

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة أمحمد بوقرة بومرداس
Université M'hamed Bougara de Boumerdès



Faculté des Sciences
Département de Biologie
Domaine des Sciences de la Nature et de la Vie
Spécialité : Biochimie Appliquée

Session : 2019 - 2020

Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de Master 2

Thème :

***Profil histopathologique du cancer du sein
Luminal A et B***

Réalisé par :

Mlle HADDADI Maïssa ;

Mlle BOUMEHIRA Yousra

Présidente du jury : Mme F. FAZOUANE	Professeur	UMBB
Promotrice : Mme A. KOCHKAR	Docteur	CPMC
Co-promotrice : Mme A. OURARI	MAA	UMBB
Examinatrice : Mme G. MELLAL	MAA	UMBB

Année universitaire : 2019/2020

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة أمحمد بوقرة بومرداس
Université M'hamed Bougara de Boumerdès



Faculté des Sciences
Département de Biologie
Domaine des Sciences de la Nature et de la Vie
Spécialité : Biochimie Appliquée

Session : 2019 - 2020

Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de Master 2

Thème :

***Profil histopathologique du cancer du sein
Luminal A et B***

Réalisé par :

Mlle HADDADI Maïssa ;

Mlle BOUMEHIRA Yousra

Présidente du jury : Mme F. FAZOUANE	Professeur	UMBB
Promotrice : Mme A. KOCHKAR	Docteur	CPMC
Co-promotrice : Mme A. OURARI	MAA	UMBB
Examinatrice : Mme G. MELLAL	MAA	UMBB

Année universitaire : 2019/2020

Dédicace

On dédie ce modeste travail :

À nos chers, parents, qui sans eux rien n'aurait pu être fait,

À nos chers grands-parents,

À nos chers frères et sœurs,

À toute notre famille,

À toutes celles et ceux qui nous sont chers,

Et À tous ceux qui auront le plaisir de lire ce mémoire.

Remerciements

On tient à exprimer toute notre reconnaissance et notre gratitude à notre enseignante Mme Ourari , ainsi qu'à notre assistante de stage Mme Kouchkar de nous avoir guidées, encadrées, orientées, et conseillées durant notre formation.

On tient à remercier Mme Fazouane d'être notre présidente du jury ainsi que Mme Mellal pour son examen.

On adresse nos sincères remerciements à tous les professeurs, intervenants, et toutes personnes, qui par leurs paroles, leurs écrits, leurs conseils et leurs critiques ont guidés nos réflexions et qui par certains ont pu répondre à nos questions.

On remercie nos chères familles et parents pour leur soutien inconditionnel et leurs encouragements qui nous ont été d'une grande aide.

Enfin, on salue et remercie tous nos amis qui nous ont apportés leur soutien et leur aide.

À tous ces intervenants, nous tenons à présenter nos salutations, remerciements, notre respect et notre entière gratitude.

Résumé

Le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent à travers le monde et occupe le premier rang en Algérie par sa fréquence et sa mortalité. La classification moléculaire a permis de distinguer au moins quatre types moléculaires : Luminal A, Luminal B, HER2 et le Basal-like.

Notre objectif est d'étudier le profil phénotypique chez des patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant et prises en charge au sein du Centre Pierre et Marie-Curie d'Alger (CHU) dans le service d'anatomie pathologique, en portant sur l'analyse des deux types moléculaires «Luminal A» et «Luminal B» sur 389 patientes. Pour cela, nous avons entrepris une étude rétrospective sur des dossiers d'archives de l'année 2018.

La répartition de la population selon l'âge montre que la tranche d'âge la plus touchée est celle de [45-55] ans avec un pourcentage de 33.59%. Les résultats de la classification moléculaire ont montré que le type moléculaire le plus fréquent était le Luminal B avec un pourcentage de 80%, suivi par le type Luminal A avec un pourcentage de 20%. De plus, le carcinome canalaire infiltrant prédomine en représentant 75% des cas.

Majoritairement, dans le groupe Luminal A, 87% des cas sont de grade II ; 79% des tumeurs sont de type canalaire infiltrant ; 64.94% sont de score 8 et 61,20% sans atteinte ganglionnaire pour un âge moyen de 53 ans. Dans le groupe B, 73.89% des cas sont de grade II ; 74% des tumeurs sont de type canalaire infiltrant ; 59.93% sont de score 8 et 59.70% avec atteinte ganglionnaire pour un âge moyen de 52 ans. La mastectomie a été réalisée chez 77% des cas, alors que la tumorectomie chez 23% de cas, en notant seulement 10.54% de patientes ayant bénéficié d'un traitement néoadjuvant. Nos résultats sont bien conformes à ceux de la littérature.

Mots-clés : cancer du sein - classification moléculaire - Luminal A - Luminal B.

يعتبر سرطان الثدي أكثر أنواع السرطانات انتشاراً حول العالم ويحتل المرتبة الأولى في الجزائر من حيث معدل انتشاره ووفياته. أتاح التصنيف الجزيئي التمييز بين أربعة أنواع جزيئية على الأقل : "اللمعي أ"، "اللمعي ب"، HER2 و-Basal like.

هدفنا هو دراسة المظهر الظاهري لمرضى السرطان الثدي الغازي المعالجين في مركز بيبير وماري كوري في الجزائر العاصمة (CHU) في قسم التشريح المرضي ، من خلال التركيز على التحليل. من النوعين الجزيئيين "اللمعي أ" و"اللمعي ب" في 389 مريض. للقيام بذلك ، أجرينا دراسة بأثر رجعي لملفات الأرشيف من عام 2018.

يوضح توزيع السكان حسب العمر أن الفئة العمرية الأكثر تضرراً هي [45-55] سنة بنسبة 33.59%. أظهرت نتائج التصنيف الجزيئي أن النوع الجزيئي الأكثر شيوعاً هو "اللمعي ب" بنسبة 80% ، يليه النوع "اللمعي أ" بنسبة 20%. بالإضافة إلى ذلك ، يسود سرطان الأفتنية الغازية ، ويمثل 75% من الحالات.

في الغالب ، في المجموعة "اللمعي أ" ، 87% من الحالات هي من الدرجة الثانية ؛ 79% من الأورام من النوع الأفتني المتسلل. 64.94% حصلوا على درجة 8 و 61.20% بدون تدخل العقدة الليمفاوية لمتوسط عمر 53 سنة. في المجموعة ب 73.89% من الحالات هي من الدرجة الثانية. 74% من الأورام من النوع الأفتني المتسلل. 59.93% كانت النتيجة 8 و 59.70% مع إصابة العقدة الليمفاوية بمتوسط عمر 52 عاماً. تم إجراء استئصال الثدي في 77% من الحالات، بينما تم إجراء استئصال الكتلة الورمية في 23% من الحالات، مع ملاحظة 10.54% فقط من المرضى الذين تلقوا العلاج المساعد الجديد. نتائجه متوافقة مع نتائج الأدبيات.

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي - التصنيف الجزيئي - اللمعي أ - اللمعي ب

Abstract

Breast cancer is the most frequent female cancer around the world and ranks first in Algeria in terms of its frequency and mortality. Molecular classification has made it possible to distinguish at least four molecular types: Luminal A, Luminal B, HER2 and Basal-like.

Our objective is to study the phenotypic profile in invasive breast cancer patients treated at the Pierre and Marie-Curie Center of Algiers (CHU) in the pathological anatomy department, by focusing on the analysis of the two molecular types "Luminal A" and "Luminal B" in 389 patients. To do this, we have undertaken a retrospective study of archive files from the year 2018.

The distribution of the population according to age shows that the most affected age group is that of [45-55] years with a percentage of 33.59%. The results of the molecular classification showed that the most common molecular type was Luminal B with a percentage of 80%, followed by type Luminal A with a percentage of 20%. In addition, invasive ductal carcinoma predominates, representing 75% of cases.

Mostly, in the Luminal A group, 87% of cases are grade II; 79% of tumors are of the infiltrating ductal type; 64.94% are score 8 and 61.20% without lymph node involvement for a mean age of 53 years. In group B, 73.89% of cases are grade II; 74% of tumors are of the infiltrating ductal type; 59.93% are score 8 and 59.70% with lymph node involvement for a mean age of 52 years. Mastectomy was performed in 77% of cases, while lumpectomy in 23% of cases, noting only 10.54% of patients who received neoadjuvant treatment. Our results are consistent with those of the literature.

Keywords: breast cancer - molecular classification - Luminal A - Luminal B.

Liste des figures

Figure 1 : Structure du sein et chaîne de ganglions	02
Figure 2 : Coupe transversale d'un canal de la glande mammaire	03
Figure 3 : Croissance et métastases d'une tumeur maligne du sein	04
Figure 4 : Répartition géographique du cancer du sein dans le monde en 2018	08
Figure 5 : Nombres de décès par cancer chez les deux sexes en 2018.....	08
Figure 6 : Les localisations cancéreuses les plus fréquentes chez les femmes - Alger - 2018.....	09
Figure 7 : Carcinome canalaire infiltrant.....	10
Figure 8 : Carcinome lobulaire infiltrant	11
Figure 9 : Profil d'expression génique des tumeurs mammaires analysé par la technique de clustering hiérarchique.....	15
Figure 10 : Corrélation entre les sous types moléculaires et les caractéristiques clinicopathologiques de cancer du sein.....	16
Figure 11 : Tumorectomie	20
Figure 12 : Mastectomie radicale.....	20
Figure 13 : Voie de la cycline D/CDK4/6 et inhibiteur de CD4/6.....	22
Figure 14 : Répartition de la population d'étude selon l'âge	27
Figure 15 : Répartition des tumeurs selon le type de la pièce opératoire.....	28
Figure 16 : Répartition des tumeurs selon le type histologique.....	29
Figure 17 : Répartition des tumeurs selon le grade SBR.....	29
Figure 18 : Répartition des tumeurs selon le statut ganglionnaire	30
Figure 19 : Répartition selon la réception d'un traitement néoadjuvant	30
Figure 20 : Répartition des patientes selon le type moléculaire	31
Figure 21 : Répartition des types moléculaires selon le grade SBR.....	32
Figure 22 : Répartition des types moléculaires selon le type histologique.....	32
Figure 23 : Répartition des types moléculaires selon le statut ganglionnaire	33
Figure 24 : Répartition des tumeurs Luminal A et Luminal B selon l'expression des RE	34

Liste des tableaux

Tableau I : Répartition des patientes selon l'âge	27
Tableau II : Récapitulatif des caractéristiques clinico-pathologiques de notre série en comparaison avec les données de la littérature	31
Tableau III : Caractéristiques clinico-pathologiques des types Luminal A et Luminal B	34

Liste des abréviations

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ARN : Acide Ribonucléique

AJCC : American Joint Committee on Cancer

BRCA1/2 : Breast Cancer 1/2

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CK : Cytokératine

CIS : Carcinome In Situ

CCIS : Carcinome Canalaire In Situ

CLIS : Carcinome Lobulaire In Situ

CI : Carcinome Infiltrant

CCI : Carcinome Canalaire Infiltrant

CLI : Carcinome Lobulaire Infiltrant

CM : Carcinome Mucineux

CMF : Cyclophosphamide ; Méthotrexate ; 5-Fluoro- uracile

CD4/6 : Cycline D-kinases 4/6

COOH : fonction acide carboxylique

EGFR : Human Epidermal growth Factor Receptor

E2F : Transcription Factor 2 protein

ERE : Élément de Réponse aux Œstrogènes

ESR1 : Récepteur 1 des Œstrogènes

ERP : Élément de Réponse à la Progestérone

FDA : Food and Drug Administration

FOXA1 : Fork head box A1

Globocan : Global Cancer Observatory

G0 : Gap 0

G1 : Gap 1

G2 : Gap 2

GGI : Grade Génomique Index

GATA3 : G (Guanine) A (Adénine) T (Thymine) A (Adénine) transcription factor 3

HER2 : Human Epidermal growth factor Receptor 2

HER2 - : no expression of Human Epidermal growth factor Receptor 2

HER2+ : expression of Human Epidermal growth factor Receptor 2

HNF-3 : Facteur Nucléaire Hépatocytaire alpha 3

IGF : Insulin-like Growth Factor

IHC : Immunohistochimie

IA : Inhibiteurs de l'Aromatase

Ki-67 : Index de prolifération

M : Mitose

MC : Mastectomie

N : ganglion(s) lymphatique(s)

N- : ganglion(s) lymphatique(s) négatif(s)

N+ : ganglion(s) lymphatique(s) positif(s)

NH2 : fonction amine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

pN0 : absence d'envahissement ganglionnaire

pN1 : envahissement de 1 à 2 ganglions lymphatiques régionaux

PARP : Poly-ADP Ribose Polymérase

Prb : Protéine de Rétinoblastome

RH : Récepteurs Hormonaux

RH- : non expression des Récepteurs Hormonaux

RH+ : expression des Récepteurs Hormonaux

RE : Récepteur de l'Œstrogène

RE- : non d'expression du Récepteur de l'Œstrogène

RE+ : expression du Récepteur de l'Œstrogène

RP : Récepteur de la Progestérone

RP- : non expression du Récepteur de l'Œstrogène

RP+ : expression du Récepteur de l'Œstrogène

RE α : Récepteur à l'Œstrogène Alpha

RE β : Récepteur à l'Œstrogène Béta

RPA : Récepteur à la progestérone A

RPB : Récepteur à la progestérone B

RT-PCR : Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction

SEER : Surveillance, Epidemiology, and End Results

SBR : Scarf-Bloom et Richardson

S : phase de Synthèse

THS : Traitement Hormonal Substitutif

TNM : taille de la tumeur (T), la présence ou non d'envahissement ganglionnaire (N) et de métastases à distance (M)

Th2 : T Helper cell 2

TC : Tumorectomie

UICC : Union for International Cancer Control

Table des matières

Introduction	01
Chapitre I : Rappels bibliographiques	02
I. Anatomie, physiologie et histologie du sein	02
I.1. Anatomie et physiologie du sein.....	02
I.2. Histologie du sein.....	03
II. Le cancer du sein.....	04
II.1. Généralités	04
II.2. Facteurs de risques.....	05
II.3. Épidémiologie.....	08
II.3.1. Dans le monde.....	08
II.3.2. En Algérie	09
II.4. Classification OMS 2019 des tumeurs du sein	09
II.4.1. Carcinome In situ (CIS).....	10
II.4.2. Carcinome infiltrant (Invasif).....	10
II.4.2.1. Carcinome canalaire infiltrant (CCI)	10
II.4.2.2. Carcinome lobulaire infiltrant (CLI)	11
II.4.3. Autres carcinomes	11
II.5. Classification clinique du cancer du sein	11
II.6. Les facteurs histopronostiques du cancer du sein	12
II.6.1. L'âge.....	12
II.6.2. L'envahissement ganglionnaire	12
II.6.3. La taille tumorale	12
II.6.4. Le type histologique.....	13
II.6.5. Le grade histologique	13
II.6.6. Les récepteurs hormonaux (RH)	13
II.6.6.1. Récepteur à l'œstrogène (RE)	13
II.6.6.2. Récepteur à la progestérone (RP).....	14

II.6.7. Le statut HER2	14
II.6.8. L'index de prolifération «Ki-67»	14
II.7. Les sous-types moléculaires.....	14
II.7.1. Le sous-type Luminal	16
II.7.2. Le sous-type HER2.....	16
II.7.3. Le sous-type Basal-Like/Triple-négatif.....	16
II.7.4. Le sous-type Normal-Like	16
II.8. Le diagnostic	17
II.8.1. Examen clinique.....	17
II.8.2. Bilan radiologique.....	17
II.8.3. Examen histologique	18
II.9. Les signatures multigéniques	18
II.10. Le traitement.....	20
II.10.1. La chirurgie.....	20
II.10.2. La radiothérapie.....	20
II.10.3. La chimiothérapie.....	21
II.10.4. L'hormonothérapie.....	21
II.10.5. Les thérapies ciblées	22
Chapitre II : Les tumeurs lumineales.....	23
I.1. Le sous-type «Luminal A»	23
I.2. Le sous-type «Luminal B»	23
I.3. Le profil moléculaire des tumeurs lumineales	24
I.3.1. Récepteur de l'œstrogène et de la progestérone.....	24
I.3.2. Le facteur de transcription «GATA3».....	25
I.3.3. Le Fork head box A1 «FOXA1»	25
Chapitre III : Matériels et méthodes.....	26
Chapitre IV : Résultats et discussions.....	27
I.1. Étude épidémiologique.....	27
I.1.1. Répartition selon l'âge.....	27

I.1.2. Répartition selon le type de pièce opératoire	28
I.1.3. Répartition selon le type histologique.....	28
I.1.4. Répartition selon le grade SBR.....	29
I.1.5. Répartition selon le statut ganglionnaire.....	30
I.1.6. Répartition des patientes selon la réception d'un traitement néoadjuvant.....	30
I.1.7. Répartition des tumeurs selon le type moléculaire	31
I.1.7.1. Répartition des types moléculaires selon le grade SBR.....	32
I.1.7.2. Répartition des types moléculaires selon le type histologique	32
I.1.7.3. Répartition selon le statut ganglionnaire.....	33
I.1.7.4. L'expression des récepteurs œstrogéniques	33
Conclusion	35
Références	36
Annexes	

Introduction

À l'échelle mondiale, le cancer du sein est à la fois le cancer le plus fréquent et la cause la plus courante de décès par cancer chez les femmes. En 2018, on estime environ 2,1 millions de nouveaux cas de cancer du sein et 626 679 décès dans le monde (Globocan, 2018). En Algérie, l'incidence du cancer du sein progresse régulièrement et on enregistre actuellement plus de 12 000 nouveaux cas chaque année (Tahraoui, 2019). Ce cancer peut aussi toucher les hommes, mais à une très faible proportion, soit moins de 1% de l'ensemble des cas (Sharma *et al.*, 2010).

La sensibilisation au cancer du sein, l'attention du public et les progrès de l'imagerie mammaire ont eu un impact positif sur la reconnaissance et le dépistage du cancer du sein. Bien qu'une certaine réduction des risques puisse être obtenue par la prévention, les stratégies de ce type ne permettent pas d'éliminer la majorité des cancers du sein qui apparaissent dans les pays à revenu faible ou intermédiaire où la maladie est diagnostiquée à des stades très avancés, ce qui est le cas de l'Algérie. Par conséquent, le dépistage précoce afin d'améliorer l'issue de la maladie et les chances de survie reste le principal moyen de lutter contre le cancer du sein. Toutefois, le traitement du cancer du sein nécessite un examen attentif des options fondées sur des données probantes, qui peuvent inclure plus d'une des principales modalités thérapeutiques: chirurgie, radiothérapie et thérapie systémique (OMS, s.d.).

Par ailleurs, on sait aujourd'hui que le cancer du sein est une maladie hétérogène avec différents sous-types qui se caractérisent par une signature moléculaire distincte, avec des réponses différentes au traitement ainsi que des différences dans la survie des patientes (Hassiotou et Geddes, 2012). Perou *et al.* étaient les premiers à établir le système de classification des tumeurs mammaires, basé sur l'analyse de l'expression des gènes, ils ont montré l'existence de quatre classes moléculaires du cancer du sein : le luminal-like, le basale-like, le normal-like et le HER2 enrichie (Khalil *et al.*, 2016). La subdivision moléculaire principale est le statut des récepteurs aux œstrogènes (RE), avec une subdivision supplémentaire des tumeurs RE-positives en luminal A et une catégorie B luminale de pire pronostic (Hugh *et al.*, 2009). Une définition de substitution utile a été développée pour distinguer le cancer du sein luminal de type A de la maladie de type luminal B basée sur une combinaison de récepteur d'œstrogène (RE), de récepteur de progestérone (RP) et de statut Ki-67, sans nécessiter de diagnostic moléculaire (Maisonneuve *et al.*, 2014).

