent désignés par le terme "triple négatif". Il exprime, en revanche, un certain nombre de gènes des cellules basales de l'épithélium. Ils ont le pronostic le plus défavorable et représentent 10-15% des cancers du sein (66,67) .

Le statut HER2 est surexprimé dans 15 à 20% des cancers invasifs (68). Ce statut représente un marqueur pronostique. En effet, une surexpression de HER2 est associée à un pronostic plus péjoratif, une croissance tumorale plus rapide, une diminution de la survie et à une augmentation du risque de récurrence après chirurgie. Ce type de tumeur est sensible aux anthracyclines et aux taxanes. Des thérapies ciblées anti-HER2 pour les tumeurs HER2 surexprimées sont commercialisées. Nous comptons parmi elles les anticorps monoclonaux comme le trastuzumab (Herceptin ®), pertuzumab (Perjeta ®). Il s'agit d'anticorps monoclonaux humanisés dirigés contre une portion extracellulaire du récepteur (69) . Ils sont administrés par voie intraveineuse et sous cutanée. Il existe d'autres anticorps administrés par voie orale comme le lapatinib (Tyverb ®). Ce sont des molécules de petites tailles qui pénètrent au sein de la cellule cancéreuse et bloquent les signaux HER2. Il existe également des anticorps monoclonaux conjugués à des chimiothérapies. Ces anticorps monoclonaux conjugués rentrent au sein de la cellule cancéreuse, après fixation sur HER2, ce qui permet la libération de la chimiothérapie au sein de la cellule, pour une meilleure efficacité et moins de toxicité. Sont commercialisés, le trastuzumabemtansine 19 (Kadcyla ®) : association entre le trastuzumab et l'agent chimiothérapeutique appelé emtansine (DM1), le trastuzumabderuxtecan (Enhertu ®) (69).

Ki67 : Le Ki67 est un reflet de la prolifération tumorale et donc de la cinétique tumorale. La protéine Ki67 est exprimée dans le noyau au cours des différentes phases du cycle cellulaire. Elle permet de repérer les cellules non quiescentes. Son évaluation se fait par IHC. Le seuil de 20% est retenu pour définir un index de prolifération élevé (70) . Il apporte des arguments supplémentaires en faveur de la chimiothérapie adjuvante.

I. 2.4. Symptômes du cancer du sein :

On appelle symptômes d'une maladie, toute manifestation anormale provoquée par cette maladie. Les symptômes listés ci-dessous ne signifient pas nécessairement qu'il s'agit d'un cancer du sein. Mais si c'est le cas, il est important de le détecter le plus tôt possible. Il est donc recommandé de demander un avis médical dès que l'on repère une anomalie. Il ne faut pas attendre et ne négliger aucun signe inhabituel.

Une boule dans un sein :

Une boule ou une masse dans un sein est le signe d'un cancer du sein le plus couramment observé. Cette masse, en général non douloureuse, est le plus souvent de consistance dure et présente des contours irréguliers. Elle apparaît par ailleurs comme « fixée » dans le sein.

Des ganglions durs au niveau de l'aisselle (sous le bras) :

Une ou plusieurs masse(s) dures à l'aisselle signifient parfois qu'un cancer du sein s'est propagé aux ganglions axillaires. Les ganglions restent toutefois indolores.

Des modifications de la peau du sein et du mamelon :

- Une modification de la peau : rétraction, rougeur, œdème ou aspect de peau d'orange ;
- une modification du mamelon ou de l'aréole (zone qui entoure le mamelon) : rétraction, changement de coloration, suintement ou écoulement ;
- des changements de forme de vos seins.

Un changement de la taille ou la forme du sein

Une rougeur, un œdème et une chaleur importante au niveau du sein peuvent être le signe d'un cancer du sein inflammatoire.

Les autres symptômes :

Si le cancer n'est pas diagnostiqué dès l'apparition des premiers symptômes, la tumeur peut grossir et se propager vers d'autres parties du corps, entraînant ainsi d'autres symptômes dits plus tardifs, tels que :

- des douleurs osseuses ;
- des nausées, une perte d'appétit, une perte de poids et une jaunisse ;
- un essoufflement, une toux et une accumulation de liquide autour des poumons (épanchement pleural) ;
- des maux de tête, une vision double et une faiblesse musculaire.(71).

I. 2.5. Facteurs de risque :

Le principal facteur de risque du cancer du sein en dehors du sexe, 99% des cancers du seins concernant les femmes, est l'âge. En effet, 80% des cancers mammaires se développent après 50 ans (72) . Les antécédents personnels de cancer hormonodépendant (cancer du sein, de l'ovaire et/ou de l'endomètre) augmentent le risque de cancer du sein.

Après un cancer du sein, une femme présente 4 à 5 fois plus de risque de développer une tumeur au niveau de l'autre sein par rapport aux femmes sans antécédent. En moyenne, cela concerne 15 % des femmes traitées pour un cancer du sein (73).

Les antécédents familiaux de cancers (sein, ovaire, ...) augmentent également ce risque ainsi que les prédispositions génétiques au cancer du sein (mutation BRCA1, BRCA2, etc). Ces mutations ne sont retrouvées que dans environ 5 % de l'ensemble des femmes atteintes d'un cancer du sein (74) .

La consommation de tabac est associée à une augmentation du risque de plusieurs cancers dont le cancer du sein, ce qui est également le cas de la consommation de boissons alcoolisées.

L'alcool est, en effet, susceptible d'augmenter la production d'œstrogènes. Or, une hyperœstrogénie joue un rôle important dans le développement des cellules tumorales mammaires (75) .

L'augmentation du risque de cancers du sein est significative dès une consommation moyenne d'un verre par jour. Des études attribuent 17% des cancers du sein à la consommation d'alcool régulière, même modérée (75) .

Le surpoids (IMC compris entre 25 et 29,9kg/m²) et l'obésité (IMC >30kg/m²) augmente le risque de cancer du sein chez la femme ménopausée.

En effet, une grande partie des cancers du sein sont sensibles aux œstrogènes. Or, les tissus graisseux produisent de petites quantités d'œstrogènes.

En cas de réserve graisseuse importante, le risque de développer un cancer du sein peut donc augmenter. À l'inverse, l'activité physique est associée à une diminution de risque de cancer du sein après la ménopause (76). Chez les patientes atteintes de diabète de type 2, le risque de développer un cancer du sein est augmenté de 27% (16% après ajustement de l'IMC) (77).

Les contraceptifs oraux qui contiennent des œstrogènes et de la progestérone font légèrement augmenter le risque de cancer du sein, notamment chez les femmes qui l'utilisent sur une longue durée de plus de 10 ans. Ce risque disparaît dix ans après en avoir cessé l'usage (78).

Le traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS) associant progestatif de synthèse et œstrogène (forme combinée), augmente légèrement ce risque en cas d'utilisation prolongée. Le risque semble diminuer quelques années après l'arrêt du traitement (79,48,81).

Les cellules mammaires sont sensibles aux estrogènes dans le sang tout au long de la vie. Tout ce qui augmente la durée totale d'exposition aux estrogènes sanguins augmente le risque de cancer du sein, comme notamment :

- Ménarches précoces (avant l'âge de douze ans) ;
- Ménopause tardive après 55 ans ;
- Nulliparité ; - Primiparité tardive > 30 ans.

La grossesse et l'allaitement maternel font cesser temporairement l'exposition des cellules mammaires aux œstrogènes et réduisent le nombre de cycles menstruels de la femme. Si une grossesse est menée avant 20 ans, elle réduit légèrement le risque de développer un cancer du sein (81).

Plus le nombre d'enfants augmente, plus le risque de cancer du sein diminue, avec une diminution estimée à 8% par enfant. Cette diminution concerne essentiellement le cancer du sein apparaissant après la ménopause (81). Il est observé une augmentation du risque de cancer liée aux radiations reçues à un âge jeune, en particulier avant l'âge de 40 ans.

Une augmentation du risque est notée chez les femmes qui ont dû subir des examens diagnostiques thoraciques répétés ou thérapeutiques durant l'enfance et l'adolescence même pour de faibles doses. Ce risque est absent ou faible chez les femmes de plus de 40 ans (82).

Les facteurs hormonaux : La majorité des cancers du sein sont hormonodépendants, c'est-à-dire que les cellules cancéreuses possèdent à leur surface des récepteurs aux hormones féminines (essentiellement aux œstrogènes et à la progestérone). Les facteurs augmentant les taux d'estrogènes augmentent donc le risque d'un cancer du sein.

- Le traitement hormonal substitutif de la ménopause : il prolongerait l'exposition de la femme aux hormones et majorerait donc le risque de cancer du sein. Ce risque accru doit être mis en balance avec l'amélioration de la qualité de vie. La prescription de ces traitements doit donc résulter d'un conseil éclairé par le médecin traitant ou le gynécologue (83). Son incrimination dépend du type de progestérone utilisée et de la durée du traitement. D'où les recommandations de n'utiliser ce traitement qu'à bon escient, pour une courte durée et à dose optimale (84,85).

Il semble que le risque de cancer du sein est plus important durant les trois premières années de traitement hormonal substitutif de la ménopause, validant l'hypothèse d'une réactivation de cellules quiescentes chez des femmes ayant des lésions néoplasiques mammaires infracliniques au moment de l'initiation du traitement hormonal substitutif de la ménopause (85).

- **La contraception orale** : l'utilisation de contraceptifs oraux chez la femme jeune serait responsable d'une augmentation du risque de prolifération des cellules épithéliales de la glande mammaire au cours de la première phase du cycle menstruel. La prise d'une contraception orale entraîne une augmentation minime du risque chez des femmes jeunes après une utilisation prolongée.

Dans une méta analyse de 54 études, il apparaît que la prise d'une pilule combinée présente un risque relatif de survenue d'un cancer du sein de 1,2, ce risque diminuerait dix ans après l'arrêt (RR : 1,01).

Des études plus poussées seraient donc indispensables pour confirmer la responsabilité de la contraception dans la survenue du cancer du sein (85,86).

- **Inducteurs d'ovulation** : dans une méta analyse, V. Gabriele et coll (87), avait retrouvé deux études qui ont montré une augmentation significative du risque de cancer du sein dans une population de femmes exposées aux traitements inducteurs d'ovulation, deux études ont par contre montré une diminution significative de ce risque, les 21 autres études n'ont pas montré d'impact des traitements inducteurs d'ovulation sur ce risque. Cette méta analyse n'a pas montré d'association significative entre l'exposition aux traitements inducteurs d'ovulation et le risque de cancer du sein. La conclusion de cette méta analyse était que l'exposition à ces traitements, ne constitue pas un facteur de risque identifié de cancer du sein en dehors de situations à haut risque mammaire.

- **Les facteurs génétiques** : les nombreuses études épidémiologiques à la recherche des facteurs de risque du cancer du sein, ont presque toujours retrouvé une association avec une histoire familiale (85,88,89), qu'elle soit du premier degré (la mère, la sœur ou les deux), ou du second degré, ou de plusieurs apparentés.

La présence d'un antécédent familial de cancer du sein dans la branche paternelle ou maternelle, augmenterait le risque de survenue d'un cancer. En effet, un antécédent de cancer du sein au 1er degré augmenterait le risque relatif (RR) à 2 (mère, sœur, fille), deux antécédents de 1er degré augmenteraient le RR de 3, et si plus de trois antécédents (même branche parentale ou premier et deuxième degré) le RR est au moins supérieur à 4 et fait envisager un risque génétique.

Aussi, certains arguments retrouvés lors de l'interrogatoire, doivent faire suspecter une origine génétique et motiver ainsi une consultation d'oncogénétique après calcul d'un score familial.

- **Régime alimentaire** : un régime riche en graisses saturées, augmenterait le RR de cancer du sein qui est de 1,25. Un régime alimentaire riche en légumes et fruits réduirait le risque de cancer.

Les résultats d'une revue systématique qui rassemble des recherches sur les habitudes alimentaires et les risques de cancer du sein suggèrent que le régime alimentaire méditerranéen et les régimes alimentaires composés en grande partie de légumes, de fruits, de poissons et de soja sont associés à une diminution du risque de cancer du sein (84).

Aussi, une plus grande adhésion à un régime alimentaire pour la réduction du risque de diabète réduirait le risque de cancer du sein (90).

- **Obésité** : l'obésité, du fait de l'augmentation de la quantité de tissu graisseux, augmente le taux d'œstrogènes sanguins via une activation d'une enzyme appelée "Aromatase" qui transforme les hormones de type androgènes en œstrogènes.

Dans plusieurs études, il a été retrouvé qu'un indice de masse corporelle élevé confère un risque élevé de cancer du sein chez les femmes ménopausées avec des risques relatifs (RR) allant de 1,08 à 1,41.

La relation entre l'obésité et le risque de cancer du sein chez la femme en pré ménopause, est par contre moins clair. En effet, quatre grandes études ont montré que les femmes pré ménopausées avec un IMC ≥ 30 kg/m², présentaient un risque de cancer du sein réduit par rapport aux femmes avec un IMC normal (84,91).

- **Activité physique** : une activité physique régulière aurait un effet protecteur contre le cancer du sein par catabolisme des œstrogènes.

- **Rôle de l'irradiation** : la glande mammaire est un organe très radiosensible, particulièrement durant les trois premières décennies. Les enfants, les adolescents et les adultes de moins de 30 ans, traités par irradiations, sont exposés à un risque important de cancer du sein secondaire (92).

Ainsi, les cancers du sein constituent les cancers secondaires les plus fréquents chez les femmes traitées pour un lymphome Hodgkinien. Le « temps de latence » entre les deux affections est en moyenne de 15 ans. Le risque est particulièrement élevé chez les adolescentes et les jeunes filles traitées avant l'âge de 20–25 ans

- **Tabagisme** : il aurait un effet carcinogène, retrouvé particulièrement si la femme a commencé à fumer à un âge jeune. Différentes études se sont intéressées à l'influence du tabagisme actif et passif.

On note généralement que l'exposition régulière et prolongée à la fumée du tabac, sous sa forme active ou passive, ferait plus que doubler le risque de cancer du sein chez les femmes en pré ménopause, en comparaison des femmes n'ayant jamais fumé et n'ayant jamais été exposées à un tabagisme passif (84,93).

- **Consommation d'alcool** : la consommation d'alcool semble être liée à une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes en pré et post-ménopause.

Les données indiquent que la consommation d'alcool est principalement impliquée dans l'incidence du cancer du sein récepteurs hormonaux positifs (94).

- **Travail de nuit** : le risque de cancer du sein semble affecté par une perturbation du rythme circadien et une chute du taux de mélatonine.

Ce facteur de risque est associé à une augmentation modérée du risque de cancer du sein (RR entre 1,09 et 1,48) surtout chez les femmes ayant travaillé plus de 20 ans.

Autres facteurs de risque

- **Densité mammaire** : la forte densité mammaire serait un facteur de risque de cancer du sein avec un RR moyen de 4 (95). La densité mammaire BI-RADS D, est associée à une augmentation d'environ deux fois le risque de cancer du sein par rapport à la densité BIRADS B chez les femmes de la population générale (96).

I. 2.6. Diagnostic du cancer du sein :

Le mode de découverte du cancer du sein est variable :

Clinique :

Le repérage par des signes cliniques représente 10% des modes de découverte des cancers du sein (97). Il peut s'agir de la palpation d'une masse par la patiente ou par un professionnel de santé, du repérage d'une modification de la forme ou de l'aspect du sein, de la présence d'un écoulement mamelonnaire ou la palpation d'une adénopathie. Cela conduit à réaliser un bilan d'imagerie par mammographie et/ou échographie secondairement.

L'autopalpation mammaire permet d'identifier en général des petites tumeurs entraînant une diminution de la morbidité bien que l'impact sur la mortalité ne soit pas démontré. En effet, le nombre de femmes qui déclarent pratiquer l'autopalpation mammaire est faible (98). 21 En outre, des études ont montré que l'examen clinique des seins associé au dépistage par mammographie augmentait le taux de détection de cancer du sein de 5 à 10 % par rapport à la mammographie seule (99).

Mammographie :

C'est le principal mode de découverte des cancers mammaires. Elle permet de diagnostiquer 90 % des cancers (100). Elle est réalisée à la suite d'un repérage clinique d'une lésion suspecte ou systématiquement dans le cadre de dépistage organisé ou individuel.

C'est l'examen de référence pour le dépistage du cancer du sein. En effet, c'est non seulement un examen rapide, peu coûteux mais aussi sensible et spécifique qui permet de découvrir des cancers de petite taille et à des stades très précoces (101) .

Cependant, la mammographie n'est pas un outil parfait pour détecter tous les cancers du sein. Sa sensibilité diminue avec la densité mammaire (102). Or, les patientes jeunes ont plus souvent une densité mammaire élevée ce qui rend l'interprétation des mammographies dans cette population plus difficile.

En effet, la proportion de sein dense passe de 60 % à 40-49 ans, à 30 % à 60-69 ans (103).

La tomosynthèse qui est une mammographie 3D n'est actuellement pas recommandée comme examen de référence pour le dépistage organisé (104).

Échographie :

Ce n'est pas l'examen d'imagerie de première intention dans le dépistage du cancer du sein. Elle est utilisée pour aider à l'interprétation des clichés de mammographie compliqués ou douteux, ou directement utilisée chez les femmes notamment jeunes qui ont des seins très denses.

L'échographie permet parfois de détecter les lésions que la mammographie ne peut pas toujours mettre en évidence. Elle permet également le repérage des adénopathies.

IRM mammaire :

L'IRM mammaire est indiquée dans la surveillance des femmes à haut risque de cancer du sein (105). Il s'agit d'un examen très sensible mais moins spécifique que la mammographie.

Cela peut donc entraîner un certain nombre de faux positifs conduisant à multiplier les examens complémentaires parfois inutilement. C'est également un examen coûteux.

L'IRM mammaire n'est, de ce fait, pas l'examen de choix pour le dépistage du cancer du sein en population générale (54).

Prélèvements :

- Un diagnostic de cancer ne peut être porté qu'après avoir étudié au niveau microscopique la nature des cellules composant la lésion repérée grâce aux techniques d'imagerie.
- L'aspiration ou ponction cytologique est effectuée en cas de lésion repérée à l'imagerie et pouvant être bénigne ou maligne : une fine aiguille est introduite dans le sein sous contrôle échographique. Elle permet d'aspirer du liquide ou des cellules, dont l'analyse microscopique apportera des premiers éléments relatifs à la nature de la tumeur. Cet examen permet par exemple de différencier un kyste d'une masse solide (qui peut être cancéreuse ou non).
- La microbiopsie (que l'on appelle couramment « biopsie ») est effectuée en cas de masse observée à l'imagerie et peut être consécutive à une ponction cytologique. C'est le seul examen qui permet de confirmer un diagnostic de cancer. Elle est réalisée sous anesthésie locale. Lors de l'examen, le médecin utilise une aiguille fine avec laquelle il pique la peau au niveau du sein atteint. En se guidant grâce à une sonde d'échographie ou sous scanner, il prélève un échantillon du tissu anormal. Cet échantillon est ensuite analysé par microscopie afin que soient confirmés ou non la nature cancéreuse de la lésion et son degré d'extension locale (in situ ou infiltrant)
- La macrobiopsie est généralement proposée en cas de micro-calcifications (petites taches blanches résultant de morts cellulaires et pouvant être bénignes ou malignes) observées à l'imagerie. Cette technique suit le même principe que la biopsie classique. Cependant, l'aiguille est un peu plus large et permet :
 - en restant en place pendant quelques minutes
 - de réaliser plusieurs prélèvements successifs.

Au cours de cet examen réalisé sous anesthésie locale, la femme est allongée à plat ventre sur une table, le sein placé dans un orifice. Le médecin réalise la biopsie guidée par stéréotaxie (une technique de radiologie en trois dimensions qui permet de localiser la lésion).

Lorsqu'un cancer du sein est diagnostiqué, des examens biologiques supplémentaires sont conduits sur les tissus prélevés lors de la biopsie. Ils consistent à rechercher et à doser des protéines qui sont présentes sur les cellules cancéreuses.

Les résultats de ces analyses serviront à orienter le traitement. Sont recherchés et dosés :

- les récepteurs hormonaux des œstrogènes (RE) ou ceux de la progestérone (RP). Leur présence prouve que le cancer est « hormonodépendant » et que sa croissance est favorisée par ces hormones. Le traitement consistera donc notamment à bloquer l'action de ces dernières ;
- le récepteur HER2 à des facteurs de croissance épidermiques humains. Ce récepteur favorise la croissance de la tumeur quand il est présent en excès à la surface des cellules de tumeur mammaire.
- la protéine KI67. Ce marqueur de prolifération des cellules tumorales renseigne sur l'agressivité de la tumeur.

Bilan d'extension

- Un certain nombre d'examen doivent être conduits pour savoir si la maladie s'est étendue à d'autres parties de l'organisme, comme les ganglions lymphatiques voisins, mais aussi les poumons, le foie, les os ou le cerveau. Tous ces examens constituent le « bilan d'extension ».

Il comporte selon les cas : des analyses de sang, une radiographie thoracique, Un diagnostic de cancer ne peut être porté qu'après avoir étudié au niveau microscopique la nature des cellules composant la lésion repérée grâce aux techniques d'imagerie (106).

L'analyse anatomopathologique d'un échantillon tumoral permet de distinguer trois grades d'agressivité des cancers, attribués en fonction de l'apparence des cellules cancéreuses (plus elles ont perdu les caractéristiques propres aux cellules du tissu d'origine, plus elles sont agressives ; on parle de cellules indifférenciées) mais aussi du nombre de cellules en division et de l'apparence des noyaux des cellules (plus ils sont petits et uniformes, moins la tumeur est agressive a priori) :

- le grade I correspond aux tumeurs les moins agressives,
- le grade II est intermédiaire,
- le grade III correspond aux tumeurs les plus agressives.

Des cancers du sein grades et stades une scintigraphie osseuse ou un scanner thoraco-abdomino-pelvien ou un PET-scan portant sur l'organisme entier, un bilan biologique, avec notamment un dosage des marqueurs tumoraux (par exemple le marqueur CA15-3).

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) n'est pas proposée de manière systématique dans le bilan d'un cancer du sein. Elle peut cependant être pratiquée dans certains cas. Grâce aux résultats de l'ensemble de ces examens, le médecin peut évaluer le stade de la maladie, selon la « classification TNM », et ainsi élaborer une stratégie thérapeutique.

I. 2.7. Evolution du cancer du sein

Paramètre servant à désigner le degré d'évolution du cancer du sein.

Il est utilisé en complément de la classification TNM pour définir succinctement le pronostic de la tumeur et guider la stratégie thérapeutique.

La classification PEV comporte 4 stades de gravité croissante :

- PEV0**: tumeur peu évolutive, sans manifestation inflammatoire,
- PEV1**: tumeur ayant doublé de volume en moins de 6 mois,
- PEV2**: présence de signes inflammatoires péri-tumoraux,
- PEV3** : inflammation de l'ensemble du sein, réalisant le tableau de la mastite aigüe

carcinomateuse(107).

Les signes inflammatoires se définissent cliniquement : érythème cutané, œdème, augmentation de la chaleur locale, douleur. L'inflammation est généralement d'apparition et de progression rapides. Elle peut apparaître d'emblée ou sur une tumeur négligée (108).

I. 2.8. Traitement du cancer du sein :

1-2-8-A. Moyens thérapeutiques : (109)

1-2-8-A-1. La Chirurgie :

A .La chirurgie mammaire :

- Chirurgie radicale : intervention de Patey = mastectomie avec curage axillaire homolatéral. - Chirurgie conservatrice : toujours suivie d'une radiothérapie.
- Tumorectomie large ± recherche de ganglion sentinelle ± curage ganglionnaire axillaire homolatéral. - Zonectomie : en cas de cancer de sein infraclinique / ou de microcalcifications isolées suspecte. On procède dans ce cas :
 - Un repérage radiologique préopératoire (harpon)
 - Une zonectomie chirurgicale (parfois quadrantectomie), pièce orientée
 - La chirurgie plastique reconstructrice lors de la chirurgie initiale ou à distance.

B .La chirurgie régionale ganglionnaire :

- le curage axillaire : Critère de qualité : ≥ 10 ganglions
- L'exérèse du ganglion dit « sentinelle »
- Défini comme le 1er ganglion recevant le drainage lymphatique d'une tumeur.
- Technique : lymphadénectomie sélective du ou des premiers relais ganglionnaires.
- Détection réalisée grâce à un colorant ou/et à un radio- isotope.
- En l'absence d'envahissement, il permet d'éviter un curage axillaire et sa morbidité (plaies vasculaires, lymphocèle, lymphœdème du membre supérieur homolatéral, paresthésies...).
- En cas d'atteinte du ganglion sentinelle, on termine par un curage axillaire.
- La technique est validée pour les petites tumeurs ≤ 30 mm de diamètre, non inflammatoires et sans ganglions cliniquement envahis, en dehors d'une grossesse.

1-2-8-A-2. Radiothérapie L'irradiation peut-être :

a. A visée curative : locale (mammaire ou pariétale) +/-régionale (ganglionnaire).

b. Radiothérapie palliative : traiter une métastase, notamment osseuse, ou une récurrence pariéto-thoracique.

1-2-8-A-3. Chimiothérapie**a. En adjuvant :**

Elle est indiquée en cas de risque de métastases occultes :

- Si envahissement ganglionnaire.
- Si facteurs de risque métastatique : N (+), tumeur > 20mm, SBR II/III, RH (-), HER2neu (+), embolies lymphatiques(+), âge < 40 ans, récurrence... Les produits utilisés sont schématiquement les suivants :
- Les inhibiteurs de type isomérases II dont les plus utilisés sont les anthracyclines.
- Les alkylants, en particulier le cyclophosphamide.
- Les anti-métabolites, en particulier le 5 fluoro-uracile.
- Les antimitotiques : les alcaloïdes de la pervenche et les taxanes.

NB : Bilan pré chimiothérapie : – ECG – Echo-cardiaque (avec Fraction d'éjection du VG) [anthracyclines → toxicité cardiaque] Cours commun de Résidanat Juillet 2019 Sujet 14 : Cancer du sein 15 N° Validation : 0814201930

b. En néo-adjuvant :

En cas de formes évoluées (T4) ou en vue de conservation mammaire chez les patientes présentant des lésions de plus de 30 mm (T2/T3).

L'évaluation de la réponse à la chimiothérapie est clinique et radiologique (par écho-mammographie, au mieux par IRM mammaire).

c. Chimiothérapie palliative : pour les formes métastatiques.**1-2-8-A-4. Hormonothérapie :**

N'est indiquée qu'en cas de tumeur hormono-sensible (RH +). On distingue: - le tamoxifène .

