



Année 2017/2018

THESE
Pour l'obtention du titre de
DOCTEUR EN SCIENCES MEDICALES

**Contribution de l'immunohistochimie
et de la biologie moléculaire au
diagnostic anatomo-pathologique des
cancers du sein**

Soutenu le 17 décembre 2018

Dr. BAB HAMED (Ep. YELLES CHAUCHE) Selma Nabila
Maitre Assistante en Anatomie Pathologique

Jury

Président

Pr. Abdennacer TOU.....Faculté de médecine de Sidi Bel Abbas

Membres

Pr.Zine Charaf AMIR.....Faculté de médecine d'Alger

Pr Faiza BEREKSI REGUIG.....Faculté de médecine de Sidi Bel Abbas

Pr.Kaouel MEGUENNI.....Faculté de médecine de Tlemcen

Pr.Miloud MEDJAMIA.....Faculté de médecine d'Oran

Pr.Hachani KHADRAOUI.....Faculté de médecine de Batna

Directeur de thèse

Pr.Malika DIB.KALAJI.....Faculté de médecine de Tlemcen

Sommaire

Remerciements.....	1
Dédicaces.....	2
Liste des abréviations.....	3
Liste des figures	5
Liste des tableaux.....	7
Liste des photos.....	8
I. Introduction.....	11
II. Objectifs	13
III. Données de la littérature.....	15
III.1 Généralités et rappels (glande mammaire normale).....	15
II.1.1 Embryologie	15
II.2.2 Anatomie	15
II.2.2.1 Description.....	15
II.2.2.2 Vascularisation artérielle	16
II.2.2.3 Vascularisation veineuse	16
II.2.2.4 Réseau lymphatique.....	16
II.2.2.5 Innervation.....	17
II.2.3 Histologie	18
II.2.3.1 Structure générale	18
II.2.3.2 l'aréole et le mamelon	19
II.2.3.3 lobes et lobules	19
II.2.3.4 canaux galactophores.....	20
II.2.3.5 Caractéristiques immunohistochimiques.....	21
II.2.4 Développement.....	22
II.2.5 Nomenclature des quadrants	23
III.2 Carcinogénèse mammaire (histoire naturelle du cancer du sein).....	24
III.2.1 Histoire naturelle de la tumeur.....	24
III.2.1.1 Les facteurs biologiques et moléculaires.....	24
III.2.1.1.1 Les facteurs de croissance	24
III.2.1.1.2 Les oncogènes cellulaires	25
III.2.1.1.3 Les gènes suppresseurs de cancer.....	25
III.3 Données épidémiologiques.....	26
III.3.1 Epidémiologie descriptive.....	26

III.3.1.1 Incidence	26
III.3.1.1.1 Dans le monde	26
III.3.1.1.2 En Algérie.....	28
III.3.1.1.3 Dans la wilaya de Tlemcen.....	29
III.3.1.2 Mortalité	29
III.3.1.2.1.Dans le monde	29
III.3.1.2.2 En algérie	30
III.3.2 Epidémiologie analytique	30
III.3.2.1 Facteurs de risque hormonaux.....	30
III.3.2.1.1. Facteurs hormonaux endogènes.....	30
III.3.2.1.2 Facteurs hormonaux exogènes.....	30
III.3.2.2. Facteurs liés à la reproduction.....	31
III.3.2.3 Facteurs environnementaux, démographiques et sanitaires	31
III.3.2.4 Facteurs liés aux habitudes de vie et nutrition	33
III.3.2.5 Facteurs de risque génétiques.....	33
III.4 Moyens diagnostiques	35
III.4.1 Introduction.....	35
III.4.2 Diagnostic clinique	35
III.4.2.1 l'interrogatoire.....	35
III.4.2.2 les circonstances de découverte.....	35
III.4.2.3 l'examen clinique	35
III.4.2.3.1 l'inspection	35
III.4.2.3.2 la palpation	35
III.4.3 Diagnostic radiologique	36
III.4.3.1 Mammographie	36
III.4.3.2 Echographie.....	37
III.4.4 Types de prélèvements.....	38
III.4.4.1 Cytologie (fine needle aspiration biopsy)	38
III.4.4.2 Microbiopsie (core biopsy)	38
III.4.4.3 Macrobiopsie (large core vacuum asisted biopsy ou dispositif de biopsie assistée par aspiration).....	39
III.5 Etude anatomo pathologique	39
III.5.1 Etude macroscopique	39
III.5.1.1 Examen extemporané	39
III.5.1.2 Prélèvements biopsiques (micro-biopsie ou macro-biopsie).....	40
III.5.1.3 Pièce de pyramidectomie	40
III.5.1.4 Exérèse de lésions infracliniques (microcalcifications)	40

III.5.1.5	Tumorectomie pour lésion palpable	40
III.5.1.6	Pièce de mastectomie	40
III.5.1.7	Le curage axillaire	41
III.5.1.8	Ganglion sentinelle.....	41
III.5.2	Etude histopathologique.....	43
III.5.2.1	Néoplasies mammaires in situ.....	43
III.5.2.1.1	Le carcinome canalaire in situ	43
III.5.2.1.2	Le carcinome lobulaire in situ	43
III.5.2.2	Carcinomes infiltrants selon la classification de l’OMS 2012 (Annexe 2)....	43
III.5.2.2.1	Carcinome canalaire infiltrant sans autre indication (CCI-SAI)/ carcinome canalaire infiltrant de type non spécifique (CCI-TNS)	43
III.5.2.2.2	Carcinome lobulaire infiltrant (CLI)	44
III.5.2.2.3	Carcinomes dits « de bon pronostic ».....	45
III.5.2.2.4	Carcinomes rares	47
III.5.2.2.5	Autres carcinomes rares.....	50
III.5.2.2.6	Association de types histologiques.....	50
III.6	Facteurs pronostiques	51
III.6.1	Introduction.....	51
III.6.2	Les facteurs pronostiques cliniques	51
III.6.2.1	L’âge.....	51
III.6.2.2	La grossesse.....	51
III.6.2.3	Le stade TNM.....	51
III.6.3	Les facteurs pronostiques histologiques	51
III.6.3.1	L’envahissement des ganglions axillaires	51
III.6.3.2	La taille tumorale	52
III.6.3.3	Le type histologique	52
III.6.3.4	Le grade histologique	52
III.6.3.5	L’activité mitotique	53
III.6.3.6	Les emboles vasculaires péri tumoraux	53
III.6.3.7	La composante intra canalaire associée.....	53
III.6.3.8	Autres facteurs histologiques	53
III.6.4	Les facteurs biologiques et moléculaires	54
III.6.4.1	Les récepteurs hormonaux (RH)	54
III.6.4.1.1	Récepteur à l’œstrogène (RE).....	55
III.6.4.1.2	Récepteur à la progestérone (RP)	55
III.6.4.2	L’oncogène HER2 (HER2-neu ou c-erb2 ou neu)	55
III.6.4.3	Ki 67	59

III.6.4.4	P53.....	60
III.6.4.5	Autres facteurs pronostic.....	61
III.6.4.5.1	les cyclines (cycline D1).....	61
III.6.4.5.2	BCL-2.....	62
III.6.4.5.3	Signatures multigéniques.....	62
III.7	Place de l'immunohistochimie dans le cancer du sein	64
III.8	Classification moléculaire	65
III.8.1	les tumeurs de phénotype luminal.....	66
III.8.1.1	Le groupe luminal A.....	66
III.8.1.1.1	Profil morphologique et immunohistochimique (IHC)	66
III.8.1.1.2	Profil génomique	66
III.8.1.1.3	Profil transcriptomique	66
III.8.1.2	le groupe luminal B	67
III.8.1.2.1	Profil morphologique et immunohistochimique (IHC)	67
III.8.1.2.2	Profil génétique.....	67
III.8.1.2.3	Profil transcriptomique	67
III.8.2	Le sous type HER2+	67
III.8.3	Le sous type triple négatifs/ basal-like.....	67
III.8.1.4.1	Caractéristiques morphologiques	68
III.8.1.4.2	Caractéristiques immunophénotypiques.....	68
III.9	Moyens thérapeutiques	69
III.9.1	La chirurgie	69
III.9.1.1	Chirurgie du sein	69
III.9.1.1.1	Chirurgie radicale : Mastectomie	69
III.9.1.1.2	Chirurgie conservatrice.....	69
III.9.1.2	Chirurgie du creux axillaire.....	70
III.9.2	Radiothérapie	70
III.9.3	Hormonothérapie	71
III.9.3.1	Le blocage de la fonction ovarienne	71
III.9.3.1.1	Les anti-oestrogènes	71
III.9.3.1.2	Les anti aromatasés.....	72
III.9.3.1.3	Les progestatifs.....	72
III.9.4	Chimiothérapie.....	72
III.9.4.1	Les agents cytotoxiques	72
III.9.4.1.1	Agents alkylants (cyclophosphamide).....	72
III.9.4.1.2	Agents intercalants (Anthracyclines).....	72
III.9.4.1.3	Agents antimétabolites (5-fluorouracile).....	73

III.9.4.1.4 Agents tubulo-affines (poisons du fuseau)	73
III.9.5 Les thérapies ciblées	73
III.9.5.1 Trastuzumab	73
III.9.5.2 Lapatinib.....	73
IV. Problématique	75
V. Matériel et méthodes.....	77
V.1 Matériel.....	77
V.2 Méthodes.....	77
V.2.1 Modalités de recrutement.....	77
V.2.2 Réalisation de la microbiopsie	78
V.2.3 Etude macroscopique	79
V.2.4 Etude immunohistochimique	80
V.2.4.1 Technique utilisée (Annexe 11, p163)	80
V.2.4.2 Règles d'interprétation	80
V.2.4.3 les témoins internes et externes	81
V.2.4.4 les seuils de positivité.....	81
V.2.5 Biologie moléculaire (hybridation in situ)	82
V.2.6 Classification moléculaire	82
V.2.7 Description des variables	82
V.2.7.1 Caractéristiques épidémiologiques.....	82
V.2.7.2 Caractéristiques anatomo-pathologiques.....	82
V.3 Plan d'analyse.....	83
VI. Résultats	85
VI.1 Caractéristiques épidémiologiques.....	85
VI.1.1 Répartition selon l'âge	85
VI.1.2 Répartition du cancer du sein selon la ville d'origine	86
VI.1.3 Répartition selon l'activité génitale	87
VI.1.3.1 Ménarchie.....	87
VI.1.3.2 Ménopause	87
VI.1.4 Répartition selon la parité	88
VI.1.5 Répartition selon la prise de contraception orale (CO).....	88
VI.1.6 Antécédents personnels de pathologie mammaire.....	89
VI.1.7 Antécédents familiaux de cancer mammaire	89
VI.2 Aspects radiologiques.....	90
VI.3 Caractéristiques anatomo- pathologiques.....	90
VI.3.1 Caractéristiques morphologiques.....	90
VI.3.1.1 Répartition selon le type de prélèvement	90

VI.3.1.2 Répartition selon la localisation	91
VI.3.1.3 Répartition par quadrants	91
VI.3.1.4 Cytologie antérieure	92
VI.3.1.5 Taille tumorale	92
VI.3.1.6 Type histologique.....	93
VI.3.1.7 Grade histopronostic (SBR)	94
VI.3.1.8 Pièces de mastectomie	96
VI.3.1.8.1 Emboles tumoraux.....	96
VI.3.1.8.2 Infiltration du mamelon.....	96
VI.3.1.8.3 Base de résection (BDR) sur pièces de mastectomies.....	97
VI.3.1.8.4 Statut ganglionnaire sur pièces de mastectomies	97
VI.3.2 Caractéristiques Immunohistochimiques.....	98
VI.3.2.1 Répartition selon les récepteurs hormonaux (RH).....	98
VI.3.2.2 Répartition de l'HER2	99
VI.3.2.3 Expression du Ki 67	100
VI.3.2.4 Autres anticorps utilisés	101
VI.3.3 Classification moléculaire.....	101
VI.4 Corrélations entre les différentes caractéristiques des patientes et le cancer du sein.	103
VI.4.1 Lien entre l'âge et la taille tumorale	103
VI.4.2 Lien entre l'âge et le grade tumoral (SBR).....	104
VI.4.3 Lien entre l'âge et le statut ganglionnaire pour les mastectomies	105
VI.4.4 Lien entre la taille tumorale et grade tumoral (SBR)	105
VI.4.5 Lien entre la taille tumorale et l'envahissement ganglionnaire (mastectomies).	106
VI.4.6 Lien entre la taille tumorale et les emboles péri tumoraux (mastectomies)	106
VI.4.7 Lien entre le grade SBR et les emboles péri tumoraux (mastectomies)	107
VI.4.8 Lien entre l'envahissement ganglionnaire et les emboles néoplasiques.....	107
VI.4.9 Expression des récepteurs hormonaux en fonction des paramètres clinicopathologiques	108
VI.4.9.1 Corrélation entre les récepteurs oestrogéniques et l'âge des patientes	108
VI.4.9.2 Corrélation entre les récepteurs hormonaux et l'âge des patientes	108
VI.4.9.3 Corrélation entre les récepteurs oestrogéniques et la taille de la tumeur	109
VI.4.9.4 Corrélation entre les récepteurs progestéroniques et la taille tumorale	109
VI.4.9.5 Corrélation entre les récepteurs hormonaux et la taille tumorale	110
VI.4.9.6 Corrélation entre les récepteurs hormonaux (RH) et le type histologique....	110
VI.4.9.7 Corrélation entre les récepteurs hormonaux (RO /RP) et le grade SBR.....	112
VI.4.9.8 Liens entre les récepteurs hormonaux et les emboles péri-tumoraux	113
VI.4.9.9 Lien entre les récepteurs hormonaux et l'envahissement ganglionnaire	114

VI.4.9.10 Lien entre les récepteurs hormonaux et l'index de prolifération (Ki67).....	114
VI.4.10 Expression de l'HER2 en fonction des paramètres clinico- pathologiques.....	116
VI.4.10.1 Statut HER2 et âge des patientes	116
VI.4.10.2 Statut HER2 et taille tumorale	117
VI.4.10.3 Statut HER2 et le type histologique	118
VI.4.10.4 Statut HER2 et grade SBR	119
VI.4.10.5 Lien entre le statut HER2 et l'envahissement ganglionnaire	119
VI.4.10.6 Lien entre le statut HER2 et les embolies vasculaires (mastectomies).....	120
VI.4.10.7 Lien entre le statut HER2 et les récepteurs hormonaux (RH).....	120
VI.4.10.8 Lien entre le statut HER2 et les récepteurs oestrogéniques	121
VI.4.10.9 Lien entre le statut HER2 et les récepteurs à la progestérone.....	121
VI.4.10.10 Lien entre le statut HER2 et l'indice de prolifération Ki67	122
VI.4.11 L'expression de Ki 67 en fonction des paramètres clinicopathologiques	124
VI.4.11.1 Corrélation entre l'index de prolifération (Ki 67) et l'âge.....	124
VI.4.11.2 Corrélation entre l'index de prolifération (Ki 67) et la taille tumorale.....	124
VI.4.11.3 Index de prolifération (Ki 67) et grade SBR.....	125
VI.4.11.4 Corrélations entre le Ki 67 et le statut ganglionnaire.....	126
VI.4.11.5 Corrélations entre le Ki 67 et les embolies vasculaires (mastectomies)	126
VII. Discussion.....	129
VIII. Conclusion.....	145
IX. Perspectives.....	146
X. Annexes	148
XI. Bibliographie	165
XII. Iconographie.....	191
Résumé	

Remerciements

Je remercie ALLAH le tout puissant qui m'a guidé et qui m'a donné la force et la volonté de réaliser ce travail.

Au terme de ce travail, il m'est très agréable d'exprimer mes très vifs remerciements à :

Madame le Professeur **M.Dib-Kalaidji** d'avoir accepté de diriger ce travail avec beaucoup de disponibilité.

Son expérience et ses conseils m'ont été d'une grande utilité. Je lui suis particulièrement reconnaissante pour la confiance qu'elle m'a accordée et la pertinence de ses remarques.

Monsieur le Professeur **A.Tou**, vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider le jury de ma thèse, hommage le plus respectueux.

- Madame le Professeur **Z.C. Amir** pour sa gentillesse, sa disponibilité et d'avoir accepté d'examiner ma thèse.

- Madame le professeur **F.Bereksi Reguig** vous nous faites un grand honneur d'accepter de juger notre travail.

- Monsieur le Professeur **K.Meguenni**, à qui je témoigne tout le respect pour avoir accepté de faire partie des membres du jury.

- Monsieur le professeur **M.Medjamia**, qui a accepté sans réserve aucune, d'évaluer cette thèse.

- Monsieur le professeur **H.Khadraoui**, d'avoir accepté de faire partie du jury.

Qu'ils reçoivent l'expression de mon profond respect.

Mes remerciements s'adressent à tous ceux qui m'ont accompagné tout au long de ce travail et qui ont aidé à son accomplissement :

Dr.Abderahman et Dr.Zekri pathologistes au sein du service d'anatomie pathologique (CHU Tlemcen) pour leur aide précieuse dans la réalisation des microbiopsies.

Dr Benchouk, pathologiste actif et toujours disponible.

Pr.Hennaoui, indispensable pour la réalisation de l'étude pratique.

M.Menazzou, pour la réalisation de la partie immunohistochimique, ainsi que tout le personnel médical et paramédical du service d'anatomie pathologique (CHU Tlemcen).

DEDICACES

Je dédie ce travail

A mes parents, surtout mon père qui n'a jamais cessé de m'encourager pour aller le plus loin possible.

A mon mari, toujours à mes côtés, pour son soutien permanent et sa compréhension.

A Mes enfants chéris qui ont eux aussi contribué à ce travail.

A mes sœurs et frères, pour leur soutien durant toutes ces années.

Je le dédie aussi à toute ma famille, et belle famille.

Ainsi qu'à mes amis et collègues, qu'ils trouvent ici toute ma reconnaissance.

Une pensée particulière pour mes grands-parents (Allah yerhamhom) surtout mon HBIBI, il serait tellement fier de moi.

Liste des abréviations

ACR : American College of Radiology

AFAQAP : Association Française d'Assurance Qualité en Anatomie et Cytologie Pathologiques

ADN : Acide désoxyribonucléique

ARN : Acide Ribonucléique

AJCC : American Joint Committee on Cancer

ASCO : American Society for Clinical Oncology

ATM : Ataxie télangiectasie

BRCA : Breast Cancer susceptibility gene

C.A.P : College of American Pathologists

CCI : Carcinome canalaire infiltrant

CCIS : Carcinome Canalaire In Situ

c-erbB-2 : Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene Homolog 2

C.G.H : Hybridation génomique Comparative

CISH : Chromogenic In Situ Hybridization

CK : Cytokératine

CLI : Carcinome lobulaire infiltrant

CLIS : Carcinome lobulaire in Situ

CO : Contraception orale

EGF : Epidermal Growth Factor

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

ESR : Estrogen Receptor Gene

F.D.A : Food and Drug Administration

FISH : Fluorescence In Situ Hybridization

GEFPICS : Groupe d'Etude des Facteurs Pronostiques Immunohistochimiques dans les Cancers du Sein

GATA3 : GATA binding protein 3

GS : Ganglion sentinelle

HER2 : Human Epidermal growth factor Receptor 2

HES : Hématoxyline-Eosine-Safran

IHC : Immunohistochimie

IRM : Imagerie par résonance magnétique

Ki-67 : Cell cycle related nuclear protein

MGG : Mac Grunwald Giemsa

MIB-1 : Mindbomb Homolog 1

NST : Non spécifique tumeur
OMS : Organisation mondiale de la santé
PAM : Plaque aréolo-mamelonnaire
P53 : Protéine 53
P63 : Protéine 63
Rb : Rétinoblastome
RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire
RH : Récepteurs Hormonaux
RE/RO : Récepteurs aux estrogènes
RP : Récepteur Progestatif
SAI : sans autre indications
SG : Signature Génomique
SBR : Scarff Bloom et Richardson
SISH : Silver In Situ Hybridization
TC : Tissu conjonctif
TDLU : Terminal Duct Lobular Unit
TDM : Tomodensitométrie
TN : Triple Négatifs
TNS : Type Non Spécifique
UICC : Union Internationale Contre le Cancer
WHO : World Health (OMS)

Liste des Figures

- FIGURE 1 : ANATOMIE DU SEIN
- FIGURE 2 : LES TROIS NIVEAUX DU CURAGE MAMMAIRE EXTERNE (ETAGES GANGLIONNAIRES DE BERG) ET LES GANGLIONS MAMMAIRES INTERNES
- FIGURE 3 : LES GANGLIONS LYMPHATIQUES MAMMAIRES
- FIGURE 4 : INNERVATION DU SEIN
- FIGURE 5 : UNITE TERMINALE DUCTO-LOBAIRE (UTDL)
- FIGURE 6 : HISTOLOGIE LOBE ET LOBULE MAMMAIRE
- FIGURE 7 : IMMUNOHISTOCHEMIE DU SEIN
- FIGURE 8 : STRUCTURE ET DEVELOPPEMENT DES LOBULES MAMMAIRES
- FIGURE 9 : DENOMINATION DES QUADRANTS DU SEIN
- FIGURE 10 : INCIDENCE ET MORTALITE DU CANCER DU SEIN DANS LE MONDE EN FONCTION DE L'AGE
- FIGURE 11 : INCIDENCE ET MORTALITE DES CANCERS FEMININS SELON L'AGE
- FIGURE 12 : MAMMOGRAPHIE
- FIGURE 13 : ECHOGRAPHIE MAMMAIRE
- FIGURE 14 : ETAPES DE PRISE EN CHARGE D'UNE PIECE DE MASTECTOMIE
- FIGURE 15 : INDICATEURS D'UNE SURPRODUCTION DE HER2
- FIGURE 16 : EFFET DES DROGUES CHEZ LES PATIENTES HER2 +
- FIGURE 17: MECANISME D'ACTION DE LA P53
- FIGURE 18 : MATERIEL UTILISE POUR MICROBIOPSIE
- FIGURE 19 : MICROBIOPSIE ECHOGUIDEE RAMENANT 3 CAROTTES TISSULAIRES
- FIGURE 20 : CAROTTES DE MICROBIOPSIE
- FIGURE 21 : REPARTITION DU CANCER DU SEIN SELON LA TRANCHE D'AGE
- FIGURE 22 : REPARTITION DES PATIENTES SELON LA VILLE D'ORIGINE
- FIGURE 23: REPARTITION DU CANCER DU SEIN SELON LA MENARCHIE
- FIGURE 24 : REPARTITION DES MALADES SELON L'ACTIVITE GENITALE (MENOPAUSE)
- FIGURE 25 : REPARTITION DES PATIENTES SELON LA PARITE
- FIGURE 26 : REPARTITION DES MALADES SELON LA PRISE DE CONTRACEPTION ORALE
- FIGURE 27 : ANTECEDENTS PERSONNELS DE PATHOLOGIE MAMMAIRE
- FIGURE 28 : ANTECEDENTS FAMILIAUX DE CANCER DU SEIN
- FIGURE 29 : ASPECTS RADIOLOGIQUES (ACR)
- FIGURE 30: REPARTITION SELON LE TYPE DE PRELEVEMENT
- FIGURE 31 : REPARTITION SELON LE SIEGE DE LA TUMEUR
- FIGURE 32: REPARTITION PAR QUADRANTS
- FIGURE 33 : REPARTITION SELON LES RESULTATS CYTOLOGIQUES
- FIGURE 34: TAILLE TUMORALE SELON TNM
- FIGURE 35: REPARTITION SELON LES TYPES HISTOLOGIQUES
- FIGURE 36: REPARTITION SELON LE GRADE SBR
- FIGURE 37: EMBOLES PERI TUMORAUX SUR MASTECTOMIES
- FIGURE 38: INFILTRATION DU MAMELON SUR MASTECTOMIES
- FIGURE 39:REPARTITION SELON LES RECEPTEURS HORMONAUX
- FIGURE 40: REPARTITION SELON LE STATUT HER2
- FIGURE 41: REPARTITION SELON LA CLASSIFICATION MOLECULAIRE
- FIGURE 42: TAILLE TUMORALE SELON LA TRANCHE D'AGE
- FIGURE 43: REPARTITION DU GRADE SBR SELON LA TRANCHE D'AGE

FIGURE 44: LIEN ENTRE LA TAILLE TUMORALE ET LE STATUT GANGLIONNAIRE (TNM)
FIGURE 45: LIEN ENTRE LA TAILLE TUMORALE ET LES EMBOLES PERI TUMORAUX
FIGURE 46: LIEN ENTRE LE GRADE TUMORAL SBR ET LES EMBOLES PERI TUMORAUX
FIGURE 47: LIEN ENTRE L'ENVAHISSEMENT GANGLIONNAIRE ET LES EMBOLES NEOPLASIQUES
FIGURE 48: LIEN ENTRE RECEPTEURS OESTROGENIQUES ET L'AGE
FIGURE 49: LIEN ENTRE LES RECEPTEURS HORMONAUX ET L'AGE
FIGURE 50: LIEN ENTRE LES RECEPTEURS OESTROGENIQUES ET LA TAILLE TUMORALE
FIGURE 51: LIEN ENTRE LA TAILLE TUMORALE ET LES RECEPTEURS A LA PROGESTERONE
FIGURE 52: CORRELATION ENTRE LA TAILLE TUMORALE ET LES RECEPTEURS HORMONAUX
FIGURE 53: EVOLUTION DE L'EXPRESSION DES RO SELON LE GRADE SBR
FIGURE 54: EVOLUTION DE L'EXPRESSION DE PR SELON LE GRADE SBR
FIGURE 55: LIEN ENTRE LES RECEPTEURS HORMONAUX ET LES EMBOLES VASCULAIRES
FIGURE 56: CORRELATION ENTRE LE STATUT HER2 ET L'AGE
FIGURE 57: LIEN ENTRE LA TAILLE TUMORALE ET LE STATUT HER2
FIGURE 58: LIEN ENTRE LE STATUT HER2 ET LE GRADE SBR
FIGURE 59: LIEN ENTRE L'INFILTRATION GANGLIONNAIRE ET LE STATUT HER2
FIGURE 60: LIEN ENTRE LE STATUT HER2 ET LES RECEPTEURS HORMONAUX
FIGURE 61: LIEN ENTRE LE STATUT HER2 ET Ki67
FIGURE 62: CORRELATION ENTRE Ki67 ET LE GRADE TUMORAL (SBR)

Liste des tableaux

TABLEAU 1 : LISTE DES ANTICORPS ET CLONES UTILISES

TABLEAU 2: ELEMENTS DU SCORE SBR

TABLEAU 3: REPARTITION SELON L'INFILTRATION OU PAS DE LA BASE DE RESECTION (BDR)

TABLEAU 4 :REPARTITION DES MALADES SELON LE STATUT GANGLIONNAIRE (MASTECTOMIES)

TABLEAU 5 :RESULTAT DE L'HYBRIDATION IN SITU (FISH)

TABLEAU 6: REPARTITION SELON L'EXPRESSION DU Ki67

TABLEAU 7 :REPARTITION SELON LA CLASSIFICATION MOLECULAIRE DES CARCINOMES CANALAIRES INFILTRANTS(

TABLEAU 8: LIEN ENTRE L'AGE ET LA TAILLE TUMORALE

TABLEAU 9 : LIEN ENTRE L'AGE ET LE GRADE SBR

TABLEAU 10 :LIEN ENTRE L'AGE ET LE STATUT GANGLIONNAIRE (MASTECTOMIES)

TABLEAU 11: LIEN ENTRE LA TAILLE TUMORALE ET LE GRADE SBR

TABLEAU 12: CORRELATION ENTRE LES RECEPTEURS HORMONAUX ET LES TYPES HISTOLOGIQUES

TABLEAU 13: LIEN ENTRE LES RECEPTEURS HORMONAUX ET L'ENVAHISSEMENT GANGLIONNAIRE

TABLEAU 14 : LIEN ENTRE LES RECEPTEURS HORMONAUX ET LE Ki67

TABLEAU 15 : EXPRESSION DES RECEPTEURS HORMONAUX EN FONCTION DES PARAMETRES CLINIQUES ET ANATOMOPATHOLOGIQUES

TABLEAU 16 : CORRELATION ENTRE HER2 ET LES TYPES HISTOLOGIQUES

TABLEAU 17 : LIEN ENTRE LE STATUT HER2 ET LES EMBOLES VASCULAIRES

TABLEAU 18 : LIEN ENTRE LE STATUT HER2 ET LES RECEPTEURS OESTROGENIQUES

TABLEAU 19 : LIEN ENTRE LE STATUT HER2 ET LES RECEPTEURS A LA PROGESTERONE

TABLEAU 20 : EXPRESSION DE HER2 EN FONCTION DES PARAMETRES CLINIQUES ET ANATOMOPATHOLOGIQUES

TABLEAU 21 : CORRELATION ENTRE L'INDEX DE PROLIFERATION (Ki 67) ET L'AGE

TABLEAU 22 : CORRELATION ENTRE L'INDEX DE PROLIFERATION (Ki 67) ET LA TAILLE TUMORALE

TABLEAU 23 : LIEN ENTRE Ki67 ET LE STATUT GANGLIONNAIRE

TABLEAU 24 : CORRELATION ENTRE L'INDEX DE PROLIFERATION (Ki 67) ET LES EMBOLES VASCULAIRES

TABLEAU 25 : EXPRESSION DU Ki67 EN FONCTION DES PARAMETRES CLINIQUES ET ANATOMOPATHOLOGIQUES

TABLEAU 26 : REPARTITION DES DIFFERENTS SOUS TYPES MOLECULAIRES SELON DIFFERENTES ETUDES

Liste des photos

PHOTO 1: ASPECT RADIOLOGIQUE MALIN ACR 5.....	191
PHOTO 2:TUMEUR ET MICROCALCIFICATIONS ACR 5	191
PHOTO 3: MASTITE CARCINOMATEUSE / CANCER DU SEIN LOCALEMENT AVANCE.....	192
PHOTO 4: CANCER DU SEIN BILATERAL SYNCHRONE	192
PHOTO 5: CYTOLOGIE MAMMAIRE MALIGNE : RICHESSE CELLULAIRE. AMAS PLURIDIMENSIONNELS DE CELLULES CARCINOMATEUSES (COLORATION MGGx20).....	193
PHOTO 6: CYTOLOGIE MAMMAIRE MALIGNE. CELLULES EPITHELIALES PEU COHESIVES PRESENTANT DES ATYPIES CYTO NUCLEAIRES MARQUEES (MGGx40).	193
PHOTO 7: MASTECTOMIE GAUCHE AVEC CURAGE GANGLIONNAIRE (PATEY).	194
PHOTO 8: PIECE DE MASTECTOMIE GAUCHE AVEC CURAGE GANGLIONNAIRE (PATEY). MASSE SUPERFICIELLE DU QSI AVEC RETRACTION DU MAMELON.	194
PHOTO 9: ENCRAGE ET COUPES SERIEES DE LA PIECE DE MASTECTOMIE.	195
PHOTO 10: MASTECTOMIE : TRANCHE DE SECTION ,ENCRAGE DE LA BDR,	195
PHOTO 11: MASTECTOMIE : TRANCHE DE SECTION : TUMEUR BLANCHATRE D'ASPECTSTELLAIRE.....	196
PHOTO 12: CAROTTE DE MICROBIOPSIE ; CARCINOME CANALAIRE INFILTRANT (NST)	197
PHOTO 13: CARCINOME CANALAIRE INFILTRANT (NST) GRADE I SBR (HEX20).	197
PHOTO 14: CARCINOME CANALAIRE INFILTRANT (NST) GRADE II SBR (HEX40).	198
PHOTO 15: CARCINOME CANALAIRE INFILTRANT(NST) GRADE III SBR (HEX20).	198
PHOTO 16: CARCINOME CANALAIRE INFILTRANT(NST) AVEC COMPOSANTE IN SITU D'ASPECT CRIBRIFORME (HEX20).....	199
PHOTO 17: CARCINOME CANALAIRE INFILTRANT(NST) AVEC COMPOSANTE IN SITU DE TYPE COMEDOCARCINOME (HEX10)	199
PHOTO 18: CARCINOME LOBULAIRE INFILTRANT (CLI) CLASSIQUE (CELLULES EN FILES INDIENNES) (HEX20).FEMME DE 40ANS	200
PHOTO 19 : CARCINOME LOBULAIRE INFILTRANT, CELLULES NON COHESIVES (HEX40).	200
PHOTO 20: CARCINOME LOBULAIRE INFILTRANT PLEOMORPHE AVEC CELLULES APOCRINES (HEX40).	201
PHOTO 21 : CARCINOME LOBULAIRE INFILTRANT AVEC CELLULES EN "BAGUE A CHATON" (HEX40).	201
PHOTO 22 : CARCINOME COLLOÏDE MUQUEUX SUR MICROBIOPSIE (HEX10).	202
PHOTO 23: CARCINOME COLLOÏDE MUQUEUX SUR PIECE DE MASTECTOMIE (HEX20).....	202
PHOTO 24: CARCINOME NEURO ENDOCRINE (HEX10).	203
PHOTO 25: CARCINOME NEURO ENDOCRINE (HEX20).	203
PHOTO 26: CARCINOME METAPLASIQUE AVEC COMPOSANTE EPIDERMOÏDE (HEX20).	204
PHOTO 27 : CARCINOME METAPLASIQUE AVEC COMPOSANTE EPIDERMOÏDE (HEX40).....	204
PHOTO 28: CARCINOME MICROPAPILLAIRE, FORMATIONS TUBULAIRES AVEC POLARITE INVERSEE (HEX20. ...	205
PHOTO 29: CARCINOME MEDULLAIRE, ASPECT SYNCITAL AVEC STROMA LYMPHOÏDE (HEX20).	205
PHOTO 30: EMBOLES VASCULAIRES PERI TUMORAUX (HEX40)..	206
PHOTO 31: EMBOLES VASCULAIRES IMMUNOHISTOCHEMIE E-CADHERINE (GX40).....	206
PHOTO 32 : MALADIE DE PAGET DU MAMELON (HEX40).	207
PHOTO 33 : INFILTRATION DU MAMELON (HEX20).	207
PHOTO 34: METASTASE GANGLIONNAIRE D'UN CARCINOME CANALAIRE INFILTRANT (NST) (HEX20).....	208
PHOTO 35 : METASTASE GANGLIONNAIRE D'UN CARCINOME CANALAIRE INFILTRANT (NST) (HEX20).....	208
PHOTO 36 :IMMUNOMARQUAGE A L'AIDE DE L'ANTICORPS ANTI-RO, MARQUAGE FORT DIFFUS,.....	209
PHOTO 37 : IMMUNOMARQUAGE A L'AIDE DE L'ANTICORPS ANTI-RO, MARQUAGE MODERE DIFFUS,	209
PHOTO 38 : IMMUNOMARQUAGE A L'AIDE DE L'ANTICORPS ANTI-RP, MARQUAGE FORT DIFFUS,.....	209

PHOTO 39 : IMMUNOMARQUAGE A L'AIDE DE L'ANTICORPS ANTI-RP, MARQUAGE MODERE AVEC FAIBLE POURCENTAGE, SCORE ALLRED 4 (GX10).	209
PHOTO 40 : IMMUNOMARQUAGE A L'AIDE DE L'ANTICORPS ANTI-HER2 SCORE0 (GX10),	209
PHOTO 41 : IMMUNOMARQUAGE A L'AIDE DE L'ANTICORPS ANTI-HER2 SCORE 1+ (GX40)	209
PHOTO 42 : IMMUNOMARQUAGE A L'AIDE DE L'ANTICORPS ANTI-HER2 SCORE 2+ (GX40)	209
PHOTO 43 : IMMUNOMARQUAGE A L'AIDE DE L'ANTICORPS ANTI-HER2 SCORE 3+ (GX20)	209
PHOTO 44 HYBRIDATION IN-SITU FLUORESCENTE (FISH). AMPLIFICATION DU GENE HER2 (SPOTS ROUGES).	209
PHOTO 45 : IMMUNOMARQUAGE A L'AIDE DE L'ANTICORPS ANTI-KI67,POURCENTAGE FAIBLE (GX10).....	209
PHOTO 46 : IMMUNOMARQUAGE A L'AIDE DE L'ANTICORPS ANTI-KI67, MARQUAGE NUCLEAIRE INTENSE, POURCENTAGE FORT (GX40).	209
PHOTO 47 :IMMUNOMARQUAGE A L'E-CADHERINE (GX20).CARCINOME INFILTRANT NST SIMULANT UN CARCINOME LOBULAIRE INFILTRANT	209
PHOTO 48 :IMMUNOMARQUAGE A L'AIDE DE L'ANTICORPS ANTI-P63 (GX40) .COMPOSANTE IN SITU D'ASPECT CRIBRIFORME.	209
PHOTO 49 :IMMUNOMARQUAGE A L'AIDE DE L'ANTICORPS ANTI-AML (GX40).	209
PHOTO 50 :IMMUNOMARQUAGE A L'AIDE DE LA SYNAPTOPHYSINE (GX40)...	209

Introduction

I. Introduction

Le cancer du sein constitue l'affection tumorale maligne la plus fréquemment rencontrée chez la femme et la plus meurtrière. Le cancer du sein constitue un problème majeur de santé publique à la fois dans les pays industrialisés et dans les pays en voie de développement où son incidence ne cesse d'augmenter d'année en année (1,2,3).

En Algérie ce cancer occupe la première place et représente 50% des cancers gynécologiques (4,5,6). La progression de l'incidence de ce cancer prend des proportions préoccupantes.

Selon les dernières données mondiales (Globocan 2018), il y a 2,1 millions de nouveaux cas en 2018 soit 11,6% de tous les cancers (7).

Le cancer du sein affecte de manière relativement importante la femme jeune. L'âge médian est à 47 ans selon les données du registre d'Alger de 2012 (8). Cette caractéristique épidémiologique constitue une différence fondamentale avec le cancer du sein en occident où il survient vers 60 ans. Son histoire naturelle est la plus étudiée au monde et il en est ressorti une indication de dépistage qui a permis dans les pays développés de faire régresser le taux de mortalité, ceci étant aussi associé à l'amélioration des traitements proposés.

Son diagnostic repose toujours sur le trépied histo-radio-clinique et sa prise en charge doit absolument être multidisciplinaire.

Concernant la thérapeutique, le choix du traitement adjuvant, après l'exérèse d'un cancer du sein, repose sur un ensemble de critères pronostiques (âge, taille tumorale, envahissement ganglionnaire, grade histopronostic de Scarff Bloom Richardson (9), invasion vasculaire péri tumorale) et prédictifs (expression des récepteurs hormonaux(RH) et statut HER2)(10).

Lors de la conférence de Saint Gallen de 2007(11), il a été retenu que la biologie des cellules tumorales joue un rôle primordial, et, hormis l'âge, tous les critères observés dans le consensus sont fournis par l'analyse du tissu tumoral. La place du pathologiste est donc au centre de la décision thérapeutique (12).

L'immunohistochimie a apporté un confort appréciable aussi bien pour confirmer le diagnostic de malignité que pour l'évaluation de l'expression des récepteurs à l'œstrogène et à la progestérone et de l'HER2, indispensable pour la prise en charge des patientes porteuses d'un cancer du sein vu qu'elle donne une information d'ordre pronostique et thérapeutique (13).

Le cancer du sein est une maladie très hétérogène qui rend compte d'un grand nombre d'entités biologiques associées à des caractéristiques pathologiques spécifiques et un comportement clinique différent (14, 15).

Notre travail, réalisé au service d'anatomie pathologique (CHU Tlemcen) a intéressé l'apport de la technique d'immunohistochimie dans le diagnostic du cancer du sein et dans la détection des récepteurs hormonaux (RE, RP) et de l'HER2 protéine surexprimée dans certains cancer du sein et dont les cas équivoques nécessitent parfois le recours à la biologie moléculaire, l'hybridation in situ (HIS). Ces 2 techniques sont les plus utilisées, principalement à cause de leur facilité de mise en œuvre dans les laboratoires de pathologie, mais aussi parce que ce sont des techniques morphologiques offrant la possibilité de cibler précisément les cellules tumorales.

Objectifs

II. Objectifs

L'objectif principal

Notre objectif principal est d'évaluer, par immunohistochimie, l'expression des récepteurs hormonaux (RE, RP) et le statut HER2, qui dans les cas équivoques nécessite le recours à la biologie moléculaire.

Les objectifs secondaires

- Déterminer le profil anatomo-pathologique des carcinomes mammaires.
- Mettre en évidence les corrélations pouvant exister entre les récepteurs hormonaux, l'HER2 et d'autres facteurs pronostiques clinicopathologiques (âge, taille de la tumeur, type histologique, grade histologique, les embolies néoplasiques, l'infiltration ganglionnaire, le Ki67).
- Evaluer la sensibilité et la fiabilité des techniques spéciales, immunohistochimique et de biologie moléculaire (hybridation in situ).
- Proposer les recommandations de dépistage.

Données de la littérature

III. Données de la littérature

III.1 Généralités et rappels (glande mammaire normale)

II.1.1 Embryologie

Les glandes mammaires dérivent des crêtes mammaires qui apparaissent vers la 6^{ème} semaine de vie intra-utérine. A la 8^{ème} semaine, il ne persiste qu'un petit épaissement : le bourgeon mammaire. Les cordons cellulaires s'enfoncent dans le mésenchyme et donnent naissance aux bourgeons primaires puis secondaires. Ces formations vont se canaliser vers le 8^{ème} mois. Le tissu conjonctif fibreux et la graisse de la glande mammaire se développent à partir du mésenchyme (16).

II.2.2 Anatomie

Le sein est un organe pair et globuleux situé en avant et en haut du thorax. Il contient la glande mammaire (qui se développe au moment de la puberté) noyée dans du tissu graisseux. Le sein est constitué d'un mamelon, entouré d'une aréole et de peau péri-aréolaire.

II.2.2.1 Description

Un sein normal pèse entre 250 et 400mg avec un diamètre de 10-12 cm et une épaisseur de 05-08cm. Situé entre la 2^{ème} et la 6^{ème} arcade costale (17, 18). Anatomiquement, les seins sont constitués de tissu graisseux contenant les glandes mammaires proprement dites. Ils reposent sur une couche musculaire, le muscle pectoral, recouvrant lui-même le thorax.