Ainsi, nous avons voulu, à travers une étude rétrospective, trier les tumeurs RE+ en deux sous-groupes définis : Luminal A et B, à partir de 389 patientes présentant un cancers du sein infiltrant.

Chapitre I : Rappels bibliographiques

I. Anatomie, physiologie et histologie du sein :

I.1. Anatomie et physiologie du sein :

Le sein, appelé aussi glande mammaire, est situé à la partie moyenne du thorax, entre les 2ème et 7ème côtes, de chaque côté de la ligne médiane entre le bord du sternum et le creux axillaire (aisselle). Développé chez la femme, il est beaucoup plus rudimentaire chez l'homme (Beal et Ficheux, 2017).

La glande mammaire est composée de tissu glandulaire (sécrétoire) et adipeux (gras) soutenue par une ossature lâche de tissu conjonctif fibreux appelé ligaments de Cooper (Hassiotou et Geddes, 2012). Elle est intercalée avec des réseaux vasculaires et lymphatiques étendus présents dans tout le coussinet adipeux (Inman *et al.*, 2015). Le tissu sécrétoire, composé de 15 à 20 lobes qui comprennent des lobules (contenant 10 à 100 alvéoles), est drainé par un système canalaire (canaux lactifères) qui stocke et transporte le lait vers le mamelon pendant la lactation (Hassiotou et Geddes, 2012). La graisse qui recouvre ces lobes détermine la taille et la forme des seins (Alkabban et Ferguson, 2020) (Figure 1). Les vaisseaux sanguins et les capillaires sont logés dans la matrice stromale mammaire fournissant des composants biochimiques et cellulaires essentiels au fonctionnement de la glande et à la synthèse du lait. La lymphe est drainée par deux voies principales : aux nœuds axillaires et aux nœuds mammaires internes. Les ganglions axillaires reçoivent plus de 75% de la lymphe des parties médiale et latérale du sein. Les ganglions mammaires internes reçoivent la lymphe principalement de la partie profonde du sein (Hassiotou et Geddes, 2012).

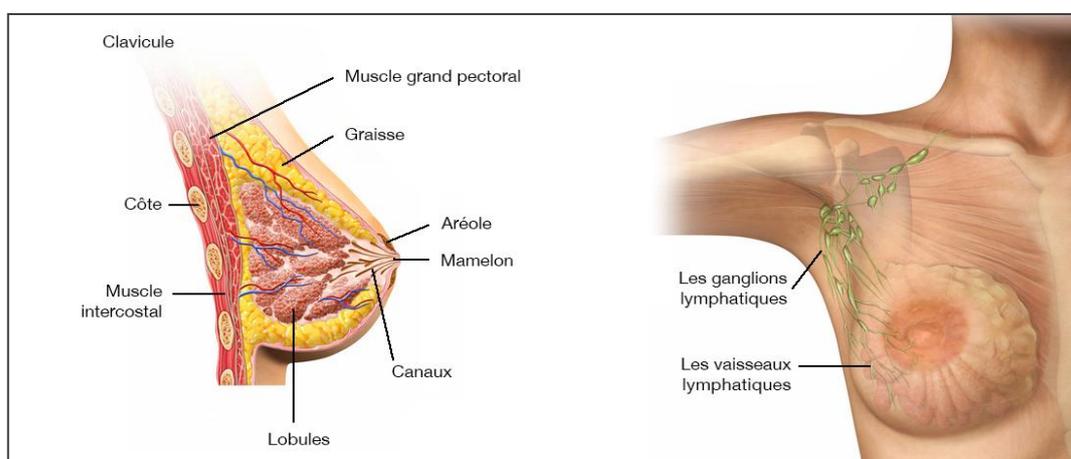


Figure 1 : Structure du sein et chaîne de ganglions (H. Clavé, 2014).

Le sein humain est orchestré par les hormones ovariennes et hypophysaires pour remplir sa fonction principale de production de lait pendant la lactation. Celui-ci dépend essentiellement de trois hormones : l'œstradiol, la progestérone et la prolactine. Hormis la période pubertaire, où la croissance mammaire dépend de l'œstradiol, seul sécrété par l'ovaire pendant plusieurs années, le sein est soumis, dès que commencent les cycles ovulatoires, à l'alternance des sécrétions d'œstradiol et de progestérone. La prolactine, une

hormone secrétée par l'hypophyse, intervient au moment de la grossesse pour stimuler la mammogénèse, et lors de la lactation pour permettre la lactogénèse (Geneviève *et al.*, 2002).

Contrairement à la plupart des autres organes du corps qui se développent à un état relativement mature au cours de la vie embryonnaire, la glande mammaire n'atteint un état fonctionnel mature que pendant le cycle de grossesse-lactation chez la femme adulte. Le développement complet du sein pendant la lactation est essentiel pour fournir le volume et la composition appropriés du lait maternel pour la croissance, la protection et le développement du nourrisson (Hassiotou et Geddes, 2012). Après l'arrêt de l'allaitement, les cellules épithéliales lobulaires reviennent à leur état de non-fonctionnement. Plus tard dans la vie (à partir d'environ 40 ans), le tissu mammaire lobulaire et canalaire du sein commence à s'atrophier, avec l'involution du tissu glandulaire et le remplacement par du tissu conjonctif et de la graisse (Jesinger *et al.*, 2014).

I.2. Histologie du sein :

Avant de comprendre l'oncogénèse mammaire et la classification actuelle des cancers du sein, il faut connaître l'histologie de l'épithélium mammaire normal (au repos). Ce dernier est constitué de deux types de cellules différenciées, les cellules luminales et les cellules myoépithéliales, ainsi que 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 (Figure 2). Les cellules souches, plus rares, sont situées en position basale ou supra-basale, probablement au niveau de niches spécialisées.

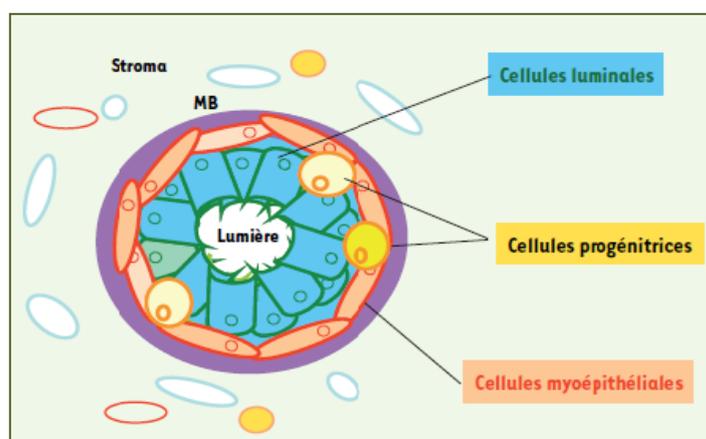


Figure 2 : Coupe transversale d'un canal de la glande mammaire (Jauffret *et al.*, 2007).

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 et FOXA1. Les cellules myoépithéliales expriment quant à elles d'autres cytokératines (CK14) et, à l'état très différencié, des marqueurs du muscle lisse tels que l'actine du muscle lisse (Jauffret *et al.*, 2007).

II. Le cancer du sein.

II.1. Généralités :

Habituellement, le cancer est nommé d'après la partie du corps dont il est issu, ainsi, le cancer du sein fait référence à la croissance et à la prolifération erratiques de cellules qui proviennent du tissu mammaire provenant le plus souvent dans la paroi interne des canaux lactifères ou des lobules. Il est environ 100 fois plus fréquent chez les femmes que chez les hommes, bien que les hommes aient tendance à avoir de moins bons résultats en raison de retards dans le diagnostic (Sharma *et al.*, 2010).

Le cancer du sein, ou carcinome mammaire, est une tumeur maligne qui se développe lors de multiples altérations moléculaires, de la fonction et de la structure des cellules affectées et se caractérise donc par différentes étapes. Ceux-ci incluent l'immortalité cellulaire, l'hyperplasie, la tumorigénicité et le caractère invasif et sont structurellement évidents comme une hyperplasie épithéliale initiale, qui se développe en atypie cellulaire et occlusion du canal, un carcinome intra-canalair et une progression vers un carcinome localement invasif, qui peut métastaser à divers organes, tels que les poumons, les os et le foie (Hassiotou et Geddes, 2012) (Figure 3). Il se développe aussi lorsque le système immunitaire ne fonctionne pas correctement et/ou si la quantité de cellules produites est trop importante pour que le système immunitaire puisse les éliminer.

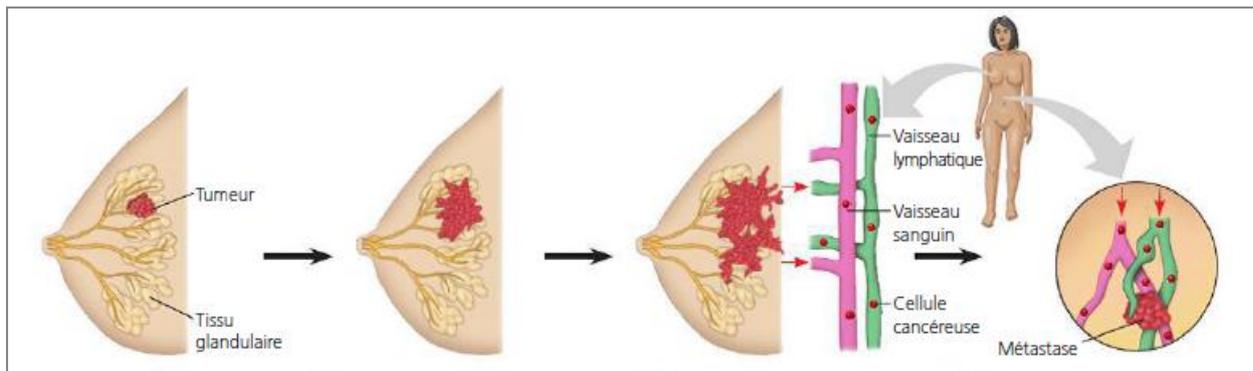


Figure 3 : Croissance et métastases d'une tumeur maligne du sein (Reece *et al.*, 2011).

Les cellules cancéreuses sont très similaires aux cellules de l'organisme dont elles sont issues et ont un ADN et un ARN similaires (mais pas identiques). C'est la raison pour laquelle elles ne sont pas très souvent détectées par le système immunitaire, en particulier s'il est affaibli.

La plupart des tumeurs sont le résultat de changements bénins (non cancéreux) dans le sein. Par exemple, le changement fibrokystique est une affection non cancéreuse dans laquelle les femmes développent des kystes (sachets de liquide accumulés), une fibrose (formation de tissu conjonctif en forme de cicatrice), des bosses et des zones d'épaississement, de sensibilité ou de douleur mammaire (Sharma *et al.*, 2010).

Enfin, le cancer du sein évolue toujours en silence. La plupart des patients découvrent leur maladie lors de leur dépistage de routine. D'autres peuvent présenter une masse mammaire découverte accidentellement, changement de forme ou de taille du sein ou écoulement du mamelon (Alkabban et Ferguson, 2020).

II.2. Facteurs de risques :

L'identification des facteurs associés à une incidence accrue de développement du cancer du sein est importante dans le dépistage de la santé générale chez les femmes. Plusieurs études épidémiologiques et expérimentales menées à travers le monde ont mis en évidence des facteurs génétiques, environnementaux, et nutritionnels qui jouent un rôle important dans l'étiologie de cette maladie et auxquels on distingue :

➤ **Facteurs de risques hormonaux endogènes :**

- **Âge précoce des premières menstruations** : de nombreuses études montrent que la survenue des premières règles avant l'âge de 12 ans augmente le risque de cancer du sein. Le fondement biologique de cette association correspond à l'exposition précoce et prolongée à l'imprégnation hormonale qui existe durant la période d'activité des ovaires. Cette exposition est considérable lorsque les cycles menstruels sont réguliers. Une telle hypothèse concorde avec les taux d'œstrogène élevés après les règles, que l'on observe chez les femmes qui ont eu leurs menstruations précocement.

- **Ménopause tardive** : les femmes qui ont leur ménopause après 50 ans présentent un risque accru de cancer du sein, en comparaison avec celles dont les menstruations cessent précocement. Le risque de cancer du sein augmente d'environ 3 %, pour chaque année supplémentaire, à partir de l'âge présumé de la ménopause. Cette association entre l'âge et le risque de cancer du sein est similaire, que la ménopause soit survenue naturellement, ou qu'elle résulte d'une ovariectomie bilatérale. Le mécanisme par lequel la ménopause tardive augmente le risque de cancer du sein semble le fait d'une production prolongée des hormones ovariennes.

➤ **Facteurs de risques hormonaux exogènes :**

- **Contraceptifs oraux** : le risque de cancer du sein est augmenté d'environ 25 % chez les femmes utilisant couramment les contraceptifs oraux. Cependant, cet accroissement de risque chute dès l'arrêt de la consommation, de sorte que, 10 ans après l'arrêt de l'utilisation, aucune augmentation significative de risque n'est manifeste. Le cancer du sein est rare chez les jeunes femmes en âge de procréer qui utilisent les contraceptifs oraux, et une utilisation importante de ces produits n'entraîne pas un nombre supplémentaire de cas. En revanche, l'utilisation de ces médicaments, tard dans la vie reproductive, entraîne une augmentation relative du risque de cancer du sein au moment où le risque naturel devient appréciable. Ainsi, plus les contraceptifs oraux seront utilisés tardivement, plus le nombre de cas de cancer du sein qui en résulteront sera important (Nkondjock et Ghadirian, 2005).

- **Traitement hormonal substitutif (THS)** : le THS de la ménopause est prescrit pour pallier la diminution du niveau des hormones ovariennes circulantes. Les femmes sous THS présentent un risque augmenté de cancer du sein, si on les compare aux femmes qui ne l'ont jamais utilisé, et le risque de cancer du sein augmente avec la durée d'utilisation. Pour les femmes ayant suivi un THS pendant cinq ans ou plus, le risque est augmenté de 26% à 35%. Cependant, le risque attribuable (effet réel du THS) diminue dès l'arrêt du traitement. Le risque relatif est de deux chez les femmes utilisant une association œstroprogestative, tandis

qu'il n'est augmenté que de 30 % chez les femmes recevant un traitement œstrogénique seul. Un des mécanismes par lesquels le THS influence le risque de cancer du sein est qu'il retarde les effets de la ménopause.

➤ **Facteurs de risques liés à la reproduction :**

- **Multiparité et âge précoce à la première maternité** : les femmes qui ont mené au moins une grossesse à terme avant l'âge de 30 ans présentent, en moyenne, un risque de cancer du sein diminué de 25 % par rapport aux femmes nullipares. Certes, la multiparité a pour avantage de protéger les femmes contre le cancer du sein. Toutefois, la période reproductive semble avoir un double effet : le risque est accru immédiatement après l'accouchement, puis diminue graduellement. La grossesse provoque une différenciation accélérée du tissu mammaire et une prolifération rapide de l'épithélium. Les changements amorcés au cours de la première grossesse, en particulier si elle est survenue précocement, sont accentués par chacune des grossesses ultérieures, et le développement du cancer du sein est lié à la vitesse de prolifération des cellules épithéliales mammaires (Nkondjock et Ghadirian, 2005).

- **Allaitement naturel** : une étude récente a démontré que l'allaitement maternel pendant au moins un an réduisait significativement le risque de cancer du sein diagnostiqué avant l'âge de 50 ans. Actuellement, les mécanismes par lesquels ces effets protecteurs sont médiés sont inconnus. Cependant, un certain nombre de théories ont été proposées. L'initiation du cancer du sein est considérée comme associée au degré de maturité de la glande mammaire. Il est suggéré qu'une durée plus longue de l'allaitement permet un meilleur épuisement de la glande mammaire dans les populations souches / progénitrices ayant une capacité proliférative, réduisant ainsi le risque de développement d'un cancer du sein agressif (Hassiotou et Geddes, 2012).

➤ **Facteurs génétiques, environnementaux, démographiques et sanitaires :**

- **Antécédents personnels et familiaux** : une histoire de cancer dans un sein augmente la probabilité d'un deuxième cancer primaire dans le sein controlatéral. Par ailleurs, 5 à 10% de tous les cas de cancer du sein sont dus à des facteurs génétiques (Alkabban et Ferguson, 2020). Les antécédents familiaux sont connus depuis longtemps comme un facteur de risque de cancer du sein. Les parents maternels et paternels sont importants. Le risque est le plus élevé si le parent affecté a développé un cancer du sein à un jeune âge ou a eu un cancer des deux seins. Les parents au premier degré (mère, sœur, fille) sont les plus importants dans l'estimation du risque (risque excédentaire de 2 à 3 fois (Alkabban et Ferguson, 2020)). Plusieurs parents au deuxième degré (grand-mère, tante) atteints d'un cancer du sein peuvent également augmenter le risque. Le cancer du sein chez un homme augmente le risque pour toutes ses proches femmes. BRCA1 et BRCA2 (Breast Cancer 1 et 2) sont des gènes anormaux qui, lorsqu'ils sont hérités, augmentent considérablement le risque de cancer du sein à un risque à vie estimé entre 40 et 80%. Les femmes porteuses du gène BRCA1 ont tendance à développer un cancer du sein à un âge précoce (Sharma *et al.*, 2010).

- **Cause environnementale** : On sait qu'il y a une légère augmentation du risque chez les femmes qui travaillent avec de faibles doses de rayonnement pendant une longue période de temps, par exemple, les techniciens en radiologie (Sharma *et al.*, 2010). Les radiations ionisantes augmentent le risque de cancer du sein dans la mesure où elles endommagent l'ADN et ses constituants (Nkondjock et Ghadirian, 2005).
- **L'âge** : c'est le facteur de risque le plus important vis-à-vis du cancer du sein. La maladie est rare chez les femmes de moins de 30 ans. Le risque augmente entre 50 et 75 ans (près des deux tiers des cancers du sein) (Nkondjock et Ghadirian, 2005). Par conséquent, il est nécessaire de passer un dépistage mammographique à l'avance chez les femmes âgées de 40 ans ou plus (Sun *et al.*, 2017).
- **Le sexe** : la plupart des cancers du sein surviennent chez la femme (Alkabban et Ferguson, 2020).
- **Maladies bénignes du sein** : Les maladies bénignes du sein constituent un facteur de risque de cancer du sein. Elles sont histologiquement divisées en deux groupes : les lésions prolifératives et les lésions non prolifératives avec ou sans atypie. Les lésions non prolifératives ne sont généralement pas associées à un risque accru de cancer du sein ou, si elles le sont, le risque est très faible. Les lésions prolifératives sans atypie multiplient le risque par deux, tandis que les lésions hyperplasiques avec atypie augmentent ce risque d'au moins quatre fois (Nkondjock et Ghadirian, 2005).
- **Mode de vie** : les modes de vie modernes tels qu'une consommation excessive de graisses alimentaires et une consommation excessive d'alcool peuvent augmenter le risque de cancer du sein (Sun *et al.*, 2017). Les lignes directrices de l'American Cancer Society pour la prévention du cancer soulignent le régime alimentaire comme un facteur clé du développement du cancer, déclarant que «la majeure partie de la variation du risque de cancer entre les populations et les individus est due à des facteurs non héréditaires». De plus en plus de preuves suggèrent que les aliments d'origine animale favorisent le cancer alors que les aliments d'origine végétale le préviennent. Cela peut être associé à certains facteurs de croissance présents dans les aliments d'origine animale qui favorisent la prolifération cellulaire ainsi qu'à la présence de carcinogènes générés lors de la cuisson ou de la digestion de ces aliments (Hassiotou et Geddes, 2012). Par ailleurs, un bénéfice maximal est tiré d'une activité physique régulière. Les mécanismes biologiques par lesquels celle-ci serait associée à une diminution de risque impliquent la réduction de la production d'œstrogènes et le maintien de l'équilibre énergétique. En revanche, la consommation d'alcool peut provoquer une augmentation du niveau des hormones dans le sérum et une production accrue de facteurs de croissance IGF (insulin-like growth factor). Les IGF agissent comme des mitogènes qui inhibent l'apoptose (Nkondjock et Ghadirian, 2005).