- les inhibiteurs de l'aromatase stéroïdiens et non stéroïdiens .
- la suppression de la synthèse ovarienne des oestrogènes chez les femmes non ménopausées peut être discutée.

Il peut s'agir : Castration :

- Réversible : chimique par analogues LHRH (situation hors AMM)
- Irreversible : - Soit Chirurgicale par coelioscopie, - Soit Radiotherapique. Soit anti-œstrogènes, si femme non ménopausée (TAMOXIFENE®20 mg 1cp/j) Ø Soit Anti-aromatase, si femme ménopausée (Anastrozole : ARIMIDEX®1mg ou Létrozole FEMARA®2,5 mg 1cp/j). Durée du traitement : 5 ans au minimum (jusqu'à 10 ans).

1-2-8-A-5. Traitement ciblé :

Une thérapie ciblant le récepteur Her2neu (Trastuzumab : HERCEPTINE®) est indiquée, en association avec une chimiothérapie, sans anthracycline, en cas de surexpression du Her2-Neu (+++ en immunohistochimie ou ++ mais confirmée par une méthode FISH ou CISH). A. Indications : Relèvent toutes d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). On peut individualiser trois catégories thérapeutiques : Cours commun de Résidanat Juillet 2019 Sujet 14 : Cancer du sein 16 N° Validation : 0814201930

1. Formes opérables d'emblée : T1-T2-T3, N0-N1, M0**a. Traitement chirurgical initial :**

- Tumeurs unifocales et ≤ 30 mm : traitement conservateur - Tumeurs > 30 mm : Intervention de Patey ; Possibilité de traitement néoadjuvant par chimiothérapie afin de réduire le volume tumoral et proposition d'un traitement conservateur.

b. Traitement adjuvants :

- Irradiation locorégionale si le curage axillaire est positif (N+). - Chimiothérapie adjuvante si facteurs de mauvais pronostic : N+, Grade SBR II/III, jeune âge, récepteurs hormonaux négatifs, surexpression du gène HER2neu, T > 2 cm... - Hormonothérapie si RH positifs. - Herceptine® si surexpression de Her2neu.

2. Formes évoluées non opérables :

T4, et/ou N2-N3, M0 - Traitement général suivi d'un traitement local. Les tumeurs inflammatoires (T4d) : une chimiothérapie première suivie d'une chirurgie radicale et une radiothérapie, ensuite le traitement général par chimiothérapie ou hormonothérapie (si RH+) sera repris, ainsi que le Trastuzumab si Her2neu amplifié.

3. Formes métastatiques d'emblée :

- Traitement général (chimiothérapie et hormonothérapie).

Toutefois, le traitement local ne doit pas être négligé : chirurgie de propreté, radiothérapie palliative.

4. Formes particulières :**4.1. Cancer in Situ :**

-a. Carcinome canalaire in situ

- Si le foyer de microcalcifications < 3 cm : - Tumorectomie sans curage axillaire - + Radiothérapie adjuvante
- Si foyer de microcalcifications > 3 cm : Cours commun de Résidanat Juillet 2019 Sujet 14 : Cancer du sein 17 N° Validation : 0814201930 - Mammectomie simple + recherche du ganglion sentinelle (pas de curage axillaire) - + Reconstruction mammaire immédiate (RMI)

-b. Carcinome lobulaire in situ : Simple surveillance si patiente coopérante.

4.2. Tumeur phyllode : Exérèse large (pas de curage axillaire)**4.3. Maladie de Paget : traitement dépend du carcinome sous-jacent (infiltrant ou in situ) :**

- Si carcinome in situ : - Mammectomie simple $\pm$ ganglion sentinelle
- Si carcinome infiltrant : - Mammectomie + curage axillaire (GG sentinelle si indication) - L'indication du traitement général sont les mêmes que les formes opérables d'emblée (109).

I- 2-9. Prévention du cancer du sein :

- Avoir des enfants avant 30 ans.
- Contrôler le gain pondéral et lutter contre le surpoids.
- Limiter l'ingestion des graisses animales.
- Allaitement! le plus longtemps possible.
- Limiter l'alcool et le tabac.
- Garder une activité sportive régulière.
- Utiliser avec précaution la pilule contraceptive et traitements substitutifs de la ménopause (109).

*** Les moyens de dépistage :**

- **Auto examen du sein** : C'est une méthode simple sans danger. La femme doit apprendre à examiner ses deux seins ainsi que les zones axillaires une fois par mois (après les règles, si elle est réglée). L'examen se fera debout puis couché. La peau étant éventuellement humide ou savonnée.
- **Examen clinique par le médecin** : L'examen médical annuel des seins des femmes de plus de 35 ans permet de découvrir de 1,3 à 4,6 cancers pour 1000 femmes examinées. Cet examen peut être fait par le médecin de famille ou le gynécologue, mais aussi par le médecin du travail. Les tumeurs de taille inférieure à 0,5cm sont difficilement découvertes par cet examen.
- **La mammographie** : Elle est d'un apport indiscutable pour le dépistage du cancer du sein surtout entre 50 et 60 ans. Elle est la seule méthode qui permet le dépistage des cancers in situ et infra cliniques. Elle doit être parfois complétée par l'échographie mammaire, notamment dans les seins denses, ou cicatriciels où l'IRM peut également être la bienvenue.
- **La surveillance** : On entend par surveillance en cancérologie l'ensemble des contrôles périodiques programmés à la suite du traitement initial (110).
 - Tous les 3 mois pendant 2ans
 - Tous les 6 mois pendant 5ans
 - Puis une fois par an.

Chapitre II :

Cancer du sein luminal A et luminal B

Cancer du sein luminal A et luminal B

II. 1-Généralité :

Depuis la fin des années 90, des études sur l'expression de gènes ont été réalisées afin de caractériser les tumeurs mammaires par leurs profils moléculaires.

La mise en évidence de ces profils nous permet de mieux comprendre la biologie de cette pathologie .de nombreuses études ont été menées afin de distinguer les différents sous-groupes de cancer du sein en utilisant différentes méthodologies et de multiples puce tissulaire (111).A l'heure actuelle , quatre principaux sous-types moléculaires sont reconnus :luminal A luminal B Basal-Like et HER2+ ces différents sous -groupes de cancer du sein se distinguer par des pronostics significativement différents (112) .

Luminal A :est le plus fréquent ;il représente environ 50-60%des cancers du sein.au niveau moléculaire il est caractérisé par une forte expression du gène RE et des gènes associés à l'activité de RE Luminal B :représente environ 10% des cancers du sein. comparé aux tumeurs luminal A , le cancer du sein luminal B est le plus agressif il exprime plus fortement les gènes de prolifération et caractérisé par une expression d'EGFR (epidermal growth factor receptor) et d'HER2.

HER2 :les tumeurs HER2-positives représentent environ 15% de ces cancers du sein. Elles sont caractérisées par une forte expression du gène HER2

Basal –Like : ce type de cancer du sein représente environ 15% de la totalité des cancers du sein.il est caractérisé par une expression des gènes du groupe « basal » qui inclut EGFR ,les cytokératines 5/6 et c-Kit .il est caractérisé aussi par une forte expression des gènes prolifératifs , et une faible expression des récepteurs hormonaux et des gènes liées avec HER2(113).

II. 2- Définition :

Les tumeurs du type luminal :

Ces tumeurs sont appelées lumbinales car leurs gènes codent les protéines des cellules épithéliales de la lumière des canaux galactophores ou des lobules du sein. Leur profil protéique est caractérisé par

- L'expression des cytokératines CK8+, CK18+ et CK19+
- Des formes histologiques particulières : lobulaire, mucineux, carcinome canalaire infiltrant de grades I et II
- Un niveau d'expression du marqueur KI67 permettant de différencier entre les sous types A et B

- Ce sont les formes les plus fréquentes des cancers du sein avec près des deux tiers des cas. Elles comprennent deux sous-groupes A et B selon qu'elles expriment fortement, luminal A ou faiblement, luminal B, les récepteurs des œstrogènes (RE+).

Ces tumeurs expriment les cytokératines (CK) 8/18. Dans plus de 10 % des cas, ces tumeurs sont associées à une mutation du gène de maintien du génome, le TP53.

- Luminal A
Il est caractérisé par une forte expression des récepteurs hormonaux œstrogènes (RE+++) et à la progestérone (PR+), l'absence de surexpression de gène HER2, un taux de mutations p53 faible et une prolifération faible (indice mitotique Ki < 20 %). Les tumeurs sont souvent de bas grade histologique.
- Luminal B

Caractérisé aussi par l'expression des récepteurs hormonaux (RE+ et/ou RP+) mais il y a plus

souvent, une surexpression du gène HER2 +. L'indice mitotique Ki > 20%. est plus élevé Les tumeurs sont habituellement de haut grade histologique.

Leur pronostic ; Les tumeurs sont souvent de grade I mais le grade semble plus élevé dans le sous-type B. De bon pronostic pour le sous-type A, il l'est moins favorable pour le sous-type B, ce qui explique, peut-être, les différences de réponse aux traitements. (50).

II-3- L'histologie de l'épithélium mammaire :

Pour comprendre l'oncogénèse mammaire et la classification actuelle des cancers du sein, il faut connaître l'histologie de l'épithélium mammaire normal. Ce dernier est constitué de deux types de cellules différenciées, les cellules luminales et les cellules myoépithéliales . Il faut y ajouter des cellules souches et des progéniteurs plus ou moins engagés dans une voie de différenciation. Les cellules luminales bordent la lumière des canaux et des lobules. Les cellules myoépithéliales entourent les cellules luminales et sont en contact avec la lame basale et le stroma environnant.

Les cellules souches, plus rares, sont situées en position basale ou supra-basale, probablement au niveau de niches spécialisées.

Les cellules luminales expriment des marqueurs associés aux récepteurs hormonaux (récepteurs des œstrogènes et de la progestérone), certaines cytokératines(CK8, CK18) ainsi que des facteurs de transcription spécifiques comme GATA3 (protéine GATA 3 se liant à la séquence d'ADN [A/T]GATA[A/G]) est un facteur de transcription)et FOXA1(FOXA1 est un déterminant majeur de l'activité des récepteurs des oestrogènes et de la réponse endocrine dans les cellules du cancer du sein. L'expression du FOXA1 est corrélée à la positivité aux récepteurs des oestrogènes, en particulier dans le cancer du sein luminal de sous-type A, qui est associé à un pronostic favorable.).

Les cellules myoépithéliales expriment d'autres cytokératines (CK14) et, à l'état très différencié, des marqueurs du muscle lisse (actine du muscle lisse). L'orientation d'un progéniteur épithélial bipotent vers le lignage luminal ou myoépithélial pourrait être sous le contrôle de gènes « maîtres », Pour démontrer le caractère « maître » de GATA3, ce facteur a été exprimé dans des cellules souches et les résultats montrent qu'il induirait bien une différenciation luminal. L'ensemble de ces données récentes suggère une implication de GATA3 dans les cancers du sein. De fait, une expression élevée de GATA3 est une signature des cancers luminaux peu envahissants (114,115). À l'inverse, il reste à prouver que la perte d'expression de GATA3 est associée à des tumeurs peu différenciées et envahissantes et à déterminer le rôle exact joué par GATA3 dans la progression des tumeurs du sein.

II-4- Hétérogénéité de la maladie à des classes homogènes : (Proposition d'une classification pertinente)

L'utilisation des techniques génomiques à haut débit comme les puces à ADN a permis d'y ajouter une caractérisation moléculaire. Les premières études d'expression génique dans les cancers du sein ont montré l'hétérogénéité moléculaire de la maladie, déjà suspectée au vu des données cliniques et histologiques. Cinq sous-types majeurs ont été identifiés sur la base de l'expression transcriptionnelle d'un demi-millier de gènes (116) : luminal A, luminal B, basal, ERBB2 et normal.

Cette classification a été ensuite validée par plusieurs plates-formes d'analyse transcriptionnelle, pour différentes populations de patientes et différentes formes anatomocliniques de la maladie.

Elle permet de dégager des groupes de pronostic différent. Combinée aux classifications cliniques et histologiques classiques (117,118), elle représente une base nosologique, en même temps qu'un des succès de l'analyse transcriptionnelle, si souvent décriée à tort ou à raison.

Les sous-types luminal A et basal sont les plus affirmés et sont très différents l'un de l'autre (environ 5 000 gènes différentiellement exprimés).

Le sous-type luminal A correspond à des cancers généralement de bas grade, exprimant des récepteurs hormonaux et d'évolution plutôt favorable. Leur traitement inclut une hormonothérapie dans la majorité des cas. Les gènes exprimés dans ces cancers sont associés au récepteur des œstrogènes (ER α) et à la différenciation luminaire (GATA3). Les cancers basaux n'expriment ni les récepteurs hormonaux ni ERBB2.

Contrairement aux cancers luminaux, ils sont de haut grade et de mauvais pronostic. Très prolifératifs, ils expriment les gènes codant pour des régulateurs du cycle cellulaire (cyclines, CDK, etc.) et présentent fréquemment des mutations de TP53.

Ce sous-type, traité classiquement par chimiothérapie, ne dispose pas encore de thérapie spécifique, mais plusieurs cibles potentielles figurent dans la liste des gènes surexprimés (kinases, gènes du cycle...). Dans les lignées cellulaires dérivées de cancer du sein, il est possible de subdiviser le sous-type basal en A et B

(119). Le sous-type basal B pourrait être identifié par l'expression de marqueurs du mésenchyme (vimentine). Il serait similaire au sous-type de lignées décrit comme « mésenchymateux » (120). La définition formelle des sous-types repose sur les profils d'expression mais, pour des raisons pratiques, beaucoup assimilent le sous-type basal aux cancers du sein « triple négatifs » (n'exprimant pas les récepteurs hormonaux et ne surexprimant pas ERBB2). Le sous-type ERBB2 se caractérise par une forte expression de ERBB2 et des gènes de l'unité d'amplification 17q12 autour de ERBB2 (121).

Ce sous-type peut être traité par un anticorps qui inhibe la voie ERBB2 comme le trastuzumab (HerceptineTM) ou un inhibiteur de tyrosine kinase comme le lapatinib (122). Le sous-type luminal B regrouperait des cas luminaux moins différenciés que les luminaux A et plus prolifératifs, et le sous-type normal reste assez mal défini.

De nombreux cas de cancers du sein ne peuvent être inclus dans ces sous-types et demandent à être mieux caractérisés.

Ces sous-types peuvent être également distingués au niveau protéique. Des études d'expression par immunohistochimie sur tissu microarray ont permis d'identifier les sous-types luminaux et basaux ainsi que des marqueurs protéiques de sous-types, comme la cadhérine P, la moésine et CD44 pour les cancers basaux (123,124).

La différence entre les cancers basaux et luminaux est profonde. Il s'agit probablement de deux maladies différentes. Cela exige leur reconnaissance en routine et un traitement approprié. Différentes formes cliniques et histologiques de cancer du sein ont été étudiées. Les cinq sous-types sont observés dans les cancers du sein inflammatoires (125), avec une prédominance de cancers basaux et ERBB2 (126). Les cancers du sein médullaires sont exclusivement basaux (127), de même que les cancers héréditaires associés à une mutation de

BRCA1 (128). Les cancers du sein lobulaires seraient de deux types, luminal et normal (129,130). La possibilité d'intégrer ainsi progressivement la classification histoclinique et la classification moléculaire (118), devrait permettre une meilleure approche des traitements.

II-5- Les gènes altérés dans les cancers du sein luminal A et luminal B :

L'identification de nouveaux gènes cibles altérés est nécessaire pour améliorer et diversifier les traitements. Les gènes dont l'implication dans l'oncogenèse mammaire est prouvée sont encore peu nombreux, mais leur effectif pourrait croître rapidement. Certains de ces gènes sont activés par amplification de leur région chromosomique, comme CCND1 (11q13) et ERBB2 (17q12).

D'autres gènes sont altérés par délétion, mutation ou perte d'expression, comme CDH1 (cadhérine E) dans les cancers lobulaires, TP53, et BRCA1 et BRCA2 dans les cancers héréditaires. La sous-unité catalytique P110 de la phosphatidyl-inositol-3 kinase est fréquemment mutée (131).

De nombreuses amplifications et délétions récurrentes ciblant des régions chromosomiques précises ont été identifiées par hybridation génomique comparative. Cette approche, réalisée sur des cibles chromosomiques dans sa forme classique, et plus récemment sur puces à ADN (CGH-array, comparative genomic hybridization), montre deux types d'altérations. Le premier type est représenté par des gains ou pertes de grandes portions de matériel génétique.

L'étendue de ces altérations, qui peuvent impliquer un bras entier de chromosome, rend difficile l'identification des éléments importants pour l'oncogenèse. Le deuxième type est fait d'altérations plus régionales, voire très localisées. C'est le cas notamment de l'amplification du gène ESR1 (ER α) qui serait retrouvée dans environ 20 % des cancers du sein. Cette amplification très localisée sur le bras long du chromosome 6 serait prédictive de la réponse au tamoxifène (thérapeutique anti-œstrogène très utilisée dans les cancers du sein) (132).

Les gènes concernés par les altérations localisées sont plus faciles à identifier, mais des études de validation sont généralement nécessaires.

Dans le cas de l'amplification 8p12 par exemple, le rôle de FGFR1, qui code pour un récepteur aux facteurs de croissance des fibroblastes, n'est toujours pas bien établi (133,134). Certaines amplifications ont été associées à des impacts cliniques variables (135).

Depuis peu, la très haute densité en oligonucléotides des puces à ADN commerciales (exemple Agilent 244A ® , Affymetrix GeneChip human mapping 500K set ® ; Illumina ® , Nimblegen 385K ®) permet, par CGH-array, une détection exhaustive et résolutive des déséquilibres génomiques (136). Combinée à l'étude d'expression, voire à d'autres analyses telles que la FISH (fluorescence in situ hybridization) et la Q-PCR (quantitative polymerase chain reaction), l'approche CGH-array à haute résolution se révèle très puissante. Cela devrait permettre d'identifier des régions et des gènes altérés ayant échappé jusqu'à maintenant aux analyses plus grossières, et de comparer plus finement les génomes des sous-types moléculaires de cancer du sein (pour revue, voir (137,138).

Dans le même temps, des études de séquençage massif des cancers (139,140), ont été entreprises. Les premiers résultats font état de mutations dans de nombreux gènes (139,140). Grâce à l'ensemble de ces approches, un répertoire des altérations présentes dans les cancers du sein luminal A et luminal B sera bientôt disponible. Chacune de ces altérations devra faire l'objet d'une validation fonctionnelle prouvant son implication dans l'oncogenèse mammaire. Cela pourra se faire par différentes méthodes, par exemple modulation de l'expression (surexpression, inhibition d'expression par siARN) et utilisation de modèles animaux.

Une liste de cibles validées sera alors disponible pour développer de nouveaux traitements.

La dichotomie luminale/myoépithéliale cadre bien avec la différence luminale/basale des cancers du sein. Les cancers du sein luminal A et luminal B auraient leur origine au niveau des cellules souches ou progénitrices

. Selon le type d'altérations génétiques, et probablement aussi selon l'environnement dans lequel elles évoluent, les cellules issues des CSC progresseraient de façon plus ou moins importante vers un stade différencié. Les cancers de sous-type luminal proviendraient de CSC ou de progéniteurs déjà engagés donnant une descendance capable de se différencier en cellules luminales de façon plus ou moins complète (luminaux A et luminiaux B, respectivement).

Les altérations génétiques modifient alors le programme moléculaire de façon à ce que la cellule acquière auto-renouvellement et survie prolongée. des études génomiques permettront de définir des altérations spécifiques de chaque sous-type de cancer (141), comme par exemple l'amplification de la région 12p13 dans les cancers du sein basaux

De ces études émergeront marqueurs et cibles permettant le développement de l'arsenal thérapeutique et son application précise à chaque cas de cancer. La caractérisation des CSC permettra de les cibler par ces traitements adaptés (142).

Cancers sporadiques et héréditaires :

Ces altérations génétiques sont essentiellement acquises au cours de l'existence et progressivement sélectionnées dans certains clones cellulaires jusqu'à l'acquisition suffisante de caractéristiques tumorales malignes. Le temps nécessaire à l'accumulation de ces mutations se traduit cliniquement par le fait que le principal facteur de risque des cancers demeure l'avancée en âge.

Ces mutations, dites somatiques ou acquises, se retrouvent uniquement dans les cellules de la tumeur et ne peuvent pas être transmises à la descendance. Pour parler d'une forme héréditaire de cancer, il faut que l'une des mutations soit présente au niveau de la lignée germinale et donc déjà présente à la naissance : ce sont les mutations constitutionnelles ou germinales.

Dès la fin des années 1980, les gènes responsables de ces formes héréditaires de cancer ont été progressivement localisés et identifiés grâce aux progrès de la génétique moléculaire.

Les analyses de liaison et les techniques de clonage ont fourni des preuves quant à la validité du modèle « deux hits » proposé par A. Knudson en 1971. Il est estimé que 5 à 10 % des cancers sont héréditaires, c'est-à-dire qu'ils résultent de prédispositions génétiques conférant un haut risque de développer certains cancers (143). La prévalence de ces prédispositions est très faible dans la population générale et elles se transmettent pour la plupart selon un mode autosomique dominant (144).

Il est rapidement apparu que les gènes de haute pénétrance à transmission autosomique dominante ne permettaient pas à eux seuls d'expliquer l'intégralité des formes héréditaires.

L'hypothèse d'autres modes de transmission, de modèles multigéniques ou impliquant des gènes de pénétrance plus modérée a alors été émise.

Le cancer est donc une maladie du patrimoine génétique au niveau cellulaire, mais il est rarement d'origine héréditaire.

L'observation de cancers luminal survenant à un jeune âge, sur plusieurs générations ou pouvant atteindre plusieurs fois la même personne sous forme de cancers primaires multiples, sont des éléments évocateurs d'une composante héréditaire. Des outils d'analyse moléculaire ont progressivement permis d'identifier dans un cadre clinique des mutations constitutionnelles dans de multiples gènes associés à un haut risque de cancer (135).

L'identification d'un individu portant une telle mutation permet de mettre en place des recommandations spécifiques de prise en charge en termes de surveillance et de prévention. Ces mesures sont habituellement basées par des recommandations internationales ou des avis d'experts et elles varient selon l'organe à risque, l'âge, le sexe, ou l'intensité du risque.

Une autre conséquence de l'identification d'une prédisposition génétique au cancer se situe au niveau familial. En effet, cela permet d'offrir aux membres de la famille un conseil génétique et de discuter une analyse génétique ciblée pour évaluer avec précision leur risque oncologique personnel. Pour les porteurs de la mutation familiale, des mesures de surveillance et de prévention spécifiques sont discutées.

Les individus asymptomatiques ne portant pas la prédisposition familiale pourront être rassurés : ils retrouvent alors le risque oncologique de la population générale et sont écartés des protocoles de surveillance contraignants de type « haut risque ».

D'autres considérations importantes doivent également être prises en compte, telle l'attitude à l'égard des enfants, du dépistage prénatal ou préimplantatoire.

Révolution technique dans les analyses et types de résultats génétiques

La technique du séquençage à haut débit ou de nouvelle génération (next generation sequencing [NGS]) a rapidement trouvé sa place dans le diagnostic génétique clinique, appliquée à l'étude de panel de gènes sélectionnés, de l'exome et ultimement du génome (145).

Elle devrait permettre l'identification de nouveaux gènes de prédisposition au cancer du sein et de préciser le rôle de certains gènes « candidats ».

Cette technique permet déjà l'analyse simultanée de multiples gènes avec une grande sensibilité, de détecter des altérations génétiques en mosaïque (mutations survenues au cours du développement et observées que dans une partie des cellules d'un individu), tout en réduisant les délais d'analyse et pour un coût acceptable.

Toutefois, cette révolution technique s'accompagne également d'un certain nombre de nouveaux défis pour les cliniciens : possibilité de découvertes « non prévues » (incidental findings), utilité clinique non complètement définie pour certains gènes séquencés, adaptation du conseil génétique accompagnant toute analyse constitutionnelle, les syndromes concernés ayant des prises en charge diverses et donc des conséquences personnelles et familiales différentes, identification régulière de variants dont la signification biologique et clinique n'est pas déterminée.

Ainsi, dans les syndromes de cancer du sein héréditaire, après avoir exclus l'implication de BRCA1 et BRCA2, les panels à disposition (15 à 68 gènes) identifient des variants pathogènes dans environ 4 % des familles sélectionnées (146).

Au fur et à mesure que le panel s'élargit, l'augmentation des gènes analysés s'accompagne d'un accroissement du nombre de variants de signification inconnue détectés (147). Problématique des variants inclassables ou de signification indéterminée

Après l'analyse d'un gène, deux types de résultat sont possibles, soit l'identification d'un variant ou un résultat non informatif (« normal »)

. Les variants génétiques peuvent être classés en trois groupes :

- **Variants pathogènes ou délétères :**

(Souvent nommés mutations) : ils confèrent une prédisposition à la pathologie tumorale il peut s'agir de variants induisant un codon stop ou ayant des répercussions sur l'ARN messager (conservation, stabilité) ou de variants faux-sens affectant la traduction de la protéine ou sa structure ;

- **Variants de signification inconnue :**

(Variants of uncertain significance [VUS] ou unclassified variants [UV]) : le lien de causalité avec la pathologie n'a pas pu être établi avec certitude il peut s'agir de variants faux-sens ou de petites délétions ne décalant pas le cadre de lecture, de variants introniques ou exoniques pouvant éventuellement affecter un site d'épissage, de variants pouvant toucher une zone régulatrice ;

- **Variants de signification biologique très faible ou nulle :**

Aussi appelés polymorphismes : ce sont des variations dans la séquence d'ADN fréquentes dans la population (au moins 1 %) ; en principe, ces modifications n'ont pas d'effet biologique et ne sont pas rapportées dans les rapports d'analyse.

En 2008, une classification des variants en cinq classes a été proposée par le Working Group on Unclassified Genetic Variants de l'International Agency for Research on Cancer (148). Cette classification a été établie dans le but de coupler l'identification d'un variant à des recommandations cliniques adaptées à sa signification biologique.

Cette classification repose sur l'intégration de paramètres multiples :

- **Les caractéristiques du variant :**

Type de modification (non-sens, faux-sens, etc.), position (région conservée sur le plan phylogénique), conséquences sur la protéine, fréquence du variant dans une population témoin ;

- **Des données cliniques :**

Étude de coségrégation du variant dans la famille ; antécédents familiaux ;

- **Des tests fonctionnels :**

(Impact sur l'épissage, fonction de la protéine, etc.) permettant d'évaluer les conséquences biologiques du variant ;

- **Et des études évaluant les conséquences sur la protéine :**

En particulier à l'aide d'algorithmes in silico (149).