L'aréole : Les seins présentent, dans les deux sexes, une zone pigmentée en leur centre, de coloration marron foncée et de forme circulaire située autour du mamelon, appelée l'aréole. Chez la femme, cette zone contient de petits orifices qui correspondent aux canaux excréteurs d'une vingtaine de lobes constitués de glandes destinées à fabriquer le lait. Ces canaux excréteurs (canaux galactophores) débouchent au niveau du mamelon. Le mamelon est la saillie, l'éminence en forme de cône qui constitue la pointe du sein de la femme ou de l'homme. Les tubercules de Montgomery sont des petits grains disséminés à la surface de l'aréole. Ils deviennent saillants vers la huitième semaine de grossesse (19).

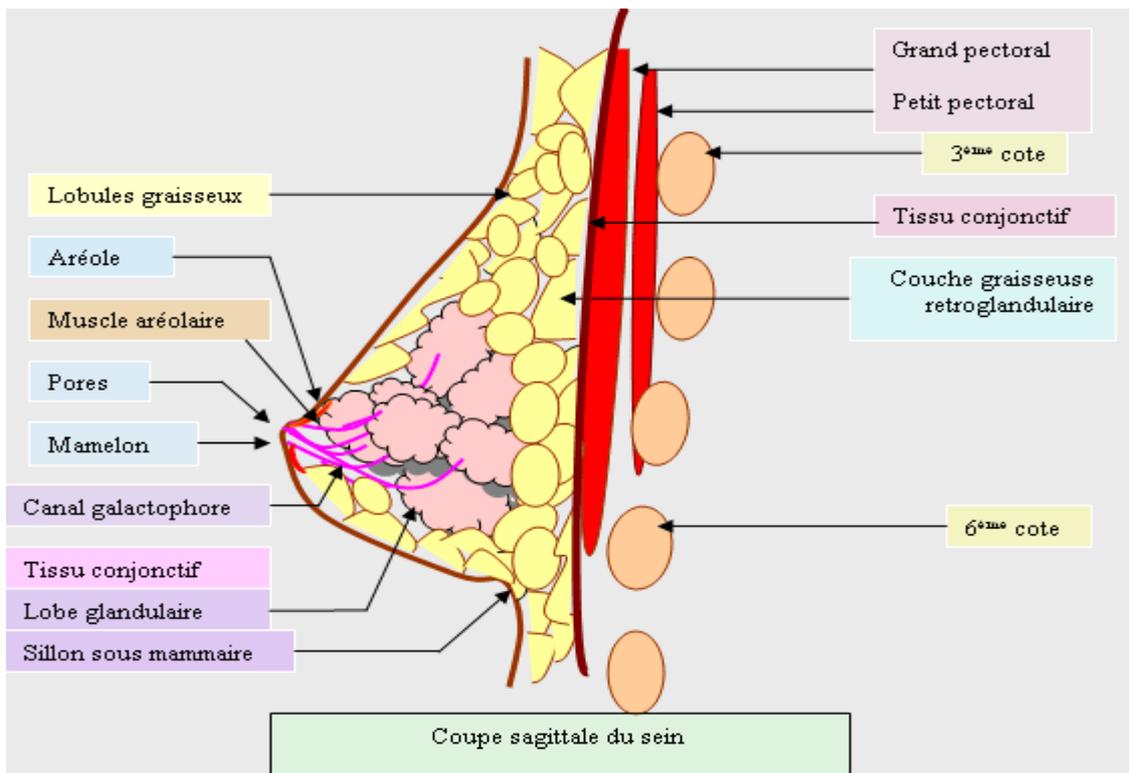


Figure 1 : Anatomie du sein(20)

II.2.2.2 Vascolarisation artérielle

Elle est assurée par les deux branches de l'artère thoracique (interne et latérale) ainsi que par les artères intercostales ventrale et dorsale (18).

II.2.2.3 Vascolarisation veineuse

Le drainage veineux est fait par la veine cave supérieure, le canal thoracique, la veine thoracique interne, la veine thoracique latérale, et la veine axillaire (16, 17).

II.2.2.4 Réseau lymphatique

Le drainage lymphatique est constitué :

- D'un riche réseau cutané dans la couche profonde du derme ;
- D'un réseau glandulaire profond associé aux lobes ;
- D'un réseau péri-aréolaire (cercle de Sappey), sur lequel repose l'anastomose entre les deux premiers réseaux.
- Du cercle péri-aréolaire partent 4 canaux collecteurs qui se dirigent vers l'aisselle, principalement vers le groupe ganglionnaire thoracique latéral. Les ganglions lymphatiques du sein convergent donc vers 2 groupes essentiels : les ganglions axillaires et les ganglions para sternaux (21).

Les 3 étages ganglionnaires classiques de Berg le niveau I en dessous du muscle pectoral, le niveau II en arrière, le niveau III au-dessus du tendon du petit pectoral ; gardent toute leur valeur pour le chirurgien. Les ganglions axillaires et para sternaux se jettent dans les ganglions de second niveau supra claviculaires. L'espace inter pectoral entre les muscles grand pectoral et petit pectoral est le siège des ganglions de Rotter (22) (Figures 2, 3).

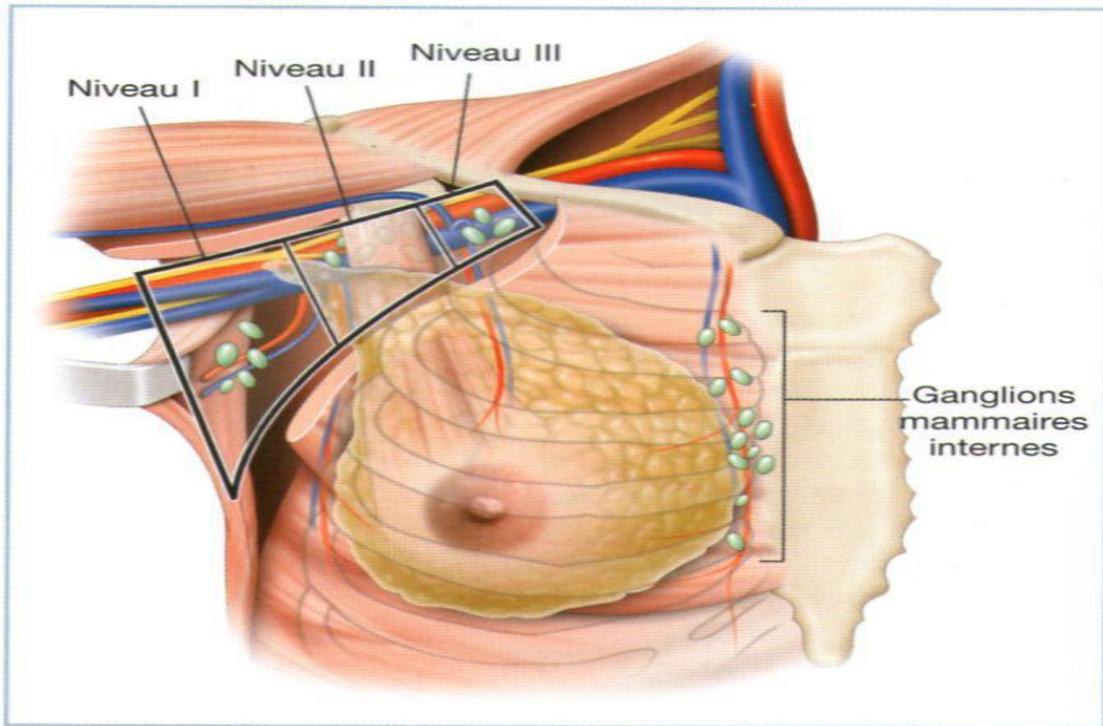


Figure 2 : Les trois niveaux du curage mammaire externe (étages ganglionnaires de Berg) et les ganglions mammaires internes (23)

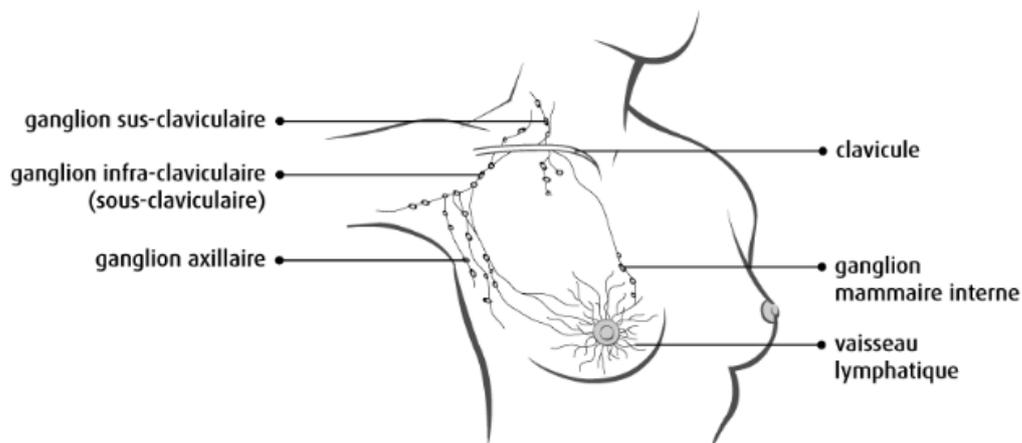


Figure 3 : les ganglions lymphatiques mammaires (23)

II.2.2.5 Innervation

Le sein possède une innervation somatique et une innervation végétative. C'est un organe érectile par son mamelon et fait partie des caractères secondaires sexuels de la femme.

L'innervation somatique est assurée par les 3^{ème}, 4^{ème}, et 5^{ème} nerfs intercostaux, et, pour l'aréole, par le plexus nerveux intradermique qui comprend le corpuscule du tact (corpuscule de Meissner) ainsi que le ménisque du tact (corpuscule de Merkel).

L'innervation sensitive est assurée par les neurofibres afférentes (pour l'influx nociceptif) et par les neurofibres viscéro-motrices et sécrétoires (18) (Figure 4)

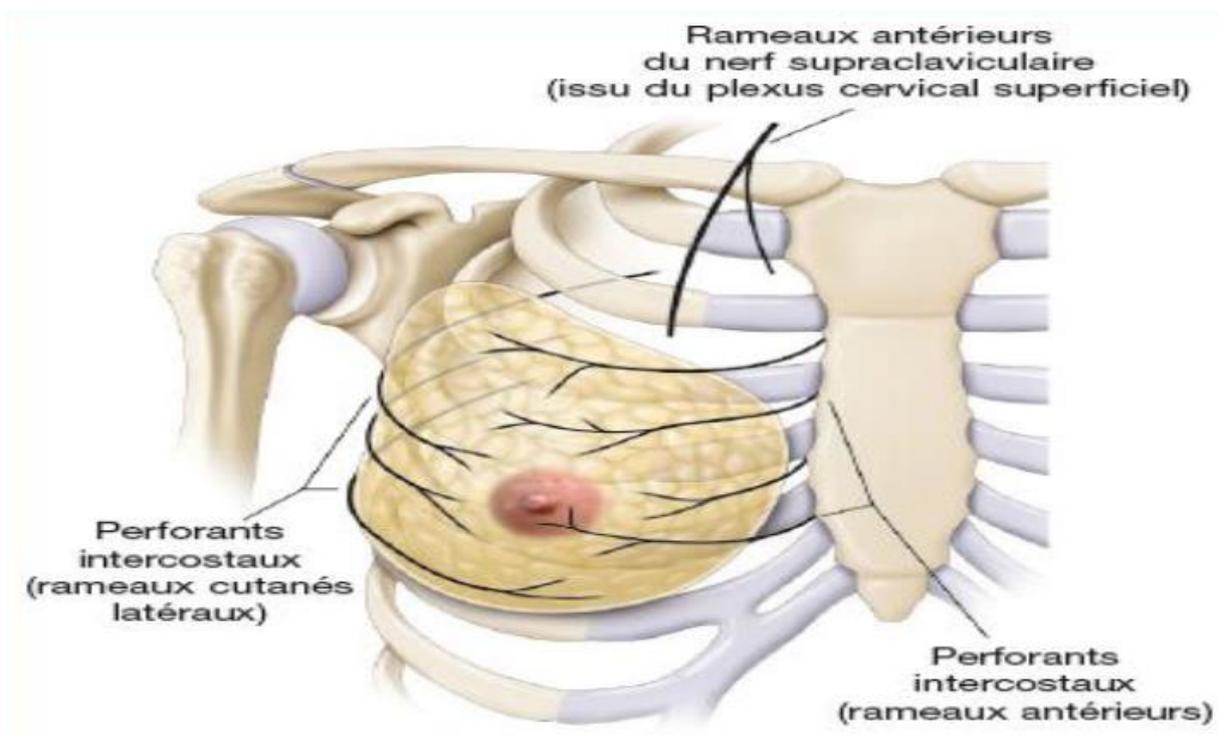


Figure 4 : Innervation du sein (23)

II.2.3 Histologie

II.2.3.1 Structure générale

Schématiquement la glande mammaire est formée de 15 à 25 lobes (= unités glandulaires) disposés radialement, à différentes profondeurs, autour du mamelon. Chaque lobe est drainé par un canal galactophore collecteur qui après dilatation à la base du mamelon (sinus lactifère) va s'ouvrir à son sommet, s'abouchant à la peau. Un lobe correspond à un galactophore qui se divise par dichotomie en canaux de plus en plus étroits jusqu'à l'unité terminale ducto-lobulaire (UTDL). Une UTDL est constituée par un canalicule extra et intra-lobulaire se terminant par les acini (= canalicules terminaux, alvéoles) cernés par un tissu conjonctif palléal. Chaque UTDL est sensible aux variations hormonales. Depuis les travaux de Wellings (en 1975), il est admis que la plupart des lésions mammaires mastosiques et carcinomateuses se développent à partir de l'UTDL. Chacune des deux glandes mammaires est une glande exocrine, tubulo-alvéolaire composée, sécrétant le lait (23) (Figure 5).

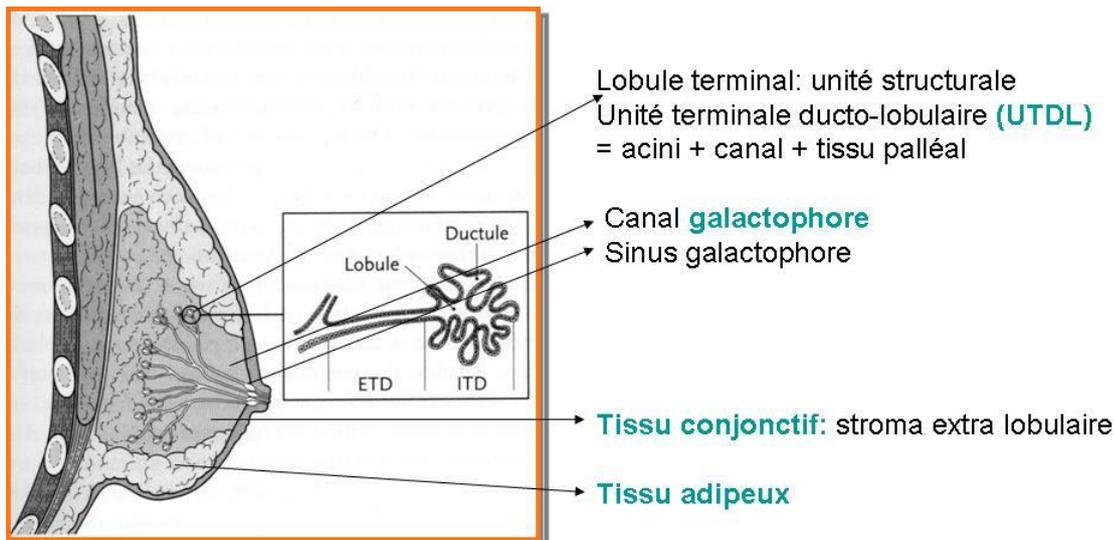


Figure 5 : Unité terminale ducto-lobaire (UTDL)(24)

II.2.3.2 l'aréole et le mamelon

Le sein est centré par l'aréole qui lui-même est centré par le mamelon où se débouchent les canaux galactophoriques. Le mamelon est tapissé par un revêtement cutané mince pigmenté avec de longues papilles dermiques. Le tissu conjonctif sous-jacent est riche en fibres élastiques et fibres musculaires lisses circulaires et radiaires dont l'architecture permet l'érection du mamelon.

L'aréole siège des glandes de Montgomery, ailleurs on note la présence au niveau de la zone périphérique des grosses glandes sudoripares et des glandes sébacées.

L'innervation sensitive de la peau de l'aréole et du mamelon est richement développée (zone érogène) (25).

II.2.3.3 lobes et lobules

Son architecture est schématiquement superposable à celle des autres glandes exocrines composées. On y trouve un système ramifié de canaux excréteurs terminés en cul-de-sac par des portions sécrétrices tubulo-alvéolaires. Chaque glande mammaire est constituée de 10 à 20 lobes drainés par des canaux galactophores collecteurs « lactifères » s'ouvrant individuellement à la peau au niveau du mamelon. Chaque lobe est lui-même constitué de lobules, chaque lobule étant constitué de tubulo-alvéoles correspondant à la partie sécrétrice de la glande. Les lobes sont séparés par du tissu conjonctif dense et entourés par du tissu adipeux abondant, de même les lobules sont entourés par du tissu conjonctif dense alors que le tissu conjonctif intralobulaire (tissu conjonctif palléal) est lâche(23) (Figure 6).

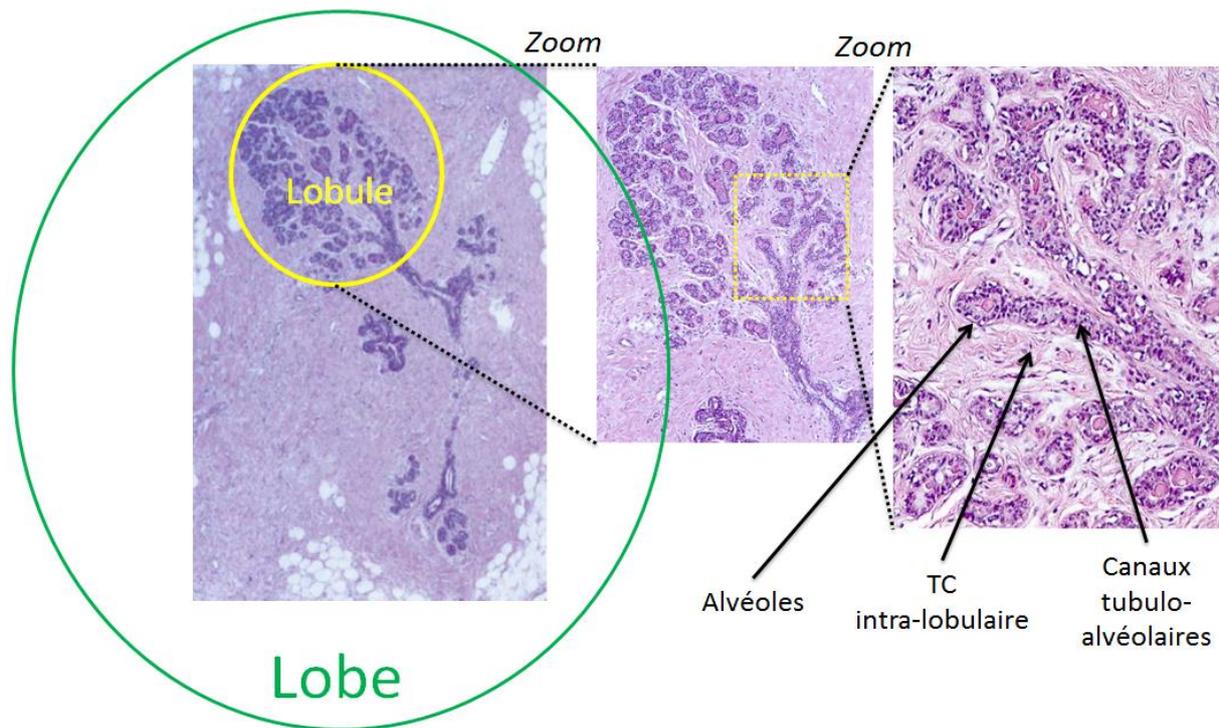


Figure 6 : Histologie lobe et lobule mammaire(26) (TC :tissu conjonctif)

II.2.3.4 canaux galactophores

Le système canalaire constitue la composante fonctionnelle de la glande mammaire. Le tissu fibro-adipeux entourant les canaux représente cependant la majeure partie du sein, exception faite du court segment des canaux collecteurs qui s'abouche à la peau au niveau du mamelon et qui est bordé par un revêtement de type malpighien, le système canalaire dans son ensemble est bordé par deux couches cellulaires : une couche interne de cellules épithéliales entourée par une couche externe discontinue de cellules myoépithéliales. Ces deux couches cellulaires sont délimitées par une membrane basale, elle-même cernée en périphérie par quelques fibroblastes(23).

Dans les canaux terminaux et les acini, les cellules épithéliales sont cubiques et les cellules myoépithéliales bien visibles, à cytoplasme clair.

Dans les canaux extra lobulaires, les cellules épithéliales sont cylindriques et les cellules myoépithéliales aplaties à grand axe longitudinal.

Le tissu conjonctif intra-lobulaire (ou palléal) est un tissu " spécialisé " sans tissu adipeux, sensible aux variations hormonales, plus lâche et plus cellulaire que le tissu conjonctif interlobulaire.

Les canaux extra lobulaires sont entourés par un manchon de fibres élastiques qui est inexistant autour des acini lobulaires .

II.2.3.5 Caractéristiques immunohistochimiques

Les cellules épithéliales et myoépithéliales présentent des caractéristiques immunohistochimiques distinctes.

Les cellules épithéliales canalaire et lobulaires expriment, des cytokératines de faible poids moléculaire CK7 /8/18/19 (figure 7).

Les cellules myoépithéliales, à la différence des cellules épithéliales, expriment fortement l'actine-muscle lisse (AML), p63, les cytokératines de haut poids moléculaires CK5/6/14 et 17, la myosine, la vimentine, l'Ag CALLA, la GFAP, Caldesmone, calponine et la PS100 (figure 7). Mais en dehors de l'actine muscle lisse et la P63 qui sont utilisées en routine, les autres sont peu spécifiques ou alors nécessitent un fixateur autre que le formol (27).

Sur la membrane basale, la positivité des immunomarquages réalisés avec des anticorps anti-Laminine et anti-Collagène IV est caractéristique (28). Les cellules épithéliales canalaire et lobulaire expriment à l'état normal RE-alpha, RE-beta et RP. Les cellules myoépithéliales, stromales et endothéliales expriment RE-beta. Durant la première phase du cycle (phase folliculaire), les cellules canalaire et lobulaire expriment fortement RE-alpha, contrairement à l'expression RE-beta et RP qui ne subit aucun changement durant le cycle (29). Le niveau d'expression RE-alpha varie de 1% à 100% et généralement retrouvé dans 1% à 10% dans les cellules canalaire et dans 1% à 25% dans les cellules lobulaire (30, 31).

Les cellules épithéliales dans un sein normal n'expriment pas l'HER2 (28).

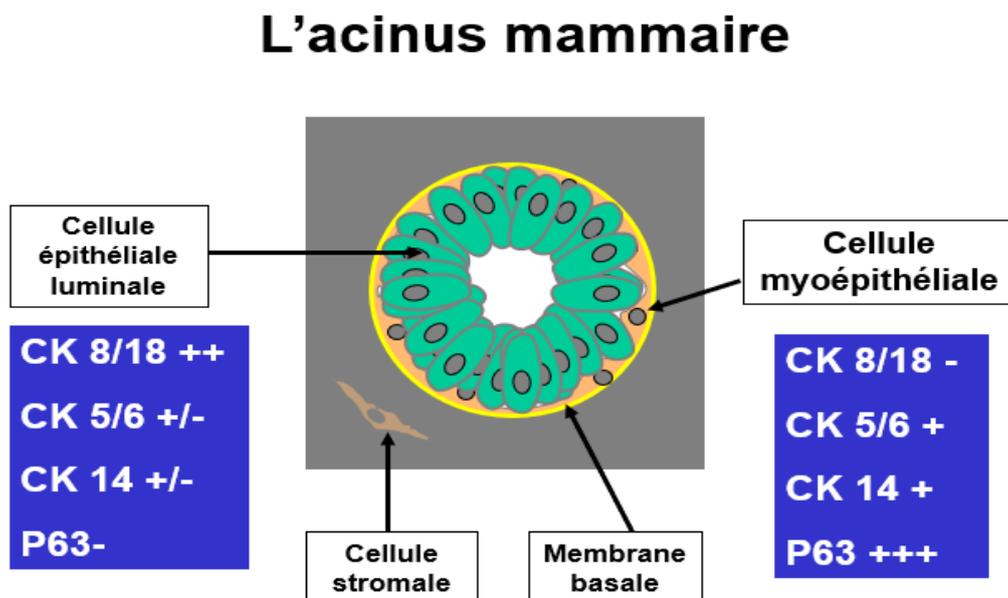


Figure 7 : Immunohistochimie du sein(32)

II.2.4 Développement

Le sein se développe tout au long de la vie de la femme, du stade fœtal à la ménopause, sous l'influence des hormones sexuelles (œstrogènes et progestérone) et d'un certain nombre de facteurs de croissance (29).

Son développement commence au cours de la vie fœtale, dès la quatrième semaine, à partir de l'ectoderme. C'est lors du troisième trimestre de la grossesse que les œstrogènes et la progestérone produite par la mère, provoquent une canalisation de l'épithélium mammaire, une différenciation du parenchyme mammaire et la formation des canaux galactophores, ainsi que le développement du réseau lobulo-alvéolaire.

Après la naissance et jusqu'à la puberté les modifications morphologiques et histologiques sont modestes.

Durant l'étape pubertaire, les modifications morphologiques sont importantes mais essentiellement dues à une augmentation du tissu graisseux.

Avec la mise en place des cycles menstruels, la glande mammaire est soumise à une alternance d'exposition aux œstrogènes (1ère moitié du cycle) et de la progestérone (2ème moitié du cycle). Ces changements d'équilibre hormonaux sont incapables d'induire le véritable développement de la glande mammaire.

Ce sont essentiellement les canaux qui vont se développer et se diviser pour former des bourgeons terminaux. Ces bourgeons terminaux sont à l'origine de nouvelles ramifications qui vont former des bourgeons alvéolaires, on parle alors de lobules de type 1

(Figure 8). Au cours de la maturation sexuelle, ces lobules évolueront en lobules de type 2 puis de type 3, et ce lentement jusqu'à l'âge de 35 ans.

La différenciation totale de ces lobules ne pourra être atteinte si aucune gestation ne survient (33).

La gestation et la lactation entraînent des modifications importantes du sein. Les seins augmentent de volume, le mamelon devient saillant, l'aréole se pigmente comme le mamelon et prend un aspect grenu. Durant la grossesse, les ramifications terminales des canaux se multiplient et de nombreuses alvéoles se développent jusqu'à 80 alvéoles par lobule sous l'influence notamment des hormones œstrogènes/progestérone et de facteurs de croissance tels que le *TGF- α* (Tumor Growth Factor- α) (34). Les cellules sécrétrices sont totalement différenciées et on parle alors de lobules de type 4.

Après l'accouchement, durant 2 à 3 jours, la sécrétion mammaire est fluide et jaunâtre c'est le colostrum. Au 3e jour, la sécrétion graisseuse augmente et le colostrum se transforme en lait humain. Ainsi la glande mammaire n'achève son développement qu'avec la première lactation. A la ménopause, le déclin des fonctions ovariennes provoque une régression des structures de la glande mammaire : les canaux galactophores sont maintenus, mais les alvéoles restantes ainsi que les lobules continuent de régresser avec l'âge .

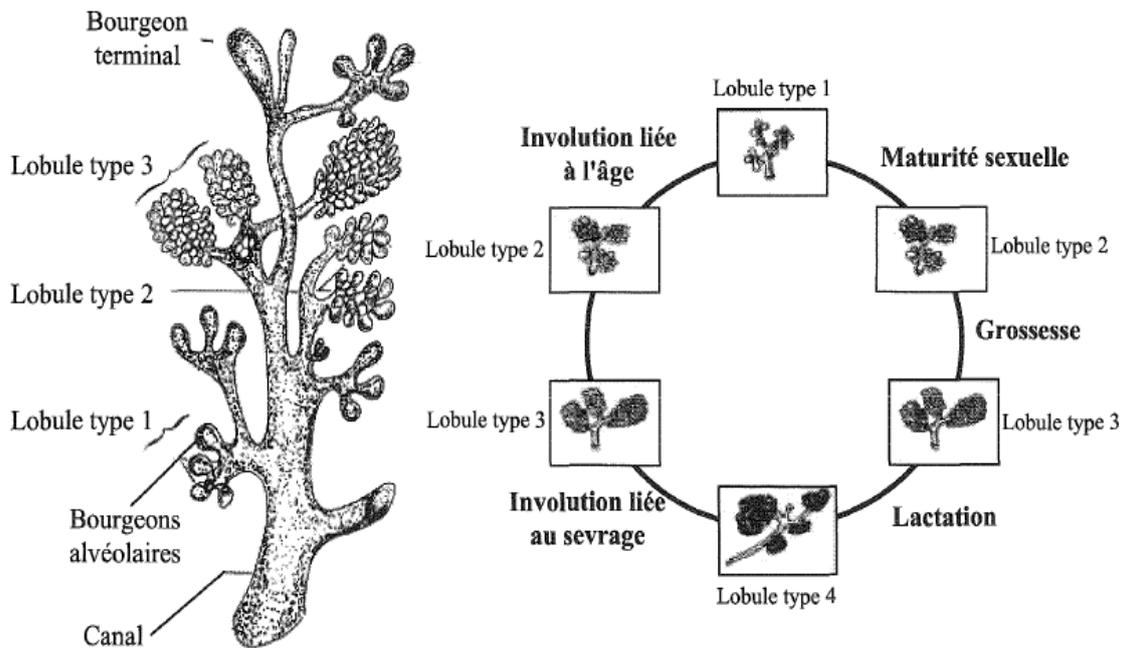


Figure 8 : Structure et développement des lobules mammaires(35)

II.2.5 Nomenclature des quadrants

Le sein est divisé en 4 quadrants :

- Quadrant supéro- externe (QSE),
- Quadrant supéro- interne (QSI),
- Quadrant inféro- interne (QII),
- Quadrant inféro- externe (QIE)

centrés sur la plaque aréole-mamelonnaire (PAM) ; le prolongement axillaire du sein est la zone frontière entre le quadrant supéro- externe et le creux axillaire (Figure 9).

Ceci ne correspond à aucune réalité anatomique, c'est une convention de « repérage ».

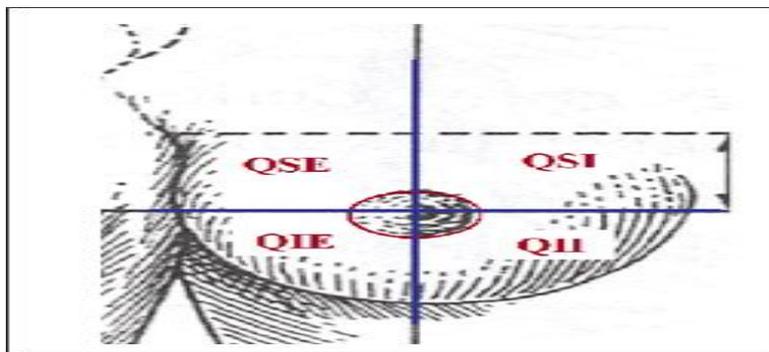


Figure 9 :Dénomination des Quadrants du sein

III.2 Carcinogène mammaire (histoire naturelle du cancer du sein)

L'organisme humain est constitué de 10^{15} cellules et maintient son intégrité grâce à la régulation de la prolifération de ses cellules, de la mort cellulaire programmée (apoptose) et de la différenciation cellulaire. Les cellules cancéreuses échappent à cette régulation par l'accumulation d'altérations génétiques qui sont liées à l'action de trois types de gènes : les oncogènes, les gènes suppresseurs de tumeurs et les gènes de réparation de l'ADN (27).

La cellule est régie par une multitude de gènes dont le rôle principal est de maintenir l'intégrité du génome et de contrôler la prolifération. La mutation de certains gènes entraîne une instabilité génétique menant à la dysfonction de la cellule et à sa transformation en cellule tumorale. Plusieurs facteurs peuvent être impliqués dans le passage d'une cellule saine vers un état malin. On peut les regrouper en 6 catégories soit l'activation de signaux de croissance et des oncogènes, l'inhibition des signaux antiprolifératifs, l'inhibition de l'apoptose, l'immortalisation cellulaire, l'activation de l'angiogenèse et l'invasion des tissus par les métastases (36).

La plupart des modifications génétiques sont acquises, et ne sont présentes que dans les cellules malignes, on parle alors de cancers du sein sporadiques. Dans seulement 10 % des cas, ces altérations génétiques sont héritées et prédisposent les individus à développer ce type de cancer (36).

III.2.1 Histoire naturelle de la tumeur

L'oncogénèse se déroule en plusieurs étapes :

- Initiation cancéreuse : mutations au niveau de l'ADN non réparé. Elle se caractérise par une accumulation de mutations qui ont pour conséquence une surexpression des facteurs pro-oncogéniques. Les cellules sont génétiquement anormales mais toujours contrôlées par l'environnement cellulaire via les jonctions serrées (gap-Junction) (6).
- Transformation cellulaire par acquisition des cellules de la capacité à proliférer (stade de promotion cellulaire)
- Prolifération clonale.

III.2.1.1 Les facteurs biologiques et moléculaires

III.2.1.1.1 Les facteurs de croissance

Les facteurs de croissance sont des petits peptides qui agissent sur la cellule par des liaisons avec des récepteurs spécifiques. A travers l'activation de leur récepteur, les facteurs de croissance ont des rôles variés : maintien de la viabilité cellulaire, stimulation de la multiplication, de la différenciation cellulaire, voire de l'apoptose (37). L'EGF (epidermal growth factor ou facteur de croissance épidermique) fait partie d'une famille d'une douzaine de facteurs de croissance impliqués dans le développement et le fonctionnement normal de différents organes (peau, sein, cœur...). L'action de ces facteurs de croissance est médiée par une famille de quatre récepteurs membranaires ubiquitaires appelés ErbB (d'après leur analogie avec un oncogène d'un virus d'érythroblastose aviaire) ou HER (human EGF receptor related). Dès 1987, il fut montré que la surexpression d'ErbB2 dans le cancer du sein est un facteur de mauvais pronostic (38).

Les facteurs de croissance sont multifonctionnels et peuvent agir sur la prolifération comme sur la différenciation cellulaire (39).

III.2.1.1.2 Les oncogènes cellulaires

Isolés à partir de 1975, ils résultent de la modification ou de lésion de gènes cellulaires normaux appelés proto oncogènes, ces lésions sont des mutations à type de délétion, d'insertion, de substitution, ou d'amplification.

Globalement il existe deux types de modifications : des modifications quantitatives qui correspondent à des accumulations de la protéine produite par l'oncogène, et des modifications qualitatives à l'origine de production de protéines anormales.

Les oncogènes impliqués dans le cancer du sein sont : le C-erbB1, ras, c-myc, cycd1, C-erbB2=HER2=Neu ; plusieurs chercheurs ont montré que le gène HER2 est parfois amplifié dans des cancers du sein (40, 41).

III.2.1.1.3 Les gènes suppresseurs de cancer

Ce sont des antioncogènes qui existent à l'état normal dans le corps.

L'inactivation ou la perte de ces gènes conduit également à la cancérisation. Le mécanisme d'oncogenèse implique l'inactivation des deux copies du gène placées sur chaque allèle, du fait de leur récessivité. Les gènes suppresseurs sont généralement impliqués dans les cancers familiaux. La perte d'activité des gènes suppresseurs est observée dans le cancer du sein au niveau du gène de la protéine p 53 et du gène du rétinoblastome Rb (42).

Le gène de la P53 : les formes mutées sont retrouvées dans 50% des cancers invasifs du sein, L'hyper expression de p53 est un indice de mauvais pronostic et d'agressivité tumorale, le gène p53 est corrélé avec la surexpression de l'oncogène HER2, et avec l'absence de récepteurs hormonaux (42,43,44,45).

Le gène Rb1 : des délétions ont été observées dans 10 à 15% des cancers du sein invasifs (46).

Le gène BRCA1 : il est impliqué dans la majorité des cancers familiaux du sein (chez la femme), ou associant cancer du sein et de l'ovaire (47).

Le gène BRCA2 : il est impliqué dans 50% des cancers familiaux (chez la femme et l'homme). Ce gène se situe à proximité du gène Rb1 (48).

Le gène TP53 : il est impliqué dans le rare syndrome de Li Fraumeni (49, 50).

Le gène de l'ataxie télangiectasie (ATM) : la description de ce gène a confirmé la notion clinique du risque chez les femmes apparentées à un parent cancéreux ; ce gène pourrait être impliqué dans les cancers sporadiques (51).

Comprendre l'histoire naturelle des cancers du sein est fondamental pour essayer de comprendre les causes du cancer, prévenir la survenue du cancer, en détecter les formes précoces, définir un bilan d'extension conduisant à une stadification TNM, définir une stratégie thérapeutique et enfin estimer un pronostic (52).

III.3 Données épidémiologiques

«L'épidémiologie est l'étude de la distribution et des déterminants d'une maladie dans des populations humaines, et application des résultats de cette étude dans la lutte contre cette maladie. » d'après Mac Mahon (53).

III.3.1 Epidémiologie descriptive

III.3.1.1 Incidence

Tous les registres du cancer dans le monde ont noté une augmentation de l'incidence du cancer du sein au cours de ces 20 dernières années.

Taux d'incidence > à 80/100000 personnes /an (54).

III.3.1.1.1 Dans le monde

Selon les dernières données mondiales (Globocan 2018), il y a 2,1 millions de nouveaux cas en 2018 soit 11,6% de tous les cancers (7).

Bien que l'incidence soit en augmentation dans la plupart des régions du monde, il y a d'énormes inégalités entre les pays riches et les pays pauvres. Les taux d'incidence demeurent les plus élevés dans les régions les plus développées, mais la mortalité est beaucoup plus élevée relativement dans les pays pauvres, faute de détection précoce et d'accès aux traitements (7).

Les taux d'incidence les plus élevés sont observés aux états unis et au Canada (110/100000).

A l'inverse, au japon ils atteignent à peine (16/100000). Les migrantes japonaises aux USA voient leur taux d'incidence de cancer du sein augmenter indiquant le rôle prédominant du mode de vie occidental (14).

Globalement les taux annuels les plus élevés (>80/100000) affectent l'Australie, l'Europe du Nord, l'Europe de l'Est et l'Amérique du Nord. Les taux intermédiaires (37 à 60/100000) sont observés en Afrique du Nord, Amérique du Sud, l'Europe de l'Est et l'Afrique du Sud. Les taux les plus bas (<29/100000/ an) sont enregistrés en Afrique de l'Est, l'Afrique centrale et en Asie centrale Sud (55) (Figure 10).

Le cancer du sein est le cancer le plus souvent diagnostiqué chez les femmes (24,2 %), soit environ un sur quatre des nouveaux cas de cancer diagnostiqués chez les femmes dans le monde et ce cancer est le plus fréquent dans 154 des 185 pays couverts par GLOBOCAN 2018(7).