Bien que la relation entre le tabagisme et le risque de cancer du sein reste controversée, des mutagènes de la fumée de cigarette ont été détectés dans le liquide mammaire de femmes non allaitantes. Jusqu'à présent, de plus en plus de preuves démontrent que le tabagisme, en particulier à un âge précoce, a un risque plus élevé de survenue de cancer du sein (Sun *et al.*, 2017).

II.3. Épidémiologie :

II.3.1. Dans le monde :

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent (dans 154 pays) et le plus diagnostiqué chez les femmes dans le monde, représentant près d'un cas de cancer sur quatre. C'est le deuxième cancer le plus fréquent chez les deux sexes et la principale cause de décès par cancer chez les femmes. En 2018, il y a eu environ 2,1 millions de nouveaux cas de cancer du sein et 626679 décès dus à ce cancer, un nombre disproportionné de ces décès survenant dans des milieux à faibles ressources (Figure 4/5) (Globocan, 2018).

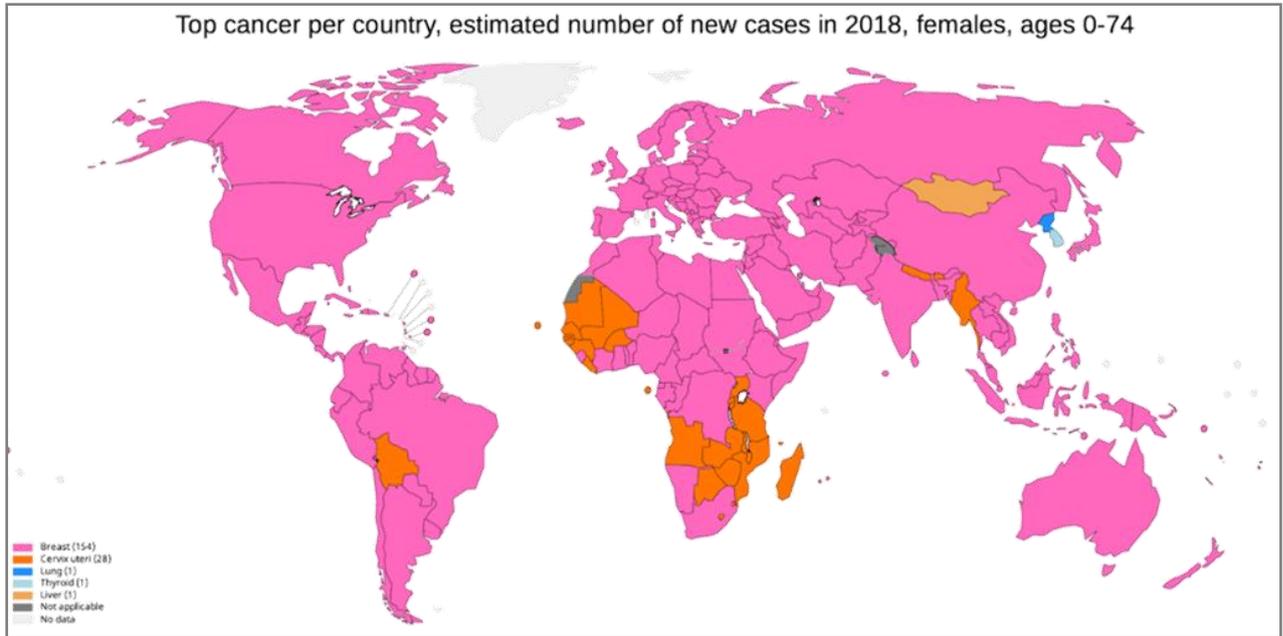


Figure 4 : Répartition géographique du cancer du sein dans le monde en 2018 (Globocan, 2018).

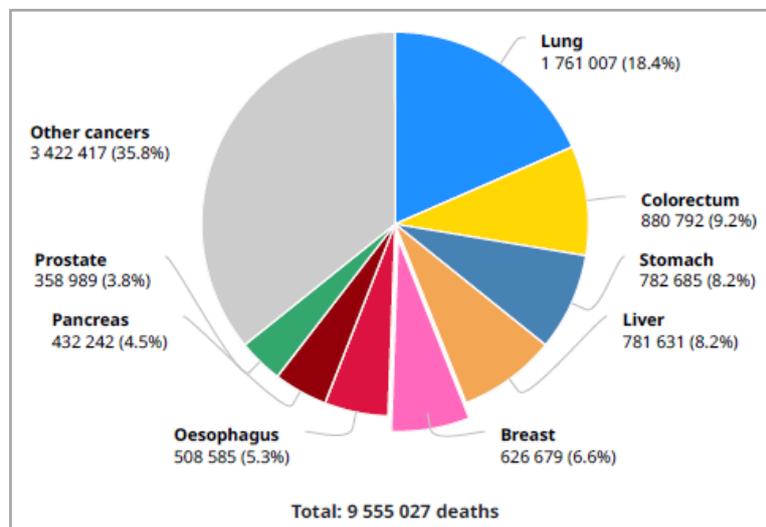


Figure 5 : Nombres de décès par cancer chez les deux sexes en 2018 (Globocan, 2018).

II.3.2. En Algérie :

En Algérie, l'incidence du cancer du sein progresse régulièrement et on enregistre actuellement plus de 12 000 nouveaux cas chaque année (Tahraoui, 2019). Selon une projection à l'horizon de 2025, le taux pourrait atteindre 18 112 cas de cancer du sein chez la femme Algérienne (Bannour *et al.*, 2018).

Selon les registres des tumeurs d'Alger de 2018, la pathologie cancéreuse est très largement dominée par le cancer du sein chez les femmes avec un taux d'incidence élevée de 82.4 en 2018 (Figure 6).

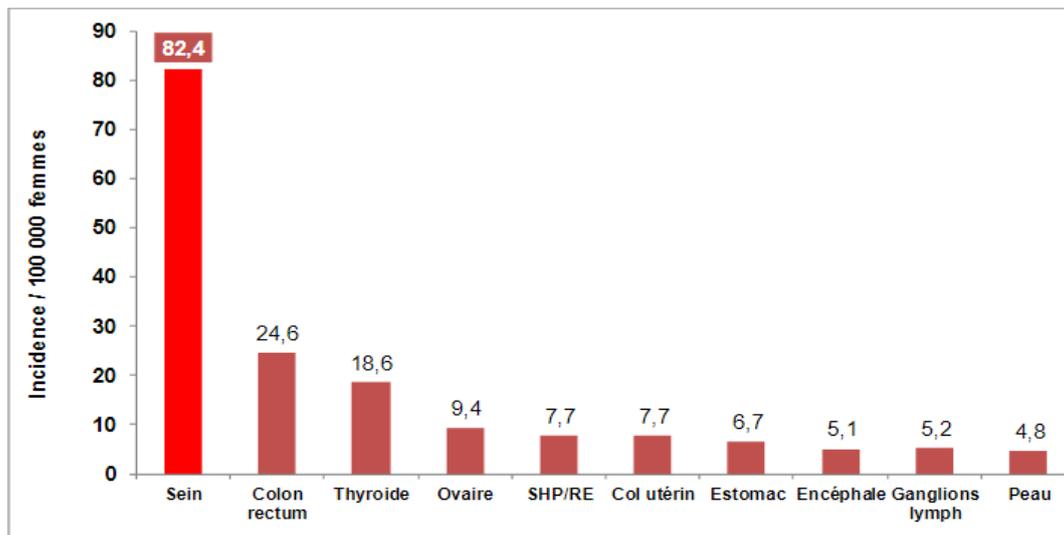


Figure 6 : Localisations cancéreuses les plus fréquentes chez les femmes - Alger 2018 (L. Boutekdjiret, 2018).

II.4. Classification OMS 2019 des tumeurs du sein : (Voir annexe 1)

La classification actuelle utilisée est celle de l'OMS 2019. Dans ce volume de la Classification OMS de Cinquième édition de la série tumeurs, qui est une mise à jour de la quatrième édition volume des tumeurs du sein publié en 2012, les descriptions des tumeurs du sein suivent l'approche des volumes précédents. Le contenu désormais organisé en séquence à partir de proliférations épithéliales bénignes, au carcinome du sein in situ et invasif, suivi de tumeurs fibroépithéliales et du mamelon, tumeurs mésoenchymateuses et hémato lymphoïdes, tumeurs du sein masculin et les syndromes tumoraux génétiques.

Le carcinome du sein est synonyme de cancer du sein, qui est malin. Les cancers du sein les plus fréquents (95%) sont les carcinomes qui se développent à partir des cellules épithéliales de la glande mammaire. Le cancer est soit in situ (la membrane basale est intacte) soit infiltrant (la membrane basale est franchie). Ils sont généralement de type canalaire ou lobulaire (Makki, 2015).

Le carcinome mammaire est généralement classé en fonction de son aspect histologique. Cette classification divise les tumeurs en tumeurs non infiltrantes (carcinome canalaire in situ et carcinome lobulaire in situ) et en tumeurs infiltrantes à potentiel métastatique (Lamy *et al.*, 2010).

II.4.1. Carcinome In situ (CIS) :

Le carcinome in situ est aussi dit « non invasif ». C'est une prolifération de cellules épithéliales cancéreuses qui ne franchit pas la membrane basale de l'épithélium, et donc n'envahit pas le tissu conjonctif. À ce stade, le carcinome se limite dans le tissu d'origine. Si on ne le traite pas, les cellules tumorales risquent de traverser la membrane basale, d'affecter le tissu voisin et de devenir un cancer infiltrant. Il existe deux formes : carcinome canalaire In situ (CCIS) et carcinome lobulaire In situ (CLIS) (Lamy *et al.*, 2010).

II.4.2. Carcinome infiltrant (Invasif) :

Les carcinomes commencent dans les canaux et les lobules (CCIS et CLIS), lorsqu'ils se développent et se détachent de ces structures, les cellules tumorales vont se propager aux autres tissus d'où la nomination de cancer invasif ou infiltrant. Ce dernier représente plus de 90% de l'ensemble des types histologiques (Ravdin P.M., 2008).

II.4.2.1. Carcinome canalaire infiltrant (CCI) :

Le carcinome canalaire infiltrant ou carcinome de type non spécifique, est un groupe de tumeurs morphologiquement hétérogènes. Ces tumeurs n'ont pas de caractéristiques microscopiques spécifiques. Il représente 60 à 80% de tous les cas de carcinome mammaire. Il s'agit d'un carcinome canalaire, si une tumeur ne présente pas les caractéristiques d'un type spécifique de carcinome invasif ou les caractéristiques d'un carcinome lobulaire infiltrant (Mallon, 2000). Si un carcinome canalaire s'accompagne d'un deuxième type morphologique distinct (lobulaire), le cancer est défini comme mixte (CCI + CLI) (FABBRI A., 2008) (Figure 7).

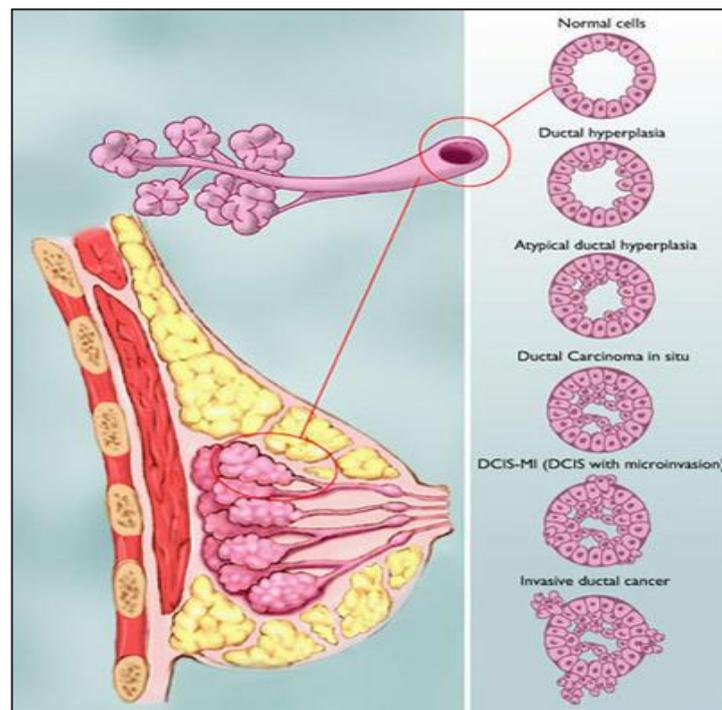


Figure 7 : Carcinome canalaire infiltrant (Zafrani *et al.*, 2007).

II.4.2.2. Carcinome lobulaire infiltrant (CLI) :

Le carcinome lobulaire invasif est un carcinome mammaire composé de cellules qui sont le plus souvent dispersés individuellement ou disposés en travées fines dites « en file indienne ». Le CLI représente 5 à 15% des cancers du sein invasifs (OMS, 2019). C'est un cancer d'évolution plus lente que le cancer canalaire avec de meilleurs facteurs pronostiques. Il métastase plus souvent au niveau du tractus digestif et des ovaires. Il est plus fréquemment bilatéral (Espíe *et al.*, 2005) (Figure 8).

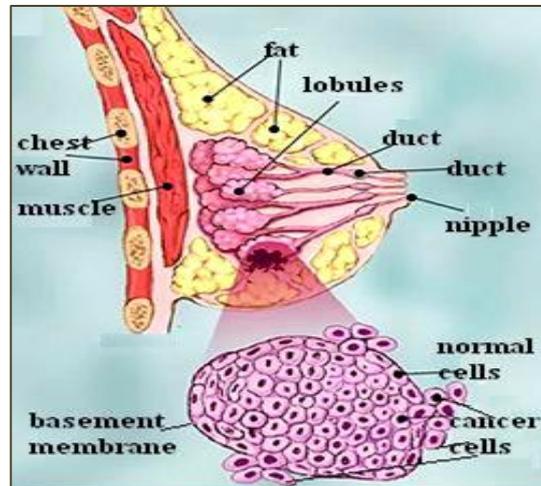


Figure 8 : Carcinome lobulaire infiltrant (Zafrani *et al.*, 2007).

II.4.3. Autres carcinomes :

De nombreux autres carcinomes plus rares sont également décrits.

Carcinome mucineux : est un sous-type rare et spécial de cancer du sein associé à un bon pronostic. Il ne représente que 2% du total des carcinomes mammaires. D'autres termes qui sont utilisés pour identifier cette tumeur incluent le carcinome colloïde, le carcinome muqueux et le carcinome mucoïde.

Carcinome papillaire invasif : est un sous-type très rare de carcinome du sein avec un meilleur pronostic. Il comprend moins de 1-2% des cancers du sein invasifs (Makki, 2015).

Carcinome micropapillaire invasif : est composé de petites grappes de cellules malignes, creuses entourées d'espaces clairs. Les carcinomes micropapillaires invasifs purs sont rares, représentant 0,9 à 2% de tous les carcinomes invasifs, les formes mixtes sont plus fréquentes. Les carcinomes micropapillaires invasifs peuvent survenir chez les femmes et les hommes (OMS, 2019).

II.5. Classification clinique du cancer du sein :

La classification TNM est un système utilisé dans l'évaluation du cancer du sein publié par « the Union for International Cancer Control » (UICC) et « the American Joint Committee on Cancer » (AJCC). Ce système repose sur trois critères : la taille de la tumeur (T), la présence ou non d'envahissement ganglionnaire (N) et de métastases à distance (M) (Voir annexe 2).

II.6. Les facteurs histopronostiques du cancer du sein :

La prise en charge des cancers du sein, repose sur un examen histologique complet associant : l'envahissement ganglionnaire, la taille tumorale, le type histologique, le grade histologique modifié par Elston Ellis, et un examen immunohistochimique complémentaire pour la détermination des statuts des récepteurs hormonaux et de HER2 et l'index de prolifération cellulaire.

II.6.1. L'âge :

Plusieurs études sur des patientes atteintes d'un cancer du sein ont examiné l'âge au moment du diagnostic comme facteur pronostique de survie. Selon « American cancer society » les jeunes patientes de <40 ans sont de pronostic moins favorable que les patientes âgées de >40 ans. Autres études (Anders ; Johnson ; Litton *et al.*, 2009) ont montré que les jeunes femmes présentent un risque élevé de développer les formes les plus agressives de cancer du sein.

II.6.2. L'envahissement ganglionnaire :

L'envahissement ganglionnaire constitue le facteur pronostique le plus important pour prédire les rechutes métastatiques et la survie des patientes (Carter *et al.*, 2010). Pour qu'il soit correctement établi, un nombre minimum de 10 ganglions axillaires doit être prélevé. Les ganglions lymphatiques doivent être évalués en tranches de 2 mm, pour identifier toutes les macrométastases (métastases > 2 mm). Les dépôts métastatiques <2 mm et > 0,2 mm dans un ganglion lymphatique sont appelés « micrométastases », dans ce cas les ganglions sont dites positif (N+), tandis que les cas avec uniquement des cellules tumorales isolées (<0,2 mm) sont considérés comme des ganglions négatif (N-) (OMS, 2019). Le nombre de ganglions envahis est important à considérer. Selon les données de l'étude de « Surveillance, Epidemiology, and End Results » (SEER), la survie à 5 ans passe de 74 % en l'absence d'envahissement ganglionnaire (N-), à 58 % pour 1 à 3 ganglions positifs, et à 29% pour plus de 4 ganglions positifs (Carter *et al.*, 2010).

II.6.3. La taille tumorale :

La mesure de la taille tumorale constitue un facteur pronostic important. Les dimensions de la tumeur doivent être mesurées macroscopiquement et à l'état frais selon les deux axes, en millimètre près. Cette mesure doit être reprécisée sur coupe histologique, si cette dernière est différente, c'est elle qui devra figurer sur le compte rendu (Galant *et al.*, 2010). L'envahissement ganglionnaire est fortement corrélé à la taille tumorale. Selon (Carter *et al.*, 2010) pour les tumeurs de moins de 2 cm, la survie diminue de 96,3% pour les cas de ganglions négatifs à 87,4% pour ceux avec un à trois ganglions positifs et à 66,0% pour les cas de quatre ganglions positifs ou plus. Pour les tumeurs de 2 à 4,9 cm de diamètre, la survie diminue de 89,4% pour les patients avec ganglion négatif à 79,9% pour les patients avec un à trois ganglions positifs, et à 58,7% pour les patients avec quatre ganglions positifs ou plus.

II.6.4. Le type histologique :

Certains types de carcinome infiltrant de sein présentent un pronostic favorable, tels que le carcinome lobulaire infiltrant, Le carcinome cribriforme, le carcinome mucineux et le carcinome tubulaire. Le CLI présente des caractéristiques pronostics favorables (De bas grade, RE+, HER2- et faible prolifération). Le résultat pour les patientes atteintes d'un carcinome cribriforme invasif est favorable ; Les taux de survie globale à 10 ans se situent entre 90% et 100%. Le carcinome mucineux est généralement associé à de faibles taux de récurrence locale et distante et à une excellente survie sans maladie à 5 ans. Dans une analyse rétrospective de 11422 patientes atteintes du CM dans la base de données du programme SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), les taux de survie spécifiques à 5, 10, 15 et 20 ans étaient respectivement de 94%, 89%, 85% et 81%. Dans les grandes séries institutionnelles et selon plusieurs études, les femmes atteintes d'un carcinome tubulaire ont eu un excellent résultat à long terme, avec des taux de survie à 5 ans de 88% à 96% (OMS, 2019).

