

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
جامعة محمد بوقرة بومرداس
UNIVERSITÉ M'HAMED BOUGARA DE BOUMERDES



Faculté des sciences

Département de biologie

Mémoire de projet de fin d'étude en vue de l'obtention du Diplôme Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biotechnologie

Spécialité : Biotechnologie et Pathologie Moléculaire

Thème

*Étude des facteurs du risque de cancer du sein des femmes
–Synthèse Bibliographique–*

Présenté par :

M^{elle} Serradj Hadjer

M^{elle} Kebbabi Djedjiga

M^{elle} Khazem Hassina

Membres de jury :

Mr D.MESSAOUDENE

MCB.UMBB

Président

Mme N. ISSAAD-CHERIFI

MAB.UMBB

Promotrice

Mme L. YSMAIL-DAHLOUK

MAB.UMBB

Examinatrice

Année universitaire : 2019/2020

Résumé

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez les femmes dans les pays industrialisés. Outre l'âge et les antécédents familiaux de la maladie, les hormones constituent un facteur de risque majeur. Deux gènes autosomiques dominants de prédisposition, BRCA1 et BRCA2 confèrent un risque élevé dans le cancer du sein ont récemment été identifiés. En effet, au niveau cellulaire, ils résultent de l'accumulation de mutations et de dérèglement de l'expression de certains gènes impliqués dans des processus essentiels à la carcinogenèse : contrôle de la prolifération et de la différenciation, acquisition de l'immortalité cellulaire et d'un potentiel métastatique, propriété d'invasion du tissu de voisinage et d'échappement au système immunitaire.

Les approches thérapeutiques du cancer du sein ont considérablement évolué au cours des dernières années. Actuellement, le choix de traitement dépend de plusieurs facteurs tels que les caractéristiques de la tumeur, mais aussi de l'âge de la patiente et de son état général, autrement dit le traitement est adapté à chaque femme prise individuellement.

Les venues diagnostiques ont aussi bien évolués pendant ces dernières décennies pour satisfaire la nécessité de détecter des cancers de plus en plus petits afin d'améliorer le pronostic et la survie des femmes atteintes de cancer du sein. Le diagnostic repose alors sur les résultats des techniques suivantes : examen clinique (anamnèse, inspection et palpation), mammographie, échographie, ponction à l'aiguille fine ou biopsie (micro biopsie et/ou biopsie chirurgicale). En l'absence de méthodes efficaces en matière de prévention primaire, la seule mesure préventive disponible à l'heure actuelle est le dépistage ; plusieurs techniques sont proposées : auto-examen clinique et mammographie, la tomosynthèse et l'élastographie.

Mots clés : Cancer du sein ; Glande mammaire ; Hormones ; Mutations ; Gènes BRCA1 et BRCA2.

Remerciements

Après avoir rendu grâce à Dieu le tout puissant.

*Au terme de ce modeste travail, on tient à exprimer nos profonde gratitude à notre chère promotrice **Dr.ISSAAD** ; N qui a accepté de nous encadrer et de nous faire part de son savoir, et pour son suivi et son énorme soutien qu'elle n'a cessé de nous prodiguer tout au long du la période de ce travail. Ainsi pour le temps qu'elle a consacré pour les précieuses informations qu'elle nous prodigué avec intérêt et compréhension. Merci madame de votre énorme patience et disponibilité et toute l'attention que vous m'avez accordé.*

*On tient à remercier **Dr MESSAOUDENE D.**, Chef du département de Biologie et responsable de la spécialité Biotechnologie et Pathologies Moléculaires à l'université M'Hamed Bougara de Boumerdes d'avoir bien voulu présider ce jury.*

*Nos sincères remerciements vont au **Dr YSMAIL-DAHLOUK L.**, enseignante à l'université M'Hamed Bougara de Boumerdes, d'avoir pris le temps d'examiner et juger ce modeste travail.*

On adresse nos sincères remerciements à tous les professeurs, intervenants et toutes les personnes qui par leurs paroles, leurs écrits, leurs conseils et leurs critiques ont guidé nos réflexions et ont accepté de nous rencontrer et de répondre à nos questions durant notre recherches.

*On remercie également toute l'équipe pédagogique de l'université de M'hamed Bougara de Boumerdes à la faculté des sciences et les intervenants professionnels et responsables : **Mr. Messouadene**, notre enseignant, Ainsi tous nos enseignants de notre formation de Master.*

Enfin, tous le remerciement à les membres de travail pour leurs efforts et leurs grand travail durant la période de réalisation de ce projet, ainsi les amis qui ont toujours été là pour nous. Leur soutien inconditionnel et leurs encouragements ont été d'une grande aide. On remercie nos très chers parents, qui ont toujours été là pour nous. On remercie nos sœurs et frères pour leurs encouragements.

Sommaire

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

INTRODUCTION.....	1
1 Anatomie du sein.....	3
1.1 Configuration externe.....	3
1.2 Configuration interne.....	4
2 Drainage lymphatique, vascularisation et innervation des seins	5
2.1 Drainage lymphatique	5
2.2 Innervation et vascularisation	6
2.2.1 Innervation	6
2.2.2 Vascularisation.....	6
2.2.2.1 Vascularisation artérielle	6
2.2.2.2 Vascularisation veineuse	6
3 Histologie du sein	7
4 Développement et contrôle hormonal de la glande mammaire	8
4.1 Avant la puberté	8
4.2 À la puberté.....	8
4.3 En période d'activité génitale « au repos ».....	9
4.4 Pendant la grossesse	9
4.5 Lors de l'allaitement	10
4.5.1 Lactogènes	10
4.5.2 Les tétées	10
4.6 Après le sevrage	11
4.7 Après la ménopause.....	11
5 Cellules souches et carcinogènes de la glande mammaire	12
5.1 Les cellules souches tissulaires	12
5.2 Les cellules à l'origine des cancers du sein	12
6 Facteurs de risques du cancer du sein.....	13
6.1 Le sexe	13
6.2 L'Age	

6.3	Antécédents familiaux et facteurs génétiques	14
6.4	Facteurs hormonaux	14
6.4.1	Facteurs hormonaux endogènes	15
6.4.1.1	La nulliparité	15
6.4.1.2	L'âge au premier enfant	15
6.4.1.3	L'allaitement	15
6.4.1.4	Puberté et Ménopause	15
6.4.2	Facteurs hormonaux exogènes	16
6.4.2.1	Contraceptifs oraux	16
6.4.2.2	Traitement hormonal substitutif (THS)	16
6.4.2.3	Exposition environnementaux	16
6.5	Les virus	16
6.6	Le surpoids et les habitudes de la vie	16
6.6.1	L'obésité	16
6.6.2	Le diabète	17
6.6.3	La sédentarité	17
6.6.4	La nutrition	17
6.6.5	L'alcool	18
6.6.6	Le tabac	18
7	Biologie du cancer du sein	18
7.1	La cancérogenèse	19
7.1.1	L'initiation	20
7.1.2	La promotion.....	20
7.1.3	La progression.....	20
7.2	Angiogenèse	21
7.3	Processus métastatique	21
7.4	La sélection clonale	23
7.5	La dissémination précoce des cellules cancéreuses	23
7.6	La transition épithélio-mésenchymateuse.....	25
7.7	Le rôle du microenvironnement	25
7.8	L'immunosurveillance des cellules cancéreuses disséminées	26
7.9	Rôle des estrogènes et de la progestérone dans les étapes initiales de la cancérogenèse mammaire	27
7.9.1	Les estrogènes.....	

7.9.2	La progestérone et les progestatifs	28
8	Classification des cancers du sein	29
8.1	Classification histologique.....	29
8.2	Classification anatomopathologique	29
8.2.1	Classification TNM des cancers du sein	30
8.2.2	Grade de la tumeur	31
8.3	Classification moléculaire.....	31
8.3.1	Luminal A.....	32
8.3.2	Luminal B	32
8.3.3	HER2	32
8.3.4	Basal-like	33
8.3.5	Normal-like.....	34
9	Étude génétique de BRCA1 et BRCA2.....	34
9.1	Le gène <i>BRCA1</i>	34
9.2	Le gène <i>BRCA2</i>	36
10	Prédispositions génétiques au cancer du sein.....	36
10.1	Sur le plan clinique	36
10.2	Agrégation familiale	37
10.3	Formes héréditaires	38
10.4	Au niveau génétique	39
10.5	Gènes de prédisposition au cancer du sein à pénétrance élevée	41
10.6	Comparaison des phénotypes tumoraux observés entre les femmes BRCA1 et les femmes BRCA2	43
11	Symptomatologie de cancer du sein	44
12	Diagnostic et Traitement du cancer du sein	44
12.1	Diagnostic	45
12.2	Méthodes en cours d'évaluation clinique	47
12.3	L'immunohistochimie : approche diagnostique pour le cancer du sein	48
12.4	Traitement	48
13	Thérapies émergentes et révolutionnaires	51
	CONCLUSION.....	53
	Références bibliographiques	54

Liste des figures

Figure 1 : Anatomie du sein.	4
Figure 2 : Voie de drainage axillaire principale et accessoire.	5
Figure 3 : La vascularisation du sein	7
Figure 4 : Configuration interne du sein et aspect fonctionnel.	8
Figure 5 : Schéma général du développement mammaire.	11
Figure 6 : Différenciation épithéliale mammaire normale et tumorale CSC ..	13
Figure 7 : Les étapes du développement tumoral.....	19
Figure 8 : Les différentes étapes de la cancérogenèse.....	21
Figure 9 : Les étapes du processus métastatique.	22
Figure 10 : Représentation schématique du modèle linéaire de sélection clonale et du modèle de dissémination précoce	24
Figure 11 : Rôle du microenvironnement dans le processus métastatique	27
Figure 12 : (A) Structure tridimensionnelle et (B) Localisation de gène BRCA1.	35
Figure 13 : A) Structure tridimensionnelle et (B) Localisation de gène BRCA1.	36
Figure 14 : Différents formes de cancer du sein en lien avec les antécédents familiaux	37
Figure 15 : Gènes et loci de prédisposition au cancer du sein (indiqués entre les lignes rouge et bleu)	40
Figure 16 : variantes génétiques prédisposant au cancer du sein.....	41

Liste des tableaux

Tableau I: Classification TNM-UICC du cancer du sein.	30
Tableau II: Les grades des tumeurs mammaires	31
Tableau III: Principaux gènes de prédisposition au cancer du sein	38

Liste des abréviations

ACE : Antigène carcino- embryonnaire

ACM : Anticorps Monoclonaux.

ADN : Acide DésoxyriboNucléique.

AJCC: American Joint Committee on Cancer.

ALND : Dissection des Ganglions Lymphatiques Axillaires.

AMP: Adénosine mono phosphate.

ARN: Acide ribonucléique.

Bcl-2: B-cell lymphoma 2.

BI-RADS : Breast Imaging- Reporting And Data System.

BL1: Basal-like 1.

BL2: Basal-like 2.

BRCA1, 2 : Breast Cancer Associated 1, 2.

CAK : Carcinome Adénoïde Kystique.

CCIS : cancer canalaire in situ.

CK : Cytokératines.

CLI : Carcinome Lobulaire infiltrant.

CLIS : cancer lobulaire *in situ*.

CO : Contraceptifs oraux.

CSC : cellules souches cancéreuses.

EGF : Epidermal- Growth –Factor.

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor.

Erb2 : Erythroblastic Leukemia Viral Oncogène Homolog2.

FDA: Food and Drug Administration.

FGF : Fibroblast Growth Factor.

FISH : Fluorescence In Situ Hybridization.

FOXA1 : Forkhead Box protein A1.

FSH : *Follicle- Stimulating- Hormone*.

FST : Fascia-superficiel-thoracique.

GATA-3 : Trans-acting T-cell-specific transcription factor.

G-MDSC : Granulocyte-like Myeloid-Derived Suppressor Cells.

GN-RH: Gonadotropin-Releasing-Hormone.

GS : Ganglion sentinelle.

HBA_{1c} : Hémoglobine glyquée.

HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor-2

HGF : Hypatocyte Growth Factor.

IC : Intervalle de confiance.

IG A : Immunoglobuline A.

IGF 1 : Insulin –Growth- factor -1.

IHC : Immunohistochimie.

IM: Immunomodulatory Mesenchymal-like.

IMC : Indice de Masse Corporelle.

IRM: Imagerie par Résonance Magnétique.

KI67 : Cell cycle related nuclear protein.

LAR: Luminal androgen receptor.

LH : *Hormone* lutéinisante.

MSL: Mesenchymal stem-like.

NAST: Thérapie Systémique Néoadjuvante.

OMS : Organisation mondiale de santé.

P53 : Protéine 53

PDGF : Platelet Derived Growth Factor.

PET : Polyethylene Terephthalate.

PIF : Prolactine-Inhibitor-factor.

RE : Récepteurs à l'œstrogène.

RF : Radio-Fréquence.

RH- : Récepteurs Hormonaux.

RP : Récepteurs à la Progestérone.

RR : Risque Relatif= mesure de l'augmentation du risque chez les exposés par rapport au non exposés.

SBR : Score de Bloom et Richardson.

SERM : Modulateurs Sélectifs des Récepteurs des œstrogènes.

SLN : Ganglion Lymphatique Sentinelle.

SMA : Actine de muscle lisse.

SPIO : Stabilizing Pressure Input Orthosis.

TDLU : Terminal Duct Lobular Unit.

TEM : Transition épithélio-mésenchymateuse.

TEMP/ SPECT : La tomographie par émission monophotonique, en abrégé

TEMP, ou même SPECT (de l'anglais : Photon Emission Computed Tomography).

TGF-B: *Transforming Growth Factor-beta*.

THM : Traitement Hormonaux de la Ménopause.

TILs : lymphocytes infiltrants de tumeur.

TNF α : Tumor Necrosis Factor α .

TNM : Tumor Nodes Metastasis.

TP : Cancer de sein triple négatif

TP53 : Tumor Protein 53.

TSH : Traitement Hormonal Substitutif.

UDP : *Uridine di phosphate glucose*.

UICC : Union Internationale Contre le Cancer.

UV : Ultra-Violet.

VEGF : Vascular endothelial Growth Factor.

WCRF : World Cancer Research Fund.

XPB1 : X-box binding Protein 1.

ZEB1, 2 : Zinc finger E-Box-binding homeo Box1, 2.

INTRODUCTION

Le cancer du sein occupe chez la femme la première place en termes d'incidence et de mortalité dans le monde. En Algérie sa fréquence ne cesse d'augmenter jusqu'à devenir actuellement le cancer le plus fréquent chez la femme, et constitue de ce fait un véritable problème de santé publique.

Le cancer du sein est une pathologie cliniquement hétérogène et multifactorielle, sa prise en charge est complexe et l'évaluation des facteurs de risque est une étape importante pour des mesures de prévention efficaces (Drissi et al., 2020). En effet, un ensemble de facteurs à risque peut engendrer cette maladie et la développer non seulement chez la femme mais aussi chez l'homme (un cas sur 1000). C'est pourquoi la mise en place d'un processus de prévention et de traitement est rendue obligatoire.

Afin de mieux comprendre l'origine de la venue du cancer, les chercheurs se sont intéressés à étudier la biologie du cancer du sein. Les données récentes ont montré un équilibre entre la prolifération, la différenciation et la mort cellulaire qui est considéré comme essentiel pour le développement normal (Cariati et al., 2009). Les perturbations dans cet équilibre contribuent probablement au développement du cancer (Russo et al., 2001). Les progrès dans les expériences de transformation de cellules humaines ont montré que la perturbation de certaines voies de régulation est suffisante pour conférer un phénotype tumorigène à une grande variété de cellules normales (Steen et al., 2009). Le processus de cancérogénèse initialement simplifié en trois phases distinctes (Guscher et al., 1998): l'initiation, la promotion et la progression. La phase d'initiation est caractérisée par une courte durée, s'accompagnant de dommages d'ADN par un cancérogène ou des altérations qui affecte la stabilité du génotype et du phénotype normal (Steen et al., 2009). La cascade de mutations dans ces gènes cruciaux peuvent être synergiques et irréversibles notamment les gènes BRCA1 et BRCA2 qui confèrent un risque élevé de cancers du sein. Dans la phase de promotion, il y'a l'expansion clonale de cellules initiées induites par les promoteurs de tumeurs (par exemple mitogènes). Cette étape peut être réversible et dépend d'une variété d'autres facteurs extracellulaires, comme les hormones et la compatibilité immunologique (Steen et al., 2009). La phase de progression, représente une extension de la phase de promotion où la prolifération cellulaire continue de façon anarchique propageant les

dommages cellulaires causés au cours de l'initiation. La compréhension de ses différentes étapes, permet d'établir de nouvelles approches thérapeutiques.

Étant donné les connaissances limitées sur les facteurs de risque, on ne peut, à l'heure actuelle, empêcher la survenue d'un cancer du sein. En revanche, la méconnaissance de ces facteurs de risques doit inciter les femmes à se faire dépister car, détecté à un stade précoce, le cancer du sein peut-être guéri dans plus de 90% des cas. Après le diagnostic, il existe différents types de traitements. Des traitements locorégionaux avec chirurgie et radiothérapie, et d'autres traitements dits généraux, viennent parfois les compléter, ce sont les thérapeutiques anti-hormonales, les chimiothérapies et les traitements ciblés. Le choix des différentes méthodes de traitement tient compte de nombreux facteurs pour s'adapter à chaque patiente.

Ainsi, l'objectif de ce travail est de faire une synthèse bibliographique des données de la littérature afin de définir la biologie du cancer du sein avec notamment ses facteurs de risques dont les antécédents familiaux, les facteurs génétiques ainsi que les facteurs hormonaux . A la fin nous avons présenté les nouveaux traitements en cours d'évaluation clinique, afin de mettre à jours avec les dernières données cliniques et thérapeutiques.

1 Anatomie du sein

Le sein est l'organe de la lactation, rudimentaire chez l'homme et l'enfant et bien développé chez la femme. Les seins font partie de l'appareil génital féminin, c'est une glande exocrine, paire et lobulée de morphologie très variable selon le sexe et la phase de vie (Razali, 2018). Leurs dimensions sont variables en fonction de l'activité glandulaire, avec une augmentation de sa taille au cours de la grossesse, l'allaitement ainsi que la période prémenstruelle. Le poids est variable selon la morphologie de la femme, la grossesse et la lactation. La consistance est irrégulière, particulièrement lors de la grossesse et d'allaitement, en comprimant le sein contre la paroi thoracique, la consistance est plus homogène (Traoré, 2008).

1.1 Configuration externe

- **La peau** : Plus épaisse à la périphérie de la glande qu'à proximité de l'aréole. Adhère intimement à la glande par les ligaments de Cooper. Elle ne glisse pas sur les tissus sous-jacents car dépourvue de tissu adipeux sous-jacent. Elle est séparée de la glande par le muscle mamillaire, fait de fibres circulaires et de fibres radiées (Traoré, 2008).
- **L'aréole** : Est un disque cutané, de 15 à 30 mm de diamètre plus ou moins pigmenté. Sa surface est irrégulière, on y observe de petites saillies (12 à 20) les tubercules de Morgagni ; ce sont des glandes sébacées qui, pendant la grossesse sont plus volumineuses et plus nombreuses : les tubercules de Montgomery (QABA., 2018).
- **Le mamelon** : Est cylindrique, pigmenté, séparé de l'aréole par un sillon. A la surface du mamelon, il y a les orifices d'abouchement (les pores) des canaux galactophores sont disposés de façon circonférentielle (Figure 1). Chacun est bordé d'un épithélium kératinisant. En période de repos, hors grossesse et allaitement, ils sont habituellement comblés de kératine. Les variations de forme du mamelon sont nombreuses : Mamelon plat ou court ; Mamelon invaginé mais érectile lors de la contraction du muscle aréolaire ; Mamelon ombiliqué non érectile ; Variations de largeur et de volume. Le mamelon et l'aréole forment une unité, la plaque aréole mamelonnaire (Traoré, 2008).

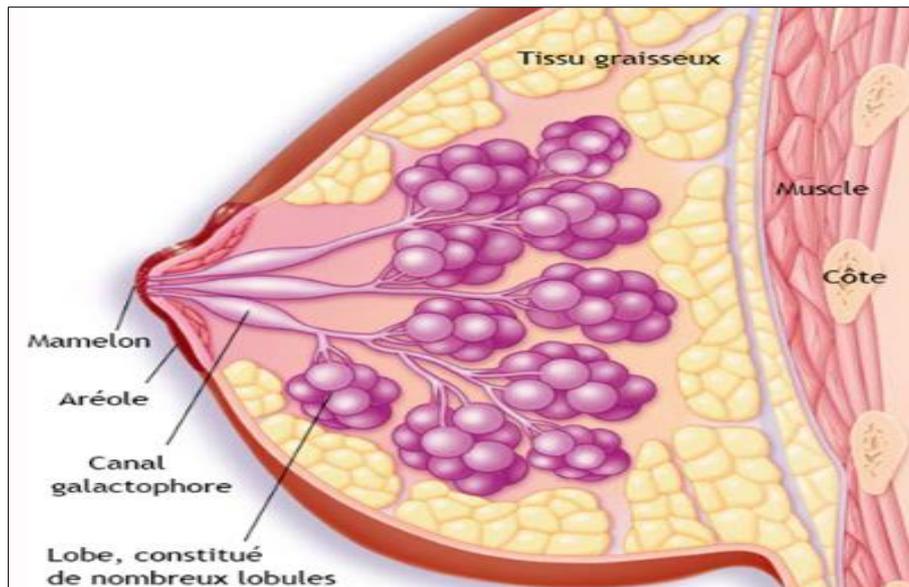


Figure 1 : Anatomie du sein (QABA., 2018).

1.2 Configuration interne

Une coupe sagittale passant par le mamelon permet de reconnaître de la superficie vers la profondeur :

- **Enveloppe cutanée** : On reconnaît les trois zones sous citées.
 - La zone périphérique : Le tissu cellulo-graisseux pré mammaire occupe ce plan.
 - La zone moyenne aréolaire : La peau de l'aréole est fine et mobile, doublée du muscle aréolaire (muscle peaucier).
 - La zone centrale ou mamelon : son axe est occupé par les canaux galactophores entourés de fibres conjonctives élastiques et de fibres musculaires lisses.
- **Corps mammaire ou glande mammaire** : Il est enveloppé par une mince lame de tissu conjonctif : la capsule. Il est composé de plusieurs lobes indépendants les uns des autres (Traoré, 2008).

2 Drainage lymphatique, vascularisation et innervation des seins :

2.1 Drainage lymphatique

Les seins abritent des vaisseaux et des ganglions faisant partie du système lymphatique dont le rôle est de combattre les infections, emprisonnent les bactéries, et les cellules cancéreuses ainsi que d'autres substances nocives. Le drainage lymphatique de la glande mammaire se fait principalement par la voie de drainage axillaire, c'est la plus importante des voies, drainant environ 97 % de la lymphe mammaire. Les lymphatiques d'origine glandulaire se drainant dans les ganglions axillaires suivent une voie principale (Figure 2A), et d'autres accessoires (Figure 2B) (Kane *et al.*, 2013).