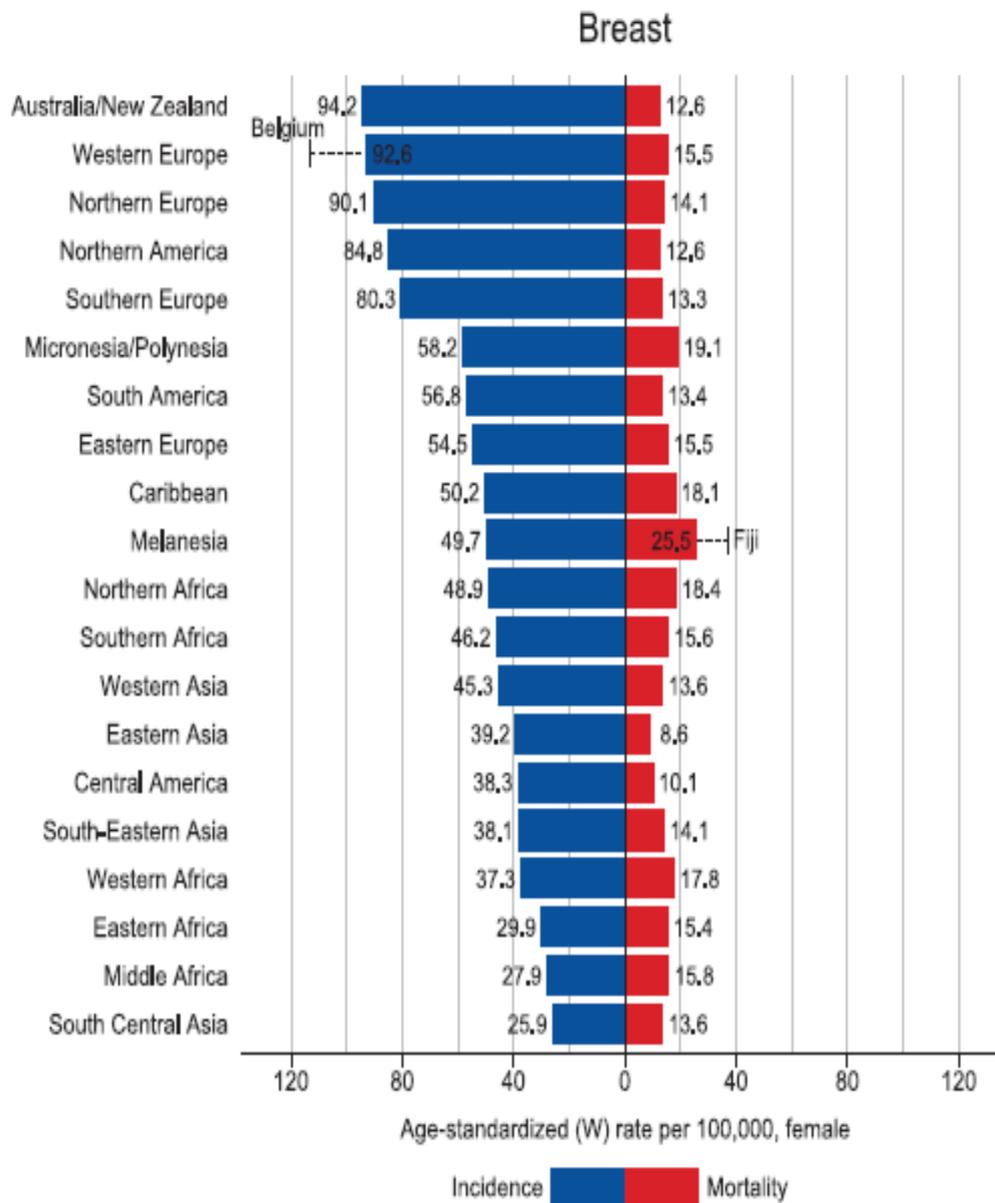


Figure 10 : Incidence et mortalité du cancer du sein dans le monde en fonction de l'âge (GLOBOCAN 2018)

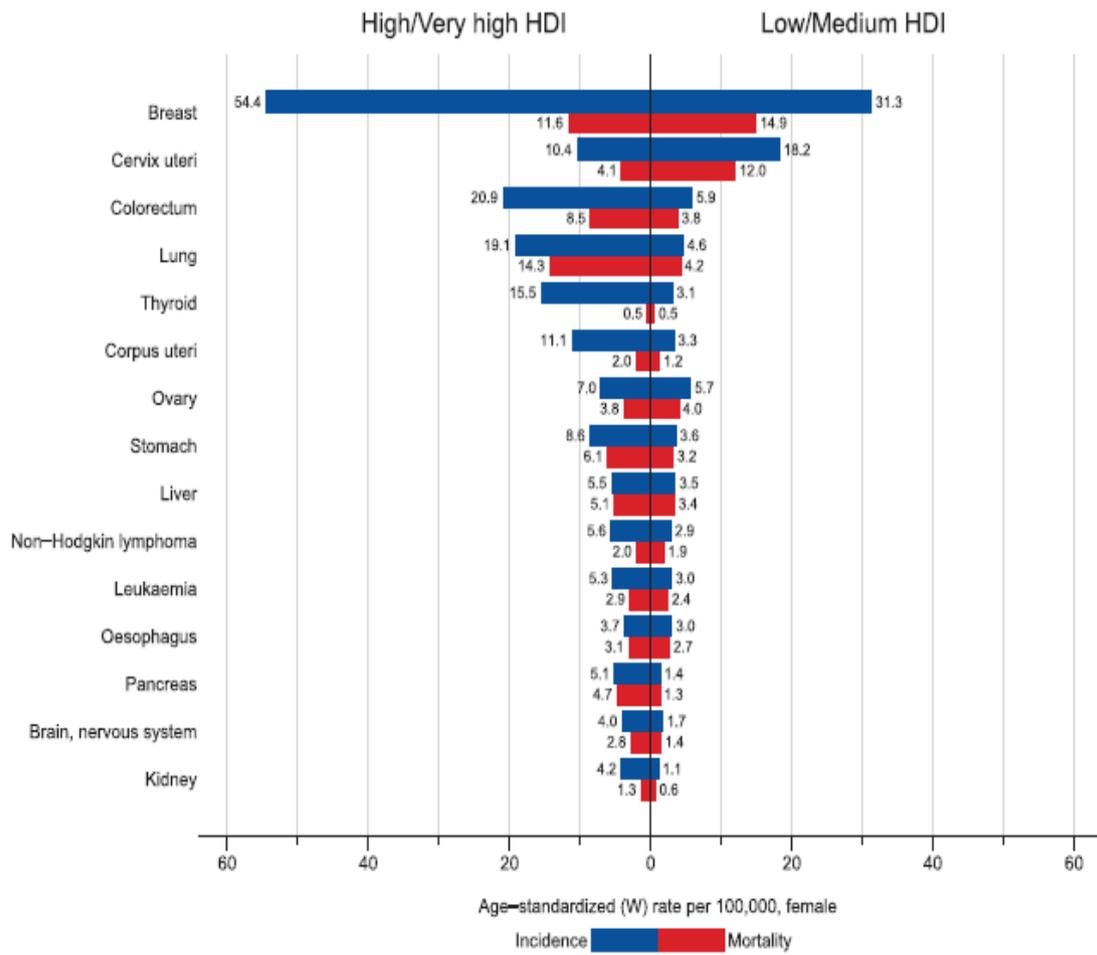


Figure 11 : Incidence et mortalité des cancers féminins selon l'âge (GLOBOCAN 2018)

III.3.1.1.2 En Algérie

En Algérie, au moment où l'on commence à enregistrer une diminution notable des maladies infectieuses grâce aux différents programmes nationaux instaurés lors des dernières décennies, on assiste à la transition épidémiologique qui est marquée par:

- la modification démographique avec une augmentation de l'espérance de vie.
- La transformation de l'environnement et le changement de mode de vie.

De cette situation sont apparues les nouvelles pathologies dont le cancer et les autres maladies chroniques non transmissibles qui s'inscrivent aujourd'hui parmi les nouveaux besoins prioritaires en santé publique.

En Algérie, le cancer du sein représente plus de 40% de l'ensemble des cancers de la femme avec 11 000 nouveaux cas estimés par année. C'est un cancer qui est en nette augmentation depuis plus de 20 ans (55).

La mise en place des registres régionaux en Algérie a permis d'obtenir une estimation de l'incidence globale du cancer dans notre pays proche de la réalité. Chez la femme, le cancer du sein occupe la première place en termes d'incidence dans les trois principaux registres algériens (Alger, Oran et Sétif). Son ISA (incidence standardisée selon l'âge) est de 21,6, 17,03 et 34,49 pour 105 femmes pour les registres d' Alger, Sétif et Oran, respectivement(56).

Actuellement, 13 registres du cancer officient en Algérie dont le premier a vu le jour en 1987 à Sétif (56).

Entre 1980 et 2008, le taux d'incidence standardisé a plus que triplé ; il est passé de 9,3 en 1986 à 49 pour 100 000 habitants en 2010 avec une variation annuelle en pourcentage de plus de 8,2 de l'année 1996 à 2010 tous âges confondus (57).

L'incidence du cancer du sein est plus élevée dans les tranches d'âge 45-50 ans (110,1/100 000 femmes) et 40-45 ans (96,6/100000 femmes) et reste relativement faible dans la tranche d'âge 25-30 ans (18,1/100000 femmes) (58).

En plus de l'augmentation croissante de son incidence dans les pays en voie de développement, le cancer du sein touche de manière relativement importante des femmes jeunes, alors qu'en Occident, ce cancer survient surtout chez les femmes ménopausées. L'âge de survenue du cancer du sein chez la femme maghrébine est de 12 ans en moyenne plus jeune en comparaison avec l'âge de survenue en Europe et en Amérique du Nord (56), avec un taux entre 8 et 12 % des femmes de moins de 35 ans.

III.3.1.1.3 Dans la wilaya de Tlemcen

Les données du registre du cancer (installé en 2006) qui est un registre de population recouvrant toute la wilaya de Tlemcen nous permet d'analyser plusieurs indicateurs.

L'incidence du cancer du sein a considérablement augmenté au cours de la dernière décennie. En 2016, le taux d'incidence est de 55,6 pour 100000 femmes. Il représente 41,7% de l'ensemble des tumeurs de la femme avec une moyenne annuelle de 700 à 750 nouveaux cas.

L'âge moyen est de $49 \pm 0,7$ ans avec des extremes de 14 et 85 ans et une incidence maximum entre 50-54 ans (59).

III.3.1.2 Mortalité

III.3.1.2.1. Dans le monde

Le cancer du sein est également la principale cause de décès par cancer chez les femmes suivi par le cancer du poumon et le cancer colorectal , qui sont également les troisième et deuxième types de cancer les plus fréquents chez elles, respectivement. Le cancer du col de l'utérus se classe quant à lui au quatrième rang pour l'incidence et la mortalité (7) (Figure 11)

Le taux de mortalité par cancer du sein était estimé à 425 000 en 2010 (60).

En 2018, le cancer du sein chez la femme vient au cinquième rang des causes de décès (627 000 décès, ou 6,6 % du total) (7).

En dépit d'une augmentation du taux d'incidence dans différentes régions du monde, le taux de mortalité tend à se stabiliser voire diminuer dans les pays développés (61).

Le risque de décès par cancer du sein le plus faible est en Mongolie, en Arabie Saoudite en Gambie et au Bangladesh (<0, 4%), Danemark (3, 2%), Uruguay (3, 2%) et l'Argentine (3%) (62). A l'inverse, la majorité des pays en voie de développement voit encore ses taux d'incidence et de mortalité augmenter.

III.3.1.2.2 En algérie

Actuellement, le cancer du sein est la première cause de mortalité chez le femme algérienne. Ce cancer représente plus de 50% des cancers gynécologiques. La mortalité serait d'environ 3500 cas par an. Le taux de mortalité enregistré en 2012 est de 2839.

III.3.2 Epidémiologie analytique

III.3.2.1 Facteurs de risque hormonaux

III.3.2.1.1. Facteurs hormonaux endogènes

- Âge précoce des premières menstruations

De nombreuses études montrent que la survenue des premières règles avant l'âge de 12 ans augmente le risque de cancer du sein. Le fondement biologique de cette association correspond à l'exposition précoce et prolongée à l'imprégnation hormonale qui existe durant la période d'activité des ovaires (63,64,65).

- Ménopause tardive

Les femmes qui ont leur ménopause après 50 ans présentent un risque accru de cancer du sein, en comparaison avec celles dont les menstruations cessent précocement. Le risque de cancer du sein augmente d'environ 3 %, pour chaque année supplémentaire, à partir de l'âge présumé de la ménopause (66). Cette association entre l'âge et le risque de cancer du sein est similaire, que la ménopause soit survenue naturellement, ou qu'elle résulte d'une ovariectomie bilatérale. Le mécanisme par lequel la ménopause tardive augmente le risque de cancer du sein semble le fait d'une production prolongée des hormones ovariennes (65, 67, 68).

III.3.2.1.2 Facteurs hormonaux exogènes

- Contraceptifs oraux

Jusqu'à présent, il n'a jamais été établi de lien ferme entre la prise d'un contraceptif oral et la survenue de cancer du sein. Des chercheurs du Centre de recherche sur le cancer Fred Hutchinson, à Seattle, aux Etats-Unis, ont mis en évidence qu'une récente utilisation de contraceptifs oraux augmentait de près de 50% le risque d'apparition d'un cancer du sein. Leur étude, publiée dans Cancer Research, portant sur 1 102 femmes âgées de 20 à 49 ans et diagnostiquées avec un cancer du sein invasif, a également montré que le risque de cancer du sein variait selon la formulation de la contraception orale (69).

Plus cette dernière est dosée en œstrogène, plus le risque de survenue de la maladie est élevé. Les pilules microdosées ne présenteraient ainsi pas de risque particulier de cancer du sein (70, 71).

- Traitement hormonal substitutif (THS)

Plusieurs facteurs hormonaux modulent le risque de cancer du sein. Ce risque est notamment corrélé à l'imprégnation oestroprogestative, qui dépend de la durée de la période qui se situe entre la puberté et la ménopause. Les THS prolongent cette imprégnation naturelle et placent la femme traitée à un niveau de risque supérieur à celui d'une femme de même âge non traitée (72, 73).

III.3.2.2. Facteurs liés à la reproduction

- Multiparité et âge précoce à la première maternité

Les femmes qui ont mené au moins une grossesse à terme avant l'âge de 30 ans présentent, en moyenne, un risque de cancer du sein diminué de 25 % par rapport aux femmes nullipares (63, 74).

La multiparité a pour avantage de protéger les femmes contre le cancer du sein. Toutefois, la période reproductive semble avoir un double effet : le risque est accru immédiatement après l'accouchement, puis diminue graduellement. La grossesse provoque une différenciation accélérée du tissu mammaire et une prolifération rapide de l'épithélium (75, 76).

- **Allaitement**

Plusieurs études ont montré qu'un allaitement prolongé diminue le risque d'apparition du cancer du sein (77). Il faut que la durée de l'allaitement dépasse un an pour que la diminution du risque soit significative (77,78,79).

Même si les mécanismes sous-jacents ne sont pas encore complètement élucidés, certaines hypothèses sont avancées par les chercheurs. Un constituant du lait maternel qui semble particulièrement protecteur du cancer du sein est un complexe composé d'alpha-lactalbumine. En effet, certaines études suggèrent que ce composé pourrait induire la mort des cellules tumorales des tissus mammaires, sans affecter le développement des cellules normales. Allaiter permettrait donc d'éliminer du sein des cellules ayant subi des dommages et pouvant se transformer en cancer. Ainsi, plus la durée de l'allaitement est longue, plus l'effet protecteur est grand (80).

III.3.2.3 Facteurs environnementaux, démographiques et sanitaires

- **Les radiations ionisantes**

L'exposition à des radiations ionisantes avant l'âge de 40 ans augmente le risque de cancer du sein. De nos jours, on ne constate plus d'excès de cancer du sein dû à ces radiations qui sont inférieures à 10 mSV/an depuis les années 70.

Le risque de cancer du sein secondaire est augmenté chez les patientes ayant été traitées par radiothérapie pour une maladie de hodgkin (81). Un risque à long terme semblerait également induit par le dépistage par mammographies chez les femmes de moins de 40 ans. Ce risque est absent ou faible chez les femmes de plus de 40 ans. Par ailleurs, des données sont en faveur d'une radiosensibilité accrue chez les femmes porteuses de susceptibilité génétique au cancer du sein (63).

- **L'âge**

Si l'on considère l'incidence du cancer du sein en fonction de l'âge, on remarque que celle-ci augmente dans les pays industrialisés depuis l'âge de 30 ans jusqu'à environ 60 ans, mais que l'augmentation d'incidence ralentit à la ménopause (82). Néanmoins 64% des cancers surviennent après 55 ans (64).

- **Les maladies bénignes du sein**

L'utilisation croissante de la mammographie a haussé la fréquence des biopsies du sein, qui, à leur tour, ont augmenté la détection de lésions mammaires bénignes, qui constituent les observations les plus courantes en cas de biopsie. L'histologie permet de répartir les lésions mammaires bénignes en trois groupes distincts par ordre croissant de risque, on trouve :

les lésions non prolifératives, les lésions prolifératives sans atypies, et les lésions hyperplasiques atypiques (83). Un grand nombre d'études rétrospectives et prospectives ont montré que le risque relatif global de cancer du sein était de 1,5 à 1,6 pour les femmes chez qui une biopsie a révélé une maladie mammaire bénigne par rapport aux femmes de la population générale. Parmi 9087 femmes atteintes d'une lésion histologique bénigne de tout type, suivies pendant une durée médiane de 15 ans à la Mayo Clinic, 707 ont développé un cancer du sein. Le risque accru de cancer a persisté pendant au moins 25 ans après la biopsie initiale. Parmi les trois grandes catégories histologiques, le risque relatif de développement d'un cancer était de 4,24 pour les atypies, 1,88 pour les modifications prolifératives sans atypies et 1,27 pour les lésions non prolifératives.

On ignore si une lésion bénigne du sein dont l'histologie est atypique constitue un réel état précurseur du cancer ou un marqueur de la tendance générale au développement d'un cancer du sein. Un argument en faveur de la seconde hypothèse est le constat que près de la moitié des cancers de ces patientes se développent dans le sein controlatéral (84).

- **Antécédents personnels de cancer du sein**

Risque de récurrence du cancer au niveau du sein traité, une femme qui a eu un cancer du sein a un risque 3 à 4 fois plus élevé de développer un nouveau cancer du sein qu'une femme du même âge. Ce risque justifie un suivi régulier et prolongé (85).

- **La densité mammaire**

La densité mammaire est une entité radiologique appréciant la quantité des structures mammaires radio-opaques ou denses (tissu fibro-glandulaire) par rapport au tissu radio-transparent (tissu graisseux). Cette appréciation permet de décrire la capacité de la mammographie à détecter des lésions : plus le sein est dense, plus la sensibilité de la mammographie diminue. De plus, la forte densité est responsable d'un taux plus important de cancers et de faux positifs (86).

Toutes les études ayant évalué la relation entre densité mammaire et cancer du sein ont montré une augmentation significative du risque de cancer chez les femmes avec des seins denses, qui ne peut s'expliquer par un défaut de détection lors des mammographies antérieures (87).

D'après certaines études, les femmes dont le tissu mammaire est dense dans 75 % ou plus de leurs seins risquent de 4 à 6 fois plus d'être atteintes d'un cancer du sein que les femmes dont le tissu mammaire est peu ou pas du tout dense (88).

- **La taille de la patiente**

Les recherches ont permis d'observer un risque légèrement plus élevé de cancer du sein après la ménopause chez les femmes qui sont grandes. Il semble que les facteurs responsables de cette hausse du risque soient l'apport énergétique et l'alimentation tôt dans la vie, qui affectent la taille à l'âge adulte, plutôt que le seul fait d'être grande (89).

Il est également possible que les femmes de grande taille risquent davantage d'être atteintes d'un cancer du sein avant la ménopause, mais on devra effectuer d'autres recherches afin de confirmer cette possibilité (90).

III.3.2.4 Facteurs liés aux habitudes de vie et nutrition

- L'obésité et prise de poids

L'obésité augmente d'environ 50 % le risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées, probablement en raison de l'augmentation des concentrations sériques d'œstradiol libre (91). Cependant, parce qu'elle donne souvent lieu à des cycles menstruels anovulatoires, l'obésité n'augmente pas le risque chez les femmes avant la ménopause (92). Par ailleurs, les femmes ayant un surpoids de plus de 20 kg à partir de l'âge de 18 ans, présentent, après la ménopause, un risque de cancer du sein multiplié par deux (93, 94).

- L'activité physique

L'activité physique modérée (30 à 60 minutes au moins 4 fois par semaine) diminue le risque de cancer du sein d'environ 35 %, en particulier chez les femmes ménopausées (92).

Les mécanismes biologiques par lesquels l'activité physique serait associée à une diminution de risque impliquent la réduction de la production d'œstrogènes et le maintien de l'équilibre énergétique (95).

L'activité physique influence également le risque de cancer du sein en diminuant la prise de poids, en particulier après la ménopause (96).

- L'alcool

La consommation d'alcool fait augmenter le risque de cancer du sein. Même une faible consommation d'alcool (juste un peu plus d'un verre par jour) peut accroître le risque d'une femme. Le risque augmente en fonction de la quantité d'alcool consommée (14).

L'une des raisons qui peuvent expliquer cela est que l'alcool est susceptible de faire augmenter les taux d'œstrogène. L'alcool risque également de réduire la quantité de certains éléments nutritifs essentiels qui protègent contre les lésions cellulaires, comme l'acide folique (type de vitamine B) et les vitamines A et C (97).

- Le tabac

La fumée du tabac est une importante source de substances carcinogènes. Pourtant, la cigarette n'est pas considérée comme un facteur de risque établi du cancer du sein (98).

De même, il n'a pas été retrouvé de relation entre le tabagisme passif et le cancer du sein (99).

- L'alimentation

La consommation de graisse a été associée à une augmentation du risque de cancer du sein (100). S'il existe un rôle entre les matières grasses et le cancer du sein il est marginal, il pourrait être différent en fonction de l'âge et/ou de la ménopause (100). Les résultats concernant la prise des légumes et des fruits, évaluée séparément ou non, sur l'incidence du cancer du sein sont discordants (101). La variabilité peut être liée aux différences interindividuelles dans l'absorption et le métabolisme (102).

III.3.2.5 Facteurs de risque génétiques

- Les formes familiales

Les antécédent familiaux constituent un facteur de risque de survenue du cancer du sein, en effet une étude épidémiologique (103) a montré que les femmes ayant un antécédent du premier ou deuxième degrés ont un risque élevé de développer un cancer du sein par rapport aux femmes sans antécédents. Ce risque était plus élevé chez les femmes âgées de moins de 40 ans (103). Le risque relatif pour toute forme de parenté est d'environ 1,9 et l'excès de risque est plus

marqué chez les femmes plus jeunes et lorsque la maladie s'est développée chez une proche parente (mère, fille ou sœur), avant l'âge de 50 ans (104).

Les carcinomes mammaires surviennent dans un contexte dit héréditaire ou familial dans 15% des cas. Il s'agit d'une maladie génétiquement et cliniquement très hétérogène dans laquelle différents gènes de susceptibilité ont été identifiés tels que BRCA1 et BRCA2

(Breast cancer 1 et 2) (105).

Seulement 20% de ces cas sont associés à une mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2. Les mutations identifiées au niveau de gènes BRCA1 et 2 sont très nombreuses, mais trois sont fréquemment retrouvées dans certaines populations. Les mutations d'autres gènes tels que p53 (Li-Fraumeni syndrome) et PTEN (Cowden syndrome) sont plus rares. Les cas familiaux pour lesquels aucune mutation n'a été identifiée sont appelés « BRCAX » (106, 107).

Le risque de développer un cancer du sein pour les femmes porteuses de la mutation de BRCA1 est de 60 à 80%, et un cancer de l'ovaire de 20 à 40%. Le mode de transmission est autosomique dominant avec une forte pénétrance (108, 109).

5 à 15% des cancers du sein sont attribués à la mutation de BRCA2. La mutation de ce gène est aussi associée au risque de survenue d'un cancer du sein chez l'homme (110).

Ces cancers sont caractérisés par un âge inférieur à 40 ans au moment du diagnostic, une forte prévalence de cancers bilatéraux, et la présence fréquente de tumeurs associées (en particulier des tumeurs ovariennes, coliques ou intestinales) (111).

Ce sont généralement des tumeurs très prolifératives, peu différenciées et de grade histologique élevé. Sur le plan immuno-phénotypique, elles n'expriment pas les récepteurs hormonaux, ou l'Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER2) (112).

Une mastectomie bilatérale prophylactique chez les femmes qui présentent des mutations au niveau de BRCA1 ou 2 permet de diminuer de 90% le risque de cancer.

On suspecte une histoire familiale de cancer du sein devant : (113)

- 3 cas de cancer du sein ou de l'ovaire chez les apparentés au 1^{er} ou 2^{ème} degré dans la même branche parentale.
- 2 cas de cancer du sein chez les apparentés au 1^{er} degré et avec l'un des critères suivants :
 - Cancer de survenue précoce avant 40 ans
 - Cancer bilatéral
 - Cancer multifocal
 - Cancer du sein et de l'ovaire chez la même patiente
- Deux membres de la famille atteints d'un cancer du sein avant 56 ans
- Cancer du sein avant 35 ans sans histoire familiale
- Cancer du sein chez un homme (penser à une mutation de BRCA2)

III.4 Moyens diagnostiques

III.4.1 Introduction

Le diagnostic du cancer du sein est basé sur le trépied, examen clinique, examen radiologique (mammographie, échographie) et la ponction biopsie à l'aiguille remplaçant de plus en plus la cytoponction à l'aiguille fine (114).

III.4.2 Diagnostic clinique

III.4.2.1 l'interrogatoire

Etape importante dans la démarche diagnostique. Il permettra de déterminer l'âge, les antécédents familiaux de cancer, et les antécédents personnels gynéco-obstétricaux et de cancer (113).

III.4.2.2 les circonstances de découverte

- Palpation d'une masse ou d'un nodule à l'autopalpation dans 80% des cas.
- Douleur mammaire dans 1% à 15% des cas.
- Une modification de la peau et /ou des contours du sein, mamelon, de l'aréole dans 5% à 7% des cas.
- Ecoulement mamelonnaire sanglant dans 5% des cas.
- Découverte d'une adénopathie axillaire isolée dans 0,3% des cas.
- Un gros bras dans 1% des cas.
- Découverte d'une métastase à l'occasion d'une symptomatologie d'appel (osseuse, pulmonaire.....)
- Lors d'un examen systématique (autre affection, dépistage, surveillance d'un cancer traité) (115).

III.4.2.3 l'examen clinique

Il se fait dans une salle éclairée, la patiente en position assise et allongée.

Il faut réaliser un examen comparatif des deux seins, en commençant par le côté indemne. L'examen clinique comprend (116).

III.4.2.3.1 l'inspection

La femme torse nu assise sur la table d'examen face à l'examineur

3 positions des mains :

- les mains le long du corps
- les mains au dessus de la tête
- les mains sur les hanches en serrant très fort afin de contracter les pectoraux.

L'objectif est de rechercher de anomalies d'apparition récente :

- une asymétrie, une modification des contours (déformation, bosse...)
- des modifications cutanées : érythème, rétraction, hypervascularisation, aspect de peau d'orange...

Des modifications au niveau des mamelons : eczéma, rétraction, écoulement (117).

III.4.2.3.2 la palpation

- La femme doit être couchée sur la table d'examen. Cette position permet d'étaler le sein sur le grill costal, diminuant ainsi son épaisseur.

- L'examineur doit toujours se placer du côté du sein à palper.
- La palpation se fait avec la pulpe des doigts(2/3/4^{ème} doigt).
- La palpation cherche à détecter une zone généralement nodulaire, de consistance différente à celle du tissu mammaire (plus dure) et irrégulière.

La palpation des aires ganglionnaires au niveau des creux sus-claviculaires, les zones infra-claviculaires et les creux axillaires (117).

III.4.3 Diagnostic radiologique

III.4.3.1 Mammographie

Systématiquement proposée aux femmes dans le cadre du dépistage organisé, la mammographie est aussi prescrite en cas d'anomalie détectée à la palpation (118).

Pour réaliser cet examen, la patiente est installée debout, torse nu, dans la cabine de radiologie. Des clichés radiographiques sont réalisés pour chaque sein. Pour cela, le sein est comprimé entre deux plaques. Cette manipulation n'est pas toujours agréable mais n'est pas véritablement douloureuse (119).

2 incidences : face (crânio-caudal) et oblique, rarement 3 incidences (face, profil strict, oblique axillaire) avec les critères de qualité permettant de bien visualiser tout le tissu glandulaire.

Pour les foyers de microcalcifications suspects, clichés agrandis de face et profil strict en foyer de 0.1 mm obligatoire (120).

Utilisation de la sémantique de l'ACR adaptée par la société française de pathologie :

- Cotation de la densité en types

- 1 = grasseux (< 25%)
- 2 = opacités fibro-glandulaires éparses (25 à 50%)
- 3 = dense et hétérogène (51 à 75%)
- 4 = extrêmement dense (>75%)

- Vocabulaire adapté : opacité, masse, contours, description des microcalcifications, (121).

Par la suite, chaque cliché est étudié par le radiologue. Si une anomalie est repérée, d'autres examens sont prescrits.

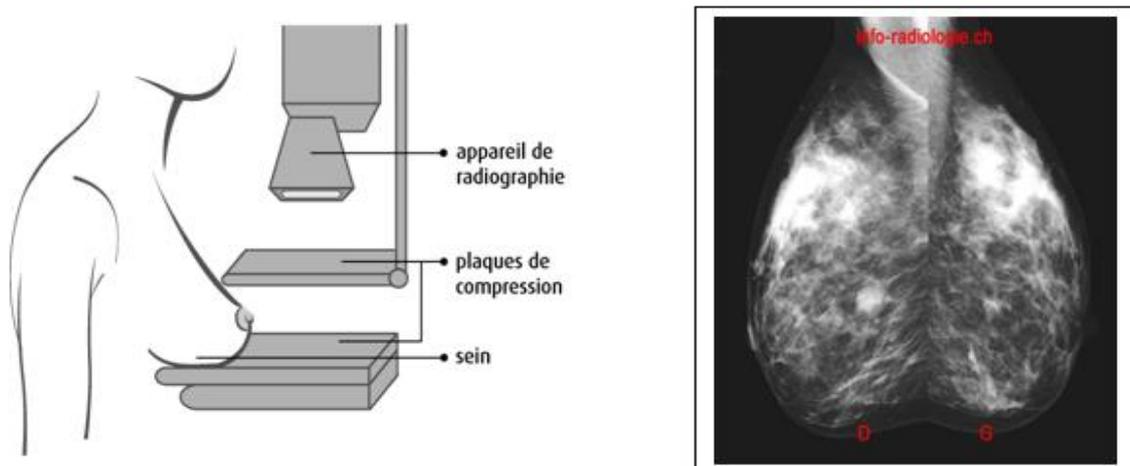


Figure 12 : Mammographie (118)

III.4.3.2 Echographie

L'échographie est une méthode qui utilise des ondes sonores de haute fréquence inoffensives (ultrasons) pour générer des images relativement précises de nos organes.

Dans le cadre d'un diagnostic de cancer du sein, elle permet de caractériser plus précisément la nature d'une lésion repérée par mammographie. Elle est utilisée pour faciliter l'interprétation de clichés de mammographie compliqués ou douteux. Elle est aussi directement employée chez les femmes qui ont des seins très denses qui ne peuvent être observés par radiographie (122).

L'examen est totalement indolore et dure moins de 30 minutes. La patiente est allongée et un gel est appliqué sur le sein à observer. La sonde est alors appliquée fermement contre le sein et orientée dans toutes les directions pour observer la totalité du tissu mammaire.

Le médecin s'intéresse plus précisément aux anomalies qu'il peut repérer grâce aux différences de contraste existant entre celles-ci et le reste du sein. En évaluant précisément leur profil, il peut orienter son diagnostic vers une anomalie bénigne (par exemple un kyste) ou vers une tumeur maligne. En cas de suspicion de cancer, d'autres examens sont nécessaires (123).

La sémiologie de l'ACR sera utilisée pour la description des anomalies échographiques. L'American collège of Radiology (ACR) propose cinq catégories auxquelles correspondent une stratégie adaptée (annexe1, p 148) (124)

ACR 1 - Examen normal : aucune anomalie n'est décelable

ACR 2 - Anomalie bénigne : mentionner l'image et préciser son caractère non pathologique.

ACR 3 - Anomalie très probablement bénigne

ACR 4 - Anomalie suspecte justifiant une cytoponction ou une microbiopsie

ACR 5 - Malignité quasi certaine

Tous les examens sont concordants. Une confirmation histologique s'impose avant traitement. La classification de l'ACR sera adaptée en fonction de l'échographie ou des résultats de la ponction réalisée dans le temps échographique : par exemple une masse bien limitée en mammographie ACR 3 et correspondant à un kyste en échographie sera déclassée en ACR2 (8).



Figure 13 : Echographie mammaire (125)

III.4.3.3 IRM (Induction par résonance magnétique)

Avec antenne dédiée au sein et avec injection de produit de contraste (Gadolinium) selon un mode dynamique, aux mieux toutes les minutes sur 8 minutes : avec analyse des images en soustraction et imagerie paramétrique de la dynamique de rehaussement des lésions et utilisation de la classification ACR.

Le compte rendu sera accompagné au minimum des images significatives injectées, au mieux avec les données paramétriques.

Indications principales : (8)

- Grosse tumeur avant traitement néoadjuvant
- Recherche de récurrence sur un sein traité
- Suspicion de multifocalité ou multicentricité
- Ganglions axillaires métastatiques d'une lésion d'origine mammaire probable et non décelable sur l'imagerie classique (IRM positive dans 50 % des cas)
- Asymétrie de densité suspecte (valeur prédictive négative > 98 %)
- Chez les sujets à haut risque muté BRCA1, BRCA2 ou patientes de < 35 ans : IRM bilatérale tous les ans, juste avant la mammographie, en cas de traitement conservateur (126).
- En préopératoire pour préciser les limites tumorales ou la multifocalité des carcinomes lobulaires infiltrants
- En option : en préopératoire pour CIS de haut grade, étendu pour rechercher un foyer infiltrant qui ferait renoncer à la reconstruction immédiate après mastectomie.

Autres examens

En option : TEP-TDM plutôt dans le bilan général des patientes métastatiques ou en rechute ou avec ganglion axillaire sans tumeur mammaire à l'imagerie classique.

III.4.4 Types de prélèvements

A ce jour, le radiologue dispose de différentes techniques de guidage et de ponction pour optimiser son prélèvement. Le guidage peut être :

- manuel
- stéréotaxique
- échographique très souvent
- plus rarement IRM (114)

Les moyens de prélèvements transcutanés se sont enrichis et les techniques actuellement disponibles sont en nombre de quatre :

III.4.4.1 Cytologie (fine needle aspiration biopsy)

Technique la plus répandue, la plus simple et la moins chère. Cette technique utilise l'aspiration ou la capillarité ; elle utilise des aiguilles fines de 23 à 21 gauge. Le guidage est clinique, échographique ou stéréotaxique sur des mammographes standards (127).

III.4.4.2 Microbiopsie (core biopsy)

la technique dérivée des tru-cut, a été introduite en 1989 aux USA pour réduire le nombre des interventions chirurgicales.

Les microbiopsies sont réalisées avec un pistolet automatique et des aiguilles le plus souvent de 14G (gauge). Cette technique est idéale pour les lésions palpables et les masses radiologiques (114, 128, 129).

Le guidage est clinique, échographique, la patiente est allongée en décubitus dorsal afin d'augmenter le confort et de réduire le risque de malaise vagal.

La morbidité est faible avec moins de 0,2% d'hématomes ou d'infections du site biopsié. La méthode est parfaitement évaluée quant à sa fiabilité, ses indications et ses limites (130, 131).

III.4.4.3 Macrobiopsie (large core vacuum asisted biopsy ou dispositif de biopsie assistée par aspiration)

L'objectif principal de cette technique introduite aux USA en 1995 est l'amélioration des diagnostics histologiques en fournissant au pathologiste un matériel plus abondant et donc plus représentatif, elle permet de prélever en une seule ponction 5 à 15 carottes tissulaires de calibre conséquent puisque les fraises utilisées vont de 11 à 8-G(11-G=4 mm de diamètre externe), Utilise une table dédiée ou table amovible mammographique avec computer pour calcul des coordonnées de tir (132).

Dès lors elle fournit au pathologiste des pièces histologiques de taille importante et donc plus représentatives des images visées. La technique est approuvée quant à sa fiabilité, proche de celle de la biopsie chirurgicale. Les complications à type d'hématome s'observent dans moins de 5% des cas (133).

III.5 Etude anatomo pathologique

III.5.1 Etude macroscopique

L'étude macroscopique est un préalable indispensable pour la prise en charge des différentes pièces opératoires. La prise en charge des prélèvements mammaires doit être minutieuse et apporter le maximum d'informations concernant la morphologie et la topographie de la lésion à analyser.

Une étude macroscopique correcte sera le garant de résultats histopathologiques fiables. Il est bien entendu nécessaire que le prélèvement adressé au laboratoire soit accompagné par des renseignements cliniques et radiologiques concernant la patiente (27).

III.5.1.1 Examen extemporané

Indications : en pathologie mammaire les examens extemporanés à visée diagnostiques sont devenus très rares du fait de la généralisation des biopsies qui permettent une prise en charge optimale des patientes (134).

Un diagnostic préopératoire permet d'optimiser la prise en charge initiale (type de chirurgie, indication de procédure de ganglion sentinelle....) et d'informer la patiente le plus tôt possible sur sa pathologie (114).

Un examen extemporané peut toujours être réalisé, lorsqu'il s'agit d'une lésion cliniquement palpable. Mais il existe certains pièges diagnostiques à ne pas méconnaître et de ce fait certaines règles à respecter :

- En cas de discordance entre l'aspect macroscopique d'une lésion et son aspect histologique, différer la réponse. La coupe en congélation conforte, dans la majorité des cas, un diagnostic évoqué sur l'aspect macroscopique.
- Toute lésion intra-canaulaire ou intra-kystique d'architecture papillaire peut être remaniée par des territoires de fibrose, réalisant un aspect de « pseudo-infiltration ».différer la réponse en extemporané.

- La distinction entre carcinome infiltrant à centre scléro-élastosique et cicatrice radiaire peut être très difficile. S'aider de la macroscopie, le carcinome infiltrant réalise un foyer gris-blanchâtre dur/ la cicatrice radiaire, un foyer étoilé non dur.
- Les carcinomes lobulaires infiltrants ne forment pas toujours un nodule visible macroscopiquement. Rechercher une zone discrètement irrégulière et ferme à la palpation.

L'examen extemporané doit être discuté lorsqu'il s'agit d'une lésion infraclinique découverte par mammographie et sans traduction macroscopique, en particulier des foyers de microcalcifications et pour les tumeurs mesurant moins de 10mm (130).

- La vérification de la totalité des limites d'exérèse en extemporané est illusoire. En effet, la structure tridimensionnelle de la pièce d'exérèse nécessite l'analyse d'un nombre important de prélèvements, ce qui ne peut être effectué dans les délais « raisonnables » d'un examen extemporané. S'il s'agit d'une lésion visible, on pourra apprécier sa distance macroscopique (en mm) par rapport aux marges d'exérèse (135, 136).

III.5.1.2 Prélèvements biopsiques (micro-biopsie ou macro-biopsie)

Inclure en totalité (137).

III.5.1.3 Pièce de pyramidectomie

Inclure en totalité les sections effectuées perpendiculairement à l'axe longitudinal, après encrage de la pièce (137).

III.5.1.4 Exérèse de lésions infracliniques (microcalcifications)

- Après encrage de la pièce, effectuer des sections parallèles fines de 3mm d'épaisseur.
- Si moins de 3 cm, inclure en totalité en respectant l'orientation des sections.
- Si pièce de plus de 3 cm, s'aider de la radiographie de la pièce en examinant de 1^{ère} intention les tranches en rapport avec l'anomalie radiologique. Si présence d'atypies ou de CCI, examiner le reste. En cas d'absence de microcalcifications à l'examen microscopique : faire des niveaux, radiographier les blocs de paraffine. En dernier, dégradation des microcalcifications lors du processus de fixation (129).

III.5.1.5 Tumorectomie pour lésion palpable

La pièce adressée est orientée par le chirurgien. Elle est mesurée, le foyer tumoral est situé par rapport aux différentes berges d'exérèses qui sont encrées grâce à de l'encre de chine généralement d'une même couleur ou de couleurs différentes.

Si la pièce mesure moins de 3cm, il est préférable de réaliser des coupes sagittales.

Si la pièce mesure plus de 3 cm, des prélèvements perpendiculaires à la peau sont réalisés.

Le foyer tumoral est prélevé de même que les différentes berges d'exérèses (27, 136).

III.5.1.6 Pièce de mastectomie

Les pièces de mastectomies sont adressées avec le curage axillaire en monobloc. Il est de ce fait aisé de s'orienter grâce à ce dernier.

- Mensurations dans les trois plans (longueur, largeur, épaisseur) de la pièce
- Vérifier la présence du fascia et de son intégrité.

- Préciser une éventuelle orientation de la pièce reçue.
- Description des lésions. (revêtement cutané, cicatrice d'intervention, peau d'orange...)
- Effectuer des coupes de 5mm d'épaisseur, intéressant le grand axe de la pièce opératoire. Etaler ces coupes sur le liège. Examiner chaque coupe pour identifier les lésions suspectes (138).
- Foyer tumoral : taille (3axes en mm), aspect, consistance, contours, sa distance par rapport au fascia et à la peau.
- Les limites d'exérèse. (BDR : la base de résection en profondeur)
- Encre la surface de la pièce opératoire avec un marqueur indélébile (encre de chine)
- Tumeur : 3 prélèvements au minimum, avec un prélèvement incluant tumeur et tissu sain environnant pour étude immunohistochimique (IHC).
- Mamelon : dimensions, érosion, ulcération, rétraction. Prélèvement du mamelon et de la région rétro-mamelonnaire (section parallèle au plan cutané)
- Autres quadrants : rechercher d'autres foyers tumoraux (distance séparant les nodules) ou autres lésions (prélèvements) (136).

Variantes particulières

- Mastectomie post-chimiothérapie néoadjuvante (y compris les cas de tumeur inflammatoire) : inclure 3 sections de la tumeur (si individualisable) ou une dizaine si zone cicatricielle.
- Mastectomie complémentaire : inclure en totalité le lit tumoral antérieur. S'il s'agit de microcalcifications ou de CCIS diffus, multiplier les prélèvements par quadrants (137).

III.5.1.7 Le curage axillaire

Débiter la pièce d'exérèse du prolongement axillaire à la recherche des ganglions lymphatiques qu'il faut isoler ; et diviser chaque adénopathie dans son grand axe .Inclure une des moitiés.(139) Les ganglions dont le diamètre est inférieur à 0,3cm doivent être inclus en totalité. (les rechercher minutieusement en écrasant la graisse et en la faisant rouler sous les doigts). Un curage adéquat doit contenir plus de dix ganglions (8).

III.5.1.8 Ganglion sentinelle

Préciser la couleur, le nombre et les inclure en cassettes distinctes (si les ganglions sont volumineux les trancher selon leur axe principal et les couper en des tranches de 2 mm d'épaisseur afin de détecter les micro métastases) (140). Sur chacune effectuer trois niveaux (hématoxyline éosine et lames blanches) . Après examen des coupes avec coloration standard et si négatives, demander éventuellement sur les lames blanches une étude en immunohistochimie (anticorps anti-cytokératine) (141).

Lors de l'examen en extemporané, il est préférable de réaliser des empreintes cytologiques plutôt que des coupes en congélation (conserver du tissu pour les examens complémentaires). Si le ganglion présente un aspect induré, suspect, une coupe histologique au cryostat est réalisée pour confirmer son infiltration. Chaque ganglion est coupé en tranches sériées de 2mm et inclus en totalité (27).

Si le ganglion sentinelle est positif, un curage axillaire complémentaire est réalisé d'emblée. Sinon, il faut attendre le résultat définitif (114).

Fixation : la fixation au formol à 10% est indispensable. Un retard à la fixation ou une mauvaise fixation nuisent à la qualité morphologique des coupes histologiques et altèrent les sites antigéniques (142).

Il est préférable d'effectuer des coupes sériées ou en feuillets de livre des pièces opératoires pour permettre une pénétration du formol au centre de la pièce et ainsi une bonne fixation, l'intervalle est de 01cm entre chaque berge. La durée de fixation est variable allant de 24 à 48heurs en fonction du volume de la pièce (le degré de pénétration qui est de 4mm/heure) (143).