II.6.5. Le grade histologique :

Le grade histologique constitue un facteur pronostique important pour le risque métastatique et la survie dans les deux groupes N+ et N- pour ganglions lymphatiques positifs et négatifs respectivement. Parmi les méthodes utilisées, le score de Scarf-Bloom et Richardson (SBR) a été recommandé par l'OMS pour le cancer du sein en 1968. Au début des années 1990, Elston et Ellis ont conçu une modification du système de grading SBR, nommé grade histologique combiné de Nottingham recommandé par le Collège des Pathologistes Américains et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Dans une étude portant sur 1831 patients, Elston et Ellis ont trouvé une très forte corrélation (P .0001) entre la survie à long terme et le grade histologique combiné de Nottingham (Singletary, 2002). Trois caractéristiques sont évaluées : la formation de tubules comme expression de la différenciation glandulaire, le pléomorphisme nucléaire et le comptage mitotique. Chacun de ces paramètres est coté en 1, 2 et 3 et les différents scores sont additionnés pour obtenir le grade histologique global (Annexe 3). Les tumeurs de grade I sont bien différenciées, tandis que les tumeurs de grade III sont moins différenciées (Tavassoli, 2004).

II.6.6. Les récepteurs hormonaux (RH) :

Les marqueurs biologiques systématiquement recherchés sont les RH, qui sont des récepteurs essentiellement nucléaires à l'œstrogène (RE) et à la progestérone (RP) impliqués dans la prolifération cellulaire dont celle du cancer du sein. Ces marqueurs sont à la fois des facteurs pronostiques et prédictifs de la réponse au traitement. La présence des RE et RP est recherchée avec des anticorps monoclonaux par immunohistochimie (IHC). Le seuil de positivité est de 10 % de cellules marquées (Lamy *et al.*, 2010).

II.6.6.1. Récepteur à l'œstrogène (RE) :

Deux types de récepteurs aux œstrogènes ont maintenant été identifiés, RE α et RE β . La plupart des informations disponibles sur la structure et la fonction des RE proviennent d'études du gène RE α , c'est l'expression de ce gène qui est actuellement recherchée par

immunohistochimie. Le pourcentage de cellules tumorales exprimant les RE a une valeur pronostique et prédictive importante. Les RE sont détectés dans 50 à 80% des échantillons de cancer du sein (Zemmouri *et al.*, 2016).

II.6.6.2. Récepteur à la progestérone (RP) :

L'expression des RP est également un élément important dans l'évaluation du cancer du sein. Les RP existent sous deux isoformes RPA et RPB qui résultent de l'initiation de la transcription à partir de deux sites différents sur le même gène. Environ 60% des carcinomes mammaires invasifs expriment RPA et / ou RPB, et l'expression de RP est généralement considérée comme un marqueur de la fonction ER α (Osborne, 1998). Plusieurs études ont confirmé une corrélation positive entre le niveau d'expression des RP, la survie globale et la survie sans récurrence (Zemmouri *et al.*, 2016).

II.6.7. Le statut HER2 :

HER2 fait partie d'une famille de récepteurs de facteurs de croissance épidermique (Human epidermal growth factor receptor EGFR) -incluant également HER1, HER3 et HER4- qui régulent la prolifération cellulaire normale, le développement, et la survie. La protéine HER2 est située à la surface de la cellule. Le gène qui code pour cette protéine est localisé sur le chromosome 17. Dans 10-20 % de cas du cancer du sein, l'oncogène HER2 est amplifié, ce qui entraîne une surexpression de la protéine HER2 à la surface cellulaire. Cette surexpression protéique peut alors entraîner l'augmentation de la prolifération et la progression du carcinome mammaire et elle est associée à un mauvais pronostic en termes de survie sans récurrence et de survie globale (OMS, 2019). Le statut HER2 est actuellement déterminé par immunohistochimie (IHC). Il existe un score semi-quantitatif permettant d'évaluer le statut HER2 d'un cancer du sein en IHC, ce score classe le statut HER2 en quatre catégories : 0, 1+, 2+ ou 3+ (Galant, 2010).

II.6.8. L'index de prolifération «Ki-67» :

Le Ki67 est une protéine nucléaire exprimée durant les phases G1, S, G2 et M du cycle cellulaire mais pas durant la phase de quiescence G0. Il a été identifié à l'origine par Gerdes *et al.* au début des années 1980, son nom est en rapport avec la ville de Kiel en Allemagne où il a été découvert, et le nombre 67 est le numéro du clone sur la plaque de 96 puits du laboratoire (Inwald E. C., 2013). Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS, 2019), la prolifération des cellules cancéreuses du sein est un paramètre important à considérer dans l'évaluation de l'agressivité de la maladie et donc dans la prise de décision thérapeutique, avec un pronostic d'autant plus favorable que sa valeur est basse. Son niveau d'expression peut être évalué par le pourcentage de cellules tumorales marquées par un anticorps anti-Ki67 en IHC (Zemmouri *et al.*, 2016).

II.7. Les sous-types moléculaires :

Le cancer du sein est une maladie très hétérogène au plan histologique mais aussi moléculaire, pour cela, de multiples classifications ont vu le jour afin de permettre l'identification précise des sous-groupes les plus agressifs et l'adaptation thérapeutique qui

en découle. Au début des années 2000, Perou *et al.* ont proposé dans la revue Nature une classification moléculaire des carcinomes mammaires en sous-groupes moléculaires fondée sur leur profils d'expression génique. Ces génotypes reflètent les profils d'expression génique des deux principales couches cellulaires du tissu mammaire normal : la cellule luminaire et la cellule myoépithéliale. En appliquant une technique d'analyse par clustering hiérarchique non supervisé sur des échantillons issus de 42 patientes dont 38 cas de cancer infiltrant du sein (36 carcinomes canaux infiltrants, 2 carcinomes lobulaires, 1 carcinome canalaire in situ, 1 fibroadénome et 2 échantillons de sein normaux) (Figure 9), ils ont ainsi décrit pour la première fois 4 sous-types moléculaires de cancer du sein :

- Le sous-type luminal, caractérisé par l'expression du RE et de gènes associés à la voie du RE ;
- Le sous-type HER2, caractérisé par la surexpression et l'amplification du gène HER2 ;
- Les tumeurs dites triple négatif ou basal-like, qui n'expriment ni les récepteurs hormonaux (RE-/RP-), ni HER2, mais expriment un certain nombre de gènes des cellules basales de l'épithélium ;
- Le sous-type normal-like, caractérisé par un profil triple négatif et par l'expression de gènes observés dans le tissu mammaire normal et le tissu adipeux (Perou *et al.*, 2003).

Par la suite, ils ont montré que le groupe luminal/RE+ pouvait être subdivisé en au moins deux sous-groupes différents, luminal A et luminal B (Sorlie *et al.*, 2001).

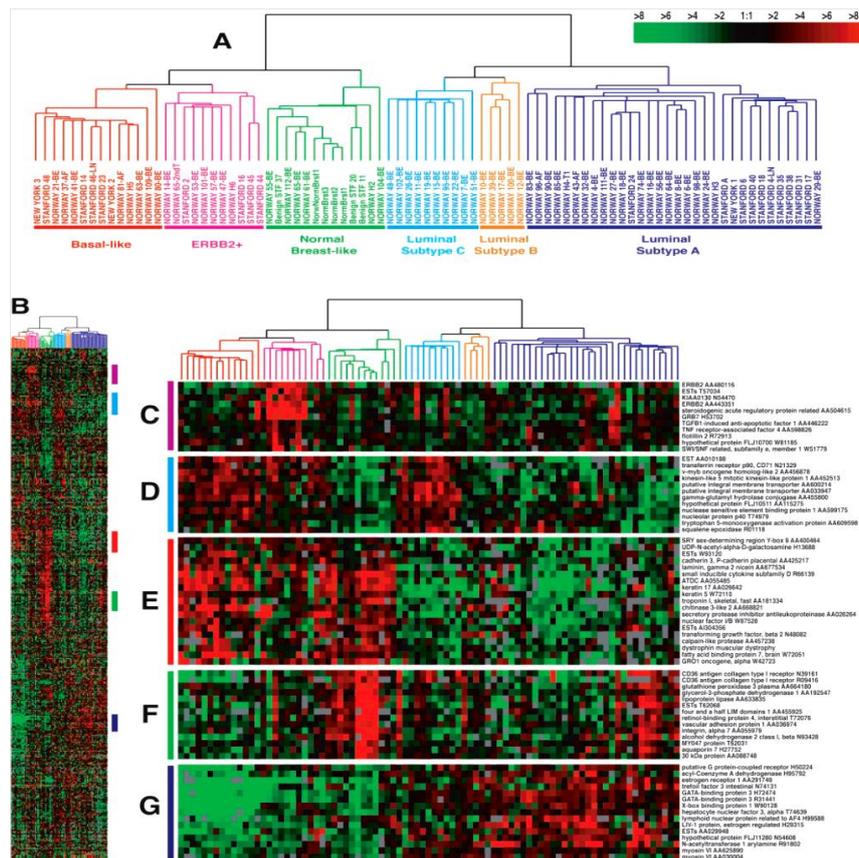


Figure 9 : Profil d'expression génique des tumeurs mammaires analysé par la technique de clustering hiérarchique (Sorlie *et al.*, 2001).

II.7.1. Le sous-type Luminal : (Voir Chapitre II)

II.7.2. Le sous-type HER2 :

Les tumeurs HER2 sont caractérisées par une forte expression de l'oncogène HER2. Ce groupe est le plus souvent défini comme incluant toutes les tumeurs HER2-positive. Plusieurs études ont établis la relation entre l'expression de l'HER-2 et le mauvais pronostic des cancers du sein, la survie à 5 ans est estimée à 62.1% (Jacquemier *et al.*, 2005). Il représente 15-20 % des cancers du sein et est associé à un haut grade histologique (Loibl et Gianni, 2017).

II.7.3. Le sous-type Basal-like/Triple-négatif :

Les cancers du sein de type basal-like sont « triple-négatifs » c'est-à-dire qu'ils n'expriment ni les récepteurs aux œstrogènes ni ceux à la progestérone, ni HER2 mais des gènes liés à la prolifération. Ils sont moins différenciés et leur pronostic est plus sévère (Y. Belkacémi *et al.*). Ils représentent 12-24 % des cancers du sein et sont très agressives. Les carcinomes basal-like sont de type canalaire, le plus souvent de grade III. Ils sont généralement caractérisés par l'expression des cytokératines de haut poids moléculaire CK 5/6 et CK14 et un index de prolifération élevé (Darina *et al.*, 2014).

II.7.4. Le sous-type Normal-like :

Le sous-type Normal-like est caractérisé par l'expression de gènes associées et exprimés dans le tissu adipeux et autres cellules stromales. Certains auteurs pensent qu'il s'agit d'un groupe qui représente une contamination cellulaire de tissu mammaire normal qu'un véritable sous-type intrinsèque. Il est de bon pronostic (Reyal, 2010). (Figure 10)

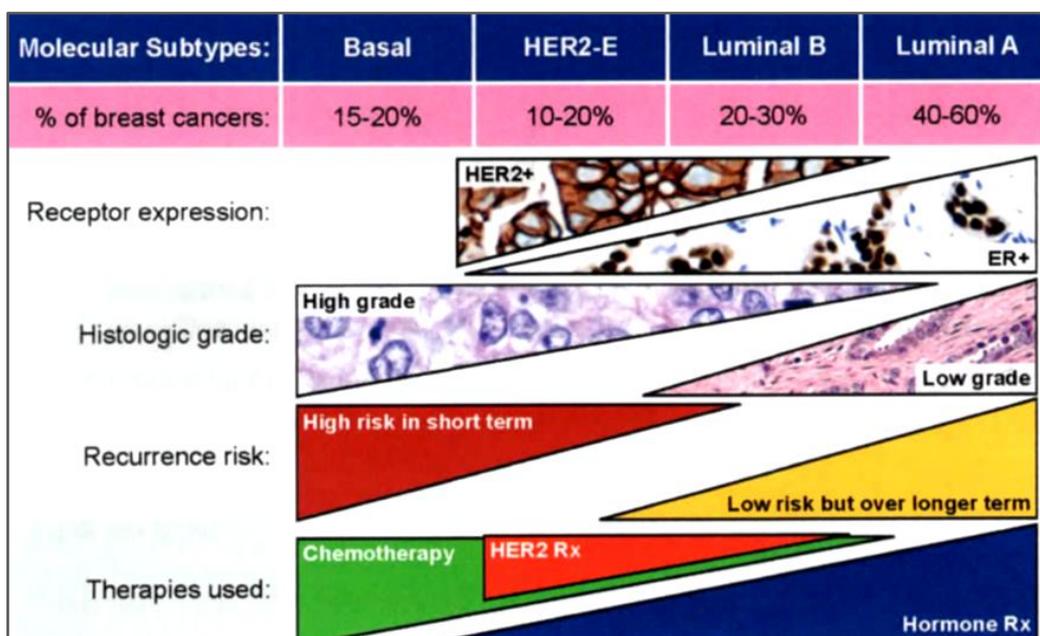


Figure 10 : Corrélation entre les sous types moléculaires et les caractéristiques clinico-pathologiques de cancer du sein (OMS, 2019).

II.8. Le diagnostic :

Le diagnostic de cancer du sein peut être dans le cadre d'un dépistage (absence de symptômes) ou lors de modifications au niveau des seins ou de troubles (nodule palpable, écoulement mamelonnaire, maladie de Paget du mamelon) qui pourraient indiquer la présence d'une lésion. Les examens suivants sont réalisés :

II.8.1. Examen clinique :

Un examen clinique des seins est un examen médical comprenant l'inspection visuelle et la palpation des seins, y compris la région des aisselles.

- **Les antécédents et histoire de la maladie :**

Un interrogatoire recherche des facteurs prédisposant tels que l'âge, le statut ménopausique, l'existence d'antécédents familiaux de cancers du sein ou de l'ovaire, le mode de vie et la prise éventuelle d'un traitement hormonal.

- **L'inspection visuelle des seins :**

L'inspection est faite en position assise ou debout, les bras le long du corps puis levés. Le professionnel de la santé est à la recherche de :

Une tuméfaction ; un changement dans la forme et la taille des seins ; la présence de rides ou de zones épaisses ; une différence dans la couleur de la peau (apparition d'une rougeur) ; une déformation du mamelon.

- **La palpation :**

Elle se pratique en position allongée. Une certaine pression est exercée lors de la palpation (superficielle, intermédiaire et profonde). Elle a pour objet de rechercher la présence d'une tuméfaction ou d'un nodule indolore de consistance dure, ou de contours réguliers ou irréguliers. En complément, une palpation des aires axillaires et sus-claviculaires sera systématiquement effectuée à la recherche de ganglions.

En fonction des résultats de l'examen clinique, le médecin indiquera au patient si d'autres examens complémentaires sont nécessaires (Mammographie et/ou échographie).

La détection d'une anomalie ne signifie pas qu'il s'agit d'un cancer. Le plus souvent, il s'agit d'une modification bénigne (kyste, fibroadénome...) (Siles, 2013).

II.8.2. Bilan radiologique :

Il doit être réalisé lorsqu'une anomalie est détectée à la palpation ou lors d'un dépistage. Il comprend :

- **La mammographie :**

La mammographie est une radiographie des seins. C'est l'examen de référence des lésions du sein puisqu'elle permet de déceler la plupart des modifications pathologiques et de détecter des tumeurs de très petite taille, bien avant qu'elles ne soient palpables. Elle est

pratiquée par un radiologue et permet d'obtenir des images de l'intérieur du sein à l'aide de rayons X et de détecter ainsi d'éventuelles anomalies. Deux radiographies par sein sont réalisées pour les deux seins (mammographie bilatérale), une de face et une en oblique. La mammographie est réalisée en position debout, torse nu. Elle recherche des anomalies telles que des opacités (nodules), des micro-calcifications et les distorsions de l'architecture glandulaire (Evans, 2002) (Donald, 2004).

- **L'échographie :**

C'est un examen complémentaire de la mammographie en cas de masse visible ce qui permet de caractériser plus précisément la nature de la lésion repérée ou lorsque la densité des seins ne permet pas d'obtenir une mammographie de qualité. L'échographie mammaire utilise des ultrasons pour produire des images de l'intérieur du sein et elle est indolore.

L'analyse des images mammographiques et échographiques permet d'orienter le médecin dans son diagnostic vers une anomalie bénigne (un kyste) ou vers une tumeur maligne. Dans le cas de la suspicion d'une tumeur maligne d'autres examens sont nécessaires (Cambier, 2012) (DM Ikda, 2004).

II.8.3. Examen histologique :

C'est l'examen de confirmation diagnostique du cancer du sein. Un prélèvement de tissus par ponction cytologique ou biopsie permet de dire avec certitude si la tumeur est cancéreuse ou non. Il a pour objet de préciser l'origine de la tumeur et s'il s'agit d'un cancer infiltrant ou in situ, différencié ou indifférencié. Un prélèvement percutané ganglionnaire axillaire est fait dans le même temps que la biopsie tumorale, en cas de ganglion(s) suspect(s).

Lorsqu'un cancer du sein est diagnostiqué, des examens biologiques supplémentaires sont réalisés sur les tissus prélevés lors de la biopsie : les récepteurs hormonaux des œstrogènes (RE) ou ceux de la progestérone (RP), le récepteur HER2 et la protéine Ki67 sont recherchés et dosés (Tournegros, 1994) (Elizabeth *et al.*, 2010).

II.9. Les signatures multigéniques :

Les méga-données fournies par les technologies de puces à ADN et le séquençage de l'ARN des carcinomes du sein en combinaison avec la bioinformatique offrent des opportunités inégalées pour étudier les carcinomes du sein. Au cours de la dernière décennie, des algorithmes ont été générés pour estimer les taux de récurrence et/ou de survie du cancer qui comprennent un ensemble réduit de gènes qui constitue la signature du gène (Vieira et Schmitt, 2018).

Une signature moléculaire est un test biologique réalisé sur la tumeur (Llorca, 2014). Elle concerne le risque de rechute métastatique ainsi que la réponse thérapeutique (Bertucci et Birnbaum, 2012). Ce test permet de calculer le risque génomique en définissant deux groupes : risque élevé ou risque faible. Elle est surtout réalisée en cas de doute à une indication de chimiothérapie adjuvante.

Les trois signatures les plus étudiées sont la signature des 21 gènes ou Oncotype Dx (laboratoire Genomic Health, États-Unis), celle des 70 gènes d'Amsterdam ou MammaPrint (Agendia, Pays-Bas) et le grade génomique ou MapQuantDx (Ipsogen). Elles sont obtenues à partir d'un prélèvement de tissu tumoral congelé ou simplement fixé dans du RNALater (MammaPrint et MapQuant DX) qui est ensuite acheminé vers un laboratoire centralisé et certifié. L'ARN tumoral est extrait de ce prélèvement puis analysé par deux techniques : la PCR quantitative (RT-PCR) pour la signature Oncotype DX et les puces à ADN complémentaire pour les deux autres signatures. Leur objectif est le plus souvent une désescalade thérapeutique par rapport aux standards histocliniques (Bonnefoi, 2009).

➤ **La signature multigénique des 21 gènes «Oncotype Dx» :**

Le test Oncotype DX correspond à une version simplifiée du test initial par puces à ADN (250 gènes) utilisant 21 gènes seulement par qRT-PCR, dont 16 gènes sont associés au cancer (famille des RH, de HER2, de la prolifération du stroma et de l'invasion) et 5 gènes permettant le bon fonctionnement de la technique (Llorca, 2014). Il peut être utilisé auprès des patientes présentant un cancer du sein sans envahissement ganglionnaire axillaire (pN0) et récepteurs hormonaux positifs (RH+), en tant que facteur pronostique ou prédictif susceptible d'aider à la décision de l'indication d'une chimiothérapie adjuvante ou non. De ce fait, les patientes dont la tumeur présente un score de rechute élevé [> 30] semblent bénéficier de la chimiothérapie alors que lorsque ce score est faible [< 18] il ne semble pas y avoir de bénéfice (substitution par l'hormonothérapie) (Bonnefoi, 2009).