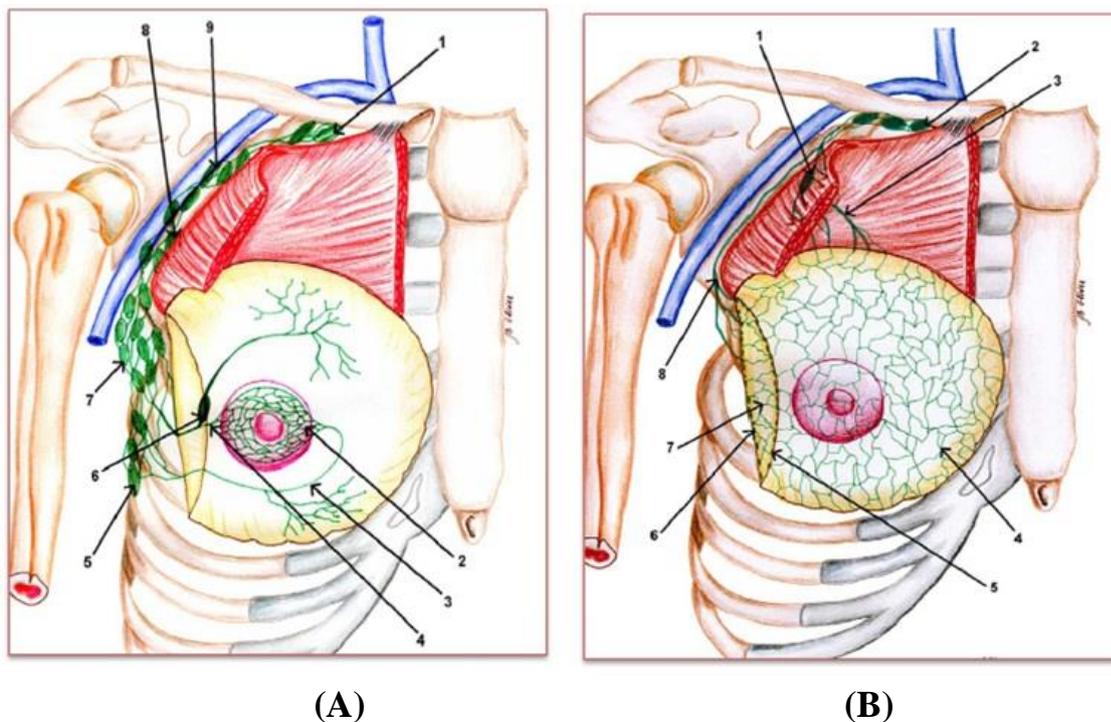


Figure 2: Voie de drainage axillaire principale et accessoire selon Kane *et al.*, 2013.

(A) Voie de drainage axillaire principale : 1) Ganglions sous-claviculaires. 2) Plexus sous-aréolaire de Sappey. 3) Tronc interne. 4) Tronc externe. 5) Ganglions du groupe inférieur de la chaîne mammaire externe. 6) Ganglion para mammaire sous-cutané de Sorgius. 7) Ganglion du groupe moyen de la chaîne mammaire externe ; 8) Ganglions du groupe supérieur de la chaîne mammaire externe. 9) Ganglions sous-scapulaires.

(B) voie de drainage axillaire accessoire . 1) Ganglion inter pectoral de Rotter. 2) Ganglions sous-claviculaires. 3) Voie lymphatique accessoire transpectorale. (4 et 6) Plexus rétro mammaire. 5) Réseau lymphatique superficiel. 7) Anastomoses lymphatiques entre les réseaux profonds et superficiels. 8) Voie lymphatique accessoire rétro pectorale.

2.2 Innervation et vascularisation

2.2.1 L'innervation

On distingue les nerfs profonds et les nerfs superficiels : les nerfs profonds sont des filets sympathiques qui se rendent à la glande avec des vaisseaux, Les nerfs superficiels sont des filets sensitifs qui proviennent de la branche supra claviculaire du plexus cervical, des branches thoraciques du plexus brachial. Tous ces nerfs envoient de nombreux filets à l'aréole et au mamelon qui sont de ce fait parmi les régions les plus sensibles de l'organisme (Traoré, 2008).

2.2.2 Vascularisation

2.2.2.1 Vascularisation artérielle

La partie interne de la mamelle est irriguée par les branches perforantes de la mammaire, qui traversent les six premiers espaces intercostaux. Les parties externes et inférieures reçoivent leur sang de la mammaire externe, de la capsule inférieure de l'acromio-thoracique et de la thoracique supérieure. L'une d'entre elle est plus importante que les autres : C'est l'artère principale externe. La glande mammaire reçoit quelques rameaux des intercostales. La plupart des artères abordent la glande mammaire surtout par sa face superficielle. Les artères rétro glandulaires sont peu nombreuses (Figure 3) (QABA, 2018).

2.2.2.2 Vascularisation veineuse

Il existe un réseau veineux superficiel surtout visible pendant la grossesse et la lactation. Ce réseau superficiel se déverse dans les régions voisines. Les veines profondes sont drainées vers les veines mammaires externes en dehors, la veine mammaire interne en dedans et vers les veines intercostales en arrière (QABA, 2018).

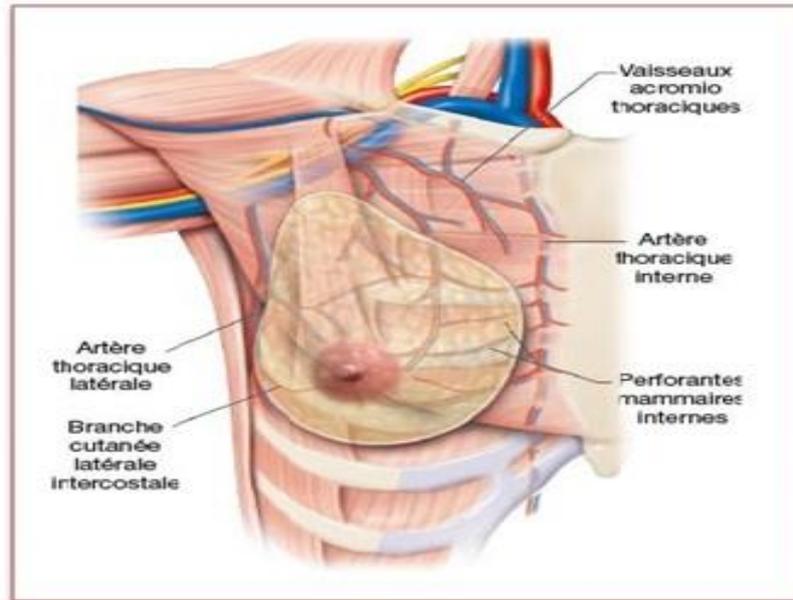


Figure 3: La vascularisation du sein (QABA, 2018).

3 Histologie du sein :

Le corps mammaire est divisé par des travées conjonctives riches en cellules adipeuses en plusieurs territoires, qui ont valeur de lobes (Figure 4) (Traoré, 2008).

- L'acinus comporte une cavité bordée de dedans en dehors par :
 - Une couche de cellules cubiques à noyaux volumineux riches en chromatine.
 - Une couche de cellules myoépithéliales : ce sont des cellules plates, étoilées à noyau petit et sombre, à cytoplasme parcouru de myofibrilles.
 - Une membrane basale ou vitrée
- Les canaux excréteurs présentent de dehors en dedans
 - Une vitrée qui se renforce progressivement d'une gaine conjonctivale élastique.
 - Les cellules myoépithéliales qui prennent la direction longitudinale des canaux, une couche de cellules épithéliales cubiques disposée en deux couches au niveau des conduits intra et inter lobulaire ; et en 3 ou 4 couches au niveau des conduits lactifères.
- La lumière des conduits lactifères présente une dilatation appelée, le sinus lactifère.
- Le tissu conjonctif interstitiel est assez dense dans la région inter lobulaire où cheminent les vaisseaux et nerfs mais devient délicat dans les lobules au contact des alvéoles, là les fibrilles collagènes sont fines ; la substance fondamentale est abondante et les histiocytes nombreux : c'est le « manteau » alvéolaire dont l'évolution semble être également sous commande hormonale (Traoré, 2008).

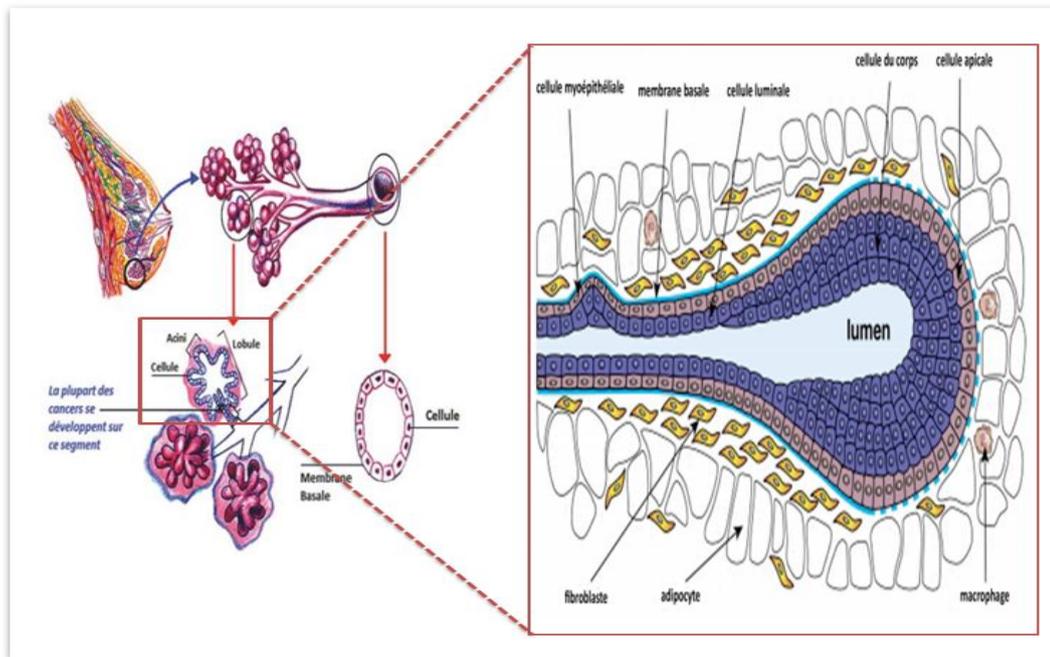


Figure 4: Configuration interne du sein et aspect fonctionnel. Adapté selon (Razali, 2018)

4 Développement et contrôle hormonal de la glande mammaire

La glande mammaire est depuis de nombreuses années l'objet d'études dont une des caractéristiques est certainement la grande diversité.

4.1 Avant la puberté

Dans les jours qui suivent la naissance une sécrétion se produit dans les tubulo-alvéoles des lobules avec parfois écoulement aux mamelons « crise néonatale ». La régression se fait en une à deux semaines. Pendant l'enfance et jusqu'à la puberté, le système canaliculaire excréteur de la glande mammaire est rudimentaire et les tubulo-alvéoles sont absents (Tucker, 2003).

4.2 À la puberté

A la puberté, la sécrétion hypothalamique de la Gn-RH (Gonadotropin Releasing Hormone ou gonadolibérine) entraîne la sécrétion par l'adéno-hypophyse de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et de l'hormone lutéinisante (LH). Ces dernières déterminent des modifications ovariennes qui seront responsables de celles portant sur les voies génitales (cycle menstruel). Lors des premiers cycles menstruels sous l'influence de la sécrétion des œstrogènes ovariens, les glandes mammaires se développent, la prolifération canaliculaire s'accompagne d'un important développement du tissu conjonctif inter lobaire et inter lobulaire ainsi que d'une multiplication des cellules adipeuses (Figure 5) (Razali, 2018).

4.3 En période d'activité génitale « au repos »

En dehors de la grossesse et de l'allaitement, les glandes mammaires restent « au repos ». Seuls quelques tubulo-alvéoles peuvent se développer au cours de la deuxième partie du cycle sous l'influence de la progestérone. En l'absence de grossesse, ces tubulo-alvéoles involuent. La glande mammaire humaine normale subit durant le cycle menstruel une séquence bien définie de modifications histologiques tant dans les structures épithéliales que dans le stroma. La matrice extracellulaire joue un rôle central en modulant une grande variété d'événements cellulaires : comme la prolifération, la différenciation, l'expression de gènes (Razali, 2018).

4.4 Pendant la grossesse

Au cours de la grossesse, les tubulo-alvéoles de la glande mammaire se développent et sécrètent le colostrum (c'est la mammogénèse). Pendant la première moitié de la grossesse, sous l'influence des stéroïdes sexuels et tout particulièrement de la progestérone, les ramifications terminales du système canaliculaire prolifèrent et de très nombreux tubulo-alvéoles glandulaires se développent. Dès les premiers mois de la grossesse, sous l'influence de la sécrétion de prolactine, les cellules glandulaires des tubulo-alvéoles commencent à sécréter un produit riche en protéines et pauvre en lipides : le colostrum.

Le rôle des facteurs de croissance produits localement, agissant de manière auto/paracrine, est particulièrement important dans le contrôle du développement mammaire. Une modulation de la réceptivité des cellules épithéliales permet également une croissance mammaire tout en freinant l'induction de la sécrétion lactée. Ainsi l'EGF (*Epidermal Growth Factor*) et son homologue le TGF-alpha (*Transforming Growth Factor*) réduisent le nombre de récepteurs à la prolactine (Figure 5).

Le tissu conjonctif et en particulier sa matrice extracellulaire jouent un rôle important :

- Les adipocytes sécrètent des facteurs favorisant la ramification des canaux excréteurs et l'organisation des tubulo-alvéoles.
- La matrice extracellulaire induit l'organisation polarisée des cellules épithéliales mammaires.
- La sécrétion d'inhibiteurs des collagénases par les cellules myoépithéliales favorise la stabilisation de la matrice extracellulaire. Cette stabilité inhibe la prolifération épithéliale. L'action des œstrogènes favorisant la dégradation de la matrice extracellulaire par les protéases, ce qui permet la multiplication des cellules épithéliales (Razali, 2018).

4.5 Lors de l'allaitement :

Pendant la grossesse, la sécrétion lactée est inhibée par la progestérone ainsi que par l'EGF et le TGF- β produits localement (Figure 5).

4.5.1 Lactogènes :

La lactogènes, ou « montée de lait » s'effectue dans les jours qui suivent l'accouchement, grâce à l'accroissement de la sécrétion de prolactine et au renversement de l'équilibre progestérone/prolactine. On assiste à la transformation des cellules pré-sécrétrices en cellules sécrétrices, sous l'effet principalement de la prolactine. Jusqu'à l'accouchement, l'action de maturation de la prolactine sur les cellules épithéliales mammaires est inhibée par l'action de l'hormone placentaire lactogène et des stéroïdes sexuels d'origine placentaire. D'autre part, la production de PIF (*Prolactine Inhibitor Factor*) par l'hypothalamus inhibe également la production de prolactine adéno-hypophysaire. Au moment de l'accouchement l'action de la prolactine est libérée par arrêt des sécrétions placentaires et inhibition de la synthèse du PIF, inhibition entretenue par la tétée (Figure 5).

Dans les cellules épithéliales tubulo-alvéolaires, sous les effets de la prolactine associée à l'hormone de croissance, à l'insuline, à l'IGF1 (*insulin-like growth factor 1*) et au cortisol, les organites intracellulaires (REG, Golgi, mitochondries) deviennent plus nombreux (Figure 5).

Les jonctions à l'apex des cellules épithéliales deviennent serrées et l'augmentation de l'AMP cyclique intracellulaire entraîne une augmentation de la transcription en ARN et la phosphorylation des protéines du lait par activation des protéines kinases. La production lactée de l'ordre de 1 à 2 litres par 24 heures est principalement sous le contrôle de la prolactine hypophysaire, cependant l'insuline est nécessaire à la production de la partie protéique (caséine) (Tucker, 2003).

4.5.2 Les tétées :

La succion des mamelons lors des tétées a une double conséquence réflexe :

-Sécrétion de prolactine : l'entretien de la sécrétion lactée pendant la période d'allaitement (galactopoïèse) est lié à un réflexe neuro-hormonal dont le point de départ est la succion du mamelon et le résultat une sécrétion de prolactine par l'adénohypophyse.

-Sécrétion d'ocytocine : la succion du mamelon déclenche la sécrétion réflexe d'ocytocine par l'hypothalamus. L'ocytocine entraîne la contraction des cellules myoépithéliales entourant les cellules sécrétrices et donc l'éjection du lait lors des tétées (Razali, 2018).

4.6 Après le sevrage

La suppression des tétées entraîne l'arrêt de la production réflexe de prolactine ; d'autre part, l'engorgement par accumulation de lait diminue l'accessibilité des cellules myoépithéliales à l'ocytocine. Enfin, un facteur protéique s'accumulant dans le lait inactive transitoirement les cellules épithéliales. Du fait de l'accumulation du lait, l'épithélium mammaire se disloque, des enzymes protéolytiques et en particulier des gélatinases sont activées. La matrice extracellulaire est démantelée et les cellules épithéliales s'engagent dans un processus d'apoptose. L'arrivée massive de macrophages termine la dégradation du tissu sécréteur. Après quelques jours, la glande mammaire a repris sa structure de repos, sans toutefois retrouver exactement son état antérieur, car beaucoup des tubulo-alvéoles formés pendant la grossesse ne disparaissent pas entièrement (Razali., 2018).

4.7 Après la ménopause

Il se produit une involution progressive du système canaliculaire et des tubulo-alvéoles restants. Le tissu conjonctif devient plus dense et homogène, l'épithélium s'atrophie et une dilatation kystique des canaux persistants survient fréquemment (Razali, 2018).

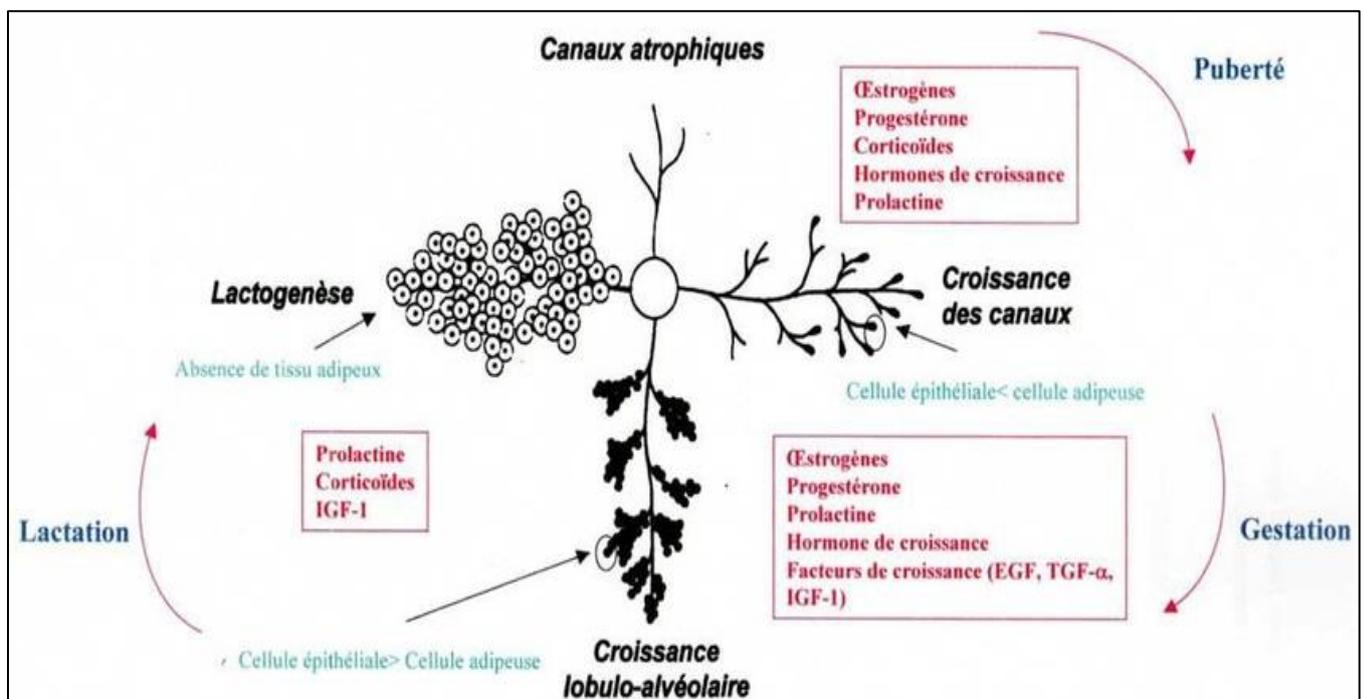


Figure 5: Schéma général du développement mammaire. Selon (Razali, 2018).

5 Cellules souches et carcinogènes de la glande mammaire

5.1 Les cellules souches tissulaires :

Elles sont caractérisées par leur aptitude à régénérer à long terme et à l'état isolé leur tissu d'origine dans sa structure et sa fonction. Elles présentent une propriété fonctionnelle essentielle, *l'auto-renouvellement*, défini par la capacité à engendrer au moins une cellule fille équivalente à la cellule mère, en longévité et aptitude à la différenciation. Les cellules souches sont dites multipotentes lorsqu'elles donnent naissance aux différents lignages de leur tissu d'origine, unipotentes si leur destin est restreint à un seul lignage. Les capacités de développement et de régénération de la glande mammaire suggèrent que l'épithélium mammaire abrite des cellules souches. Les cellules cancéreuses peuvent se développer dans les canaux galactophores (il s'agit alors d'un carcinome canalaire) ou dans les lobules (carcinome lobulaire) (Charafe-Jauffret et al., 2007).

5.2 Les cellules à l'origine des cancers du sein :

Un nombre croissant d'arguments permettent de penser que le cancer du sein se développe à partir des cellules souches mammaires (ou de leurs descendants immédiats, les progéniteurs précoces) après une série d'altérations génétiques. Ces cellules, définies ainsi comme cellules souches cancéreuses (CSC) et dotées de la capacité à s'auto-renouveler, seraient les seules capables de pérenniser la croissance de la tumeur. L'auto-renouvellement et la différenciation seraient régulés par la division asymétrique, processus typique de la cellule souche normale ou tumorale par lequel elle donne naissance à une cellule fille identique et une cellule qui va s'engager dans la voie de la différenciation. Les CSC pourraient également être à l'origine des métastases. Un traitement ne pourrait donc être réellement efficace que s'il cible et détruit ces CSC ou agit sur leur environnement (la niche) (Figure 6) (Charafe-Jauffret et al., 2007).

À partir de cellules souches et leurs descendants immédiats (progénitures bipotents prolifératifs), deux lignages cellulaires se développent, aboutissant à des cellules matures différenciées. Le lignage Luminal comprend des cellules capables de produire le lait pendant la lactation. Le lignage myoépithélial entoure le précédent et comprend des cellules différenciées exprimant des marqueurs du muscle lisse (Charafe-Jauffret et al., 2007).