Encrage : Toute pièce doit être encrée (à l'exception des microbiopsies) avant l'immersion au formol. Avant d'encrer il faut sécher la surface de la pièce pour empêcher la pénétration de l'encre à l'intérieur de la pièce, après encrage on fait une brève immersion (20 secondes) au Bouin pour aider l'encre à se fixer puis on rince la pièce. Il faut s'assurer que la pièce est sèche avant de passer à la coupe (144). Pour certains auteurs on peut utiliser plusieurs couleurs pour désigner les six repères anatomique de la pièce : les marges (supérieur, inférieur, latéral, antérieur, postérieur, médian).

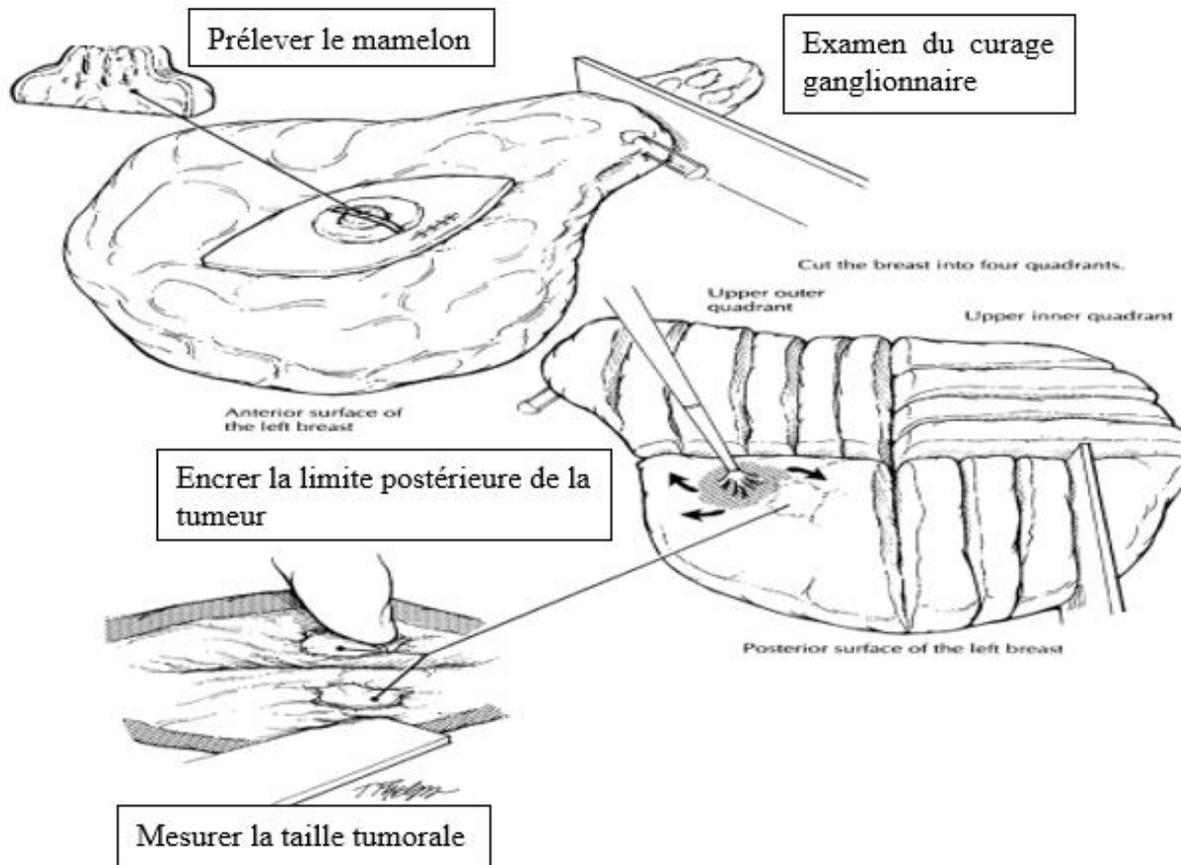


Figure 14 : Etapes de prise en charge d'une pièce de mastectomie (145)

III.5.2 Etude histopathologique

III.5.2.1 Néoplasies mammaires in situ

III.5.2.1.1 Le carcinome canalaire in situ

L'OMS définit le carcinome canalaire in situ (CCIS) comme une lésion intra canalaire caractérisée par une prolifération cellulaire accrue, des atypies cellulaires légères à marquées et une tendance inhérente mais non obligatoire à progresser vers un carcinome mammaire infiltrant (146). Le CCIS se distingue des carcinomes infiltrants par l'absence de visualisation d'une infiltration du stroma mammaire au microscope optique.

Asymptomatique, son incidence est en augmentation en raison des campagnes de dépistages.

III.5.2.1.2 Le carcinome lobulaire in situ

Prolifération de petites cellules non cohésives, ressemblant aux cellules du carcinome lobulaire infiltrant, comblant et distendant des acini et des canaux terminaux du sein (147). La réunion de consensus de l'OMS (2003) suggère l'utilisation du terme néoplasie lobulaire/ néoplasie intraépithéliale lobulaire (NL/NIL) pour désigner le spectre complet des lésions prolifératives in situ lobulaires (146).

III.5.2.2 Carcinomes infiltrants selon la classification de l'OMS 2012 (Annexe 2, p150)

III.5.2.2.1 Carcinome canalaire infiltrant sans autre indication (CCI-SAI)/ carcinome canalaire infiltrant de type non spécifique (CCI-TNS)

C'est la forme la plus fréquente des carcinomes infiltrants n'entrant dans aucune autre catégorie. C'est le type histologique le plus fréquent de tous les carcinomes infiltrants, compris entre 75% et 80%. Les qualificatifs « SAI » (sans autre indication) ou « TNS » (type non spécifique) signifient qu'il n'existe aucun des éléments caractérisant les autres types spécifiques de carcinomes infiltrants (lobulaire, tubuleux, mucineux.....) (148).

Il s'agit le plus souvent d'une tumeur palpable, plus rarement d'une image mammographique isolée. Le dépistage a permis d'augmenter l'incidence globale et la fréquence des cancers infracliniques, et de diminuer ainsi la taille moyenne de ces tumeurs (149).

- Caractères cliniques et radiologiques

Cette forme histologique se traduit par une tumeur palpable dans 70% des cas, plus rarement par une image mammographique isolée dans 30% des cas. L'âge moyen est de 56 ans, le siège prédominant est le quadrant supéro- externe. La bilatéralité est de 5 à 8 % et les métastases ganglionnaires axillaires sont présentes dans 40 à 50 % des cas.

L'aspect radiologique en mammographie est celui d'une opacité dense aux contours irréguliers spiculée visible sur toutes les incidences (150).

- Caractères anatomopathologiques

➤ macroscopie

Il s'agit souvent d'une tumeur aux contours étoilés, dure à la coupe, plus rarement aux contours nets, et de consistance molle.

➤ Microscopie

Le carcinome canalaire invasif (TNS) est un groupe hétérogène de cancers qui ne répond pas aux critères morphologiques requis pour se qualifier comme un type histologique spécifique.

50% ou plus de la tumeur doit être constitués d'un motif de type non-spécial pour être classé comme un carcinome canalaire TNS (28).

L'architecture peut varier considérablement entre les différentes tumeurs et même à l'intérieur d'une même lésion, glandes discrètes ou fusionnées, cordons, petits amas et de grandes nappes solides. Certaines tumeurs sont constituées de cellules isolées imitant un carcinome lobulaire invasif (e-cadhérine +) (146).

Les cellules néoplasiques varient en apparence, allant des cellules avec cytoplasme abondant à basaloïde avec un degré variable de pléomorphisme nucléaire et l'activité mitotique dans les cellules tumorales.

Le stroma peut être collagénique, fibro-élastosique ou desmoplastique. Un infiltrat inflammatoire marqué est présent dans certaines lésions (151).

Variantes histologiques

- Carcinome mixte : 10 à 49 % de TNS associé à un type spécifique
- Carcinomes rares :
 - Pléomorphe
 - A cellules géantes « ostéoclast-like »
 - Avec des aspects choriocarcinomateux
 - Avec des aspects de mélanomes

➤ **Phénotype**

70% à 80% des TNS sont récepteurs hormonaux positifs, l'HER2 est positif dans 15% à 30% des cas.

Le carcinome infiltrant TNS est négatif pour P63, AML, calponine, marqueurs permettant la distinction entre un carcinome in situ d'un carcinome invasif surtout sur prélèvement de microbiopsie.

50% à 70% des Carcinome canauxiaux invasifs (TNS) sont positifs pour la mammaglobine, la GCDFP-15 avec CK7+/CK20- (146).

III.5.2.2.2 Carcinome lobulaire infiltrant (CLI)

Cette forme représente 5 à 15 % des cancers infiltrants du sein (151).

Il arrive en seconde position après le carcinome canalaire infiltrant (TNS).

Quatre particularités caractérisent le CLI

- Une présentation clinique différente de celle des CCI (TNS)
- Des cellules néoplasiques non cohésives, souvent petites avec un index mitotique le plus souvent bas
- Un profil métastatique différent des CCI (TNS)
- Une altération biologique spécifique : l'inactivation de l'E-cadhérine qui est un gène suppresseur de tumeur qui code pour une protéine d'adhésion intercellulaire(148).

- Caractères cliniques et radiologiques

Le carcinome lobulaire invasif (CLI) survient chez les femmes de plus de 50ans, et serait lié au développement de l'hormonothérapie substitutive (152).

Masse irrégulière mal définie, épaissement vague ou induration du sein, rétraction cutanée et du mamelon (Pas de Paget) ; opacité mammographique, distorsion architecturale ou une surdensité (118).

La bilatéralité et la multicentricité ne sont pas confirmées dans toutes les études.

- **Caractères anatomopathologiques**

➤ **Macroscopie**

Placard de couleur souvent grise ou d'apparence fibreuse de consistance plutôt ferme, aux bords mal définis et irréguliers, mieux apprécié par la palpation, difficile à mesurer (150).

➤ **Microscopie**

- **CLI typique :**

Se caractérise par l'association de deux critères cytologique et architectural. Les cellules sont non cohésives plutôt rondes avec peu de cytoplasme. Elles sont assez monomorphes, avec un index mitotique plutôt faible. (<5mitoses pour 10 champs à fort grossissement). Ces cellules sont isolées ou en travées d'une seule épaisseur de cellules (en file indienne) entourant les galactophores ou infiltrant les mailles du tissu adipeux sans stroma-réaction fibreuse.

Le CLI est associé à un CLIS dans le sein homo ou controlatéral dans environ 70% des cas (148).

-**variantes des carcinomes lobulaires infiltrants**

La caractéristique majeure retrouvée dans toutes les variantes est le caractère non cohésif des cellules tumorales. Le diagnostic de variante de CLI n'est posé que si plus de 90% de la surface de la tumeur présente cet aspect.

• **Variantes architecturales du CLI :**

-Type massif d'aspect pseudolymphomateux(153)

-Type alvéolaire rappelant au faible grandissement le CLIS(154)

-type tubulo-lobulaire de FISHER (cette forme n'est pas reconnue par tous les auteurs)(155)

• **Variantes cellulaires du CLI :**

-Cellules en « bague à chaton » : ces cellules normalement présentes dans tout le CLI constituent la majorité de la prolifération. Elles ont une vacuole de mucus intracytoplasmique (156).

-Le CLI pléomorphe est constitué de cellules atypiques, à gros noyau nucléolé de grade II ou III, à large cytoplasme contenant parfois des inclusions de mucus « en cible »(157).

➤ **Phénotype**

La majorité des CLI n'expriment pas la E-cadhérine reflétant la perte de la cohésion intercellulaire ; néanmoins 14% à 16% des CLI purs peuvent l'exprimer (158, 159).

Le carcinome lobulaire classique présente un fort pourcentage de récepteurs hormonaux positifs, et un HER2 très souvent négatif (157).

III.5.2.2.3 Carcinomes dits « de bon pronostic »

Carcinome tubuleux, mucineux, adénoïde kystique et cribriforme

Il est recommandé de réserver ces diagnostics aux tumeurs dont plus de 90% de la surface est représenté par des aspects histologiques spécifiques de chaque type.

III.5.2.2.3.1 Carcinome tubuleux

Sa définition selon l’OMS est « un carcinome mammaire de type spécial de pronostic favorable composé de tubes bien différenciés à lumière béante, revêtus par une seule épaisseur de cellules » (146).

➤ **Caractères cliniques et radiologiques**

Rare près de 2 % des cancers du sein, souvent il s’agit de lésion infra clinique, après 50 ans. En imagerie : il se présente comme une petite masse étoilée sans aspect échographique spécifique (118).

➤ **Caractères anatomopathologiques**

Macroscopie : nodule mal limité, ferme, petit (moyenne 1 cm)

Microscopie : il simule la bénignité car les glandes sont bien différenciées, peu ou pas de pléomorphisme. Les critères sont l’arrangement aléatoire non organoïde des glandes dans le stroma ; invasion fréquente du tissu adipeux en périphérie ; glandes irrégulières anguleuses ; lumières bien dessinées avec sécrétion apicale ; formation de travées, absence de composant myoépithélial (actine -), absence de membrane basale (PAS -) (160).

Phénotype :

Ces tumeurs sont, pour la plupart, récepteurs hormonaux positifs, et typiquement HER2 négatif, leur index de prolifération est bas (150).

III.5.2.2.3.2 Carcinome mucineux (ou colloïde)

Le terme de carcinome mucineux doit être réservé à la forme pure, qui seule est associée à un bon pronostic. Il est caractérisé par la production abondante de mucine en extracellulaire et /ou en intracellulaire (151).

➤ **Caractères cliniques et radiologiques**

Tumeur rare (2,5% des cancers) survenant après la ménopause.

➤ **Caractères anatomopathologiques**

Macroscopie : tumeur ronde, bien limitée, luisante, molle à la coupe

Microscopie : la composante infiltrante est constituée de nappes de mucus découpées en logettes par de fins tractus collagènes et ponctuées de cellules épithéliales agencées en tubes ou massifs pleins avec atypies variables. Une composante in situ est présente dans 75% des cas (114).

Le diagnostic différentiel se pose avec un adénofibrome myxoïde et la lésion bénigne de type mucocèle (146).

Phénotype : Ces carcinomes sont récepteurs hormonaux positifs. Ils sont, selon la classification moléculaire classés comme des tumeurs lumineuses (161).

Pronostic :

Ces carcinomes sont associés à un bon pronostic. Ils peuvent être mixtes comportant plus de 50% et moins de 90% de mucine, ils sont souvent associés à un carcinome canalaire infiltrant. Ces carcinomes mixtes ont un moins bon pronostic (162).

III.5.2.2.3.3 Carcinome adénoïde kystique (Cylindrome)

Type histologique très rare (0,5% des carcinomes mammaires) dont l'aspect histologique est comparable aux tumeurs de même type des glandes salivaires (148).

➤ Clinique

Tumeur de croissance lente, de siège souvent rétro-aréolaire.

➤ Caractères anatomopathologiques

Macroscopie : tumeur aux contours généralement assez nets, dure à la coupe (148).

Microscopie : il est constitué de 2 types cellulaires : cellules épithéliales, basaloïdes et des cellules myoépithéliales like, ainsi qu'une abondante membrane basale. L'architecture est variable, solide, cribriforme (pseudo kystes), tubulaire et trabéculaire (163).

Phénotype :

Ils ont un profil immunohistochimique particulier qui peut être utile en cas de difficulté diagnostique. Ils sont C-kit (CD117), P63, et actine muscle lisse positifs (164, 165).

III.5.2.2.3.4 Carcinome cribriforme infiltrant

Il s'agit d'un carcinome infiltrant de bas grade, rare ; sa fréquence est entre 0.8% et 3.5%.

Microscopie : l'aspect architectural est comparable à celui observé dans le carcinome in-situ de bas grade. Au sein de ces tumeurs, les amas et lobules sont creusés de lumières rondes. Les cellules sont assez monomorphes aux noyaux ovoïdes ou ronds. 90% de la surface tumorale doit avoir cet aspect morphologique (146).

Les récepteurs hormonaux sont positifs, leur index de prolifération est bas, et HER2 est négatif (28). Son pronostic est excellent même si des métastases ganglionnaires sont présentes (27).

III.5.2.2.4 Carcinomes rares

III.5.2.2.4.1. Carcinome médullaire

Définit selon l'OMS comme étant « une tumeur bien circonscrite composée de cellules peu différenciées, avec peu de stroma et un infiltrat inflammatoire intense » (146).

➤ Caractères cliniques et radiologiques

Il représente 1% à 7% des tumeurs infiltrantes selon les séries.

Tumeur ronde mobile, mimant tant cliniquement que radiologiquement un adénofibrome, avec un âge moyen de 50 ans (166).

➤ Caractères anatomopathologiques

- **Macroscopie** : tumeur bien circonscrite, molle à la coupe avec parfois zones de nécrose.

- **Microscopie** : 5 critères obligatoires pour ce diagnostic ont été définis par Ridolfi

- Une architecture syncytiale dans plus de 75% de la tumeur
- Des contours microscopiques nets, non infiltrants
- Un infiltrat mononucléé diffus, modéré à marqué
- Des atypies nucléaires modérées ou marquées (gradées en 2 ou 3)
- L'absence de différenciation glandulaire (167)

La présence de nécrose intra tumorale est fréquente.

On peut observer dans 16% des cas une métaplasie malpighienne ; l'envahissement ganglionnaire est peu fréquent.

- **Immunophénotype :** Les carcinomes médullaires appartiennent aux carcinomes triples négatifs dits « basal-like », exprimant les cytokératines de haut poids moléculaire CK5/6 ou 14 (168, 169). P53 est surexprimée dans 60 à 87% des cas avec des taux de mutations détectées dans environ 100% des cas (168). C'est un carcinome de bon pronostic. La survie à 10 ans est supérieure à 80%. S'il est associé à une mutation de BRCA1 son pronostic est alors réservé (170).

III.5.2.2.4.2 Carcinome micropapillaire invasif

Ce carcinome invasif rare (0,9%) est composé de micro papilles ou de petits amas de cellules néoplasiques flottant à l'intérieur des espaces clairs stromales ressemblant à des vaisseaux lymphatiques. Les cellules néoplasiques ont une polarité inversée bien visualisée à l'aide de l'anticorps anti EMA (171).

Ce carcinome est surtout caractérisé par :

- 1- La présence d'emboles carcinomateux intravasculaires dans 60 à 70% des cas.
- 2- La présence d'un envahissement ganglionnaire dans 72 à 95% des cas (172).

II.5.2.2.4.3 Carcinome sécrétant (juvénile)

C'est un carcinome très rare (<0,15%) caractérisé par un abondant matériel mucoïde, à la fois extra et intracellulaire, prenant fortement le PAS.

➤ Caractères cliniques et radiologiques

Environ 40% des cas surviennent chez l'enfant et l'adolescent, 30% des cas chez l'adulte jeune (rare après 30 ans). Il se présente comme un nodule ferme, bien limité, de siège rétro-aréolaire donnant à la mammographie une opacité aux contours nets (173).

➤ Caractères anatomopathologiques

Le carcinome sécrétoire est généralement bien circonscrit solide gris jaunâtre dont la taille moyenne est de 3 cm (174).

L'architecture la plus évocatrice consiste en massifs cellulaires creusés de cavités micro glandulaires avec espaces micro kystiques contenant du mucus. Les cellules au cytoplasme abondant finement granuleux sans atypies marquées ni mitoses. Une composante in situ est souvent associée (175, 176).

Carcinome de bon pronostic malgré la présence de métastases ganglionnaires axillaires dans 30% des cas.

III.5.2.2.4.4 Carcinome apocrine infiltrant

Selon l'OMS, il correspond à « Tout carcinome présentant sur plus de 90% de sa surface un aspect cytologique et immunohistochimique de cellules apocrines » (146). L'incidence du carcinome apocrine, est de l'ordre de 0,3% à 4%.

Marquage immunohistochimique de la protéine GCDFP-15, avec un phénotype caractérisé par la négativité des récepteurs hormonaux (RO, RP) et la positivité des récepteurs aux androgènes (177). Les études concernant le pronostic de ce type de carcinome sont discordants (178).

III.5.2.2.4.5 Carcinome métaplasique

Ce sont des tumeurs rares (moins de 5% des tumeurs malignes du sein) dont l'âge moyen de survenue est de 55ans (148).

Il s'agit d'un groupe hétérogène de carcinomes infiltrants du sein (151).

Il est défini selon un terme générique qui fait référence à un groupe hétérogène de cancers du sein composé d'un mélange d'adénocarcinomes avec des zones dominantes de cellules fusiformes, de cellules squameuses, ou à différenciation mésenchymateuse maligne (os, cartilage, muscle strié) (28).

Ces tumeurs n'expriment ni le récepteur à l'œstrogène, ni le récepteur à la progestérone, ni HER2, ils expriment fréquemment des cytokératines à haut poids moléculaire tel que les CK 5/6 et 14 (179).

III.5.2.2.4.6 Carcinome inflammatoire

Le cancer inflammatoire du sein est une forme rare des cancers localement avancés.

Il représente 1 à 6 % de l'ensemble des cancers du sein (180).

Les premières descriptions, faites par Charles Bell, remontent à près de deux siècles (181). Depuis lors, diverses dénominations ont été utilisées : mastite carcinomateuse, cancer du sein aigu, le terme de cancer inflammatoire du sein ayant été introduit par Taylor et Meltzer en 1938 (182).

Le pronostic du cancer inflammatoire du sein est redoutable, avec une survie médiane de 18 à 24 mois en cas de traitement locorégional exclusif. L'utilisation de la chimiothérapie, en particulier néoadjuvante, associée au traitement radio chirurgical, a permis d'améliorer le pronostic qui demeure encore réservé, avec une survie sans récurrence (SSR) à 5 ans, entre 30 % et 50 % (183).

Il est important de souligner que le diagnostic du caractère inflammatoire du cancer ne repose que sur deux signes : l'inflammation à l'examen clinique et la présence d'embolies dans les lymphatiques du derme profond et/ou de l'hypoderme à l'examen anatomopathologique. Cette confirmation anatomopathologique (embolies) n'est retrouvée que dans 67 % des diagnostics cliniques (184).

Histologie

Le cancer inflammatoire du sein ne correspond pas à une entité histologique spécifique. Tous les types habituels de carcinome du sein peuvent être rencontrés, qu'il s'agisse des formes canalaire ou lobulaires infiltrantes, des cancers médullaires, ou à petites cellules. La spécificité n'est pas histologique (184).

L'envahissement axillaire est très fréquent, touchant de 40 à 100 % des patientes. Les récepteurs hormonaux sont le plus souvent négatifs, avec plus de 50 % de patientes RO- RP-.

Van Golen et al ont identifié certains gènes dont l'altération est concomitante dans les Carcinomes inflammatoires (185).

Le gène RhoC GTPase est un oncogène spécifique du parenchyme mammaire appartenant à la superfamille des Ras, il est surexprimé dans 90% des Carcinomes inflammatoires contre 38% des cancers du sein non inflammatoires.

Le RhoC GTPase active dans la réorganisation du cytosquelette et contribue à la motilité cellulaire ce qui augmente le potentiel métastatique et invasif de ces tumeurs.

La surexpression de ce gène est associée à un haut grade, à un envahissement ganglionnaire et un statut hormonal négatif (186).

III.5.2.2.4.7 Carcinome à différenciation neuroendocrine (CNE)

Les carcinomes neuroendocrines du sein sont des tumeurs rares et peu connues ; leur fréquence est diversement appréciée dans la littérature allant de 2,3 à 25 % des cancers du sein ; leur histogénèse est encore mal élucidée. Plusieurs classifications morphologiques ont été proposées, distinguant plusieurs variantes histologiques (187).

Leur morphologie est semblable à celle des CNE du tractus gastro-intestinal et pulmonaire (28). L'immunomarquage pour les marqueurs neuroendocrines est un complément nécessaire afin de confirmer la différenciation neuroendocrine et pour répondre à la définition de l'OMS, au moins 50 % des cellules sont positives pour au moins un marqueur neuroendocrine (la chromogranine , synaptophysine , ou neurone éolase) (146).

La E-cadhérine est identifiée dans la majorité des CNE ; 2/3 de ces tumeurs sont RO, RP positifs ;HER2 est souvent négatif (188, 189).

Aucune corrélation significative n'a été trouvée entre la différenciation neuroendocrine et la survie globale. Le traitement est donc établi sur les critères conventionnels (148).

III.5.2.2.5 Autres carcinomes rares

Carcinome à cellules claires riches en glycogène.

Carcinome à cellules riches en lipides.

Carcinome à cellules en bague à chaton.

Carcinome à cellules géantes de type ostéoclastique.

Carcinome à cellules acineuses, carcinome à cellules oncocytaires, carcinome à cellules sébacées, correspondent à des tumeurs excessivement rares dont on ne peut rien affirmer sur le plan évolutif.

III.5.2.2.6 Association de types histologiques

Nous considérons

- comme pur, tout type histologique représentant >90% de la tumeur

- dans les associations d'aspects histologiques :

- Comme le CCI (TNS), toute tumeur comportant entre 10 et 90% de CCI (TNS), en notant le type et le pourcentage de la composante associée.
- Comme association CCI (TNS)- CLI, les tumeurs comportant 2 contingents différents à la fois sur le plan architectural et cellulaire.

Dans toute association, noter les pourcentages de chaque composante (114).

III.6 Facteurs pronostiques

III.6.1 Introduction

Le rôle des facteurs pronostiques est de fournir au clinicien des indications sur le risque local et vital encouru par les patientes présentant un carcinome infiltrant du sein. Ces indications lui permettent d'adapter le traitement. On peut schématiquement diviser les facteurs pronostiques en 3 classes : les facteurs cliniques, les facteurs morphologiques et les facteurs biologiques et moléculaires (148, 190).

Les critères pour définir un facteur pronostique sont d'une importance primordiale. Ils ont été définis par American Joint Committee on Cancer (AJCC) (191) and the International Union Against Cancer (UICC) (192).

On distingue :

- les facteurs pronostiques : qui permettent d'évaluer, avant traitement adjuvant, le risque de récurrence, la survenue de métastases et la survie.
 - les facteurs prédictifs : qui permettent de prédire une réponse au traitement adjuvant.
- Ces 2 types de facteurs sont parfois confondus : un marqueur peut être prédictif d'une réponse favorable à un traitement d'où son impact pronostique (193).

Dans le cancer du sein sont validés à ce jour :

- Facteurs pronostiques : le stade (taille tumorale, statut ganglionnaire, présence ou non de métastase), le grade histologique avec le compte mitotique.
- Facteurs prédictifs : les récepteurs hormonaux et HER2.

III.6.2 Les facteurs pronostiques cliniques

III.6.2.1 L'âge

Les femmes de moins de 35 ans ont un risque 4 fois plus élevé de récurrence locale que les femmes de 55 ans. Le risque de décès lié au cancer est maximal chez les femmes de moins de 35 ans et de plus de 70 ans (194).

III.6.2.2 La grossesse

La survenue d'un cancer du sein au cours de la grossesse et en post partum est considérée comme un facteur de mauvais pronostic (195).

III.6.2.3 Le stade TNM

Bien que l'appréciation clinique de la taille tumorale et de la présence de ganglions axillaires envahis soit beaucoup moins fiable que l'appréciation histologique, le stade TNM tel que défini par l'UICC en 2002 (196), permet d'établir l'opérabilité de la tumeur et d'avoir une première approche sur le pronostic.

III.6.3 Les facteurs pronostiques histologiques

III.6.3.1 L'envahissement des ganglions axillaires

Il constitue pour l'instant le facteur pronostic le plus important pour prédire les rechutes métastatiques et la survie des patientes (197).

Un cancer du sein qui s'est propagé aux ganglions lymphatiques (ganglions positifs) engendre un risque de récurrence plus élevé et un pronostic moins favorable qu'un cancer du sein qui ne s'est pas propagé aux ganglions lymphatiques (ganglions négatifs) (190).

Le nombre de ganglions lymphatiques positifs est également un facteur pronostique important. Plus le nombre de ganglions positifs est élevé, plus le risque de récurrence l'est aussi. Le risque de récurrence est le plus élevé lorsque 4 ganglions ou plus sont positifs (198).

Les micro métastases ganglionnaires

Il s'agit de métastases dont la taille est $> 0,2\text{mm}$ et $\leq 2\text{mm}$. La signification pronostique des micro métastases est très controversée et il n'y a pas d'attitude standardisée sur une indication de traitement adjuvant en leur présence (148).

III.6.3.2 La taille tumorale

La taille de la tumeur est le deuxième plus important facteur pronostique du cancer du sein. Indépendant du statut des ganglions lymphatiques (199).

La taille tumorale mesurée à l'examen macroscopique dans les trois plans de l'espace à l'état frais doit être comparée à la taille microscopique sur lame en ne tenant compte que de la composante infiltrante (197). Si la lésion est multifocale, chaque tumeur doit être mesurée séparément (200). La taille du plus gros nodule sert au TNM (137).

III.6.3.3 Le type histologique

Certains types histologiques de carcinomes infiltrants du sein sont dits de « bon pronostic », tels les carcinomes tubuleux, mucineux, adénoïde kystique, papillaire et cribriforme. Les carcinomes lobulaires infiltrants (CLI) ont globalement le même pronostic que les carcinomes canaux infiltrants (TNS) mais il existe des différences suivant les variantes morphologiques des CLI (201).

III.6.3.4 Le grade histologique

Quel que soit le système de grading utilisé, le grade histologique constitue un facteur pronostique important (202).

En 1957, Bloom et Richardson proposent un scoring numérique facilitant le grading.

Ce système dénommé depuis grading « SBR » a été recommandé par l'OMS pour le cancer du sein en 1968. La classification originale de SBR est basée sur trois critères histologiques différents. Elle a été modifiée par Elston et Ellis (203) et adoptée de façon plus générale dans le cadre des critères de Nottingham.

Le grade SBR repose sur trois critères : La différenciation tubulaire, le pléomorphisme nucléaire et l'index mitotique. Chacun des critères examinés est coté en 1, 2 et 3. Le total des scores possible allant de 3 à 9 points. Ainsi, selon le score obtenu, on obtient trois grades (203) (annexe 3,p 152).

Bien que de très nombreuses études aient validé la valeur pronostique du grade, la variabilité inter-observateur dans son évaluation a limité son utilisation comme un facteur pronostique puissant (204).

III.6.3.5 L'activité mitotique

L'activité mitotique prise isolément ou intégrée dans le grading SBR est un facteur pronostique déterminant pour le cancer infiltrant du sein. Ces dernières années, d'importants efforts ont été entrepris pour standardiser la technique de comptage des mitoses (205).

Il persiste néanmoins un manque de consensus sur les seuils permettant de séparer les patientes en groupes de bon ou de mauvais pronostic en fonction du nombre de mitoses comptées (206). C'est pourquoi il paraît nécessaire de spécifier dans le compte rendu d'un carcinome infiltrant du sein outre le grade histologique, le nombre de mitoses compté sur 10 champs consécutifs (x 400), le diamètre en mm du champ, et le score mitotique en mm² (148).

III.6.3.6 Les embolies vasculaires péri tumorales

La valeur pronostique de l'invasion vasculaire dans le cancer du sein a été reconnue depuis quelques décennies comme un facteur indépendant pour prédire les rechutes métastatiques et la survie globale chez les patientes N- (97). Elle est considérée comme un facteur indépendant pour prédire les récurrences locales chez les patientes N+ (207).

Histologiquement, les embolies sont observées dans de petites structures vasculaires en périphérie de la lésion infiltrante et il est souvent mal aisé de déterminer s'il s'agit d'un artefact de rétraction tissulaire ou d'un vaisseau (198).

Selon les dernières recommandations de St Gallen 2011(208), la majorité du Groupe d'experts n'a pas appuyé l'invasion lympho-vasculaire comme une indication suffisante pour la chimiothérapie (209).

III.6.3.7 La composante intra canalaire associée

L'abondance de carcinome intra canalaire (CIC) associé au carcinome infiltrant est extrêmement variable. Certaines études ont démontré que la présence d'un CIC étendu est corrélée à un meilleur pronostic et une fréquence moins élevée de métastases ganglionnaires. Le carcinome intra canalaire étendu serait cependant lié à un risque accru de récurrence locale (210, 211).

III.6.3.8 Autres facteurs histologiques

Les facteurs histologiques suivants ont une valeur pronostique controversée ou non encore parfaitement établie. Il s'agit de :

- L'envahissement des marges d'exérèse : la présence de carcinome infiltrant ou in situ au niveau des berges d'exérèse augmente le risque de récurrence locale (212).
- La nécrose tumorale : une nécrose étendue et confluyente est plus fréquemment observée dans les cancers de haut grade, et est associée au phénotype basal. La nécrose serait un facteur de mauvais pronostic car elle témoignerait d'un taux de croissance rapide, dépassant l'angiogenèse stimulée par la tumeur (213).
- L'infiltrat inflammatoire : cet élément fait débat dans la littérature. Tandis que certains trouvent que les carcinomes induisant une réaction immune de l'hôte sont de meilleur pronostic, d'autres investigateurs ont rapporté une survie moins bonne en présence d'une tumeur richement infiltrée de lymphocytes (CD4 et CD8) (198).

III.6.4 Les facteurs biologiques et moléculaires

En pratique quotidienne de la cancérologie mammaire l'évaluation de l'expression des récepteurs à l'œstrogène(RE), à la progestérone(RP) et de l'HER2 est devenue indispensable pour la prise en charge des patientes porteuses d'un cancer du sein vu qu'elle donne une information d'ordre pronostique et thérapeutique. Ils sont des critères importants, voire clés, dans les arbres décisionnels proposés dans de nombreux guides d'attitudes thérapeutiques (130).

L'immunohistochimie (IHC) est la méthode utilisée pour le dosage de ces facteurs. la FISH (fluorescent in situ hybridization) est la technique de référence pour détecter une amplification génique d'HER2. Cette détermination obéit à des recommandations nationales et internationales portant sur les techniques et les règles d'interprétation (214).

III.6.4.1 Les récepteurs hormonaux (RH)

Les récepteurs hormonaux (RE et RP) sont le plus souvent recherchés, à l'heure actuelle, par technique immunohistochimique sur des coupes histologiques de tumeur fixée et plus rarement par méthode biochimique sur des fragments congelés de tumeur (dosage par radio ligand ou par enzymo-immunométrie). A l'inverse des méthodes biochimiques qui utilisent des broyats cellulaires, les méthodes immunohistochimiques permettent de localiser précisément les récepteurs hormonaux dans les différents contingents cellulaires (malin infiltrant, malin in situ, bénin) (148).

La fiabilité de la technique IHC dépend d'une technique rigoureuse et du respect de certaines règles. La standardisation maximum de l'ensemble des étapes de l'IHC, et de l'évaluation régulière de la technique sont indispensables pour l'optimisation de ses résultats (215).

Les récepteurs sont détectés exclusivement dans les noyaux des cellules tumorales infiltrantes et le tissu mammaire normal avoisinant sert de contrôle interne. On apprécie la proportion de cellules carcinomateuses infiltrantes positives par rapport à l'ensemble des cellules carcinomateuses (positives et négatives). Le résultat s'exprime en pourcentage de cellules positives, et en intensité moyenne de marquage (201).

En France, le seuil de positivité pour les RH est actuellement fixé à 10% de cellules positives quel que soit l'intensité du marquage (216).

D'autres seuils de positivité plus faibles sont adoptés dans certains pays en particulier des seuils à 1% ou à 5% (148).

Bien qu'il n'y ait pas de consensus internationalement accepté de système de scoring, de plus en plus de centres appliquent le Quick Score selon Allred (annexe 4, p). Il est basé sur la somme d'un premier score de proportion de cellules marquées et d'un score d'intensité de marquage. Le maximum obtenu est de 8 ; un total de 2 ou moins étant considéré comme signant l'absence de récepteurs (198).

Remarque : lorsque le diagnostic de carcinome mammaire est fait sur une biopsie préopératoire, l'analyse de RH est généralement réalisée sur ce matériel initial. De nombreuses études ont montrés un très bon degré de concordance entre les résultats de l'analyse de RH sur les biopsies et les pièces opératoires (215). Il n'en demeure pas moins que, vu l'existence possible mais rare d'une hétérogénéité intra-tumorale et vu l'importance de l'information pour

la prise en charge des patients, la majorité des grosses équipes Européennes et Nord-américaines recommandent de refaire l'analyse des RH sur la pièce opératoire quand, et seulement quand, cette analyse était négative sur la biopsie préalable (148).

Les récepteurs hormonaux ont une faible valeur pronostique mais sont des facteurs prédictifs importants de réponse à l'hormonothérapie (tamoxifène ou letrozole) (217).

III.6.4.1.1 Récepteur à l'œstrogène (RE)

Il existe deux récepteurs distincts de RE : RE α et RE β , de structure presque similaire mais codés par deux gènes différents : ESR1 et ESR2.

RE α présente une positivité épithéliale nucléaire exclusive, c'est l'expression de ce gène qui est actuellement recherché par immunohistochimie (218,219,220).

RE β est retrouvé dans les cellules épithéliales et stromales, son expression est moins importante dans le tissu tumoral par rapport aux glandes normales (221).

L'expression de RE est retrouvée dans approximativement 70-80 % des carcinomes mammaires ; son expression est variable selon les différents types histologiques, plus importante dans les carcinomes lobulaires ; le taux d'expression chute en cas de tumeur peu différenciée. Son expression est retrouvée chez près de 65% des femmes de moins de 50 ans, alors que ce chiffre augmente à 80% chez les femmes de plus de 50 ans (222, 223).

III.6.4.1.2 Récepteur à la progestérone (RP)

Les récepteurs à la progestérone jouent un rôle important dans le développement de l'arbre galactophorique. Les fonctions respectives des deux RP (A et B) ont été bien étudiées chez le rongeur. Dans le cancer du sein, lorsque les RP sont exprimés, la forme A paraît en concentration supérieure à la forme B. La forme B est surtout retrouvée dans les grades 1 et 2, alors que la forme A est très majoritaire dans le grade 3 et serait associée à une survie moindre (224, 225).

Une fois exprimée, RP est activé par l'hormone progestérone pour aider à réguler plusieurs fonctions cellulaires normales importantes, y compris la prolifération qui, bien sûr est préjudiciable dans les cancers du sein. RP est un facteur pronostique faible mais un facteur prédictif relativement fort pour la réponse au traitement hormonal (226, 227).

III.6.4.2 L'oncogène HER2 (HER2-neu ou c-erb2 ou neu)

Le gène Her2/neu encore appelé c-erbB-2 est un proto-oncogène identifié par son homologie de séquence avec le gène neu isolé au début des années 80 à partir d'un neuroblastome développé chez le rat. Ce gène est situé sur le bras long du chromosome 17, dans la bande q21 (130). Il code pour une glycoprotéine transmembranaire de 185 Kd à activité tyrosine kinase. Cette protéine est un récepteur de facteurs de croissance cellulaire apparentée aux récepteurs d'EGF (epidermal growth factor). Elle intervient d'une part, dans la transduction des signaux de prolifération et de différenciation cellulaire, d'autre part dans l'embryogenèse et la motilité cellulaire (228).

L'activation de l'Her2/neu, passe le plus souvent par une amplification génique (augmentation du nombre de copies du gène) et se traduit par une surexpression protéique (synthèse de protéine

accrue) (40, 228). L'oncogène HER2 est amplifié et surexprimé dans 12 à 20 % des cancers du sein pris dans leur globalité (229).

La conséquence de cette surexpression est une tumeur plus agressive (grade tumoral élevé, tumeur de grande taille, souvent une absence de récepteurs hormonaux, etc.) associée à un pronostic plus sombre (un temps de survie plus court et une apparition de récives plus rapide) (230).

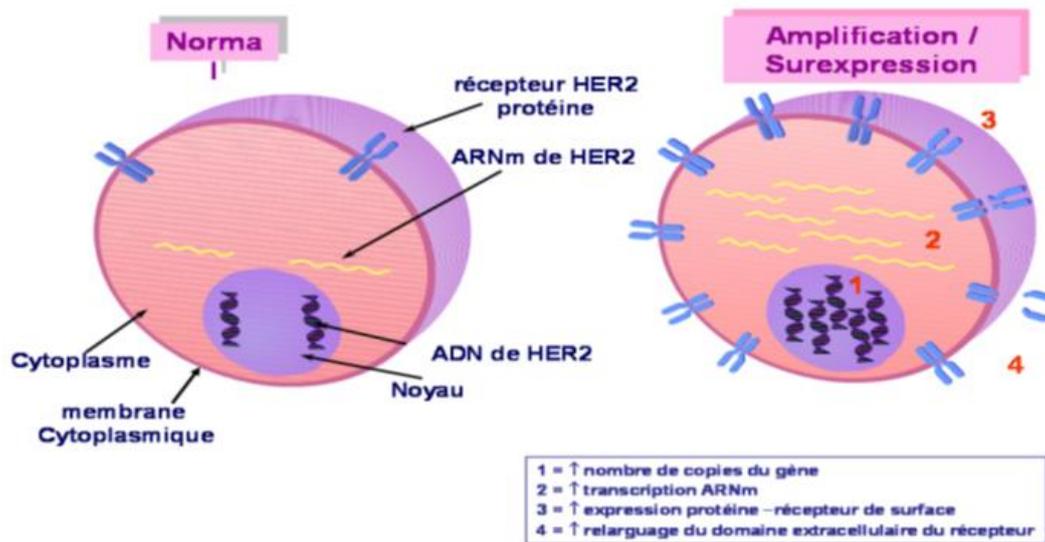


Figure 15 : Indicateurs d'une surproduction de HER2 (231)

La protéine Her2 représente une cible thérapeutique potentielle dans les cancers du sein présentant une hyper-expression du gène (232).

Les patientes Her2 positif ont une plus grande sensibilité aux associations de médicaments comportant des anthracyclines (le trastuzumab) (233, 234) et plus récemment le lapatinib ce qui a transformé l'histoire naturelle des cancers HER2 positifs (235, 236).