II-6-Prédispositions génétiques au cancer du sein luminal A et luminal B :

II-6-1-Sur le plan clinique :

Les cancers du sein peuvent schématiquement être répartis en deux catégories : les cas isolés ou sporadiques, soit en l'absence d'autres cas dans l'histoire familiale et les cas associés à la présence d'autres parents ayant présenté des cancers du sein, regroupant les formes héréditaires liées à BRCA1/BRCA2, les formes héréditaires liées à d'autres gènes de prédisposition et les agrégations familiales (Fig. 19). Une des formes familiales les plus anciennes de cancer du sein a été rapportée en 1866 par Paul Broca, médecin, anatomiste et anthropologue français.

À partir de l'étude de l'arbre généalogique de son épouse, ce brillant scientifique avait émis l'hypothèse de cancers liés à l'hérédité. Agrégation familiale Une forme d'agrégation familiale peut être évoquée en présence d'antécédents de cancer mammaire dans l'anamnèse familiale, sans pour autant retrouver les critères habituels des formes héréditaires (jeune âge au diagnostic, antécédents de cancer ovarien, lien du premier degré entre les personnes affectées, atteinte bilatérale, cancer du sein chez un homme, etc.).

Ces formes représentent 15 à 20 % de l'ensemble des cancers du sein. En général, dans ce contexte, les cancers surviennent plus tardivement et touchent moins de femmes que dans les situations héréditaires présentant un mode de transmission autosomique dominant. Plusieurs mécanismes peuvent être évoqués pour expliquer ces agrégations familiales, dont des facteurs environnementaux communs aux différents membres de la famille (alimentation, statut socioéconomique, exposition hormonale, âge lors de la première grossesse) et/ou des facteurs de risques génétiques familiaux encore non déterminés, mais certainement de pénétrance faible à modérée, pouvant aussi être impliqués dans une composante multigénique.

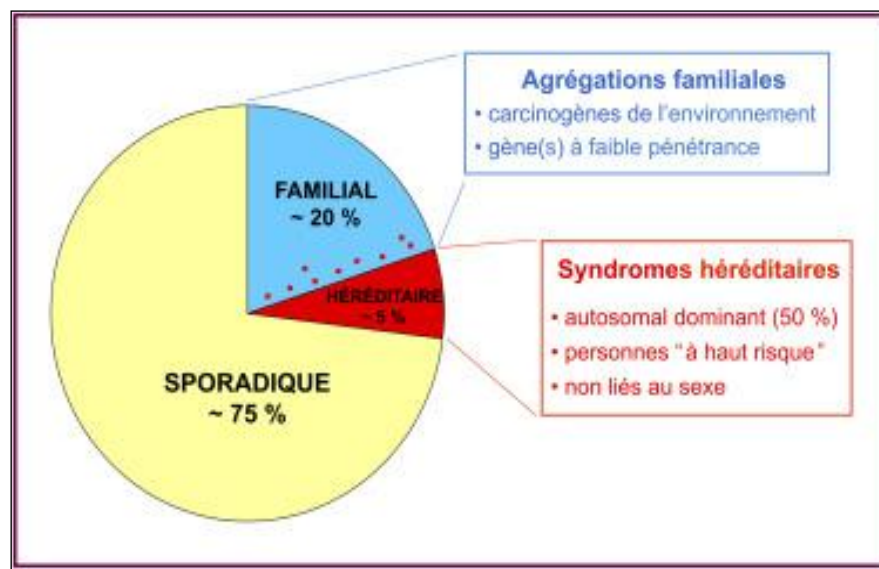


Figure 12 : Différentes formes de cancer du sein en lien avec les antécédents familiaux (150).

II-6-2-Formes héréditaires :

Les formes héréditaires sont classiquement liées à la présence de variants génétiques constitutionnels délétères sur des gènes de prédisposition au cancer. Leur mode de transmission est de type autosomique dominant et leur pénétrance très élevée.

Leur expression phénotypique peut impliquer d'autres gènes dits modificateurs et des facteurs de l'environnement au sens large. Aujourd'hui, il est estimé qu'au moins 5 % des cancers du sein surviennent dans le contexte de prédispositions monogéniques, c'est-à-dire chez des personnes portant des altérations dans un

seul gène conférant un haut risque de développer un cancer du sein et potentiellement transmissibles d'une génération à l'autre puisque présentes dans la lignée germinale (149).

II-7-Au niveau génétique :

Les gènes de prédisposition au cancer du sein luminal peuvent être regroupés en trois grandes catégories (Fig. 20) : (151)

- **les gènes avec une pénétrance élevée** : leurs allèles à risque ont une fréquence très faible (inférieure à 0,1 %) dans la population générale ; ils confèrent des risques relatifs de cancer mammaire très élevés (supérieurs ou égaux à 5) ; leur mode de transmission est habituellement autosomique dominant ;
- **les gènes à pénétrance modérée** : la prévalence de leurs allèles à risque dans la population générale est relativement faible et ils sont associés à des risques de cancer du sein modérés, soit un risque relatif de deux à quatre fois par rapport à la population générale ;
- **les gènes à faible pénétrance** : dont les allèles à risque sont relativement fréquents dans la population générale (5 à 50 %) ; ils induisent un risque relatif faiblement augmenté (plus de 2) ; ces gènes, associés à des facteurs environnementaux, seraient possiblement impliqués dans les agrégations familiales de cancer du sein. Les gènes de susceptibilité identifiés à ce jour et associés à une forte pénétrance expliqueraient environ 20 à 25 % des formes familiales et héréditaires de cancer du sein. Il est difficile de penser qu'il existe un ou d'autres gènes à pénétrance élevée expliquant une fraction non négligeable des cancers mammaires. Toutefois, il pourrait exister des gènes à pénétrance élevée ou modérée rarement mutés expliquant un nombre limité de situations familiales. Une autre hypothèse est l'interaction de plusieurs variants de faible pénétrance (prédisposition multigénique) (152).

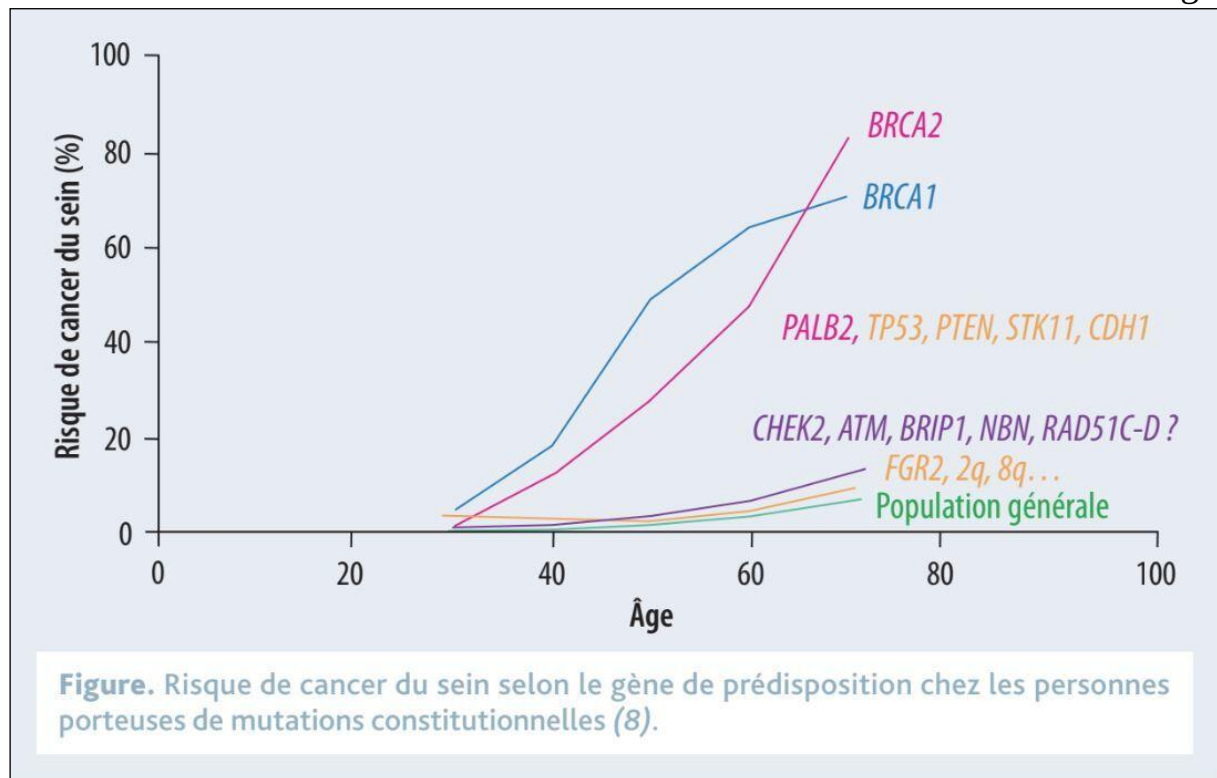


Figure 13 : Risque de cancer du sein selon le gène de prédisposition chez les personnes porteuses de mutations constitutionnelles (153).

II-8-Comment le test génétique est-il mis en œuvre :

II-8-1-Chez le cas index :

En cas de mutation constitutionnelle héritée de l'un des parents, l'individu porte cette même version du gène muté dans toutes les cellules de son organisme (nous ne décrivons pas ici la situation des néo-mutations ou, beaucoup plus complexe, des mosaïques). Il est alors possible de la rechercher à partir d'une simple prise de sang en analysant l'ADN des leucocytes circulants. Le prélèvement de contrôle, obligatoire (lois de bioéthique) peut être un simple frottis jugal. Il faut relever la grande variabilité des mutations avec plus de 1 000 différentes déjà identifiées pour chacun des gènes BRCA1 et BRCA2 (154).

L'étape limitante est donc l'identification d'une mutation responsable de l'histoire familiale, chez le cas index, individu chez lequel il existe la plus grande probabilité de retrouver une éventuelle mutation et dont le résultat est le plus pertinent au bénéfice de l'ensemble de la branche familiale concernée.

Le consentement éclairé obligatoirement signé par la personne testée est recueilli par le médecin, après remise d'une note d'information expliquée au préalable.

Un accompagnement psychologique est systématiquement proposé. Les résultats, confidentiels, sont rendus par l'oncogénéticien lors d'une consultation obligatoire.

Le développement des technologies de séquençage à haut débit (Next Generation Sequencing [NGS]) permet aujourd'hui l'analyse simultanée de plusieurs gènes lors d'une même analyse (notamment PALB2, TP53, CDH1, PTEN, RAD51C et RAD51D) (155, 156). Selon l'expertise conduite par le groupe Génétique et Cancer d'Unicancer, en l'état des connaissances et des données disponibles, l'analyse de 13 gènes est recommandée en cas de suspicion de prédisposition familiale au cancer du sein (157).

II-9-Cas où aucune altération génétique n'est identifiée chez le cas index :

Le risque familial ne peut être définitivement exclu. Selon la sévérité de l'histoire familiale et la précocité des diagnostics intervenus, la HAS a émis des recommandations spécifiques de prise en charge (158). En effet, la mutation n'est peut-être pas décelable par nos techniques actuelles, ou bien porte sur un gène encore inconnu ou relève de facteurs multigéniques ?

Il faut discuter l'indication à poursuivre les investigations génétiques à la recherche de mutation sur d'autres gènes susceptibles d'intervenir dans la prédisposition au cancer du sein, voire l'analyse d'exome ou du génome entier, à titre de recherche, envisagée dans le cadre du plan Médecine France génomique 2025 (159).

II-10-La surveillance des femmes à haut risque de cancer du sein luminal:

Il est nécessaire de mettre en place des modalités de surveillance mammaire spécifiques chez les femmes porteuses d'une mutation sur un des gènes de prédisposition majeure au cancer du sein, c'est-à-dire BRCA1, BRCA2, PALB2, TP53, CDH1 et PTEN – en l'état actuel des données disponibles, proposées sous forme d'un programme personnalisé de suivi (PPS) à l'occasion d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Notons que le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) a émis des conclusions différentes, en particulier pour les gènes ATM, CHEK2 et NBN: il est tenu compte de la radiosensibilité des femmes porteuses de mutations ATM, comme TP53, et préconisé une surveillance mammaire par IRM exclusive en limitant au strict minimum les mammographies de dépistage et, le cas échéant, toujours numérisées plein champ en incidence unique, c'est-à-dire oblique externe.

Dans le cas où l'histoire familiale est chargée (cancers du sein de diagnostics précoces ou cancers de l'ovaire épithéliaux) sans qu'aucune altération génétique ne soit identifiée, une surveillance similaire aux femmes porteuses d'une mutation est recommandée (158).

La surveillance à haut risque génétique comporte :

Un examen clinique des seins tous les 6 mois dès l'âge de 20 ans par un médecin référent;

Une imagerie mammaire annuelle débutée 5 à 10 ans avant l'âge au diagnostic de cancer du sein le plus précoce dans la famille et pas plus tard qu'à l'âge de 30 ans par IRM réalisée à titre systématique jusqu'à l'âge de 65 ans, complétée par une mammographie numérisée plein champ, incidence unique oblique externe avec ou sans échographie ;

Et une surveillance gynécologique annuelle dès l'âge de 35 ans, avec au moindre doute une échographie pelvienne et endovaginale dont la fiabilité reste médiocre ; ainsi dès 40-41 ans pour BRCA1 et 45-47 ans pour BRCA2, une annexeomie bilatérale prophylactique est préconisée.

Enfin, chez la jeune femme indemne, les modalités de contraception orale sont les mêmes qu'en population générale ; ainsi que celles relatives à l'assistance médicale à la procréation (AMP) (144).

L'inclusion dans un centre de suivi des personnes à haut risque de cancer du sein doit être systématiquement proposée. Là encore, un consentement éclairé est recueilli, mentionnant notamment l'informatisation des données nécessaires au suivi et à titre confidentiel.

Grâce à ce dispositif mis en place avec le soutien de l'INCa, des relances sont adressées au patient concerné et à son médecin référent dans le mois qui précède la date d'anniversaire du bilan annuel préconisé. Un accompagnement psychologique doit être systématiquement proposé.

Enfin, le décret n° 2016-1185 du 30 août 2016 permet aux patients à risque élevé et très élevé de cancer du sein, l'exonération du ticket modérateur pour les examens annuels d'imagerie. L'éventualité d'une chirurgie de réduction du risque peut être considérée avec la personne à haut risque de développer un cancer puis discutée, voire validée en RCP.

Ainsi, selon les recommandations de l'INCa de 2017 (160), une mastectomie de réduction de risque (MRR) peut être envisagée chez les patientes présentant une mutation dès l'âge de 30 ans, après un délai de réflexion d'au moins 4 mois, avec une décision accompagnée par plusieurs consultations avec un psychologue spécialisé, voire une consultation auprès d'un psychiatre, au mieux accompagnée par le conjoint, le cas échéant.

La MRR constitue le moyen le plus efficace de prévenir la survenue d'un cancer en réduisant le risque de 85 à 100 %. Néanmoins, les études publiées n'ont pas prouvé une amélioration significative de la survie globale après mastectomie prophylactique (160-161).

Sur le plan ovarien, une annexeomie bilatérale de réduction du risque (ARR) est fortement recommandée, dès 40-41 ans pour BRCA1 et 45-47 ans pour BRCA2.

L'ARR réduirait de 80 % le risque de cancer de l'ovaire, des trompes de Fallope et de cancer du péritoine (162). Elle réduirait également le risque de cancer du sein de 37% chez les patientes mutées BRCA1 et de 64% chez les patientes mutées BRCA2 (163) .

Enfin, on rappelle que le médecin oncogénéticien doit communiquer au patient la liste des apparentés susceptibles de bénéficier du test ciblé sur la mutation familiale, identifiée chez le cas index. La transmission de ces informations est obligatoire sur le plan légal

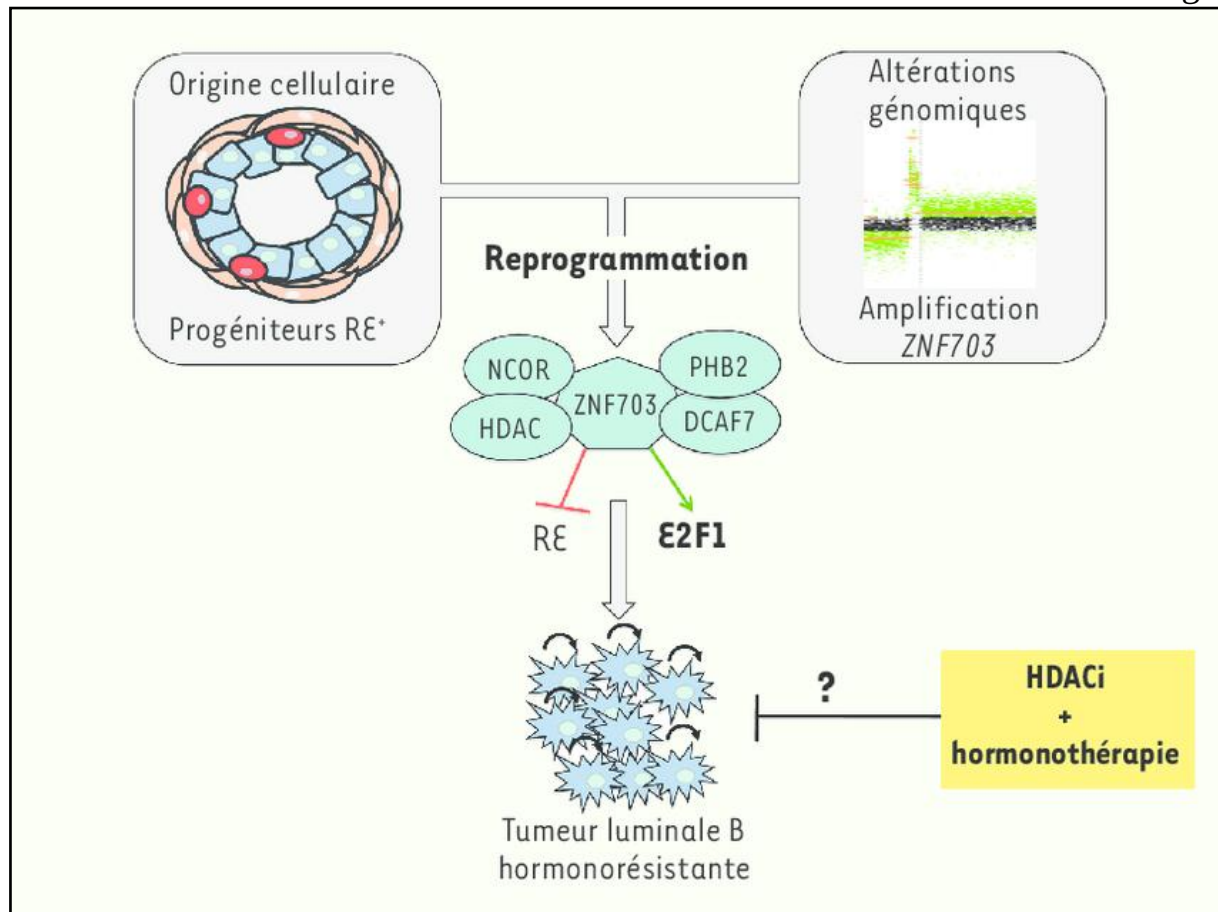


Figure 14 : ZNF703, oncogène du sous-type luminal B des cancers du sein. L'amplification et la surexpression de ZNF703 dans une cellule progénitrice exprimant le récepteur aux oestrogènes (RE +) pourraient induire une reprogrammation de ces cellules en cellules souches cancéreuses en affectant deux facteurs transcriptionnels majeurs : RE et E2F1. La conséquence fonctionnelle est une perturbation du cycle cellulaire et de l'autorenouvellement des cellules souches cancéreuses. Ces caractéristiques pourraient expliquer l'hormonorésistance associée aux tumeurs lumineuses B. Ainsi, l'utilisation d'inhibiteurs des HDAC (HDACi) pourrait sensibiliser les tumeurs lumineuses B à l'hormonothérapie (164).

II-11-Etude des facteurs de transcription impliqués dans le cancer du sein luminal :

*FOXA1 impliquée dans la différenciation cellulaire :

FOXA1 (Forkhead box protein 1) aussi connu sous le nom de Hepatocyte Nuclear Factor 3- α (HNF3 α) est un membre de la classe Forkhead de protéines de liaison à l'ADN

Dans le cancer du sein, FOXA1 est un marqueur corrélé à l'expression d'ER et GATA-3 (165). Ces derniers sont des régulateurs importants du développement de la glande mammaire (166).

GATA-3 est un facteur de transcription appartenant à la famille GATA, qui contient deux doigts de zinc pour se lier à l'ADN. La déficience de GATA-3 entraîne une accumulation des progéniteurs, il est donc un acteur de la différenciation du lignage luminal (166).

Sa surexpression entraîne une augmentation de FOXA1 dans les cellules HEK (167). Des expériences de ChIP montrent que GATA-3 lie le promoteur de FOXA1 dans les cellules primaires mammaires humaines (168). Cependant, son expression n'est pas requise pour l'expression de FOXA1 dans la glande mammaire normale (169).

FOXA1 participe à la régulation de la transcription et à la morphogenèse mammaire avec ER. Il permet la croissance de l'épithélium et l'invasion canalaire. Cependant sa perte n'entraînerait pas de modification de la différenciation alors que son expression semble requise pour l'expression d'ER dans l'épithélium mammaire. De plus, dans des cellules cancéreuses mammaires, FOXA1 lie le promoteur d'ER et est requis pour son expression (169).

Dans les cancers du sein, l'expression de FOXA1 est fortement corrélée au sous type luminal (Comme ER et GATA-3) (170). Les études transcriptionnelles l'associent avec les tumeurs de bas grade et l'expression d'ER(171). Le locus de FOXA1 (14q13) est amplifié dans certaines tumeurs ER et PR positives (172) et il pourrait ainsi induire la différenciation des cellules cancéreuses.

Cependant, les tumeurs moléculaires apocrines ER et PR négatives et AR positive expriment de manière importante FOXA1 et présentent une expression similaire aux tumeurs ER positives (173).

A l'inverse de son rôle pro-tumoral, FOXA1 présente également des caractéristiques de suppresseurs de tumeur. En effet, il active l'expression de gènes impliqués dans la baisse de la tumorigénicité tel que CDH1 (E-cadhérine) qui est associée à une invasion cellulaire faible, et CDKN1B (p27 Kip1) qui stoppe le cycle cellulaire en inhibant les CDK (174).

De plus, l'expression exogène de FOXA1 dans les cellules cancéreuses ER négative MDA-MB-231 diminue leur capacité migratoire indépendamment d'ER (175) en diminuant notamment l'expression de la protéine E-Cadhérine (176). Cette protéine est une molécule d'adhérence importante pour les jonctions intercellulaires. Elle est exprimée dans les cancers du sein canauxaires de type luminal.

La diminution de son expression dans des cellules épithéliales mammaires humaines conduit à la diminution de la morphogenèse mammaire in vitro (177). Dans la glande mammaire, l'E-Cadhérine est fortement exprimée dans les progéniteurs et cellules de type luminal.

Il a été montré que l'expression de la protéine E-Cadhérine est liée à une invasion cellulaire faible (174). De plus, la diminution ou la perte de l'expression de l'E-Cadherine est impliquée dans l'augmentation de l'invasion potentielle des carcinomes (178).

II-12-Pas un mais des cancers du sein : (179)

15% des cancers du sein diagnostiqués chaque année sont appelés triple négatif. Ce sont des cancers, hormonaux indépendants, très invasifs. De précédentes études avaient mis en évidence la présence des facteurs de transcription NFAT1 et NFAT5, et démontré leur caractère pro-métastatique c'est-à-dire leur capacité à induire l'apparition de métastases, souvent assez rapidement.

70% des nouveaux cas de cancer diagnostiqués annuellement sont appelés cancers luminaux. Ces derniers évoluent peu vers des formes de cancer avec métastases et ont donc un pronostic relativement bon par rapport aux triples négatifs. Pour autant, si ces cancers sont moins prompts à faire des métastases, compte tenu du pourcentage de patients atteints, en nombre absolu le nombre de patients présentant des formes métastatiques reste important et beaucoup sont en échec thérapeutique.

Une meilleure compréhension de la biologie des cancers luminaux, du contrôle de la formation des métastases et l'identification de marqueurs prédictifs de leur évolution vers des formes métastatiques sont donc encore nécessaires.

II-13-Une nouvelle association de protéines inhibe l'apparition de métastases :

À l'heure actuelle, pour prédire si un cancer luminal va évoluer vers une forme métastatique, les médecins procèdent à des prélèvements au niveau des ganglions axillaires (sous les bras), intervention chirurgicale traumatique pour les patients.

Dès lors qu'on constate un envahissement des ganglions par des cellules cancéreuses métastatiques, cela préfigure un risque plus élevé de développement de tumeurs métastatiques dans d'autres organes.

L'étude conduite par les chercheurs de l'unité 976 Immunologie Humaine, Pathophysiologie, Immunothérapie et dirigée par le docteur Sébastien Jauliac, a démontré que dans les cancers luminaux, un autre facteur de transcription est exprimé, appelé NFAT3, de la même famille que NFAT1 et NFAT5, mais qui, lui, est capable d'inhiber la formation de métastases.

Dans leur récente étude, les chercheurs se sont intéressés directement à 21 tumeurs primaires chez des patients (âge moyen 62 ans) et ont mis en évidence la présence d'un complexe associant le facteur de transcription NFAT3 et la petite GTPase Ras RERG. Ils ont constaté que ce complexe limite l'invasion des cellules cancéreuses responsables de la formation de métastases.

À partir des 21 tumeurs analysées, les chercheurs estiment que si, lors d'un curetage de tumeur primaire, ce complexe NFAT3-petite GTPase Ras RERG est repéré, il y a moins de risque qu'il y ait un envahissement ganglionnaire lui-même facteur pronostic d'apparition de métastases.

Les chercheurs veulent désormais confirmer ces résultats prometteurs sur une cohorte de plus de 200 tumeurs primaires prélevées il y a plusieurs années sur des patients dont l'évolution de la maladie a été suivie et est parfaitement connue de façon à pouvoir mettre en regard les résultats de leur étude avec l'évolution de la maladie chez ces patients.

Si l'idée selon laquelle les métastases apparaissent dans les stades avancés de cancers est très répandue il faut toutefois la nuancer. En effet, dans différents cas de cancers, des métastases apparaissent très tôt sans que l'on puisse les détecter et parfois, avant même que l'on détecte la tumeur primaire.