Les altérations génétiques touchent les cellules souches ou les progénitures produisant une tumeur faite de cellules immatures si les capacités de différenciation sont limitées (tumeurs basales) ou de cellules progressant le long du lignage Luminal (tumeurs lumineuses) (Figure 6).

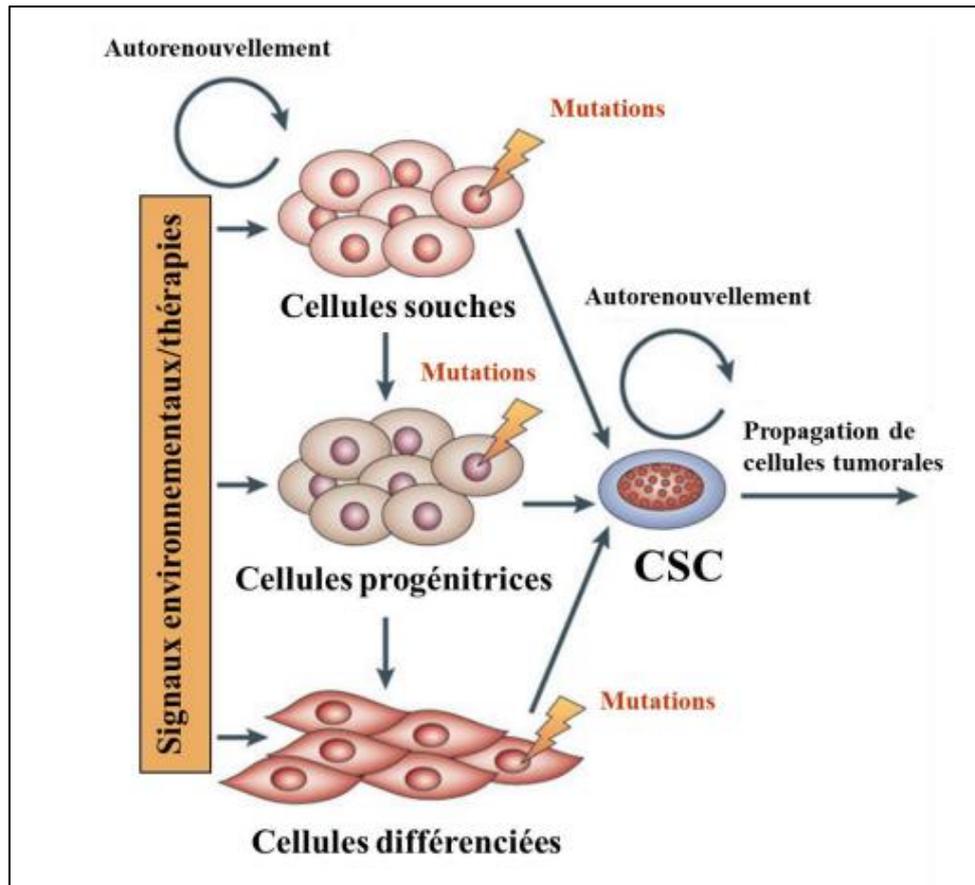


Figure 6: Différenciation épithéliale mammaire normale et tumorale CSC. Modifiée d'après (Charafe-Jauffret et al., 2007).

Cette figure illustre 3 théories sur la façon dont une cellule souche cancéreuse peut apparaître: (1) Une cellule souche subit des mutations, (2) Une cellule progénitrice subit des mutations, (3) Une cellule entièrement différenciée subit plusieurs mutations et ré-exprime le programme d'auto-renouvellement. Il peut y avoir de nombreux facteurs tels que les signaux provenant du microenvironnement ou les thérapies anticancéreuses qui régulent ce processus.

6 Facteurs de risques du cancer du sein

Le cancer du sein est une pathologie cliniquement hétérogène et multifactorielle, sa prise en charge est complexe et l'évaluation des facteurs de risque est une étape importante pour des mesures de prévention efficaces (Drissi et al., 2020). Nous citons ci-dessous les facteurs qui semblent accentuer les risques du cancer.

6.1 Le sexe :

Le cancer du sein représente le premier cancer de la femme et la première cause de mortalité féminine. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé OMS, il représente la

principale cause de mortalité par cancer de la femme, avec plus de 450000 décès par an, soit 11% des décès par cancer (Drissi *et al.*, 2020). Le cancer du sein chez l'homme est rare. Il représente moins de 1% (Muller, 2019).

6.2 L'Age :

L'âge est le facteur de risque le plus important vis-à-vis du cancer du sein. L'âge moyen du diagnostic de cancer du sein se situe chez la femme est de plus de 60 ans. Ceci ne signifie pas qu'une femme plus jeune de 20, 30 ou 40 ans, ne peut pas avoir un cancer du sein (Zora., 2008). La maladie est rare chez les femmes de moins de 30 ans et le risque augmente entre 50 et 75 ans (Nkondjock et Ghadirian, 2005). Le taux de récurrence est plus important si le cancer a été diagnostiqué chez des femmes moins de 40 ans (Chauleur , 2008). L'âge au premier enfant explique probablement une partie de l'augmentation d'incidence des cancers du sein (Hélène *et al.*, 2019).

6.3 Antécédents familiaux et facteurs génétiques :

Les femmes qui ont un membre de leur famille au 1^{er} ou 2^{ème} degré atteint d'un cancer du sein ont-elles-mêmes un risque augmenté de cancer du sein (Hélène *et al.*, 2019).

Les études portant sur les antécédents familiaux et sur les jumeaux montrant l'implication importante de la susceptibilité génétique dans le développement des carcinomes mammaire. Néanmoins peu de gènes ont été identifiés. De rares mutations génétiques touchant 11 gènes différents sont à l'origine d'une augmentation du risque de développer un carcinome mammaire. Parmi ces 11 gènes, les syndromes les plus importants en clinique sont associés à des mutations de *BRCA1* et *BRCA2* et de *TP53* (EL-Fazazi, 2018).

6.4 Facteurs Hormonaux :

Le tissu mammaire subit l'influence de l'œstradiol et de la progestérone tout au long de la vie génitale. La plupart des cancers du sein sont hormono-dépendants. La majorité des cancers du sein contiennent des récepteurs hormonaux à l'œstradiol (ER), et parfois à la progestérone (PR). Il existe aussi des cancers dépourvus de récepteurs. La proportion des cancers ayant des récepteurs hormonaux positifs augmente avec l'âge. On peut donc concevoir qu'ils soient influencés par les hormones sexuelles (Gompel, 2019).

6.4.1 Facteurs hormonaux endogènes :

6.4.1.1 La nulliparité :

La réduction de risque de cancer du sein chez les femmes qui ont eu au moins une grossesse est en moyenne de 25% en comparaison aux femmes n'ayant pas eu d'enfants, la protection semble augmenter avec le nombre d'enfants (Hélène et al. 2019).

6.4.1.2 L'âge au premier enfant :

Les glandes mammaires subissent une différenciation terminale après la grossesse à terme, elles deviennent moins sensibles à l'effet de divers carcinogènes. Alors plus l'âge de premier enfant est jeune et plus la protection est grande. Un premier enfant après l'âge de 30 ans entraîne un risque supérieur à celui des femmes nullipares, et plus la première grossesse est tardive, plus le risque augmente pour atteindre un ordre de grandeur de 3 à 4 après 38 ans (Hélène et al. 2019).

6.4.1.3 L'allaitement :

L'allaitement a un rôle protecteur probable mais uniquement dans les cas où cet allaitement est prolongé, le risque diminuant d'environ 4% pour chaque année d'allaitement. Le rôle protecteur d'allaitement pourrait être dû à la sécrétion de prolactine et/ou de périodes anovulatoires avec une réduction de la sécrétion d'œstrogène (Hélène et al. 2019).

6.4.1.4 Puberté et Ménopause :

Des études récentes montrent que l'augmentation des taux d'œstrone, d'œstradiol et de testostérone entraînerait une élévation du risque de cancer du sein. Lorsque les premières règles apparaissent précocement (avant 13 ans) ou lorsque la ménopause survient tardivement (après 55 ans) le risque de cancer du sein augmente. Le mécanisme sous-jacent serait lié à une plus longue imprégnation des cellules mammaires par les hormones ovariennes (Hélène et al. 2019).

L'ensemble de ces divers facteurs évoque une augmentation de risque liée à une surexposition aux œstrogènes endogènes mais il n'a pas été encore possible de mettre clairement en évidence le rôle exact de ces hormones stéroïdes endogènes dans la genèse du cancer du sein. (Hélène., et al. 2019).

6.4.2 Facteurs hormonaux exogènes :

6.4.2.1 Contraceptifs oraux :

Depuis les années 60 un grand nombre de contraceptifs oraux (CO) ont été mis sur le marché. Leur composition et leur dosage en œstro-progestatifs a grandement varié au cours du temps et selon les pays. Ce qui rend difficile d'établir une relation entre l'utilisation de ces diverses formes et le cancer du sein (Hélène et al., 2019).

La majorité des enquêtes récentes ne met pas en évidence une liaison significative entre la contraception orale et le cancer du sein. Un risque relatif de l'ordre de 1,5 est seulement retrouvé pour les femmes ayant utilisé des CO très jeunes pendant au moins 5 ans et avant une première grossesse (Hélène et al., 2019).

6.4.2.2 Traitement hormonal substitutif (THS) :

Le THS de la ménopause par une association œstro-progestative augmente le risque des cancers du sein post-ménopausiques, ce risque augmente avec la durée de l'utilisation du traitement (Hélène et al., 2019).

6.4.2.3 Exposition environnementale :

Aucune augmentation de risque n'a été clairement démontrée à ce jour ; en ce qui concerne les expositions de type environnemental à des produits chimiques organochlorés comme les polychlorobiphényles (PCB) ou dichloro-diphényl-trichloroéthane (DDT) qui sont des perturbateurs endocriniens ayant des structures similaires aux œstrogènes (Hélène et al., 2019).

6.5 Les virus :

Certains virus agissent en introduisant dans la cellule des gènes viraux induisant une prolifération cellulaire : les Oncogènes. Des équipes de recherche ont montré qu'il existe dans une cellule saine au moins 350 gènes qui à la suite d'une mutation, peuvent devenir des oncogènes (Tubiana, 2007).

6.6 Le surpoids et les habitudes de la vie :

6.6.1 L'obésité :

Le surpoids ou l'obésité à l'âge adulte, témoin partiel d'une alimentation non équilibrée, augmente le risque de cancer du sein post-ménopausique ($RR \approx 1,2$ à $2,5$) (Hélène et al., 2019). Un indice de masse corporelle (IMC) élevé est associé à une augmentation du risque de cancer du sein après la ménopause, selon les estimations fournies par des méta-analyses

récentes d'études de cohortes prospectives. Une augmentation de 5kg/m² de l'IMC serait associée à une diminution de 7 à 8 % du risque de cancer du sein en pré-ménopause et à une augmentation de 12 à 13% du risque de cancer du sein en post-ménopause.

La plupart des études indiquent également que l'association entre obésité et cancer du sein après la ménopause serait limitée aux femmes n'ayant pas utilisé de traitement hormonaux de la ménopause. De même une association plus robuste est généralement observée pour les tumeurs mammaires hormono-sensibles. Une prise de poids à l'âge adulte ainsi qu'un tour de taille élevé sont également associés à une augmentation du risque de cancer du sein après la ménopause (Lauby-secretan *et al.*, 2019).

6.6.2 Le diabète :

Jusqu'à 16% des femmes âgées avec un cancer du sein présentent également un diabète (Scheen *et al.*, 2011). Une méta-analyse a montré un risque accru de mortalité par le cancer du sein chez les patients diabétiques comparés aux femmes non diabétiques (Scheen *et al.*, 2011). Le risque est plus que doublé de mortalité chez les femmes diabétiques présentent un cancer du sein avec un taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c})>7% par comparaison à celles avec un taux d'HbA_{1c}<6,5%, et ce après ajustement pour divers facteurs confondants (Scheen *et al.*, 2011).

6.6.3 La sédentarité :

La sédentarité ou une activité physique insuffisante s'accompagne d'une diminution de dépenses énergétique et perturbe l'équilibre pondéral dans le sens d'un gain de poids. La sédentarité est l'insuffisance d'activité physique en France, sont imputés respectivement 13% et 21% des cancers du sein (Maitre, 2013).

6.6.4 La nutrition :

Une consommation excessive de graisses animales saturées, en plus de provoquer un surpoids, favorise le développement d'un cancer du sein. Une consommation excessive de sucrerie aurait un impact sur la croissance des cellules cancéreuses. Il a été démontré que les acides gras Trans, contenus dans de nombreux plats industriels préparés, augmentent le risque de survenue d'un cancer du sein (Maatoug, 2019).

6.6.5 L'alcool :

L'alcool est le seul facteur nutritionnel établi de risque de cancer du sein. Ce risque augmente d'environ 7% pour une consommation moyenne d'une boisson alcoolique par jour. La durée de survie diminuée de 15% à 40% chez les femmes ayant un cancer du sein est consommant au moins une boisson alcoolique par jour comparativement à celles qui ne boivent pas d'alcool.

L'alcool provoque une augmentation du niveau des hormones dans le sérum et une production accrue de facteurs de croissance IGF. Les IGF agissent comme des mitogènes, inhibent l'apoptose et interagissent avec les œstrogènes ; une production accrue d'IGF augmente le risque de cancer du sein, surtout avant la ménopause (Nkondjock et Ghadirian, 2005).

En 2017, le rôle de l'alcool est considéré comme convaincant dans les cancers du sein post ménopausique et probable pour les cancers pré-ménopausique par le Fonds mondial de recherche contre le cancer (FMRC). Un effet dose linéaire n'est pas toujours retrouvé et aucune limite claire d'absence de risque n'est définie. L'alcool pourrait agir par son action sur le métabolisme des hormones stéroïdiennes au niveau du foie (Hélène et al., 2019).

6.6.6 Le tabac :

La fumée du tabac est une importante source de substances carcinogènes. Le tabagisme passif semble associé à un risque augmenté d'environ 60% ; ce risque est multiplié par trois chez les femmes après la ménopause.

La cigarette n'est pas considérée comme un facteur de risque établi de cancer du sein. L'effet protecteur de la cigarette dans le cancer du sein serait dû à une diminution des œstrogènes circulants et à l'action anti-ostrogénique du tabac. Il a été rapporté que les fumeuses ont une ménopause précoce et une concentration urinaire réduite d'œstrogènes pendant la phase lutéale du cycle menstruel (Nkondjock et Ghadirian, 2005).

7 Biologie du cancer du sein :

Le cancer provient d'altérations génétiques et épigénétiques permet aux cellules d'échapper aux mécanismes contrôlant la prolifération, la survie et la migration, c'est la carcinogénèse (Muller, 2019).

7.1 La cancérogenèse :

Il existe un mécanisme de régulation qui permet de contrôler la prolifération cellulaire au sein de l'organisme. Des perturbations au niveau du génome aboutissent à des cellules avec un ADN endommagé. L'organisme s'adapte à ces perturbations en réparant les lésions ou en arrêtant la division cellulaire et en programmant la mort des cellules lésées. Lorsque les cellules échappent à ce mécanisme de régulation, elles commencent à se diviser de manière anarchique et non contrôlée (Figure 7). La perte de contrôle est due essentiellement à des altérations successives au niveau de l'ADN induites par différents facteurs dits « agents mutagènes » (Figure 7) (Maatoug, 2019).

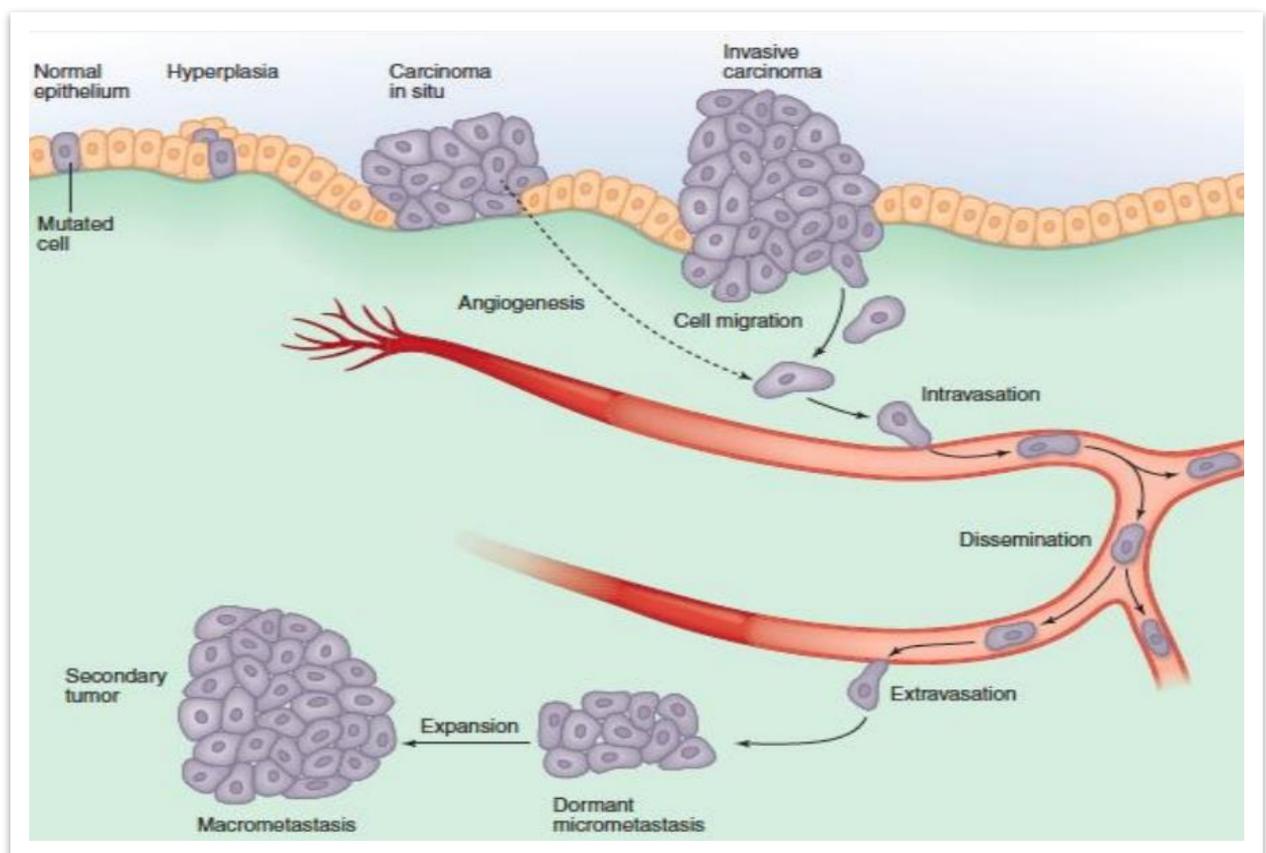


Figure 7: Les étapes du développement tumoral (Muller, 2019)

De ce fait, les cellules acquièrent des propriétés anormales telles que :

- La perte de contrôle de la prolifération cellulaire et la résistance à l'apoptose.
- L'insensibilité et l'indépendance vis à vis des signaux prolifératifs.
- La capacité à créer un réseau vasculaire indépendant (angiogenèse)
- L'envahissement des tissus avoisinants ou lointains (métastases).

La cancérogenèse se déroule en 3 étapes :

7.1.1 L'initiation

Il s'agit de la première étape. Une cellule initiée est une cellule saine qui subit une altération au niveau de son ADN sous l'influence d'agents mutagènes tels que des virus, des rayons ionisants, des UV des agents chimiques ou des mutations génétiques (méthylation, erreur de réplication de l'ADN). L'initiation est un phénomène irréversible. A ce stade, la cellule initiée n'est pas encore cancéreuse (Maatoug, 2019).

7.1.2 La promotion

Sous l'influence des agents promoteurs (alcool, infections, hormones), les lésions cellulaires sont entretenues et stabilisées. Les cellules initiées commencent à proliférer de manière anarchique et donnent des cellules filles qui sont sélectionnées en clone pour former une lésion pré cancéreuse. A ce stade, nous parlons de « cancer *in situ* ». La tumeur est encore bénigne (Maatoug, 2019).

7.1.3 La progression

Il s'agit de la phase finale au cours de laquelle la tumeur acquiert d'une part une capacité d'angiogenèse lui permettant de créer un réseau vasculaire nécessaire à sa croissance, et d'autre part, un fort pouvoir invasif qui lui permet de migrer dans les tissus avoisinants et former des métastases. A ce stade, nous parlons de cancer « métastatique ». La tumeur devient maligne (Maatoug, 2019).

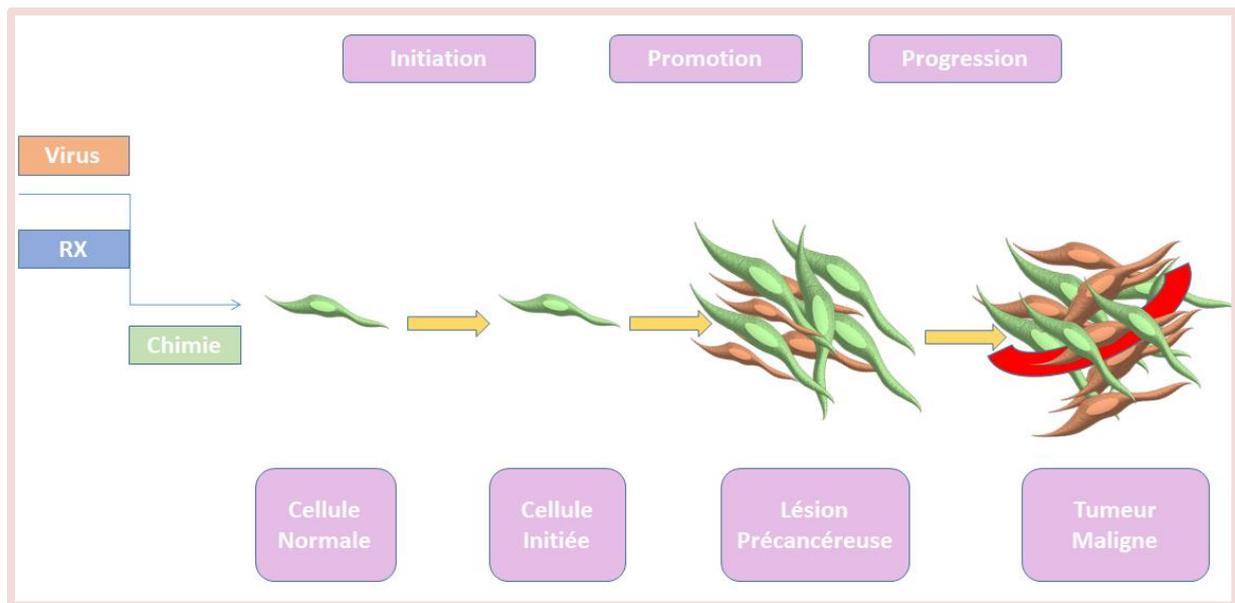


Figure 8: Les différentes étapes de la cancérogenèse. Créé selon (Maatoug, 2019).