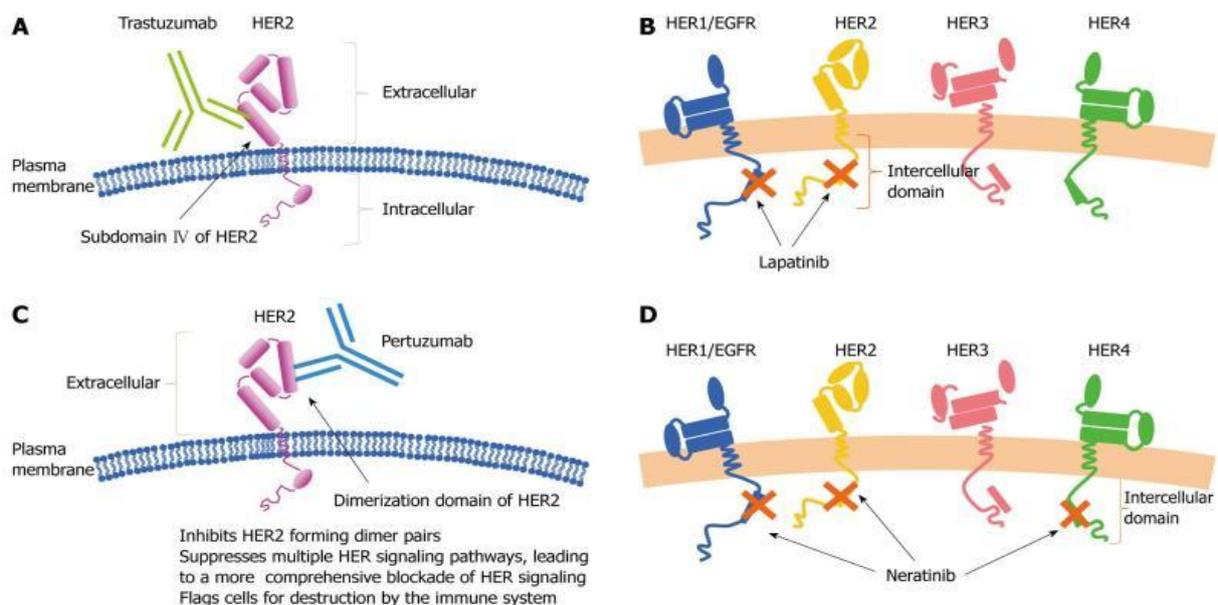


Figure 16 : Effet des drogues chez les patientes HER2 + (237)

Détermination du statut de Her 2-neu

Depuis quelques années, il nous est possible de détecter cette surexpression/amplification selon deux méthodes :

- L'immunohistochimie qui détecte la surexpression de la protéine à la surface des cellules (238).

- La biologie moléculaire : hybridation in situ par fluorescence (FISH) ou « chromogénic in situ hybridation » (CISH) qui détecte l'amplification du gène HER2. Visant à confirmer les cas équivoques (239, 240).

- Immunohistochimie

La recherche de l'hyperexpression de l'Her2 se fait d'abord par immunohistochimie. Grâce à elle, on peut visualiser et quantifier la molécule cible sur une coupe tissulaire.

De plus l'IHC est une technique répandue, rapide, standardisable, et simple. Elle peut être réalisée sur du matériel fixé, inclus en paraffine et stocké sur une longue période. Cependant l'IHC n'est fiable que si au préalable toutes les étapes techniques, depuis la fixation des tissus jusqu'à la révélation du complexe Ag-Ac, ont été contrôlées (241).

Règles d'interprétation :

- Aucun marquage des cellules glandulaires normales ni des cellules du stroma ne doit être observé.
- On n'étudie que la composante carcinomateuse infiltrante sur l'ensemble d'une section de tumeur
- Seul le marquage membranaire cytoplasmique est pris en compte

L'analyse doit préciser la proportion de cellules marquées et l'intensité du marquage selon une échelle de (0 à 3+). Les recommandations actuelles de quantification se font selon les guidelines de l'ASCO de 2013 (242) (Annexe 5, p154).

- Le GEPICS et le CAP recommandent de donner également la proportion de cellules carcinomateuses infiltrantes positives par rapport à l'ensemble des cellules carcinomateuses (positives et négatives).
- Il n'y a pas de seuil de positivité définie pour HER2 pour l'instant. Il est admis au sein du GEPICS que la majorité des cellules tumorales infiltrantes doivent être positives avec une intensité de marquage modérée à forte (242, 243).
- Chaque manipulation doit comporter des préparations avec des témoins positifs et négatifs.
- Il n'y a pas de consensus sur la façon de répondre. Les protocoles thérapeutiques se basent sur le score diagramme pour l'Herceptine (244).

Le test reconnu par la FDA (Food and Drug Administration) pour évaluer la surexpression de HER2 est l'Herceptest® commercialisé par le laboratoire Dako® (245).

- Biologie moléculaire

Cette technique est nécessaire voire indispensable pour les cas dont l'expression HER2 est d'intensité intermédiaire et dont le pourcentage des cellules marquées n'est pas très majoritaire. Une vérification par FISH (hybridation in situ fluorescente) ou CISH (chromogenic in situ hybridization) du statut de HER2/neu peut être justifiée (246, 247).

La FISH permet l'identification et la localisation microscopique d'aberrations chromosomiques dans la cellule.

La FISH est la technique de référence pour détecter une amplification génique d'HER2 (248). La technique FISH va permettre la quantification du nombre de copies du gène d'HER2, par noyau de cellule tumorale, sur une coupe histologique de cancer du sein, grâce à l'emploi d'une sonde fluorescente spécifique. La technique peut s'effectuer sur coupes tissulaires congelées ou fixées(249). Une détermination simultanée du nombre de copies du gène d'HER2 et du centromère du chromosome 17 peut être effectuée. Les nombres moyens de copies d'HER2 et du centromère du chromosome 17 sont établis à partir de 40 noyaux de cellules carcinomateuses invasives dans deux territoires tumoraux distincts (148).

Les recommandations de l'ASCO pour la détermination du statut gène HER2 par technique FISH publiées en janvier 2007 donnent les critères suivants pour définir la présence ou l'absence d'une amplification (250).

Amplification de HER2 :

HER2 > 6 copies ou HER2/CEN 17 > 2.2

Résultat ambigu :

4 < HER2 < 6 ou 1.8 < HER2/CEN 17 < 2.2

Absence amplification de HER2 :

HER2 < 4 ou HER2/CEN 17 < 2.2

La technique FISH nécessite l'utilisation d'un microscope à fluorescence et la réalisation de capture d'images en fluorescence pour archivage des images et contrôle de qualité ultérieur.

Des techniques d'hybridation avec révélation chromogénique du signal (CISH) ou révélation argentique (SISH) ont été développées (251). Elles ne nécessitent pas de microscope à fluorescence, applicables sur coupes fixées et incluses en paraffine. L'analyse morphologique est donc facilitée, la lecture se faisant au microscope optique. Il s'agit de méthodes simples qui peuvent permettre de calibrer la technique IHC ou servir de contrôle de qualité (247).

La SISH et la CISH présentent certains avantages dans la détection de l'amplification génique en comparaison avec la FISH :

- L'utilisation d'un microscope à fond clair.
- Coloration permanente des échantillons qui peuvent donc être archivés.
- Une identification facile de la cible cellulaire
- Évaluation facile de l'hétérogénéité de la tumeur (251,252,253)

Nouvelles recommandations de l'ASCO 2013 (242)

- Doit tester systématiquement tout prélèvement de cancer du sein au stade primitif ou métastatique en utilisant une méthode validée : immunohistochimique (IHC) pour détecter la surexpression protéique de HER2 ou hybridation in situ (HIS) pour détecter une amplification du gène HER2.
- Doit valider la technique IHC et HIS dans le laboratoire avant de l'utiliser en routine, doit utiliser des témoins internes et externes pour valider le test IHC et doit suivre un programme d'assurance qualité (CAP, AFAQAP.....).

- Doit considérer le test HER2 comme positif si le résultat IHC est 3+ ou si le résultat HIS est positif avec une seule sonde HER2 ou une double sonde HER2/CEP17, en l'absence de discordance histopathologique.
- Doit considérer le test HER2 comme équivoque si le résultat IHC est 2+ ou si le résultat HIS est équivoque et dans ce cas de figure doit réaliser un test alternatif sur le même prélèvement ou sur un prélèvement différent.
- Doit considérer le test HER2 comme négatif si le résultat IHC est 0 ou 1+ ou si le résultat FISH est négatif en l'absence de discordance histopathologique.
- Doit considérer le résultat du test comme indéterminé si des problèmes techniques existent en IHC ou en HIS ou s'il y a des doutes sur la qualité du prélèvement. Dans ce cas refaire le test sur un autre prélèvement.
- En cas de discordance histopathologique le pathologiste doit le signaler dans son compte rendu et proposer de refaire le test sur un autre prélèvement.
- Le test HER2 doit se faire en première intention sur une microbiopsie de la tumeur et en deuxième intention sur la pièce opératoire s'il existe une discordance histopathologique ou s'il y a des doutes sur la qualité du prélèvement microbiopsique (242).

III.6.4.3 Ki 67

L'antigène Ki-67 fait partie des marqueurs de prolifération. Cet antigène est présent sur une protéine nucléaire de 360 kDa présent dans les cellules prolifératives. L'antigène Ki67 fut décrit par Gerdes en 1983(254) après immunisation des souris par injection de noyaux de cellules de lymphome provenant d'un lymphome de Hodgkin (clone 67 de la plaque 96 puits, étude réalisée dans la ville de Kiel) (255).

Il est présent au niveau du noyau des cellules prolifératives, en phase G1, S, G2 et M (256).

Score et méthodologie

L'expression du ki67 est révélée en immunohistochimie à l'aide de l'anticorps Mind bomb Homolog 1 (MIB1), et doit être rapportée sous forme de pourcentage de cellules marquées.

Les recommandations concernant l'évaluation visuelle varient d'une étude à l'autre, il n'y a pas de consensus pour le nombre de noyaux à analyser ou des zones tumorales à cibler. Les auteurs s'accordent sur le grossissement x40 à utiliser (255).

-Standardisation de détermination à respecter et améliorer :

- Importance des étapes de pré-analytique (Fixation +++, temps, type, durée, ancienneté des coupes...). Les exigences sont identiques à celles proposées pour la détermination du statut HER2 et des RH (257).
- Contrôles positifs (amygdales ou ganglions lymphatiques)
- MIB1 anticorps recommandé
- Comptage à l'œil « manuel »
 - 3 champs à fort grossissement (xG40)
 - au niveau des zones périphériques infiltrantes
 - > 500 à 1000 cellules
- Pourcentage (%) de cellules marquées (quel que soit l'intensité)(258-260)

Valeur pronostique et prédictive du Ki-67

Le Ki67 est fortement corrélé au grade histologique et à l'expression de RE (259, 261).

Sur le plan pronostic, l'index Mib 1 est un facteur indépendant, mais paraissant de moindre importance par rapport aux facteurs classiques, en particulier le grade SBR et le compte des mitoses (262).

La valeur prédictive de l'index Ki-67 quant à la réponse à la chimiothérapie n'est pas retrouvée par toutes les équipes (257, 263).

Seuil de positivité du Ki-67

Il n'y a pas dans la littérature de seuil consensus aussi bien en ce qui concerne la valeur pronostique que la valeur prédictive du Ki 67(262, 264). Très récemment des seuils à 11%, 13% ou à 14% ont été proposés (259, 265). Ils ne sont pas de pratique facile en routine et ne correspondent pas toujours aux mêmes corrélations analysées. Dans la littérature et de façon générale en France, le seuil le plus souvent utilisé est le seuil de 20% de cellules tumorales marquées(266) et est utilisé dans les arbres décisionnels de traitement, les dernières propositions de la réunion de consensus de Saint Gallen 2013 utilisent le seuil de 20 % (450).

III.6.4.4 P53

L'anti-oncogène P53 code pour une protéine qui joue un rôle essentiel dans la régulation du cycle cellulaire (267). Les mutations du gène P53 sont responsables d'une stimulation de la croissance cellulaire et dans la progression tumorale du fait de la perte de l'activité suppressive du gène P53 sauvage et de sa coopération avec d'autres oncogènes activés (268).

En l'absence de stress, p53 est maintenue à des taux très faibles dans la cellule.

Lors d'un stress génotoxique ou non génotoxique, p53 est stabilisée et activée par des modifications post-traductionnelles (269).

Cette activation stimule les voies de la réparation de l'ADN et induit l'arrêt du cycle cellulaire en G1.

Lors d'un stress, la protéine passe dans le noyau et active les gènes cibles (270).

Si le stress est trop important, p53 induit la mort cellulaire programmée ou apoptose de la cellule, ce qui inhibe la multiplication des cellules défectueuses (271).

Son altération ou mutation est rencontrée dans plus de 50% des cancers (268).

L'analyse immunohistochimique

Les demi-vies de P53 muté et des complexes P53 muté /P53 normale sont augmentées, provoquant leur accumulation dans le noyau des cellules tumorales et permettant leur détection par immunohistochimie (272).

La méthode IHC ne détecte pas dans tous les cas les mutations (faux négatifs). Par contre elle met en évidence une accumulation de P53, en l'absence de mutation (faux positifs).

Les seuils de positivité choisis dans les publications vont de 1 à 50% (136).

L'analyse moléculaire

Celle-ci se fait à l'aide d'une réaction d'amplification en chaîne (PCR), suivie d'une analyse de séquence. Les mutations de TP53 sont retrouvées dans 25% des cancers du sein (49).

Le recours à de l'immunohistochimie, utilisé comme un substitut pour détecter la mutation du gène TP53, a sous-estimé son rôle biologique et clinique. L'immunohistochimie manque de sensibilité et de spécificité, près de 30% des cancers du sein qui présentent une mutation de type faux-sens ne présentent pas de marquage immunohistochimique (273).

Le bilan de la détection IHC de P53 ne permet pas son utilisation en routine à des fins pronostiques. Les facteurs pronostiques classiques ont plus de poids pronostique que la détection IHC de P53. La place de ce dernier en tant que facteur prédictif de réponse aux traitements systématiques reste à déterminer (148).

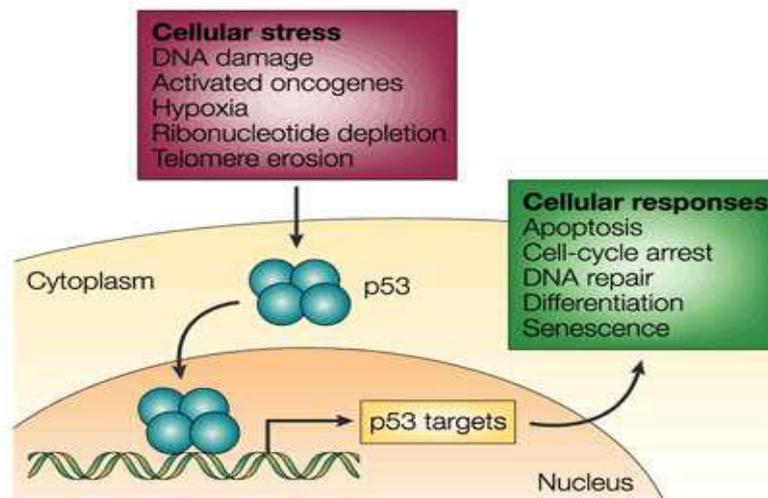


Figure 17: Mécanisme d'action de la P53 (274)

III.6.4.5 Autres facteurs pronostic

De nombreux autres facteurs sont en cours d'évaluation. Ces derniers donnent également des renseignements sur la possibilité de réponse à la thérapeutique. Ces nouveaux facteurs sont très nombreux dans la littérature. Beaucoup de ces facteurs correspondent à des molécules directement impliquées dans le cycle cellulaire (ex : l'étude de la cycline A,B1 D1, E...)(148) des protéines impliquées dans la survie ou l'apoptose des cellules tumorales (ex :bcl2, caspase 3.....), des protéines reflétant les capacités d'invasivité des cellules tumorales ou les capacités de ces cellules tumorales à induire un stroma qui leur soit favorable (ex : cathépsineD, collagénases et métalloprotéases, molécule d'activation du plasminogène, étude de la néo-angiogénèse,...) (217, 275).

Enfin l'analyse de l'expression des gènes a permis de développer différentes signatures géniques pouvant influencer la prise de décision thérapeutique.

III.6.4.5.1 les cyclines (cycline D1)

Les cyclines fonctionnent à des points de contrôle importants en activant des enzymes kinases. La surexpression de différentes cyclines a été remarquée dans plusieurs types de cancer et une expression altérée des cyclines A, B1, D1 et E a été associée à une faible survie.

On connaît peu l'expression combinée de cyclines par rapport au grade de la tumeur, le sous-type de cancer du sein et d'autres facteurs pronostiques connus (276, 277).

Dans les différentes lignées cellulaires du cancer du sein, la surexpression de cycline D1 est directement liée à l'activation du récepteur oestrogénique alpha (278).

Cette surexpression peut être retrouvée dans les différents types histologiques mais essentiellement dans les tumeurs RE positifs, ainsi que les tumeurs présentant un bas grade

histologique.

La cycline D1 possède à la fois, un rôle central dans la pathogénèse du cancer du sein et un rôle certainement moins évident en tant que marqueur pronostique cliniquement utile (279, 280).

III.6.4.5.2 BCL-2

La protéine BCL-2 a été identifiée en premier dans les lymphomes folliculaires qui présentent un réarrangement chromosomique.

On définit trois catégories de protéines, dont les protéines anti apoptotiques (BCL-2 proprement dite, BCL-XL, BCL-W, MCL1) Les protéines de la famille BCL2 ont été impliquées dans les pathologies cancéreuses, car plusieurs cancers ont une altération de la balance entre les protéines pro-apoptotiques et anti apoptotiques (270, 281).

A noter que l'équipe de Nottingham a montré qu'un score associant le score mitotique et le marquage avec BCL2 (avec un cut-off à 10%) permettrait de mieux apprécier le pronostic des tumeurs de petite taille ou des tumeurs RH négatifs (282).

III.6.4.5.3 Signatures multigéniques

L'avènement de la classification moléculaire et sa forte corrélation avec les caractéristiques clinico- pathologiques ont encouragé le développement de tests génomiques simplifiés dans le but de mieux prédire le pronostic et la sensibilité aux traitements d'un cancer du sein à l'échelle individuelle (283).

Les classifications moléculaires initiales reposaient sur l'analyse simultanée de milliers de gènes . Pour la pratique clinique, les laboratoires ont cherché à réduire au maximum le panel de gènes analysés tout en conservant une valeur pronostique et/ou prédictive. Ceci a permis le développement de plusieurs tests de SG(de signature de gènes) commercialisés. La majorité de ces tests repose sur la quantification de l'ARNm dans le tissu tumoral (analyses transcriptomiques).

Ils sont utilisés pour des cancers du sein localisés et de petites tailles, avec peu ou pas de ganglions (284).

III.6.4.5.3.1 le test onco \textit{type} DX

Américain, commercialisé par la compagnie Genomic Health basée à Redwood en Californie sous le nom de «Onco \textit{type} dx».

Le test diagnostique Onco \textit{type} DX prédit la probabilité des bénéfices d'une chimiothérapie et quantifie le risque de récurrence du cancer du sein chez les femmes récemment diagnostiquées, atteintes d'un cancer de stade I ou II, avec des récepteurs aux œstrogènes positifs, sans atteinte ganglionnaire et traitées par tamoxifène (285).

Une récente étude a également indiqué que le test Onco \textit{type} DX pouvait prédire les bénéfices d'une chimiothérapie supplémentaire pour les femmes ménopausées présentant un cancer du sein avec des récepteurs hormonaux positifs, sans atteinte ganglionnaire, traitées par tamoxifène (286).

Il permet de mesurer l'expression de 21 gènes sélectionnés à partir de 250 gènes candidats et

cela par RT-PCR de l'ARNm de tissu tumoral inclus en paraffine après fixation au formol (287). L'Oncotype DX a une meilleure sensibilité et peut être utilisé en routine. Il permet d'éviter 20% de chimiothérapies inutiles.

À ce jour, Oncotype DX® a été validé dans 13 études chez plus de 4 000 patientes, indique Genomic Health. Elles montrent que ce test diagnostique permet de surseoir à 30 % des chimiothérapies, en ajoutant à cela que seulement 5% des patientes tirent bénéfice de leur chimiothérapie (288). L'Oncotype DX1 est actuellement recommandé par l'ASCO, l'European Society for Medical Oncology, Saint-Gallen et le National Comprehensive Cancer Network pour l'établissement du pronostic et le choix thérapeutique pour les cancers du sein RH positifs (208, 289, 290).

Il s'agit de la signature génomique la plus utilisée aux Etats-Unis. Ses deux points faibles sont son coût (plus de 3000 Euro en France) et l'absence de valeur prédictive pour l'indication des autres traitements : hormono-thérapie, anticorps monoclonaux (291).

III.6.4.5.3.2 Mammaprint

Développée sous le nom de «mammaprint» par l'équipe du NKI (Netherlands cancer institue) d'Amsterdam et commercialisée par la compagnie Agendia (Pays-Bas) (292).

Appelé « signature génomique d'Amsterdam », celle-ci permet l'analyse simultanée par puce à ADN de l'expression de 70 gènes de 25000 gènes candidats, à partir de tissu tumoral congelé et récemment validé sur du tissu fixé , inclus en paraffine (293).

Il permet de classer les patientes sans envahissement ganglionnaire de taille tumorale inférieure ou égale à 5 cm (stade I ou II) et âgées de moins de 61 ans, en haut risque et bas risque de récurrence métastatique (Son coût est de 2675 euros)(294, 295).

III.6.4.5.3.3 Autres signatures génomiques

- Le Prosignal
- L'EndoPredict1,
- Le Breast Cancer Index1

La contribution des signatures génomiques dans l'évaluation pronostique des cancers du sein s'avère incontestable. Ces nouveaux outils présentent l'avantage d'une technique standardisée validée par de nombreuses études et reproductible restant néanmoins dépendante de la phase pré - analytique des tissus tumoraux (délai d'acheminement, qualité de la fixation. . .) et de la qualité des acides nucléiques extraits des tissus fixés. Néanmoins, leur valeur ajoutée en terme de pronostic, comparée aux marqueurs pronostics usuels (taille, statut ganglionnaire, grade et RO, RP, HER2, Ki67), reste modeste. De plus, leur coût non négligeable représente une entrave à leur généralisation (283).

III.7 Place de l'immunohistochimie dans le cancer du sein

L'IHC est devenue une technique de routine en anatomopathologie. Elle permet une évaluation semi-quantitative de l'expression d'une protéine au niveau du tissu tumoral uniquement. Elle est systématiquement réalisée au moment du diagnostic pour les cancers du sein infiltrants (évaluation des RO, des RP et de l'HER2) (296).

L'utilisation de l'IHC en pathologie mammaire a un triple intérêt :

- Un intérêt diagnostique en permettant un diagnostic différentiel et un diagnostic positif.
- Permet de définir des facteurs pronostiques
- Et définir des facteurs prédictifs de réponse thérapeutique

Les diagnostics différentiels peuvent se poser dans les cas suivants :

- Carcinome in situ versus carcinome infiltrant
- Cicatrice radiaire versus carcinome tubuleux
- Carcinome papillaire intra kystique versus papillome
- Carcinome tubuleux versus adénome tubuleux.....

Nécessitant la mise en évidence de cellules myoépithéliales par l'AML, P63(297), calponine, CK 5 /6 ou le CD10 (298,299,300).

- Carcinome lobulaire VS carcinome canalaire : l'expression membranaire de la E-cadhérine pour les carcinomes canaux (301).
- Devant une prolifération à cellules fusiformes malignes, il faut distinguer entre un carcinome métaplasique et un sarcome (302, 303)
- Expression de cytokératines (CK 5/6, CK7, CK8/18)
- P63 (marqueur de différenciation épidermoïde)
- E-cadhérine, EMA

Facteurs pronostiques

- Diagnostic de micro infiltration
- L'anti cytokératine permet la mise en évidence de cellules micro infiltrantes
- L'AML et P63 pour la mise en évidence de l'absence de cellules myoépithéliales autour des glandes micro infiltrantes.
- Identification des embolus carcinomateux endovasculaires en péri tumoral par la mise en évidence de la présence de cellules endothéliales (Facteur VIII et CD31).

Facteurs prédictifs de réponse thérapeutique

- A l'hormonothérapie : Récepteurs hormonaux : RO et RP
- A l'Herceptine : HER2
- A la chimiothérapie néoadjuvante : Ki67 (283, 304, 305)

III.8 Classification moléculaire

Naissance des classifications moléculaires

En 2000, Perou et al. et Sørlie et al. ont fait l'hypothèse selon laquelle l'analyse systématique du profil d'expression génique dans les cancers du sein pourrait permettre d'améliorer la taxonomie des cancers du sein (31, 306).

Récemment, le développement des analyses génomiques permet d'analyser simultanément l'expression de nombreux gènes (jusqu'à 25 000 gènes) grâce aux puces à ADN ou microarrays et faire un "portrait" de chaque tumeur (307). L'analyse des résultats par les méthodes de clustering permet de regrouper les tumeurs en fonction de leur profil d'expression génique.

L'étude de l'expression génique permet ainsi de proposer une nouvelle classification dite "moléculaire" en classes ou sous-types dans le cancer du sein. Les premières études d'expression génique ont montré au niveau moléculaire l'hétérogénéité de la maladie, déjà suspectée au vu des données cliniques et histologiques.

La classification transcriptomique repose sur l'analyse simultanée du niveau d'expression des ARN messagers de milliers de gènes dans une même tumeur et le regroupement des différentes tumeurs mammaires en fonction de leurs profils d'expression génique (308).

Cinq sous-types majeurs exclusifs de cancers du sein ont été identifiés sur la base de l'expression transcriptionnelle d'environ 500 gènes (309): luminal A, luminal B, basa, HER2 et normal.

Cette classification peut dans une certaine mesure être transposée en une classification morphologique et immunohistochimique applicable sur des fragments tissulaires fixés au formol et inclus en paraffine.

Cette nouvelle taxonomie a subdivisé le cancer du sein en tumeurs dites :

- ✓ Luminales qui expriment RE ainsi que les gènes liés à RE, ils se subdivisent en luminal A et B, selon leur index de prolifération,
- ✓ HER2, qui surexprime la protéine HER2,
- ✓ Triples négatifs n'exprimant ni RE, ni RP, ni HER2.
- ✓ Normal-like qui exprime les gènes retrouvés au niveau du parenchyme mammaire normal (310).

La dénomination des différents groupes s'est inspirée de l'expression génique de ces tumeurs qui rappellent, selon les groupes, soit une origine épithéliale donc « Luminale », soit une origine myoépithéliale donc « Basale » (annexe 6,p 155)(311).

Ces groupes définis par des profils génomiques avaient la particularité de présenter des caractéristiques différentes en termes d'incidence, de présentation clinique, de pronostic (pronostic différent, allant d'un bon pronostic pour les tumeurs lumineuses A, à un mauvais pronostic pour les tumeurs basal-like et celles surexprimant HER2). Ils présentent également, selon le sous-type, des réponses spécifiques à une thérapeutique donnée (306, 312).

III.8.1 les tumeurs de phénotype luminal

Du point de vue immunohistochimique, le groupe luminal a été défini par certains auteurs, comme récepteur à l'œstrogène et/ou à la progestérone positifs et HER2 négatif. La CK8/18 est fortement exprimée au niveau de la majorité des tumeurs de type luminal (313, 314).

les tumeurs de phénotype luminal sont très fréquemment associées à des lésions épithéliales pré invasives faisant penser qu'il existe une voie de cancérogénèse pour ce type de tumeur où l'on observe une gradation progressive des anomalies génétiques qui se traduisent par l'apparition successive d'anomalies morphologiques (315, 316).

Certaines études distinguent deux groupes : luminal A avec le pronostic le plus favorable et luminal B avec un pronostic moins bon que celui du groupe luminal A (309).

Cette subdivision est basée principalement sur le niveau d'expression de gènes liés à la prolifération.

III.8.1.1 Le groupe luminal A

III.8.1.1.1 Profil morphologique et immunohistochimique (IHC)

Il s'agit de carcinomes infiltrants du sein de grade histologique I ou II, exprimant fortement en IHC RE et RP, ces tumeurs ne surexpriment pas HER2 et elles ont un index de prolifération Ki-67 bas (317).

- RE et /ou RP \geq 1%
- Score Her2 0, 1+ ou 2+non amplifié
- Ki-67 < 14%

III.8.1.1.2 Profil génomique

Il s'agit de tumeurs peu remaniées sur le plan génétique en analyse par CGH array (aCGH). Le profil aCGH montrent la présence de grands segments d'ADN délétés ou dupliqués (318).

De manière caractéristique pour le cancer du sein on observe une délétion du bras long du chromosome 16 (16q) associé à une duplication du bras long du chromosome 1 (1q). On note également de manière assez fréquente une duplication du bras court du chromosome 16 (16p), une duplication de 8q et une délétion de 8p (319).

III.8.1.1.3 Profil transcriptomique

En cDNA array on observe une expression élevée de ESR1 (gène codant pour RE α) ainsi qu'une expression élevée des gènes régulés par ESR1, en particulier GATA3 et FOXA1. par ailleurs, on note une expression faible des gènes liés à la prolifération (PCNA, Ki-67, Topo2 α ,...)(320). Le GATA3 est le facteur de transcription le plus important qui soit exprimé par l'épithélium mammaire et spécifiquement par les cellules luminales. C'est un facteur clé dans le développement de la glande mammaire. GATA3 est nécessaire pour le développement du sein et du mamelon (321).

GATA-3 contrôle la différenciation des cellules tumorales luminales, la perte de son expression conditionne la progression tumorale. GATA-3 est un facteur prédictif indépendant quant à la survie, une faible expression de ce dernier indiquera un mauvais pronostic (322).

III.8.1.2 le groupe luminal B

III.8.1.2.1 Profil morphologique et immunohistochimique (IHC)

Il s'agit de carcinomes infiltrants du sein de grade histologique II ou III. On note à leur niveau une expression plus faible des RE et des RP et un index de prolifération Ki-67 élevé. Le statut HER2 de ces tumeurs est variable (323).

- RE et/ou RP $\geq 1\%$
- Score HER2 0,1+,2+ non amplifiés
- Ki-67 $\geq 14\%$

On individualise par ailleurs une catégorie de tumeurs luminal HER2 positif comme étant :

- RE et/ou RP $\geq 1\%$
- Score HER2 3+ ou HER2 2+ amplifié
- Quel que soit le niveau de Ki-67 (324).

III.8.1.2.2 Profil génétique

Ce type de tumeur est caractérisé par une amplification de petites régions du génome. Cela donne en aCGH des profils dits « amplificateurs » ou en « tempête de feu ». Les parties du génome amplifiées (amplicons) sont variables selon les tumeurs (325).

Perou et coll ont retrouvé une mutation de P53 dans 66% de ces tumeurs (326).

III.8.1.2.3 Profil transcriptomique

On note une expression plus faible d'ESR1 et des gènes régulés par ESR1 (GATA3, FOXA1,...). Les tumeurs de phénotype luminal B se distinguent surtout des tumeurs de phénotype luminal A par une expression plus élevée des gènes liés à la prolifération (PCNA, Ki-67, Topo2 α ,...) (320).

III.8.2 Le sous type HER2+

Ce groupe est le plus souvent défini comme des tumeurs caractérisées par une forte expression pour HER2 (score 2+ amplifié en hybridation in situ ou 3+) et l'absence de l'expression des récepteurs hormonaux. Leur phénotype est HER2+, CK8/18/19+.

Il est identifié par la surexpression des gènes localisés sur le même segment du chromosome 17q, les gènes HER2, et le growth factor receptor-bound protein (GRB7).

HER2 est un proto oncogène dont la surexpression est associée à un haut grade histologique, une faible expression des RH et un mauvais pronostic (327).

III.8.3 Le sous type triple négatifs/ basal-like

Les tumeurs triples négatives (TN) et basal-like appartiennent à un groupe hétérogène qui est habituellement défini par l'absence d'expression des récepteurs hormonaux et d'HER2. Les tumeurs TN, représentent 10 à 17% des cancers du sein (328).

les carcinomes basal-like, nommés ainsi car leur profil d'expression était caractérisé par l'expression des gènes également exprimés par les cellules myoépithéliales normales, comme les cytokératines basales, CK5/6, CK14, et la CK17 (31).

Le gène EGFR est fortement exprimé de même que les cavéolines 1 et 2. Cette similitude de profils d'expression a suggéré l'appellation « basal-like » puisqu'ils partageaient des caractéristiques communes avec les cellules myoépithéliales, cellules placées en position basale dans la glande mammaire normale (329).

III.8.1.4.1 Caractéristiques morphologiques

Les caractéristiques morphologiques des carcinomes triple-négatifs et basal-like ont été décrites et leur profil immunohistochimique déterminé afin de permettre l'utilisation en pratique clinique de cette nouvelle classification moléculaire transcriptomique (329, 330).

Il faut préciser que ces deux dénominations ne sont pas équivalentes à 100%. En effet, certains carcinomes récepteurs aux œstrogènes positifs peuvent exprimer les cytokératines de haut poids moléculaires (CK 5/6, 14 dites « basales ») (331).

De même certains carcinomes triples négatifs n'expriment pas les cytokératines basales.

Dans la très grande majorité des cas, les tumeurs triples négatives/basal-like sont de haut grade histopronostique (grade III selon Elston et Ellis) et présentent une forte prolifération avec un Ki>14% (330).

Ce sont habituellement des carcinomes de type canalaire peu différencié ; les carcinomes métaplasiques et les carcinomes médullaires sont plus rares (332).

Dans tous ces types histologiques, on observe un aspect architectural particulier, associant un haut grade histologique, un aspect solide, l'absence de différenciation tubulaire, un index mitotique élevé, et une stroma-réaction où prédomine un infiltrat lymphocytaire. Ce sont généralement des tumeurs dont les bords sont de type « pushing borders ». Le centre est le siège de remaniements nécrotiques dit « en carte de géographie » ou présente un aspect fibreux, on ne retrouve que peu de composante in situ (333, 334).

Les tumeurs basal-like associées à un stroma riche en lymphocytes sont associées à un pronostic plus favorable (335).

III.8.1.4.2 Caractéristiques immunophénotypiques

Le carcinome de type basal-like peut être identifié par immunohistochimie en utilisant un panel composé de RE, HER2, CK5/6, et EGFR, avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 76% (168,169).

Ce sont essentiellement les cytokératines de haut poids moléculaires qui permettent d'identifier les basal-like, soit CK5 (ou CK5/6), CK14, ou alors CK14 combiné avec la CK5/6, CK17 et CK5/6, ou CK17 et CK14, ou bien une combinaison des trois. Le marquage immunohistochimique est sujet à débat puisque le pourcentage de cellules positives est très variable.

Pour conclure, la classification moléculaire des cancers du sein permet de mieux comprendre et donc de mieux traiter les cancers du sein. Les signatures génomiques (SG) permettent une évaluation performante du pronostic d'un cancer mammaire, à l'échelle individuelle, et donc de mieux appréhender le bénéfice d'une chimiothérapie.

La question n'est pas de savoir quel est le meilleur test dans la pratique clinique pour l'analyse moléculaire des cancers du sein mais plutôt de savoir comment exploiter au mieux ces nouveaux outils, en analysant chaque situation donnée dans son contexte socio-économique. Dans ce contexte, la caractérisation des cancers du sein devrait se faire en premier lieu par l'analyse en IHC des marqueurs classiques (RH, HER2, Ki67) (283).

Si l'évaluation du pronostic est incertaine à l'issue de ces analyses (en particulier pour les grades II avec Ki67 autour du seuil pour les tumeurs T1,T2), le recours aux SG peut s'avérer décisif pour porter l'indication des traitements complémentaires (336).

III.9 Moyens thérapeutiques

III.9.1 La chirurgie

La chirurgie est la méthode la plus ancienne pour obtenir le contrôle local du cancer du sein. Les progrès dans la prise en charge chirurgicale du cancer du sein ont été marqués par une désescalade thérapeutique liée non seulement à l'évolution de la chimiothérapie et de la radiothérapie mais surtout à l'avènement de la prise en charge multidisciplinaire, mais aussi à une compréhension différente de l'histoire naturelle du cancer du sein.

III.9.1.1 Chirurgie du sein

Différents types d'intervention peuvent être envisagés selon la taille de la tumeur.

III.9.1.1.1 Chirurgie radicale : Mastectomie

Il a été le traitement de référence jusqu'à 1950 l'intervention de Halsted (1898) (mastectomie radicale élargie) (337), puis en 1948 Patey a décrit la mastectomie conservant le grand pectoral mais reséquant le petit pour permettre un curage des trois étages de Berg. Madden en 1972 proposa la mastectomie telle qu'elle est pratiquée actuellement, c'est l'exérèse mono bloc de la glande mammaire en conservant les muscles grand et petit pectoral associée à un curage axillaire des deux premiers étages (minimum de 10 ganglions prélevés) (338, 339).

III.9.1.1.2 Chirurgie conservatrice

- **Tumorectomie** : ou chirurgie conservatrice, pour les lésions de taille inférieure à 3 cm mais pouvant aller jusqu'à 5 cm en fonction du volume du sein et de la localisation dans le sein. L'exérèse tumorale doit être la plus complète possible avec des marges péri-tumorales suffisantes, au minimum égales à 1 mm (pas de marge minimale - Nice St Paul de Vence 2011) (340).

Pour les CIS, la marge d'exérèse doit être au minimum de 3 mm et la reprise chirurgicale envisagée si la marge est inférieure à 3 mm

- La pièce doit être repérée dans l'espace et confiée intacte au pathologiste. L'encrage de la pièce est réalisé en anatomopathologie (145).

- Tumeurs infracliniques

Exérèse tumorale après repérage radiologique ou échographique.

En cas de microcalcifications, une radiographie de la pièce opératoire est indispensable. Elle est orientée et transmise au laboratoire d'anatomopathologie avec la pièce opératoire. On ne réalise pas d'examen extemporané sauf dans le cas où il existe en per-opératoire une tumeur palpable (341).

III.9.1.2 Chirurgie du creux axillaire

L'envahissement ganglionnaire garde une valeur significative absolue sur la survie. Hormis la taille tumorale aucun autre facteur ne prend le pas sur l'envahissement ganglionnaire.

- Curage axillaire

L'incision doit être séparée de celle de la tumorectomie, sauf pour les tumeurs du quadrant externe et prolongement axillaire. Le curage doit concerner les niveaux 1 et 2 de Berg. Le nombre optimal de ganglions à prélever pour avoir un bon facteur pronostique est de 10.

- Ganglion sentinelle

La technique du ganglion sentinelle a pour but principal de diminuer la morbidité du curage axillaire classique dans le cancer du sein. La technique consiste à prélever le premier ganglion relais de la chaîne axillaire, afin de déterminer le statut métastatique des patientes. Le GS peut être unique ou multiple (342).

Méthode de repérage :

Deux méthodes sont habituellement utilisées de manière combinée le plus souvent :

-La méthode colorimétrique utilise un colorant appelé bleu de patenté injecté en intra ou péri-tumoral et dont le cheminement dans le système lymphatique va aboutir au premier relais ganglionnaire : le ganglion sentinelle.

-La méthode isotopique : technique consiste à injecter un produit radioactif : un colloïde marqué au technicium (141).

La recherche du ganglion sentinelle implique obligatoirement un diagnostic histologique préopératoire par micro- ou macro-biopsies portant sur la tumeur mammaire. (recommandations de l'ANAES) (8).

III.9.2 Radiothérapie

La radiothérapie occupe une place importante dans le traitement des cancers du sein, quelle que soit le stade d'évolution de la tumeur et quelle que soit le protocole thérapeutique utilisé. Elle limite le risque de récidives locales, car même après mastectomie et thérapie systémique, il peut persister des foyers occultes sur la paroi thoracique et/ou les aires ganglionnaires.

L'irradiation mammaire est rarement réalisée en pré opératoire où de manière exclusive à visée curative dans des formes localement avancées où lorsque le terrain contre indique un acte chirurgical (343, 344).

La radiothérapie du sein diminue le risque de récurrence locale de 60 % après chirurgie conservatrice ou après mastectomie. Dans les formes à haut risque de récurrence, cette action locorégionale de la radiothérapie se traduit par un bénéfice de survie à long terme(345).

La place de la radiothérapie vient traditionnellement après la chirurgie radicale. La chirurgie est suivie d'une irradiation de la paroi thoracique et des aires ganglionnaires lymphatiques de drainage (chaîne mammaire interne plus ou moins régions sus et sous-claviculaires).

Elle est devenue dominante avec le développement des traitements conservateurs. L'irradiation assure le contrôle de l'ensemble de la glande mammaire et, de celui des aires ganglionnaires adjacentes (346).

Plusieurs facteurs déterminent le choix du type et de la technique de radiothérapie, la dose à délivrer et le nombre de séances nécessaires (type de tumeur, localisation, étendue, antécédents médicaux ou chirurgicaux du patient...). Les progrès constants de la radiothérapie permettent de toujours mieux cibler les rayons dans la zone tumorale, d'épargner au maximum les tissus sains, et donc de pouvoir augmenter la dose pour améliorer l'efficacité du traitement (347).

III.9.3 Hormonothérapie

Avant l'avènement des agents pharmacologiques, la thérapie endocrine consistait en l'exérèse chirurgicale (des ovaires, des surrénales, et de l'hypophyse) ou par radiothérapie (castration radicale). Ces techniques étaient irréversibles.

De nos jours, bien que l'on continue à irradier les ovaires, ils peuvent être également bloqués par des agonistes de LHRH, qui est une thérapeutique réversible. L'hormonothérapie est administrée aux patientes dont les tumeurs sont récepteurs hormonaux positifs. Elle est administrée en adjuvant, ou en thérapie néoadjuvante et même en chimio prévention (83).

Ses objectifs sont :

- Agir sur la maladie micro métastatique pour améliorer la survie sans métastase et la survie globale,
- Améliorer le contrôle locorégional en facilitant la réalisation de chirurgie et où de la radiothérapie,
- Réduire le risque de cancer contralatéral
- Prévention chez les femmes à risque de cancer du sein (348).

III.9.3.1 Le blocage de la fonction ovarienne

Cette voie thérapeutique agit par la baisse du taux d'estrogènes circulants sécrétés par les ovaires. Elle s'adresse aux femmes non ménopausées. Elle est représentée par la castration :

- chirurgicale
- radiothérapique.
- l'utilisation des analogues de la LH-RH. effets réversibles (349).