➤ **La signature multigénique des 70 gènes «MammaPrint» :**

Le test MammaPrint est utilisé dans une population de cancer du sein pN0 ou pN1, RH+ ou RH-. Il a été développé sur du matériel frais et a récemment été adapté à du tissu fixé inclus en paraffine. Ce test permet de classer les patientes en 2 groupes pronostiques (le bon et le mauvais). En 2008, il a obtenu de la Food and Drug Administration (FDA) une labellisation comme test pronostique pour les patientes âgées de moins de 61 ans atteintes d'un cancer du sein RE positif ou négatif de moins de 5cm, sans envahissement ganglionnaire, et de stade I/II. Les tumeurs ayant des récepteurs hormonaux négatifs viennent enrichir le groupe de mauvais pronostic, car cette signature n'a été développée que chez les patientes porteuses de tumeurs RE positives (Llorca, 2014).

➤ **La signature multigénique des 97 gènes «MapQuantDx» :**

Le Grade Genomic Index (GGI), comprend 97 gènes majoritairement impliqués dans la prolifération cellulaire. Il reclasse les grades histologiques II, de valeur pronostique incertaine et de faible reproductibilité, en grade génomique faible ou élevé, de bon et de mauvais pronostic respectivement. Le test est commercialisé depuis juin 2008 (MapQuant DX, Ipsogen, France) (Bertucci et Birnbaum, 2012).

Enfin, les signatures multigéniques n'apportent pas d'informations utiles aux patientes porteuses de tumeurs de haut grade, de tumeurs triples négatives ou HER2 positives, qui sont quasiment toujours dans les catégories de mauvais pronostic. Il en va de même pour

une tumeur identifiée de bon pronostic par la signature multigénique et de stade clinique très avancé (plus de 5 cm, N > 3). Néanmoins, ces tests peuvent potentiellement permettre une meilleure appréciation de l'agressivité tumorale et, pour beaucoup de patientes, d'éviter la chimiothérapie et ainsi de faire des économies de santé. Le but reste toutefois de combiner ces informations moléculaires et cliniques afin de prédire le devenir des patientes et la réponse aux agents thérapeutiques (Llorca, 2014).

II.10. Traitement :

Depuis deux décennies, les recherches liées au cancer du sein ont conduit à des progrès extraordinaires dans la compréhension de la maladie, aboutissant à des traitements plus efficaces et moins toxiques (Sharma *et al.*, 2010), ayant pour principes de réduire le risque de récurrence locale et le risque de propagation métastatique, ainsi, on distingue :

II.10.1. La chirurgie :

La chirurgie a un rôle majeur dans le traitement du cancer du sein. C'est le moyen de base à utiliser pour le contrôle local de la maladie (Alkabban et Ferguson, 2020). Selon le stade et le type de tumeur, une ablation de la masse uniquement «tumorectomie» (Figure 11) ou une ablation chirurgicale de l'ensemble du sein «mastectomie» (Figure 12) est réalisée. Plus récemment, la technique de dissection des ganglions sentinelles est devenue populaire, car elle nécessite l'ablation de beaucoup moins de ganglions lymphatiques, ce qui entraîne moins d'effets secondaires (Sharma *et al.*, 2010). L'ablation du sein uniquement sans dissection axillaire est appelée mastectomie simple. Cette dernière peut être effectuée dans les petites tumeurs avec des ganglions sentinelles négatifs (Alkabban et Ferguson, 2020).

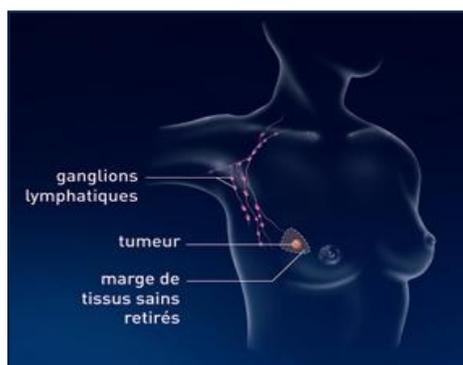


Figure 11 : Tumorectomie
(Institut National du Cancer, 2013).

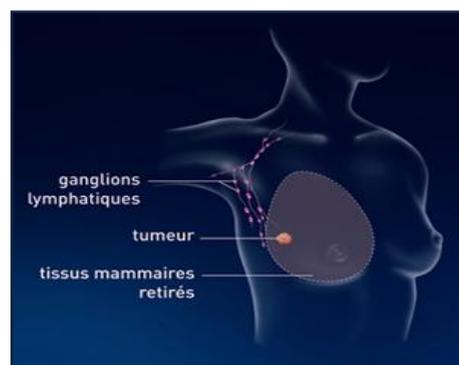


Figure 12 : Mastectomie radicale
(Institut National du Cancer, 2013).

10.2. La radiothérapie :

La radiothérapie consiste à utiliser des rayons X à haute énergie ou des rayons gamma qui ciblent une tumeur ou un site tumoral post-chirurgical. Ces radiations sont très efficaces pour tuer les cellules cancéreuses qui peuvent rester après la chirurgie ou réapparaître là où la tumeur a été retirée. La radiothérapie pour le cancer du sein est généralement pratiquée après la chirurgie et fait partie intégrante de la thérapie conservatrice du sein

(tumorectomie) (Sharma *et al.*, 2010). Elle est bénéfique dans les grosses tumeurs (supérieures à 5 cm) ou si la tumeur envahit la peau ou la paroi thoracique et s'il y a des ganglions lymphatiques positifs. La dose de rayonnement doit être suffisamment forte pour assurer l'élimination des cellules cancéreuses. Les traitements sont généralement administrés sur une période de cinq à sept semaines, effectués cinq jours par semaine. Chaque traitement dure environ 15 minutes (Alkabban et Ferguson, 2020). L'efficacité de la radiothérapie au sein peut être améliorée par une immunothérapie concomitante (Olver, 2016).

II.10.3. La chimiothérapie :

La chimiothérapie est l'utilisation de médicaments anticancéreux pour traiter les cellules cancéreuses. Un traitement spécifique pour le cancer du sein sera basé sur l'état de santé général du patient, antécédents médicaux, âge (qu'il y ait ou non des règles), type et stade du cancer, tolérance à des médicaments, procédures spécifiques, etc. Les traitements de chimiothérapie sont souvent administrés en cycles; un traitement pendant un certain temps, suivi d'une période de récupération, puis d'un autre traitement (Sharma *et al.*, 2010). Une réduction de 25% du risque de rechute sur une période de 10 à 15 ans en utilisant un schéma de chimiothérapie de première génération tel que le cyclophosphamide, le méthotrexate et le 5-fluorouracile (CMF) sur un cycle de 6 mois. Les anthracyclines (doxorubicine ou épirubicine) et les agents plus récents tels que les taxanes sont des régimes modernes utilisés pour le cancer du sein. Une période de 3 à 6 mois est utilisée pour la chimiothérapie adjuvante et néoadjuvante (Alkabban et Ferguson, 2020). La chimiothérapie peut être administrée avant la chirurgie pour réduire la tumeur et rendre parfois possible une chirurgie conservatrice du sein plutôt qu'une mastectomie (Sharma *et al.*, 2010).

II.10.4. L'Hormonothérapie :

L'œstrogène est l'hormone principale incriminée dans le développement et la récurrence du cancer du sein hormonosensible ; Beatson avait décrit, déjà en 1896, une régression de cancer du sein après ablation des ovaires (ovariectomie). La déplétion en œstrogène était depuis lors un élément dans l'approche thérapeutique. L'hormonothérapie est donc une modalité thérapeutique jouant un rôle important dans le cancer du sein hormono-dépendant. En situation adjuvante, cinq ans d'hormonothérapie ont pu baisser de manière significative les taux de rechutes et de mortalité (Odermatt *et al.*, 2013). Le tamoxifène est le pilier du traitement pour la plupart des femmes préménopausées atteintes de tumeurs RH+. Plus récemment, des études ont montré que l'utilisation prolongée du tamoxifène adjuvant (10 ans contre 5 ans) réduit encore le risque de récurrence et de mortalité du cancer du sein, de sorte que les directives de pratique clinique recommandent désormais d'envisager un traitement adjuvant par tamoxifène pendant 10 ans. Certaines femmes peuvent également bénéficier d'une ablation chirurgicale (ovariectomie) ou d'une suppression chimique des ovaires, qui sont la principale source d'œstrogènes avant la ménopause. Les directives de traitement recommandent que les inhibiteurs de l'aromatase (IA) tels que l'anastrozole soient généralement inclus dans le traitement des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RH+ (Alkabban et Ferguson 2020).

II.10.5. Les thérapies ciblées :

Un traitement ciblé est généralement indiqué dans environ 17% des cancers du sein qui surproduisent la protéine HER2 favorisant la croissance. Parmi les nouveaux agents qui ciblent le cancer du sein HER2-positif figurent le lapatinib, le pertuzumab et le trastuzumab emtansine, qui peuvent être utilisés seuls ou en association avec d'autres agents pour traiter le cancer du sein métastatique. Les nouvelles cibles des agents thérapeutiques comprennent la poly-ADP-ribose polymérase (PARP), une enzyme impliquée dans la réparation de l'ADN. La thérapie avec des inhibiteurs de PARP tels que l'olaparib sont des traitements émergents pour les patients présentant des mutations dans les gènes BRCA1 ou BRCA2 (Olver, 2016).

Par ailleurs, les perturbations du cycle cellulaire sont un des éléments essentiels de la carcinogénèse et représentent donc une cible thérapeutique intéressante. Récemment, le développement d'inhibiteurs sélectifs du cycle ciblant les kinases dépendantes des cyclines (CDK) 4 et 6 a permis de raviver l'intérêt pour cette classe thérapeutique. Le palbociclib, le ribociclib et l'abemaciclib sont les 3 molécules dont le développement est actuellement le plus avancé.

En cas de signal oncogénique, le complexe cycline D-CDK4/6, par l'interaction réversible de la cycline D1, phosphoryle la protéine de rétinoblastome (pRb) qui est alors inactivée et relargue les facteurs de transcription tels que E2F nécessaires à la prolifération cellulaire. Les inhibiteurs de CDK4/6 agissent, quant à eux, en émettant un signal antiprolifératif avec le blocage de la phosphorylation de Rb, la séquestration de facteurs de transcription et l'arrêt du cycle cellulaire (Figure 13).

Enfin, il est intéressant de noter que la cycline D1 est particulièrement impliquée dans les formes lumineales. Il a été observé dans ce sous-type un niveau d'expression élevé de la cycline D1 et le signal médié par les œstrogènes participe à l'activation du promoteur de CCDN1 (gène codant pour la cycline D1) (Sablin *et al.*, 2017).

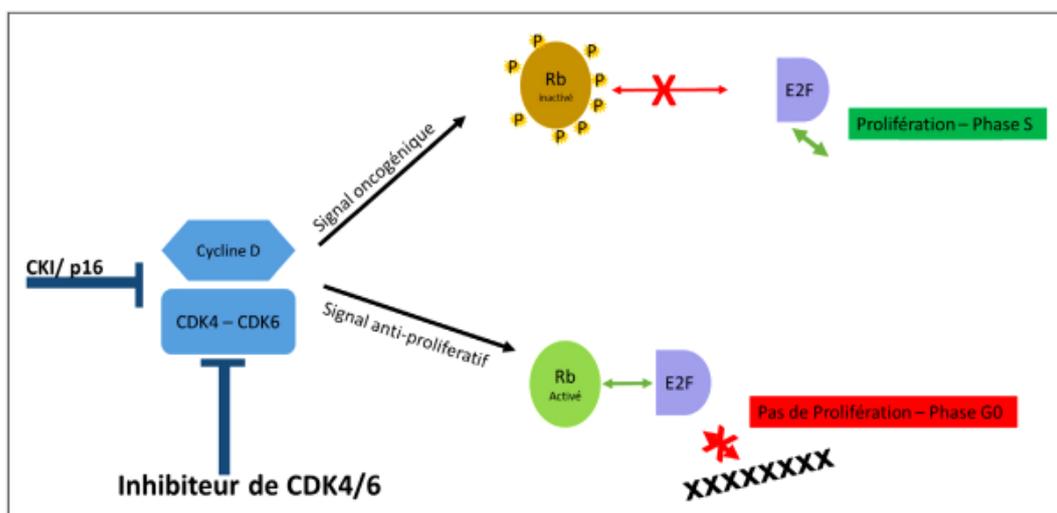


Figure 13 : Voie de la cycline D/CDK4/6 et inhibiteur de CDK4/6 (Sablin *et al.*, 2017).

Chapitre II : Les tumeurs lumineales

Les cancers du sein de type "Luminal", exprimant le récepteur des œstrogènes (RE+), représentent 70 à 80% de l'ensemble des carcinomes mammaires. Ce sous-groupe rassemble une population hétérogène de tumeurs, en terme d'évolution clinique, de morphologie histologique, de phénotype, et de caractéristiques moléculaires (Franchet *et al.*, 2015). Suite à l'avènement des puces à ADN, des modèles d'expression génique globaux ont été utilisés pour définir les sous-types Luminal A et Luminal B du cancer du sein RE+ (J. Creighton, 2012).

I.1. Le sous-type «Luminal A» :

Les tumeurs lumineales de sous-type A sont un sous-ensemble unique qui peut avoir une biologie tumorale favorable. Le consensus de Saint-Gall de 2013 définissait le sous type Luminal A comme ayant un RE positif (RE+), RP \geq 20%, HER2 négatif, Ki-67 $<$ 14% et, si disponible, risque de récidence «faible» basé sur des tests génétiques. Ainsi, des travaux ont montré que les patients atteints de tumeurs lumineales A basées sur l'immunohistochimie avaient une meilleure survie sans maladie si le RP était $>$ 20% (Gao et Swain, 2018). Ce sous-type, défini par un grade I ou II et de bon pronostic, est sensible à la thérapie endocrinienne, par conséquent, le traitement général peut être une thérapie endocrinienne seule (Yuyu *et al.*, 2017). Parmi les types histologiques pouvant représenter le sous-type Luminal A, on retrouve : les carcinomes lobulaires infiltrants (bien qu'ils puissent plus rarement appartenir aux types luminal B, HER2 ou basal-like); les carcinomes tubuleux de même que les carcinomes cribriformes qui présentent les mêmes caractéristiques génomiques et transcriptomiques; les carcinomes mucineux sont majoritairement de type luminal A, ainsi que les carcinomes à cellules en bagues à chaton; les carcinomes neuroendocriniens bien différenciés; et les carcinomes papillaires qu'ils soient solides ou intra-kystiques (Franchet *et al.*, 2015).

I.2. Le sous-type «Luminal B» :

Les tumeurs lumineales B ont des caractéristiques cliniques et biologiques agressives et constituent le sous-type moléculaire le plus hétérogène, tant sur le plan clinique que moléculaire. En effet, il existe des tumeurs lumineales de type B (HER2-négatif) qui sont RE-positives et HER2-négatives avec une expression élevée de Ki-67 (\geq 20%) ou avec de faibles taux de RP ($<$ 20%); et des tumeurs lumineales B-HER2 qui sont RE-positives et HER2-positives quelle que soit l'expression de RP ou du Ki-67 (Bediaga *et al.*, 2016). Par ailleurs de façon concordante, une étude a montré que les tumeurs exprimant plus faiblement le RP ($<$ 20%) présentaient un pronostic défavorable en terme de survie sans rechute (Franchet *et al.*, 2015). Le sous-type luminal B, défini par un grade III, est associé à un taux élevé de prolifération tumorale, parmi lesquels le sous-type Luminal B HER2-négatif est généralement traité par thérapie endocrinienne + chimiothérapie; et le sous-type Luminal B HER2-positif est généralement traité par chimiothérapie + traitement anti-HER2 + thérapie endocrinienne (Yuyu *et al.*, 2017). Ce sous-type est souvent représenté par des carcinomes micro-papillaires qui expriment les récepteurs hormonaux ou qui surexpriment HER2 (Franchet *et al.*, 2015).

I.3. Le profil moléculaire des tumeurs lumineales :

I.3.1. Récepteurs de l'œstrogène et de la progestérone :

La progression du carcinome mammaire se fait le plus souvent via les hormones stéroïdes ovariennes : l'œstrogène et la progestérone. Ces hormones sont lipophiles, ils pénètrent principalement dans les cellules et leurs noyaux en diffusant à travers le plasma et les membranes nucléaires. Une fois dans le noyau, ces deux hormones vont se lier à leurs récepteurs respectifs : RE α et RP avec une affinité et une spécificité élevées. On trouve des récepteurs d'œstrogènes (RE) et de progestérone (RP) à la surface ou à l'intérieur (dans le noyau ou d'autres composants) des cellules normales du sein et de certains types de cellules du cancer du sein. Les RE et RP peuvent être décrits comme facteurs de transcription nucléaire dépendants du ligand. Ils se fixent au niveau des séquences régulatrices des gènes qu'ils régulent pour moduler leur expression. La fonction de ces récepteurs est modulée par des modifications post-traductionnelles et des interactions avec d'autres protéines nucléaires (Anderson, 2002).

Les œstrogènes, via le récepteur aux œstrogènes (RE), contrôlent l'expression de nombreux gènes impliqués dans la croissance, la différenciation cellulaire et les fonctions reproductrices. La régulation de ces gènes résulte de la fixation du RE sur une séquence d'ADN : Élément de Réponse aux Œstrogènes (ERE). Les récepteurs des œstrogènes font partie de la grande famille des récepteurs nucléaires, qui ont une organisation en différents domaines fonctionnels. Ils reçoivent le signal hormonal et le transmettent en agissant sur la transcription via leurs domaines de transactivations 1 et 2 ainsi que par le domaine de liaison à l'ADN. Le gène codant pour ce récepteur, ESR1 (récepteur 1 des œstrogènes), est situé sur le chromosome 6q25. L'amplification du gène ESR1 (ER α) été retrouvée dans environ 20 % des cancers du sein (Vincent, 2008) (Adlanmerini, 2015).

Les récepteurs de la progestérone (RP) sont aussi des facteurs de régulation de l'expression de gènes (régulateurs transcriptionnels). Une fois activé par la liaison de la progestérone, le RP va se fixer sur l'ADN au niveau de régions spécifiques (Élément de Réponse à la Progestérone : ERP). Son activité de régulation de la transcription portée par l'extrémité NH2 terminale est constitutive et se déclenche dès que le RP est fixé sur l'ADN. Celle portée par leur extrémité COOH dépend du ligand et nécessite aussi la liaison d'autres protéines appelées cofacteurs (Anderson, 2002) (Conneely, 2002).

La principale pathologie liée à un dérèglement du fonctionnement des œstrogènes et des progestérones et leurs récepteurs est le cancer du sein hormono-dépendant. En effet, près de 60 % des tumeurs cancéreuses mammaires présentent initialement une croissance dépendante de ces deux hormones principalement l'œstrogène. L'augmentation de l'expression d'ER α peut être l'une des tous premiers changements survenant dans le processus tumorigène. Une sur-activation du récepteur aux œstrogènes va induire sa propre expression ainsi que celle de protéines impliquées notamment dans la prolifération et la survie cellulaire comme le récepteur à la progestérone. L'isotype du récepteur aux œstrogènes, RE α , est surexprimé dans près de 70% des tumeurs mammaires (Adlanmerini,

2015) (Russo, 2006). C'est le groupe des cancers du sein de type Luminal qui se caractérise par la forte expression de ce dernier (RE+) (F. Reyal *et al.*, 2010) (Russo *et al.*, 2015).