7.2 Angiogenèse :

La tumeur a besoin de nutriments et d'oxygène pour se développer. Elle crée son propre réseau vasculaire à partir des vaisseaux des tissus avoisinants. Ce mécanisme d'angiogenèse est principalement sous le contrôle des facteurs de croissance angiogéniques sécrétés par la tumeur : VEGF « Vascular endothelial growth factor », PDGF « Platelet derived Growth Factor », EGF « Epidermal growth Factor » et FGF « Fibroblast Growth Factor » (Maatoug, 2019).

7.3 Processus métastatique :

Les cellules cancéreuses commencent par se détacher de leur tissu primitif, passent ensuite dans la circulation pour atteindre un nouveau tissu dans lequel elles continuent à proliférer. Elles acquièrent ainsi un fort pouvoir invasif qui leur permet d'envahir les tissus avoisinants et proliférer dans des sites secondaires de l'organisme. Dans le cas des métastases rencontrées dans le cancer du sein, les cellules cancéreuses commencent généralement par emprunter le territoire lymphatique, envahissent les ganglions axillaires puis rejoignent la circulation sanguine et migrent vers d'autres organes dans lesquels elles forment de nouvelles tumeurs. Les organes préférentiels des métastases du cancer du sein sont les poumons, le foie et les os (Maatoug, 2019).

Le développement de métastases à distance de la tumeur primitive nécessite la réalisation d'une longue série d'événements (Figure 9). Des cellules cancéreuses originaires de la tumeur

primitive doivent en effet coloniser par voie sanguine ou lymphatique de nouveaux organes. Premièrement ; elles doivent se détacher de la tumeur primitive (délamination), puis entrer dans la circulation (intravasation), et voyager à travers le corps en suivant les vaisseaux sanguins et lymphatiques. Il leur faut, ensuite, sortir de ces vaisseaux (extravasation) et coloniser un nouvel organe où elles se multiplient et, à terme, se développent en tumeurs secondaires (métastases) (Figure 9).

Chacune de ces étapes nécessite l'acquisition de caractéristiques particulières :

- Capacité à dégrader la matrice extracellulaire.
- Motilité
- Résistance aux forces de cisaillement rencontrées dans la circulation sanguine.
- Echappement au système immunitaire.
- Capacité de survivre et, surtout, acquisition de la capacité à proliférer dans un nouvel environnement.

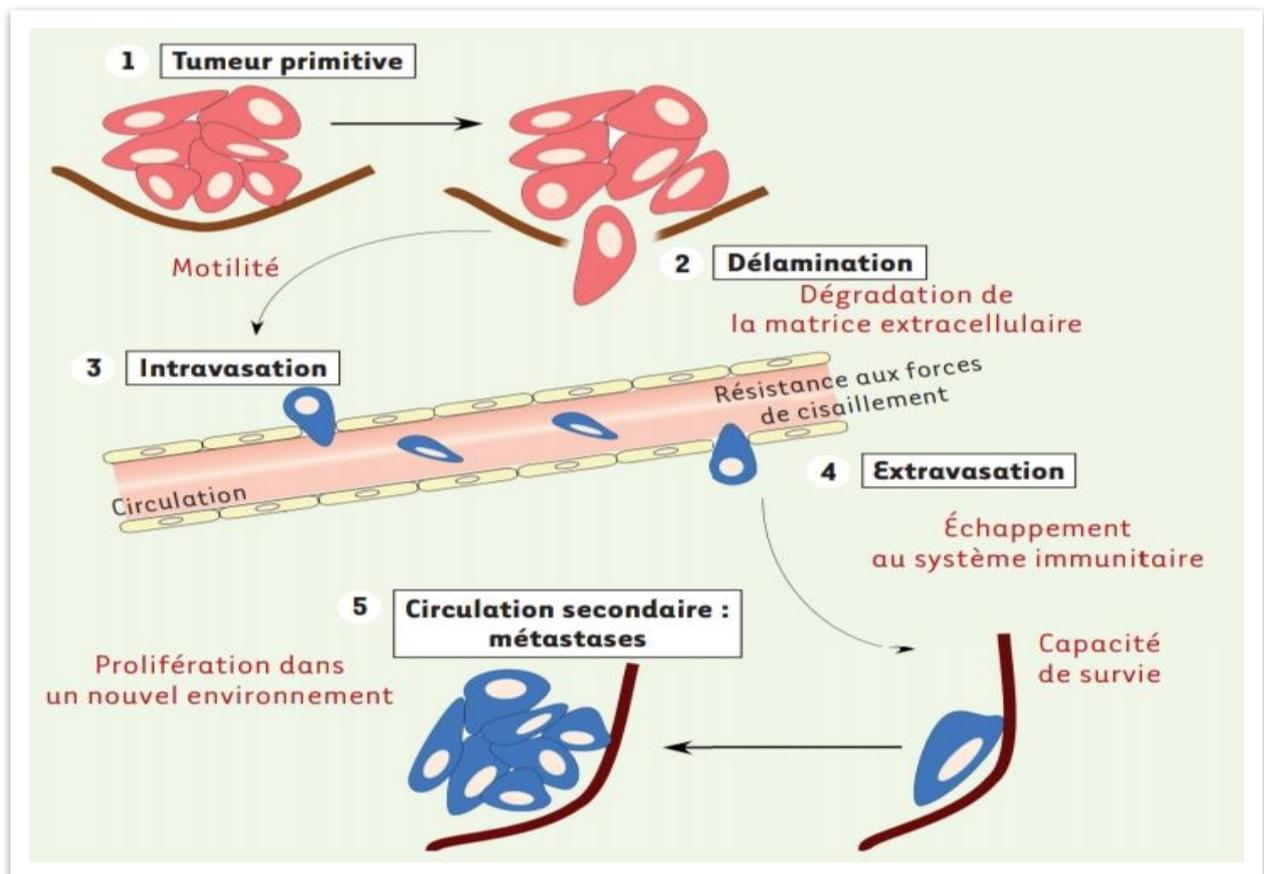


Figure 9: Les étapes du processus métastatique (Hubert et Absatado, 2014).

7.4 La sélection clonale :

Le modèle linéaire de la sélection clonale considère que toutes les caractéristiques nécessaires à l'acquisition du phénotype métastatique dépendent de l'accumulation de mutation indépendante dans la cellule cancéreuse. La probabilité d'apparition d'une mutation dans une population (de cellules) donnée dépend du taux de mutation à chaque génération, de la taille de la population et de la durée (Hubert et Absatado, 2014).

Les cellules cancéreuses sont, de fait, caractérisées par une instabilité génétique, compatible avec un taux de mutation élevé. La taille de la tumeur primitive contribue également à l'émergence de métastases. Une tumeur d'un cm de diamètre compte environ 10^9 cellules. Il y a une corrélation directe entre les dimensions de la tumeur primitive et le risque de maladie métastatique ; l'apparition de métastases macroscopiques est souvent un long processus, nécessitant parfois des années, voire des décennies après la colonisation de l'organe ciblé.

Le modèle de la sélection clonale est donc en adéquation avec ce que l'on sait de la biologie des tumeurs : Compte tenu du nombre élevé de caractères que doit acquérir la cellule cancéreuse pour être capable de métastaser, les métastases ne peuvent apparaître que tardivement, lors de la phase terminale et en général, mortelle de la maladie. Ce modèle explique également que l'exérèse précoce de la tumeur primitive suffise souvent à guérir le patient (Figure 9). En éliminant la tumeur primitive avant que les cellules cancéreuses n'aient eu le temps de se disséminer, le chirurgien prévient à la fois les récurrences et le développement ultérieur de métastases (Hubert et Absatado, 2014).

7.5 La dissémination précoce des cellules cancéreuses

Le modèle linéaire ne saurait s'appliquer à tous les types de cancer. Par exemple, dans la majorité des cancers du sein, la dissémination des cellules tumorales semble avoir lieu beaucoup plus tôt que ne le prévoit le modèle linéaire. Il est maintenant établi que des cellules cancéreuses circulent dans le sang ou sont présentes dans la moelle osseuse d'environ un tiers des patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade précoce. Dans de nombreux cas, des cellules cancéreuses métastatiques seraient même présentes avant que la tumeur primitive ne soit détectée cliniquement (Figure 10) (Hubert et Absatado, 2014).

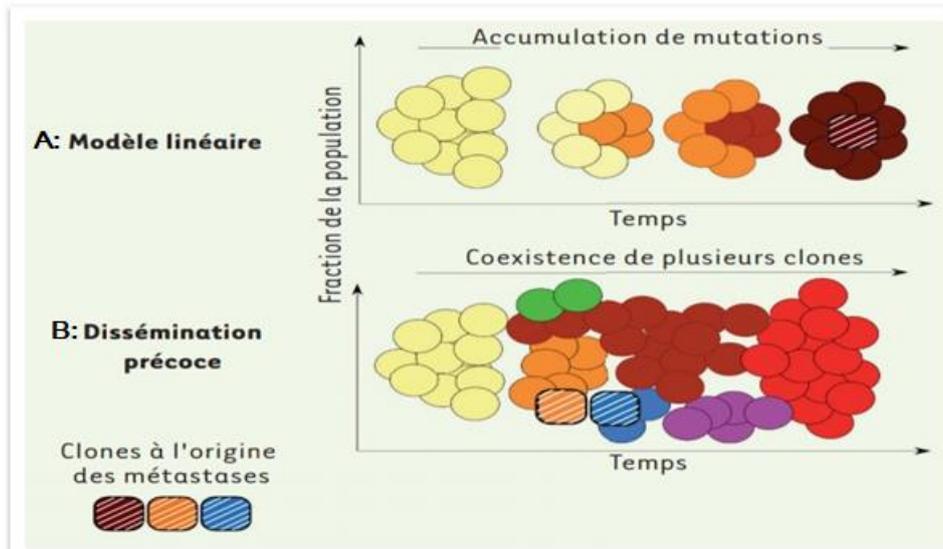


Figure 10: Représentation schématique du modèle linéaire de sélection clonale et du modèle de dissémination précoce (Hubert et Absatado, 2014).

A : modèle linéaire de sélection clonale. B : modèle de dissémination précoce.

L'analyse comparée des génomes des tumeurs primitives, des lésions métastatique et des cellules cancéreuses circulants conforte l'idée d'une dissémination précoce suivie d'une accumulation de nouvelles mutations en parallèle (Hubert et Absatado, 2014).

Dans le modèle linéaire de la sélection clonale, les métastases dérivent d'un clone qui apparaît tardivement au sein de la tumeur primitive. Les cellules métastatiques devraient donc théoriquement porter l'immense majorité des mutations identifiées dans la tumeur primitive. Cependant, l'analyse de la séquence des génomes montre que, dans de nombreux cas de cancer du sein, des mutations présentes dans la tumeur primitive sont absentes des métastases. Le sous-clone à l'origine des métastases est donc vraisemblablement minoritaire au sein de la tumeur primitive, soit parce que les cellules qui le composent quittent la tumeur dès qu'elles deviennent motiles, soit parce que les altérations génétiques conférant le potentiel métastatique ne procurent aucun avantage sélectif dans l'environnement de la tumeur primitive. Leur dissémination pourrait être induite à l'occasion d'un événement secondaire ou par une modification du microenvironnement (Figure 10 A) (Hubert et Absatado, 2014).

Il est possible d'identifier des signatures géniques dérivées de la tumeur primitive et prédictives du risque de développement de métastases. Cela signifie que la propension d'une tumeur à essaimer des métastases est une caractéristique intrinsèque de cette tumeur dans son ensemble, et non celle d'un clone minoritaire ayant acquis fortuitement et à un stade tardif le phénotype métastatique. À nouveau, ces observations, paradoxales dans le cadre du modèle linéaire, sont plus faciles à expliquer si l'on accepte que la capacité à essaimer soit acquise

rapidement et que la dissémination des cellules tumorales à l'origine des métastases constitue un événement précoce (Figure 10 B) (Hubert et Absatado, 2014).

7.6 La transition épithélio-mésenchymateuse

Au cours de la gastrulation, des cellules d'origine ectodermique migrent vers la ligne primitive, puis perdent leur caractère épithélial conduisant à l'acquisition de cellules mésenchymateuses qui donnent naissance au mésoderme et à l'endoderme. Ce processus est sous le contrôle d'un petit nombre de facteurs de transcription (notamment Twist1, Twist2, ZEB1 « Zinc finger E-box-binding homeo-box1 », ZEB2, Snail1, Snail2/Slug) qui répriment l'expression de molécules nécessaires à l'adhérence intercellulaire (telle que la E-cadhérine), provoquent la sécrétion de protéases capables de dégrader la matrice extracellulaire (métalloprotéases matricielles) et induisent un phénotype motile. Il suffirait donc, théoriquement, à une cellule cancéreuse d'activer ce(s) facteur(s) de transcription pour acquérir un phénotype mésenchymateux compatible avec un processus de dissémination. Dans un modèle de carcinome mammaire, l'équipe de Klein a montré que la réactivation de Twist1 suffit à promouvoir la dissémination précoce des cellules tumorales. Chez les patients atteints de cancer du sein, l'expression de gènes impliqués dans la Transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) est associée au développement précoce d'une maladie métastatique. Il n'est pas établi, et il est en fait peu probable, que la dissémination des cellules cancéreuses soit uniquement dépendante de l'activation du processus de TEM. De plus, certaines chimiothérapies ou traitements anti-angiogéniques, qui induisent des régressions tumorales mais favorisent ensuite l'émergence de variantes métastatiques, sont capables d'induire la TEM. De façon générale, le phénotype métastatique, et plus particulièrement la capacité migratoire, pourraient être acquis en réponse à la réactivation d'un petit nombre de gènes, plutôt que par l'accumulation d'un nombre importante de mutations (Hubert et Absatado, 2014).

7.7 Le rôle du microenvironnement

Les propriétés métastatiques plus particulièrement la capacité migratoire, ne sont pas seulement des caractéristiques intrinsèques de la cellule tumorale, mais peuvent être induites par le microenvironnement. Certaines cellules du système immunitaire ont été impliquées dans cette induction ; par exemple, certains types de cellules myéloïdes (les macrophages, les granulocytes, les cellules myéloïdes suppressives d'origine granulocytaire ou G-MDSC)

sécrètent des facteurs tels que le TGF- β (*Tumor Growth factor β*), l'HGF (*hepatocyte growth factor*) ou l'EGF (*epidermal growth factor*) capables d'induire la TEM des cellules cancéreuses *in vitro* (Figure 11) (Hubert et Absatado, 2014).

Dans la circulation sanguine, les plaquettes, en recouvrant les cellules tumorales circulantes, augmentent la résistance aux forces de cisaillement de ces dernières et facilitent leur survie. Les macrophages périvasculaires permettent l'extra-puis l'intravasation des cellules tumorales. (Hubert et Absatado, 2014).

Enfin, certains monocytes et macrophages favorisent la survie des cellules tumorales dans l'organe métastatique en créant une niche protectrice dans un environnement par ailleurs hostile. La tumeur primaire sécrète des facteurs pro-inflammatoires (protéine S100-A8/9, TNF α « tumor necrosis factor α ») qui participent au développement de ces niches métastatiques dans l'organe cible. Ces données expérimentales, obtenues *in vitro* ou dans des modèles murins, sont renforcées par l'observation, chez l'homme, d'une corrélation entre la présence de macrophages ou de G-MDSC dans la tumeur primitive et le développement de métastase chez l'homme. L'inflammation de l'organe cible peut entraîner l'apparition accélérée de métastase (Hubert et Absatado, 2014).

7.8 L'immunosurveillance des cellules cancéreuses disséminées

La majorité des patientes atteintes de cancer du sein et traitées à un stade précoce sont guéries : la présence de cellules tumorales dans les ganglions axillaires ou dans la moelle osseuse détectée chez un tiers de ces patientes n'a qu'un effet marginal sur le risque de rechute. Cela indique que, dans la plupart des cas, l'organisme est capable de contrôler la prolifération des cellules cancéreuses disséminées. La tumeur primitive peut sécréter des facteurs qui favorisent la croissance des cellules disséminées. La formation de niches dans les organes cibles, ou l'apparition de vaisseaux sanguins (angiogenèse) nécessaires à l'émergence de métastases macroscopiques (Figure 11) (Hubert et Absatado, 2014).

L'exérèse de la tumeur primitive pourrait alors priver les cellules cancéreuses disséminées de ces ressources. Le système immunitaire participe également au contrôle des cellules cancéreuses disséminées. Lors de la greffe d'un organe sain provenant d'un donneur ayant eu préalablement un mélanome cutané, il peut arriver que des cellules cancéreuses dormantes présentes dans l'organe transplanté prolifèrent chez le receveur. En effet, afin de prévenir un rejet de greffe, le receveur est mis sous traitement immunosuppresseur. Les cellules

cancéreuses contenues dans l'organe transplanté échappent alors à tout contrôle et prolifèrent (Hubert et Absatado, 2014).

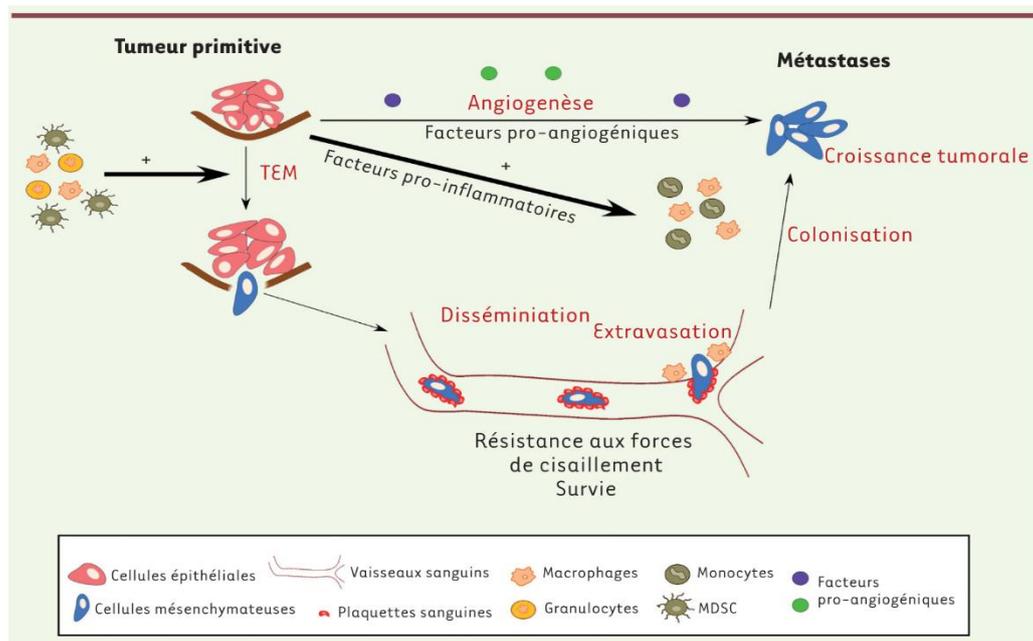


Figure 11: Rôle du microenvironnement dans le processus métastatique (Hubert et Absatado, 2014)

7.9 Rôle des œstrogènes et de la progestérone dans les étapes initiales de la cancérogenèse mammaire

La recherche en endocrinologie a abouti aux premières thérapies ciblées des cancers avec les anti-œstrogènes. Les lignées cellulaires de cancer du sein ont permis d'élucider les mécanismes de l'effet mitogène des œstrogènes, base de leur activité comme agents promoteurs de tumeur. Les mécanismes de l'effet délétère des progestatifs sur le sein après la ménopause et le rôle des hormones ovariennes comme agents mutagènes initiateurs de tumeur ne sont pas encore démontrés. Néanmoins, les variations d'expression des récepteurs des œstrogènes et de la progestérone dans les lésions précancéreuses suggèrent une augmentation précoce de la sensibilité à ces hormones (Rochefort, 2008).

Aussi, certaines cellules souches expriment également des récepteurs des œstrogènes et de la progestérone, suggérant que les hormones ovariennes, en amplifiant cette population au cours des cycles menstruels, pourraient favoriser le développement de cancers hormono-dépendants. Une grossesse précoce pourrait cependant permettre d'éliminer la majorité de ces cellules immortelles avant leur mutation. Deux types de cellules précurseurs contenant ou non des RE seraient à l'origine des deux voies principales de la cancérogenèse mammaire, aboutissant aux

cancers hormonodépendants ou hormono-indépendants de grade histopronostique plus élevé (Rocheffort, 2008).

7.9.1 Les estrogènes

Concernant les estrogènes, les approches intégrées sont en totale cohérence avec les études moléculaires et cellulaires. Le transfert, depuis les recherches fondamentales jusqu'à la prise en charge des malades, a été complet et constitue un succès, grâce à l'endocrinologie fondamentale (Rocheffort, 2008). On connaissait déjà, l'importance des estrogènes dans la progression des cancers du sein, à la suite de la démonstration du fait que ces hormones stimulaient directement et spécifiquement la croissance de lignées humaines de cancer du sein et que les antiestrogènes inhibaient cette croissance, si toutefois ces cellules exprimaient les RE (Rocheffort, 2008).

Les mécanismes d'action des hormones stéroïdes sur l'initiation de la transcription de certains gènes et l'ouverture de la chromatine sont compris dans leur grande ligne grâce à la recherche fondamentale. La nature des gènes endogènes responsables du contrôle de la croissance et de la prolifération cellulaire, de l'apoptose et de l'invasion tumorale est plus difficile à préciser et leur liste continue à croître. Les études sur lignées de cancer du sein ont permis de comprendre les effets *in vivo* des estrogènes chez les femmes ménopausées sur des cellules mammaires âgées ayant subi les premières mutations ou ayant même déjà développé des micro cancers ou des cancers *in situ*. Le mécanisme de l'effet mitogène directe des estrogènes a été précisé sur les diverses lignées de cancer du sein RE positives généralement établies à partir de métastases pleurales. C'est ainsi que plusieurs protéines mitogènes ont été décrites, qu'elles soient sécrétées (facteurs de croissance, protéases telle que la cathepsine D) ou intracellulaires (c-myc, c-fos, cycline D1 et cycline E). Ces protéines relaient les estrogènes comme facteurs mitogènes autocrines (après leur sécrétion) ou intracrines (sans être sécrétés) (Rocheffort, 2008).

7.9.2 La progestérone et les progestatifs

L'étude de l'effet des progestatifs sur les lignées de cancer du sein en culture n'a pas permis de comprendre leur effet globalement néfaste sur le sein au cours des traitements substitutifs prolongés de la ménopause, où ils sont nécessaires pour s'opposer au fort effet mitogène des estrogènes sur l'endomètre (Rocheffort, 2008).