III.9.3.1.1 Les anti-oestrogènes

Ces produits s'opposent à l'action des œstrogènes sur les cellules cibles, en bloquant leur captation sur le récepteur d'estrogène (RE) : c'est l'effet antagoniste. Les anti estrogènes peuvent être mixtes ou purs. L'effet agoniste ou antagoniste varie suivant le produit et l'organe considéré. Cette variabilité a été à l'origine d'une nouvelle appellation : Sélective Estrogen Receptor Modulator ou SERM (350).

L'anti-estrogène de références est le Tamoxifène. Introduit en pratique clinique en 1971, et avait révolutionné l'hormonothérapie du cancer du sein (351).

III.9.3.1.2 Les anti aromatasés

Ils agissent spécifiquement sur le système enzymatique de l'aromatation des androgènes en œstrogènes, créent une hypo-oestrogénémie sévère qui peut entraîner des répercussions sur le métabolisme lipidique (hypercholestérolémie) et osseux (ostéoporose, fractures) (352).

III.9.3.1.3 Les progestatifs

Il en existe 2 formes : L'Acétate de Médroxyprogestérone (MPA) (posologie optimale entre 500 et 1000 mg/jour), permet environ 30 % de réponses objectives ; sa toxicité est directement fonction du taux sérique et du terrain (toxicité vasculaire et toxicité générale : prise de poids), et l'Acétate de Megestrol (MA). (Posologie optimale de 160 mg/jour)(353).

III.9.4 Chimiothérapie

Les adénocarcinomes mammaires sont considérés comme relativement sensibles à la chimiothérapie, initialement elle n'était utilisée que pour les formes métastatiques (à but palliatif), cependant l'induction d'un certain nombre de rémissions complètes a conduit son utilisation en situation adjuvante, et enfin elle a été testée en néoadjuvant (but de conservation mammaire avec amélioration de la survie) (354).

La majorité des drogues agit en inhibant la progression des cellules à l'intérieur des phases du cycle cellulaire : cette inhibition de croissance est fréquemment associée à une induction de différenciation, voire de l'apoptose.

La plupart des cytotoxiques n'affectent que la propriété proliférative des cellules cancéreuses. Ces traitements n'ont aucun effet direct sur les propriétés d'invasivité, de dédifférenciation ou de métastases (355).

III.9.4.1. Les agents cytotoxiques

III.9.4.1.1 Agents alkylants (cyclophosphamide)

Agents antinéoplasiques les plus anciens (1949) (356), substances possédant un ou plusieurs groupements alkyles très nucléophiles, interagissent avec différentes macromolécules (ADN, ARN...) en établissant des liaisons covalentes sur certains des phases du cycle cellulaire.

Atomes des bases puriques et pyrimidiques de l'ADN.

Agents mutagènes avec potentiel leucémogène. Ils Exercent leur action sur les cellules se multipliant rapidement et à toutes les phases du cycle cellulaire (357, 358).

III.9.4.1.2 Agents intercalants (Anthracyclines)

Ils possèdent une structure moléculaire qui leur permet de s'insérer entre les composants de l'ADN, soit deux paires de bases. Ils stabilisent le complexe clivable ADN-topoisomérase II α et provoquent ainsi la coupure de l'ADN (359).

Mécanisme d'action des Anthracyclines, agit grâce à trois actions :

- ✓ Inhibe la synthèse de l'ADN et l'ARN en s'intercalant entre les paires de bases.
- ✓ Amélioration de la catalyse de la réaction d'oxydation réduction
- ✓ Inhibition de la topoisomérase II α

III.9.4.1.3 Agents antimétabolites (5-fluorouracile)

Ils se substituent aux composants naturels de l'ADN et leur incorporation dans l'ADN bloque la multiplication cellulaire (360).

III.9.4.1.4 Agents tubulo-affines (poisons du fuseau)

Taxanes (paclitaxel Taxol®, docétaxel Taxotère®)

Introduit au début des années 1990, ce sont des taxoïdes extrait de l'if occidental (*Taxus brevifolia*), qui affectent de façon spécifique la fonction du fuseau mitotique par sa liaison à la tubuline. Cette liaison favorise sa polymérisation en microtubules, ce qui les stabilisent et conduit à l'interruption de la mitose. Dans les modèles expérimentaux sur des cancers du sein murins (361).

III.9.5 Les thérapies ciblées

Les progrès réalisés dans la compréhension des mécanismes de la cancérogenèse ont permis d'identifier, des anomalies moléculaires spécifiques présentes dans les cellules cancéreuses. Lorsqu'une anomalie moléculaire est identifiée dans un pourcentage significatif d'un type de tumeur donnée, il est possible de développer une molécule ciblant spécifiquement cette anomalie. On parle alors de thérapie ciblée, mais généralement limitée à une sous-population tumorale au sein d'un type de cancer donné (362).

III.9.5.1 Trastuzumab

Dans 15 à 20 % des cancers du sein l'oncogène HER2/neu est amplifié et la protéine transmembranaire c-ErbB-2 qu'il code est surexprimée par comparaison avec les cellules mammaires normales.

La surexpression de la protéine confère à la tumeur un mauvais pronostic. C'est un anticorps monoclonal recombinant humanisé de type IgG1 qui bloque la partie extracellulaire du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2), à activité tyrosine kinase.

Le trastuzumab (Herceptin®, Roche-Genentech) est un anticorps monoclonal humanisé recombinant dirigé contre la protéine HER2, en particulier la portion extracellulaire de son récepteur (363).

Cet anticorps a des propriétés cytostatiques (diminution de l'expression du HER2 à la surface des cellules en bloquant la cellule en phase G1, en inhibant l'angiogenèse et en induisant une réponse immunitaire, c'est un puissant médiateur de la cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante (ADCC) (364).

L'utilisation de cet anticorps spécifique combiné avec de la chimiothérapie a permis d'augmenter le taux de réponse et la survie des patientes atteintes d'un cancer du sein surexprimant HER2 en situation adjuvante et métastatique (365).

III.9.5.2 Lapatinib

Petite molécule de la classe des 4-anilinoquinazolines, c'est un inhibiteur intra cellulaire de l'activité de tyrosine kinase des récepteurs HER2 et HER1 (EGFR).

Il est donné en traitement oral chez les patientes surexprimant HER2, en progression tumoral sous trastuzumab et ayant déjà reçu des anthracyclines et des taxanes.

Bien toléré jusqu'à la dose de 1500 mg/j qui est la dose recommandée (366).

Problématique

IV. Problématique

Le cancer du sein est une maladie hétérogène dont les classifications histologique et clinique actuelles ne permettent pas de prédire totalement l'évolution.

Pendant de nombreuses années, les stratégies de traitement et de pronostic du cancer du sein dépendaient de nombreux facteurs tels que l'âge de la patiente, la taille de la tumeur, son grade, son stade, le nombre de ganglions infiltrés et la présence de métastases.

Au cours des dernières décennies, la détection immunohistochimique de RE, RP de, HER2 et d'autres marqueurs a une signification pronostique et thérapeutique. Par conséquent, la thérapie est individualisée en fonction du modèle d'expression de ces marqueurs.

Le pathologiste a un rôle central dans la prise en charge d'un patient en cancérologie depuis la réception de la pièce opératoire jusqu'à l'établissement de son compte rendu.

En raison de l'importance que revêt RE, RP et HER2, il est capital que leur évaluation soit optimale, précise et fiable.

La prise en charge initiale optimale des pièces et une fixation de qualité sont des étapes majeures à maîtriser dans la phase pré-analytique ; pour cela une sensibilisation des chirurgiens est nécessaire afin de fixer les pièces dès leur prélèvement.

Il est recommandé (CAP, ASCO) (225) d'utiliser le formol dilué à 10% à PH neutre pour une meilleurs préservation des constituants cellulaires.

L'échantillon dédié à l'étude immunohistochimique doit être représentatif de la lésion et du tissu normal qui servira de témoin interne.

Se méfier des artefacts, images artificielles créées par la technique (artefact de fixation, d'inclusion, de coupe, de collage, de montage et de coloration). Chaque étape de la technique d'IHC et de FISH nécessite un respect strict.

Valider sa technique IHC et FISH dans son laboratoire en utilisant des témoins internes et externes.

Suivre un programme d'assurance qualité (CAP, AFAQAP....) (216)

L'expression des RH et HER2 peut varier d'une zone à une autre dans une même tumeur (hétérogénéité intra tumorale).

Il peut exister des discordances entre le cancer du sein primitif et la métastase au niveau de l'expression de ces trois marqueurs.

Nos résultats sont obtenus en majorité sur prélèvements de microbiopsie, les pièces de mastectomie sont adressées au secteur privé par les chirurgiens.

Il n'a pas été possible d'évaluer la réponse thérapeutique, les patientes étant originaires de plusieurs wilaya.

Matériel et méthodes

V. Matériel et méthodes

Nous avons mené une étude descriptive transversale prospective de 350 patientes ayant un carcinome mammaire infiltrant, diagnostiquées au sein de notre service d'anatomie pathologique (CHU Tlemcen) sur une période de 3 ans allant de mars 2013 à mars 2016.

V.1 Matériel

La population étudiée correspond à toute femme présentant un carcinome mammaire.

- **Critères d'inclusion** : cancer du sein primitif, récidivant et/ou métastatique répertorié au sein de notre service.
- **Critères de non inclusion** :
 - cancer du sein chez l'homme
 - carcinome in situ
 - sarcomes, tumeurs phyllodes malignes et les lymphomes primitifs.
 - pièce de résection tumorale parvenue au service sans fixation(alteration des récepteurs hormonaux).

V.2 Méthodes

V.2.1 Modalités de recrutement

- Patiente se présentant au sein de notre service avec son dossier médical (échographie, mammographie...) pour microbiopsie.

Ces malades proviennent de différents secteurs privés et publiques :service de gynécologie, service de chirurgie générale et service d'oncologie du CHU Tlemcen et des wilayas limitrophes.

- Toute pièce réceptionnée au service d'anatomie pathologique du CHU Tlemcen provenant :

- service de gynécologie de l'EHS mère/enfants (Tlemcen)
- service de chirurgie générale(CHU Tlemcen),
- secteur privé (Tlemcen)

Une fiche technique a été élaborée pour chaque patiente (annexe 10, p 160) précisant :

- L'identité du malade (situation familiale)
- L'âge
- Origine
- Antécédents personnels ou familiaux
- Ménarchie et notion de contraception
- Siège de la lésion (sein, quadrant)
- Résultats de la mammographie et de la cytoponction
- Le type de prélèvement
- Les résultats anatomopathologiques
- Immunohistochimie (anticorps utilisés)

V.2.2 Réalisation de la microbiopsie

Avant d'effectuer le geste de la microbiopsie un interrogatoire est requis avec collection de tous les renseignements concernant la malade, et établissement de la fiche technique sus citée.

Après l'interrogatoire la patiente est placée sur la table d'examen, torse nu, l'examineur place des gants stériles palpe le ou les sein(s) atteint(s) afin de préciser l'endroit convenable au geste. Si la tumeur est non palpable, on pratique le prélèvement sous guidage échographique.

Désinfection à la Bétadine puis une anesthésie locale à la xylocaïne 2%, la microbiopsie est réalisée à l'aide du pistolet « Bard » (Figure 18) montée des aiguilles G14 ou G16 selon la disponibilité. Au minimum trois passages sont effectués. Les prélèvements sont fixés dans le formol dilué à 10% puis (après le temps nécessaire à la fixation) ils sont mesurés et inclus en totalité.



**Figure 18 : Matériel utilisé pour microbiopsie
Service anatomie pathologique/CHU Tlemcen**



**Figure 19 : Microbiopsie échoguidée ramenant 3 carottes tissulaires
Service anatomie pathologique /CHU Tlemcen**

V.2.3 Etude macroscopique

- **Examen extemporané :**

Permet de préciser la malignité et éventuellement l'étude du ganglion sentinelle.

- **Examen macroscopique :**

Fixation des prélèvements au formol à 10% est indispensable.

L'étude macroscopique peut se faire sur pièces fraîches

Les différentes étapes consistent à :

- Mesurer dans les trois plans (longueur, largeur, épaisseur) des fragment(s) tissulaire(s) transmis.
- Préciser une éventuelle orientation de la pièce reçue.
- Encre la surface de la pièce opératoire avec un marqueur indélébile (encre de chine)
- Analyser macroscopiquement la pièce opératoire par la vue et le toucher.

La biopsie :

Préciser le type de prélèvement (macro ou microbiopsie)

Les fragments sont mesurés et examinés en totalité.

Exérèse d'un cancer infiltrant:

Pyramidectomie, tumorectomie, mastectomie partielle, mastectomie totale.

Les prélèvements systématiques sont effectués sur:

- Les limites de résection chirurgicales périphériques et la limite profonde.
- Tumeur: 3 prélèvements au minimum, avec un prélèvement incluant tumeur et tissu sain environnant
- En cas de mastectomie complémentaire après tumorectomie diagnostique: 10 à 15 prélèvements sont réalisés au niveau du lit de la tumorectomie antérieure.
- Mamelon: 2 à 3 prélèvements perpendiculaires au plan cutané.
- Autres quadrants: prélèvements systématiques.
- Curage axillaire :débiter la pièce d'exérèse du prolongement axillaire à la recherche des ganglions lymphatiques qu'il faut isoler ; et diviser chaque adénopathie dans son grand axe, inclure une des moitiés.

Les ganglions dont le diamètre est inférieur à 3mm doivent être inclus en totalité

Dans le compte rendu il faut préciser le nombre de ganglions retrouvés et atteints et noter une éventuelle effraction capsulaire.

Tous les prélèvements ont été examinés après inclusion en paraffine , coupés 4 μ et colorés par des colorations standards d'Hématoxyline Eosine (HE).



Figure 20 : Carottes de microbiopsie

V.2.4 Etude immunohistochimique

Permet de localiser in situ un antigène (une protéine).

le choix du fixateur est important, le formol semble donner les meilleurs résultats principalement pour les récepteurs hormonaux et l'Her2.

V.2.4.1 Technique utilisée (Annexe 11, p163)

Tableau 1 : Liste des anticorps et clones utilisés

ANTICORPS	CLONE	CLASSE	MARQUAGE
HER2	1017	Ig G1	membranaire
RE	6F11	Ig G1	nucléaire
RP	16	Ig G1	nucléaire
Ki67	K2	Ig G1	nucléaire
E. Cadherine	36B5	Ig G1	membranaire
P63	7 jul	Ig G1,Kappa	
AML	Alpha Sm-1	Ig G2a	

V.2.4.2 Règles d'interprétation

- **Récepteurs hormonaux (RE, RP)**

L'appréciation du marquage doit se faire sur l'ensemble de la lame.

- On étudie la composante carcinomateuse infiltrante sur l'ensemble d'une section de la tumeur.
- Seul le marquage nucléaire est pris en compte. Ce marquage peut parfois être accompagné d'un léger marquage cytoplasmique dont la présence ne doit pas faire invalider la technique. Lorsque le marquage cytoplasmique est prédominant, ou lorsqu'il est intense et étendu, il est recommandé de recommencer la technique et, si cette prédominance persiste, de formuler les résultats avec réserve.

- L'analyse des marquages doit aboutir à déterminer le pourcentage de cellules carcinomateuses infiltrantes positives par rapport à l'ensemble des cellules carcinomateuses (positives et négatives). Le résultat s'exprime en pourcentage de cellules arrondi à la dizaine, et en intensité moyenne de marquage.

- **Statut HER2**

Le signal immunohistochimique spécifique est un marquage membranaire intense « en maille de filet ».

Apprécier le pourcentage de cellules marquées et l'intensité du marquage. Seul un marquage du contingent carcinomateux invasif doit être pris en compte dans l'évaluation du statut HER2 dans la perspective d'un traitement par le trastuzumab.

Un marquage cytoplasmique seul n'est pas significatif.

Il faut toujours interpréter l'immunomarquage dans les zones tissulaires bien préservées morphologiquement et se méfier des artefacts.

Le score d'interprétation idéal pour évaluer le statut HER2 n'est pas encore défini. Il faudra donc rapporter le pourcentage de cellules marquées et l'intensité du marquage selon les recommandations de l'ASCO 2013 (annexe 5,P 154).

Les scores faibles (1+, 2+) se portent au grandissement moyen et se confirment au fort (X40) grandissement.

Le score 3+ se porte au faible grandissement. (Si l'on doit vérifier à l'objectif X20 ou au X40, l'intégrité d'un marquage membranaire, il ne peut pas s'agir d'un 3+).

- Le marquage est nucléaire pour le Ki-67 :la lecture doit se faire sur toute la lame avec comptage d'au moins 500 cellules sur trois zones représentatives.
- Le marquage est nucléaire pour P63 et AML
- Il est cytoplasmique pour les différentes cytokératines.

V.2.4.3 les témoins internes et externes

Le choix des témoins est indispensable pour s'assurer de la qualité de la technique immunohistochimique. Ces témoins peuvent être internes ou externes.

Pour chaque anticorps utilisé, un témoin interne a permis de valider la technique.

Les RE et les PR sont exprimés par le tissu mammaire normal(marquage nucléaire) et représentent un bon témoin interne positif . Chaque fois que cela est possible, nous avons choisi un fragment de tumeur où il persiste des structures bénignes de façon à disposer pour chaque tumeur d'un témoin interne intégré. C'est le marquage de ce témoin qui permettra de valider la technique en cas de négativité de la composante carcinomateuse infiltrante.

L'absence de marquage des acini mammaires pour HER2 est considérée comme un marquage interne négatif.

Le témoin interne positif est représenté par un carcinome in situ de haut grade et/ou une maladie de Paget.

Pour le Ki67 le témoin interne positif est représenté par les cellules lymphoïdes.

Certains anticorps peuvent être nécessaires pour asseoir un diagnostic précis :

Kératine 5/6 pour le diagnostic d'une hyperplasie canalaire atypique/carcinome canalaire in situ (HCA /CCIS)

P63 : cellule myoépithéliale

SMA : cellule myoépithéliale et myofibroblastique

E-cadhérine : carcinome canalaire /lobulaire

V.2.4.4 les seuils de positivité

- Pour les RH, la valeur seuil retenue est de 1% de cellules marquées selon le score d'Allred (Annexe 4,P 153).
- Pour HER2, sont considérées comme positives les tumeurs au marquage membranaire continu et intense sur plus de 10% de la surface tumorale selon les recommandations de l'ASCO 2013 (Annexe 5,P 154).
- Pour Ki67, variable 14% en 2011, plus discriminant pour la classification moléculaire (luminal A et B) puis 20% en 2013 selon les recommandations de Saint Gallen.
- Pour certains anticorps, comme les cytokératines, le pourcentage de cellules marquées est noté puis subdivisé en différentes classes.
- Chaque étape de la technique d'IHC et de FISH nécessite un respect strict.

V.2.5 Biologie moléculaire (hybridation in situ)

La biologie moléculaire est utilisée si l'étude de l'HER2 en immunohistochimie montre un score 2+. Le gène HER2/neu encore appelé c-erbB-2 est fréquemment activé dans le cancer du sein. Son activation entraîne le plus souvent une hyperexpression de la protéine HER2 codée par ce gène.

Le récepteur HER2 est une cible potentielle extracellulaire pour une immunothérapie spécifique développée par anticorps monoclonaux.

L'amplification génique peut être visualisée in situ par des techniques préservant la morphologie tissulaire telles que la FISH.

Détection du centromère 17 à la recherche d'une amplification soit par la méthode FISH ou La CISH.

Possibilité de faire une recherche sur blocs paraffinés (fixation au formol).

Notre service ne disposant pas de cette technique, les cas HER2 ont été adressées au service d'anatomie pathologique CHU Sidi bel Abbes ou au laboratoire Cerba.

- **Méthode FISH**

Coupe fixée (pas Bouin !)

Différents kits

Pathvysion™ (2 sondes)

Dako™ (2 sondes)

Inform® (1 sonde)

Microscope à fluorescence : le signal diminue avec le temps

V.2.6 Classification moléculaire

Nous avons subdivisé nos patientes en différents sous-groupes :

Luminal A: (RE+/RP+/HER2-), (RE+/RP-/HER2-), (RE-/RP+/HER2-), Ki67 < 14%.

Luminal B: (RE+/RP+/HER2+/-), (RE+/RP-/HER2+/-), (RE-/RP+/HER2+/-), Ki67 ≥ 14%.

HER2: HER2 score 3+ ou amplifié /RH-, HER2 score 3+ ou amplifié /RH+ (HER2-luminal).

Triple négatifs: RE-, RP-, HER2-.

V.2.7 Description des variables

V.2.7.1 Caractéristiques épidémiologiques

Les paramètres pris en considération sont :

Age, ville d'origine, l'activité génitale (ménarchie, ménopause), la parité, la prise de contraception orale, antécédents personnels de pathologie mammaire, antécédents familiaux de cancer du sein, aspects radiologiques selon la classification ACR (annexe 1, p 148).

V.2.7.2 Caractéristiques anatomo-pathologiques

➤ **Caractéristiques morphologiques**

- type de prélèvement
- localisation (sein droit, sein gauche, mamelon, nodule de perméation)
- quadrant atteint
- cytologie antérieur
- taille tumorale selon la classification TNM (annexe 8, P 157)
- type histologique selon la classification OMS 2012 (annexe 2, P 150)

- grade histopronostic SBR (annexe 3, P 152)
- sur pièce de mastectomie (emboles vasculaires, infiltration du mamelon, statut ganglionnaire).
- **Caractéristiques immunohistochimiques**
 - Récepteurs hormonaux selon le score d'Allred (annexe 4, P 153)
 - HER2 selon les recommandations de l'ASCO 2013 (annexe 5, P 154)
 - Résultats de l'hybridation in situ (FISH)
- **Classification moléculaire :**
 - selon les résultats de l'immunohistochimie (annexe 6, P 155),(annexe7, P156)

V.3 Plan d'analyse

Etude statistique:

les données ont été analysées au moyen du logiciel SPSS version 19.0: Nous avons calculé des fréquences absolues et des fréquences relatives (pourcentages) pour les variables qualitatives.

Nous avons calculé des moyennes [M] et déterminé les valeurs extrêmes pour les variables quantitatives.

Etude analytique :

Les comparaisons de pourcentages sur séries indépendantes ont été effectuées par le test du Chi-deux [X²] de Pearson, Les liaisons entre 2 variables quantitatives ont été étudiées par le coefficient de corrélation de Pearson.

Dans tous les tests, le seuil de signification statistique a été fixé à 0,05.

Recherche bibliographique:

Les mots clés ont été utilisés dans la recherche d'articles scientifiques.

Les articles ont été identifiés dans les banques de données telles que PubMed, Science direct, et Google scholar, transférés dans la base de données **End note** (Vancouver style) et citées dans le texte via ce même logiciel (par ordre d'apparition dans le texte).

Résultats

VI. Résultats

VI.1 Caractéristiques épidémiologiques

Etude descriptive transversale prospective de 350 patientes ayant un carcinome mammaire infiltrant, diagnostiquées au sein de notre service d'anatomie pathologique (CHU Tlemcen) sur une période de 3 ans allant de mars 2013 à mars 2016.

VI.1.1 Répartition selon l'âge

L'âge moyen était de 51 ans avec des extrêmes de 28 à 97 ans.

Seulement 7,4% des femmes jeunes de moins de 35 ans sont atteintes de cancer du sein dans notre étude.

Les résultats indiquent que le taux d'incidence augmente avec l'âge entre 42 et 51 ans et diminue après 60 ans pour atteindre 7,7% après 70 ans (Figure 21).

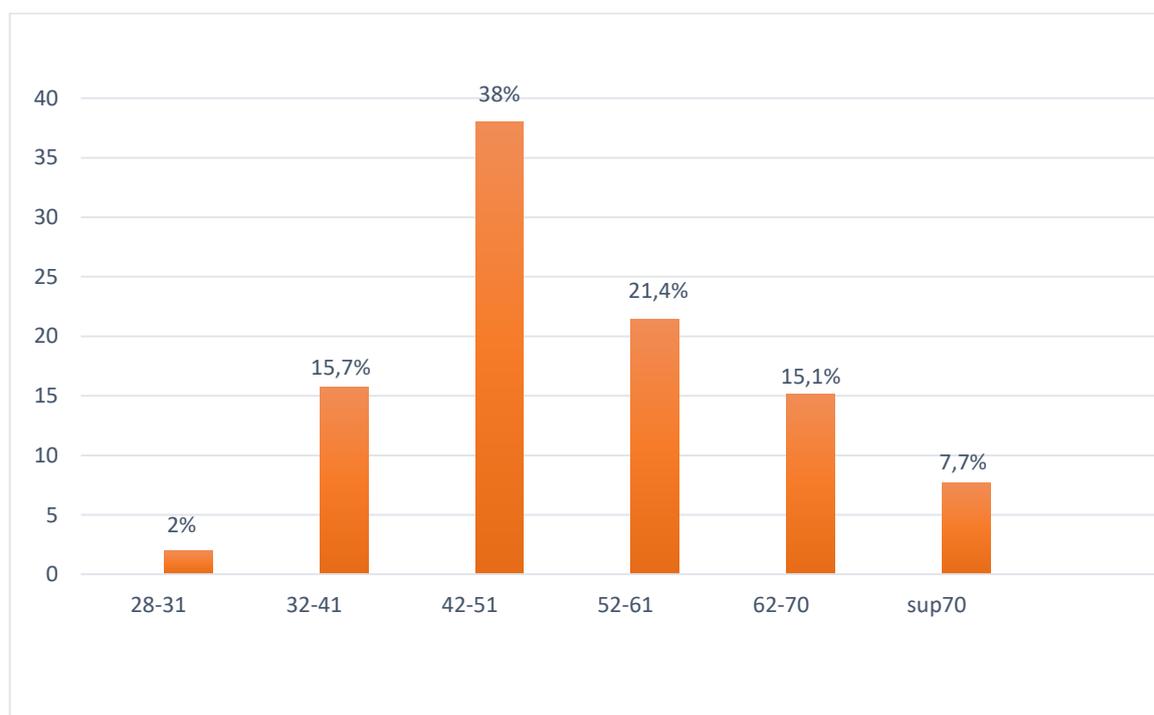


Figure 21 : Répartition du cancer du sein selon la tranche d'âge

VI.1.2 Répartition du cancer du sein selon la ville d'origine

La majorité de nos malades 261 soit 74,5% proviennent de la wilaya de Tlemcen, puis Sidi Bel Abbas avec 28 malades soit 8 % et 24 malades soit 6,8 % de Ain temouchent (Figure 22).

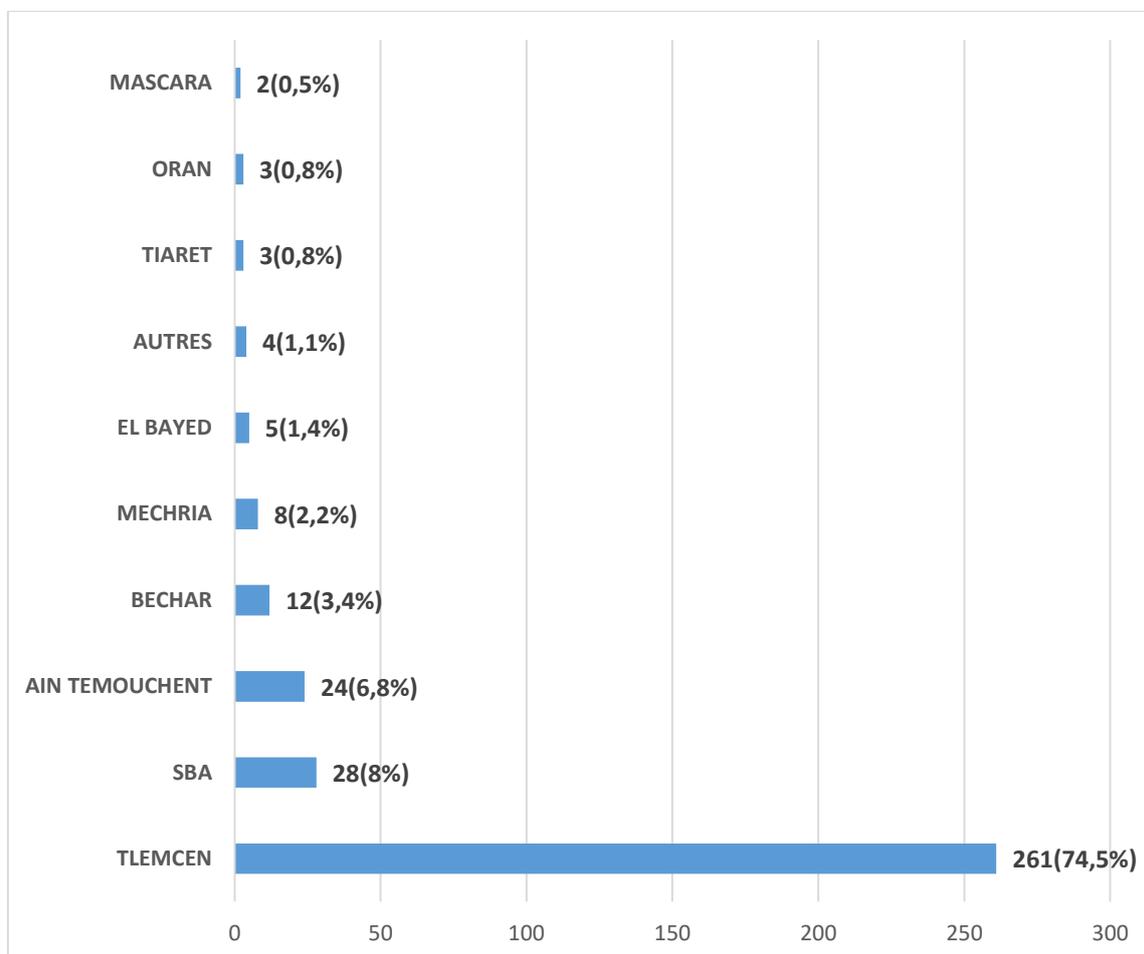


Figure 22 : Répartition des patientes selon la ville d'origine

VI.1.3 Répartition selon l'activité génitale

VI.1.3.1 Ménarchie

La majorité de nos patientes soit 74,3% ont une ménarchie normale (entre 12 et 15 ans), néanmoins 18% ont une ménarchie tardive (après 15 ans) (Figure 23).

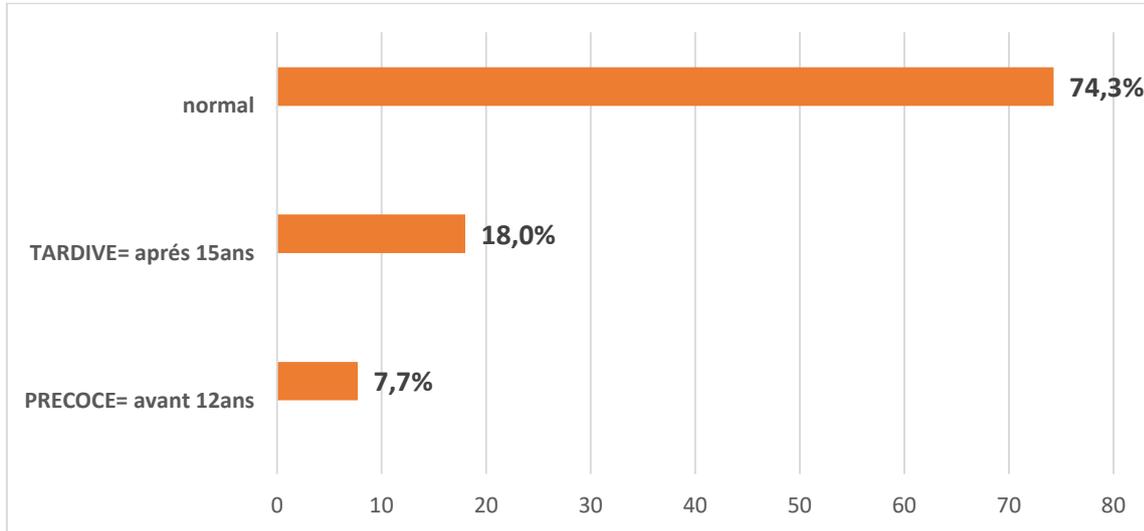


Figure 23: Répartition du cancer du sein selon la ménarchie

VI.1.3.2 Ménopause

Environ la moitié de nos patientes sont en activité génitale (48,3%).

159 patientes soit 45,4% ont eu une ménopause dite normale (entre 40 et 55 ans) et seulement 3,1% ont une ménopause précoce ou tardive (Figure 24).

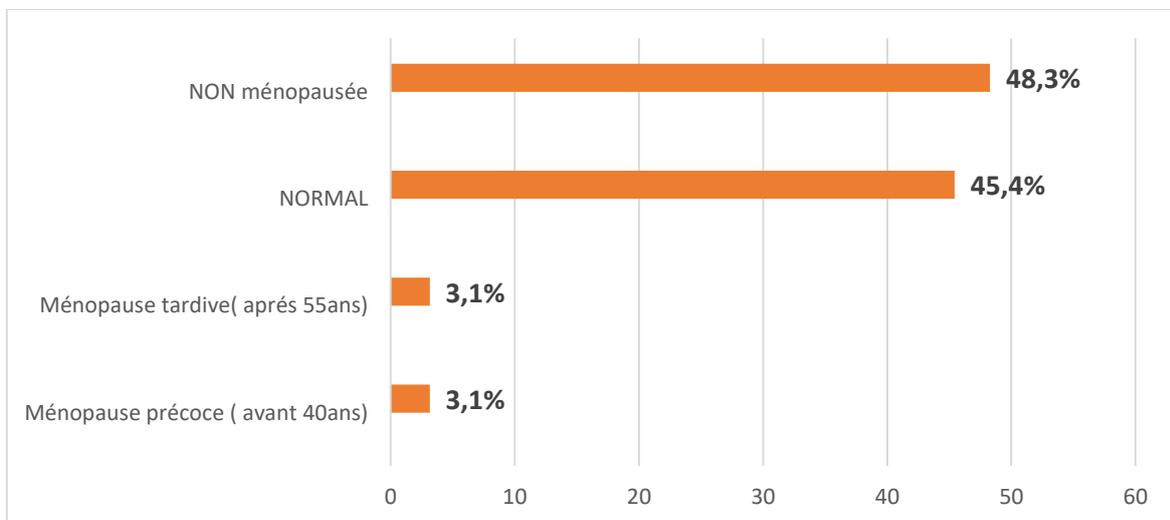


Figure 24 : Répartition des malades selon l'activité génitale (ménopause)

VI.1.4 Répartition selon la parité

Parmi nos patientes 252 soit 72% sont des parturientes (Figure 25).

A noter que parmi les nullipares (98), 58 malades sont célibataires soit 59,1%.

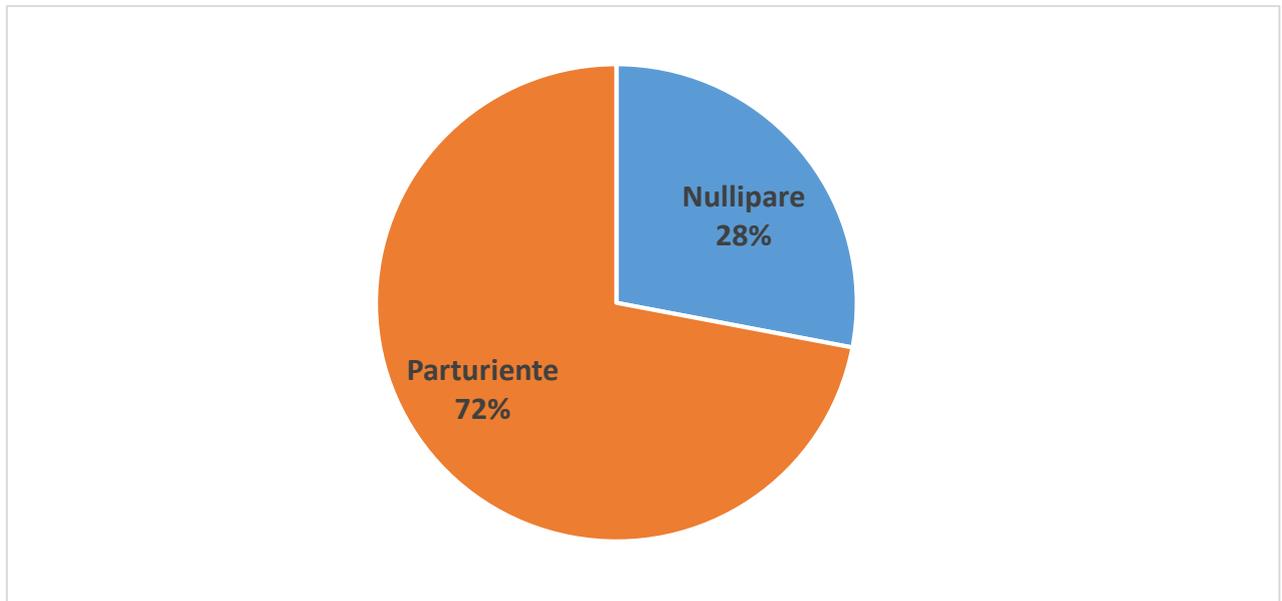


Figure 25 : Répartition des patientes selon la parité

VI.1.5 Répartition selon la prise de contraception orale (CO)

Sur notre population d'étude, 52% de nos malades ont pris au cours de leur vie un contraceptif oral (Figure 26).

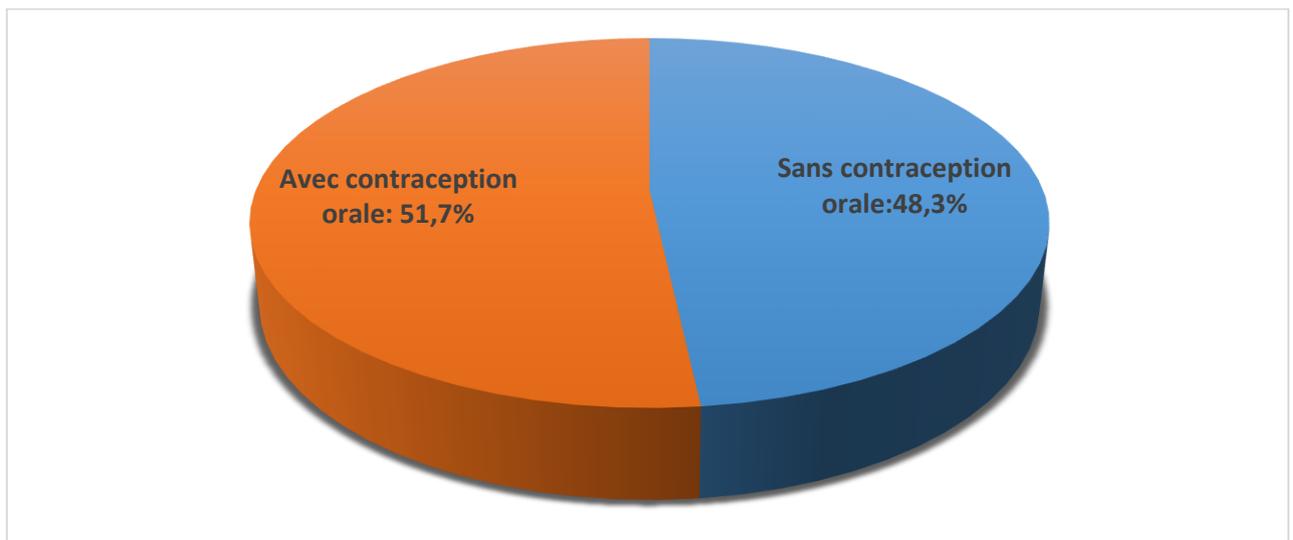


Figure 26 : Répartition des malades selon la prise de contraception orale

VI.1.6 Antécédents personnels de pathologie mammaire

Dans la majorité des cas (87%) aucune pathologie mammaire antérieure n'a été notée.

Les 21 malades (6%) ayant des antécédents de pathologie maligne du sein correspondent à des nodules de perméation ou à un cancer du sein controlatéral métachrone (Figure 27).

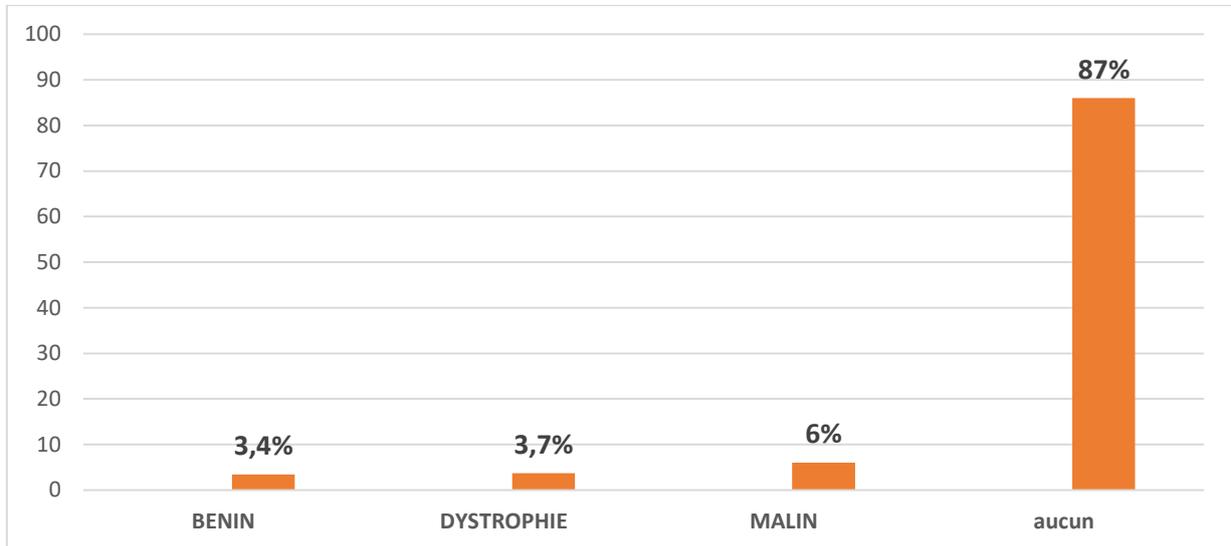


Figure 27 : Antécédents personnels de pathologie mammaire

VI.1.7 Antécédents familiaux de cancer mammaire

Les antécédents familiaux de cancer du sein sont notés chez 92 des patientes soit 26,3% (Figure 28).