I.3.2. Le facteur de transcription «GATA3» :

La protéine GATA3 (G (Guanine), A (Adenine), T (Thymine), A (Adenine) Transcription factor 3) appartient à la famille de facteurs de transcription GATA qui jouent un rôle essentiel dans la promotion et la direction de la prolifération, du développement et de la différenciation cellulaires dans de nombreux types de tissus et de cellules. Elle lie la séquence d'ADN (A / T) GATA (A / G) via un domaine de liaison à l'ADN contenant un ou deux domaines en doigt de zinc. Le gène GATA3 se situe sur le chromosome 10. Dans le placenta, GATA3 est nécessaire pour une expression et un fonctionnement corrects des gènes spécifiques au trophoblaste, tandis que dans la lignée des lymphocytes T, il joue un rôle dans le développement précoce des lymphocytes T et la transition vers l'état effecteur Th2 (T helper cell 2) différencié. Le rôle de GATA3 dans le sein humain est d'influencer ou de conduire le développement et / ou la différenciation des cellules luminales où il est estimée être le facteur de transcription le plus exprimé (kouros-mehr2006 2008). Il n'est pas exprimé par les cellules myoépithéliales cytokératine 5/6 positives (Usary, J., 2004). L'expression du gène GATA3 est principalement observée dans le carcinome du sein. Une expression élevée de GATA3 est une signature des cancers luminaux peu envahissants, de ce fait une diminution de la fonction GATA3 pourrait entraîner une transition vers un état moins différencié (augmentation du grade tumoral) et augmentation de la prolifération. Une analyse génomique récente des cancers du sein humains a révélé une mutation à haute fréquence de GATA3 dans les tumeurs luminales. Des mutations dans GATA3 ont été observées dans environ 10% des tumeurs (Takaku, M., 2015).

I.3.3. Le Fork head box A1 «FOXA1» :

Le Fork head box A1 (FOXA1), également appelé facteur nucléaire hépatocytaire HNF-3 alpha, est un facteur de transcription exprimé dans l'épithélium canalaire normal du sein et dans l'épithélium de différents organes tels que le poumon, le pancréas, la vessie, la prostate et le côlon (Hosoda, 2014). FOXA1 peut se lier aux promoteurs de plus de 100 gènes associés aux processus métaboliques, à la régulation des voies de signalisation et au cycle cellulaire. Il interagit avec les régions de régulation de l'hétérochromatine et améliore l'interaction entre RE et la chromatine. L'expression du FOXA1 a été observée dans 42 à 75 % des carcinomes invasifs du sein. Il a été rapporté qu'il était co-exprimé avec les récepteurs ostrogéniques dans les cas de carcinome mammaire, avec une prédominance dans le sous-type Luminal A où son expression est associée à un pronostic favorable (Thorat *et al.*, 2007).

Chapitre III : Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective supervisée menée dans le service d'Anatomie pathologique du Centre Pierre et Marie Curie (CHU) d'Alger.

Pour réaliser ce travail, nous avons recueillis les cas des cancers du sein infiltrant sur 1152 patientes diagnostiquées histologiquement au service d'anatomopathologie à partir des dossiers papiers classés aux archives du service de l'année 2018.

- **Les critères d'inclusion :** ont été inclus tous les comptes rendus anatomopathologiques des cas de carcinome mammaires infiltrant de tous les groupes d'âge, diagnostiqués sur pièce opératoire (mastectomie et tumorectomie).
- **Les critères d'exclusion :** ont été exclus tous les cas présentant un carcinome mammaire in-situ et les cas diagnostiqués sur microbiopsie.

Nous avons obtenus un nombre de 389 cas trié selon le statut des récepteurs hormonaux (RE+) et de HER2 (HER2-). Les tumeurs RE+ sont subdivisées en 2 sous-groupes : Luminal A et Luminal B. La valeur seuil de l'indice Ki-67 qui permet de distinguer les tumeurs lumineales A des tumeurs lumineales B est de 14%. Ainsi, les cas présentant une valeur de Ki-67<14% sont classés dans la catégorie "Luminal A", et ceux ayant une valeur >14% dans la catégorie "Luminal B".

Une base de données «Excel» a été constituée dans Microsoft Office Excel 2007. Des diagrammes et des graphes circulaires sont effectués par le logiciel graphique de Microsoft Office Excel 2007 pour illustrer et comparer les résultats statistiques obtenus.

Chapitre IV : Résultats et discussions

I.1. Étude épidémiologique :

I.1.1. Répartition selon l'âge :

L'âge est considéré comme un facteur clinique important car il est lié au statut hormonal de la femme. Dans notre étude, l'âge des patientes varie entre 25 et 90 ans [25-90] avec un âge moyen de 52 ans. Dans notre série d'étude comptant 389 cas, l'âge n'était mentionné que chez 381 patientes. Ainsi, 58.26% des femmes atteintes du cancer du sein ont moins de 52 ans (222 cas) et 41.57 % ont plus de 52 ans (159 cas). Nos résultats concordent bien avec les travaux de (Pandit *et al.*, 2019) et (El-Hawary *et al.*, 2012) (Tableau I).

Tableau I : Répartition des patientes selon l'âge.

Âge	Effectif	Pourcentage
< 52 ans	222	58,26%
> 52 ans	159	41.57%

Nos résultats montrent que la tranche d'âge la plus touchée est celle comprise entre [45-55] avec un pourcentage de 33.59% (128 cas), suivie par la tranche [35-45] qui représente 21.52% (82 cas). Les patientes âgées d'un âge égal ou supérieur à 75 ans représentent 6.3% de l'ensemble des cas (24 cas). Dans notre série, le jeune âge était peu fréquent. La proportion des patientes <35 ans ne dépasse pas 6.03% ce qui concorde avec les résultats des travaux de (Ihemelandu *et al.*, 2007) et (El-Hawary *et al.*, 2012). Les tranches d'âge sont subdivisées selon une amplitude de 10 ans (Figure 14).

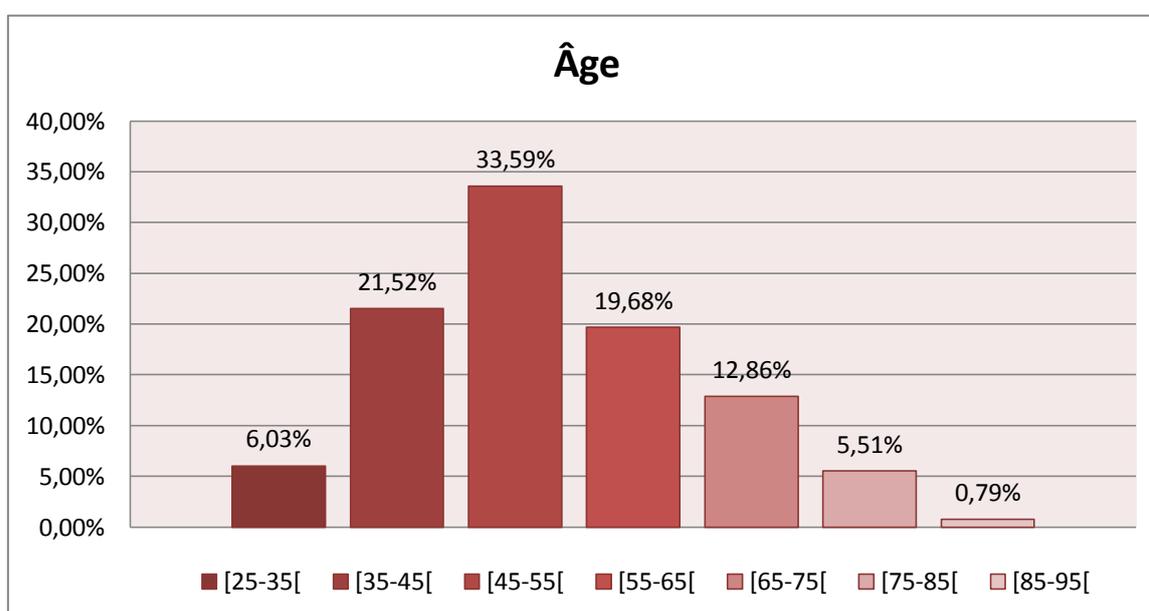


Figure 14 : Répartition de la population d'étude selon l'âge (Microsoft Office Excel 2007).

I.1.2. Répartition selon le type de pièce opératoire :

L'analyse de notre série d'étude, comptant 389 cas et dans laquelle le type de pièce opératoire était mentionné chez 383 patientes, montre que la tumorectomie (TC) était réalisée dans 23% des cas (90 cas) tandis que la mastectomie (MC) dans 77% des cas (293 cas) (Figure 15).

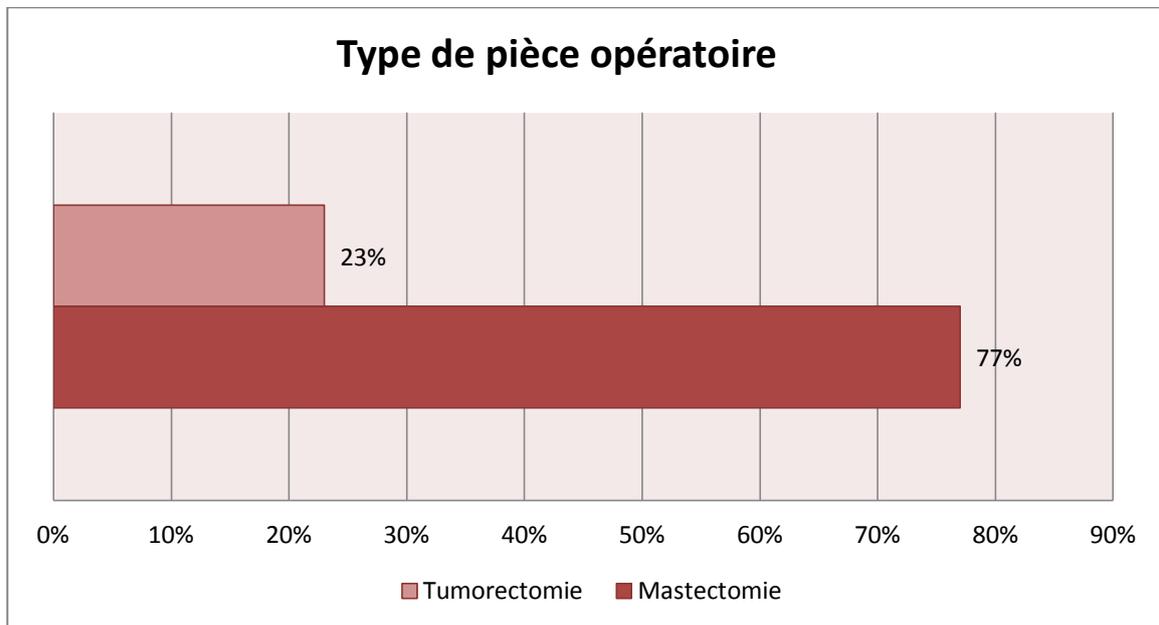


Figure 15 : Répartition des tumeurs selon le type de la pièce opératoire (Microsoft Office Excel 2007).

I.1.3. Répartition selon le type histologique :

Le type histologique étudié est le carcinome infiltrant. Dans notre série d'étude, comptant 389 cas et dans laquelle le type histologique était mentionné chez 379 patientes, montre que le carcinome canalaire infiltrant (CCI) est le type histologique prédominant et représente 75% des cas (284 cas), ce qui concorde avec les données de la littérature et les études de (El-Hawary *et al.*, 2012) ; (Ihemelandu *et al.*, 2007), suivie par le carcinome lobulaire infiltrant CLI qui occupe 11% des cas (40 cas) de cancer alors que le carcinome mixte (CCI+CLI) représente seulement 3% des cas (12 cas). Le reste des tumeurs sont des types rares de carcinomes mammaires : le carcinome mucineux 5.30% des cas (20 cas), le carcinome micropapillaire 4.70% des cas (18 cas) et le carcinome papillaire 1% des cas (5 cas) (Figure 16).

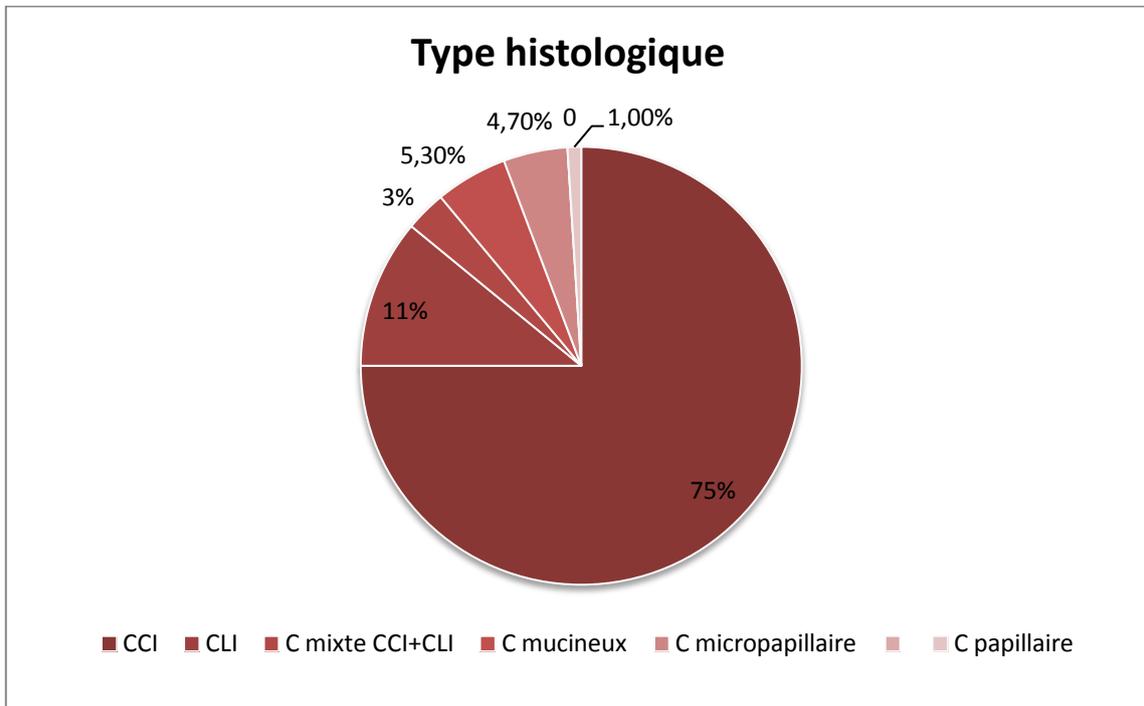


Figure 16 : Répartition des tumeurs selon le type histologique (Microsoft Office Excel 2007).

I.1.4. Répartition selon le grade SBR :

La grading de scarff-Bloom et Richardson est un facteur histopronostique qui permet de distinguer 3 grades : I, II et III. Dans cette série d'étude, comptant 389 cas et dans laquelle le grade SBR était mentionné chez 366 patientes, montre que la majorité des tumeurs étaient de grade II avec un pourcentage de 77% (280 cas), les tumeurs de grade III représentent, quant à elles, 18% des cas (69 cas) alors que les tumeurs de grade I ne représentent que 5% des cas (17 cas) ce qui a été aussi rapporté par les travaux de (Gulzar R. *et al.*, 2018) (El-Hawary *et al.*, 2012) (Abbass *et al.*, 2011). Plus le grade est élevé plus le pronostic est défavorable (Figure 17).

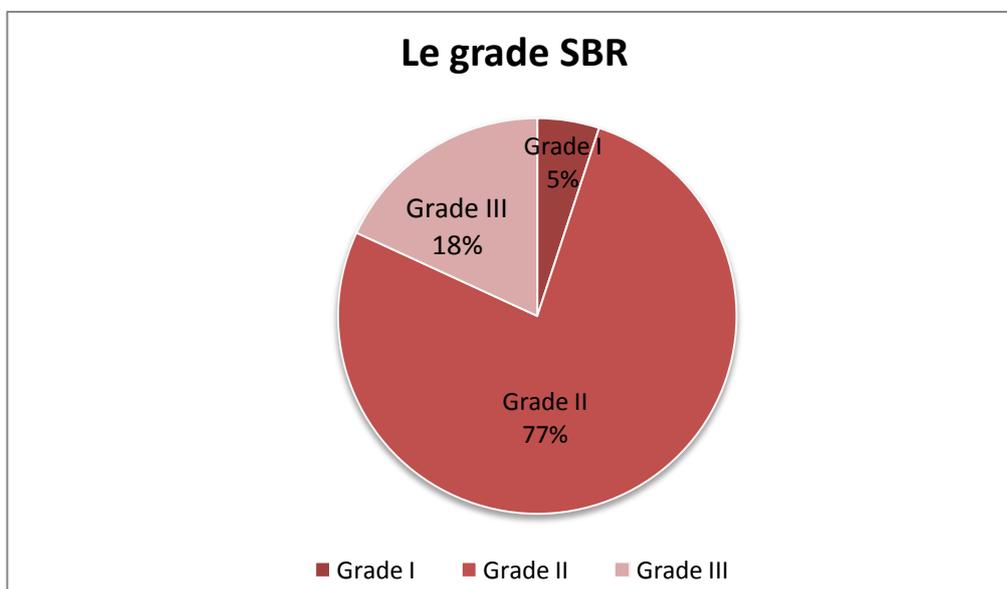


Figure 17 : Répartition des tumeurs selon le grade SBR (Microsoft Office Excel 2007).

I.1.5. Répartition selon le statut ganglionnaire :

Dans cette série d'étude, comptant 389 cas et dont le statut ganglionnaire était mentionné chez 360 patientes, les résultats ont révélé que 56% (201 cas) des tumeurs présentent des adénopathies métastatiques (N+) tandis que 44% (159 cas) ne présentent pas d'adénopathies métastatiques (N-), ce qui concorde avec les résultats de l'étude de (El-Hawary *et al.*, 2012) et (Pandit *et al.*, 2019). Cela signifie une évolution défavorable du cancer (Figure 18).

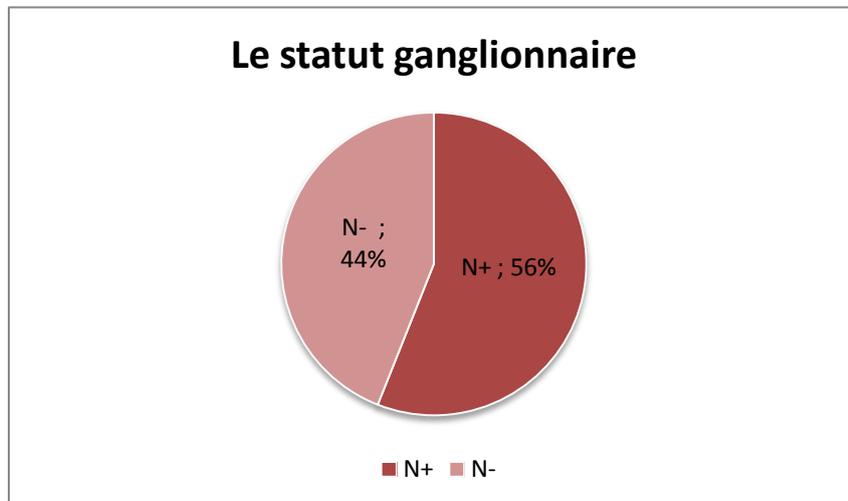


Figure 18 : Répartition des tumeurs selon le statut ganglionnaire (Microsoft Office Excel 2007).

I.1.6. Répartition des patientes selon la réception d'un traitement néoadjuvant :

Dans cette série d'étude comptant 389 cas, seulement 10.54% (41 cas) des patientes ont bénéficié d'un traitement néoadjuvant, et 89.46% des patientes (348 cas) n'ayant pas bénéficié de ce traitement (Figure 19).