Les études ont clairement démontré le risque supérieur observé avec les progestatifs par rapport aux estrogènes seuls chez les femmes hystérectomisées. Dans ce cas, ce sont les

observations faites en situation réelle chez les femmes qui réorientent les recherches fondamentales, afin de comprendre les mécanismes de ces effets délétères sur des modèles moins simplistes que les lignées cellulaires. En effet, la progestérone ne stimule pas directement la prolifération des cellules mammaires cancéreuses *in vitro*, mais, de par son activité antiestrogénique, est plutôt antiproliférative. Les difficultés s'expliquent en partie par la grande variété des progestatifs utilisés, lesquels peuvent interagir et agir, non seulement sur les récepteurs de la progestérone (RP), mais aussi, en fonction de leur structure, sur les récepteurs des glucocorticoïdes et des androgènes. Cependant, l'étude des lignées a permis de décrire plusieurs protéines induites via les RP telles que l'acide gras synthase, le récepteur de l'EGF, le VEGF retrouvés *in vivo* chez les femmes dans les lésions précancéreuses et les cancers et qui pourraient expliquer l'effet délétère des progestatifs *in vivo* (Rochefort, 2008).

8 Classification des cancers du sein

Le cancer du sein est une pathologie complexe et hétérogène aux niveaux clinique, morphologique et moléculaire. La classification des cancrs est donc nécessaire afin de caractériser au mieux chaque tumeur et proposer aux patientes la thérapie la plus adaptée. Il existe plusieurs classifications :

8.1 Classification histologique

En 2012 l'OMS a établi une classification des tumeurs malignes du sein à partir de leur origine et leur étendue histologique, on dit un carcinome « lobulaire » lorsque la tumeur naît à partir des lobules ; ou alors de carcinome « canalaire » lorsque la tumeur naît à partir des canaux galactophores. Selon que les cellules cancéreuse restent confinées à l'intérieur des lobules / canaux ou qu'au contraire elles franchissent la membrane basale pour s'infiltrer dans les tissus avoisinants, on parlera de carcinome « *in situ* » ou de carcinome « infiltrant ». Dans 95% des cas, le cancer du sein est un « adénocarcinome » qui se développe à partir cellules épithéliales de la glande mammaire (Maatoug, 2019).

8.2 Classification anatomopathologique

L'objectif des examens de diagnostic est de déterminé l'étendue de la maladie et son agressivité, le pronostic et la stratégie thérapeutique à mettre en place. Pour cela, d'autres classifications sont utilisées (Muller, 2019).

8.2.1 Classification TNM de cancer du sein

La classification TNM (Tumor Nodes Metastasis) de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) et de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) permet de définir l'étendue de la maladie de par l'évaluation de 3 critères :

- La taille et l'infiltration de la tumeur (T).
- L'extension ganglionnaire ou non (N).
- La présence ou non de métastase (M).

Pour chaque critère, une valeur est attribuée en fonction de la gravité et la combinaison des valeurs permet d'obtenir un stade global allant de 0 pour les lésions précancéreuses ou cancer *in situ* à IV pour les cancers du sein les plus avancés (Tableau I)(Muller, 2019).

Tableau I: Classification TNM-UICC du cancer du sein (Maatoug, 2019).

• T : Taille de tumeur primitive

Tx : Aucune évaluation possible de la taille de la tumeur

T0 : Palpation impossible de la tumeur

T1 : Tumeur située entre 0 et 2 cm

T1mic : invasion inférieure à 1 cm

T1a : tumeur comprise entre 0,1 et 0,5 cm

T1b : tumeur comprise entre 0,5 et 1 cm

T1c : tumeur comprise entre 1 et 2 cm

T2 : Tumeur située entre 2 et 5 cm

T3 : Tumeur de taille supérieure a 5 cm

T4 : Tumeur présentant une ulcération

T4a : infiltration dans la paroi thoracique

T4b : présence d'œdèmes

T4c : Œdèmes + infiltration dans a paroi thoracique

T4d : Tumeur inflammatoire

• N : Envahissement ganglionnaire (adénopathies régionales)

Nx : Aucune évaluation possible des ganglions

N0 : Aucun envahissement ganglionnaire

N1 : a : 1 à 3 ganglions axillaires atteints

b : ganglions mammaires internes envahit.

c : N1a + N1b

N2 : a : 4 a 9 ganglions axillaires atteints

b : Seuls les ganglions mammaires internes sont atteints

N3 : a : au moins 10 ganglions axillaires touchés ou ganglions sus claviculaire atteints

b : Atteinte des ganglions axillaires et des ganglions mammaires internes.

c : ganglions sus claviculaire atteints.

• **M : Métastases à distance**

Mx : Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance

M0 : Aucune métastase à distance

M1 : Présence de métastase (s) à distance

8.2.2 Grade de la tumeur

Le grade histopronostique de Scarff-Bloom-Richardson (SBR) ou d'Elston et Ellis permet d'apprécier le degré d'agressivité des tumeurs reposant sur trois paramètres morphologiques (Muller, 2019) :

- L'architecture des cellules cancéreuses.
- La forme de noyau.
- Le nombre de cellules en division.

A partir de ces paramètres le classement des tumeurs mammaires se fait en trois grades (Tableau II)

Tableau II: Les grades des tumeurs mammaires (Muller, 2019).

Grade	Agressivité
Grade I	Tumeurs moins agressives
Grade II	Etant un grade intermédiaire (INCA)
Grade III	Tumeurs plus agressives

8.3 Classification moléculaire

L'étude de l'expression génique permet de proposer une nouvelle classification dite moléculaire en classes ou sous-types dans le cancer du sein. Les cancers ont été subdivisé en sous-groupes selon leur profil d'expression génique basé sur l'analyse de plus de 40 000 gènes (Perou et al., 2000). Deux groupes principaux sont individualisé en fonction de l'expression des récepteurs aux estrogènes (RE) puis ils sont identifié 5 sous-types de

carcinomes en les comparant au tissu normal : **Luminal A, Luminal B, HER2, basal-like et normal-like** (Sorlie , 2001).

8.3.1 Luminal A

Le sous-type Luminal A est le sous-type le plus commun. Il représente 50 à 60% des cancers du sein. Il s'agit de tumeurs de bas grade, avec un faible degré de polymorphisme nucléaire et peu proliférant. Ce sous-type comprend des types histologique spécifique (tubuleux, cribriforme, mucineux...) de bon pronostic. Ces tumeurs sont également caractérisées par des taux de récepteurs hormonaux élevés et homogènes, la négativité de p53 et d'Her2. On retrouve également dans sous-type de faible niveau d'expression des gènes liés à la prolifération. Ces tumeurs expriment les CK 8, 18 et d'autres marqueurs luminaux (RE et gènes associés : *LIVI, FOXA1, XBPI, GATA3, BCL2, HER3 et HER4...*) (Mailliez, 2014).

Le sous-type Luminal A en immunohistochimie défini par des récepteurs aux estrogènes et/ou à la progestérone positifs, un statut Her2 négatif et un index de prolifération Ki67 bas. Les tumeurs Luminales A sont de meilleur pronostic que les autres sous-types. Les patients présentant ce sous-type sont ceux qui bénéficient le plus d'une hormonothérapie (Mailliez, 2014).

8.3.2 Luminal B

Représentent 15 à 20% des cancers du sein et ont un phénotype plus agressif. Elles sont souvent de plus haut grade histologique avec un index de prolifération plus élevé et le pronostic est plus péjoratif. Ce sous-type présente un risque de récurrence plus élevé et le taux de survie après récurrence est plus bas que pour le sous-type Luminal A (Mailliez, 2014). Elles présentent un certain degré d'instabilité génomique. Elles sont hormono-sensibles mais bénéficient également de la chimiothérapie, voire d'une thérapie anti-Her2 quand elles surexpriment Her2.

En immunohistochimie, le sous-type Luminal B est défini comme RE positif, Her2 négatif et Ki67 élevé ou RE et Her2 positifs. En effet, 30 % des tumeurs Her2 positives appartiennent au sous-type Luminal B. Cependant, 6 % des sous-types luminaux B sont RE négatifs et Her2 négatifs (Mailliez, 2014).

8.3.3 HER2

Les cancers du sein Her2 positifs représentent 15 à 20 % des cancers du sein. Le statut Her2 positif confère une agressivité biologique et clinique. Ces tumeurs sont

caractérisées par une forte surexpression de plusieurs gènes de l'amplicon Her2 et une négativité des récepteurs hormonaux. Le récepteur Her2 est codé par le gène *Her2* qui est un pro-oncogène situé sur le chromosome 17 (Mailliez, 2014).

Ce sont des tumeurs hautement proliférantes avec un grade histopronostique élevé et fréquemment des mutations p53. Près de la moitié des cancers du sein Her2 positifs sont récepteurs aux estrogènes positifs mais en général à de faibles taux.

Le profil immunohistochimique Her2 positif et RE négatif ne correspondent pas tout à fait au sous-type moléculaire puisque seuls 70 % des tumeurs Her2 enrichies par puces à ADN sur expriment la protéine en immunohistochimie. À l'inverse, toutes les tumeurs avec amplification ou surexpression d'Her2 ne sont pas incluses dans le cluster Her2 par puces à ADN (Mailliez, 2014).

8.3.4 Basal-like

Les tumeurs de type basal-like sont caractérisées par l'expression de gènes identiques à ceux exprimés par les cellules basales myoépithéliales de la glande mammaire, d'où le nom de « basal-like ». Il représente 10-15 % des cancers du sein et 56 à 85 % des cancers Triple Négatif (TN) (Les cancers TN représentent 7 à 16 % de tous les cancers et 70 % des tumeurs survenant chez des femmes *BRCA 1* mutées). Ils sont caractérisés par une absence complète d'expression du gène des RE et à la progestérone et de HER2 (« triple négativité »). Le sous-type basal-like exprime les cytokératines (CK) de haut poids moléculaires ou CK basales (ainsi dénommées à cause de leur expression dans les cellules basales ou myoépithéliales des canaux galactophores normaux). Il est caractérisé par l'absence d'expression des RE, l'expression des gènes de kératines de haut poids moléculaire (CK5, CK14, CK17), laminine et FAB7, l'expression élevée des gènes liés à la prolifération (surexpression de l'EGFR). On observe une mutation du gène *TP53* dans 82 % des cas. En pratique clinique, ce type correspond à un phénotype histologique déterminé : cancer canalaire infiltrant de grade III, peu différencié, RH-, HER2-, avec infiltrat lymphocytaire, zones de nécrose tumorale, zone centrale fibrosée, et contours pushing (front continu de poussée tumorale, sans stroma réaction).

Il s'agit d'un groupe hétérogène regroupant 85 % des tumeurs *BRCA1* mutées, les cancers médullaires et métaplasiques (Foulkes, 2003 ; Salomon, 2010 ; Boissserie-lacroix, 2013).

8.3.5 Normal-like

Les tumeurs de ce sous-type expriment les constituants habituels d'un sein normal. Le profil de ce phénotype est mal défini, la détermination du phénotype moléculaire permet de connaître les marqueurs tumoraux impliqués dans le cancer du sein et permet donc de mettre en place la stratégie thérapeutique la mieux adaptée (Maatoug, 2019).

9 Étude génétique de BRCA1 ET BRCA2

Tous les cancers sont des maladies génétiques. En effet, au niveau cellulaire, ils résultent de l'accumulation de mutations et de dérèglement de l'expression de certains gènes impliqués dans des processus essentiels à la carcinogenèse : contrôle de la prolifération et de la différenciation, acquisition de l'immortalité cellulaire et d'un potentiel métastatique, propriété d'invasion du tissu de voisinage et d'échappement à la réaction immunitaire (Viassolo et al., 2016). Ces gènes altérés peuvent être schématiquement regroupés en trois grandes catégories :

- Des gènes de suppression tumorale : Ils se comportent comme des inhibiteurs du cycle cellulaire ; leurs mutations occasionnant habituellement une atteinte bi allélique aboutissent à une perte de fonction ;
- Des proto-oncogènes : Leur expression est régulée durant le cycle cellulaire sur lequel ils ont une action stimulatrice ; en présence d'une mutation dans ces gènes, ils peuvent être activés en oncogènes, échappant alors aux systèmes de régulation et stimulant la division cellulaire (gain de fonction) ;
- Et des gènes assurant le maintien de l'intégrité du génome : ils permettent de réparer les altérations génétiques induites par les agents mutagènes environnementaux ou apparaissant lors de la réplication de l'ADN (Viassolo et al., 2016).

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez les femmes dans les pays industrialisés. Outre l'âge et les antécédents familiaux de la maladie constituant un facteur de risque majeur. Deux gènes autosomiques dominants de prédisposition, BRCA1 et BRCA2 (BRCA1 et BRCA2) conférant un risque élevé de cancer du sein et des ovaires ont été identifiés (Hall et al., 1990; Wooster et al., 1995).

9.1 Le gène BRCA1

Ce gène code pour une phosphoprotéine nucléaire de 190KD qui joue un rôle dans le maintien de la stabilité génomique, il agit également comme suppresseur de tumeur. Le gène

BRCA1 contient 22 exons couvrant environ 110KB d'ADN. La protéine codée se combine avec d'autres suppresseurs de tumeurs, des captures de dommage à l'ADN et des transducteurs de signaux pour former un grand complexe protéique multi-sous-unités connu sous le nom de complexe de surveillance du génome associé au BRCA1 (BASC) (Miki *et al.*, 1994).

Ce produit génique s'associe à l'ARN polymérase II et par le biais du domaine C-terminal, interagit également avec les complexes d'histone dés acétylases. Cette protéine joue un rôle dans la transcription, la réparation de l'ADN des cassures double-brin et la recombinaison. Les mutations de ce gène sont responsables d'environ 40% des cancers du sein héréditaires et de plus de 80% des cancers du sein et des ovaires héréditaires. L'épissage alternatif joue un rôle dans la modulation de la localisation subcellulaire et de la fonction physiologique de ce gène.

De nombreuses variantes de transcrits épissés alternativement, dont certains sont des mutations associées à la maladie, ont été décrites pour ce gène, mais la nature entière de seulement certains de ces variantes a été décrite. Un pseudogène apparenté, qui est également situé sur le chromosome 17, a été identifié. Le BRCA1 HOMO sapiens est localisé sur le chromosome 17 (Miki *et al.*, 1994) (Figure12).

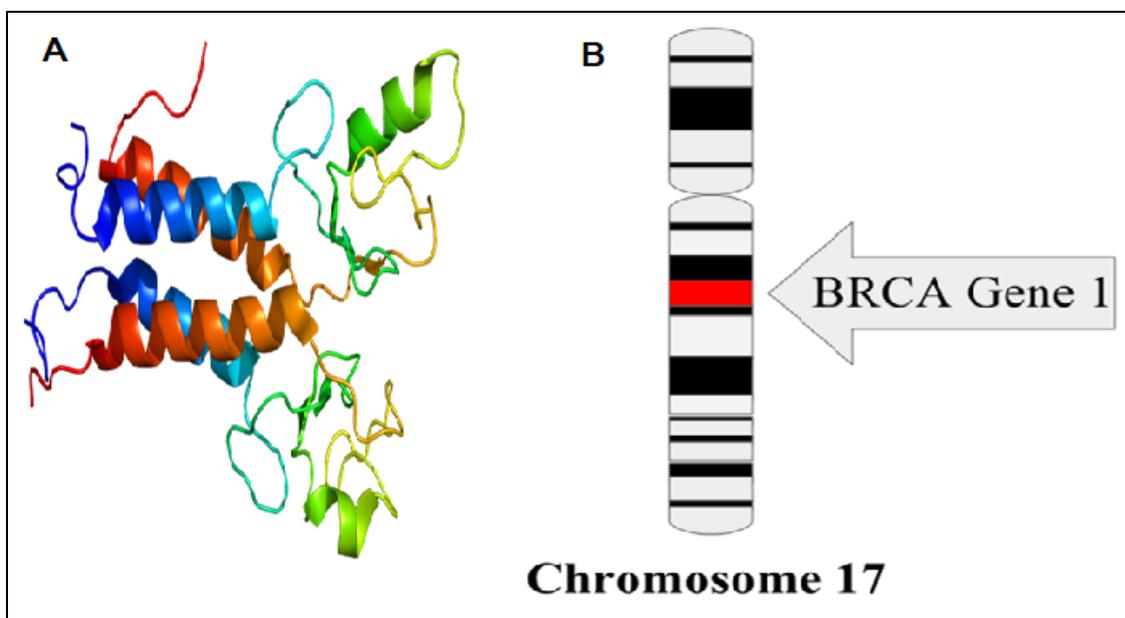


Figure 12: (A) Structure tridimensionnelle et (B) Localisation de gène BRCA1 selon (Miki *et al.*, 1994).

9.2 Le gène *BRCA2*

Les mutations héréditaires du *BRCA1* et de ce gène, le *BRCA2*, confèrent un risque accru de développer un cancer du sein ou des ovaires au cours de la vie. Les gènes *BRCA1* et *BRCA2* sont tous les deux impliqués dans le maintien de la stabilité du génome, en particulier la voie de recombinaison homologue pour la réparation de l'ADN double brin. L'exon le plus important des deux gènes est l'exon 11, qui abrite les mutations les plus importantes et les plus fréquentes chez les patientes atteintes d'un cancer du sein (Miki *et al.*, 1994; Bienstock *et al.*, 1996). Le gène *BRCA2* a été trouvé sur le chromosome 13q12.3 chez l'homme. La protéine *BRCA2* contient plusieurs copies d'un motif 70 aa appelé motif BRC, et ces motifs servent de médiateurs pour la liaison à la recombinase *RAD51* qui fonctionne dans la réparation de l'ADN. Le *BRCA2* est considéré comme un gène suppresseur de tumeur, car les tumeurs présentant des mutations du *BRCA2* présentent généralement une perte d'hétérozygotie (LOH) de l'allèle de type sauvage. Le gène *BRCA2* HOMO sapiens est localisé sur le chromosome 13 (Wooster *et al.*, 1995) (Figure13).

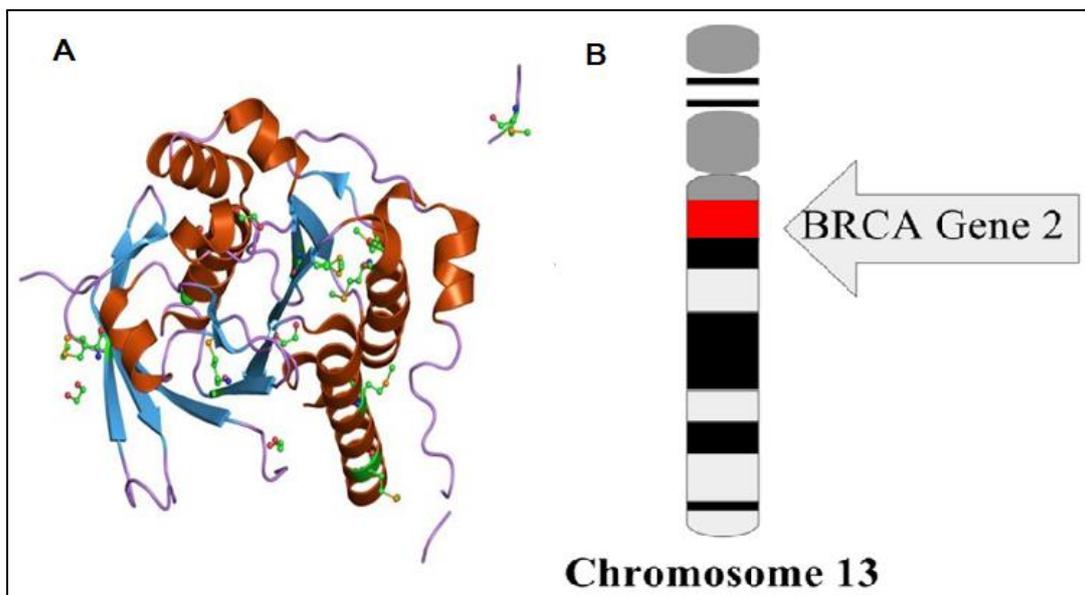


Figure 13: A) Structure tridimensionnelle et (B) Localisation de gène BRCA1. Selon (Wooster et al., 1995)

10 Prédipositions génétiques au cancer du sein

10.1 Sur le plan clinique :

Les cancers du sein peuvent schématiquement être répartis en deux catégories : les cas isolés ou sporadiques, soit en l'absence d'autres cas dans l'histoire familiale et les cas

associés à la présence d'autres parents ayant présenté des cancers du sein, regroupant les formes héréditaires liées à BRCA1/BRCA2, les formes héréditaires liées à d'autres gènes de prédisposition et les agrégations familiales (Figure 14) (Viassolo et al., 2016).

Une des formes familiales les plus anciennes de cancer du sein a été rapportée en 1866 par Paul Broca, médecin, anatomiste et anthropologue français. À partir de l'étude de l'arbre généalogique de son épouse, ce brillant scientifique avait émis l'hypothèse de cancers liés à l'hérédité (Viassolo et al., 2016).

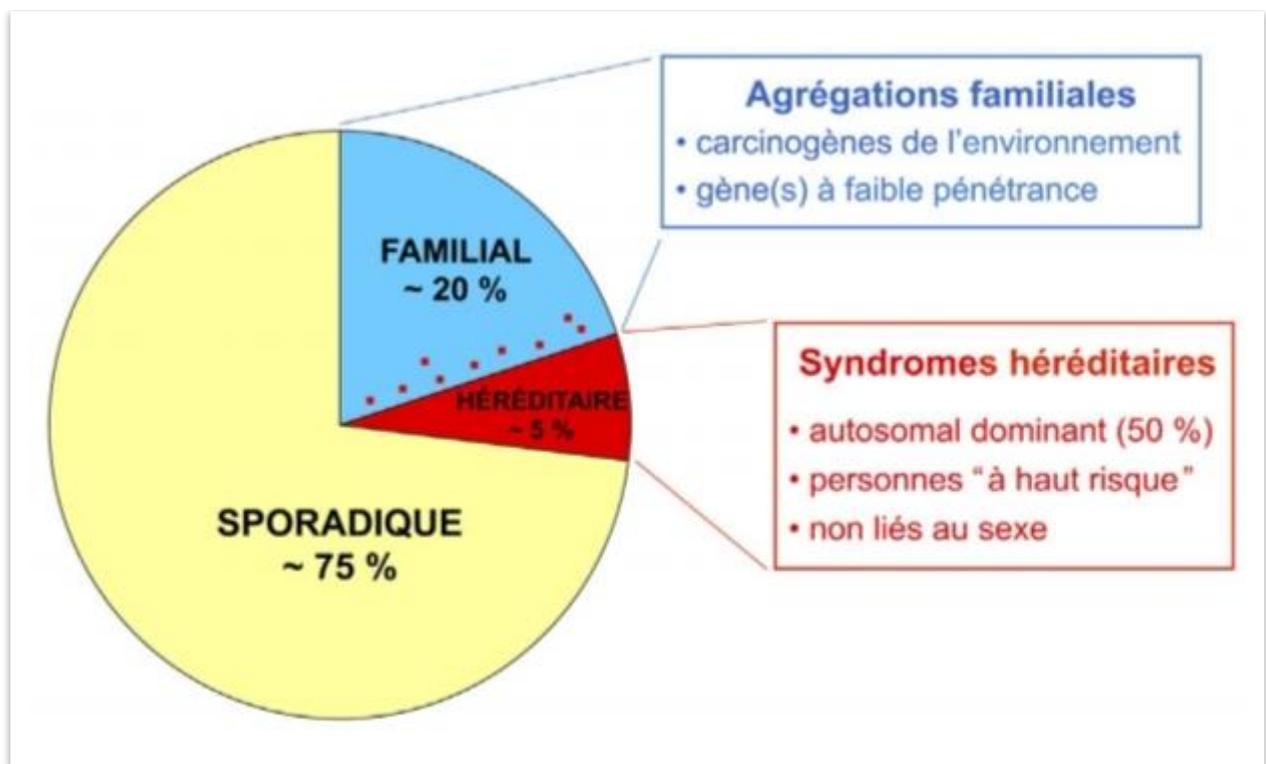


Figure 14: Différentes formes de cancer du sein en lien avec les antécédents familiaux (Viassolo et al., 2016).