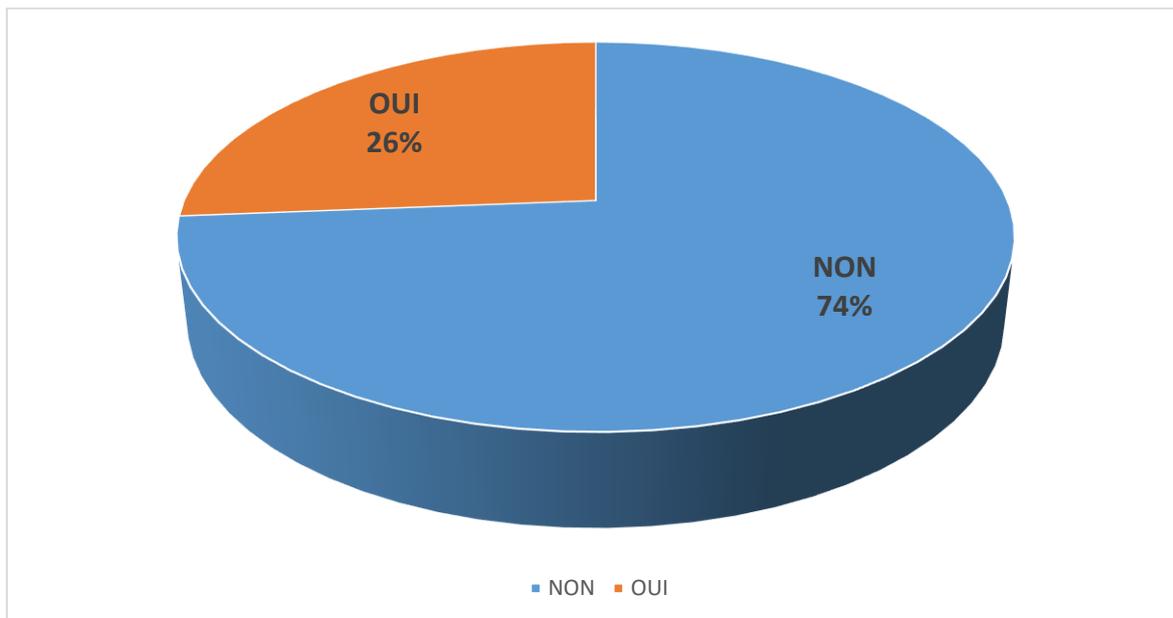


Figure 28 : Antécédents familiaux de cancer du sein

VI.2 Aspects radiologiques

La majorité de nos patientes ont un aspect radiologique malin ACR5 (60%) ou suspect de malignité ACR4(30%), néanmoins 23 malades sont classées ACR3.(anomalie probablement bénigne), et 3 malades sont classées ACR2 (Bénin) (Figure 29).(classification ACR :annexe1)

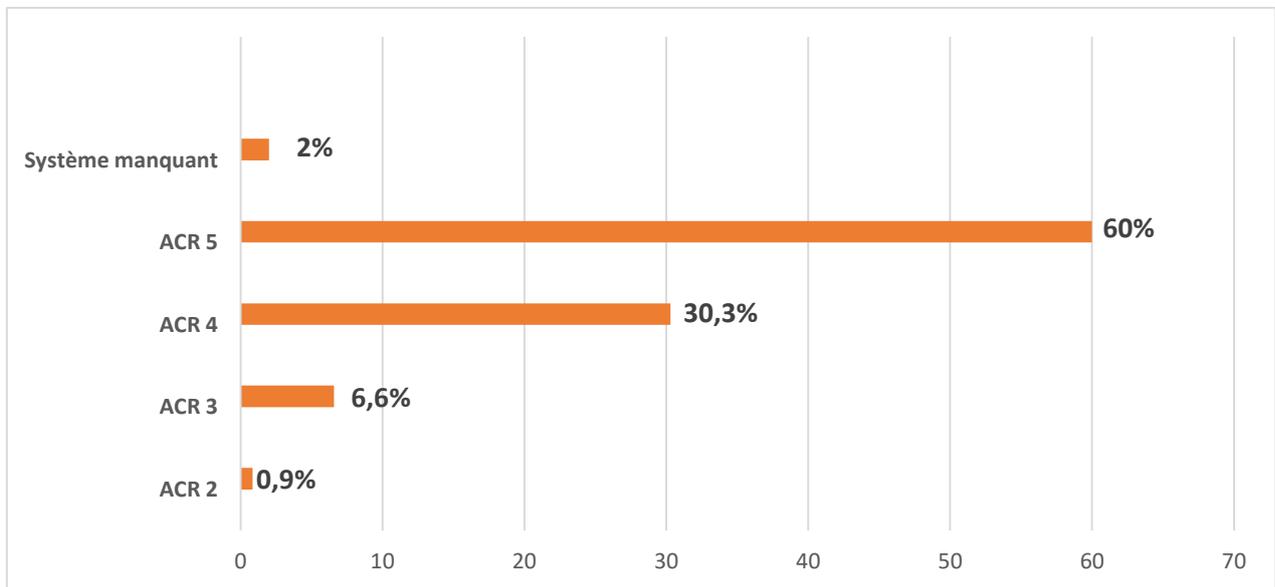


Figure 29 : Aspects radiologiques (ACR)

VI.3 Caractéristiques anatomo- pathologiques

VI.3.1 Caractéristiques morphologiques

VI.3.1.1 Répartition selon le type de prélèvement

La majorité des prélèvements sont des microbiopsies 255 (73%) réalisées au sein de notre service. Les pièces de mastectomies représentent 78 cas (22%) ; 17 cas de tumorectomie (4,4%)(Figure 30).

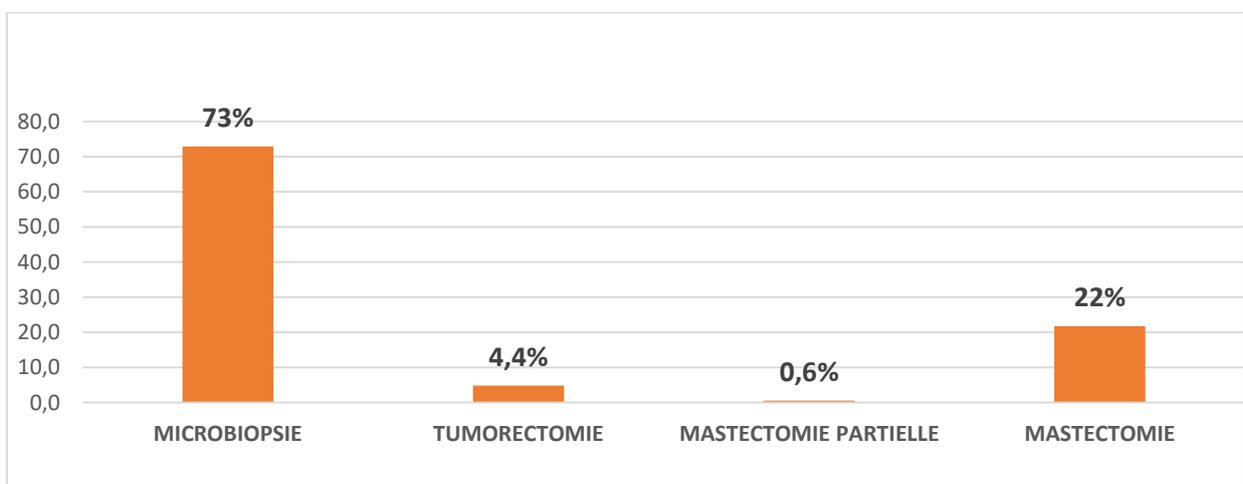


Figure 30: Répartition selon le type de prélèvement

VI.3.1.2 Répartition selon la localisation

Dans notre série, on note une légère prédominance du sein gauche avec 172 cas (49,1%), contre 171 (48,9%) pour le sein droit. La bilatéralité synchrone est notée chez 4 patientes soit (1%). 3 patientes présentent un nodule de perméation (0,9%) (Figure 31).

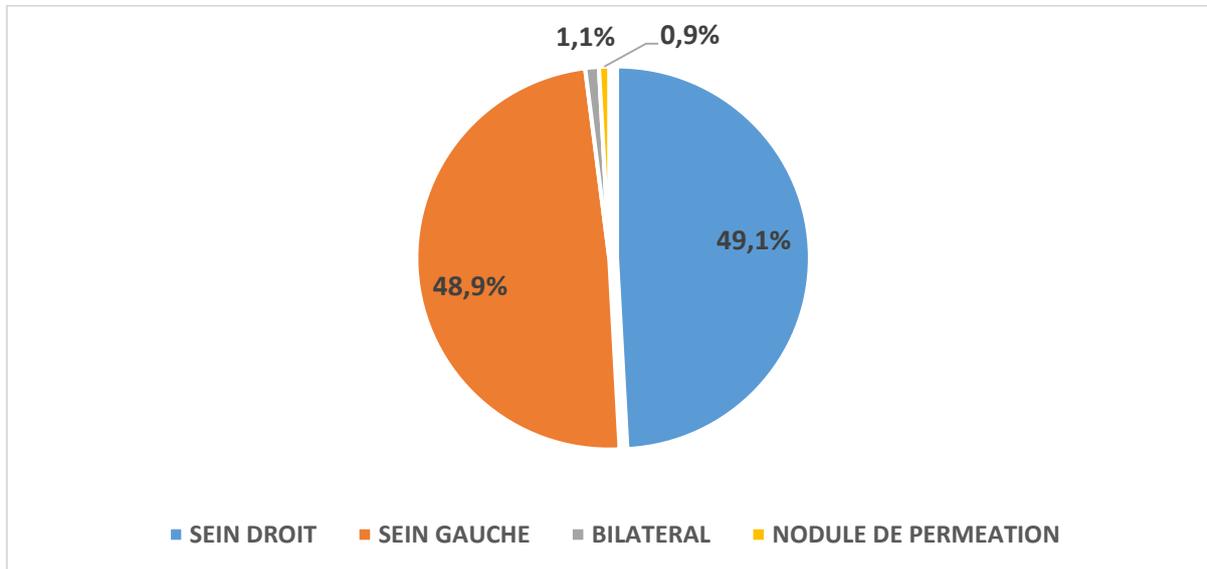


Figure 31 : Répartition selon le siège de la tumeur

VI.3.1.3 Répartition par quadrants

La répartition des quadrants retrouve une prédominance de l'atteinte des quadrants externes surtout le quadrant supéro-externe (QSE) avec 51% des cas, suivi du quadrant supéro-interne (QSI) avec 14% puis le quadrant inféro-externe (QIE) avec 10%.

Les mastites et l'atteinte du mamelon représentent 7%, le quadrant inféro-interne (QII) 6% et 2% de tumeurs multifocales.

Le système manquant correspond à des pièces reçues sans précision du siège ou sans orientation de la pièce (Figure 32).

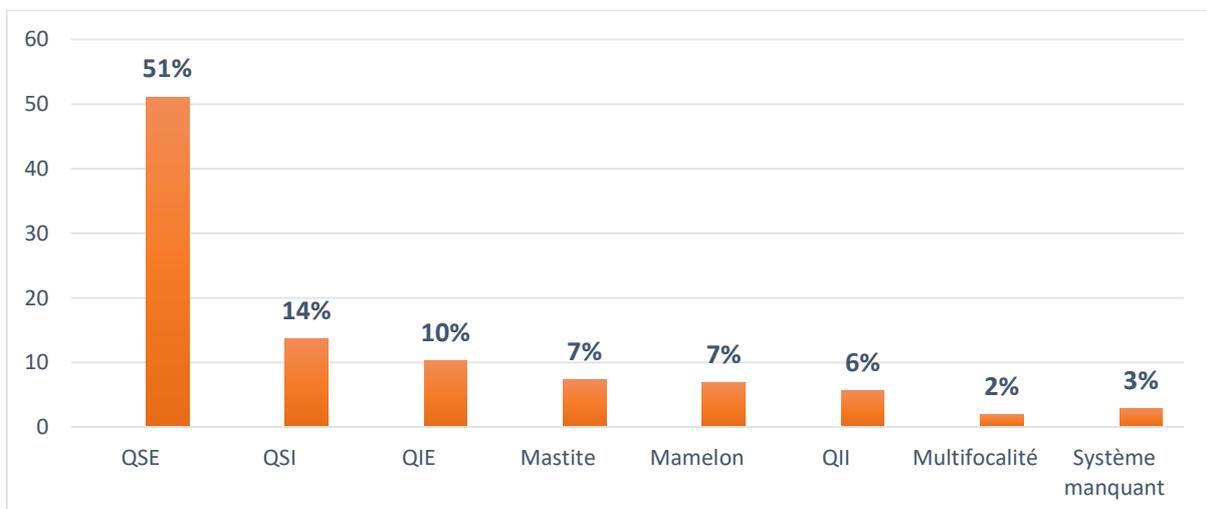


Figure 32: Répartition par quadrants

VI.3.1.4 Cytologie antérieure

Parmi nos patientes 72 n'ont pas fait de cytoponction soit 20% et 5,7% de données manquantes. On remarque que parmi les 258 patientes ayant bénéficié d'une cytoponction, 154 sont malignes soit 59,7% (Figure 33).

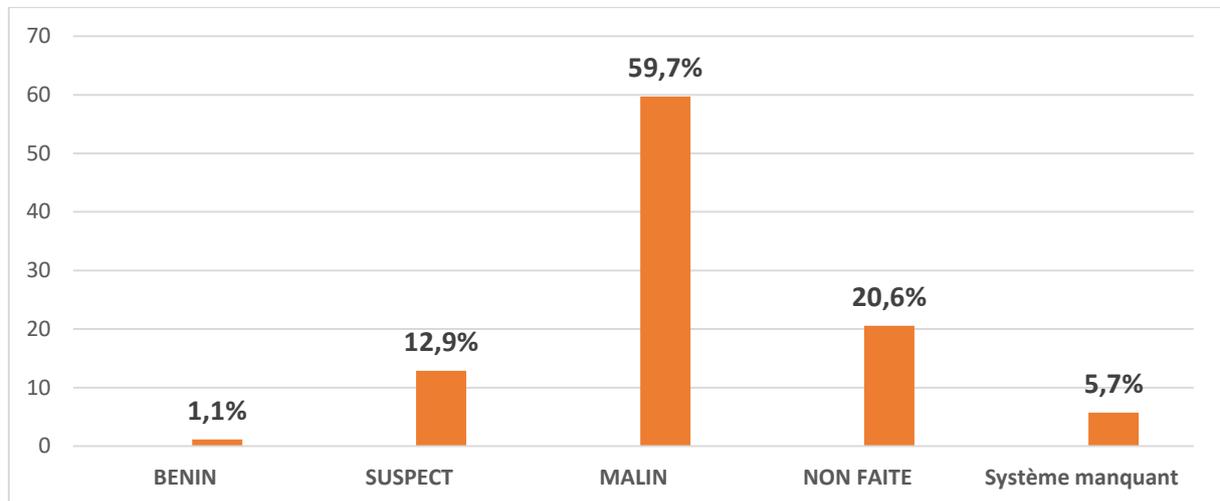


Figure 33 : Répartition selon les résultats cytologiques

VI.3.1.5 Taille tumorale

La taille tumorale moyenne est de 26,86 mm avec des extrêmes allant de 8 à 120mm.

- 30 patientes soit 9% présentent des tumeurs T3 associant des tumeurs supérieure ou égale à 50 mm et des mastites carcinomateuses.

-178 patientes soit 51 % des patientes présentent des tumeurs classées T2 c'est-à-dire une taille comprise entre 21 et 49mm.

-138 patientes soit 39% présentent des tumeurs classées T1 et donc inférieure ou égale à 20mm (Figure 34).

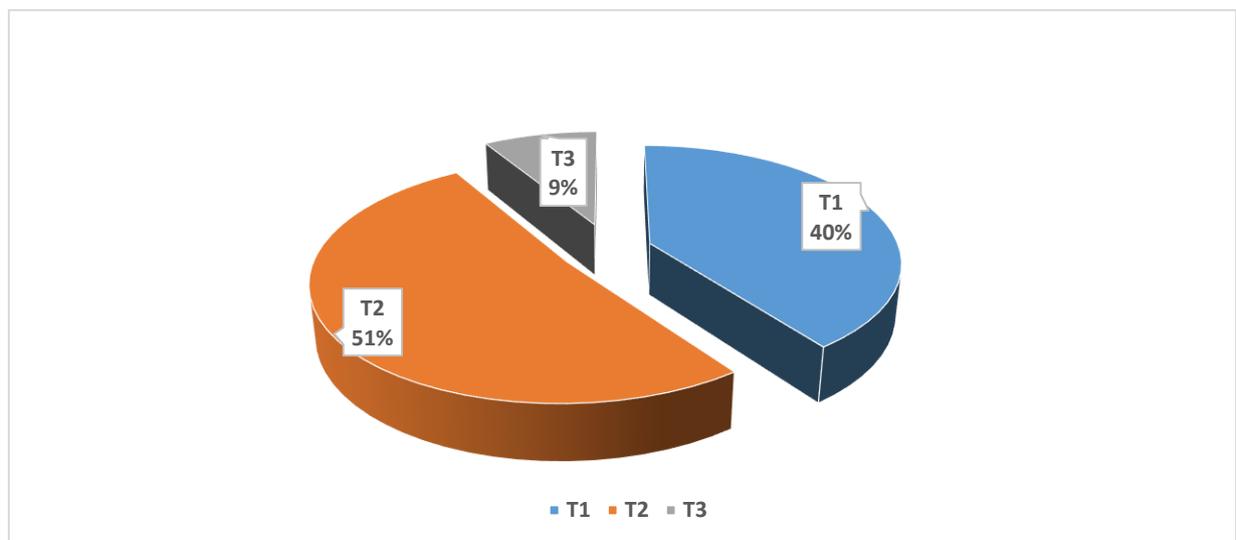


Figure 34: Taille tumorale selon TNM

VI.3.1.6 Type histologique

L'examen histologique des prélèvements effectués montre une nette prédominance de la tumeur non spécifique (NST) anciennement appelée carcinome canalaire infiltrant (CCI) avec 291 cas soit 83,1% (Figure 35) .

Parmi les carcinomes canaux infiltrants, 15 cas avaient une composante in situ soit 4,2%. La composante in situ était le plus souvent de grade intermédiaire et elle représentait 5% à 70% de l'ensemble de la tumeur.

Les carcinomes lobulaires (CL) arrivent en seconde position, avec 35 patientes soit 10%, ils sont de type pléomorphe.

Quatre cas de carcinomes mixtes (canaux et lobulaires) soit 1,1%.

Quatre cas de carcinome colloïde muqueux soit 1,1%.

Trois cas de carcinomes métaplasiques, soit 0,9% ; la métaplasie étant de type malpighien.

Deux cas de carcinomes neuroendocrines 0,6% positifs à la synaptophysine /chromogranine.

Un cas de carcinome micropapillaire soit 0,3%.

Les autres tumeurs comportent : le carcinome médullaire , des mastites carcinomateuses et les prélèvements exigus de microbiopsie où les signes de malignité sont évidents mais pas le type histologique.

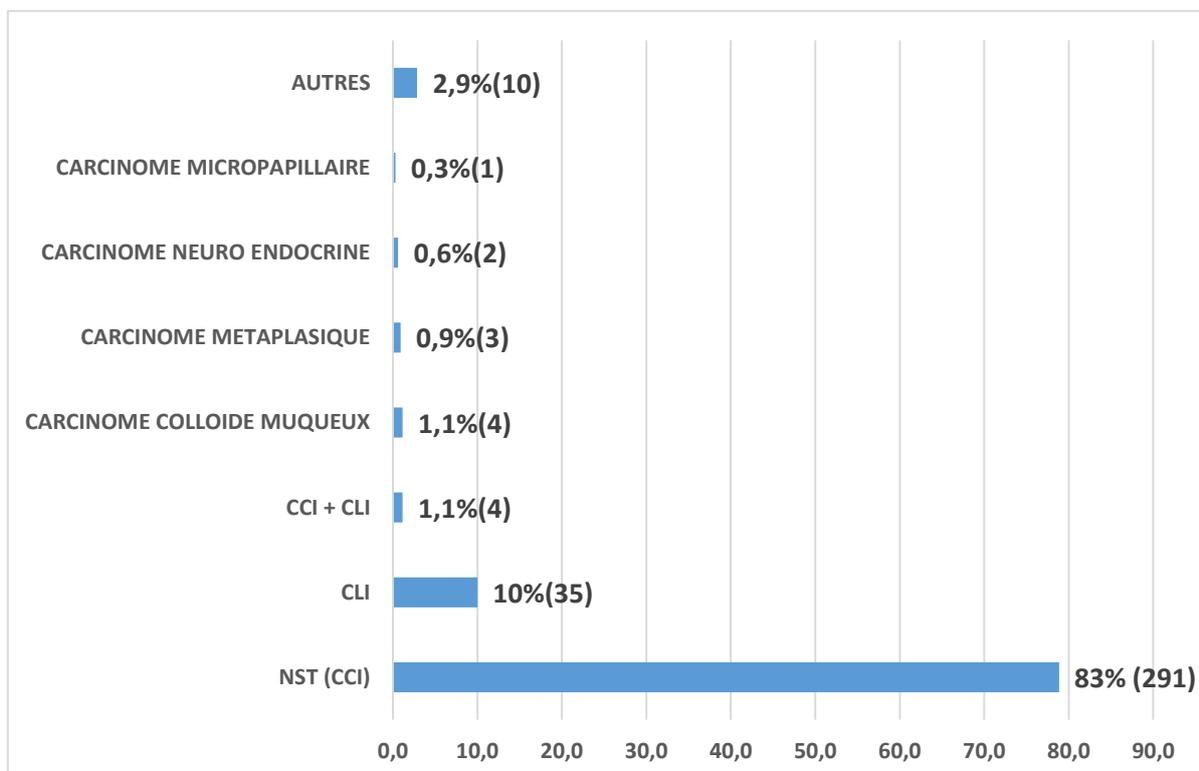


Figure 35: Répartition selon les types histologiques

VI.3.1.7 Grade histopronostic (SBR)

Les tumeurs de grade histologiques II (SBR) étaient majoritaires représentant 69,4% des cas (243). les grades III et I représentent respectivement 16% (56) et 11,7% (41) (Figure 36).

Le système manquant correspond à des microbiopsies dont la prolifération est trop exiguë pour pouvoir la grader et les carcinomes médullaires.

Le degré de différenciation le plus fréquent est le 3, alors que celui d'irrégularité des noyaux et l'index mitotique les plus communs était 2 (Tableau 2).

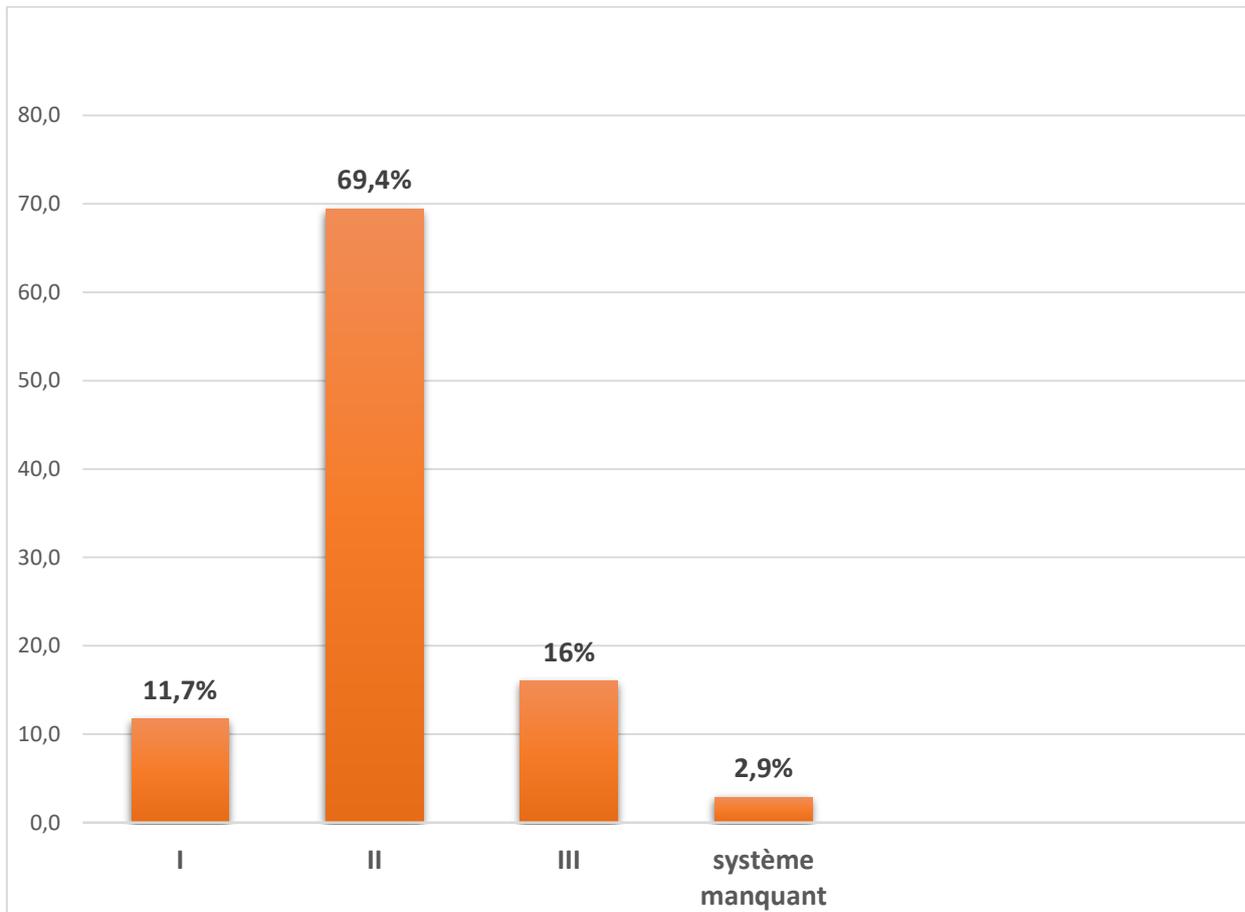


Figure 36: Répartition selon le grade SBR

ELEMENTS PERMETTANT D'EVALUER LE SCORE SBR

Tableau 2: Eléments du score SBR

DEGRE DE DIFFERENCIATION		
1	31	8,9
2	137	39,1
3	169	48,3
NP	13	3,7
IRREGULARITES NUCLEAIRES		
1	17	4,9
2	245	70,0
3	76	21,7
NP	12	3,4
INDEX MITOTIQUE		
1	28	8
2	288	82,3
3	22	6,3
NP	12	3,4

Au total Score SBR (annexe 3,p 152)

Grade I : 41 cas

Grade II : 243 cas

Grade III : 56 cas

VI.3.1.8 Pièces de mastectomie

VI.3.1.8.1 Emboles tumoraux

Les emboles vasculaires péri tumoraux sont présentes dans 17 pièces de mastectomie soit 21,7% (Figure 37).

Le nombre de mastectomie dans notre étude est de 78 cas ; dont deux sans curage ganglionnaire.

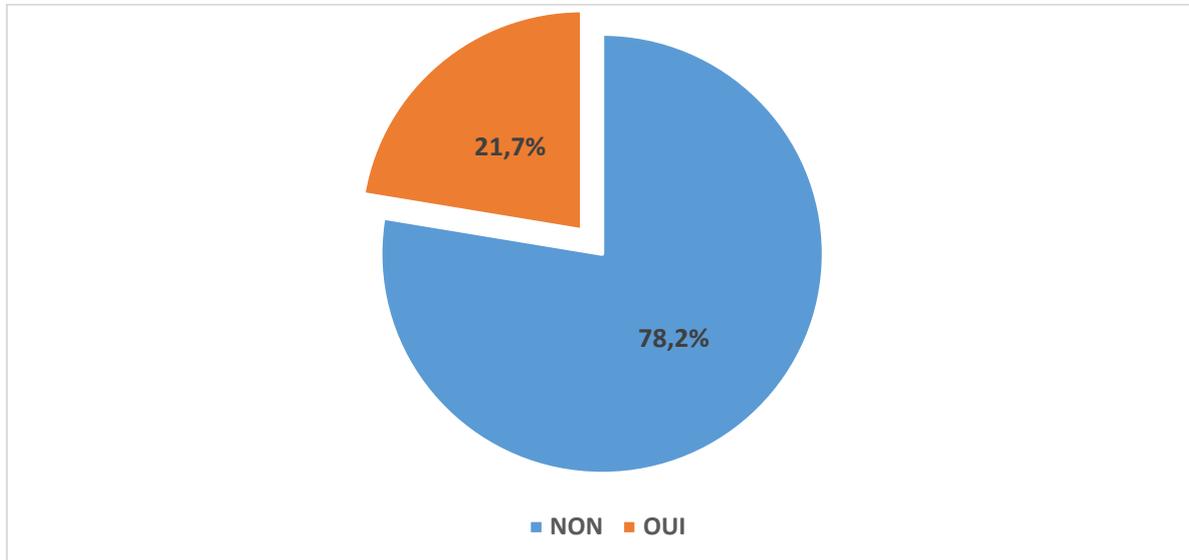


Figure 37: Emboles péri tumoraux sur mastectomies

VI.3.1.8.2 Infiltration du mamelon

Chez les patientes ayant bénéficié d'une mastectomie (76 avec curage et deux sans curage), l'infiltration du mamelon est notée chez 13 patientes (16,6%) dont 8 avec maladie de Paget, par ailleurs chez 83% des patientes le mamelon est indemne (Figure 38).

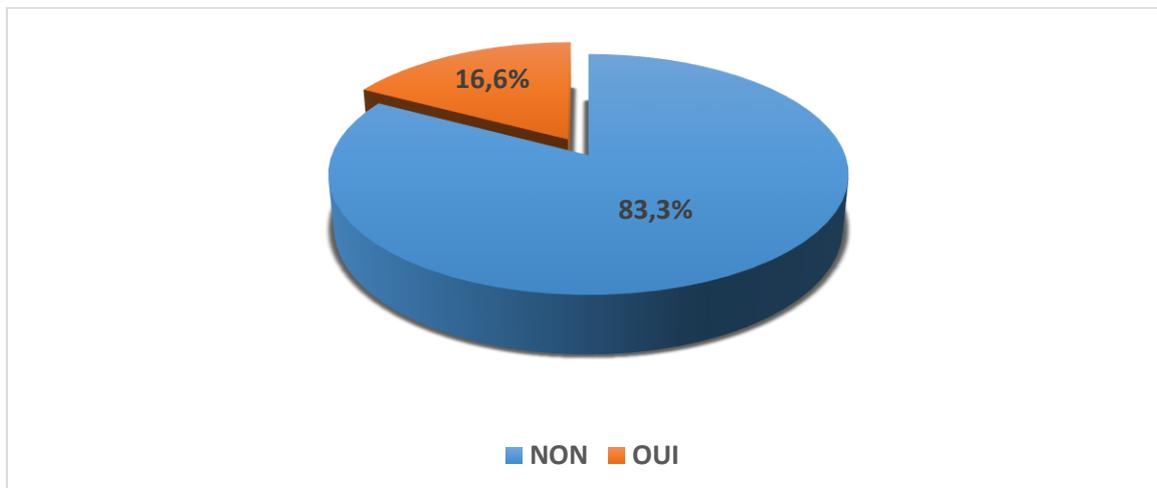


Figure 38: Infiltration du mamelon sur mastectomies

VI.3.1.8.3 Base de résection (BDR) sur pièces de mastectomies

La base de résection est infiltrée chez 17 patientes soit 21,7% ayant bénéficiées d'une mastectomie ; 61 cas soit 78,2% ont une base de résection non infiltrée (Tableau 3).

Tableau 3: Répartition selon l'infiltration ou pas de la base de résection (BDR)

BASE DE RESECTION	N	Pourcentage (%)
NEGATIF	61	78,2
POSITIF	17	21,7
Total	78	99,9

VI.3.1.8.4 Statut ganglionnaire sur pièces de mastectomies

Le curage ganglionnaire a été réalisé chez 76 patientes ayant bénéficié d'une mastectomie.

Le nombre de ganglions prélevés varie de 2 à 29 ganglions, il était en moyenne de 8.

Aucun ganglion n'est infiltré chez 15 patientes soit 19,7% (N0).

Chez 20 patientes soit 26,3%, le nombre de ganglions infiltrés est inférieur à 4 (N1).

21 patientes soit 27,6% sont classées N2 ayant 4 à 9 ganglions métastatiques.

Une atteinte métastatique d'au moins 10 ganglions axillaires (N3) était notée chez 20 patientes soit 26,3% (Tableau 4).

Tableau 4 : Répartition des malades selon le statut ganglionnaire (mastectomies)

Statut ganglionnaire	N	%
Non infiltrés (N0)	15	19,7
1-3 ganglions (N1)	20	26,3
4-9 ganglions (N2)	21	27,6
>10 ganglions (N3)	20	26,3
Total	76	99,9

VI.3.2 Caractéristiques Immunohistochimiques

VI.3.2.1 Répartition selon les récepteurs hormonaux (RH)

La méthode du pourcentage a été utilisée chez toutes les patientes. Le seuil de positivité est de 1% des cellules marquées (Recommandations de l'ASCO) (annexe 5,p154).

288 tumeurs, soit 82,3%, sont récepteurs hormonaux positifs dont :

- 223 tumeurs (63,7), sont de phénotype RO+/RP+,
- 57 tumeurs (16,3%), de phénotype RO+/RP-
- et seuls 8 tumeurs (2,3%) de phénotype RO-/RP+

Les récepteurs négatifs notés chez 59 patientes représentent 16,8%.

Les récepteurs aux œstrogènes étaient exprimés dans 80% des tumeurs tandis que les récepteurs à la progestérone 66%. Le système manquant (3 cas) correspond à des cas où la prolifération est peu abondante et donc l'étude IHC n'est pas représentative (Figure 39).

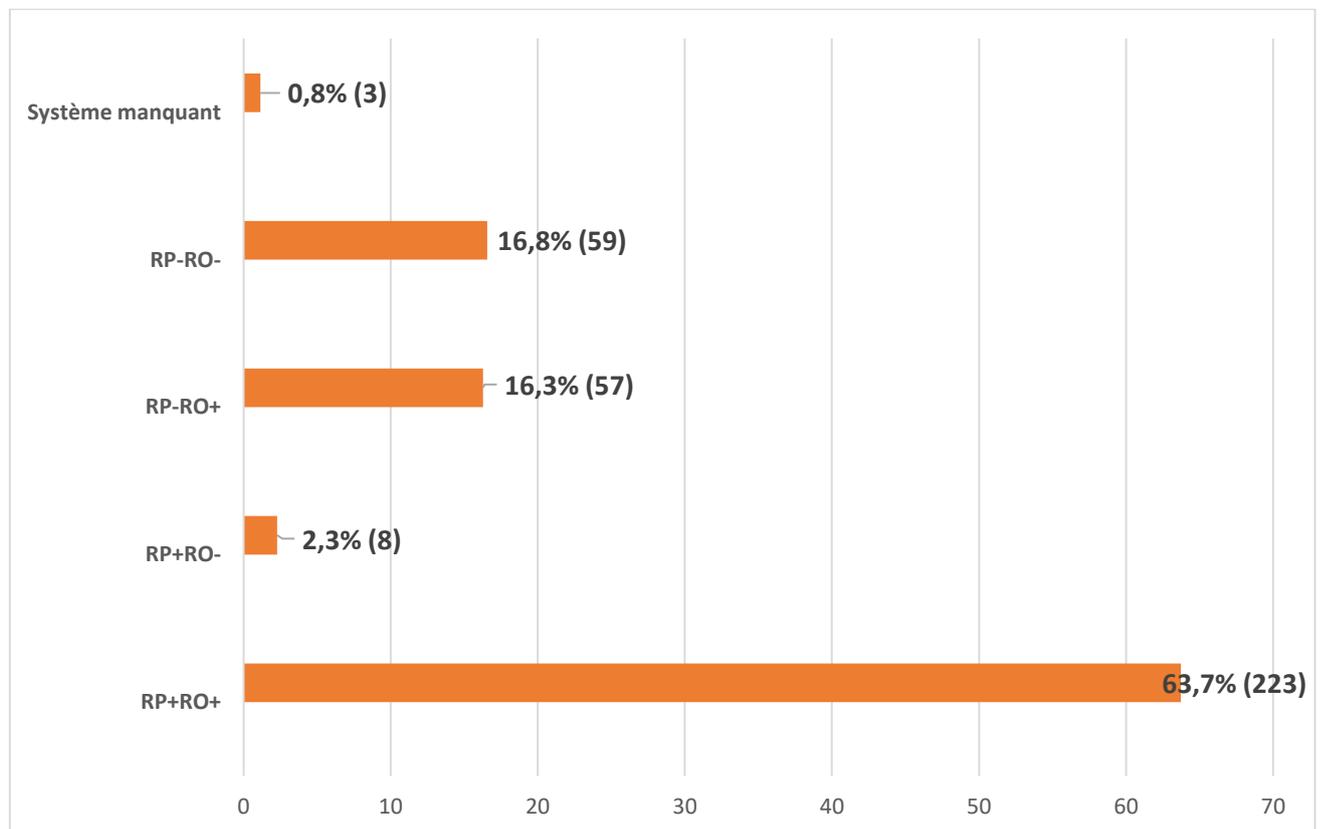


Figure 39: Répartition selon les récepteurs hormonaux

VI.3.2.2 Répartition de l'HER2

La recherche de la surexpression d'HER2 retrouve 236 cas négatifs soit 67% de score 0 et 1+. 69 cas, soit 20%, de score 3+, et 42 cas soit 12% sont d'un score 2+ douteux (Figure 40).

Après technique d'hybridation in-situ (FISH) effectuée sur les 42 cas de score 2+, 13 cas (31%) de score 2+ présentent une amplification du gène HER2 et 29 cas (69%) ne présentent pas d'amplification, ce qui ramène le taux d'HER2 positif à 82 cas, soit au total 23,4% et HER2 négatif à 265 cas soit 75,7% (Tableau 5).

Les systèmes manquants (1%) intéressent trois cas où la microbiopsie est exiguë et donc non représentative.

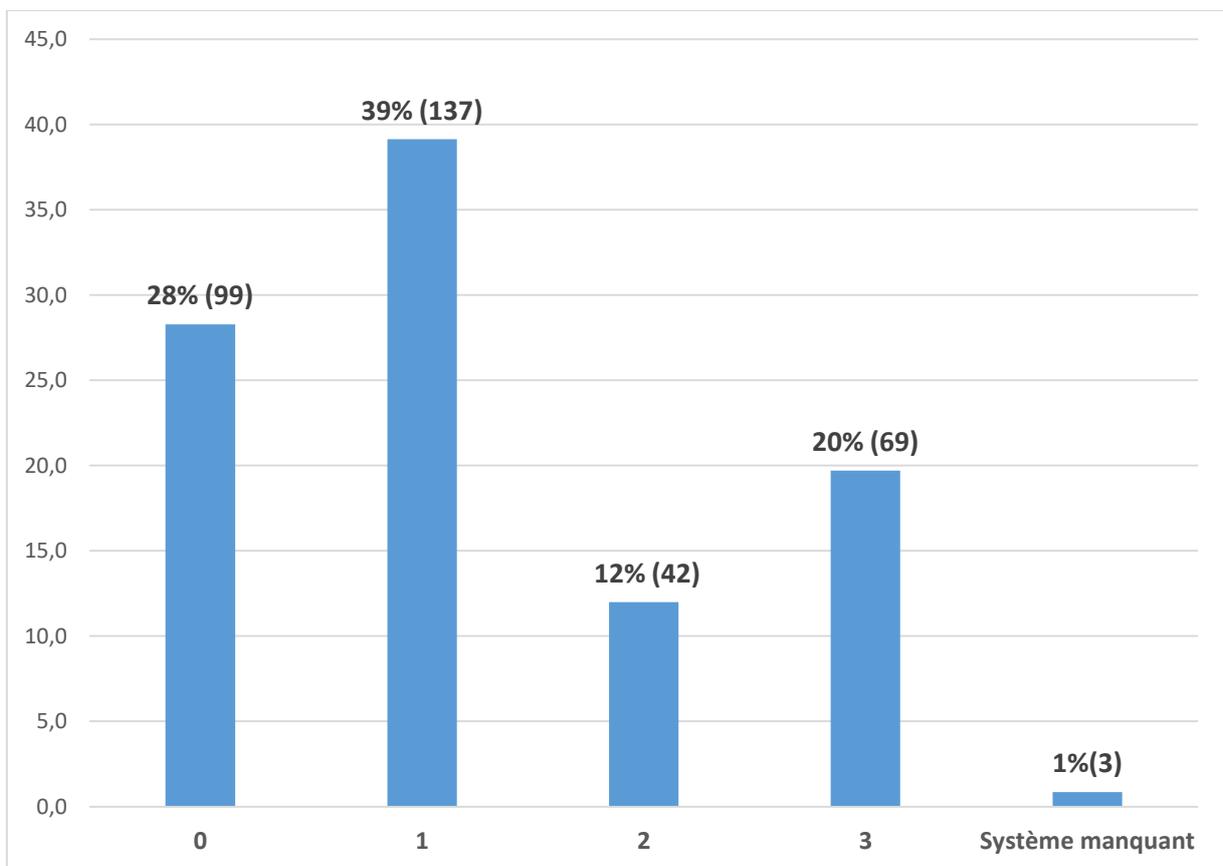


Figure 40: Répartition selon le statut HER2

Tableau 5 : Résultat de l'hybridation in situ (FISH)

	Nombre de cas N	Pourcentage (%)
Score 2+	42	12
FISH		
Amplifié	13	31
Non amplifié	29	69
Résultat final		
HER2 Positif	82	23,4
HER2 Négatif	265	75,7

VI.3.2.3 Expression du Ki 67

Sur les 350 cas, 80 tumeurs, soit 23% ont un taux de Ki67 élevé $\geq 70\%$ et 59 tumeurs, soit 16,9% un taux $< 10\%$ (tableau 6).

Le Ki67 est inférieur à 14% dans 60% des cas.