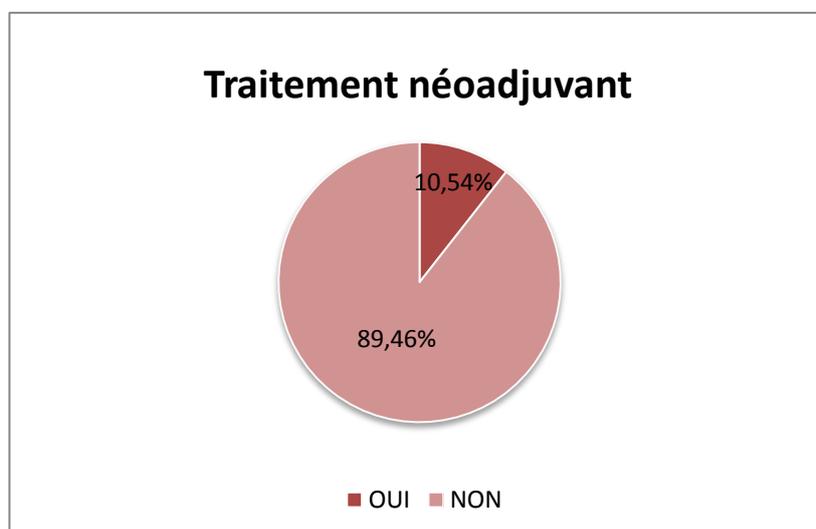


Figure 19 : Répartition selon la réception d'un traitement néoadjuvant (Microsoft Office Excel 2007).

Concernant les caractéristiques clinico-pathologiques des tumeurs de notre série, nos résultats concorde bien avec les données de la littérature (Tableau II).

Tableau II : Récapitulatif des caractéristiques clinico-pathologiques de notre série en comparaison avec les données de la littérature.

	Âge moyen	CCI	CLI	Grade I	Grade II	Grade III	N+	N-
El-Hawary <i>et al.</i> , 2012	50 ans	83.2%	9.1%	12.4%	58%	29.6%	67.9%	32.1%
Abbass <i>et al.</i> , 2011	/	87.8%	4.7%	19%	56%	29%	/	/
Ihemelandu <i>et al.</i> , 2007	56 ans	79.8%	/	10.3%	38.8%	50.9%	34.6%	65.4%
Gulzar R. <i>et al.</i> , 2018	/	90.52%	/	/	80.70%	/	/	/
Pandit <i>et al.</i> , 2019	51 ans	96%	/	/	/	/	62.5%	37.5%
Notre série	52 ans	75%	11%	5%	77%	18%	56%	44%

I.1.7. Répartition des tumeurs selon le type moléculaire :

Parmi 1152 cas de cancer du sein, nous avons pu identifier 389 cas de tumeurs Luminales en fonction de leur profil immunohistochimique (étude de RH et HER2) : RH+, HER2-. Soit 20% des tumeurs étaient de type Luminal A (77 cas) et 80% étaient de type Luminal B (312 cas) avec un âge moyen de 53 ans et 52 ans respectivement. Ces résultats concordent avec ceux de (Gulzar R. *et al.*, 2018), contrairement aux données de la littérature et les travaux de (El-Hawary *et al.*, 2012), (Abbass *et al.*, 2011) et (Cheang *et al.*, 2009), où le type luminal A était prédominant (Figure 20).

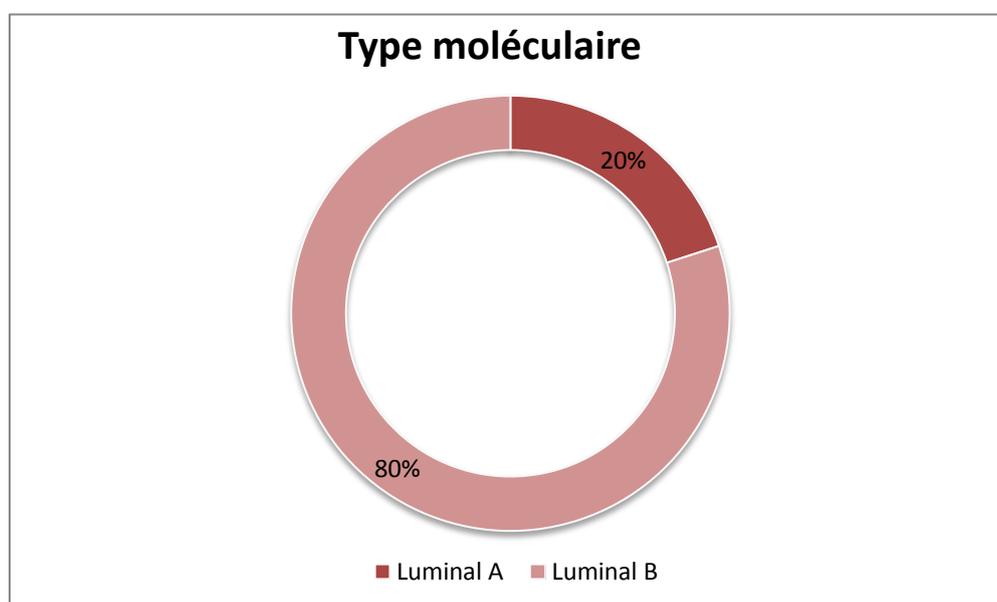


Figure 20 : Répartition des patientes selon le type moléculaire (Microsoft Office Excel 2007).

I.1.7.1. Répartition des types moléculaires selon le grade SBR :

Nos résultats montrent que le grade II est prédominant dans les deux groupes luminal A et B 87% (62 cas) et 73.89% (218 cas) respectivement, ce qui est conforme avec les résultats d'étude de (Gulzar R. *et al.*, 2018). Contrairement à l'étude de (Abbass *et al.*, 2011) où le grade I est majoritaire dans les tumeurs luminal A, qui sont selon la littérature, de bas grade histologique et de bon pronostic (Figure 21).

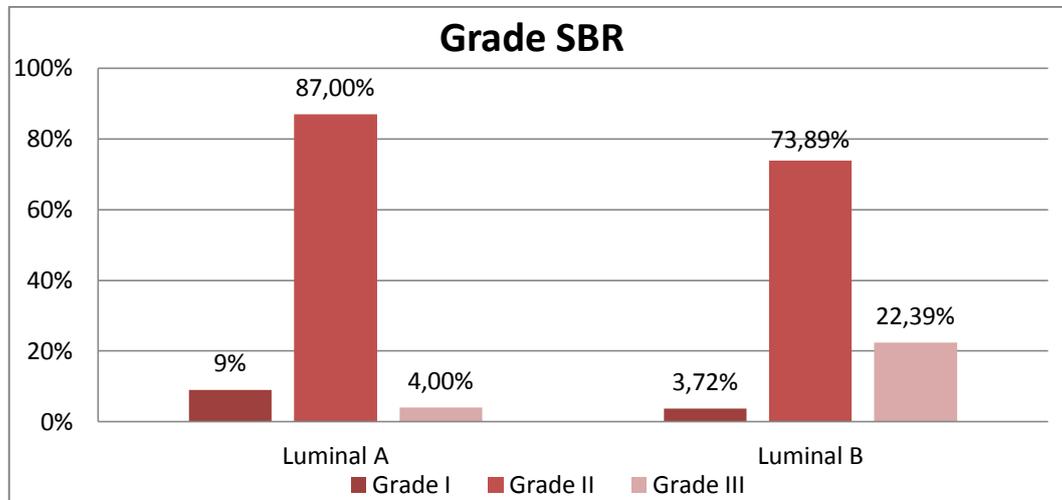


Figure 21 : Répartition des types moléculaires selon le grade SBR (Microsoft Office Excel 2007).

I.1.7.2. Répartition des types moléculaire selon le type histologique :

Le type histologique le plus fréquent dans les deux groupe des tumeurs lumorales est le CCI. Ce dernier représente 79% (61 cas) et 74% (226 cas) des tumeurs Luminal A et B respectivement, ce qui est en concordance avec les résultats de (Ihemelandu *et al.*, 2007) et (El-Hawary *et al.*, 2012). Le CLI représente, quant à lui, 14% (11 cas) des tumeurs Luminal A contre 9.80% (30 cas) pour les tumeurs de type Luminal B. Les autres types représentent 7% (5 cas) et 16.20% (56 cas) de l'ensemble des tumeurs A et B respectivement (Figure 22).

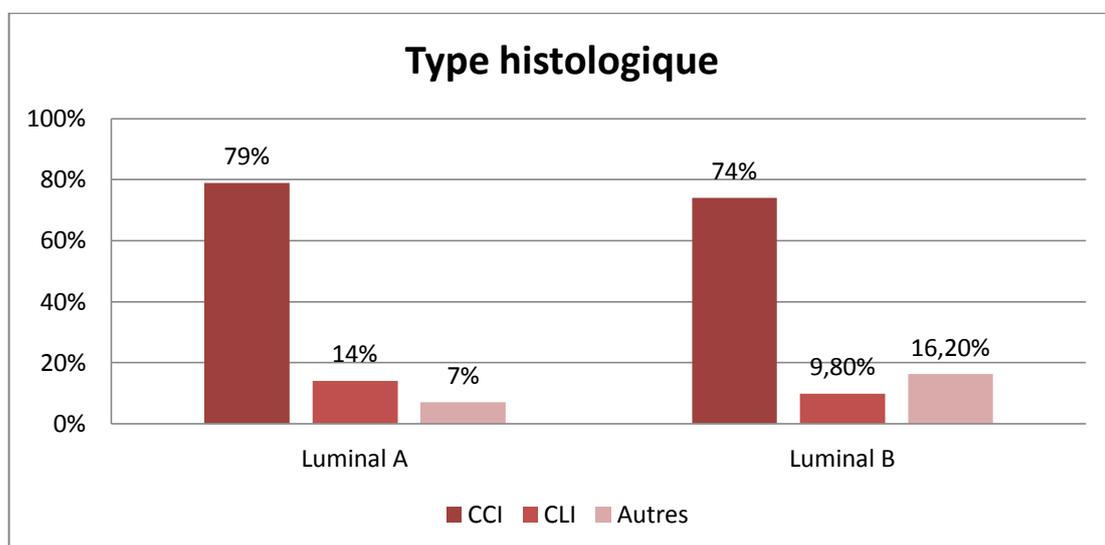


Figure 22 : Répartition des types moléculaire selon le type histologique (Microsoft Office Excel 2007).

I.1.7.3. Répartition des types moléculaires selon le statut ganglionnaire :

Concernant le statut ganglionnaire, 61.20% (41 cas) des carcinomes de type Luminal A ne présentent pas d'adénopathies métastatiques (N-) contre 40.30% (118 cas) dans le groupe Luminal B. En revanche, la proportion des tumeurs présentant des adénopathies métastatiques était de 59.70% chez ce dernier et de 38.80% chez le Luminal A (Figure 23).

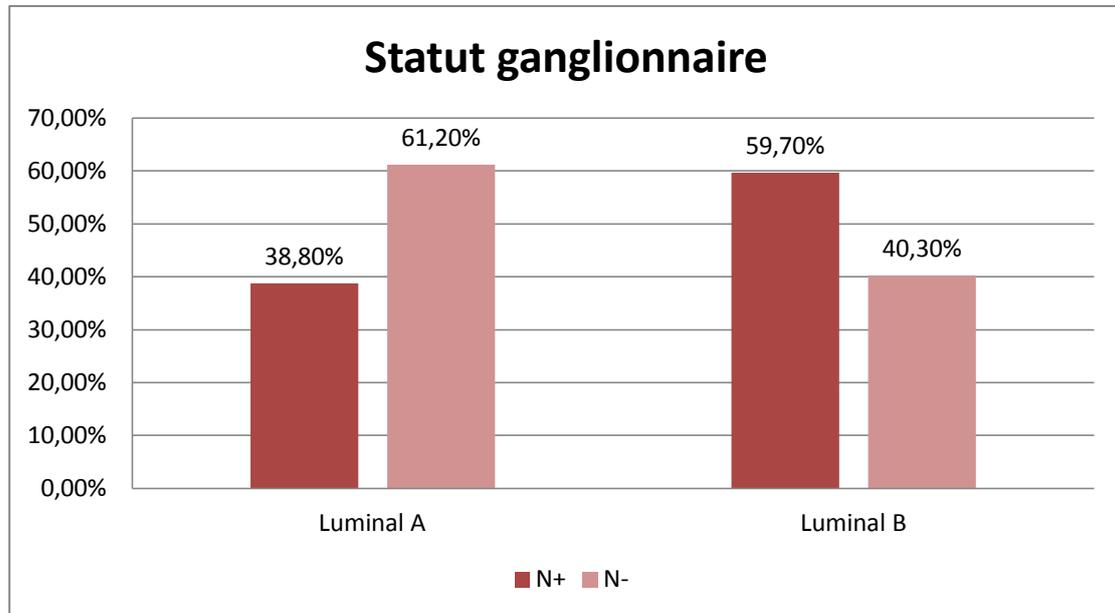


Figure 23 : Répartition des types moléculaires selon le statut ganglionnaire (Microsoft Office Excel 2007).

I.1.7.4. L'expression des récepteurs œstrogéniques :

L'expression des récepteurs œstrogéniques RE doit impérativement être évaluée pour chaque tumeur du sein pour une sélection des patientes en vue d'un bon choix thérapeutique et d'une meilleure prise en charge. Le score des RE est déterminé par immunohistochimie (IHC). Les tumeurs Luminal A et Luminal B sont de score 8 dans 64.94% (50 cas) et 59.93% (187 cas) des cas respectivement. Le score 7 représente 15.58% (12 cas) des tumeurs lumineales A et 24.03% (75 cas) des tumeurs lumineales B. Les tumeurs lumineales sont des tumeurs RE+ ce qui justifie l'expression élevé de ces derniers dans les deux groupes (Figure 24). Le score <7 représente, quant à lui, 19.48% (15 cas) des tumeurs lumineales A et 16.04% (50 cas) des tumeurs lumineales B.

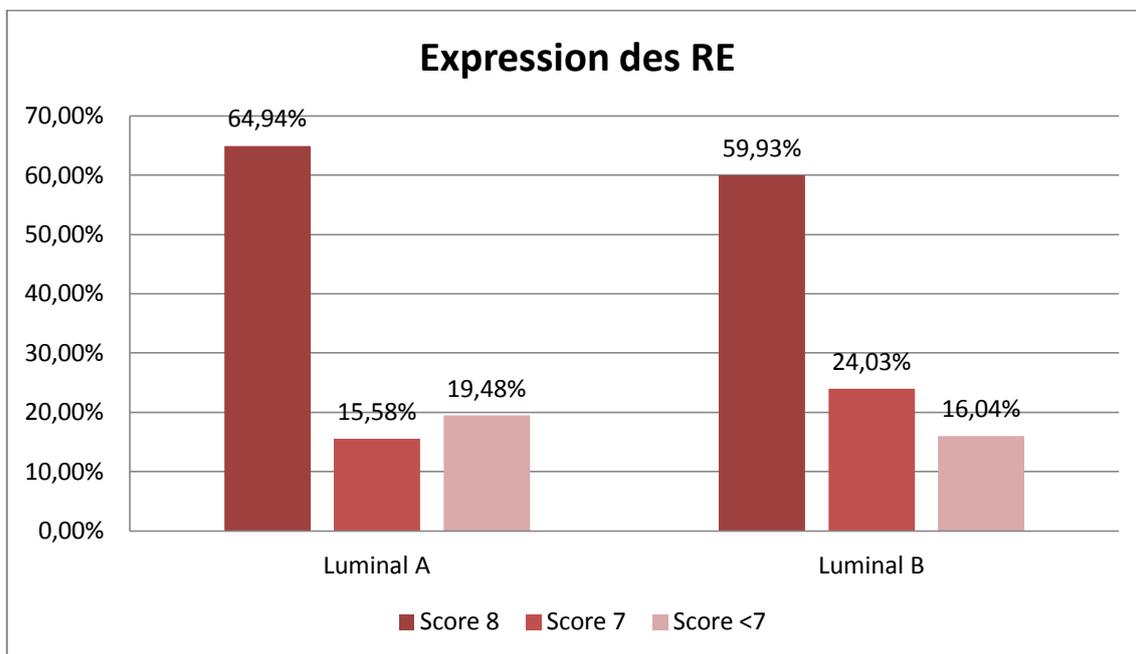


Figure 24 : Répartition des tumeurs Luminal A et Luminal B selon l'expression des RE (Microsoft Office Excel 2007).

Le tableau ci-dessous résume les résultats des caractéristiques clinico-pathologiques des tumeurs de notre série (Tableau III).

Tableau III : Caractéristiques clinico-pathologiques des types Luminal A et Luminal B.

	Luminal A	Luminal B
Type moléculaire	20%	80%
Âge moyen	53 ans	52 ans
Grade SBR		
I	9%	3.72%
II	87%	73.89%
III	4%	22.39%
Type histologique		
CCI	79%	74%
CLI	14%	9.80%
Autres	7%	16.20%
Statut ganglionnaire		
N+	38.80%	59.70%
N-	61.20%	40.30%
Expression des RE		
Score = 8	64,94%	59,93%
Score = 7	15,58%	24,03%
Score < 7	19,48%	16,04%

Conclusion

Cette étude rétrospective nous a permis de trier en deux sous-groupes moléculaires «Luminal A et B», chez des patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant et prises en charge au sein du Centre Pierre et Marie Curie (CHU) d'Alger pour le traitement des cancers, en utilisant le profil immunohistochimique des tumeurs RE+. Nos résultats ont indiqué que le sous-type moléculaire B, de mauvais pronostic, est plus fréquent chez les patientes, tandis que le sous-type moléculaire A, de bon pronostic, est minoritaire chez ces dernières. Ces résultats sont bien conformes avec ceux de la littérature.

On sait aujourd'hui que le cancer du sein reste un véritable problème de santé public et le nombre de nouveaux cas ne cesse d'augmenter en Algérie. Le dépistage dans ce pays n'incluant pas les femmes jeunes serait intéressant de reconsidérer ses indications, notamment devant la fréquence croissante de ce cancer chez la femme jeune. Il est donc nécessaire d'adopter à une prise en charge pluridisciplinaire, diagnostiquer la maladie à un stade plus précoce et d'encourager les consultations d'oncogénétique chez les femmes à risque tout en poursuivant plus d'efforts dans le domaine de dépistage et de prévention. De plus, la génomique représente un tournant majeur en cancérologie mammaire pour la recherche biomédicale en ouvrant la voie vers des traitements plus personnalisés, de ce fait, il serait souhaitable que l'on puisse intégrer au sein de nos laboratoires de recherche de biologie moléculaire des signatures multigéniques compatibles pour chaque malades.

Références

A

Alkabban, F. M., & Ferguson, T. (2019). Cancer, breast. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing.

Anders, C. K., Johnson, R., Litton, J., Phillips, M., & Bleyer, A. (2009, June). Breast cancer before age 40 years. In *Seminars in oncology* (Vol. 36, No. 3, pp. 237-249). WB Saunders.

Adlanmerini, M., Fabre, A., Boudou, F., Riant, É., Fontaine, C., Laurell, H., ... & Arnal, J. F. (2015). Effets membranaires du récepteur alpha des œstrogènes-Une question de spécificité tissulaire. *médecine/sciences*, 31(12), 1083-1091.

Allison KH, Brogi E, Ellis IO, et al., editors. (2019) WHO classification of tumours of the breast. Lyon (France): International Agency for research on cancer. (WHO classification of tumours series, 5th Ed.; vol. 5)

B

Bill, L. & Ficheux, G. (2017). Anatomie (2ème édition). Laboratoire d'anatomie, Faculté de Médecine et Maïeutique de Lille, p 70.