10.2 Agrégation familiale :

Une forme d'agrégation familiale peut être évoquée en présence d'antécédents de cancer mammaire dans l'anamnèse familiale, sans pour autant retrouver les critères habituels des formes héréditaires (jeune âge au diagnostic, antécédents de cancer ovarien, lien du premier degré entre les personnes affectées, atteinte bilatérale, cancer du sein chez un homme, etc.). Ces formes représentent 15 à 20 % de l'ensemble des cancers du sein (Viassolo et al., 2016).

En général, dans ce contexte, les cancers surviennent plus tardivement et touchent moins de femmes que dans les situations héréditaires présentant un mode de transmission autosomique dominant. Plusieurs mécanismes peuvent être évoqués pour expliquer ces

agrégations familiales, dont des facteurs environnementaux communs aux différents membres de la famille (alimentation, statut socioéconomique, exposition hormonale, âge lors de la première grossesse) et/ou des facteurs de risques génétiques familiaux encore non déterminés, mais certainement de pénétrance faible à modérée, pouvant aussi être impliqués dans une composante multigénique (Hall et al., 1990; Wooster et al., 1995; INCA ; Viassolo et al., 2016).

10.3 Formes héréditaires :

Les formes héréditaires sont classiquement liées à la présence de variantes génétiques constitutionnelles délétères sur des gènes de prédisposition au cancer. Leur mode de transmission est de type autosomique dominant et leur pénétrance très élevée. Leur expression phénotypique peut impliquer d'autres gènes dits modificateurs et des facteurs de l'environnement au sens large. Aujourd'hui, il est estimé qu'au moins 5 % des cancers du sein surviennent dans le contexte de prédispositions monogéniques, c'est-à-dire chez des personnes portant des altérations dans un seul gène conférant un haut risque de développer un cancer du sein et potentiellement transmissibles d'une génération à l'autre puisque présentes dans la lignée germinale (Tableau III) (Viassolo et al., 2016).

Tableau III: Principaux gènes de prédisposition au cancer du sein (Viassolo et al., 2016).

Gènes	Syndromes	Risque de cancer du sein associé à des variantes tronquants Modéré / Elevé	Risque de cancer du sein lié à des variantes faux-sens	Cancer du sein risque relatif (90%IC)	Cancer du sein risque absolu (à80ans)	Autres cancers associés
BRCA 1	Cancer du sein et de l'ovaire héréditaire	OUI OUI	OUI	11,4	75%	Ovaire
BRCA 2	Cancer du sein et de l'ovaire héréditaire	OUI OUI	OUI	11,7	76%	Ovaire, Prostate, pancréas
	Li-Fraumeni	OUI OUI	OUI	105 (62-165)	INCONNU	Sarcome, Système nerveux centrale, surrénales,

						leucémie/lymphome, colon
PTEN	COWDEN	INCONNU INCONNU	OUI	Non estimable	INCONNU	Thyroïde, endomètre,
CDH1	Cancer gastrique diffus héréditaire	Probable INCONNU	OUI	6,6(2,2-19,9)	53%	estomac (type diffus)
STK11	Peutz-Jeghers	INCONNU INCONNU	INCONNU	Non estimable	INCONNU	Colon, pancréas, ovaire (cordons sexuels)
NF1	Neurofibromatose type 1	Probable improbable	INCONNU	2,6(2,1-3,2)	26%	Tumeurs malignes des gaines des nerfs périphériques, du système nerveux central, leucémie (enfant)
PALB2		Probable INCONNU	INCONNU	5,3(3,0-9,4)	45%	Pancréas
ATM	Ataxie téléangiectasie	Probable improbable	OUI	2,8(2,2-3,7)	27%	Pancréas
CHEK2		Probable improbable	OUI	3,0(2,6-3,5)	29%	Poumon
NBN		Probable improbable	INCONNU	2,7(1,9-3,7)	23%	Non défini

10.4 Au niveau génétique :

Les gènes de prédisposition au cancer du sein peuvent être regroupés en trois grandes catégories (Figure 15) :

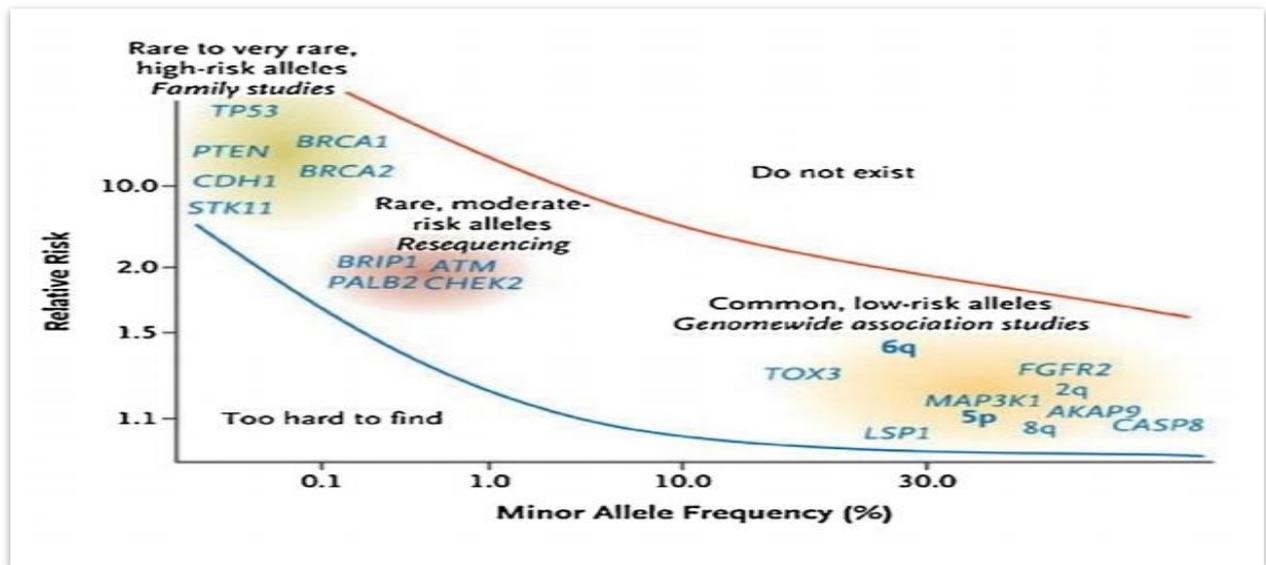


Figure 15: Gènes et loci de prédisposition au cancer du sein (indiqués entre les lignes rouge et bleue) (Viassolo *et al.*, 2016).

- Les gènes avec une pénétrance élevée : leurs allèles à risque ont une fréquence très faible (inférieure à 0,1 %) dans la population générale ; ils confèrent des risques relatifs de cancer mammaire très élevés (supérieurs ou égaux à 5); leur mode de transmission est habituellement autosomique dominant;
- Les gènes à pénétrance modérée : la prévalence de leurs allèles à risque dans la population générale est relativement faible et ils sont associés à des risques de cancer du sein modérés, soit un risque relatif de deux à quatre fois par rapport à la population générale ;
- Les gènes à faible pénétrance : dont les allèles à risque sont relativement fréquents dans la population générale (5 à 50 %); ils induisent un risque relatif faiblement augmenté (plus de 2); ces gènes, associés à des facteurs environnementaux, seraient possiblement impliqués dans les agrégations familiales de cancer du sein. Les gènes de susceptibilité identifiés à ce jour et associés à une forte pénétrance expliqueraient environ 20 à 25 % des formes familiales et héréditaires de cancer du sein (Figure 16). Il est difficile de penser qu'il existe un ou d'autres gènes à pénétrance élevée expliquant une fraction non négligeable des cancers mammaires. Toutefois, il pourrait exister des gènes à pénétrance élevée ou modérée rarement mutés expliquant un nombre limité de situations familiales. Une autre hypothèse est l'interaction de plusieurs variantes de faible pénétrance (prédisposition multigénique) (Viassolo *et al.* 2016)

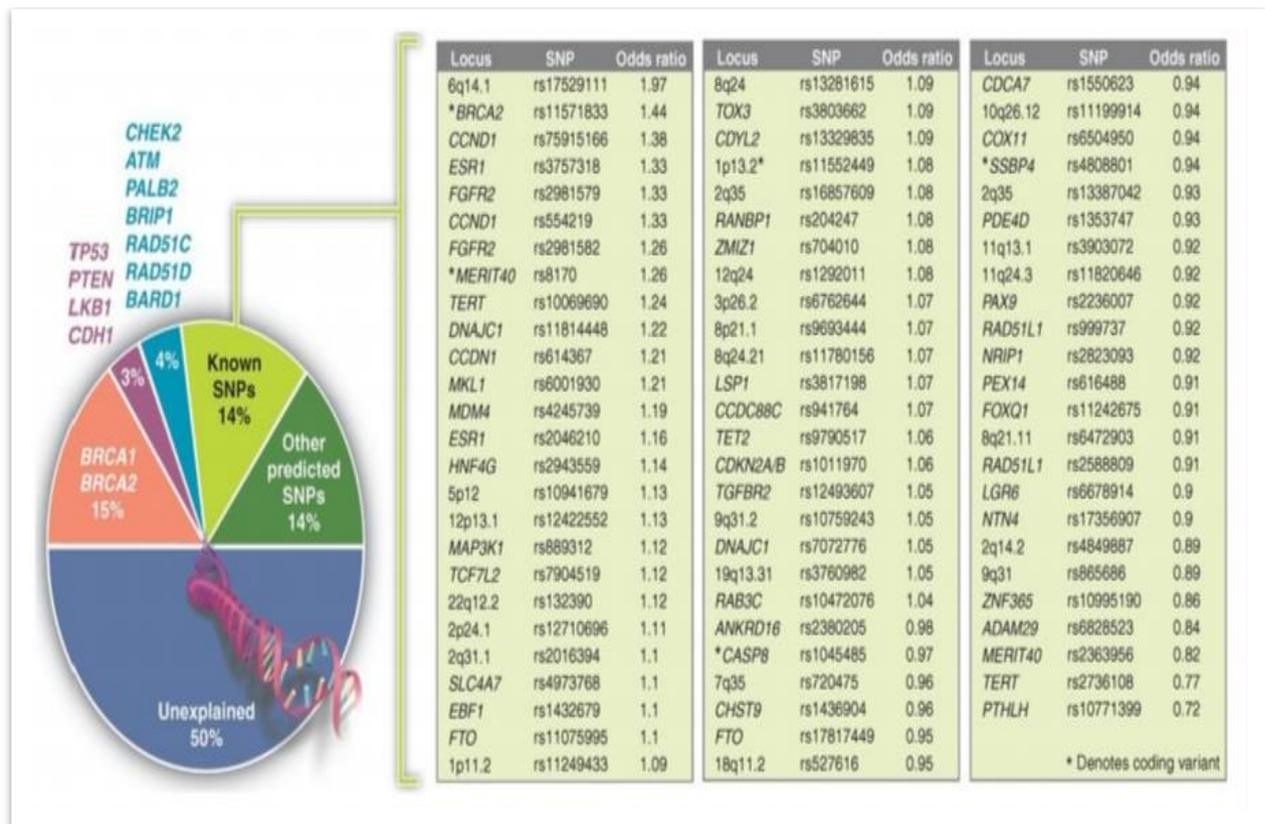


Figure 16: Variantes génétiques prédisposant au cancer du sein (viassolo et al., 2016).

10.5 Gènes de prédisposition au cancer du sein à pénétrance élevée :

➤ Syndrome de cancer du sein et de l’ovaire héréditaire lié aux gènes *BRCA1* et *BRCA2* :

En 1990, une étude de liaison a localisé le locus *BRCA1* sur le chromosome 17 en position q21, puis le gène a été cloné en 1994 après une intense compétition entre plusieurs laboratoires. Le locus *BRCA2* a été localisé en 1994 sur le chromosome 13 en position q12-13 et le gène cloné en 1995. Ces deux gènes appartiennent au groupe des gènes suppresseurs de tumeur. Les protéines nucléaires *BRCA1* et *BRCA2* sont multifonctionnelles, impliquées entre autres dans la réparation des dommages de l’ADN (mécanisme de recombinaison homologue) et le maintien de l’intégrité du génome, mais à des étapes différentes. Les souris *Brca* knock-out, c’est-à-dire avec un gène *Brca1* ou *Brca2* totalement inactivé par des mutations bialléliques ne sont pas viables. Les protéines *BRCA1* et *BRCA2* doivent donc jouer un rôle essentiel dans le développement embryonnaire. Toutefois, des individus portant des mutations homozygotes de *BRCA2* ont été rapportés : ils présentent une forme rare d’anémie de Fanconi (*FANCD1*). L’expression des protéines *BRCA1* et *BRCA2* est ubiquitaire, alors que les risques tumoraux secondaires à leur inactivation sont essentiellement observés au niveau mammaire et ovarien. Il n’y a pas aujourd’hui d’explication claire pour ce « tropisme » tumoral (viassolo et al., 2016).

Au 17 novembre 2015, la base de données UMDBRCA1/BRCA2 recensait plus de 780 variantes pathogènes distinctes (classe 5) dans chaque gène et plus de 1000 variantes distinctes de signification indéterminée (classe 3) pour BRCA1 et 1700 pour BRCA2. Dans certains pays ou communautés ethniques, des variantes définies sont plus fréquemment rapportées en raison d'un effet fondateur. Ces mutations sont dites ancestrales. L'effet fondateur peut être observé dans des populations géographiquement, culturellement ou religieusement isolées et qui subissent une expansion rapide à partir d'un nombre limité d'ancêtres. Ainsi, dans le contexte d'une faible diversité génétique, certains allèles deviennent plus fréquents (Viassolo *et al.*, 2016).

Dans les populations où quelques mutations fondatrices sont présentes, les tests génétiques sont simplifiés (ciblés) et peuvent se limiter à la recherche de ces seules mutations fondatrices. Par exemple, deux mutations du gène BRCA1 (c.68 69delAG, c.5263 5264insC) et une mutation de BRCA2 (c.5946delT) représentent la grande majorité des mutations BRCA1/BRCA2 dans la population juive ashkénaze (Viassolo *et al.*, 2016).

Dans les formes sporadiques de cancer du sein (et de l'ovaire), une altération de l'expression des protéines BRCA1 et BRCA2 peut parfois résulter de mécanismes épigénétiques, par exemple, une hyperméthylation du promoteur de BRCA1 (Viassolo *et al.*, 2016).

Initialement, les risques associés aux gènes BRCA1/BRCA2 ont été décrits à partir de cohortes de cas index sélectionnés sur la base de leurs antécédents familiaux. Par la suite, ce dépistage génétique s'est établi dans beaucoup de centres avec un recrutement de cas index moins sélectif. Pour les hommes, le risque cumulatif de cancer du sein peut être estimé à 6 % (soit un risque relatif de plus 100), en particulier dans le contexte de variantes BRCA2. Plusieurs études ont estimé le risque de cancer du sein contralatéral en présence de variantes pathogènes BRCA1/BRCA2. Dans une étude multicentrique prospective (Mavaddat *et al.*, 2012). Ont évalué un risque cumulatif à 70 ans de 83 % (intervalle de confiance [IC] 95 % : 69—94) pour BRCA1 et de 62 % (IC 95 % : 44—79,5) pour BRCA2 (Viassolo *et al.*, 2016).

Un risque de développer des cancers d'autres localisations que mammaire et ovarienne a été rapporté chez des personnes portant des mutations BRCA1 et BRCA2, en particulier pour la prostate, le pancréas, l'estomac, les voies biliaires, l'œsophage et le mélanome. Toutefois, cette augmentation du risque est faible à modérée, sinon discutée, et elle ne conduit habituellement pas à recommander des mesures de surveillance particulières, excepté pour la prostate. Ces risques sont principalement rapportés en présence de mutations germinales de BRCA2. (Viassolo *et al.*, 2016).

Il existe une grande variabilité d'expression phénotypique intra- et interfamiliale. Cette variabilité peut se révéler au niveau des âges au diagnostic et/ou des types de cancers diagnostiqués (sein/ovaire). Cette variabilité pourrait être expliquée par une relation génotype/phénotype, soit le fait que l'expression clinique puisse différer en fonction de la localisation ou du type de variantes pathogènes, par l'effet de gènes modificateurs et/ou par l'action de facteurs environnementaux. Même si des mutations localisées dans certaines régions des gènes BRCA1 et BRCA2 ont été associées à une certaine variabilité du risque oncologique, cette connaissance n'est pas utilisée en clinique pour l'ajustement des mesures de surveillance et de prévention (Viassolo et al., 2016).

Les cancers du sein observés chez les femmes portant des prédispositions BRCA2 ont des caractéristiques histopathologies similaires aux cas sporadiques de la population générale. En revanche, les cancers du sein associés aux prédispositions BRCA1 sont préférentiellement de type canalaire invasif de haut grade, avec un indice de prolifération élevé, de type médullaire, récepteurs hormonaux et HER2 négatifs, ou avec un profil immunohistochimique évoquant un sous-type basal (« triple négatif », expression des cytokératines 5 et/ou 6, surexpression du récepteur à l'épidermal growth factor [EGFR]). Les caractéristiques « triple négatif » sont retrouvées dans 70 à 75 % des cancers associés à des mutations germinales BRCA1 contre 7 à 29 % dans les cancers du sein diagnostiqués dans le cadre de mutations BRCA2 et 5 à 45 % pour les cancers sporadiques (Viassolo et al., 2016).

10.6 Comparaison des phénotypes tumoraux observés entre les femmes BRCA1 et les femmes BRCA2 :

1. Une similarité sur le plan morphologique : ce sont majoritairement des tumeurs épithéliales invasives de type séreux (tumeurs séreuses : 66% vs 70%, mucineuses : 1% vs 1%, endométroides : 12% vs 12%, à cellules claires : 1% vs 3%)
2. Que plus de 70% des cancers des annexes chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA 1 et chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2 sont de grade 3 (77% versus 73%). Pour les tumeurs séreuses, le grade 3 correspond aux tumeurs séreuses de haut grade selon la classification de Malpica ou M.D Anderson.
3. Qu'aucune association n'est retrouvée entre le grade et l'âge pour les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ($p= 0,4$) (Mavaddat et al., 2012) alors que chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2, le taux des tumeurs de grade 3

augmente légèrement en fonction de l'âge alors que le taux de grade 1 diminue ($p=0,03$) (Mavaddat *et al.*, 2012).

11 Symptomatologie de cancer du sein :

La première chose à surveiller dans le cancer du sein, est l'apparition de grosseurs dans le sein. Dans la majorité des cas, ces grosseurs sont bénignes et ne constituent pas une tumeur, mais un kyste ou un adénome fibreux. Cependant, par mesure de prudence, le contact de médecin dès l'apparition de ces anomalies est obligatoire (Lantheaume *et al.*, 2016).

Les autres indices à surveiller sont :

- Un changement de taille et de forme des seins ;
- L'apparition d'une peau d'orange, d'une rondeur ;
- Des anomalies de la peau, telles que des fossettes, une ride à sa surface ;
- Le mamelon devient rentrant ;
- Une petite boule, un nodule, palpable à partir de 1 cm, qui n'était pas là auparavant ;
- Une grosseur ou une enflure sous l'aisselle ;
- Un écoulement par le mamelon ou une rougeur sur le mamelon ; ces deux derniers cas sont très rares.

La douleur n'est pas un symptôme du cancer du sein. En effet, de nombreuses femmes ressentent des douleurs aux seins à l'approche de leurs menstruations (Lantheaume *et al.*, 2016).

12 Diagnostic et Traitement du cancer du sein

Les approches diagnostiques et thérapeutiques du cancer du sein ont considérablement évolués au cours des 50 dernières années, au début des années soixante la mastectomie totale était la forme prédominante de thérapie indépendamment du type de tumeur ou de la patiente. Actuellement, le choix de traitement dépend de plusieurs facteurs tels que les caractéristiques de la tumeur, mais aussi de l'âge de la patiente et de son état général, autrement dit le traitement est adapté à chaque femme prise individuellement.

Les approches diagnostiques ont aussi bien évolué pendant ces dernières décennies pour satisfaire la nécessité de détecter des cancers de plus en plus petits afin d'améliorer le pronostic et la survie des femmes atteintes de cancer du sein.

12.1 Diagnostic :

➤ L'anamnèse :

Correspond en médecine à l'histoire de la maladie, elle consiste en un interrogatoire mené par le professionnel de santé pour retracer à la fois les antécédents médicaux de son patient et l'historique de la pathologie actuelle, elle est Première étape du diagnostic (Boutet *et al.*, 2012). Elle repose sur des questions précises allant des motifs de la consultation aux habitudes de vie et une écoute attentive du médecin. Elle vient compléter les examens médicaux déjà effectués et doit être portée au dossier médical de la personne malade.

➤ L'examen physique

C'est l'inspection et palpation, ont pour objet de rechercher les signes qui permettent de différencier les masses malignes des tumeurs bénignes. Une masse suspecte à l'examen clinique appelle des investigations complémentaires. Le choix de la prochaine étape (mammographie, échographie ou ponction à l'aiguille fine) sera fonction de l'âge de la femme, de la nature de la masse, de la disponibilité et de la fiabilité des techniques diagnostiques à l'échelle locale et de la préférence du médecin (Gosset *et al.*, 2008).

➤ La mammographie :

Permet souvent de préciser la nature de la masse et de déceler, dans l'un ou l'autre sein, des lésions occultes à l'examen clinique.

Les lésions, bénignes et malignes, se présentent à la mammographie sous forme d'opacités qui se différencient par rapport à la forme, aux bords et à la densité (Mesurolle *et al.*, 2020).

De nombreuses lésions bénignes sont détectées par la mammographie et peuvent être difficiles à différencier d'un cancer du sein. Afin d'éviter un grand nombre d'interventions chirurgicales inutiles, diverses techniques à côté de la mammographie diagnostique sont utilisées: l'échographie, la ponction à l'aiguille fine, la micro et la macro biopsie (Mesurolle *et al.*, 2020).

➤ L'échographie :

Est un précieux examen complémentaire à la mammographie, surtout en cas de seins denses à la mammographie. Elle permet parfois de différencier les lésions bénignes des lésions malignes (Laconte *et al.*, 2006).

➤ **La biopsie :**

Si un doute raisonnable subsiste sur la nature bénigne de la masse, il faut pratiquer une biopsie. On distingue deux types principaux de prélèvements à l'aiguille. La ponction à l'aiguille fine et la macrobiopsie. (Segrestan et al., 2005).