Pouvoir détecter, par prélèvement dans la tumeur primaire, la présence du complexe NFAT3-petite GTPase Ras RERG et le quantifier en routine le plus précocement possible chez les patients atteints de cancer luminal du sein permettra de fournir de précieuses informations aux médecins sur l'état de développement du cancer.

Cela permettra également d'évaluer plus finement la nécessité ou pas de procéder à un curetage des ganglions axillaires qui demeure un acte médical traumatique pour les patients(179).

II-14- Les traitements du cancer du sein : (180)

A – Chirurgie :

1 • Chirurgie du sein :

***Traitement conservateur (tumorectomie, segmentectomie, mastectomie partielle, zonectomie, oncoplastie)**

La chirurgie conservatrice sera proposée à chaque fois qu'elle sera réalisable. Son indication dépend des caractéristiques de la tumeur elle-même (possibilité d'une exérèse monobloc, avec berges saines et résultats esthétiques acceptables), du volume mammaire et du choix de la patiente : si les critères liés à la tumeur le permettent, le choix entre une chirurgie conservatrice ou non est alors réalisé en concertation avec la patiente, après une information complète sur les avantages et inconvénients de chacune des deux options.

Les principales contre-indications au traitement conservateur sont les tumeurs multicentriques, l'impossibilité de recevoir une radiothérapie adjuvante et les cancers du sein inflammatoire ainsi que les cancers qui n'ont pas répondu à une chimiothérapie néo-adjuvante effectuée à visée de conservation mammaire.

La mastectomie partielle est réalisée selon la technique classique avec ou sans technique d'oncoplastie. Elle peut se faire en chirurgie ambulatoire ou en hospitalisation conventionnelle.

***Traitement radical (mastectomie) :**

Les indications du traitement radical sont les contre-indications au traitement conservateur ou le souhait de la patiente. Dans ce dernier cas de figure, elle doit avoir été clairement informée, que, si le traitement radical diminue le risque de récurrence locale, il ne modifie pas la survie par rapport au traitement conservateur.

La chirurgie consiste en une mastectomie radicale modifiée avec préservation du muscle pectoral et de son aponévrose. Selon les indications, il est possible de réaliser une conservation de l'étui cutané et/ou de la plaque aréolo-mamelonnaire.

Les conditions de conservation de la plaque aréolo-mamelonnaire requièrent : un cancer infiltrant situé à plus de 2 cm de la PAM de grade I ou II, sans embole, sans atteinte ganglionnaire, Her2 négatif avec la réalisation d'une recoupe rétro aréolaire systématique. La patiente doit être informée de la possibilité d'une reconstruction immédiate ou différée et qu'une consultation avec un chirurgien plasticien doit lui être proposée.

2- Chirurgie de l'aisselle :

-Biopsie du ganglion sentinelle

Les indications de biopsie du ganglion sentinelle (GS) sont les suivantes :

— *pour les cancers in situ :

- lésion étendue nécessitant une mastectomie ou une oncoplastie
- discordance clinico-radio-histologique : formes nodulaires ou micro-invasion (certaine ou suspectée)

—* pour les cancers infiltrants :

- lésion unifocale inférieure ou égale à 50 mm pour les lésions invasives
- cN0 ou cN1 avec échographie et cytologie ou biopsie ganglionnaire négative
- option : lésion bifocale de proximité, sans limite de taille
- option : antécédent de chirurgie mammaire
- option : possibilité d'un ganglion sentinelle avant chimiothérapie néo adjuvante en cas de cancer N0

-Curage axillaire

Les indications de curage axillaire sont les non indications de biopsie du GS pour les cancers invasifs, ainsi qu'un GS macro métastatique. Le curage axillaire correspond à l'exérèse des ganglions axillaires situés au niveau des 2 premiers étages de Berg, en respectant la veine axillaire, le pédicule du grand dorsal et le nerf du grand dentelé.

B – Anatomopathologie :

1 • Données minimales à renseigner :

Description de la pièce opératoire (sous la responsabilité du préleveur) :

- Type de prélèvement : chirurgie conservatrice / mastectomie totale / biopsie chirurgicale / autres Si chirurgie conservatrice : pyramidectomie / tumorectomie / tumorectomie large – mastectomie partielle / chirurgie oncoplastique / autres
- Localisation et taille du prélèvement dans l'organe (hors mammectomie) QSE/QIE/QSI/QII/UQS/UQE/UQInt/UQInf/mamelon/central/prolongement axillaire/sillon sous-mammaire/autres organes/région anatomique.
- Latéralisation : droite / gauche
- Localisation et taille de la / des tumeur(s) dans l'organe, en cas de mammectomie totale (si autre, Cf. supra) : QSE/QIE/QSI/QII/UQS/UQE/UQInt/UQInf/mamelon/central/prolongement axillaire : sillon sous-mammaire.
- Orientation de la pièce : oui/non
- Congélation : oui/non
- « Repérage métallique » : oui/non

2 • Description histo-pathologique :

† **Cicatrices** en particulier de macrobiopsies

† **Types histologiques** : une ou plusieurs des lésions suivantes :

- Lésion bénigne
- Métaplasie cylindrique atypique
- Hyperplasie canalaire atypique
- Hyperplasie Lobulaire Atypique (HLA), carcinome lobulaire in situ (CLIS), CLIS pléomorphe, CLIS avec nécrose.
- Carcinome canalaire in situ (CCIS) sans carcinome infiltrant associé
- Taille (en mm)
- Grade nucléaire : bas grade / intermédiaire / haut grade
- Avec micro-invasion : oui / non
- Carcinome infiltrant (CI) : canalaire sans type spécifique / lobulaire / autres
- Paget du mamelon
- Autres
- Grade histo-pronostique : grade SBR modifié par Elston et Ellis
- Extension tumorale (taille CI, taille CI +CCIS)
- Foyers infiltrants multiples : oui / non / non évaluable
- Marges d'exérèse (en mm) : non évaluables / saines / marges minimales des berges évaluée en mm.

Autres facteurs pronostiques et/ou prédictifs : à établir sur chaque foyer tumoral si histologie différente en immunohistochimie

- Pour les **RO** et **RP** : en % de cellules marquées et en intensité

- **Statut HER2** : positivité définie selon les critères ASCO et CAP en immunohistochimie score 3 ou score 2 et FISH /CISH amplifié

- **Pour la prolifération** : détermination du KI67 en % selon les recommandations de l'Internationale Ki67 in Breast Cancer Working Group

- Emboles vasculaires : non vus / présents

- Appréciation de la réponse histologique (AJCC yp TN/Sataloff) après traitement néoadjuvant (Satallof / autres).

† Immunophénotype du sous-groupe moléculaire :

- Luminal A : RO très positif, RP très positif, HER2 négatif, prolifération faible

- Luminal B : RO positif, RP positif ou négatif, HER2 négatif, prolifération élevée ; ou récepteurs hormonaux positifs, HER2 surexprimé et prolifération faible

- HER2 positif : HER2 score 3 ou score 2 et FISH /CISH amplifié et récepteurs hormonaux négatifs

- Triple négatif ou basal : ni luminal A, ni luminal B, ni HER2 surexprimé (RE -, RP-) et prolifération élevée.

Critères permettant de déterminer pT/pN :

Critère relatif à la tumeur :

- Taille de la tumeur maligne infiltrante la plus volumineuse (en mm)

Critère relatif aux ganglions :

- Ganglions régionaux (axillaires ou intra-mammaires) : nombre de ganglions envahis sur nombre total (en cas de procédure de ganglions sentinelles, le préciser).

Chimiothérapie néo-adjuvante suivie de chirurgie conservatrice ou mastectomie totale :

* Radiothérapie de la glande mammaire ou pariétale, selon les mêmes modalités qu'en situation adjuvante

* Radiothérapie des aires ganglionnaires

- pN+ : radiothérapie des relais claviculaires et CMI, à discuter au cas par cas

- pN0 : prendre en compte la présentation initiale QI ou QC. T3 initial (N1 clinique, hyperfixation ganglionnaire au TEP-TDM au 18F-FDG, biopsie ganglionnaire).

Après reconstruction mammaire :

- Radiothérapie de la glande mammaire : selon les mêmes modalités qu'en situation adjuvante.

- Un complément dans un volume réduit (surimpression) n'est pas recommandé.

Traitements médicaux associés :

† Trastuzumab

La radiothérapie des différents volumes doit être discutée en tenant compte du bénéfice attendu par rapport au risque cardiaque lui-même dépendant du volume cardiaque irradié qui doit être limité au maximum

C - Traitement médical adjuvant :

1 • Indications de chimiothérapie adjuvante

Elle va dépendre des sous-groupes pronostiques :

a) Cancers du sein HER2 +++ et/ou FISH/CISH amplifié, quel que soit le statut RH :

- Pour les cancers pT1a N0 : en l'absence de consensus pour ces tumeurs l'indication de chimiothérapie et/ou de trastuzumab seront discutés au cas par cas en RCP en fonction du rapport bénéfice/risque attendu.
- Pour les cancers pT1b à pT3 et pN0 à pN3, il existe une indication de chimiothérapie et de trastuzumab. Pour les cancers pT1b à pT3 N- ou N+ : Chimiothérapie + trastuzumab.
- En cas de cancer HER2+++ (et/ou FISH/CISH amplifiée), mais également RH positif, le traitement antihormonal propose sera le même que celui des patientes lumineales B.

- Pour les cancers pT1a N- : Chimiothérapie + trastuzumab en option. Il n'y a pas de consensus --> Discussion en RCP.

b) Cancers du sein luminaux (RH+) :

- Pour les cancers luminaux A = RE +++ et RP +++, grade 1 ou 2 et Ki inférieur à 15% et/ou prolifération faible, une chimiothérapie est recommandée dans une de ces situations :
 - pN2 ou + (≥ 4 N+)
 - pN1 (1 à 3 N+) et pT2-3
 - pN0 et pT ≥ 3 cm
 - S'il existe d'autres facteurs de risque comme un risque élevé déterminé par une signature ou un âge jeune (≤ 35 ans).
- Pour les cas rares : grade 1 avec Ki67 élevé ou grade 3 avec Ki67 bas : Discussion au cas par cas en RCP.
- Pour les cancers luminaux B = RE+, RP+/-, grade 2 ou 3 et Ki67 > 15-20% ou prolifération élevée une chimiothérapie est recommandée dans une de ces situations :
 - pN1-2-3
 - grade 2 et pT ≥ 2 cm
 - grade 3 et pT ≥ 1 cm

c) Cancers du sein triple négatifs (RE-, RP-, Her2-)

- Histologie classique :
 - ≥ 5 mm --> Chimiothérapie
 - < 5 mm --> Discussion en RCP
- Histologie adénoïde kystique
 - N0 --> Pas de chimiothérapie
 - $\neq$ N0 --> Chimiothérapie

II-13-1-Indications de traitement antihormonal :

II-13-1-1- Indications :

Toutes les patientes avec une tumeur RH+. Sauf : T < 1 cm et N- et grade 1 et pas d'embolie et taux RH élevés (discussion RCP).

II-13-1-2- Type hormonothérapie :

- **Patientes non ménopausées au diagnostic**
 - Tamoxifène 5 ans
 - Tamoxifène 10 ans si N+ ou autre facteur de mauvais pronostic

- Option : Analogue LHRH 5 ans + tamoxifène ou inhibiteur de l'aromatase 5 ans si < 35 ans ou N+ ou autre facteur de mauvais pronostic
- Tamoxifène 5 ans puis, si ménopause confirmée inhibiteur de l'aromatase 2 à 5 ans.

• Patientes ménopausées au diagnostic

- Inhibiteur de l'aromatase 5 ans
- Inhibiteur de l'aromatase 2-3 ans puis tamoxifène pour un total de 5 ans d'hormonothérapie
- Tamoxifène 2 à 3 ans puis 3 à 5 ans d'inhibiteur de l'aromatase
- Tamoxifène 5 ans (10 ans si N+ ou facteur de mauvais pronostic) si intolérance aux inhibiteurs de l'aromatase.

II-13-2-Indications du traitement néo-adjuvant :

On proposera un bilan d'extension comportant une TEP-TDM au 18 F-FDG à la recherche de métastases et de l'extension ganglionnaire.

II-13-2-1- Indications carcinologiques :

T4 et/ou N2-3 : le choix de la chimiothérapie néo-adjuvante sera comparable à celui de la chimiothérapie adjuvante

II-13-2-2-Indications à but de conservation mammaire :

T2-T3 et N0-1 : le choix de la chimiothérapie sera comparable à celui de la chimiothérapie adjuvante.

Il est possible d'envisager une hormonothérapie néo-adjuvant notamment en cas de cancer luminal A voire B s'il existe une contre-indication à la chimiothérapie

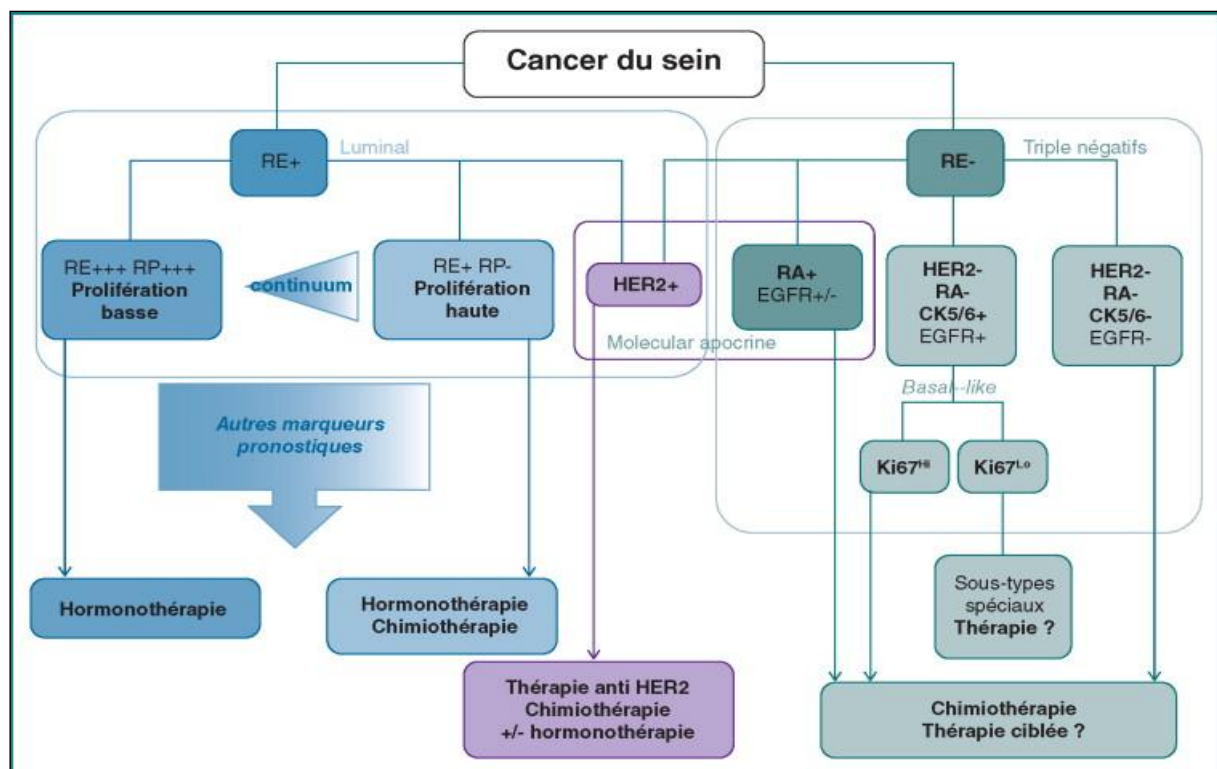


Figure 15 : Cancer du sein luminal et apport des classifications intrinsèques moléculaires comment identifier les tumeurs lumineuses A et B(181).

II-14-Surveillance du traitement antihormonal :

- Tamoxifène :

Echographie de référence à l'instauration du traitement.

Examen gynécologique annuel.

En cas de métrorragies, échographie transvaginale +/- hystéroscopie :

- Traitement des troubles climatiques, bouffées de chaleur (Beta alanine, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, et de la noradrénaline).

- Traitement de la sécheresse vaginale (lubrifiants, gels hydratants).

En cas d'inefficacité un traitement par estrogènes locaux (promestriène, estriol) n'est pas contre indiqué.

- Accompagnement pour projet de grossesse après discussion en RCP.

-Inhibiteurs de l'Aromatase (IA) :

Ostéodensitométrie de référence puis tous les 2/3 ans.

Supplémentation en calcium et vitamine D.

Traitement par biphosphonates si besoin (pour les IA le traitement par bisphosphonates n'est pas systématique mais il est recommandé en cas de T score de -2).

En cas d'ostéoporose avérée (T score -2,5) : bilan spécialisé, consultation de rhumatologie.

En cas de douleurs ostéo-articulaires : antalgiques et/ou AINS.

Activité physique recommandée (180).

Le cancer du sein est traité par différentes approches qui peuvent être utilisées seules ou en association selon les caractéristiques de la tumeur.

Les tumeurs localisées sont généralement retirées par chirurgie et les patients reçoivent un traitement adjuvant pour éviter les récives.

Les traitements adjuvants comprennent la radiothérapie, la chimiothérapie et l'hormonothérapie.

Cependant ces thérapies n'agissent pas seulement sur les cellules cancéreuses mais également sur les cellules saines.

Afin de réduire les effets secondaires néfastes, plusieurs thérapies ciblées sur les cellules cancéreuses mammaires ont été mises au point.

Le trastuzumab (Herceptin®) est un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur HER2. Il cible les cellules cancéreuses qui présentent une amplification du gène HER2 (182).

Plus récemment, le lapatinib(Tyverb®) a été développé (183).Il s'agit d'un inhibiteur de protéine kinase ciblant la protéine HER2

. Dans les cancers métastatiques, le bévacicumab est utilisé pour bloquer les récepteurs VEGFR. Les VEGFR sont des récepteurs qui favorisent l'angiogenèse à proximité de la tumeur. L'angiogenèse est le développement de nouveaux vaisseaux sanguins permettant l'apport d'oxygène et de nutriments nécessaire à la croissance à la tumeur. Bloquer ces récepteurs permet d'inhiber l'angiogenèse et limite donc la progression tumorale.

Une autre thérapie pour les cancers du sein métastatique est l'utilisation de l'imatinib mesylate (Glivec®) (184).

Cette molécule inhibe plusieurs tyrosines kinases comme PDGFR (Platelet-Derived Growth Factor Receptor) et c-kit qui sont préférentiellement exprimées dans les cellules tumorales.

L'inhibition des PARP (Poly [ADP]-Ribose Polymerase) est une stratégie thérapeutique létale pour le traitement des cancers qui présentent des défauts de mécanismes de réparation comme les cancers du sein BRCA1 et BRCA2 (185).

En effet, PARP1 est une protéine de réparation de l'ADN qui corrige les cassures simple brin. Si ces cassures simple brin ne sont pas réparées, la réplication peut entraîner à son tour des cassures double brin.

Les molécules inhibant PARP vont donc induire des cassures double brin qui ne seront pas efficacement réparées dans les cancers du sein avec mutation des gènes BRCA1 et BRCA2 conduisant à la mort cellulaire. Les cancers présentant une perte d'expression de la protéine PTEN, dans lesquels on retrouve une diminution de l'expression de la protéine RAD51, seront également sensibles aux inhibiteurs de PARP.

Les tumeurs ER positives présentent une bonne réponse aux hormonothérapies. La voie de signalisation d'ER, dépendante des œstrogènes, est une voie biologique complexe qui régule la prolifération cellulaire, l'apoptose et l'angiogenèse.

Ces voies biologiques sont altérées dans le cas de cancer du sein et contribuent fortement à sa survie. Le récepteur aux œstrogènes est un facteur de transcription qui est activé par les œstrogènes.

La liaison des œstrogènes entraîne la dimérisation d'ER et le recrutement d'un complexe de coactivateurs ou corépresseurs sur différentes cibles géniques.

Les hormonothérapies consistent soit à interférer avec l'activation d'ER soit à empêcher la production d'œstradiol.

Les hormonothérapies couramment utilisées sont les antagonistes du récepteur aux œstrogènes (tamoxifène, fulvestrant, torémifène) et, chez les femmes ménopausées, les anti-aromatases (anastrozole, létrozole, exémestane).

Les antagonistes d'ER lient ER en compétition avec les œstradiols et empêchent leur fixation. Ils inhibent ainsi l'activation du récepteur par les œstrogènes.

L'aromatase est une enzyme intervenant dans la production d'œstrogènes. Son inhibition conduit donc à la diminution des œstrogènes circulants. D'autres traitements existent pour augmenter la réponse aux traitements antihormonaux tels que la diminution de l'expression d'ERBB3 ou celle de MED1.

La diminution de l'expression d'ERBB3 augmente la réponse des tumeurs de type luminal aux anti-œstrogènes (186).

La diminution du coactivateur d'ER, MED1 augmente la sensibilité des cellules de cancer du sein au fulvestrant in vitro et in vivo (187).

Malgré les bonnes réponses de ce type de traitements, certains patients montrent des résistances, ou des rechutes quelques années plus tard.

L'intérêt est donc d'identifier et de comprendre ces mécanismes permettant aux cancers d'échapper aux traitements.

b. Résistance à l'hormonothérapie

L'origine de ces résistances est multiple mais concernent majoritairement la voie d'ER. En effet, la résistance au tamoxifène la plus courante est l'absence de l'expression d'ER.

Certaines de ces résistances sont également liées à des mutations dans le gène codant pour ER (188). Ces mutations d'ER ont notamment été retrouvées dans le domaine de liaison au ligand (LBD) et activent constitutivement ER.

Les résistances concernent également les partenaires d'ER comme le corégulateur AIB1 (SRC-3) impliqué dans le cancer du sein et la résistance au tamoxifène (189). Il existe également une résistance au tamoxifène via une activité agoniste (190).

Toutefois, ER est également régulé par d'autres voies incluant les récepteurs membranaires à tyrosine kinases EGFR, HER2 et IGF1-R (191).

Ces récepteurs de facteurs de croissance entraînent la phosphorylation d'ER via une cascade de phosphorylation (192). Ces activations peuvent être indépendantes du ligand œstrogène.

Les œstrogènes peuvent cependant augmenter le taux des facteurs de croissance TGF α et IGF1 (193). Les facteurs de croissance activent ainsi la voie d'ER (194).

Dans le même temps, les œstrogènes diminuent l'expression des gènes codant pour l'EGFR et HER2 mais augmentent l'expression du gène codant pour IGF1-R (195). La voie des MAPK est alors activée et entraîne la diminution de l'expression des protéines ER et PR (196).

Ainsi, ces tyrosines kinases peuvent activer la fonction transcriptionnelle d'ER mais également réduire sa dépendance aux œstrogènes en diminuant l'expression d'ER.

Tous ces faits contribuent à la résistance relative aux thérapies endocrines dans les tumeurs avec amplification d'HER2 (197).

Ces voies, activées de manière aberrante, augmentent la localisation cytoplasmique d'ER et son activité non génomique, résultant ainsi en une boucle de rétroactivation entre les facteurs de croissance et ER.

Les facteurs de croissance influencent également la voie PI3K/AKT. Cette voie diminue l'expression de PR et ER et peut augmenter l'agressivité de la tumeur (198).

De plus, des mutations activatrices de la sous unité catalytique du gène codant pour la PI3K et la perte d'expression de PTEN corrélient avec des résistances au traitement anti-hormonaux (199).

HER2 est également à l'origine de résistances en servant de voie alternative de survie et réduit le niveau d'expression d'ER. Cette diminution d'expression d'ER rend ainsi la tumeur moins sensible aux œstrogènes (200).

De plus, les résistances à l'hormonothérapie concernent également les molécules impliquées dans la proliférations et l'apoptose. Comme les facteurs du cycle cellulaire, la surexpression des gènes C-MYC et des cyclines E1 et D1 aboutissent à une résistance via l'activation des kinases cyclines dépendantes (CDK) spécifiques de la phase G1 (201). Une autre étude montre que la diminution de l'expression, de l'activité ou de la stabilité des inhibiteurs du cycle cellulaire, p21 et p27, est associée à une baisse de la réponse de la thérapie (202).

Une étude par banque d'ARN interférant a mis en évidence que le marqueur CD10 est un facteur de la résistance aux thérapies endocrines (203). Cette étude montre que la diminution du marqueur CD10 induit la résistance au tamoxifène par activation de la voie MAP kinase sur les cellules MCF7.

Il existe actuellement différents essais cliniques qui visent à contrer les résistances aux traitements anti-hormonaux.

Tout d'abord, il existe des traitements qui utilisent de grandes doses d'œstrogènes suivis de thérapies antihormonales.

De plus, une tumeur présentant une résistance à un type de traitement anti hormonal comme le tamoxifène peut répondre à un autre type de traitement comme le fulvestrant ou un anti-aromatase (204). Les résistances liées à la perte d'ER peuvent être contrées par l'inhibition des facteurs diminuant son expression et permettre le retour à la sensibilité de la thérapie (205).

Différents essais cliniques visent à prévenir ou dépasser les résistances aux traitements en associant par exemple le trastuzumab avec l'anastrozole sur les tumeurs HER2 positives. D'autres études précliniques suggèrent un rôle majeur d'EGFR (HER1) dans les résistances acquises.

Des essais sur des tumeurs résistantes à l'hormonothérapie ont été réalisés à l'aide de gefitinib avec tamoxifen ou bien inhibiteur d'aromatase (206).

Le gefitinib (Iressa®) est un inhibiteur d'EGFR muté pour présenter une activité augmentée et une sensibilité plus importante à cet inhibiteur.

Les résultats ont démontré l'avantage du traitement avec gefitinib également chez les patients présentant des tumeurs sans surexpression initiale d'HER2 mais les effets secondaires sont importants (207). Un autre essai compare un inhibiteur d'aromatase seul ou bien en association avec l'inhibiteur de tyrosine kinase, le lapatinib sur des tumeurs ER+ métastatiques (208).

Cet essai montre un avantage significatif du lapatinib seulement pour les cas HER2 positifs.

Une dernière étude montre un bénéfice pour les tumeurs qui présentaient des niveaux plus bas d'ER (209). Les mécanismes de résistance aux thérapies anti-hormonales sont diverses mais semblent engager les mêmes voies. De plus, l'état de différenciation des cellules et leur lignage spécifique jouent un rôle dans la résistance aux traitements.

Il est donc important de comprendre les mécanismes régulant la différenciation et l'agressivité tumorale pour trouver des thérapies ciblées et comprendre les mécanismes de résistance. Dans ce but, les innovations en matière de séquençage peuvent apporter des informations sur le comportement de la tumeur en réponse au traitement hormonal.