Bannour, I., Briki, R., Zrairi, F., Zahmoul, T., Hamchi, H., Belajouza, S.K., Hidar, S., Fatma, L.B., Boughizane, S., & Mokni, M. (2018). Cancer du sein au Grand Maghreb : Epidémiologie et stratégies de lutte. *La Tunisie Médicale*, 96 (010), 658 - 664.

Belkacémi, Y., Penault-Llorca, F., Gligorov, J., & Azria, D. (2008). The use of breast cancer subtype classification to predict local and distant recurrence. A review. *Cancer Radiothérapie: Journal de la Societe Francaise de Radiothérapie Oncologique*, 12(6-7), 577-583.

Bertucci, F., & Birnbaum, D. (2012). Génomique et recherche clinique en cancérologie mammaire. *médecine/sciences*, 28, 14-18.

Bonnefoi, H. (2009). Les signatures dans le cancer du sein: pourquoi pas tout de suite?. *La Lett. du sénologue*, 45, 4-7.

Boutekdjiret, L : Registre des Tumeurs d'Alger-2018. [PDF]. Disponible depuis : <http://www.insp.dz/images/PDF/Les%20registres/TumeursAlger/Registre%202018.pdf>

Bediaga, N. G., Beristain, E., Calvo, B., Viguri, M. A., Gutierrez-Corres, B., Rezola, R., ... & Pancorbo, M. M. (2016). Luminal B breast cancer subtype displays a dicotomic epigenetic pattern. *SpringerPlus*, 5(1), 1-10.

C

Charafe-Jauffret, E., Chaffanet, M., Bertucci, F., Ginestier, C., Jacquemier, J., deLapeyrière, O., & Birnbaum, D. (2007). Les cancers du sein-Vers un modèle cellulaire et moléculaire intégré. *médecine/sciences*, 23(6-7), 626-632.

Carter, C. L., Allen, C., & Henson, D. E. (1989). Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*, 63(1), 181-187.

Cheang, M. C., Chia, S. K., Voduc, D., Gao, D., Leung, S., Snider, J., ... & Perou, C. M. (2009). Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 101(10), 736-750.

Cambier, L. (2012). Échographie du sein: pièges à éviter. *Imagerie de la Femme*, 22(2), 92-99.

Clavé, H. (2014). Qu'est ce que le cancer du sein. Consulté le 14 novembre à l'adresse : <http://www.clave-henri.com/cancer-du-sein/>

Creighton, C. J. (2012). The molecular profile of luminal B breast cancer. *Biologics: targets & therapy*, 6, 289.

Conneely, O. M., Lydon, J. P., De Mayo, F., & O'Malley, B. W. (2000). Reproductive functions of the progesterone receptor. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*, 7(1_suppl), S25-S32.

D

DM Ikeda. (2004). *Le Requis : l'imagerie du sein*. Philadelphie, PA : Elsevier.

E

Espié, M., Hocini, H., Cuvier, C., Giacchetti, S., Bourstyn, E., & de Roquancourt, A. (2005). Breast lobular carcinoma in situ: diagnosis and evolution. *Gynecologie, Obstetrique & Fertilité*, 33(12), 964-969.

Elizabeth Mallon, Pinchas Osin, Nasar Nasiri, Iain Blain, Beatrice Howard, and Barry Gusterson. (2000). *The Basic Pathology of Human Breast Cancer*. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, Vol. 5, No. 2,

El-Hawary, A. K., Abbas, A. S., Elsayed, A. A., & Zalata, K. R. (2012). Molecular subtypes of breast carcinoma in Egyptian women: clinicopathological features. *Pathology-Research and Practice*, 208(7), 382-386.

F

Fabbri, A., Carcangiu, M. L., & Carbone, A. (2008). Histological classification of breast cancer. In *Breast Cancer* (pp. 3-14). Springer, Berlin, Heidelberg.

Fouad, A., Yousra, A., Kaoutar, Z., Omar, E. M., Afaf, A., & Sanae, B. (2012). Classification moléculaire du cancer du sein au Maroc. *The Pan African Medical Journal*, 13.

Franchet, C., Duprez-Paumier, R., & Lacroix-Triki, M. (2015). Cancer du sein luminal et apport des classifications intrinsèques moléculaires: comment identifier les tumeurs lumineuses A et B en 2015?. *Bulletin du Cancer*, 102(6), S34-S46.

G

Galant, C., Berlière, M., Leconte, I., & Marbaix, E. (2010). Nouveautés dans les facteurs histopronostiques des cancers du sein. *Imagerie de la Femme*, 20(1), 9-17.

Gulzar, R., Shahid, R., & Saleem, O. (2018). Molecular subtypes of breast cancer by immunohistochemical profiling. *Int J Pathol*, 16(2), 129-134.

Gao, J. J., & Swain, S. M. (2018). Luminal a breast cancer and molecular assays: a review. *The oncologist*, 23(5), 556.

H

Hassiotou, F., & Geddes, D. (2013). Anatomy of the human mammary gland: Current status of knowledge. *Clinical anatomy*, 26(1), 29-48.

Hugh, J., Hanson, J., Cheang, M. C. U., Nielsen, T. O., Perou, C. M., Dumontet, C., ... & Magherini, E. (2009). Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 trial. *Journal of clinical oncology*, 27(8), 1168.

Horlings, H. M., Bergamaschi, A., Nordgard, S. H., Kim, Y. H., Han, W., Noh, D. Y., ... & Kristensen, V. N. (2008). ESR1 gene amplification in breast cancer: a common phenomenon?. *Nature genetics*, 40(7), 807-808.

Hosoda, M., Yamamoto, M., Nakano, K., Hatanaka, K. C., Takakuwa, E., Hatanaka, Y., ... & Yamashita, H. (2014). Differential expression of progesterone receptor, FOXA1, GATA3, and p53 between pre-and postmenopausal women with estrogen receptor-positive breast cancer. *Breast cancer research and treatment*, 144(2), 249-261.

Hammond, M. E. H., Hayes, D. F., Dowsett, M., Allred, D. C., Hagerty, K. L., Badve, S., ... & Hicks, D. G. (2010). American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). *Archives of pathology & laboratory medicine*, 134(7), e48-e72.

I

Inman, J. L., Robertson, C., Mott, J. D., & Bissell, M. J. (2015). Mammary gland development: cell fate specification, stem cells and the microenvironment. *Development*, 142(6), 1028-1042.

Institut National du Cancer : Les traitements des cancers du sein (2013). [PDF].
Disponible depuis : <file:///C:/Users/HP/AppData/Local/Temp/Les-traitements-des-cancers-du-sein-V3-2016.pdf>

Inwald, E. C., Klinkhammer-Schalke, M., Hofstädter, F., Zeman, F., Koller, M., Gerstenhauer, M., & Ortmann, O. (2013). Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: results of a large population-based cohort of a cancer registry. *Breast cancer research and treatment*, 139(2), 539-552.

Ihemelandu, C. U., Leffall Jr, L. D., Dewitty, R. L., Naab, T. J., Mezghebe, H. M., Makambi, K. H., ... & Frederick, W. A. (2007). Molecular breast cancer subtypes in premenopausal and postmenopausal African-American women: age-specific prevalence and survival. *Journal of Surgical Research*, 143(1), 109-118.

J

Jesinger, R. A. (2014). Breast anatomy for the interventionalist. *Techniques in vascular and interventional radiology*, 17(1), 3-9.

Jacquemier, J., Ginestier, C., Rougemont, J., Bardou, V. J., Charafe-Jauffret, E., Geneix, J., ... & Maraninchi, D. (2005). Protein expression profiling identifies subclasses of breast cancer and predicts prognosis. *Cancer Research*, 65(3), 767-779.

K

Khalil, A. I., Bendahhou, K., Mestaghanmi, H., Saile, R., & Benider, A. (2016). Cancer du sein au Maroc: profil phénotypique des tumeurs. *The Pan African Medical Journal*, 25.

L

Lamy, P. J., Romieu, G., Rouanet, P., & Jacot, W. (2010). Classification moléculaire des cancers du sein: utilité en clinique. *Médecine nucléaire*, 34(1), 32-43.

Loibl, S., & Gianni, L. (2017). HER2-positive breast cancer. *The Lancet*, 389(10087), 2415-2429.

M

Maisonneuve, P., Disalvatore, D., Rotmensz, N., Curigliano, G., Colleoni, M., Dellapasqua, S., ... & Paganì, G. (2014). Proposed new clinicopathological surrogate definitions of luminal A and luminal B (HER2-negative) intrinsic breast cancer subtypes. *Breast Cancer Research*, 16(3), R65.

Mallon, E., Osin, P., Nasiri, N., Blain, I., Howard, B., & Gusterson, B. (2000). The basic pathology of human breast cancer. *Journal of mammary gland biology and neoplasia*, 5(2), 139-163.

Makki, J. (2015). Diversity of breast carcinoma: histological subtypes and clinical relevance. *Clinical Medicine Insights: Pathology*, 8, CPath-S31563.

McDonald, S., Saslow, D., & Alciati, M. H. (2004). Performance and reporting of clinical breast examination: a review of the literature. *CA: a cancer journal for clinicians*, 54(6), 345-361.

N

Nkondjock, A., & Ghadirian, P. (2005). Facteurs de risque du cancer du sein. *médecine/sciences*, 21(2), 175-180.

O

OMS|Cancer du sein : prévention et contrôle «Diagnostic et traitement». (s.d). Consulté à l'adresse : <https://www.who.int/cancer/treatment/en/>

Olver, I. N. (2016). New initiatives in the treatment of breast cancer. *The Medical journal of Australia*, 205(10), 449-450.

Odermatt, R., Wolfer, A., & Zaman, K. (2013). Hormonothérapie dans le cancer du sein: efficacité et effets aderses. *Rev Med Suisse*, 9, 1090-1094.

P

Plu-Bureau, G., Touraine, P., & Kuttann, F. (2002). Sein et hormones. *Encycl Med*.

Pusztai, L., Mazouni, C., Anderson, K., Wu, Y., & Symmans, W. F. (2006). Molecular classification of breast cancer: limitations and potential. *The oncologist*, 11(8), 868-877.

Pandit, P., Patil, R., Palwe, V., Gandhe, S., Patil, R., & Nagarkar, R. (2020). Prevalence of Molecular Subtypes of Breast Cancer: A Single Institutional Experience of 2062 Patients. *European Journal of Breast Health*, 16(1), 39.

Penault-Llorca, F. (2014). Les signatures moléculaires dans le cancer du sein: le point de vue du pathologiste. *La Lettre du sénologue*, (65), 30-33.

Q

R

Reece, J., Urry, L., Cain, M., Wasserman, S., Minorsky, P. & Jackson, R. (2011). *Campbell Biology* (9ème édition). Sansome St., San Francisco, p 275.

Ravdin, P. M. (2009). Hormone replacement therapy and the increase in the incidence of invasive lobular cancer. *Breast disease*, 30(1), 3-8.

Reyal, F., Bollet, M. A., Roubaud, G., Vincent-Salomon, A., & Salmon, R. J. (2010). Les sous-types moléculaires du cancer du sein. Apport des technologies à haut débit. *Bio tribune magazine*, 36(1), 12-17.

Russo, J., & Russo, I. H. (2006). The role of estrogen in the initiation of breast cancer. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 102(1-5), 89-96.

S

Sharma, G. N., Dave, R., Sanadya, J., Sharma, P., & Sharma, K. K. (2010). Various types and management of breast cancer: an overview. *Journal of advanced pharmaceutical technology & research*, 1(2), 109.

Sun, Y. S., Zhao, Z., Yang, Z. N., Xu, F., Lu, H. J., Zhu, Z. Y., ... & Zhu, H. P. (2017). Risk factors and preventions of breast cancer. *International journal of biological sciences*, 13(11), 1387.

Sørli, T., Perou, C. M., Tibshirani, R., Aas, T., Geisler, S., Johnsen, H., ... & Thorsen, T. (2001). Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(19), 10869-10874.

Sorlie, T., Tibshirani, R., Parker, J., Hastie, T., Marron, J. S., Nobel, A., ... & Demeter, J. (2003). Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(14), 8418-8423.

Singletary, S. E., Allred, C., Ashley, P., Bassett, L. W., Berry, D., Bland, K. I., ... & Hughes, L. L. (2002). Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *Journal of clinical oncology*, 20(17), 3628-3636.

Siles, P., Colavolpe, A., Bouscarle, D., & Juhan, V. (2013). Masse palpable dans le sein: quelle stratégie?. *Imagerie de la Femme*, 23(3), 156-164.

Sablin, M. P., Ricci, F., Loirat, D., Jobard, A., Basse, C., Romano, E., ... & Dieras, V. (2017). Les inhibiteurs du cycle cellulaire et cancer du sein hormonodépendant. *Bulletin du Cancer*, 104(2), 114-122.

T

The Global Cancer Observatory (Globocan, 2018) : Breast [PDF]. Disponible depuis : <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>

Tahraoui, A. (2019, 24 février). Lutte Contre le Cancer du Sein en Algérie et Diagnostic Précoce. *El Watan*, p13.

Tournegros, J. M., Barbier, S., & Mouriquand, J. (1993). 3 Mammographic-Ultrasonographic-Cytologic Correlations in Different Diseases of the Breast. In *Diagnosis of Non-Palpable Breast Lesions* (pp. 9-30). Karger Publishers.

Tavassoli, F. A. (2003). Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. World Health Organization Classification of Tumours.

Takaku, M., Grimm, S. A., & Wade, P. A. (2015). GATA3 in breast cancer: tumor suppressor or oncogene? *Gene Expression The Journal of Liver Research*, 16(4), 163-168.

Takaku, M., Grimm, S. A., Roberts, J. D., Chrysovergis, K., Bennett, B. D., Myers, P., ... & Wade, P. A. (2018). GATA3 zinc finger 2 mutations reprogram the breast cancer transcriptional network. *Nature communications*, 9(1), 1-14.

Thorat, M. A., Marchio, C., Morimiya, A., Savage, K., Nakshatri, H., Reis-Filho, J. S., & Badve, S. (2008). Forkhead box A1 expression in breast cancer is associated with luminal subtype and good prognosis. *Journal of clinical pathology*, 61(3), 327-332.

TOURNEGROS, J. M., & Mouriquand, J. (1994). Cyto-ponction à l'aiguille fine des lésions mammaires infra-cliniques sous contrôle échographique. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction*, 23(1), 8-12.

U

Usary, J., Llaca, V., Karaca, G., Presswala, S., Karaca, M., He, X., ... & Lønning, P. E. (2004). Mutation of GATA3 in human breast tumors. *Oncogene*, 23(46), 7669-7678.

V

Vieira, A. F., & Schmitt, F. (2018). An update on breast cancer multigene prognostic tests—emergent clinical biomarkers. *Frontiers in medicine*, 5, 248.

Vuong, D., Simpson, P. T., Green, B., Cummings, M. C., & Lakhani, S. R. (2014). Molecular classification of breast cancer. *Virchows Archiv*, 465(1), 1-14.

W

X

Y

Yu, L.Y., Tang, J., Zhang, C.M., Zeng, W.J., Yan, H., Li, M.P., & Chen, X.P. (2017). New immunotherapy strategy in Breast Cancer. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 14(68), 4-18.

Z

Zafrani B, Grogan G, Salomon A, Arnoud L; (2007);pathologie mammaire;Revue Française des Laboratoires;1996 (286):131-135.

Zemmouri, Y., De Croze, D., Salomon, A. V., Rouzier, R., & Bonneau, C. (2016). Caractérisation moléculaire des cancers du sein en pratique clinique. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 44(5), 285-292.

Annexes

Annexe 1 : Classification OMS 2019.

Néoplasie lobulaire non invasive	Les tumeurs rares de type glande salivaire
Hyperplasie lobulaire atypique Carcinome lobulaire in situ NOS Carcinome lobulaire classique in situ Carcinome lobulaire fleuri in situ Carcinome lobulaire in situ, pléomorphe	Carcinome à cellules acineuses Carcinome adénoïde kystique Carcinome adénoïde kystique classique Carcinome kystique adénoïde baso-solide Carcinome adénoïde kystique de haut grade transformation Carcinome sécrétoire Carcinome muco épidermoïde Adénocarcinome polymorphe Carcinome à cellules hautes avec polarité inversée
Carcinome canalaire in situ (DCIS)	Tumeurs neuroendocrines
Carcinome intraductal, non infiltrant DCIS de faible qualité nucléaire DCIS de qualité nucléaire intermédiaire DCIS de haute qualité nucléaire	Tumeur neuroendocrine Tumeur neuroendocrine, grade 1 Tumeur neuroendocrine, grade 2 Carcinome neuroendocrinien Carcinome neuroendocrinien à petites cellules Carcinome neuroendocrinien à grandes cellules
Carcinome invasif du sein	
Carcinome infiltrant des conduits Carcinome à cellules cancéreuses Carcinome riche en lipides Carcinome riche en glycogène Carcinome sébacé Carcinome lobulaire Carcinome tubulaire Carcinome cribriforme Adénocarcinome mucineux Cystadéno carcinome mucineux Carcinome micropapillaire invasif du sein Adénocarcinome apocrine Carcinome métaplasique	

Annexe 2 : Classification clinique TNM.

Le système TNM distingue le stade clinique pré-thérapeutique noté « cTNM » et le stade anatomopathologique post-chirurgical noté « pTNM ».

Tumeur primitive T :

Tx : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée

T0 : la tumeur primitive n'est pas palpable

-Tis : carcinome in situ

-Tis (DCIS) : carcinome canalaire in situ

-Tis (CLIS) : carcinome lobulaire in situ

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

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

T1 : tumeur de 2 cm et moins dans sa plus grande dimension

T1mi : micro-invasion ≤ 1 mm dans sa plus grande dimension

NB : en cas de plusieurs foyers la taille du plus grand foyer est considéré et non la somme des foyers.

-T1a : $1 \text{ mm} < \text{tumeur} \leq 5 \text{ mm}$ dans sa plus grande dimension

-T1b : $5 \text{ mm} < \text{tumeur} \leq 1 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension

-T1c : $1 \text{ cm} < \text{tumeur} \leq 2 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension

T2 : $2 \text{ cm} < \text{tumeur} \leq 5 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension

T3 : tumeur $> 5 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension

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

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

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

-T4c : T4a + T4b

-T4d : cancer inflammatoire.

Ganglions lymphatiques régionaux pN

Nx : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement)

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

NB : les cellules isolées, ou les petits amas de moins de 0.2mm détectés par HE ou IHC.

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

-N1mi : micrométastases $> 0,2 \text{ mm}$ et $< 2 \text{ mm}$

-N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires, dont au moins un ganglion siège d'un foyer de 2 mm

-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 ganglionnaire comme décrit ci-dessous :

-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 ganglionnaire comme décrit ci-dessous :

-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.

Annexe 3 : Le grading de la tumeur infiltrante.

Grade histopronostique de Scarff Bloom Richardson (SBR)

Différenciation tubulo-glandulaire
Proportion de tubes ou glandes dans la tumeur (en % de surface tumorale)
• > 75% : tumeur bien différenciée : 1
• 10-75% : tumeur moyennement différenciée : 2
• < 10% : tumeur peu différenciée : 3
Pléomorphisme nucléaire : degré d'atypie
Apprécié sur la population tumorale prédominante
• Noyaux petits, réguliers, uniformes : 1
• Pléomorphisme modéré : 2
• Variation marquée de taille, de forme, avec nucléoles proéminents : 3
Nombre de mitoses
À compter au grossissement x 400 ;
• 1 sur quelques champs : 1
• 2 sur la majorité des champs : 2
• > 3 sur la majorité des champs : 3
Score total par addition des 3 paramètres
• 3-4-5 : Grade I
• 6-7 : Grade II
• 8-9 : Grade III