- **La biopsie à l'aiguille :**(microbiopsie) recueille un fragment de tissu (carotte) destiné à l'étude histologique. Ces prélèvements peuvent être guidés par des techniques d'imagerie (mammographie ou ultrasons). En présence de nodules solides l'analyse cytologique ne permet pas en effet de différencier Les carcinomes in situ des cancers infiltrants. Pour les nodules solides, la microbiopsie à l'aiguille remplace progressivement la ponction à l'aiguille fine (Segrestan et al., 2005).
- **La macrobiopsie :** Il s'agit d'un système d'aiguilles adaptées sur un module de prélèvement. Le mode de prélèvement permet la réalisation de 2 ou 3 tours successifs de biopsies en laissant l'aiguille en place (Mesurole et al., 2020). Elle permet de distinguer un cancer *in situ* d'un cancer infiltrant et de procéder au dosage des récepteurs hormonaux. La tendance actuelle en cas de suspicion de lésions malignes est de pratiquer un prélèvement biopsique à l'aiguille afin de déterminer le diagnostic de malignité le plus précis possible (type tumoral, marqueurs,...) des modalités thérapeutiques avant toute intervention chirurgicale (Mesurole et al., 2020).
- **La biopsie chirurgicale :** Elle est indiquée qu'en cas d'échec des procédures diagnostiques préopératoires ou dans des cas particuliers (contre-indications de ces procédures) (Segrestan et al., 2005).

➤ **L'IRM mammaire :**

Occupe une place croissante en clinique. L'IRM offre l'avantage d'une sensibilité élevée, permettant une meilleure détection des lésions malignes, mais avec une moins grande spécificité (Marchal, 2014).

➤ **L'imagerie moléculaire :**

Peut fournir une évaluation non invasive des produits biologiques et biochimiques processus chez les sujets vivants, l'imagerie moléculaire étend maintenant les applications de l'imagerie dans la découverte et le développement de médicaments dans les premiers stades de la clinique et a le potentiel d'accélérer considérablement le traitement et le processus de diagnostic (Guedj et al., 2018).

➤ **La biopsie sentinelle des ganglions lymphatiques :**

Bien que cette procédure n'ait pas été validée par des essais cliniques randomisés, elle a été rapidement adoptée dans le monde entier par des spécialistes chirurgicaux en pratique clinique comme procédure diagnostique au lieu de la dissection axillaire des ganglions lymphatiques (Rousseau *et al.*, 2012).

Le problème critique dans la biopsie de ganglion lymphatique sentinelle est les résultats faux négatifs qui pourraient exposer les patients à la répétition axillaire et mener aux décisions de traitement de sous-traitement et incorrectes d'adjuvant (Lai *et al.*, 2018)

➤ **Les méthodes de détection des ganglions sentinelles dans le cancer du sein :**

La procédure ganglion sentinelle (GS) est la technique recommandée pour l'exploration chirurgicale axillaire dans le cancer du sein localisé sans atteinte clinique ou radiologique ganglionnaire axillaire (Cohen *et al.*, 2015). Cette technique chirurgicale est fondée sur une double détection isotopique et colorimétrique. Bien qu'elle permette une réduction significative de la morbidité axillaire par rapport au curage axillaire (CA), cette procédure induit un certain nombre de contraintes organisationnelles, notamment pour l'injection radio-isotopique (Cohen *et al.*, 2015).

12.2 Méthodes en cours d'évaluation clinique :

➤ **Le fer magnétique:**

Cette technique est basée sur l'injection de nanoparticules d'oxyde de fer super magnétique (SPIO) pour identifier le GS, en association avec les techniques standards : radio-isotope et/ou bleu patenté. Le traceur magnétique est ensuite repéré, en préopératoire grâce à une sonde d'identification spécifique (réponse à un champ magnétique externe).

L'injection péri aréolaire sous-cutané de SPIO effectuée en peropératoire permet une migration en 20–25 minutes dans les vaisseaux lymphatiques vers le GS (Thill *et al.*, 2014).

La coloration brune ou noire du traceur apporte également une aide visuelle supplémentaire pour le chirurgien.

➤ **Le vert d'indocyanine :**

Le principe de fluorescence repose sur la détection de la lumière mise par un fluorophore (vert d'indocyanine) en réponse à un stimulus d'une longueur d'onde donnée. La méthode consiste en une injection per opératoire, périareolaire ou péri tumorale, du vert d'indocyanine. Ce fluorophore est conduit vers les GS au travers des vaisseaux lymphatiques et est détecté

par une caméra haute sensibilité infrarouge en réponse à une stimulation lumineuse (Cohen et al., 2015).

12.3 L'immunohistochimie : approche diagnostique pour le cancer du sein :

L'immunohistochimie peut être utile dans le diagnostic de diverses lésions mammaires. Il peut être utilisé pour aider à distinguer les conditions bénignes et malignes, ou pour clarifier le sous-type histologique des carcinomes invasifs (Tse et al., 2009).

Il existe plusieurs marqueurs relativement fréquemment utilisés. Les marqueurs myoépithéliaux (p63, alpha-SMA, chaîne lourde de myosine de muscle lisse, et d'autres) sont utiles pour mettre en évidence les cellules myoépithéliales (Tse et al., 2009).

Ils sont employés pour vérifier la doublure de cellules myoépithéliales dans les lésions papillaires intraductales, ou pour reconnaître les cellules myoépithéliales périphériques pour le carcinome non-invasif (Tse et al., 2009).

Les cytokératines de poids moléculaire élevé (CK5/6, CK14, 34betaE12) montrent typiquement un modèle de mosaïque-comme de l'expression dans les lésions papillaires/hyperplastiques bénignes, et sont la plupart du temps négatives dans le carcinome *in situ*, mais quelques exceptions existent. La différenciation neuroendocrine (confirmée par l'antichromogranin A ou la synaptophysine) suggère la malignité dans les proliférations épithéliales intraductales solides et papillaires (Tse et al., 2009).

L'importance de l'évaluation immunohistochimique des lésions d'apocrine est toujours controversée. La coloration négative d'E-cadherin est employée pour faire le diagnostic confirmatif du carcinome lobulaire, avec une spécificité et la sensibilité d'approximativement 90%. Les cytokératines, en particulier l'anticorps 34betaE12, sont de valeur pour différencier le carcinome de cellules d'axe de la tumeur de phyllodes (Tse et al., 2009).

Il existe d'autres marqueurs utiles pour caractériser certains sous-types histologiques. Néanmoins, pour le diagnostic précis, il est essentiel de corréliser les résultats immunohistochemical de coloration avec les résultats histologiques.

12.4 Traitement :

L'objectif primaire du traitement est de guérir la patiente (traitement curatif), quand cette guérison est impossible, on parle de traitement palliatif. Le traitement des cancers comporte l'ensemble des soins médicaux destinés à combattre la maladie pour en limiter les conséquences, éviter la mort, rétablir la santé et entraîner la guérison.

On distingue les traitements spécifiques, anticancéreux, dirigés contre la tumeur et les cellules néoplasiques, et les traitements non spécifiques des complications du cancer ou de traitement spécifique. Les traitements spécifiques se regroupent sous cinq rubriques :

- La chirurgie, la plus ancienne, et la radiothérapie ont une action locale et guérissent la plupart des cancers localisés.
- La chimiothérapie, l'hormonothérapie ont une action générale et s'adressent aux cancers généralisés (métastatiques).

Ces traitements anticancéreux doivent être souvent combinés, en associations thérapeutiques, pour renforcer leur efficacité ou réduire leur toxicité on combine par exemple, pour le traitement local d'une tumeur, la chirurgie et la radiothérapie ou, pour une tumeur disséminé, un traitement local et une chimiothérapie (FDA, 2019).

Les traitements du cancer du sein évoluent et s'améliorent constamment. En 2019, de nouvelles perspectives d'approche de la thérapie contre le cancer ont mené à des percées passionnantes pour les traitements de la recherche. Les traitements d'aujourd'hui sont plus ciblés et capables de modifier le cours de la maladie du cancer du sein tout en maintenant la qualité de vie (FDA, 2019).

En effet, ces dernières années, de nombreuses options thérapeutiques ont émergé pour traiter le stade 4, ou cancer du sein métastatique, améliorant considérablement les taux de survie. Voici une liste des thérapies contre le cancer du sein les plus récentes et ce qui se passe à l'horizon.

1. Alpelisib : Alpelisib (Piqray) a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis en mai 2019. Il peut être utilisé en combinaison avec fulvestrant (Faslodex) pour traiter les femmes ménopausées - ainsi que les hommes - avec un certain type de cancer du sein métastatique. Le type spécifique de cancer est appelé récepteur hormonal (HR)-positif, récepteur de facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2)-négatif cancer du sein avancé ou métastatique. L'alpelisib est un inhibiteur du phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) qui entrave la croissance des cellules tumorales. Ce traitement ne fonctionne que pour les personnes atteintes de mutations *PIK3CA*. Par conséquent, vous devez d'abord prendre un test approuvé par la FDA pour savoir si vous avez cette mutation spécifique (FDA, 2019).

2. Talazoparib : La FDA a approuvé le talazoparib (Talzenna) en octobre 2018. Talazoparib est approuvé pour traiter le cancer du sein HER2-négatif localement avancé ou métastatique chez les femmes avec une mutation *BRCA1* ou *BRCA2*. Talazoparib est dans une classe de médicaments appelés inhibiteurs du PARP. PARP signifie poly ADP-ribose polymérase. Les inhibiteurs du PARP assentiment en rendant plus difficile pour les cellules cancéreuses de

survivre aux dommages causés par l'ADN. Talazoparib est pris par la bouche comme une pilule. (FDA, 2019).

3. Trastuzumab avec hyaluronidase : Le trastuzumab (Herceptin) est utilisé depuis de nombreuses années pour traiter le cancer du sein. La FDA a récemment approuvé une nouvelle formulation de trastuzumab qui combine le médicament avec hyaluronidase. Hyaluronidase est une enzyme qui aide votre corps à utiliser le trastuzumab. La nouvelle formulation, connue sous le nom d'Herceptin Hylecta, est injectée sous la peau à l'aide d'une aiguille hypodermique. Le processus ne prend que quelques minutes. Herceptin Hylecta est approuvé pour traiter le cancer du sein non métastatique et métastatique (FDA, 2019).

4. Atezolizumab : En mars 2019, la FDA a approuvé l'atezolizumab (Tecentriq), un nouveau type de médicament connu sous le nom d'inhibiteur de la PD-L1. L'atezolizumab est approuvé pour les personnes atteintes d'un cancer du sein triple négatif (TNBC) localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment une protéine appelée PD-L1. Il agit en aidant le système immunitaire à attaquer les cellules cancéreuses. C'est souvent appelé immunothérapie. (FDA, 2019).

5. Biosimilaires : Les biosimilaires ne sont pas nécessairement de « nouveaux » médicaments, mais ils modifient considérablement le paysage du traitement du cancer du sein. Un biosimilaire est comme un médicament générique une copie d'une ordonnance qui est sur le marché depuis un certain temps et qui a un brevet expiré. Cependant, contrairement aux génériques, les biosimilaires sont des copies de médicaments biologiques, qui sont de grandes molécules complexes qui peuvent contenir du matériel vivant. Les biosimilaires passent par un processus rigoureux d'examen de FDA et doivent montrer aucune différence cliniquement significative de leur produit de référence. Les médicaments biosimilaires coûtent moins cher que leurs homologues de marque. Voici quelques-uns des biosimilaires récemment approuvés à Herceptin pour le cancer du sein (FDA, 2019):

- Ontruzant (trastuzumab-dttb)
- Herzuma (trastuzumab-pkrb)
- Kanjinti (trastuzumab-anns)
- Trazimera (trastuzumab-qyyp)
- Ogivri (trastuzumab-dkst)

13 Thérapies émergentes et révolutionnaires :

➤ Inhibiteurs de l'histone deacetylase (HDAC) :

Les médicaments inhibiteurs du HDAC bloquent les enzymes, appelées enzymes HDAC, dans la voie de croissance du cancer. Un exemple est le tucidinostat, qui est actuellement en phase III de test pour le cancer du sein récepteur-positif avancé. Tucidinostat s'est montré prometteur (David, 2019)

➤ Thérapies cellulaires CAR-T :

CAR-T est une immunothérapie révolutionnaire qui, selon les chercheurs, pourrait guérir certains types de cancers. CAR-T, qui signifie traitement des lymphocytes T du récepteur chimérique de l'antigène, utilise des lymphocytes T prélevés dans le sang et les modifie génétiquement pour attaquer le cancer. Les cellules modifiées vous sont remises par perfusion (David, 2019).

Les thérapies CAR-T comportent des risques. Le plus grand risque est une condition appelée syndrome de libération de cytokine, qui est une réponse inflammatoire systémique provoquée par les cellules infusées de CAR-T (David, 2019).

Certaines personnes éprouvent des réactions graves qui peuvent conduire à la mort si elle n'est pas traitée rapidement. Le centre de cancérologie de la Ville de l'Espoir est actuellement en train d'inscrire des personnes dans le tout premier essai de thérapie cellulaire CAR-T pour se concentrer sur le cancer du sein HER2-positif avec des métastases cérébrales (David, 2019).

➤ Vaccins contre le cancer :

Les vaccins peuvent être utilisés pour aider le système immunitaire à combattre les cellules cancéreuses. Un vaccin contre le cancer contient des molécules spécifiques souvent présentes sur les cellules tumorales qui peuvent aider le système immunitaire à mieux reconnaître et détruire les cellules cancéreuses. Dans une petite étude, un vaccin thérapeutique anti cancer HER2 a démontré des avantages cliniques chez les personnes atteintes de cancers her2 positifs métastatiques. La Clinique Mayo étudie également un vaccin anticancéreux qui cible le cancer du sein HER2-positif. Le vaccin est destiné à être utilisé en combinaison avec le trastuzumab après la chirurgie (David, 2019).

Thérapies combinées : Des centaines d'essais cliniques sont actuellement menés sur le cancer du sein. Bon nombre de ces essais évaluent les thérapies combinées de plusieurs traitements déjà approuvés. Les chercheurs espèrent qu'en utilisant une combinaison d'une ou de plusieurs thérapies ciblées, les résultats peuvent s'améliorer (David, 2019).

➤ **Thérapie complémentaire et survie :**

L'intégration de méthodes complémentaires continue d'être un défi dans le traitement standard du cancer du sein. Les deux principales raisons en sont l'absence de définition générale de la médecine complémentaire et le fait qu'il n'existe que quelques « études conventionnelles » qui fournissent des preuves claires de l'efficacité des approches complémentaires et des ratios risque-bénéfice. Étant donné qu'on estime que plus de la moitié des patients utilisent la médecine complémentaire, c'est un sujet important pour la consultation médicale (Kricheldorf et al., 2018).

Les patients doivent être sensibilisés aux risques et aux interactions possibles avec la thérapie standard du cancer du sein. Ils devraient être informés que la médecine complémentaire peut soutenir leur thérapie standard fondée sur des données probantes, mais qu'ils ne devraient pas la considérer comme un substitut. En 2019, les recommandations de l'AGO « Thérapie complémentaire et survie » n'ont pas changé de façon substantielle par rapport à 2018. (Kricheldorf et al., 2018).

Il a été ajouté que les procédures diagnostiques offertes dans les concepts de thérapie complémentaire et alternative sans preuve (p. ex., diagnostic de l'iris) ne devraient pas être recommandées. D'autres études récemment publiées soulignent les effets de l'exercice physique sur le lymphœdème secondaire lié au cancer du sein. Un examen systématique récemment publié, y compris onze ECR, a révélé que l'exercice peut améliorer les paramètres subjectifs et objectifs chez les patientes atteintes d'un lymphœdème lié au cancer du sein. (Kricheldorf et al., 2018).

CONCLUSION

Le cancer du sein est l'un des cancers les plus fréquemment diagnostiqués des femmes dans de nombreuses populations. C'est une pathologie complexe et hétérogène aux niveaux clinique, morphologique et moléculaire

Jusqu'à présent, aucun facteur n'a été directement lié à l'étiologie du cancer du sein néanmoins différents facteurs de risque ont pu être identifiés comme étant impliqués dans le développement du cancer du sein comme les facteurs génétiques et héréditaires, la ménarche précoce, la ménopause tardive, les facteurs hormonaux endogènes et exogènes et plusieurs autres facteurs.

Toutefois, certains facteurs qui peuvent être impliqués dans l'étiopathogénie du cancer du sein sont de plus en plus soupçonnés de contribuer au développement de celui-ci, par ailleurs la relation entre les gènes *BRC1* et *BRC2* et le cancer du sein a pendant des décennies fasciné la communauté scientifique. En effet de nombreux autres facteurs sont aujourd'hui associés de façon spécifique au développement de différents types et classes de cancer.

Les approches diagnostiques et thérapeutiques du cancer du sein ont considérablement évolués au cours des 50 dernières années, aux débuts des années soixante la mastectomie totale était la forme prédominante de thérapie indépendamment du type de tumeur ou de la patiente. Actuellement, le choix de traitement dépend de plusieurs facteurs tels que les caractéristiques de la tumeur, mais aussi de l'âge de la patiente et de son état général, autrement dit le traitement est adapté à chaque femme prise individuellement.

Les approches diagnostiques ont aussi bien évolué pendant ces dernières décennies pour satisfaire la nécessité de détecter des cancers de plus en plus petits afin d'améliorer le pronostic et la survie des femmes atteintes de cancer du sein.

Références bibliographiques :

A

Abbassi., K.I Cao., Y.M Kirova. (2020). Immunothérapie et radiothérapie dans la prise en charge du cancer du sein : rationnel et synthèse de la littérature sur les applications cliniques actuelles. *Cancer/Radiothérapie*, 24(1), 73-80.

Agnieszka Kolak., Kolak, A., Kamińska, M., Sygit, K., Budny, A., Surdyka, D., Kukielka-Budny, B., & Burdan, F. (2017). Primary and secondary prevention of breast cancer. *Ann Agric Environ Med*, 24(4), 549-553.

Allen Tucker, (2003). Physiological Control of Mammary Growth, Lactogenesis, and Lactation 1. *Dairy science*, 64, 1403-1421.

Ancelle Park , J ;Nicolau., & Paty, A, C. (2003). Programme de dépistage organisé de cancer du sein : tendances des indicateurs précoce. *Beh*, 4, 14-16.

Azuar., (2007). Indications et résultats de la chirurgie oncoplastique dans le cancer du sein. *La Presse Médicale*, 36(2), 341-356.

B

Balu-Maestro, C., Ettore, F., Chapellier, C., & Peyrottes, I. (2007). Biopsies guidées du sein: faut-il s'en méfier ? In *Cancer du sein* (pp. 97-105). Springer, Paris.

Barranger, E., Grahek, D., Cortez, A., Talbot, J. N., Uzan, S., & Darai, E. (2003). Laparoscopic sentinel lymph node procedure using a combination of patent blue and radioisotope in women with cervical carcinoma. *Cancer*, 97(12), 3003-3009.

Bauersfeld, S. P., Kessler, C. S., Wischnewsky, M., Jaensch, A., Steckhan, N., Stange, R., ... & Michalsen, A. (2018). The effects of short-term fasting on quality of life and tolerance to chemotherapy in patients with breast and ovarian cancer: a randomized cross-over pilot study. *BMC cancer*, 18(1), 476.

Bendifallah, S., & Canlorbe, G. (2015). Prise en charge des tumeurs bénignes du sein épidémiologiquement fréquentes de type adénofibrome, phyllode (grade 1 et 2), et papillome: recommandations. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 44(10), 1017-1029.

Boudin, L., Chabannon, C., Sfumato, P., Sabatier, R., Bertucci, F., Tarpin, C., ... & Resbeut, M. (2017). Expérience de l'institut Paoli-Calmettes concernant la chimiothérapie à haute dose et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour la prise en charge des cancers mammaires: impact du statut Her2 et BRCA1/2. *Bulletin du Cancer*, 104(4), 332-343.

Bockel, S., Antoni, D., Deutsch, É., & Mornex, F. (2017). Immunothérapie et radiothérapie. *Cancer/Radiothérapie*, 21(3), 244-255.

Boisserie-Lacroix, M., Hurtevent-Labrot, G., Ferron, S., Lippa, N., Bonnefoi, H., & Mac Grogan, G. (2013). Corrélations imagerie-classification moléculaire des cancers du sein. *Journal de Radiologie diagnostique et interventionnelle*, 94(11), 1071-1083.

Bonadona, V., Sinilnikova, O. M., Chopin, S., Antoniou, A. C., Mignotte, H., Mathevet, P., ... & Raudrant, D. (2005). Contribution of BRCA1 and BRCA2 germ-line mutations to the incidence of breast cancer in young women: results from a prospective population-based study in France. *Genes, Chromosomes and Cancer*, 43(4), 404-413.

BOUS, A., NARDELLA, D., MAWEJA, S., LIFRANGE, E., & NIZET, J. L. (2011). La chirurgie oncoplastique du sein. *Revue Médicale de Liège*, 66(5-6), 341-50.

Boutet, G. (2012). Le sein inflammatoire: examen clinique, orientations étiologiques. *Journal de Radiologie diagnostique et interventionnelle*, 93(2), 85-92.

C

Celouis, C., Djiane, J., Houdebine, L. M., & Terqui, M. (2014). Relation between hormones and mammary gland function. *Journal of dairy science*, 63(9), 1492-1513.

Calugaru, V., Magne, N., Herault, J., Bonvalot, S., Le Tourneau, C., & Thariat, J. (2015). Nanoparticules et radiothérapie. *Bulletin du Cancer*, 102(1), 83-91.

Catherine Ala Eddine, C. A., Bekhouche, A., Smadja, J., & Tardivon, A. (2019). Quelles sont les meilleures méthodes d'imagerie actuelle pour statuer sur le stade N0 radiologique avant le traitement des cancers du sein?. *Imagerie de la Femme*, 29(3), 128-136.

Houssami, N., Macaskill, P., Bernardi, D., Caumo, F., Pellegrini, M., Brunelli, S., ... & Ciatto, S. (2014). Breast screening using 2D-mammography or integrating digital breast tomosynthesis (3D-mammography) for single-reading or double-reading—evidence to guide future screening strategies. *European Journal of Cancer*, 50(10), 1799-1807.

Chagpar, A., Martin III, R. C., Chao, C., Wong, S. L., Edwards, M. J., Tuttle, T., & McMasters, K. M. (2004). Validation of subareolar and periareolar injection techniques for breast sentinel lymph node biopsy. *Archives of surgery*, 139(6), 614-620.

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.

Chaleur, C., Vulliez, L., Trombert, B., Raoux, D., Khaddage, A., & Seffert, P. (2008). Facteurs de risque de récurrence des cancers du sein traités par chirurgie conservatrice: a propos de 254 cas. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction*, 37(2), 170-178.

Cinzia Grec (2016). Vivre avec un corps asymétrique. Mastectomie, résistances et réappropriation. Cahiers du genre, (1), 81-99.