Chapitre III :

Partie Expérimentale

Matériels et méthodes :

I-Population d'étude:

Nous avons inclus dans notre étude de manière consécutive tous les cas du cancer du sein ayant été pris en charge au centre du 01-janvier-2021 jusqu'au 31-décembre-2023. Le recueil des données a été fait de manière rétrospective à partir des dossiers médicaux des patientes au niveau des services d'oncologie de l'hôpital de Tissemsilt et le service d'anatomopathologie de l'hôpital de Tissemsilt

Une deuxième étude immunohistochimie prospective a été réalisée au niveau du laboratoire d'anatomopathologie de Mostaganem de Dr. TAKARLI.

II-Echantillonnage :

Critères d'inclusion : ont été inclus dans notre étude toutes les patientes ayant un cancer du sein confirmé histologiquement pendant notre étude avec: Récepteur hormonaux positifs ou négatifs: RO (+)(-); RP (-)(+) et l'expression de l' Her2 et l'index de prolifération Ki67.

Critères d'exclusion : ont pas été inclus les patientes qui n'ont pas fait l'analyse histologique et ceux dont la classification TNM et l'étude immunohistochimique ne sont pas mentionnées, ainsi les cas du cancer du sein chez l'homme.

III-METHODE :

La constitution de la population de notre étude épidémiologique repose sur les données histocliniques qui ont été complétées par un retour systématique aux dossiers médicaux afin de recueillir les informations collectées pour chaque patiente, notons que les principales sources des données sont les laboratoires anatomopathologiques.

Considérations éthiques :

Les patients ont été inclus après l'obtention d'un accord verbal. Les différents contours de l'étude leurs ont été expliqués. L'anonymat a été respecté dans la collecte et le traitement des informations.

Définitions opératoires :

- **Immunohistochimie (IHC) :** Est un examen complémentaire permettant de préciser les récepteurs présents à la surface des cellules cancéreuses en vue de donner la possibilité de choisir un traitement optimal. Ces récepteurs sont :

Les récepteurs à l'œstrogène (RO), récepteurs à la progestérone (RP) et la surexpression de l'oncogène HER2.

- **Parité :** Nombre d'accouchements après 20 semaines de grossesse.

- **Ménarches :** Apparition des premières règles ; elle précoce lorsqu'elle survient avant l'âge de 8 ans et tardive lorsqu'elle survient après 14 ans.

- **Ménopause :** période caractérisée par l'arrêt des règles, de la fonction ovarienne et donc de la fin de la période reproductive chez la femme. Elle est précoce lorsqu'elle survient avant 40 ans et tardive au-delà de 55 ans.

- **Multipare :** Une femme qui a accouché plus de 3 fois

- **Nullipare :** Une femme qui n'a jamais accouché

- **Paucipare :** Une femme qui a accouché 2 à 3 fois

- **Primipare :** Une femme qui a accouché une fois

Données épidémiologiques : taille (en cm) le poids (en kg) antécédents familiaux.

Vie gynécologique : mode de contraception, l'âge du premier enfant et le nombre d'enfant et d'avortements, la présence d'allaitement et sa durée, la ménopause.

Diagnostic clinique (sein gauche ou droit).

Circonstance de diagnostic : signes d'appel ou dépistage, données mammographiques, TDM ,microbiopsies mammaires , autopalpitation, la durée d'apparition des symptômes , consultation au service d' oncologie à un oncologue , la chirurgie ou la mastectomie.

Présentation clinique : masse palpable, écoulement unipore sérosanglant mamelonnaire, maladie de Paget du mamelon, adénopathies, classification TNM .

Paraclinique : bilan d'extension (type d'examen effectués et résultats), anatomopathologie ,(type histologique et cytologique, taille de la tumeur , présence de carcinome in situ , le type histologique, grade SBR , emboles vasculaires et/ou lymphatiques , classification TNM ,peau d'orange ,mamelon maladie de paget, stroma fibreux ou inflammatoire ou fibro-inflammatoire), étude d'immunohistochimie les récepteurs hormonaux (RE)(RO) ; HER2 et l'index de prolifération Ki67.

Traitement : séquences thérapeutiques, nature du traitement chirurgicale, la radiothérapie, l'hormonothérapie et la chimiothérapie.

IV-Matériels biologiques :

A travers notre étude prospective au niveau de l'hôpital de Tissemsilt et notre étude épidémiologique au service d'oncologie on a pu réaliser une étude histologique **figure 16**. Les échantillons inclus dans cette étude avec leurs données histocliniques ont été aimablement fournis par le service d'anatomopathologie de l'hôpital de Tissemsilt, dont les tumeurs ont été préalablement conservées dans des blocs de paraffine, le travail a été complété par une étude immunohistochimique au niveau du laboratoire de Dr.TAKARLI .



Figure16 : Une pièce de mastectomie mesurant 27/24/7cm et un curage ganglionnaire axillaire face antérieure
- Service d'anatomie pathologique de l'hôpital de Tissemsilt



Figure17 : Pièce de mastectomie et curage ganglionnaire axillaire gauche orientée face postérieure, conditionnement avec coupes longitudinales en feuille de livre pour permettre la fixation. Service d'Anatomie Pathologique de l'hôpital de Tissemsiilt.



Figure18 : **A** : Une adénopathie et **B** : une formation nodulaire supéro externe blanchâtre étoilée, distance à 2cm de la ligne profonde et 3 cm de la limite superficielle hémorragique

.IV-1- Etude des échantillons :

IV-1-1- Enregistrement de la collection :

Lorsque l'échantillon arrive au niveau du laboratoire, il est enregistré et reçoit un numéro d'identification qui sera transcrit sur les blocs et les lames à examiner au microscope.

L'ajout de formol à la pièce. La durée de fixation est proportionnelle au volume du prélèvement. Il faut aussi noter que les pièces de mastectomie nécessitent un conditionnement particulier avec un temps de fixation plus long (24-48h), tandis que les biopsies nécessitent un minimum de 8h de fixation.

Chaque échantillon doit être accompagné d'une fiche d'information complétée par l'oncologue ou le chirurgien qui doit indiquer **figure 19**:

- L'identité du patient: nom , âge et la nature de la pièce opératoire.
- L'histoire de la maladie des patients.

- Prise de tout traitement (hormone).

-Le nom et l'information du médecin prescripteur.

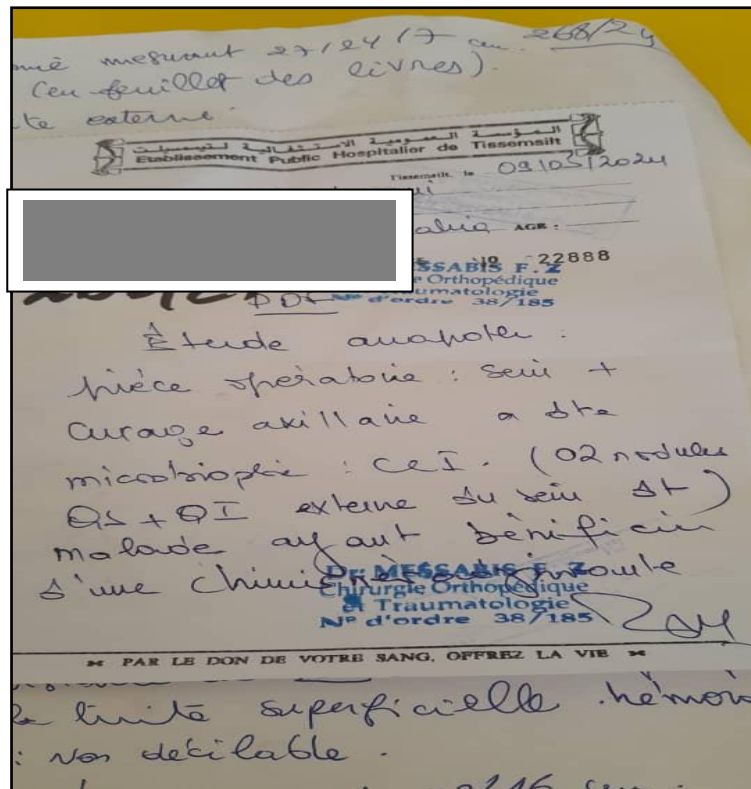


Figure 19: Ordonnance de l'identification de la pièce opératoire

IV-1-2 Immunohistochimie (Techniques histologiques classiques 'Technique standard') :

Le principe de l'immunohistochimie est de mettre les tissus analysés en présence d'anticorps précis et c'est en appréciant cette réaction qu'il est possible de caractériser plus en détail la lésion repérée.

Alors c'est un examen complémentaire permettant de préciser un diagnostic et de qualifier au mieux une tumeur (malignité, bénignité, classification des tumeurs...). Grâce à notre panel d'anticorps nous pouvons diagnostiquer un nombre important de type de tumeur, Nous effectuons dès que cela est nécessaire l'étude des récepteurs hormonaux et de l'Her2 sur les tumeurs mammaires, car ce complément permet d'indiquer aux cliniciens et oncologues à quel type de traitement la tumeur diagnostiquée répondra le mieux.

L'application des anticorps peut se faire de deux manières distinctes : par méthode directe, c'est-à-dire en liant un anticorps conjugué à un marqueur à sa substance cible, ou par méthode indirecte, en incubant l'anticorps primaire dans la substance cible, puis en liant un anticorps secondaire marqué à l'anticorps primaire. Cette méthode présente une meilleure sensibilité grâce à l'amplification du signal permise par plusieurs réactions de l'anticorps secondaire à différents sites antigéniques de l'anticorps principal

IV-2- Les différentes étapes de la préparation des tissus :

IV-2-1-Fixation des échantillons: est l'étape clé pour réussir l'IHC.

Les spécimens chirurgicaux arrivant au laboratoire peuvent être fixés dans du formol tamponné à 37%, mais les coupes congelées sont fixées par l'acétone.

La fixation devrait commencer dès que l'excision chirurgicale est pratiquement possible pour prévenir l'autolyse et la décomposition bactérienne.

IV-2-2-Mesure et description des pièces, (Macroscopiquement) :

Les échantillons chirurgicaux ont été mesurés, pesés et décrits : Notation de la taille, de l'apparence et de la cohérence des lésions tumorales et de leur relation avec les tissus sains **figure 20**.

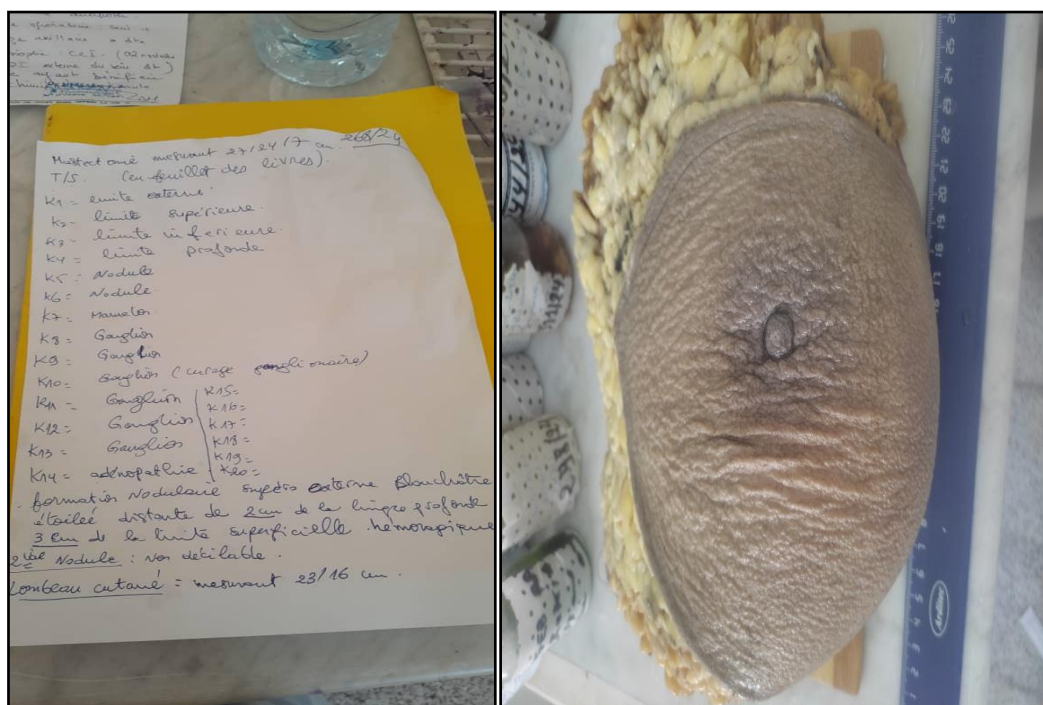


Figure 20 : Etude macroscopique au niveau du service d'anatomie pathologique- Tissemsilt.

IV-2-3- Fixation, inclusion en paraffine et coupe :

Les prélèvements ont été fixés dans du formol à 37%, tamponné à la neutralité, Déshydratation du tissu pendant 22 heures ou plus dans des bains d'alcool 70% ,90% et 100% ; de l'acétone et de xylène et inclus en paraffine chauffée pendant 3 heures **figure 21** .

L'enrobage des tissus dans la station de paraffine, des blocs de paraffine **figure22** .

Coupes des tissu de chaque tumeur au microtome de 3 microns d'épaisseur (le ruban de paraffine) sont réalisées **figure24** puis étalées sur des lames silanisées, les lames sont alors déposées dans une plaque chauffante à température 45°C pendant 15 min **figure 25** , après passées dans une étuve à 70°C pendant 20 min.

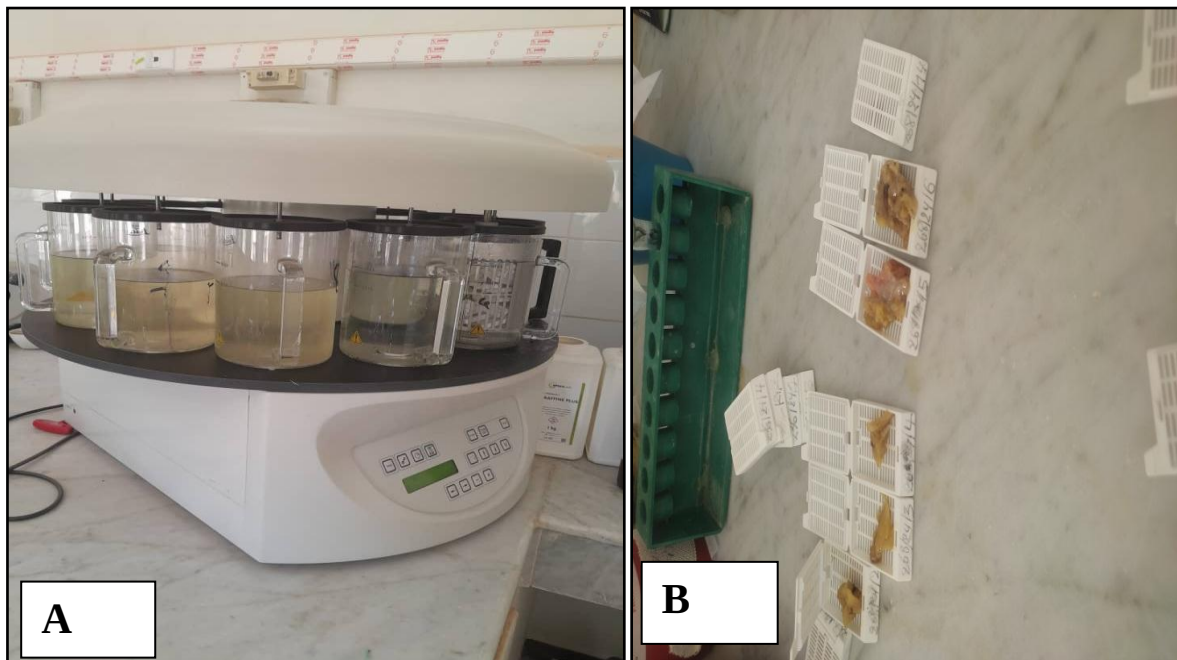


Figure 21: A : Automate de déshydratation / B : Les cassettes des fragments



Figure 22: Station de paraffine pour l'enrobage des tissus en blocs

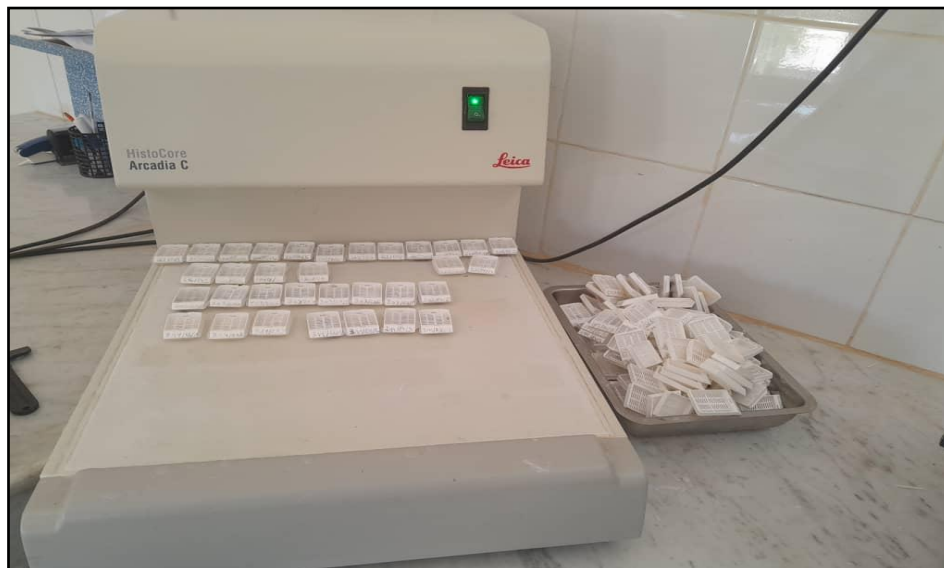


Figure 23 : Congélateur pour démouler les pièces enrobées et l'obtention de bloc



Figure 24 : Microtome pour la coupe du bloc (le ruban)

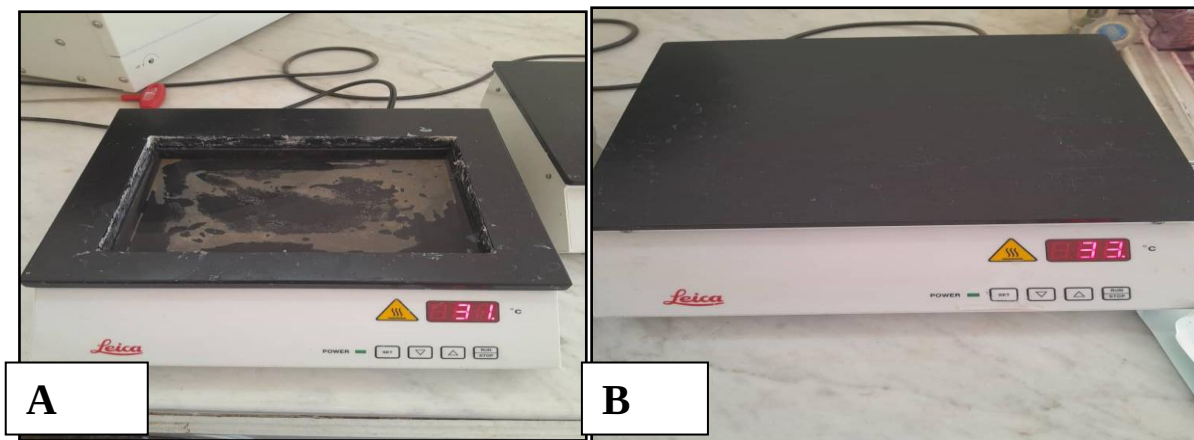


Figure25 : A : Bain marie pour l'étalement du ruban de paraffine et **B :** La plaque chauffante pour déparaffinage des lames de ruban

IV-2-4- Coloration à l'Héματοxyline-Eosine :

Pour chaque prélèvement, une des coupes a été colorée à l'Héματοxyline-Eosine afin d'établir le type histologique exact de la tumeur sur les critères histologiques standards **figure26**.

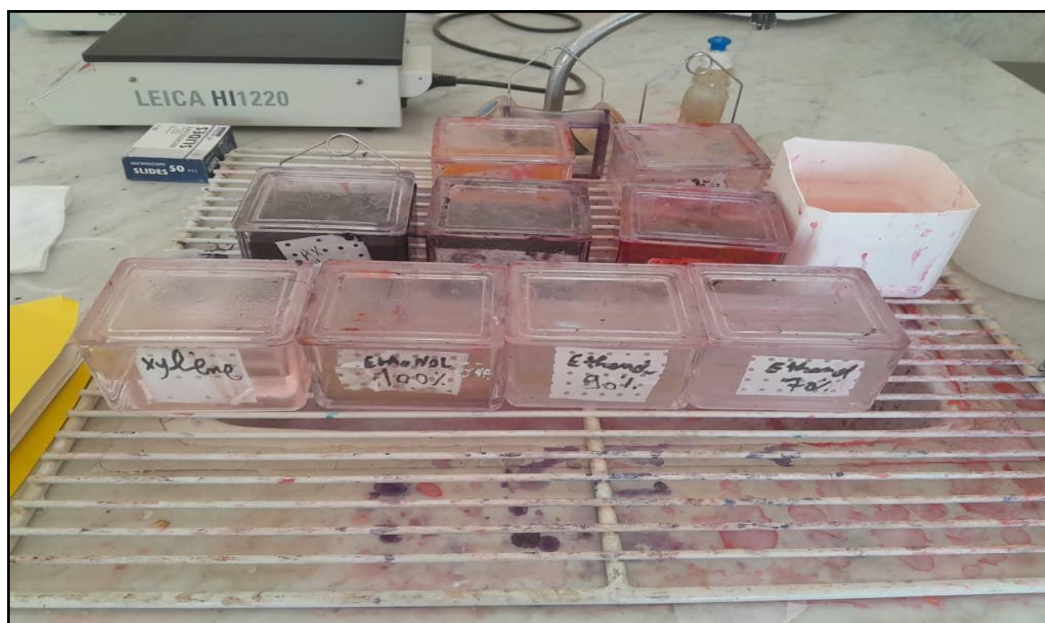


Figure 26 : Les bains de coloration HE des lames



Figure 27: Le montage des lames avec l'Eukkit et les lamelles

IV-2-5- Protocole de l'immunohistochimie :

L'immunohistochimie est une technique utilisée pour visualiser les marqueurs moléculaires spécifiques dans différents types de tumeurs.

Elle consiste à rechercher l'expression tumorale des récepteurs hormonaux (RH) à l'œstrogène et à la progestérone.

Cette technique passe par plusieurs étapes :

IV-2-5-1-Préparation des coupes :

Après inclusion en paraffine, les blocs reçus sont coupés en minces rubans à l'aide de microtome réglé à 4 μ m et seront ensuite étalés sur des lames sélanisées (des lames permettant l'adhésion des fragments), puis dans l'étuve à 60°C pendant une nuit.

IV-2-5-2-Protocol de la technique :

Déparaffiner et réhydrater les lames dans une batterie qui contient :

- 3 xylènes
- 3 alcools
- 2 eaux distillées

Incuber les lames dans le bain marie à 98°C où se trouvent des solutions de démasquage pendant 40 minutes dont le but est de démasquer l'antigène en rompant les liaisons covalentes inter et intra moléculaires causées par la fixation au formol.

- Solution bleu (PH=09)
- Solution rose (PH=05)

Après 20 minutes de refroidissement, on retire les lames et on les lave par solution TBS.

Dans une chambre humide de la haute et à une durée de 5 minutes les lames sont placées en présence de la peroxydase block qui a un rôle de bloquer les peroxydases endogène.

Les lames sont lavées à l'eau distillée puis incubées avec l'anticorps primaire (anticorps dilué : anti HER2, anti RE, anti RP) 30 minutes avant le 2ème rinçage.

L'utilisation d'un deuxième anticorps (HRP) pour une durée de 30 minutes.

La dernière étape de révélation est faite par l'incubation avec le DAB pendant 10 minutes. Rincer à l'eau distillée.

Colorer les lames à l'hématoxyline.

A la suite de rinçage du contre coloration, on passe à la déshydratation dans l'alcool.

Laisser les lames séché à l'aire libre.

Pour la conservation du tissu il faut faire le montage avec l'Eukitt et monter les lames pour l'observation.

IV-3-Score des résultats de l'IHC :

- Le statut positif pour les récepteurs d'œstrogène ER **figure 30,31** et les récepteurs de progestérone PR est défini pour une coloration nucléaire dans au moins 10% des cellules tumorales invasives **figure 32**.

La coloration membranaire par l'HER2 a été défini par quatre niveaux, selon les instructions du fabricant (0, 1, 2 et 3). Le statut positif de l'HER2 a été défini comme un score 3 dans l'IHC **figure 28**.

Les tumeurs ayant un score 1 ou 2 doivent être confirmées par la technique d'hybridation par chromogène in situ (CISH).

- Pour Ki67 : Les tumeurs ont été classées comme positives lorsque plus de 5% des cellules tumorales ont exprimé des quantités détectables de Ki67 **figure 33**. En outre, les tumeurs ont été classées comme ayant un score élevé si au moins 14% de leurs cellules expriment le Ki67 par MIB1 immunocoloration. Cette valeur a été choisie car elle a sélectionné le quadrille le plus élevé des valeurs Ki67, alors que les tumeurs avec 5 à 19% de leurs cellules exprimant l'immunocoloration Ki67 ont été classées comme ayant un faible score.

IV-4- Analyse des sous-types moléculaires du cancer du sein :

Les patients ont été répartis en quatre groupes selon leur statut HR et HER2: HR + / HER2-, HR + / HER2 +, HR- / HER2 + et HR- / HER2-.

Pour notre étude, nous utilisons également le marqueur de prolifération Ki67, qui est un bon marqueur de substitution pour discriminer les sous-types intrinsèques Luminal A et Luminal B ; Et c'est ce que nous essayons de le démontrer dans notre étude.