Cohen, E., Bricou, A., Boujenah, J., & Barranger, E. (2015). Focus on methods for detection of sentinel nodes in breast cancer. Gynecologie, Obstetrique & Fertilité, 44(1), 35-42.

Cottu, P., Bièche, I., Assayag, F., El Botty, R., Chateau-Joubert, S., Thuleau, A., ... & de la Grange, P. (2014). Acquired resistance to endocrine treatments is associated with tumor-specific molecular changes in patient-derived luminal breast cancer xenografts. Clinical Cancer Research, 20(16), 4314-4325.

Cutuli, B. (2018). Prise en charge des carcinomes mammaires in situ: surtraitement? Peut-on faire moins?. Imagerie de la Femme, 28(2), 144-151.

D

David, B. E. (2019). La médecine de prévention (vaccination, tests génétiques et dépistage du cancer) est-elle en contradiction avec la croyance et la spiritualité? Point de vue du judaïsme. Ethics, Medicine and Public Health, 8, 44-50.

Delalogue, S., Bachelot, T., Bidard, F. C., Espie, M., Brain, E., Bonnefoi, H., ... & Jacquin, J. P. (2016). Erratum à l'article:«Dépistage du cancer du sein: en route vers le futur ¼ [Bull. Cancer 103 (2016) 753763]. Bull Cancer, 951-952.

Delay, E., Gosset, J., Toussoun, G., Delaporte, T., & Delbaere, M. (2008, April). Efficacité du lipomodélage pour la correction des séquelles du traitement conservateur du cancer du sein. In Annales de chirurgie plastique esthétique. Elsevier Masson. 153-168.

Drissi, Houda ; Ezzahra, I. F., & Karima, B. (2020). Habitudes toxiques et comportements alimentaires de 305 cas du cancer du sein colligés au centre Mohammed VI pour les traitements des cancers de Casablanca. The Pan African Medical Journal, 36.

E

ER-RACHDI, A. (2008). Le carcinome médullaire du sein: A propos de 21 cas (Expérience de l'ino) (Doctoral dissertation).

Espié, M., Hocini, H., Cuvier, C., Giacchetti, S., Bourstyn, E., & de Roquancourt, A. (2005). Cancer lobulaire in situ du sein. Particularités diagnostiques et évolutives. Gynécologie obstétrique & fertilité, 33(12), 964-969.

F

Denis, H., Davoine, C., Bermudez, E., Grosjean, G., Schwager, M., Ifrah, N., ... & Negellen, S. (2019). Les immunothérapies spécifiques dans le traitement des cancers. Bulletin du Cancer, 106(1), 37-47.

Florence Defaud-Hénon., Tunon-de-Lara, C., Fournier, M., Marty, M., Velasco, V., de Mascarel, I., & MacGrogan, G. (2010, February). Le carcinome adénoïde kystique du sein: étude clinique, histologique, immunohistochimique et revue de la littérature. In *Annales de pathologie* (Vol. 30, No. 1, pp. 7-16). Elsevier Masson.

Foulkes, W. D., Stefansson, I. M., Chappuis, P. O., Bégin, L. R., Goffin, J. R., Wong, N., ... & Akslen, L. A. (2003). Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 95(19), 1482-1485.

Fourquet, A., Kirova, Y., Bollet, M. A., Tournat, H., Dendale, R., & Campana, F. (2008). Méta-analyses des effets de la radiothérapie dans le cancer du sein: la preuve absolue?. *Cancer/Radiothérapie*, 12(6-7), 554-558.

François Delaloye, J. F., & Dubuisson, J. B. (2011). Peut-on banaliser tous les kystes du sein?. *Rev Med Suisse*, 7, 2059-2059.

Frénel, J. S., & Campone, M. (2010). Chimiothérapie des cancers du sein non métastatiques: état des lieux en 2010. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction*, 39(8), F79-F84.

G

Geffroy, D., Doutriaux-Dumoulins, I., Labbe-Devilliers, C., Meingan, P., Houdebine, S., Sagan, C., ... & Ricaud-Couprrie, M. (2011). Maladie de Paget du mamelon et principaux diagnostics différentiels. *Journal de radiologie*, 92(10), 889-898.

Genevée, T., & Lortal, B. (2017). Données en vie réelle de l'utilisation du trastuzumab IV dans le carcinome mammaire métastatique HER2-positif. *Oncologie*, 19(7-8), 247-255.

Gompel, A ; (2019). Hormones et cancer du sein. [La Presse Médicale.](#), 48(10), 1085-1091.

Gonçalves, A. (2016). Chimiothérapie néo-adjuvante des cancers du sein HER2-positifs et triple-négatifs. *Bulletin du Cancer*, 103(6), S76-S89.

Goss, P. E., Ingle, J. N., Martino, S., Robert, N. J., Muss, H. B., Piccart, M. J., ... & Livingston, R. B. (2003). A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 349(19), 1793-1802.

Green, Gabriel N Hortobagyi. (2002). Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. 16(7):871-84, 889

Guedj, É. (2018). L'imagerie moléculaire en médecine nucléaire, du biomarqueur au théranostique: Molecular imaging in nuclear medicine, from biomarkers to theranostics. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 202(7), 1501-1509.

H

Hall DL., Luberto CM., et al. Nov (2018). Interventions corps-esprit par crainte de la récurrence du cancer: Revue systématique et méta-analyse. *Psychooncologie*. 27(11):2546–58.

Hamdan., Thi Thuy Nguyen., Van Tu Dao., Nov (2019). Genomics of breast cancer applied to treatment. *Oncotarget*. 10(46): 4786–4801

Hélène. Sancho-Garnier, H., & Colonna. M., (2019). Epidémiologie des cancers du sein. *La Presse Médicale*, 48(10), 1076-1084.

Hennequin, C., Barillot, I., Azria, D., Belkacémi, Y., Bollet, M., Chauvet, B., ... & Leblanc, M. (2016). Radiothérapie du cancer du sein. *Cancer/Radiothérapie*, 20, S139-S146.

Henri Rochefort., 2006. Cancérogénèse hormonale chez la femme : des mécanismes à la prévention. *Science direct*. 331(2), 104–113.

Henri Rochefort, H., Rouessé, J., Ancelle-Park, M. R., Hill, C., Sancho-Garnier, H., Stoppa-Lyonnet, D., ... & Jeanteur, P. (2008). Cancers du sein, incidence et prévention. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 192(1), 161-179.

Hicham El Fazazi; (2018). RABAT. Contribution des mutations germinales des genes BRCA Dans la survenue du cancer du sein chez les femmes marocaines.

Hild, C., Talha-Vautravers, A., Hoefler, P., Zirabe, S., Bellocq, J. P., & Mathelin, C. (2013). Metastatic breast cancer to the stomach: an uncommon evolution of breast carcinoma. *Gynecologie, obstetrique & fertilité*, 42(1), 47-50.

Houvenaeghel, G., Lambaudie, E., Classe, J. M., Mazouni, C., Giard, S., Cohen, M., ... & Hudry, D. (2019). Lymph node positivity in different early breast carcinoma phenotypes: a predictive model. *BMC cancer*, 19(1), 45.

Hue-Beauvais, C. (2014). Périodes critiques pour la croissance et le développement mammaire lors d'une alimentation obésogène chez la lapine et la souris: implication de la leptine (Doctoral dissertation, Versailles-St Quentin en Yvelines).

I

Isabelle Thomassin-Naggara., et al. (2008). Tomosynthesis and breast cancer screening. *March*. 6736(19), 32955-1.

Ismaili, N., Belbaraka, R., Elomrani, A., Khouchani, M., & Tahri, A. (2013). Progrès récents dans les thérapies ciblées dans le traitement du cancer du sein métastatique HER2-positif. *La Presse Médicale*, 42(11), 1461-1468.

Ivana Sestak., Cuzick, J., Sestak, I., Forbes, J. F., Dowsett, M., Cawthorn, S., Mansel, R. E., ... & Howell, A. (2020). Use of anastrozole for breast cancer prevention (IBIS-II): long-term results of a randomised controlled trial. *The Lancet*, 395(10218), 117-122.

J

Jacques ROUESSE, Rouëssé, J. (2011). Une histoire du cancer du sein en Occident: Enseignements et réflexions. Springer.

Jagsi R., Chadha M., Moni J., Ballman K., et al. (2014). Radiation field design in the ACOSOG Z0011 (Alliance) Trial.]Si les critères de l'ACOSOG Z0011 ne sont pas respectés, l'axille doit être irradiée selon les critères de l'étude AMAROS. *J Clin Oncol.* 32(32):3600–6.

K

Kane. A, C. Frey, R. Villet, (2013). Drainage lymphatique du sein et des tumeurs mammaires. *Oncologie*, 15, 277-283.

Krasniqi E., Barchiesi G., L Pizzuti L., Oct (2019). Immunothérapie dans le cancer du sein HER2-positif: état de l'art et perspectives futures. 29;12(1):111.

Kricheldorf J., Fallenberg EM., et al.(2018). Lymphome associé à l'implant mammaire. *Dtsch Arztebl Int.* 2018 Sep; 115((38)):628–35.

L

Lai, J. C. Y., Yang, M. S., Lu, K. W., Yu, L., Liou, W. Z., & Wang, K. L. (2018). The role of sentinel lymph node biopsy in early-stage cervical cancer: A systematic review. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 57(5), 627-635.

Lantheaume, S., Fernandez, L., Lantheaume, S., Bosset, M., Pagès, A., & Blois-Da Conceição, S. (2016, June). Cancer du sein, image du corps et Psychothérapie par Médiation Photographique (PMP). In *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique* (Vol. 174, No. 5, pp. 366-373). Elsevier Masson.

Béatrice Lauby-Secretan., Laure Dossus., Claire M.M., His M. (2019). France. Obésité et cancer.

Leconte I., (2006). Quelle est la place de l'échographie dans le dépistage du cancer du sein ?. *Imagerie de La Femme.* 16(2)., 95-100.

Lévy, L., Suissa, M., Chiche, J. F., & Bokobsa, J. (2005). Affections rares du sein. *EMC-Radiologie*, 2(4), 474-480.

Löwy I., Weisz G., (2009). Hormones : progestatifs et variations thérapeutiques en France. Elsevier. 60(2) ; 2609-2622.

M

Maatoug Yacine. (2019). Marseille. Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge de cancer du sein. (Doctoral dissertation, Université de HAL).

Mailliez ; (2014). France. Ce que la radiologue doit savoir des nouvelles classifications moléculaires des cancers du sein. *Imagerie de La Femme.* 24(4), 159-164.

Maître, C. (2013, May). Relations entre activité physique, équilibre pondéral et cancer du sein. In *Annales d'endocrinologie*. Elsevier Masson. 148-153.

Marina Puddu., & Tafforeau, J. (2005). Opportunité de dépistage du cancer du sein chez les femmes de 40 à 49 ans. Nr, 1, 1-267.

Maurice Tubiana., (2008). Généralités sur la cancérogenèse. *Comptes rendus biologies*, 331(2), 114-125.

Mayadev J., Fish K., Valicenti R., et al. Nov (2014). Utilisation et impact d'un coup de pouce de rayonnement postmastectomie pour le cancer du sein invasif. *Pract rayonner Oncol*. 4(6):269–78.

Mayi-Tsonga, S., Meye, J. F., Pither, S., & Nguizi, S. (2004). Carcinome mucineux du sein et fibroadénomes récidivants: difficultés diagnostiques à propos d'une forme clinique bilatérale: Mucinous breast carcinoma and recurrent fibroadenomas: diagnosis difficulties about a bilateral clinical form. *Imagerie de la Femme*, 14(1), 23-26.

McKnight., Alexia et ses collaborateurs de la Mayo Clinic (Rochester, Minnesota, EU). (2002). *elastographie-une-future-technique-pour-le-diagnostic-du-cancer-du-sein*.

Mesurole, B., El Khoury, M., & Coulon, A. (2020). Mammographie synthétique: la vraie solution?. *Imagerie de la Femme*.

Morel JC., Iqbal A., et al. nov (2014). The accuracy of digital breast tomosynthesis compared with coned compression magnification mammography in the assessment of abnormalities found on mammography. *Clin Radiol*. 69(11):1112–6.

Muller, C. (2019). *Métabolisme énergétique et thérapie anticancéreuse: caractérisation des effets de dérivés désoufrés de la troglitazone sur les cellules d'adénocarcinomes mammaires* (Doctoral dissertation, Université de Lorraine).

N

Nawfel Mellas, Loubna Atreche ,Karima El Rhazi ,Karima Oualla ,Zineb Benbrahim ,Samia Arifi ,Nawfel Mellas,(2018). L'insuffisance ovarienne chimio - induite dans le cancer du sein : étude rétrospective de 100 cas. *Bull cancer*, 107,854-860.

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

O

Olivier JB, Verhaeghe JL, Butarelli M, et al. (2006), Anatomie fonctionnelle du drainage lymphatique du sein: apport de la technique du lymphonoeud sentinelle. Science direct. 131, 608–615.

P

Pelosi E , Baiocco C, Ala A, Gay E, (2001). Lymphatic mapping in early Stage breast cancer: comparison between periareolar and sub dermal injection. Nuclear medicine communication.24.519-523.

Perou, C. M., Sørli, T., Eisen, M. B., Van De Rijn, M., Jeffrey, S. S., Rees, C. A., ... & Fluge, Ø. (2000). Molecular portraits of human breast tumours. nature, 406(6797), 747-752.

Plantade R., Hammou JC., Fighiera M.,. (2004). Sous-estimation du cancer du sein par les macrobiopsies stéréotaxiques 11-gauge assistés par le videSous-estimation du carcinome mammaire avec 11-gauge stéréotaxically guidé sous vide guidé biopsie assistée par vide. 85(16). 391-401.

Q

QABA, M. A. (2018). Traitement conservateur du cancer du sein Expérience du service de gynécologie obstétrique CHU Med VI.

R

Razali Sofiane, (2018), cancer de sein suivi d'une population sous chimiothérapie.

Riedinger, J. M. (2010). Intérêt des marqueurs tumoraux: quelle place pour l'ACE et le CA 15-3?. Médecine nucléaire, 34(1), 44-51.

Rousseau, C., Depetiteville, M. P., & Boisserie-Lacroix, M. (2018). Élastographie shear wave en sénologie: faux négatifs, faux positifs, comment optimiser l'examen?. Imagerie de la Femme, 28(4), 226-236.

Rowan., Chlebowski, R. T., & Anderson, G. L. (2012). Changing concepts: menopausal hormone therapy and breast cancer. Journal of the National Cancer Institute, 104(7), 517-527.

S

Saltel-Fulero, A., Donnadieu, A., Leman-Detours, S., & Cottu, P. (2016). Nouvelles options en hormonothérapie adjuvante des cancers du sein. Bulletin du Cancer, 103(1), 104-112.

Sandra Hubert., & Abastado, J. P. (2014). Les étapes précoces du processus métastatique. médecine/sciences, 30(4), 378-384.

Santaballa, A., Pinto, Á., Balanyà, R. P., Merino, N. R., Martín, I. R., Grau, S. S., ... & Bayo, J. (2020). SEOM clinical guideline for secondary prevention (2019). Clinical and Translational Oncology, 22(2), 187-192.

Sappey, P. C. (1885). Anatomie, physiologie, pathologie des vaisseaux lymphatiques considérés chez l'homme et les vertébrés. Paris A.

Sarradon-Eck, A., & Pellegrini, I. (2012). Le traitement adjuvant du cancer du sein par tamoxifène. *Sciences sociales et santé*, 30(1), 47-71.

Segarestan., E. (2005). La biopsie de cancer du sein.

SCHEEN, A., Beck, E., DE FLINES, J., & RORIVE, M. (2011). Obésité, insulino-résistance et diabète de type 2: facteurs de risque du cancer du sein. *Revue Médicale de Liège*, 66(5-6), 238-44.

Skaane P., Bandos AI., et al. (Avr 2019). Digital Mammography versus Digital Mammography plus Tomosynthesis in Breast Cancer Screening: The Oslo Tomosynthesis Screening Trial. 291(1):23-30.

Smith, I. E., & Dowsett, M. (2003). Aromatase inhibitors in breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 348(24), 2431-2442.

Soo Yeon Baek ., Ji Yeong Kwon., et al. Septembre (2019). Prediction of Late Breast Cancer-Specific Mortality in Recurrence-Free Breast Cancer Survivors Treated for Five Years with Tamoxifen. 22(3):387-398.

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.

Stines, J., & Troufléau, P. (2007). Place de l'imagerie dans le bilan d'extension et l'évaluation de la réponse thérapeutique des cancers du sein. 29^{èmes} journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire (SFSPM), Avignon, 14-16 Novembre 2007: cancer du sein avancé.

Stoian, D., Craina, M., Petra, I., Navolan, D., & Craciunescu, M. (2018). Elastographie en temps réel—impact de la réponse d'anélasticité. 61.

Suter T., Benyunes M., G Viale., et al. (2017). Adjuvant Pertuzumab et Trastuzumab dans le cancer du sein HER2-Positif précoce. 377:122-131.

T

Tabár, L., Vitak, B., & Chen, T. H. (2012). Quelle est l'efficacité d'un dépistage du cancer du sein à long terme (29 ans)? *Minerva*, 11(3), 30-31.

Taourel, P., Pages, E., Thomassin-Naggara, I., Verheyden, C., & Millet, I. (2018). Tomosynthèse et dépistage du cancer du sein. *Imagerie de la Femme*, 28(1), 19-28.

Taourel S., Merigeaud, Aubert E., Millet, I ., Doyon, F., C lacroix, J., ... & Pujol, J. (2009). Tomosynthèse: luxe ou nécessité. *Journal de radiologie*, 90(12), 1813-1821.

Thill M., Kurylcio A., welter, R., Van Haasteren, V., Grosse, B., Berclaz, G.,...& Hauser, N. (2014). Response to the Barranger E, lhari T, response to the article by Thill et al."The Central-European SentiMag study: sentinel lymph node biopsy with superparamagnetic iron oxide (SPIO) vs. radioisotope". *The breast* 2014, 23(2):175-9. *The Breast*, 23(5), 692.

Tranbaloc.(2006). Tumeurs bénignes et mastopathies complexes : Point de vue du pathologiste.28° journées de la société française de sénologie et de pathologie mammaire, Lille, FRA, 2006-11-08 : Cancers du sein localisés : les nouvelles pratiques (Lille, 8-10 novembre 2006)/ Early breast cancer : New practices.

Traoré Sounlé Théophane . (2008).Cancer du sein au Mali : Anatomie clinique et suivi (Doctoral disseration, thèse médecine] :FMPOS.UB).

Tse GM., Tan PH., Moriya T., Jan (2009). Role of immunohistochemistry in the differential diagnosis of breast lesions. *Journal of Clinical Pathology*, 62(5), 407-413.

U

Untch M., Konecny GE., Paepke S.,et al. (2014). Current and future role of neoadjuvant therapy for breast cancer. *The breast*, 23(5), 526-537.

V

Valeria Viassolo, Aurélie Ayme , Pierre O, Chappuis. (2016). Cancer du sein : risque génétique. *Imagerie de la femme. Science dirct*,26(2),95-104.

Villet Brettes JP, Mathelin C, Gairard B, Bellocq JP (Eds) : Cancer du sein. Masson, pp.164-74.

Vincent-Salomon, A., Macgrogan, G., Charaffe-Jauffret, E., Jacquemier, J., & Arnould, L. (2010). Identification of basal-like carcinomas in clinical practice:" triple zero/BRCA1-like" carcinomas. *Bulletin du cancer*, 97(3), 357.

Von Minckwitz., et al. (2017) Von Minckwitz G., Procter M., De Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Juil 2017. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*,377(2), 122-131.

Abstract:

Breast cancer is the most common cancer in women in industrialized countries. Besides the age and family history of the disease, hormones are a major risk factor. Two autosomal dominant predisposing genes, BRCA1 and BRCA2 confer a high risk in breast cancer have recently been identified. Indeed, at the cellular level, they result from the accumulation of mutations and deregulation of the expression of certain genes involved in processes essential to carcinogenesis: control of proliferation and differentiation, acquisition of cellular immortality and a metastatic potential, property of invasion of neighboring tissue and escape to immune creation.

Therapeutic approaches to breast cancer have evolved considerably in recent years. Currently, the choice of treatment depends on several factors such as the characteristics of the tumor, but also the age of the patient and her general condition, in other words the treatment is adapted to each woman taken individually.

Diagnostics have also evolved over the past decades to meet the need to detect smaller and smaller cancers in order to improve the prognosis and survival of women with breast cancer. The diagnosis will then be based on the results of the following techniques: clinical examination (history, inspection and palpation), mammography, ultrasound, fine needle puncture or biopsy (micro biopsy and / or surgical biopsy). In the absence of effective methods of primary prevention, the only preventive measure available today is screening; several techniques are proposed: clinical self-examination and mammography, tomosynthesis and elasto-graphy.

Keywords: Breast cancer; Mammary gland ; Hormones; Mutations; BRCA1 and BRCA2 genes.

ملخص

سرطان الثدي هو أكثر أنواع السرطانات شيوعاً بين النساء في الدول الصناعية. إلى جانب العمر والتاريخ العائلي للمرض ، تعد الهرمونات عامل خطر رئيسي. تم مؤخراً تحديد جينين مؤهلين وراثياً سائداً ، BRCA1 وBRCA2 ، يشكلان خطراً كبيراً للإصابة بسرطان الثدي. في الواقع ، على المستوى الخلوي ، ينتج عن تراكم الطفرات وإلغاء تنظيم التعبير عن جينات معينة تشارك في العمليات الأساسية للسرطان: التحكم في الانتشار والتمايز ، واكتساب الخلود الخلوي وإمكانات النفاذ ، خاصة غزو الأنسجة المجاورة والهروب إلى خلق المناعة. تطورت الأساليب العلاجية لسرطان الثدي بشكل كبير في السنوات الأخيرة. في الوقت الحالي ، يعتمد اختيار العلاج على عدة عوامل مثل خصائص الورم ، ولكن أيضاً يعتمد على عمر المريضة وحالتها العامة ، أي أن العلاج يتناسب مع كل امرأة يتم تناولها على حدة. تطورت وسائل التشخيص أيضاً على مدار العقود الماضية لتلبية الحاجة إلى اكتشاف السرطانات الأصغر والأصغر من أجل تحسين تشخيص وبقاء النساء المصابات بسرطان الثدي. سيعتمد التشخيص بعد ذلك على نتائج التقنيات التالية: الفحص السريري (التاريخ ، الفحص والجس) ، التصوير الشعاعي للثدي ، الموجات فوق الصوتية ، ثقب الإبرة الدقيقة أو الخزعة (الخزعة الدقيقة و / أو الخزعة الجراحية). في غياب طرق فعالة للوقاية الأولية ، فإن التدبير الوقائي الوحيد المتاح اليوم هو الفحص ؛ تم اقتراح العديد من التقنيات: الفحص الذاتي السريري والتصوير الشعاعي للثدي والتركيب المقطعي والمطاط الصناعي.

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي؛ الغدة الثديية؛ الهرمونات. الطفرات جينات BRCA1 وBRCA2 .