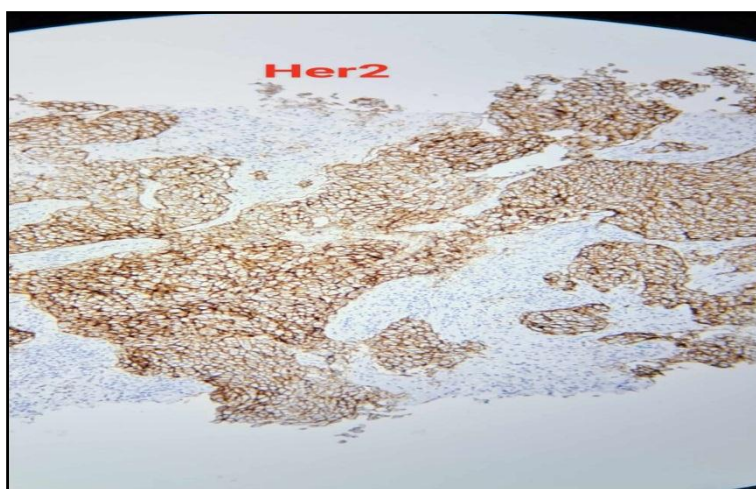


Figure 28 : Marquage cytoplasmique fort et complet de plus de 10% des cellules de la surexpression du gène Her2 (X40)

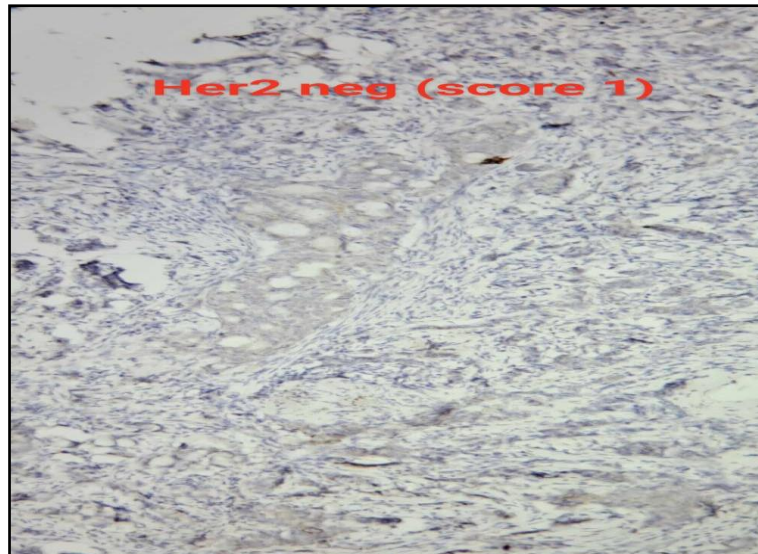


Figure 29 : L'absence du marquage du gène Her2 (X40)

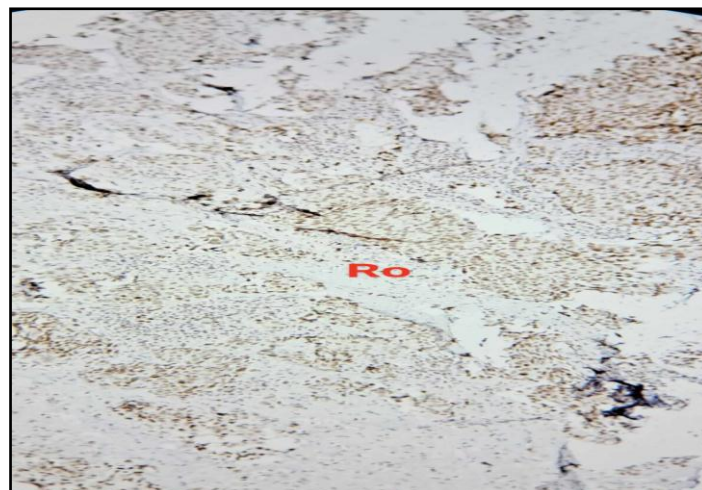


Figure 30: Absence de marquage- expression nucléaire de récepteur d'œstrogène (X40)

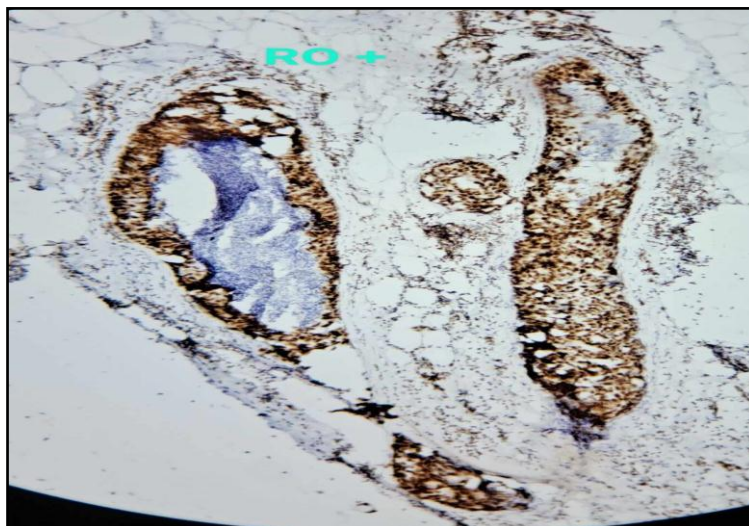


Figure 31: Marquage fort expression nucléaire de récepteur d'œstrogène (X10)

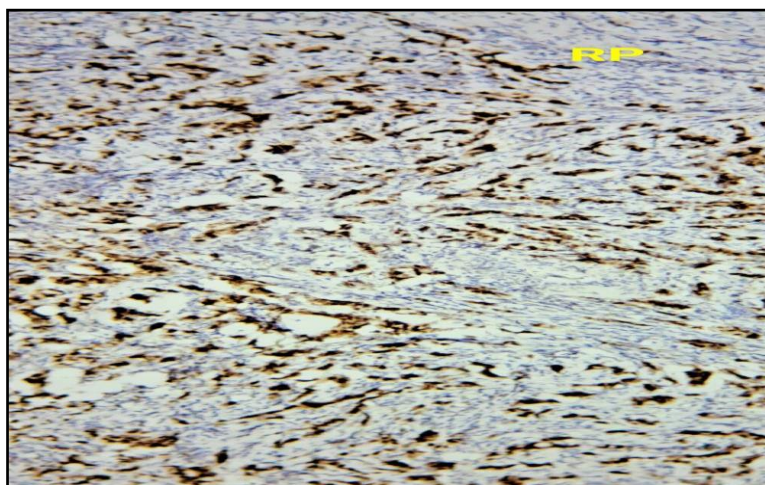


Figure 32: Expression nucléaire de progestérone (X40)

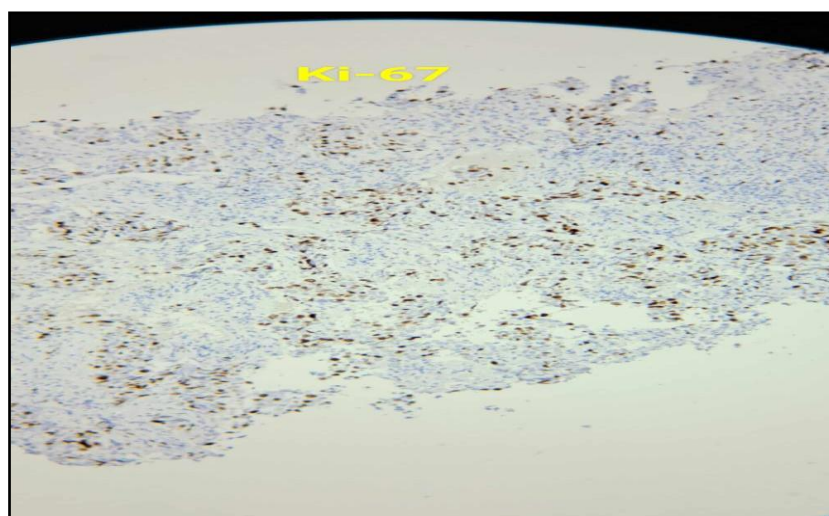


Figure 33 : Marquage membranaire de l'index de prolifération KI-67 (X40)

Chapitre IV :

Résultats et Discussion

RESULTATS ET DISCUSSION :

1- L'âge :

Notre étude a révélé que les carcinomes mammaire sont plus fréquent chez les femmes de tranche d'âge inférieure à 50 ans soit 60% et de tranche d'âge supérieure à 50ans soit 40% **Tableau 5**.

Le cancer du sein touche la tranche d'âge inférieure à 50 ans relativement jeunes, Ces résultat son similaires à ceux retrouvés à l'étude tunisienne du Nadjat Mahjoub qui a montré que l'âge moyen se situe à l'intervalle de 51 ans(210). Ceci a été confirmé dans notre étude dont 60% des patientes avaient moins de 50 ans, dans la **figure34**.

Tableau 5 : Répartition des patientes selon l'âge

[2021-2023] / Age Total = 154	
<50ans	60%
>=50ans	40%

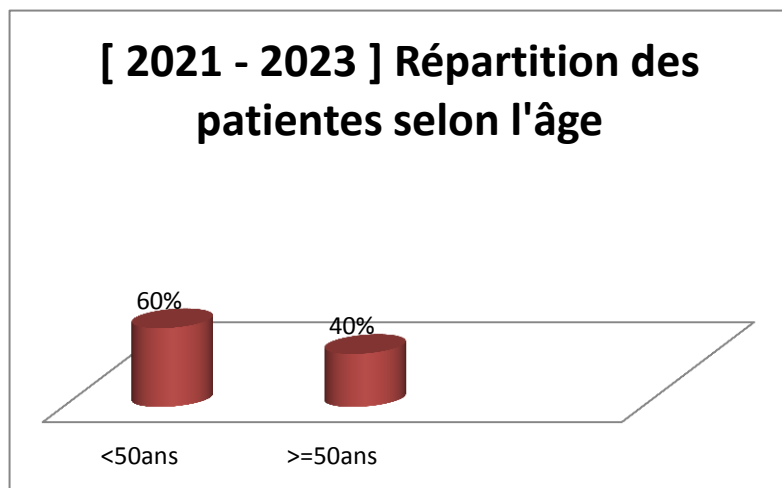


Figure 34 : Répartition des patientes selon l'âge.

2-Le type histologique :

Nous rapportons une prédominance du carcinome canalaire infiltrant (CCI) avec 44% des cas suivi du carcinome lobulaire infiltrant avec 14% cas, les autres types des carcinomes représentent 38% des cas, le carcinome mixte est de l'ordre de 2% des cas **Tableau 6**.

Ceci concorde avec les données de l'étude Nigérienne de Zaki et al, 2013 qui a démontré que le carcinome infiltrant de types non spécifique (carcinome canalaire infiltrant) était la forme histologique la plus représentative de l'ensemble des cas et concorde aussi avec les différentes études (211,212,213,214)

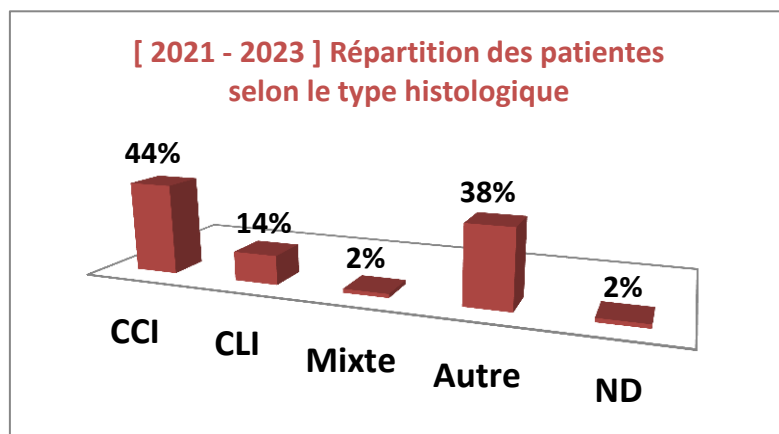
78% des tumeurs étaient un CCI ce qui est comparable aux données de la littérature puisqu'il s'agit du type histologique le plus fréquent qu'on retrouve dans environ 75% des cancers du sein totaux dans la **figure 35**.

Tableau 6: Répartition des patientes selon le type histologique

[2021-2023] / Type histologique
Total = 154

CCI	68
CLI	22
Mixte	3
Autre	58
ND	3

CCI	44%
CLI	14%
Mixte	2%
Autre	38%
ND	2%

**Figure 35 :** Répartition des patientes selon le type histologique.

3- Grade SBR :

Le grade le plus fréquent dans notre population d'étude était le grade II (79% des patientes) ; suivi du grade III (18%) ; en dernier le grade I avec un pourcentage de l'ordre de 4% des cas **Tableau 7**.

Ces résultats sont similaires à l'analyse de de GUEDOUAR et ses collaborateurs (2014) qui ont trouvé 65,41 % de tumeurs de grade SBR II, 24,58 % de grade SBR III et 10 % de grade SBR I. Et concorde aussi avec des résultats d'une étude Marocaine dont 93% des tumeurs sont classées Grade II ou III (selon Ellis et Elston), 7% seulement ont un Grade I qui est de meilleur pronostic à Oujda (215) et à Fès (216).

Aussi les résultats de l'étude de Neffaf Radia et Keniouche et Nedjma Bougherara oumaïma montre que 53,12% des cas sont de grade SBR 2, et 42,71% sont de grade 3.

Plusieurs d’autres études montrent que le risque métastatique et la survie sont fortement corrélés au grade, ainsi le grade de SBR 3 est de mauvais pronostic par rapport au grade 1 et 2 ce qui montre l’agressivité de la tumeur chez plusieurs patientes dans la **figure 36**.

Tableau 7: Répartition des patientes selon le grade SBR

[2021-2023] / Grade SBR
Total = 154

SBR I	6
SBR II	121
SBR III	27

SBR I	4%
SBR II	79%
SBR III	18%

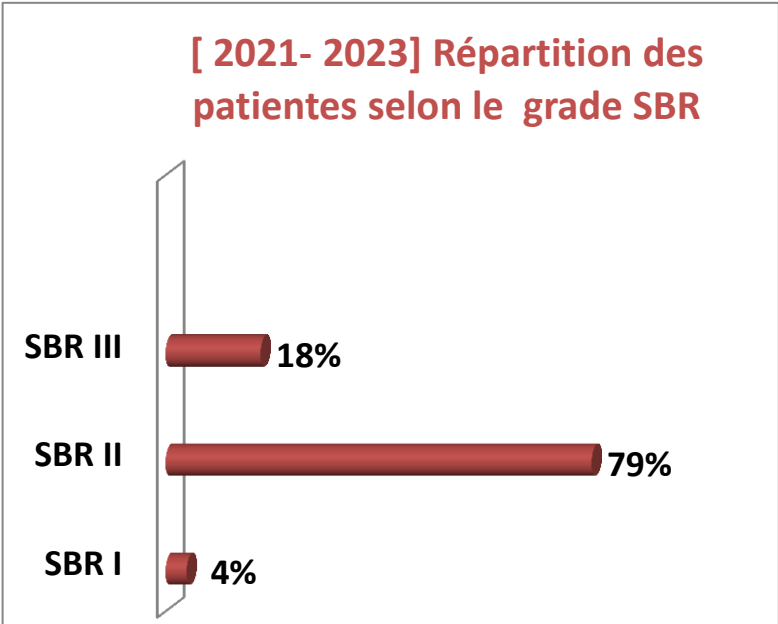


Figure 36 : Répartition des patientes selon le grade SBR

4- La classification TNM :

Le profil de la taille tumorale se caractérisait par une prédominance de T2 à 42% soit 65 des cas, suivi par T1 à 25 soit 16%, T3 avec un pourcentage de 13% et puis T4 à 6% de la totalité des tumeurs où la taille était connue **Tableau 8**.

Dans cette étude, on a noté un pourcentage de 22% soit 34 cas de tumeurs avec une taille non déterminée.

Nos résultats se trouvent similaires avec les résultats de l’étude de Tabar et al (217) qui a montré que le taux de survie à 10 ans variait en fonction de la taille tumorale, il était de 65 et de 50% pour des tumeurs T2 et T3.

La rechute métastatique dans les différents groupes moléculaires ne peut être évaluée que si on connaît la durée de sa survenue, ce qui est très rare puisque plus de 42% des patientes de la région de Tissemsilt consultent avec une taille tumorale médiane (supérieure à 2 cm) associée à un envahissement ganglionnaire et parfois à des métastases à distance ce qui témoignent d'un stade avancé des tumeurs dans la **figure 37**..

Tableau 8: Répartition des patientes selon la classification TNM

[2021-2023] / Classification TNM

Total = 154

T1	25
T2	65
T3	20
T4	10
ND	34

T1	16%
T2	42%
T3	13%
T4	6%
ND	22%

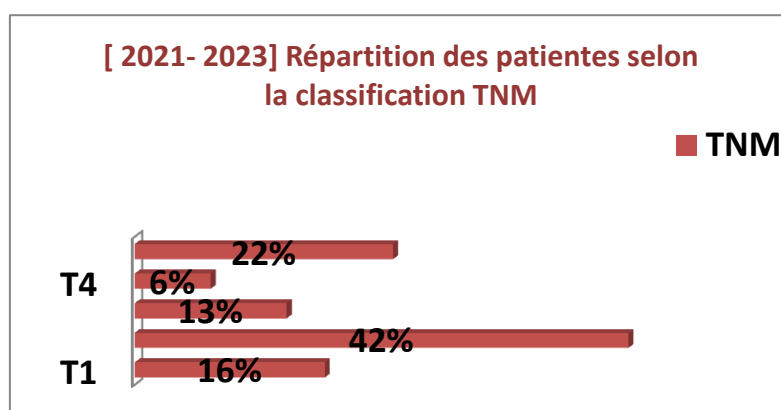


Figure 37: Répartition des patientes selon la Classification TNM

5- Le statut RE:

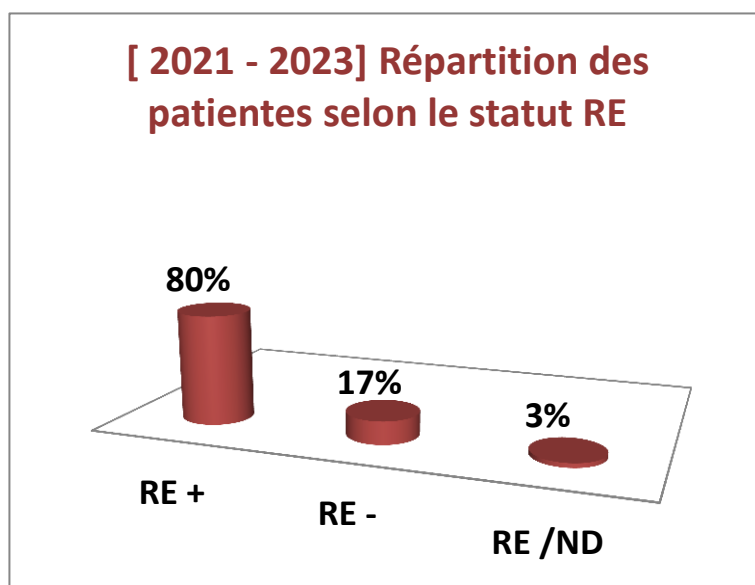
Nos résultats de l'étude immunohistochimique ont montré que le cancer de sein a un taux de positivité élevé pour le récepteur hormonal RE à savoir 123 des cas soit (80%) et 26 des cas soit 17% avec de récepteur d'œstrogène négatif **Tableau 9**.

Ces résultats concordent avec les résultats de l'étude de L'étude de Mouna KICH les récepteurs à l'Estrogène étaient positifs dans 1535 des cas, soit 75,25% de la totalité à Fès (**218**) et 79% chez la population d'origine Marocaine habitant en Belgique (**219**). Ces résultats se trouvent similaires aussi avec les données de la littérature qui décrivent des pourcentages varient entre 83,8% aux Etats-Unis et 65% en Egypte(**220**) dans la **figure38**.

Tableau 9: Répartition des patientes selon le statut RE

RE +	123
RE -	26
RE /ND	5

RE +	80%
RE -	17%
RE /ND	3%

**Figure 38:** Répartition des patientes selon le statut RE

6- Le statut RP:

Selon nos résultats de l'étude immunohistochimique, le cancer de sein a un taux de positivité élevé pour le récepteur hormonal RP à savoir 122 des cas soit (79%) et 28 cas soit 18% avec de récepteur de progestérone négatif **Tableau 10**.

Ces résultats concordent avec les résultats de l'étude de cut-off point de 1% qui ont montré un pourcentage de positivité de 67,1% à Fès (**218**) et 79% chez la population d'origine Marocaine habitant en Belgique(**219**) . Aussi dans l'étude de Mouna KICH les récepteurs de la Progestérone étaient positifs dans 1308 des cas, soit 64,12% de la totalité

Ces résultats se trouvent similaires aussi avec l'étude rétrospective du profilimmuno- histo-chimique et généalogique du cancer du sein familial dont l'étude des récepteurs hormonaux, réalisée à l'aide d'anticorps spécifiques a montré que les récepteurs progestéroniques RP+ sont retrouvés dans 68.75 % des cas et les RP- dans 31.25 % des cas dans la **figure 39**.

Tableau 10:Répartition des patientes selon le statut RP

[2021-2023] / Age
Total = 154

RP +	122
RP -	28
RP /ND	4

RP +	79%
RP -	18%
RP /ND	3%

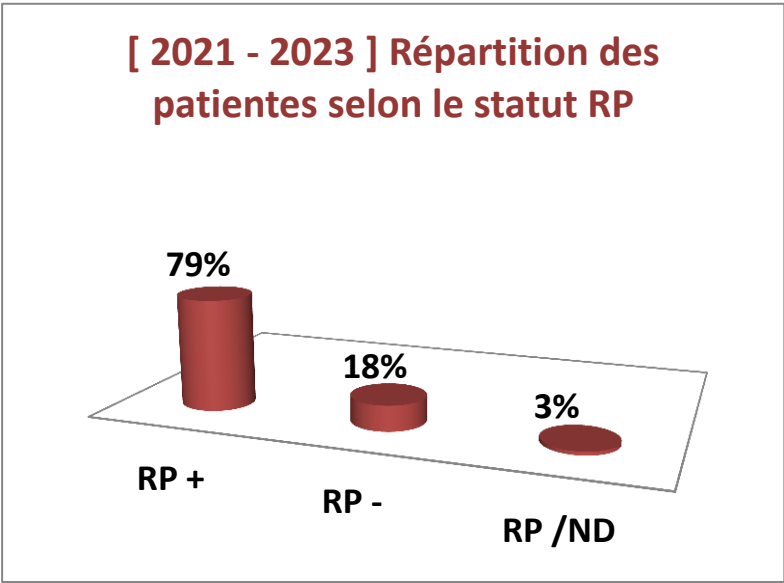


Figure 39 : Répartition des patientes selon le statut RP

7-Le statut HER2:

Dans notre étude, un taux élevé d’ Her2 négatif dans le cancer du sein soit (63%) a marqué notre population alors que le taux d’Her2+ était faible soit (23%) **Tableau 11**, ce qui concorde avec les résultats du CHU Mohammed VI de Marrakech (221) ; les études menées dans cette région du Maroc ont montré que 2% des tumeurs étaient Her2+.

Aussi ce concorde avec les résultats des études de Mémoire de Neffaf Radia et Keniouche Nedjma et Bougherara oumaïma (222); où Les récepteurs HER2 étaient négatifs dans 58,33% des cas de patientes avec ATCD et dans 73,08% des cas de patientes sans ATCD surtout dans les CCI. Alors les patientes de Her2- et RE- et RP- de (10%) ont un mauvais pronostic dans la **figure 40**.

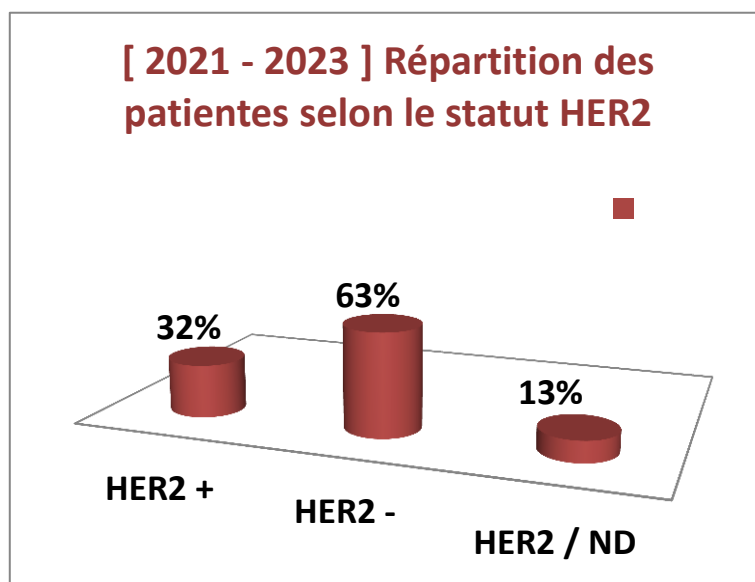
Tableau 11: Répartition des patientes selon le statut HER2

[2021-2023] / Age

Total = 154

HER2 +	50
HER2 -	97
HER2 / ND	7

HER2 +	32%
HER2 -	63%
HER2 / ND	13%

**Figure 40 :** Répartition des patientes selon le statut HER2.

8- Classifications moléculaire:

Les sous types moléculaires: sont définis de la façon suivante :

- Luminal A (ER+ et/ou PR+, HER2- et Ki-67 < 14);
- Luminal B (ER+ et / ou PR+, HER2- et Ki-67 > 14 ou ER+ et / ou PR+, HER2+);
- HER2 Positive (ER-, PR-, HER2+);
- Le triple négatif ou basale like (ER-, PR-, HER2-);
- Le non classé (absence de la surexpression de l'un des trois molécules).

Nous avons recueillie 154 cas dans notre étude immunohistochimique réalisée au laboratoire d'anatomo-pathologie .Les résultats obtenus comme suit **Tableau 12** :

86 cas luminal B (56%)

44 cas luminal A (29%)

16 cas triples négatifs (10%)

4 cas de phénotype moléculaire HER2 + (3%)

Dans notre étude la classification génotypique montre que le cancer du sein luminal B a une prédominance par rapport aux autres types des cancers du sein.

Ces résultats concordent avec l'étude de El Fatemi et Al (218.) et l'étude Belge par Preat et Al (219) qui ciblent la femme Marocaine, ont décrit une prédominance du sous-type moléculaire Luminal B,

- Ces résultats sont en corrélation aussi avec l'étude du (Nadjat Mahjoub et al, 2016) qui a montré la prédominance du groupe luminal B (210), suivi par le cancer du sein luminal A de nombre 44 soit (29%).

La recherche de l'expression des récepteurs hormonaux est d'une importance majeure.

La présence ou l'absence de ces récepteurs a une grande implication dans le pronostic et la prise en charge des tumeurs mammaires infiltrantes .

Un pronostic favorable est souvent associé avec les tumeurs qui expriment le plus les récepteurs hormonaux. Ces tumeurs répondent bien à l'hormonothérapie.

Les récepteurs hormonaux doivent être recherchés systématiquement devant chaque carcinome mammaire infiltrant. Plusieurs études ont montré que les tumeurs avec des récepteurs hormonaux positifs traités par Tamoxifène ont un risque de récurrence et mortalité plus faible(223) dans la **figure41**.

Tableau 12: Classification génomiques des patientes

[2021-2023] / Age	
Total = 154	
Triple neg	16
HER 2 +	4
Luminal A	44
Luminal B	86
ND	4

Triple neg	10%
HER 2 +	3%
Luminal A	29%
Luminal B	56%
ND	3%

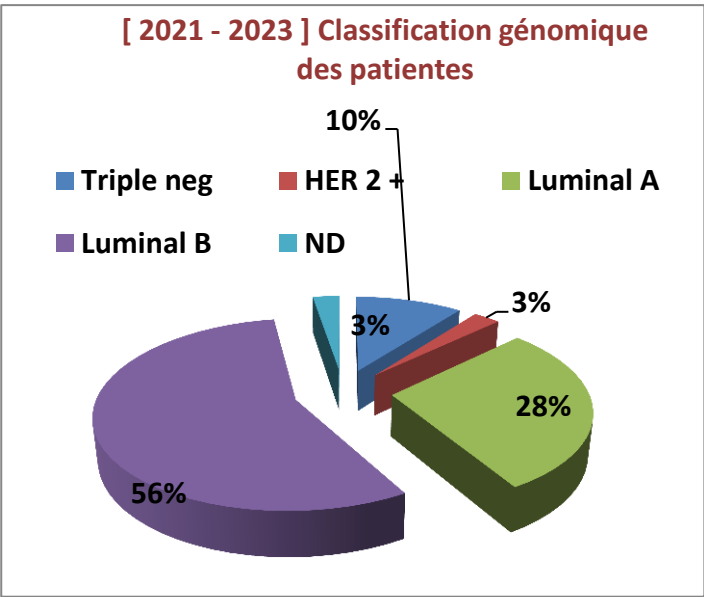


Figure 41 : Classification génomique des patientes

9- Le profil prolifératif (Ki67):

Le seuil de positivité en IHC choisi pour ce biomarqueur dans notre étude par la société Cepheid est de 20%. Avec ce seuil nous avons eu 101 soit 65.58% des cas de Ki-67 positifs; 47 soit 30% des cas de Ki-67 négatifs, et 6 cas dont le taux du ki-67 n’était pas déterminé soit 3.89% **Tableau 13**. Ces résultats concordent avec l’étude de classification moléculaire du cancer du sein, expérience du service d’Anatomie Pathologique du CHU Mohammed VI de Marrakech. (221).

Leurs étude, s’est basé sur les recommandations de 14% et ils ont trouvé que 71,50% des cancers avaient un indice prolifératif Ki67 qui dépassait les 14%.

Notre pourcentage de 65,58% est aussi comparable et similaire à l’étude de Fès (218) qui a trouvé que 75% de l’échantillon avait un Ki67 >14% dans la **figure 42**.

Tableau 13: La répartition des patientes selon le profil de prolifération Ki-67

Ki-67 +	65.58%	Ki-67 +	101
Ki-67 -	30%	Ki-67 -	47
ND	3.89%	ND	6

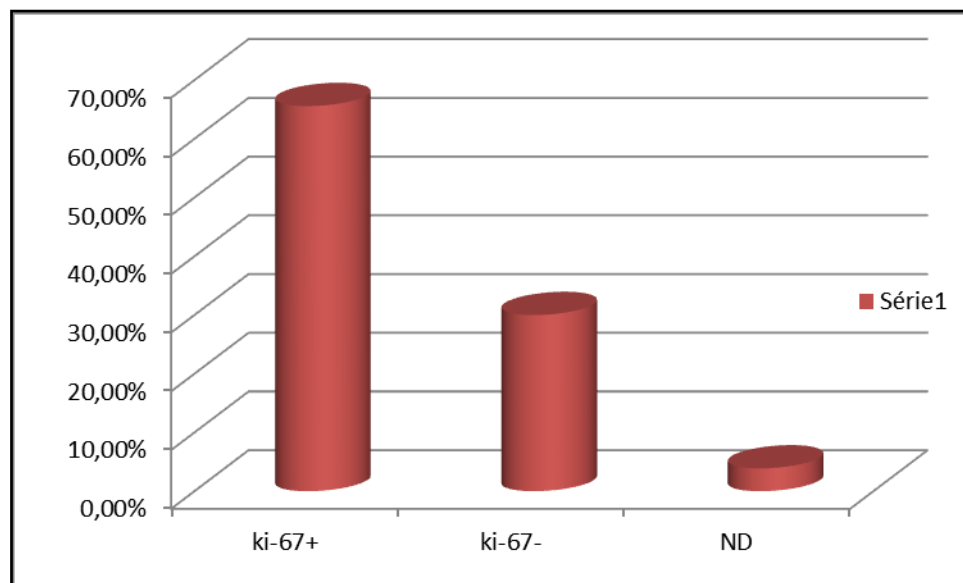


Figure 42 : La répartition des patientes selon le profil de prolifération Ki-67

Conclusion & perspectives:

Les particularités épidémiologiques, cliniques et histopronostiques montre que le cancer du sein représente un problème de santé publique dans la population Algérienne de la wilaya de Tissemsilt. Par rapport à l'effectif collecté, les résultats obtenus ont révélé que le sous type luminal B est le plus fréquent et que chaque patiente atteinte du cancer du sein subit un traitement précis et différent selon le stade, le type histologique, et le grade des tumeurs malignes.

Pour cela, nous nous sommes fixé comme objectif d'analyser les paramètres histologiques, immunohistochimiques et pronostiques des 154 patientes au niveaux du service d'oncologie et le service d'anatomo-pathologie de l'EPH de Tissemsilt. Les principaux résultats ressortant de cette étude nous a permet de confirmer que la tranche d'âge la plus touchée était de moins de 50 ans, entre 30 à 40 ans, le type histologique le plus observé est le carcinome canalaire infiltrant avec un pourcentage de 44%, le grade histopronostique SBR : grade II est majoritaire avec 79% et l'analyse du profil d'expression montre que 79 % des patientes étaient RP+ ; 80% RE +; 63% HER2- et 65.58% ki67+.

La détermination des groupes moléculaires est actuellement indispensable pour une meilleure stratégie thérapeutique des patientes selon le profil génique ou protéique des tumeurs.

L'IHC peut servir de surrogate au microarray pour définir les sous types moléculaires. Le groupe luminal B est différent du groupe luminal A et de pronostic péjoratif vis-à-vis du groupe Her2, il serait donc intéressant d'étudier l'expression génique des différents sous-groupes moléculaires.

Par ailleurs, le groupe des triples négatifs est d'agressivité significativement élevée par rapport aux autres groupes moléculaires. Dans cette étude, il faudrait prendre également en considération la taille tumorale, l'âge, le grade histologique et le profil moléculaire puisqu'ils concordent avec les facteurs pronostiques de rechute locorégionale après traitement chirurgical.

Comme perspectives, il serait intéressant de penser à quelques recommandations que nous estimons nécessaires pour améliorer le pronostic du cancer du sein dans notre pays, spécialement dans notre région:

- * Etablir un diagnostic à un stade précoce pour la détection précoce du cancer et pour effectuer un traitement personnalisé.
- * Faire régulièrement des contrôles et des tests d dépistage.
- * Organiser des journées de formation médicale périodiques à l'intention des médecins, afin de sensibiliser ces derniers par rapport aux signes cliniques d'alarme qui pourraient être détectés chez leurs patients en consultation, et qui doivent faire évoquer le diagnostic du cancer du sein.
- * Organiser des journées de formation et de sensibilisation sur la prévention et l'apprentissage des techniques de l'auto-examen des seins chez la femme.
- * Rester actif et pratiquer des activités régulières avec adoption d'un régime alimentaire sain.
- * Il serait intéressant d'effectuer une étude sur un échantillonnage plus élargi pour pouvoir obtenir des résultats plus précis, notamment eu ce qui concerne la gradation du marquage immun histo chimique des RE, car elle a une signification pour le pronostic de la réponse à l'hormonothérapie plus l'intensité du marquage est importante plus le pronostic est meilleur.

Un objectif complémentaire, encore peu approfondi, est de trouver un sens biologique aux signatures pronostiques afin de révéler les différentes voies moléculaires à cibler par de nouvelles thérapies. Parmi toutes les signatures publiées, celle qui est associée à la prolifération cellulaire est probablement le dénominateur commun le plus fréquemment retrouvé.

Les puces à ADN marquent certainement un tournant dans l'approche moléculaire du cancer du sein, offrant un outil sans précédent pour disséquer la complexité moléculaire des tumeurs, et probablement améliorer la prise en charge des patientes.

Les tumeurs de type « luminal A » et « luminal B » bénéficient d'un traitement spécifique, l'hormonothérapie. Si les cancers du sein de type luminal A y répondent bien, les tumeurs de type luminal B y sont moins sensibles et leur pronostic est plus défavorable. C'est pourquoi la recherche reste toujours en cours afin de mieux comprendre les mécanismes responsables de la résistance au traitement par hormonothérapie dans les cancers du sein de type luminal B.

Références bibliographiques :

- (1) Arnold M, Morgan E, Rumgay H, et al. Current and future burden of breast cancer : Global statistics for 2020 and 2040. *Breast* 2022; 66 : 15–23. [CrossRef] [PubMed] [Google Scholar]
- (2) Guiu S, Michiels S, Andre F, *et al.* Molecular subclasses of breast cancer : how do we define them? The IMPAKT 2012 Working Group Statement. *Ann Oncol* 2012 ; 23 : 2997–3006. [CrossRef] [PubMed] [Google Scholar]
- (3) Rivas EI, Linares J, Zwick M, et al. Targeted immunotherapy against distinct cancer-associated fibroblasts overcomes treatment resistance in refractory HER2+ breast tumors. *Nat Commun* 2022; 13 : 5310. [CrossRef] [PubMed] [Google Scholar]
- (4) Valabrega G, Montemurro F, Aglietta M. Trastuzumab : mechanism of action, resistance and future perspectives in HER2-overexpressing breast cancer. *Ann Oncol* 2007 ; 18 : 977–984. [CrossRef] [PubMed] [Google Scholar]
- (5) Kunte S, Abraham J, Montero AJ. Novel HER2-targeted therapies for HER2-positive metastatic breast cancer. *Cancer* 2020; 126 : 4278–88. [CrossRef] [PubMed] [Google Scholar]
- (6) Hyuna Sung, Jacques Ferlay, Rebecca L, Siegel, Mathieu Laversanne, Isabelle Soerjomataram et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *77*(1): 209-219.
- (7) Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, Jager J et al. Wholebreast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(1):47–56
- (8) WHO Classification of Tumours Editorial Board. Breast tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 2) :6-10. <https://publications.iarc.fr/581>.
- (9) Wirapati P, Sotiriou C, Kunkel S, Farmer P, Pradervand S, Haibe-Kains B. Meta-analysis of gene-expression profiles in breast cancer: toward a unified understanding of breast cancer sub-typing and prognosis signatures. *Breast Cancer Research.* 2008;10(4): 65.
- (10) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence. and 15-years survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* (London, England). 1984;365(9472):1687–717
- (11) Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001(11);98(19):10869–74
- (12) Moldovan L, Mitroi A, Petrescu CM, Aschie M, Classification of breast carcinomas according to gene expression profiles. *Journal of Medicine and Life.* 2013;6(1):14–7.
- (13) Hu Z, Fan C, Oh DS, Marron JS, He X, Qaqish BF. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics.* 2006;27 (4):96.
- (14) Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K. Race, Breast Cancer Subtypes, and Survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA: The Journal of the American Medical Association.* 2006;295(21); (7):2492.
- (15) Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J. Ki67 Index, HER2 Status, and Prognosis of Patients With Luminal B Breast Cancer. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 2009 (5) 20;101(10):736–50.
- (16) Bhargava R, Striebel J, Beriwal S, Flickinger JC, Onisko A, Ahrendt G. Prevalence, morphologic features and proliferation indices of breast carcinoma molecular classes using immunohistochemical surrogate markers. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology* 2009;2(5):444–55.
- (17) Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 363(20):1938–48.
- (18) Kamina P. : Anatomie gynécologique et obstétricale. Paris; Maloine; 1984; P459; 469; 471-476; 513.
- (19) patrick J. Lunch.
- (20) Thèse de Médecine 2020-2021 Salifou SYLLA .
- (21) Runbin P, Hansen JT. *TNM Staging Atlas with Oncoanatomy*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2012 ☺.

- (22) docteur henri clavé.
- (23) Kadouri L, Bercovich D, Elimelech A, Lerer I, Sagi M, Glusman G, Shochat C, Korem S, Hamburger T, Nissa Abu-Halaf N, Badriyah M, Abeliovich D. A novel BRCA-1 mutation in ArabkindredfromeastJerusalemwithbreast and ovarian cancer. *Cancer*. 2007;18:7-14.
- (24) Weitzel J, Lagos V, Cullinane C, Gambol P, Culver J, Blazer K, Palomares M, Lowstuter K. Limited family structure and BRCA gene mutation status in single cases of breast. *Cancer*. 2007;20:2587-95)
- 25 WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Breasttumours*. Lyon (France): International Agency for Pesearch on Cancer; 2019.(WHO classification of tumoursseries, 5th ed.; vol. 2) :6-10. <https://publications.iarc.fr/581.>)
- (26) International Agency for Reseach on Cancer. *Cancer today* [Internet]. [cité 20 août 2022]. Disponible sur : <http://gco.iarc.fr/today/home>
- (27) 1Hyuna Sung. Jacques Ferlay, Rebecca L, Siegel, Mathieu Laversanne, Isabelle Soerjomataram et al. *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. 77(1): 209-219.
- (28) Gaétan MG. Les néoplasies mammaires non invasives et invasives (le rôle du pathologiste) VII journées franco-africaines de pathologie. 1997, Niamey 11 au 13 février 2003
- (29) Registre des cancers du Mali : Edition 2020 ; p 11 (7-9).
- (30) Oukoumba-ve-mytilou AC. Problématique de l’accessibilité à la prise en charge médicale du cancer de l’adulte au mali, thèse de médecine, Bamako ; 2010, N°70
- (31) Fournier-Bidoz N, Kirova YM, Campana F, Dendale R, Fourquet A. Simplified fieldinfield technique for a large-scale implementation in breast radiation treatment. *Med Dosim*. 2012 ; 37 (2) :131-7.
- (32) Giraud P, Djadi-Prat J, Morvan E, Morelle M, Remmonay R, Pourel N et al. Intérêts dosimétriques et cliniques de la radiothérapie asservie à la respiration des cancers du poumon et du sein : résultats du Stic 2003. *Cancer/Radiothérapie*. 2012 juill;16(4) : 272-81.
- (33) Binder-Foucard F et al., 2013.
- (34) CowpliBony A et al. 2016.
- (35) The Calman-Hine report. A personnal UK policy on cancer services : *Lancet Oncol* 2007 ; (4) : 336-346)
- (36) Cardis E, Hatch M. The Chernobyl accident--an epidemiological perspective. *Clin Oncol R CollRadiol G B*. 2011 ; 23(4) : 251–60.
- (37) Registre des cancers du Mali : Edition 2020 ; p 11 (7-9).
- (38) OMS. *Classification of Tumours of the Breast*, 4th edition. IARC, Lyon, 2012 Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ (eds.). *WHO Classification of Tumours of the Breast*, 4th ed. IARC, Lyon, 2012. 8-10 p.
- (39) Tsang JYS, Tse GM. Molecular Classification of Breast Cancer. *Adv Anat Pathol*. janv 2020;27(1):27–35.
- (40) Weigelt B, Geyer FC, Reis-Filho JS. Histological types of breast cancer: How special are they ? *Mol Oncol*. juin 2010;4(3):192 208.
- (41) Li CI, Anderson BO, Daling JR, Moe RE. Trends in Incidence Rates of Invasive Lobular and Ductal Breast Carcinoma. *JAMA*. 19 mars 2003;289(11):1421 4.
- (42) INCa. *Prise en charge du carcinome canalaire in situ : Questions d’actualité*, [Internet]. [cité 22 août 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-etpublications/Catalogue-des-publications/Prise-en-charge-du-carcinome-canalaire-in-situQuestions-d-actualite-Rapport-integral>.
- (43) Cutuli B. [Ductal carcinoma in situ in 2019: Diagnosis, treatment, prognosis]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. oct 2019;48(10):1112 22.

- (44) Erbas B, Provenzano E, Armes J, Gertig D. The natural history of ductal carcinoma in situ of the breast: a review. *Breast Cancer Res Treat.* mai 2006;97(2):135-44.
- (45) - <https://www.mypathologyreport.ca/fr/diagnosis-library/breast-ductal-carcinoma-in-situ/>
- (46) - <https://www.mypathologyreport.ca/fr/diagnosis-library/lobular-carcinoma-in-situ>
- (47) -Fichier:Breast DCIS histopathology (1).jpg
- (48) -https://fr.wikipedia.org/wiki/Carcinome_lobulaire_invasif_du_sein
- (49) -<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S127832180800108X>
- (50) info cancer
- (51) D. Geffroy. Maladie de Paget du mamelon et principaux diagnostics différentiels. *Journal de radiologie*(2011)92,889-898.
- (52) - https://www.researchgate.net/figure/Schema-representant-les-differences-entre-carcinome-in-situ-et-infiltrant-La-membrane_fig3_343961320
- (53) Lacroix-Triki M, Penault-Llorca F. Classification TNM pour le cancer du sein (8e édition). 2017;3.
- (54) Épidémiologie des cancers du sein entre 40 et 49 ans pris en charge au CHU Amiens Picardie : éléments de réponse quant à l'intérêt d'un dépistage du cancer du sein plus précoce Imane Dehman.
- (55) <https://www.gynecologie-pratique.com/>.
- (56) PROFIL EVOLUTIF DES CANCERS DU SEIN TRAITE EN RADIOTHERAPIE EN FONCTION DE L'EXPRESSION DES RECEPTEURS HORMONAUX ET DU STATUT HER2.)
- (57) ELamrani Amal, 2013.
- (58) Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology.* nov 1991;19(5):403-10.
- (59) Uray IP, Brown PH. Chemoprevention of hormone receptor-negative breast cancer: new approaches needed. *Recent Results Cancer Res Fortschritte Krebsforsch Progres Dans Rech Sur Cancer.* 2011;188:147-62.
- (60) Classification moléculaire du cancer du sein expérience du service d'Anatomie Pathologique du CHU Mohammed VI de Marrakech entre 2010 et 2022. (À propos de 2040 cas)
- (61) Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 17 août 2000;406(6797):747-52.
- (62) Tsang JYS, Tse GM. Molecular Classification of Breast Cancer. *Adv Anat Pathol.* janv 2020;27(1):27-35.
- (63) Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 8 juillet 2003;100(14):8418-23.
- (64) Cortet M, Bertaut A, Molinié F, Bara S, Beltjens F, Coutant C, et al. Trends in molecular subtypes of breast cancer: description of incidence rates between 2007 and 2012 from three French registries. *BMC Cancer.* 7 févr 2018;18:161.
- (65) OMS. Classification of Tumours of the Breast, 4th edition. IARC, Lyon, 2012
Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ (eds.). WHO Classification of Tumours of the Breast, 4th ed. IARC, Lyon, 2012. 8-10 p.
- (66) Mathieu MC. Les sous-types moléculaires des cancers du sein. *La lettre du sénologue.* Décembre 2007; 38:33-34.
- (67) Guedj M, Marisa L, de Reynies A, Orsetti B, Schiappa R, Bibeau F, et al. A refined molecular taxonomy of breast cancer. *Oncogene.* 1 mars 2012;31(9):1196-206.
- (68) Gutierrez C, Schiff R. HER 2: Biology, Detection, and Clinical Implications. *Arch Pathol Lab Med.* janv 2011;135(1):55-62.

- (69) Franchet C, Djerroudi L, Maran-Gonzalez A, Abramovici O, Antoine M, Becette V, et al. Mise à jour 2021 des recommandations du GEPFICS pour l'évaluation du statut HER2 dans les cancers infiltrants du sein en France. *Ann Pathol*. 1 nov 2021;41(6):507-20.
- (70) Lombardi A, Lazzeroni R, Bersigotti L, Vitale V, Amanti C. The Proper Ki-67 Cut-Off in Hormone Responsive Breast Cancer: A Monoinstitutional Analysis with Long-Term Follow-Up. *Breast Cancer Dove Med Press*. 2021;13:213-7.
- (71) institut national du cancer.
- (72) INCa. Panorama des cancers en France. 2022.[Internet]. [cité 1 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Panorama-des-cancers-en-France-Edition-2022>.
- (73) HAS. Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage. Mars 2014
- (74) Frikha N, Chlif M. Un aperçu des facteurs de risque du cancer du sein. *Bull Académie Natl Médecine*. 1 mai 2021;205(5):519-27.
- (75) Baldi, I., Bard, D., Barouki, R., Benhamou, S., Bénichou, J., Bernier, M. O., et al. (2008). Cancer et environnement : expertise collective (No 978-2-868-3). Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), 595-641
- (76) Centre de lutte contre le cancer Léon Bérard. Cancer du sein et facteurs de risque, Cancer Environnement [Internet]. [cité 1 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.cancerenvironnement.fr/fiches/cancers/cancer-du-sein/>.
- (77) Boyle P, Boniol M, Koechlin A, Robertson C, Valentini F, Coppens K, et al. Diabetes and breast cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 23 oct 2012;107(9):1608-17.
- (78) Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet Lond Engl*. 22 juin 1996;347(9017):1713-27.
- (79) Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 17 juillet 2002;288(3):321-33. 80-47. Clavel-Chapelon F, E3N Study Group. Cohort Profile: The French E3N Cohort Study. *Int J Epidemiol*. juin 2015;44(3):801-9. 66
- (81) A. Fournier, M. Touillaud, F. Clavel-Chapelon. Facteurs de risque de cancer du sein. 30^e Journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire (SFSPM), La Baule, 2008. Prévention du cancer du sein (mythe ou réalité ?), Nov 2008, La Baule, France. pp.80-84.
- (82) Boyle P, Boniol M, Koechlin A, Robertson C, Valentini F, Coppens K, et al. Diabetes and breast cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 23 oct 2012;107(9):1608-17.
- (83) Hamy.A.S, Eskenazy.S. Epidémiologie du cancer du sein, EMC gynécologie, Vol 7, Num 4, Octobre 2012.
- (84) Nadia Frikha, Mehdi Chlif. Un aperçu des facteurs de risque du cancer du sein. *Bull Acad Natl Med* 205 (2021) 519—527.
- (85) P. Merviel, O. Jouvance, P. Naepels. Existe-t-il encore des facteurs de risque de survenue d'un cancer du sein ? *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 39 (2011) 486—490.
- (86) Narvaiza Debora Garcia y. Navarrete. Maria Alicia H. Falzoni. Roberto. Effect of Combined Oral Contraceptives on Breast. Epithelial Proliferation in Young Women. *The Breast Journal*, Volume 14 Number 5, 2008 450—455.

- (87) V. Gabriele, J.-C. Benabu, J. Ohl, C. Akladios Youssef, C. Mathelin. Les traitements inducteurs de l'ovulation augmentent-ils le risque de cancer du sein ? Mise au point et méta-analyse. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie* xxx (2017) xxx– xxx.
- (88) Chompret A. Diagnostic génétique du cancer du sein et de l'ovaire héréditaire. *Le Sein*, 2005, t. 15, n° 1-2, pp. 76-92.
- (89) Thi Xuan Mai Tran, Soyeoun Kim, Huiyeon Song, Boyoung Park. Family history of breast cancer, mammographic breast density and breast cancer risk: Findings from a cohort study of Korean women. *The Breast* 65 (2022) 180–186.
- (90) Federica Turati, Francesca Bravi, Marta Rossi. Diabetes risk reduction diet and the risk of breast cancer. *European Journal of Cancer Prevention* 2022, Vol 31 No 4.
- (91) Sandra C Naaman, Sherry Shen, Meltem Zeytinoglu. Obesity and Breast Cancer Risk: The Oncogenic Implications of Metabolic Dysregulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Aug; 107(8): 2154–2166.
- (92) Demoor-Goldschmidt C, Supiot S, Mahé M-A. Cancers du sein après radiothérapie : facteurs de risque et proposition de définition du sein chez la jeune fille pré pubère comme organe à risque. *Cancer/Radiothérapie* 16 (2012) 140–151.
- (93) Sara P. Lester, Aparna S. Kaur, Suneela Vegunta. Association Between Lifestyle Changes, Mammographic Breast Density, and Breast Cancer. *The Oncologist*, 2022, 27, 548–554.
- (94) Beata Starek-Świechowicz · Bogusława Budziszewska · Andrzej Starek. Alcohol and breast cancer. *Pharmacological Reports* (2023) 75:69–84.
- (95) Vachan CM, Van Girls CH, Seller TA, Mammographic breast cancer risk and risk prediction? *Breast cancer res.* 2007;9(6):217.
- (96) F.T.H. Bodewes a, A.A. van Asselt a, M.D. Dorrius. Mammographic breast density and the risk of breast cancer: A systematic review and metaanalysis. *The Breast* 66 (2022) 62–68.
- (97) HAS. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé Dépistage et prévention du cancer du sein. Février 2015. [Internet]. [cité 29 août 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-04/refces_k_du_sein_vf.pdf.
- (98) Coleman C. Early Detection and Screening for Breast Cancer. *Semin Oncol Nurs.* Mai 2017;33(2):141 55.
- (99) Smith RA. IARC Handbooks of Cancer Prevention, Volume 7: Breast Cancer Screening. *Breast Cancer Res.* 2003;5(4):216 7.
- (100) INCa. Dépistage des cancers du sein : les réponses à vos questions - Dépistage du cancer du sein [Internet]. [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Depistage-du-cancer-du-sein/Les-reponses-a-vos-questions>.
- (101) Assistant Professor, Department of Radiodiagnosis, MOSC Medical College, Kolenchery, Kerala, Kurien DNA. Efficacy of Mammography in Detecting Breast Masses Using Histopathology as Gold Standard. *J Med Sci Clin Res.* 8 avril 2017;05(04):20080 4.
- (102) Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the Performance of Screening Mammography, Physical Examination, and Breast US and Evaluation of Factors that Influence Them: An Analysis of 27,825 Patient Evaluations. *Radiology.* oct 2002;225(1):165- 75.
- (103) Boyd NF, Sun L, Stone J, Fishell E, Jong RA, Chiarelli A. Mammographic Density and the Risk and Detection of Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2007;10.
- (104) HAS. Le point sur la tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein [Internet]. [cité 2 sept 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3115563/fr/le-point-sur-la-tomosynthese-dans-le-depistage-du-cancer-du-sein

- (105)** INCa. Synthèse - Femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2 / Détection précoce du cancer du sein et des annexes et stratégies de réduction du risque - Ref : RECOBRCASYNTH17 [Internet]. [cité 1 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Synthese-Femmes-porteuses-d-une-mutation-de-BRCA1-ou-BRCA2-Detection-precoce-du-cancer-du-sein-et-des-annexes-et-strategies-de-reduction-du-risque>.
- (106)** LE DIAGNOSTIC Les cancers du sein • 23 FONDATION ARC POUR LA RECHERCHE SUR LE CANCER >LES GRADES DE LA MALADIE
- (107)** Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine – version 2024)
- (108)** oncologik sein (principe de prise en charge))
- (109)** Cours commun de Résidanat Juillet 2019 Sujet 14 : Cancer du sein N° Validation : 0814201930
- (110)** Wu.Q,Ding.X, Li.J, Sun.S, Zhu.S, Chen.C et al :Surgical treatment in Paget's disease with invasive ductal carcinoma :an observational study based on SEER Published :19 April 2017,pp :1-9
- (111)** Al Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, et al. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. Proc Natl Acad Sci USA 2003 ; 100 : 3983-8.
- (112)** symmans WF peintinger F,Hatzis C ,Rajen R, Kuerer H, Valero V ,et al Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. J Clin Oncol2007 ;25 :4414-22.)
- (113)** Pero CM B ?resen Dale A-L.systems biology and Genomic breast of cancer .Sold Spring Harb.Perspect . Biol.2011. doi :10.1101/cshperspect.a003293.)
- (114)** Bertucci F, Houlgatte R, Benziane A, et al. Gene expression profiling of primary breast carcinomas using arrays of candidate genes. Hum Mol Genet 2000 ; 9 : 2981-991.
- (115)** Jenssen TK, Kuo WP, Stokke T, Hovig E. Associations between gene expressions in breast cancer and patient survival. Hum Genet 2002 ; 111 : 411-20.
- (116)** Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. Proc Natl Acad Sci USA 2003 ; 100 : 8418-23.
- (117)** Birnbaum D, Bertucci F, Ginestier C, Tagett R, et al. Basal and luminal breast cancers : basic or luminous ? Int J Oncol 2004 ; 25 : 249-58.
- (118)** Charafe-Jauffret E, Ginestier C, Monville F, et al. How to best classify breast cancer : conventional and novel classifications. Int J Oncol 2005 ; 27 : 1307-13.
- (119)** Neve RM, Chin K, Fridlyand J, et al. A collection of breast cancer cell lines for the study offunctionally distinct cancer subtypes. Cancer Cell 2006 ; 10 : 515-27.
- (120)** Charafe-Jauffret E, Ginestier C, Monville F, et al. Gene expression profiling of breast cell lines identifies potential new basal markers. Oncogene 2006 ; 25 : 2273-84.
- (121)** Bertucci F, Borie N, Ginestier C, et al. Identification and validation of an ERBB2 gene expression signature in breast cancers. Oncogene 2004 ; 23 : 2564-75.
- (122)** Konecny GE, Pegram MD, Venkatesan N, et al. Activity of the dual kinase inhibitor lapatinib (GW572016) against HER-2-overexpressing and trastuzumab-treated breast cancer cells. Cancer Res 2006 ; 66 : 1630-9.
- (123)** Abd El-Rehim DM, Ball G, Pinder SE, et al. High-throughput protein expression analysis using tissue microarray technology of a large well-characterised series identifies biologically distinct classes of breast cancer confirming recent cDNA expression analyses. Int J Cancer 2005 ; 116 : 340-50.
- (124)** Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, et al. Immunohistochemical and clinical

characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma.

Clin Cancer Res 2004 ; 10 : 5367-74.

(125) Bertucci F, Finetti P, Rougemont J, et al. Gene expression profiling identifies molecular subtypes of inflammatory breast cancer. Cancer Res 2005 ; 65 : 2170-8.

(126) Van Laere SJ, Van den Eynden GG, Van der Auwera I, et al. Identification of cell-of-origin breast tumor subtypes in inflammatory breast cancer by gene expression profiling. Breast Cancer Res Treat 2006 ; 95 : 243-55.

(127) Bertucci F, Finetti P, Cervera N, et al. Gene expression profiling shows medullary breast cancer is a subgroup of basal breast cancers. Cancer Res 2006 ; 66 : 4636-44.

(128) Turner NC, Reis-Filho JS. Basal-like breast cancer and the BRCA1 phenotype. Oncogene 2006 ; 25 : 5846-53.

(129) Korkola JE, DeVries S, Fridlyand J, et al. Differentiation of lobular versus ductal breast carcinomas by expression microarray analysis. Cancer Res 2003 ; 63 : 7167-75.

(130) Zhao H, Langerod A, Ji Y, et al. Different gene expression patterns in invasive lobular and ductal carcinomas of the breast. Mol Biol Cell 2004 ; 15 : 2523-36.

(131) Buttitta F, Felicioni L, Barassi F, et al. PIK3CA mutation and histological type in breast carcinoma : high frequency of mutations in lobular carcinoma. J Pathol 2006 ; 208 : 350-5

(132) Holst F, Stahl PR, Ruiz C, et al. Estrogen receptor alpha (ESR1) gene amplification is frequent in breast cancer. Nat Genet 2007 ; 39 : 655-60.

(133) Chin K, DeVries S, Fridlyand J, et al. Genomic and transcriptional aberrations linked to breast cancer pathophysiologies. Cancer Cell 2006 ; 10 : 529-41

(134) Reis-Filho JS, Simpson PT, Turner NC, et al. FGFR1 emerges as a potential therapeutic target for lobular breast carcinomas. Clin Cancer Res 2006 ; 12 : 6652-62.

(135) Letessier A, Sircoulomb F, Ginestier C, et al. Frequency, prognostic impact, and subtype association of 8p12, 8q24, 11q13, 12p13, 17q12, and 20q13 amplifications in breast cancers. BMC Cancer 2006 ; 6 : 245

(136) Coe BP, Ylstra B, Carvalho B, et al. Resolving the resolution of array CGH. Genomics 2007 ; 89 : 647-53

(137) Edgren H, Kallioniemi O. Integrated breast cancer genomics. Cancer Cell 2006 ; 10 : 453-4.

(138) Sorlie T. Molecular classification of breast tumors : toward improved diagnostics and treatments. Meth Mol Biol 2007 ; 360 : 91-114.

(139) Benvenuti S, Arena S, Bardelli A. Identification of cancer genes by mutational profiling of tumor genomes. FEBS Lett 2005 ; 579 : 1884-90.

(140) Sjoblom T, Jones S, Wood LD, et al. The consensus coding sequences of human breast and colorectal cancers. Science 2006 ; 314 : 268-74.

(141) Bergamaschi A, Kim YH, Wang P, et al. Distinct patterns of DNA copy number alteration are associated with different clinicopathological features and gene-expression subtypes of breast cancer. Genes Chrom Cancer 2006 ; 45 : 1033-40.

(142) Les cancers du sein Vers un modèle cellulaire et moléculaire intégré
Emmanuelle Charafe-Jauffret, Max Chaffanet, François Bertucci, Christophe Ginestier, Jocelyne Jacquemier, Odile deLapeyrière, Daniel Birnbaum

(143) Fletcher O, Houlston RS. Architecture of inherited susceptibi-

lity to common cancer. *Nat Rev Cancer* 2010;10:353—61.

(144) Rahman N. Realizing the promise of cancer predisposition genes. *Nature* 2014;505:302—8.

(145) Aloraifi F, Boland MR, Green AJ, Geraghty JG. Gene analysis techniques and susceptibility gene discovery in non-BRCA1/BRCA2 familial breast cancer. *Surg Oncol* 2015;24: 100—9.

(146) Tung N, Battelli C, Allen B, Kaldate R, Bhatnagar S, Bowles K, et al. Frequency of mutations in individuals with breast cancer referred for BRCA1 and BRCA2 testing using next-generation sequencing with a 25-gene panel. *Cancer* 2015;121: 25—33.

(147) Lincoln SE, Kobayashi Y, Anderson MJ, Yang S, Desmond AJ, Mills MA, et al. A systematic comparison of traditional and multigene panel testing for hereditary breast and ovarian cancer genes in more than 1000 patients. *J Mol Diagn* 2015;17:533—44.

(148) Plon SE, Eccles DM, Easton D, Foulkes WD, Genuardi M, Greenblatt MS, et al. Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. *Hum Mutat* 2008;29:1282—91.

(149) Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17:405—24.

(150) Viassolo V, et al. Cancer du sein : risque génétique. *Imagerie de la Femme* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.femme.2016.04.009>

(151) Couch FJ, Nathanson KL, Offit K. Two decades after BRCA: setting paradigms in personalized cancer care and prevention. *Science* 2014;343:1466—70.

(152) Cancer du sein : risque génétique.

(153) Cohen-Haguenauer O. Prédisposition héréditaire au cancer du sein : génétique, risques et prise en charge, partie 1. *Med Sci* 2019. In press.)

(154) Szabo C, Masiello A, Ryan JF et al. The breast cancer information core: database design, structure, and scope. *Hum Mutat* 2000;16(2):123-31.

(155) Couch FJ, Shimelis H, Hu C et al. Associations between cancer predisposition testing panel genes and breast cancer. *JAMA Oncol* 2017;3(9):1190-6.

(156) Southey MC, Teo ZL, Dowty JG et al. A PALB2 mutation associated with high risk of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2010;12(6):R109.

(157) Moretta-Serra J, Berthet P, Bonadona V et al pour le groupe Génétique et Cancer d'Unicancer. Recommandation française pour l'analyse en panel de gènes dans la cadre de la prédisposition héréditaire au cancer du sein ou de l'ovaire. Quels gènes analyser ? Pour quelle utilité clinique ? *Bull Cancer* 2018;105:907-17.

(158) www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1741170/fr/depistage-du-cancer-du-sein-en-france-identification-des-femmes-a-haut-risque-et-modalites-de-depistage.

(159) <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/france-genomique>.

(160) Ramaswami R, Morrow M, Jagsi R. Contralateral prophylactic mastectomy. *N Engl J Med* 2017;377:1289-91.

(161) Jagsi R, Hawley ST, Griffith KA et al. Contralateral prophylactic mastectomy decisions in a population-based sample of patients with early-stage breast cancer. *JAMA Surg* 2017;152:274-82.

(162) Finch APM, Lubinski J, Møller P et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol* 2014;32(15):1547-53.

- (163) Domchek SM, Friebe TM, Singer CF et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA* 2010;304(9):967-75.
- (164) https://www.researchgate.net/figure/ZNF703-oncogene-du-sous-type-luminal-B-des-cancers-du-sein-Lamplification-et-la_fig1_273560644.
- (165) Badve et al., 2007; Habashy et al., 2008; Sorlie et al., 2003.
- (166) Asselin-Labat et al., 2007; Feng et al., 2007; Kouros-Mehr et al., 2006; Mueller et al., 2002) (Partie Hormones dans partie I.
- (167) Usary et Victor Llaca, Gamze Karaca, Shafaq Presswala, Mehmet Karaca, Xiaping He, Anita Langerød, Rolf Kåresen, Daniel S Oh, Lynn G Dressler, Per E Lønning, Robert L Strausberg, Stephen Chanock, Anne-Lise Børresen-Dale, Charles M Perou
- (168) Kouros-Mehr Euan M Slorach, Mark D Sternlicht, Zena Werb
- (169) Bernardo Bahl, Rajiv, Martinés, José Carlos, Victora, Cesar G & World Health Organization. (2007). Evidence on the long-term effects of breastfeeding : systematic review and meta-analyses.
- (170) Perou et T Sørle, M B Eisen, M van de Rijn, S S Jeffrey, C A Rees, J R Pollack, D T Ross, H Johnsen, L A Akslen, O Fluge, A Pergamenschikov, C Williams, S X Zhu, P E Lønning, A L Børresen-Dale, P O Brown, D Botstein
- (171) Thorat et Morimiya A, Nielsen TO, Perou CM, Dunn S, Huntsman DG, Nakshatri H. FOXA1 expression in breast cancer—correlation with luminal subtype A and survival. *Clin Cancer Res.* 2007;13:4415–4421. [PubMed] [Google Scholar]
- (172) Hu et Alexios Beveratos, Jonathan Finley, Vincenzo Savona, and Ataç Imamoğlu *Phys. Rev. Lett.* 103, 207403 – Published 12 November 2009
- (173) Doane et M Danso, P Lal, M Donaton, L Zhang... - *Oncogene*, 2006 - nature.com
- (174) Berx and Van Roy - *Breast Cancer Research*, 2001
- (175) Williamson 82 Aust J Physiother, 2006 - svc019.wic048p.server-web.com
- (176) Liu et H Tian - *Global Biogeochemical Cycles*, 2010 - Wiley Online Library
- (177) Sun X.G. and Rotenberg, S.A. (1999) Overexpression of protein kinase C α in MCF-10A human breast cells engenders dramatic alterations in morphology, proliferation and motility. *Cell Growth Differ.*, 10, 343–352. [PubMed] [Google Scholar]
- (178) Birchmeier and Behrens, 1994; Christofori and Semb, 1999; Hajra and Fearon, 2002.
- (179) The NFAT3/RERG complex in luminal breast cancers is required to inhibit cell invasion and may be correlated with an absence of axillary lymph nodes colonization. *Frontiers in Oncology*.
- (180) Référentiels de l'AP-HP - *Cancers du sein* - Mars 2016)
- (181) https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.sciencedirect.com%2Fscience%2Farticle%2Fpii%2FS0007455115312169&psig=AOvVaw0R8NtJIUi-ZZEMxZQ_VFiy&ust=1725215112231000&source=images&cd=vfe&opi=89978449&ved=0CAMQjB1qFwoTCPiW8cTun4gDFQAAAAAdAAAAABAI
- (182) Berns Hugo M. Horlings^{2,6} · Bryan T. Hennessy⁵ · ... · Gordon B. Mills⁵ · Marc J. van de Vijver² · René Bernards
- (183) Eichhorn N. Schulz, B. Rösener, M. Rattunde, C. Manz, K. Köhler, J. Wagner, in MIOMD-IX, Freiburg, Germany, 2008, paper P-12
- (184) Cristofanilli , G Thomas Budd, Matthew J Ellis, Alison Stopeck, Jeri Matera, M Craig Miller, James M Reuben, Gerald V Doyle, W Jeffrey Allard, Leon W M M Terstappen, Daniel F Hayes
- (185) Ashworth, Ana M. Mendes- Pereira, Sarah A. Martin, Rachel Brough, Afshan McCarthy, Jessica R. Taylor, Jung- Sik Kim, Todd Waldman, Christopher J. Lord

- (186) Morrison BRIAN J. DOUGLAS, IAN N. MORRISON, A. GORDON THOMAS, and MURRAY G. MAW.
- (187) J Zhang, J Wu, J Yu - Yang B. Wu C. Cyclosporua A, 2017 - bmjopen.bmj.com
- (188) Zhang, Vanina Toffessi-Tcheuyap, Thong T Nguyen, Kanika Bajaj Pahuja, Ying-Jiun Chen, Sadia Saleem, Subhra Chaudhuri, Sherry Heldens, Marlena Jackson, Samuel Peña-Llopis, Joseph Guillory, Karen Toy, Connie Ha, Corissa J Harris, Eboni Holloman, Haley M Hill, Jeremy Stinson, Celina Sanchez Rivers
- (189) J Osborne, S Collins, M Ratcliffe... - Journal of research in ..., 2003 - Wiley Online Library
- (190) Gottardis and Jordan, 1988; Osborne et al., 1987; Osborne et al., 2001.
- (191) R Schiff, SA Massarweh, J Shou, L Bharwani... - Clinical Cancer ..., 2004 - AACR
- (192) Schiff et al., 2003; Schiff et al., 2004; Shou et al., 2004; Wu et al., 2005.
- (193) Kushner et al., 2000; Lee et al., 2001; Umayahara et al., 1994; Vyhldal et al., 2000
- (194) Lee et al., 2001; Nicholson et al., 2005; Schiff et al., 2004.
- (195) R Massarweh et al., 2008; Newman et al., 2000; Yarden et al., 2001.
- (196) Bayliss et al., 2007; Creighton et al.; Cui et al., 2005; Cui et al., 2003; Guo and Sonenshein, 2004; Lopez-Tarruella and Schiff, 2007.
- (197) Brinkman and El-Ashry, 2009; Lopez-Tarruella and Schiff, 2007.
- (198) Arpino et al., 2005; Cui et al., 2005.
- (199) N Shoman, S Klassen, A McFadden, MG Bickis... - Modern pathology, 2005 - Elsevier
- (200) Arpino et al., 2004; Lopez-Tarruella and Schiff, 2007
- (201) Ali and Coombes, 2002; Musgrove and Sutherland, 2009; Span et al., 2003.
- (202) Chu et al., 2008a; Perez-Tenorio et al., 2006.
- (203) E Iorns, NC Turner, R Elliott, N Syed, O Garrone... - Cancer cell, 2008 - cell.com
- (204) Dodwell et al., 2006; Robertson et al., 2003.
- (205) Lopez-Tarruella and Schiff, 2007; Munzone et al., 2006; Xia et al., 2006.
- (206) S Massarweh, CK Osborne, CJ Creighton, L Qin... - Cancer research, 2008 - AACR
- (207) M Cristofanilli, GT Budd, MJ Ellis, A Stopeck, J Matera, MC Miller, New England Journal of Medicine 351 (8), 781-791
- (208) SI Johnston, JJ Reynolds - Aestimatio: Sources and Studies in the ..., 2009 - degruyter.com
- (209) J. Finn Benjamin M. Hastings;Toby T. Hecht;Ira Mellman;Sheila A. Prindiville;Jaye L. Viner;Louis M. Weiner;Lynn M. MatrisianMartin A. Cheever;James P. Allison;Andrea S. Ferris;Olivera
- (210) N. Mahjoub et al., “Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer du sein dans la région du Nord-Ouest de la Tunisie Epidemiological and anatomopathological profil of breast cancer in the region of North-West of Tunisia,” vol. 99, no. 04, pp. 441–448, 2016.
- (211) Santé Publique France. Cancer du sein [Internet]. [cité 28 août 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein>
- (212) OMS. Classification of Tumours of the Breast, 4th edition. IARC, Lyon, 2012 Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ (eds.). WHO Classification of Tumours of the Breast, 4th ed. IARC, Lyon, 2012. 8-10 p.
- (213) Tsang JYS, Tse GM. Molecular Classification of Breast Cancer. Adv Anat Pathol. Janv 2020;27(1):27–35.
- (214) Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. Proc Natl Acad Sci U S A. 8 juillet 2003;100(14):8418–23.
- (215) Elidrissi Errahhali M, Elidrissi Errahhali M, Ouarzane M, El Harroudi T, Afqir S, Bellaoui M. First report on molecular breast cancer subtypes and their clinico-pathological characteristics in Eastern Morocco: series of 2260 cases. BioMed Central Womens Health. 2017;9;17(1):3 .

- (216) Fouad A, Yousra A, Kaoutar Z. Classification moléculaire du cancer du sein au Maroc. PanAfrican medical journal. 2012;8688:1–14).
- (217) Tabar L, Vitak B, Chen HH, Prevost TC, Duffy SW. Update of the Swedish Two-County Trial of breast cancer screening: histologic grade-specific and age-specific results. Swiss Surg. 1999;5(5):199–204. [PubMed] [Google Scholar].
- (218) El Fatemi H, Chahbouni S, Jayi S, Moumna K, Melhouf MA, Bannani A. Luminal B tumors are the most frequent molecular subtype in breast cancer of North African women:an immunohistochemical profile study from Morocco. Diagnostic Pathology. 2012;7(12):170.
- (219) Preat F, Simon P, Noel J-C. Differences in breast carcinoma immunohistochemical subtypes between immigrant Arab andEuropean women. Diagnostic Pathology. 2014;9:1–5.
- (220) Mouna KICH .
- (221) CHU Mohammed VI de Marrakech entre 2010 et 2022 : (À propos de 2040 cas).
- (222) Neffaf Radia et Keniouche Nedjma et Bougherara oumaima « La prédisposition Génétique du gène BRCA1 au Cancer du sein » .
- (223) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) EBCTCG, Davies C, GodwinJ, Gray R,Clarke M, Cutter D. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvanttamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. Lancet (London, England). 201127;3(8);78(9793):771–84.

RÉSUMÉ

Le cancer du sein constitue une pathologie hétérogène multifactorielle dont les critères épidémiologiques et génétiques diffèrent d'un pays à un autre. Dans la wilaya de Tissemsilt, il peut être classé selon l'expression des marqueurs tumoraux en cinq sous-types moléculaires aux pronostics différents pouvant bénéficier d'une prise en charge thérapeutique plus individualisée.

Décrire l'aspect immunohistochimique de chaque sous-type moléculaire des cancers du sein afin de mieux comprendre sa biologie tumorale et d'identifier des marqueurs dérégulés potentielles spécifiques des sous-types moléculaires particulièrement les cancers luminaux.

Une étude rétrospective, descriptive et analytique a concerné tous les cas de carcinomes mammaires (154 patients) ayant bénéficié d'un examen histologique et immunohistochimique dans le service d'anatomopathologie de l'EPH de Tissemsilt de l'Algérie complétée par une étude immunohistochimique prospective au niveau du laboratoire d'anatomopathologie du Dr. TAKARLI de Mostaganem.

Dans notre population 60% des patientes avaient moins de 50 ans, avec un intervalle d'âge variant de 30 à 88 ans. Le type histologique dominant était le carcinome canalaire infiltrant CCI et le grade SBR le plus fréquent était le grade II (79% des patientes). Le luminal B était le sous-type moléculaire le plus représenté (56%), suivi des tumeurs lumineuses A (29%), triple négatif (10%) et l'HER2+ (3%). L'index de prolifération Ki67 était 65.58% des cas de Ki-67 positifs et 30% des cas de Ki-67 négatifs.

Notre étude a confirmé que le cancer du sein touche actuellement les femmes relativement jeunes. Suivi du luminal A ; Le sous type moléculaire luminal B est le plus dominant et présente un profil plus agressif que les autres sous-groupes. Nous recommandons la recherche systématique des récepteurs hormonaux et de l'oncoprotéine HER2 ainsi que l'index de prolifération Ki-67. Une telle classification moléculaire aura donc une implication thérapeutique et contribue à une amélioration de la prise en charge des patientes ayant un cancer du sein.

Mots-clés :

cancer du sein luminal A luminal B, récepteurs des œstrogènes, récepteurs progestérone, HER2, KI-67, immunohistochimie.

Abstract:

Breast cancer is a heterogeneous, multifactorial condition with epidemiological and genetic criteria varying from one country to another. In the Tissemsilt region, it can be classified into five molecular subtypes based on tumor marker expression, each one with different prognoses, which may benefit from more personalized therapeutic management.

Describe the immunohistochemical characteristics of each molecular subtype of breast cancer to gain a better understanding of its tumor biology and to identify potential deregulated markers specific to the molecular subtypes, especially the luminal cancers.

A retrospective, descriptive, and analytical study was performed on all cases of breast carcinoma (154 patients) that received histological and immunohistochemical examination at the Department of Pathology of the EPH in Tissemsilt, Algeria. This was supplemented by a prospective immunohistochemical study at the pathology laboratory of Dr. TAKARLI in Mostaganem.

In our study, 60% of the patients were under 50 years old, with ages ranging from 30 to 88 years. The predominant histological type was invasive ductal carcinoma (IDC), and the most common SBR grade was grade II (79% of patients). Luminal B was the most common molecular subtype (56%), followed by luminal A (29%), triple-negative (10%), and HER2+ (3%). The Ki67 proliferation index was positive in 65.58% of cases and negative in 30% of cases.

Our study confirmed that breast cancer currently affects relatively young women. Following luminal A, the most dominant molecular subtype is luminal B, which presents a more aggressive profile than other subtypes. We recommend systematic testing for hormone receptors, HER2 oncoprotein, and Ki-67 proliferation index. Such molecular classification has therapeutic implications and contributes to improved management of patients with breast cancer.

Keywords:

luminal A luminal B breast cancer, estrogen receptors, progesterone receptors, HER2, KI-67, immunohistochemistry.

الملخص

يُعتبر سرطان الثدي مرضًا متنوعًا ومعقدًا يتأثر بعوامل وراثية وجينية تختلف من بلد إلى آخر. في ولاية تيسمسيلت، يمكن تصنيف سرطان الثدي إلى خمسة أنواع جزيئية استنادًا إلى تعبير العلامات الورمية، حيث يتميز كل نوع بتوقعات مختلفة تتطلب استراتيجيات علاجية مخصصة.

وصف الجانب المناعي الهيستوكيميائي لكل نوع جزيئي من سرطان الثدي من أجل فهم أفضل لبيولوجيا الورم وتحديد العلامات المحتملة غير المنظمة الخاصة بالأنواع الجزيئية، وبشكل خاص السرطانات اللامعة.

تم إجراء دراسة استيعادية وصفية وتحليلية شملت جميع حالات السرطان الثدي (154 مريضًا) التي خضعت لفحص هيستولوجي ومناعي هيستوكيميائي في قسم علم الأمراض بمستشفى تيسمسيلت في الجزائر، بالإضافة إلى دراسة مناعية هيستوكيميائية استباقية في مختبر علم الأمراض التابع للدكتور تكارلي في مستغانم.

في عينة دراستنا، كان 60% من المريضات تحت سن 50 عامًا، مع نطاق أعمار يتراوح بين 30 و88 عامًا. كان النوع النسيجي السائد هو السرطان القنوي الغازي الأكثر تواترًا (56%)، يليه النوع B هي الدرجة الثانية (79% من المريضات). كان النوع الجزيئي اللمعي SBR، وكان الدرجة الأكثر شيوعًا وفقًا لنظام (CCI) إيجابيًا في 65.58% من الحالات وسلبًا في 30% من الحالات Ki67 كان مؤشر التكاثر. (3%) HER2+، ثم الأنواع الثلاثية السلبية (10%) و (29%) A اللمعي.

هو الأكثر شيوعًا ويتميز بخصائص أكثر عدوانية B أكدت دراستنا أن سرطان الثدي يؤثر حاليًا على النساء في سنٍ أصغر نسبيًا. كما أن النوع الجزيئي اللمعي ستساهم هذه Ki-67، بالإضافة إلى قياس مؤشر التكاثر HER2 مقارنةً بأنواع أخرى. نوصي بإجراء فحوصات منهجية لمستقبلات الهرمونات وبروتين التصنيفات الجزيئية في تحسين الخيارات العلاجية وتعزيز إدارة المرضى المصابين بسرطان الثدي.

الكلمات المفتاحية:

سرطان الثدي اللمعي أ اللمعي ب، مستقبلات هرمون الاستروجين، مستقبلات هرمون البروجسترون، HER2، Ki-67، الكيمياء المناعية.