Le Ki67 est supérieur à 14% dans 40% des cas.

Tableau 6: Répartition selon l'expression du Ki67

Ki67	N = 350	Pourcentage (%)
<10%	59	16,9
10-29%	129	36,9
30-69%	79	22,5
$\geq 70\%$	80	22,9
Non précisé	3	0,8

VI.3.2.4 Autres anticorps utilisés

-**La E cadhérine** a été utilisée dans 12 cas dans le but de différencier entre un carcinome lobulaire et canalaire (NST), ce dernier étant positif dans le carcinome infiltrant NST (Photo 47).

-**L'anticorps P63** utilisé chez 2 malades pour différencier entre carcinome in situ et carcinome infiltrant d'aspect cribriforme (Photo 48).

-**l'actine muscle lisse (AML)** comme la P63 permet, si elle est positive, de confirmer l'aspect in situ de la prolifération. Utilisée chez 2 malades (Photo 49).

-**synaptophysine/chromogranine** utilisé 2 fois pour confirmer le diagnostic de tumeur neuro endocrine (Photo 50).

VI.3.3 Classification moléculaire

Parmi les carcinomes canauxiaux NST (291), 116 cas soit 40 %, sont de type luminal A, 119 cas, soit 41%, sont de type luminal B, 9 cas soit 3% de type HER2 et 47 cas soit 16 % sont des triples négatifs (Tableau 7).

Selon la classification moléculaire, 156 carcinomes, soit 44,6%, sont du sous-type luminal A 128 carcinomes, soit 36,6% du sous -type luminal B.

Le groupe surexprimant HER2 a intéressé 12 carcinomes, soit 3,4%.

51 carcinomes soit 14,6% sont classés triple négatifs (Figure 41).

Tableau 7 : Répartition selon la classification moléculaire des carcinomes canauxiaux infiltrants (NST)

Classification moléculaire	N	%
LUMINAL A	116	40
LUMINAL B	119	41
HER2	9	3
TRIPLE NEGATIF	47	16
Total	291	100

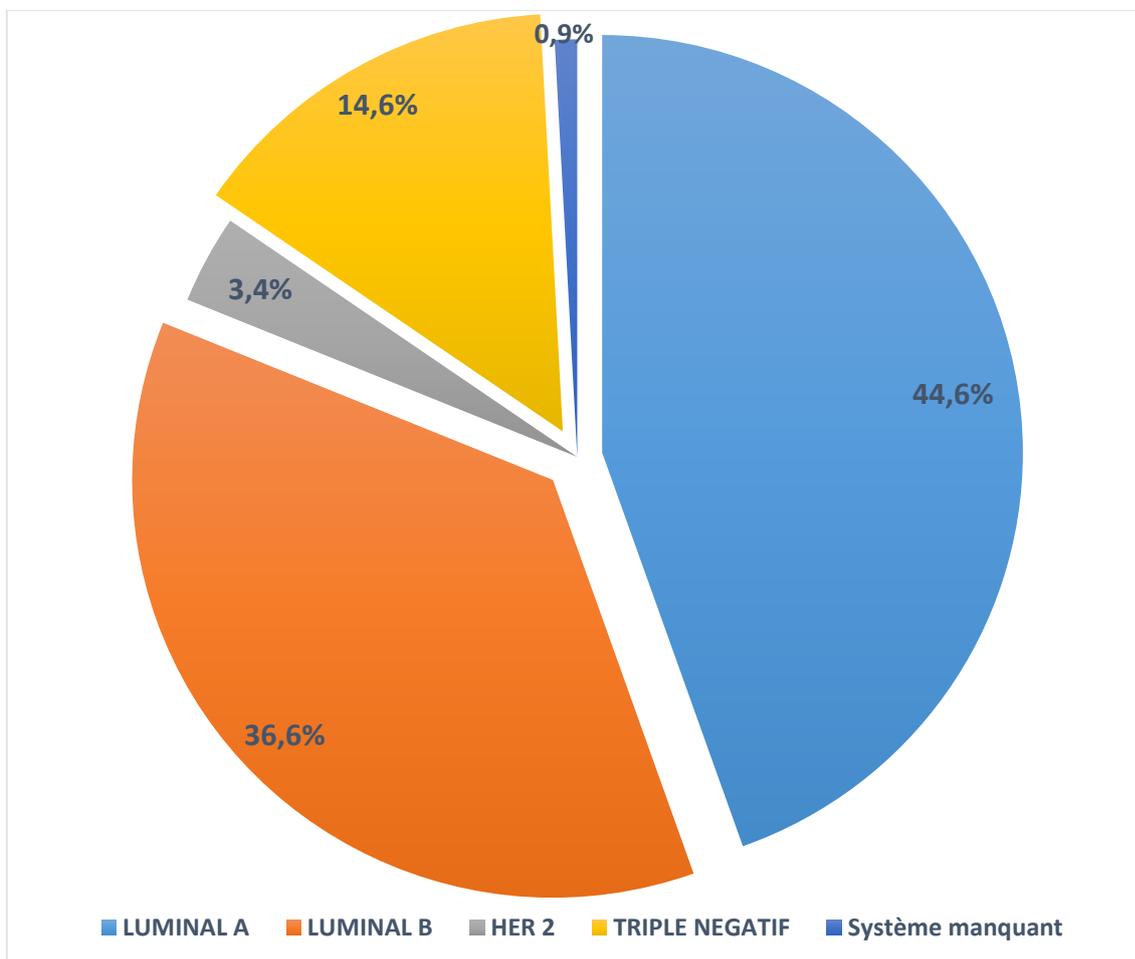


Figure 41: Répartition selon la classification moléculaire (série de 350 cas)

VI.4 Corrélations entre les différentes caractéristiques des patientes et le cancer du sein

VI.4.1 Lien entre l'âge et la taille tumorale

L'âge des patientes est classé en trois catégories (<35ans, 35-55ans, ≥55 ans).

La taille tumorale est classée en trois catégories selon TNM (T1≤20mm ; T2 :21-49mm ; T3 :≥50mm) T4 et T3 sont fusionnés.

Les tumeurs classées T1 et T2 et T3 sont retrouvées avec les mêmes fréquences chez les patientes dont l'âge varie de 35 à 55 ans.

L'âge n'est pas statistiquement corrélé à la taille de la tumeur ($p = 0,189$) (Tableau 8) (Figure 42).

Tableau 8: Lien entre l'âge et la taille tumorale

Tranche d'âge	Taille tumorale			<i>p</i>
	T1	T2	T3	
	N (%)	N (%)	N (%)	
<35 ans	11(7,9)	5(2,8)	3(10,0)	0,189
35- 55 ans	84(60,8)	106(59,5)	18(60,0)	
≥55 ans	43(31,1)	69(38,0)	9(30,0)	
Total	138	178	30	

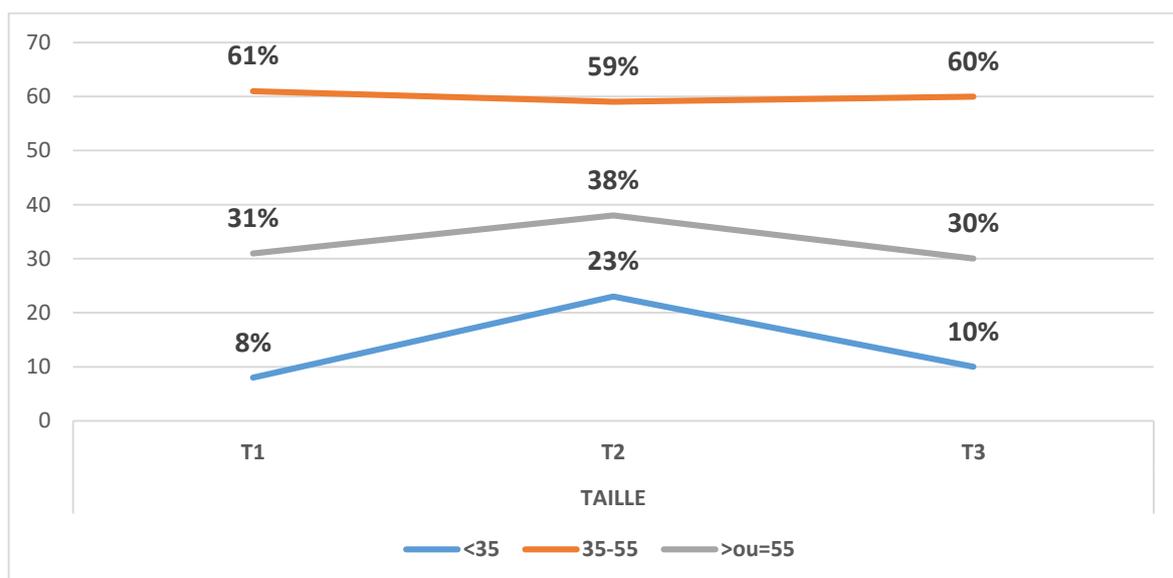


Figure 42: Taille tumorale selon la tranche d'âge

VI.4.2 Lien entre l'âge et le grade tumoral (SBR)

Les trois grades SBR se répartissent de manière assez équilibrée dans la tranche d'âge 35-55 ans. On remarque que chez les patientes de moins de 35 ans, aucune tumeur de grade I n'a été notée (Tableau9) (Figure 43).

Il ne semble pas y avoir de lien statistique entre l'âge des patientes et le grade histologique Scarff Bloom Richardson ($p = 0,24$).

Tableau 9 : Lien entre l'âge et le grade SBR

Tranche d'âge	Grade SBR			<i>p</i>
	I	II	III	
	N (%)	N (%)	N (%)	
<35 ans	0(0)	15(6,0)	5(8,9)	0,24
35- 55 ans	26(63,4)	151(61,3)	28(50,0)	
≥55 ans	15(36,5)	80(32,5)	23(41,0)	
Total	41	246	56	

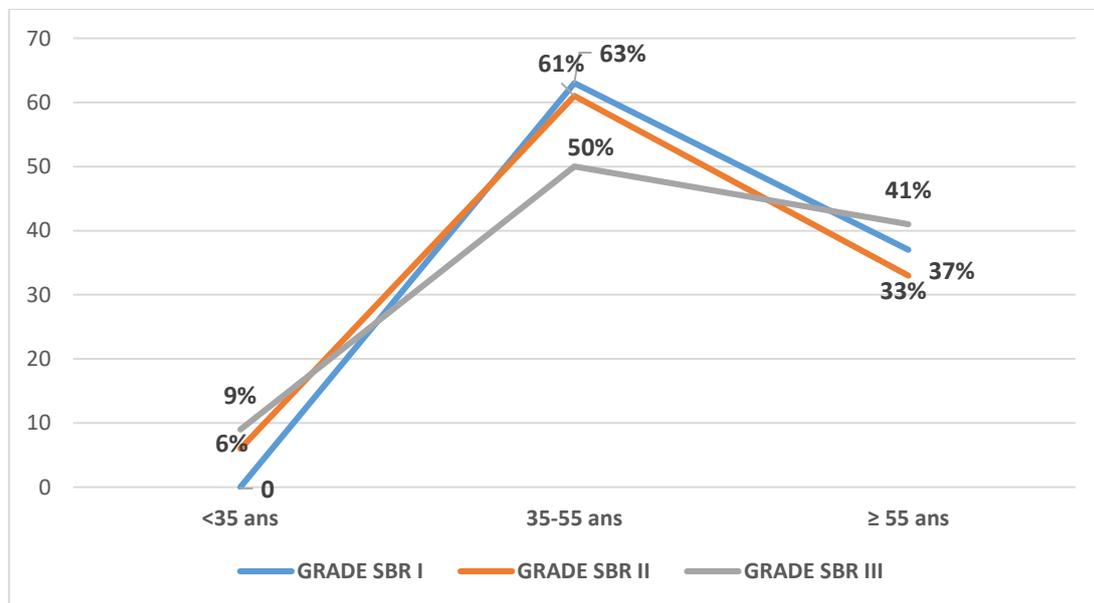


Figure 43: Répartition du grade SBR selon la tranche d'âge

VI.4.3 Lien entre l'âge et le statut ganglionnaire pour les mastectomies

Le nombre de ganglions est classé selon TNM en 4 classe (N0 :aucun ganglion infiltré N1 :1-3 ganglions infiltrés ; N2 : 4-9 ganglions infiltrés ; N3 \geq 10 ganglions infiltrés) Concernant l'envahissement ganglionnaire, l'analyse a été faite chez 76 patientes ayant eu une mastectomie avec curage ganglionnaire.

Chez les patientes de 35-55 ans la majorité (34%) sont classées N3 alors que chez les plus de 55 ans N2 sont dominantes avec 46% des cas (Tableau 10).

Il ne semble pas y avoir de lien entre l'âge des patientes et l'infiltration ganglionnaire ($p = 0,73$) (Tableau 10).

Tableau 10 : Lien entre l'âge et le statut ganglionnaire (mastectomies)

TRANCHE D'AGE	Statut ganglionnaire				<i>p</i>
	N0	N1	N2	N3	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
< 35 ans(3)	1(33,3)	1(33,3)	1(33,3)	0(0)	0,73
35-55ans(47)	8(17)	13(27,6)	10(21)	16(34)	
\geq 55ans(26)	5(19,2)	6(23)	12(46)	3(11,5)	
Total	14	20	23	19	

VI.4.4 Lien entre la taille tumorale et grade tumoral (SBR)

Les tumeurs de grade I et II sont en majorité inférieures à 50mm, seulement 4,8% des tumeurs de grade I et 6,1% de grade II sont supérieures ou égales à 50mm (T3)

Les tumeurs de grade II sont classées T3 uniquement dans 6% des cas contre 23,2% des tumeurs de grade III.

Les tumeurs de grade III sont dans 80% des cas supérieures à 20mm.

Il existe une corrélation statistiquement significative entre la taille et le grade tumoral ($p = 0,001$) (Tableau 11).

Tableau 11: Lien entre la taille tumorale et le grade SBR

Taille tumorale	Grade SBR			<i>p</i>
	I	II	III	
	N (%)	N (%)	N (%)	
T1 (\leq 20mm)	20(48,7%)	102(42,1%)	11(19,6%)	0,001
T2 (21-49mm)	19(46,3%)	125(51,6%)	32(57,1%)	
T3 (\geq 50mm)	2(4,8%)	15(6,1%)	13(23,2%)	
Total	41	242	56	

VI.4.5 Lien entre la taille tumorale et l'envahissement ganglionnaire (mastectomies)

Pour cette étude comparative, la taille T4 et T3 ont été fusionnées (T3) pour avoir un chiffre représentatif.

On remarque que la taille corrélée au statut ganglionnaire est statistiquement significative ($p = 0,001$) puisque dans les tumeurs classées T3, on note une infiltration métastatique de plus de 10 ganglions chez 10 patientes sur 13 ayant une taille supérieure à 50mm soit 77% (Figure 44).

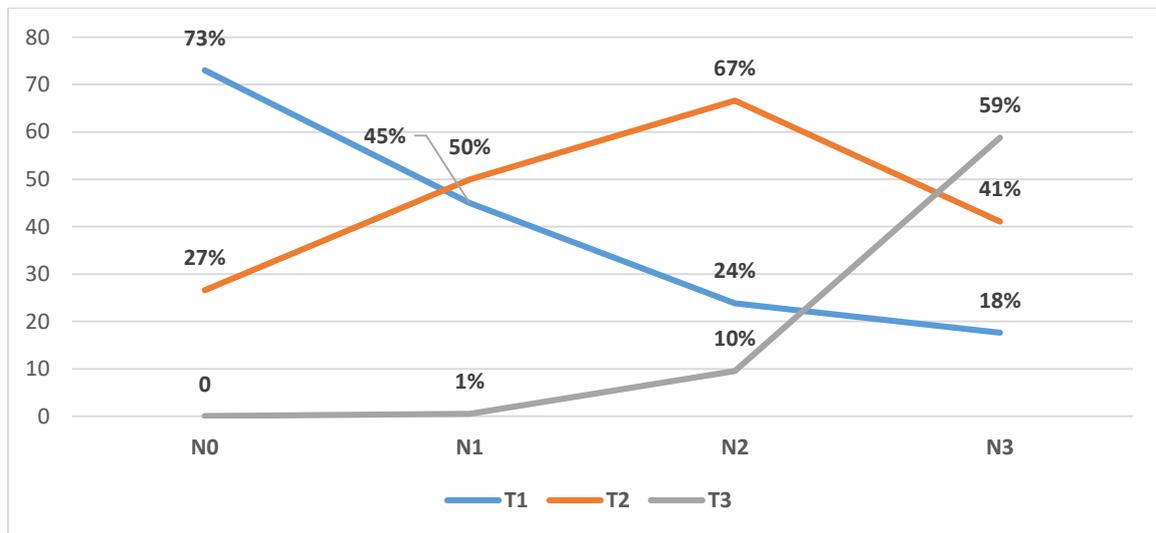


Figure 44: Lien entre la taille tumorale et le statut ganglionnaire (TNM)

VI.4.6 Lien entre la taille tumorale et les embolies péri tumorales (mastectomies)

Dans notre étude il n'a pas été noté de lien significatif entre la taille tumorale et les embolies vasculaires ($P = 0,1$) néanmoins, on remarque que les embolies vasculaires sont le plus souvent présentes dans les tumeurs supérieures à 50mm classées T3 avec 50% des cas contre 28% pour T2 et 17% pour les tumeurs T1 (Figure 45).

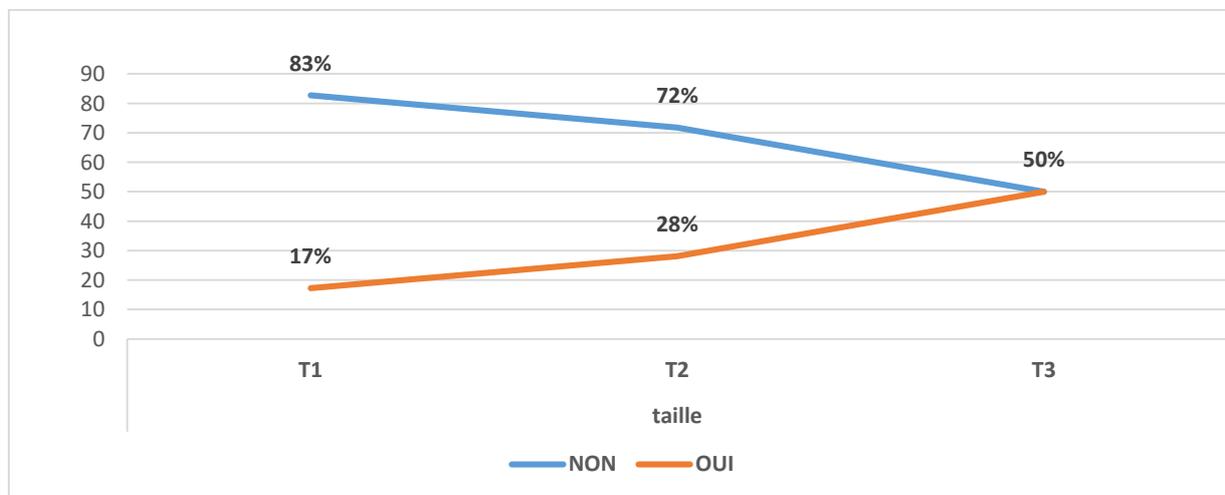


Figure 45: Lien entre la taille tumorale et les embolies péri tumorales

VI.4.7 Lien entre le grade SBR et les embolés péri tumoraux (mastectomies)

Nos résultats ne montrent pas de lien significatif entre le grade histologique (SBR) et la présence ou non d'embolés vasculaires ($p = 0,53$) néanmoins, la présence d'embolés néoplasiques est plus marquée dans les tumeurs de grade III avec 46,6% par rapport aux tumeurs de grade II et I avec respectivement 36% et 15% des cas (Figure 46).

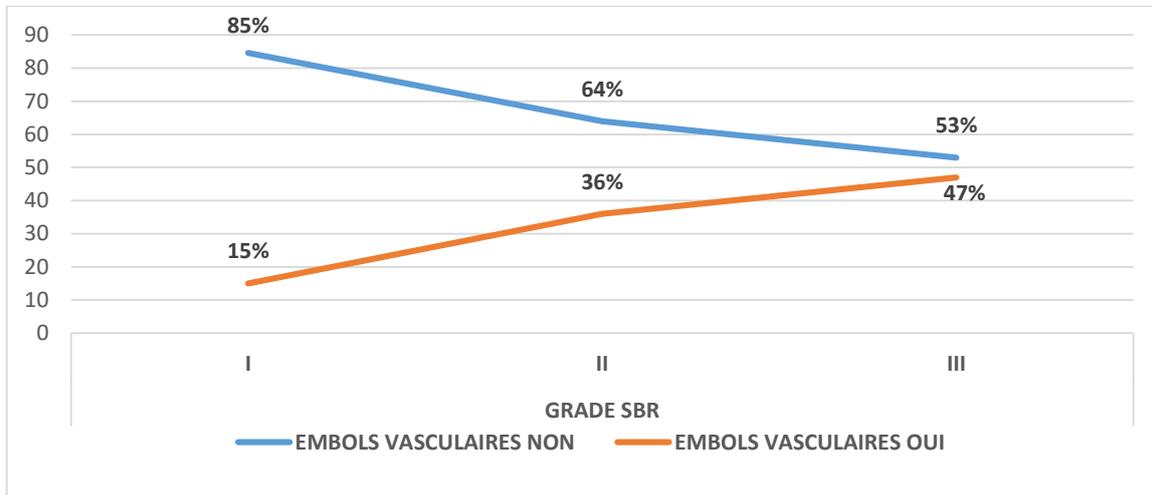


Figure 46: lien entre le grade tumoral SBR et les embolés péri tumoraux

VI.4.8 Lien entre l'envahissement ganglionnaire et les embolés néoplasiques

Le statut ganglionnaire est classé selon TNM.

N0 (absence d'atteinte ganglionnaire), N1 (atteinte de 1 à 3 ganglions), N2 (atteinte de 4 à 9 ganglions) et N3 (atteinte d'au moins 10 ganglions)

Les embolés vasculaires sont plus marquées quand il y a atteinte de 4 à 9 ganglions (35%) et infiltration d'au moins 10 ganglions (44,4%) (Figure 47).

Il n'a pas été noté de lien statistique entre le statut ganglionnaire et les embolés vasculaires ($p = 0,124$).

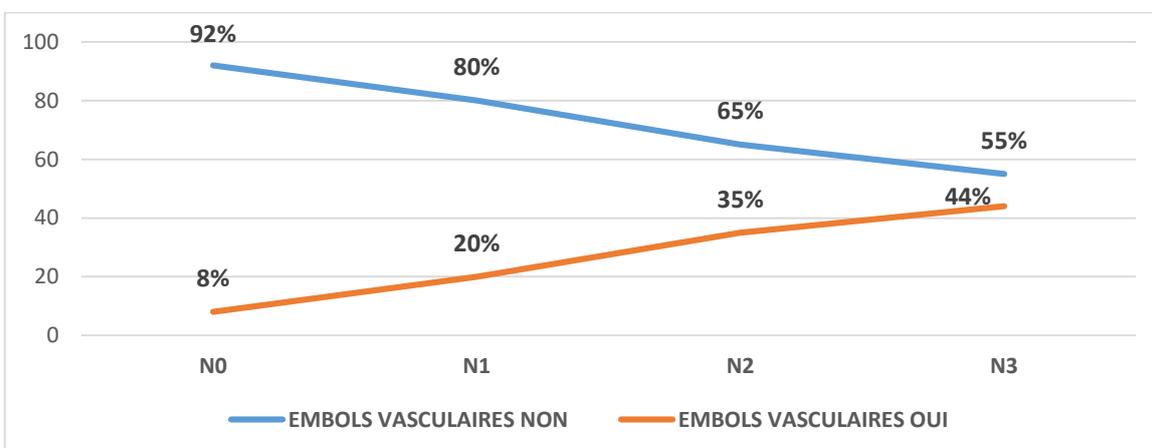


Figure 47: Lien entre l'envahissement ganglionnaire et les embolés néoplasiques

VI.4.9 Expression des récepteurs hormonaux en fonction des paramètres clinicopathologiques

VI.4.9.1 Corrélation entre les récepteurs oestrogéniques et l'âge des patientes

Selon nos résultats, les récepteurs oestrogéniques sont exprimés indépendamment de l'âge des patientes (Figure 48).

Il n'y a pas de corrélation statistique entre l'âge et les récepteurs oestrogéniques ($p = 0,45$).

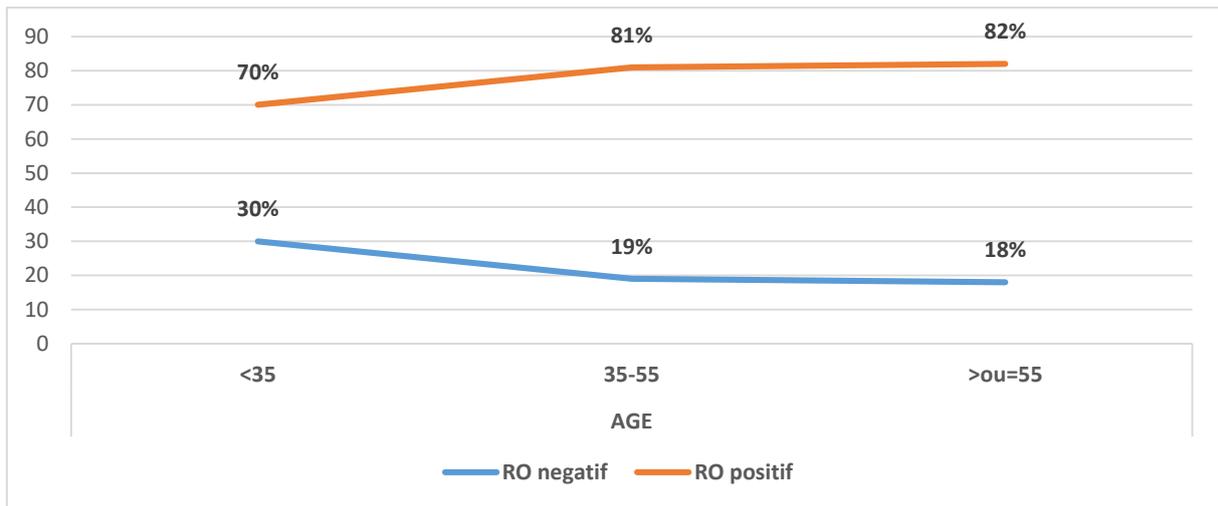


Figure 48: Lien entre récepteurs oestrogéniques et l'âge

VI.4.9.2 Corrélation entre les récepteurs hormonaux et l'âge

Le taux d'expression des récepteurs hormonaux est important dans les trois tranches d'âge avec 75%, 83,4% et 83,4% avec une prédominance marquée du phénotype RP+RO+ (Figure 49).

Il n'a pas été noté de corrélation statistique entre l'âge de nos patientes et les récepteurs hormonaux ($p = 0,61$).

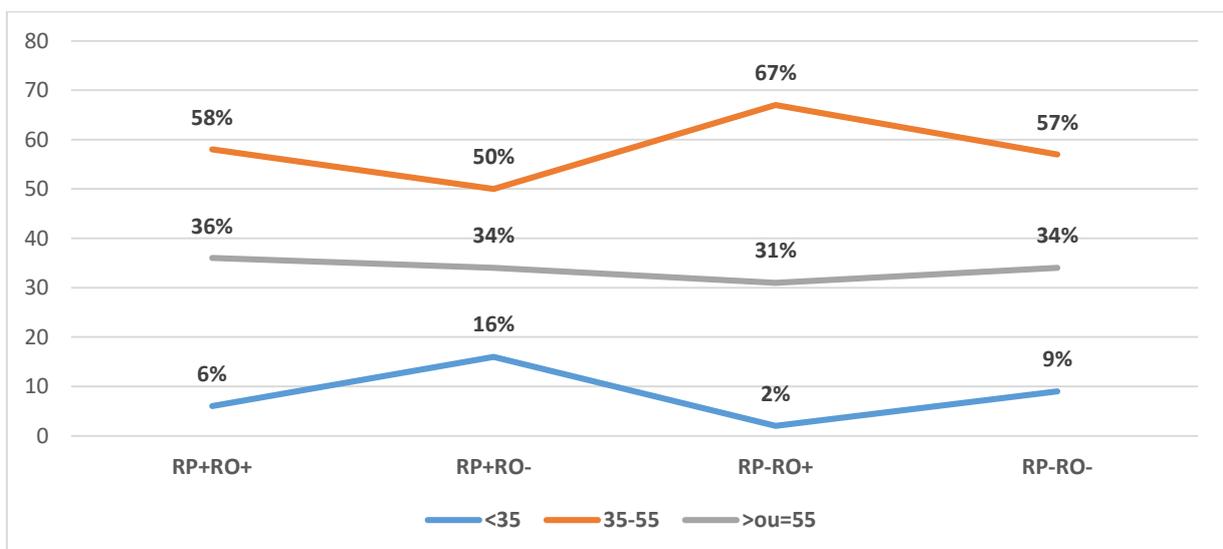


Figure 49: Lien entre les récepteurs hormonaux et l'âge

VI.4.9.3 Corrélation entre les récepteurs oestrogéniques et la taille de la tumeur

Nous avons classé la taille tumorale selon TNM en fusionnant T4 et T3.

T1(≤ 20 mm), T2(21-50mm), T3(> 50 mm, et T4).

On note que les tumeurs T1 et T2 expriment les récepteurs à l'œstrogène avec respectivement 81,4% et 85,3% des cas alors que les tumeurs classées T3 n'expriment les RO que dans 50% des cas.

La corrélation entre les récepteurs oestrogéniques et la taille tumorale est statistiquement significative ($p = 0,001$) (Figure 50).

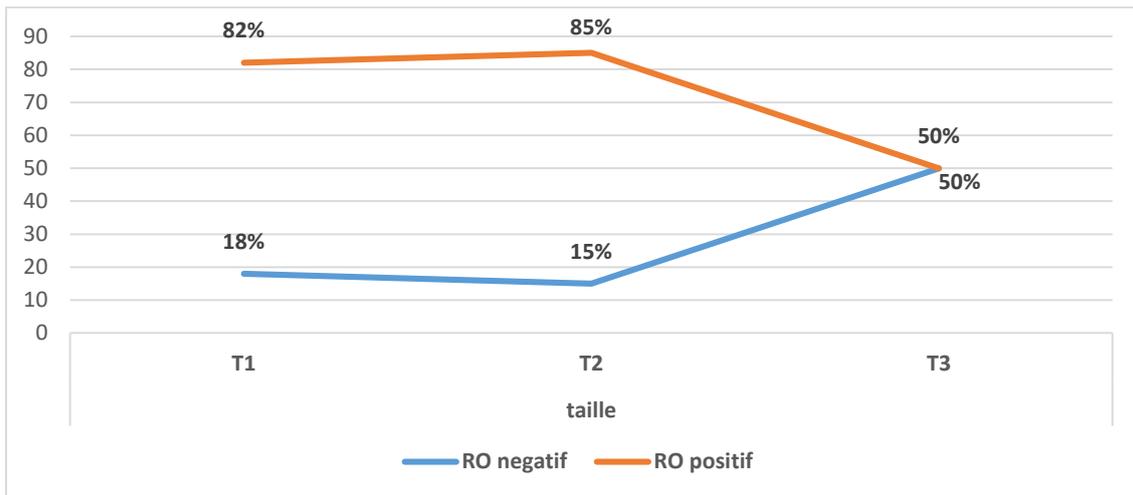


Figure 50: Lien entre les récepteurs oestrogéniques et la taille tumorale

VI.4.9.4 Corrélation entre les récepteurs progestéroniques et la taille tumorale

Nous avons classé la taille tumorale selon TNM en fusionnant T4 et T3.

T1(≤ 20 mm), T2(21-50mm), T3(> 50 mm, et T4)

Les récepteurs à la progestérone sont nettement positifs dans les tumeurs classées T1 et T2.

Pour les tumeurs T3, on note une légère prédominance de RP positifs.

Cependant il n'y a pas de corrélation statistique entre la taille tumorale et les récepteurs à la progestérone ($p = 0,26$) (Figure 51).

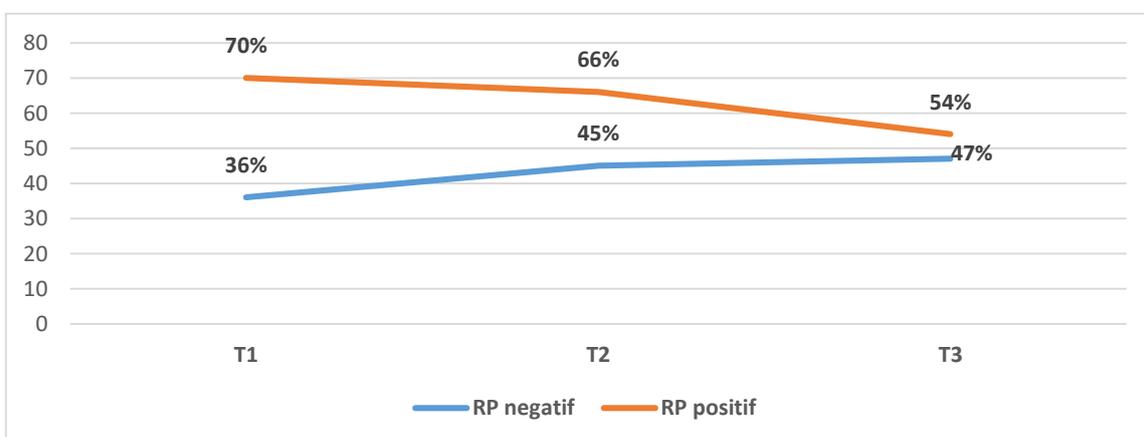


Figure 51: Lien entre la taille tumorale et les récepteurs à la progestérone

VI.4.9.5 Corrélation entre les récepteurs hormonaux et la taille tumorale

Nous avons classé la taille tumorale selon TNM en fusionnant T4 et T3.

T1(≤ 20 mm), T2(21-50mm), T3(> 50 mm, et T4)

Pour les tumeurs de moins de 20mm, 84,4% expriment les récepteurs hormonaux, de même pour les tumeurs dont la taille est comprise entre 20 et 50 mm avec une positivité intéressant 87% des cas, alors que les tumeurs de plus de 50 mm n'expriment les récepteurs que dans 53,3% des cas.

Il existe une corrélation statistiquement significative entre les récepteurs hormonaux (RO,RP) et la taille tumorale avec un $p = 0,001$ (Figure 52), il s'agit d'une relation inverse entre la taille tumorale et la positivité des récepteurs hormonaux, les RH sont moins présents dans les tumeurs de grande taille.

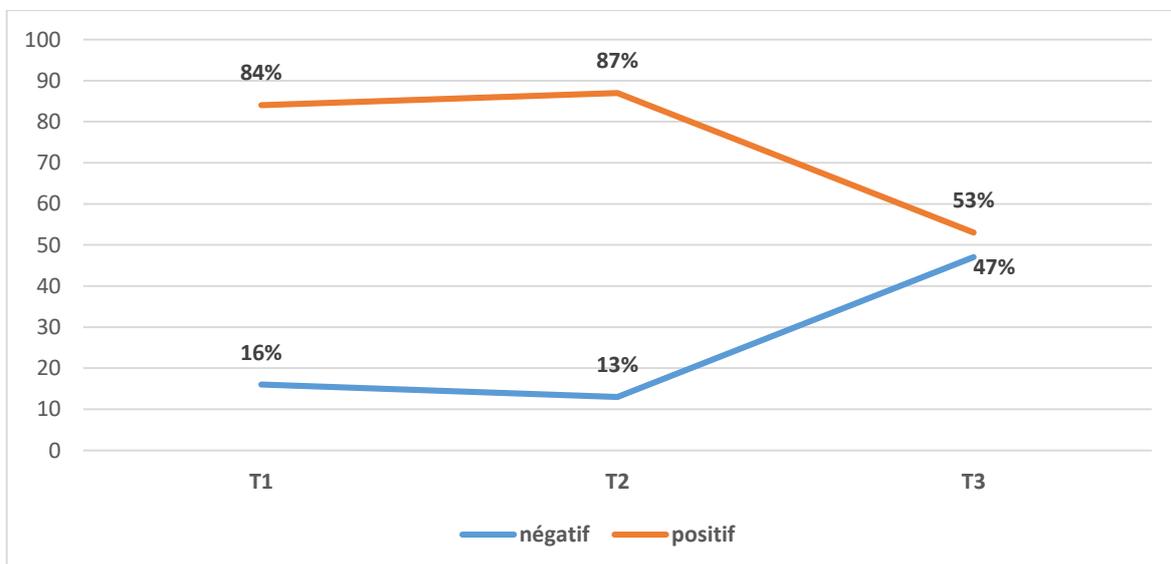


Figure 52: Corrélation entre la taille tumorale et les récepteurs hormonaux

VI.4.9.6 Corrélation entre les récepteurs hormonaux (RH) et le type histologique

Les carcinomes lobulaires infiltrants semblent contenir plus de RO/RP que les carcinomes canauxiers infiltrants (NST) avec 87,5% de CLI contre 63,2%.

Les carcinomes mixtes lobulaires et canauxiers ont le même pourcentage de RH positifs et RH négatifs (50% chacun).

Les carcinomes colloïdes muqueux sont tous récepteurs positifs (RP+RO+) 100%

Les carcinomes métaplasiques au nombre de 3 sont récepteurs négatifs (RP-RO-) 100%

Les carcinomes neuro endocrines (2 cas) sont récepteurs hormonaux positifs (RP+RO+)

Un seul cas de carcinome micropapillaire est récepteurs positifs (RP+RO+).

Il semble y avoir un lien significatif entre les types histologiques et les récepteurs hormonaux ($p = 0,001$) (Tableau 12).

Tableau 12: Corrélacion entre les récepteurs hormonaux et les types histologiques

TYPES HISTOLOGIQUES	Récepteurs hormonaux				<i>p</i>
	RP+RO+	RP+RO-	RP-RO+	RP-RO-	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
CCI	184(81,7)	6(100)	52(91,2)	49(84,4)	0,001
CLI	30(13,3)	0(0)	5(8,7)	0(0)	
CCH+CLI	2(0,8)	0(0)	0(0)	2(3,4)	
C.COLLOIDE	4(1,7)	0(0)	0(0)	0(0)	
C.MICROPAPILL	1(0,4)	0(0)	0(0)	0(0)	
C.METAPLASIQUE	0(0)	0(0)	0(0)	3(5,1)	
C.NEURO ENDO	2(0,8)	0(0)	0(0)	0(0)	
AUTRES	3(1,3)	0(0)	0(0)	4(6,8)	
Total (347)	226	6	57	58	

VI.4.9.7 Corrélation entre les récepteurs hormonaux (RO /RP) et le grade SBR

Les RO et RP sont exprimés avec un fort pourcentage dans les tumeurs grade II avec respectivement 75,2 et 75,8%, néanmoins cette positivité est moins marquée pour le grade III. Les courbes de RO+ et RP+ sont superposables.

La corrélation entre les récepteurs hormonaux et le grade SBR est statistiquement significative aussi bien pour RO que pour RP ($p = 0,001$) (Figures 53, 54).

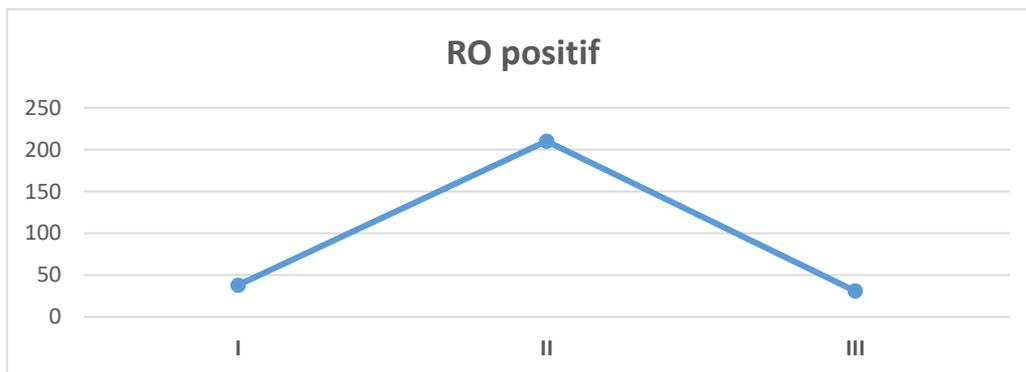


Figure 53: Evolution de l'expression des RO selon le grade SBR

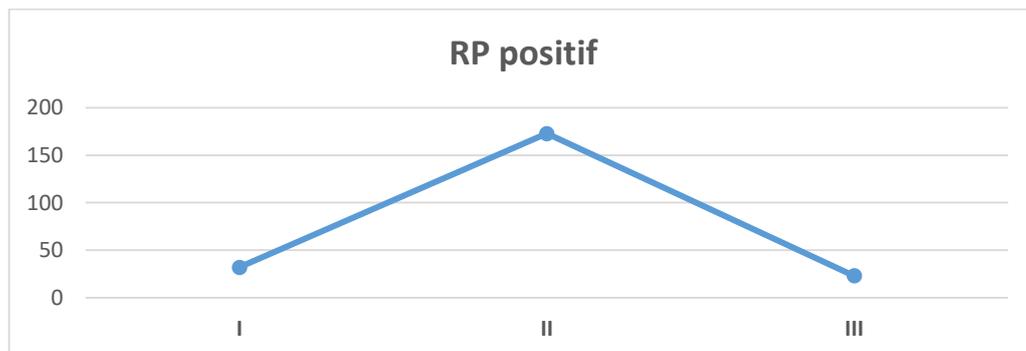


Figure 54: Evolution de l'expression de PR selon le grade SBR

VI.4.9.8 Liens entre les récepteurs hormonaux et les emboles péri-tumoraux (mastectomies)

Il n'a pas été noté de corrélation entre les récepteurs hormonaux et les emboles vasculaires ($p = 0,648$), néanmoins on remarque que les emboles sont présents quand les récepteurs hormonaux expriment RO ou RP ou les deux avec 65% des cas pour chaque récepteur contre 30% quand les deux sont négatifs (RP-RO-) (Figure 55).

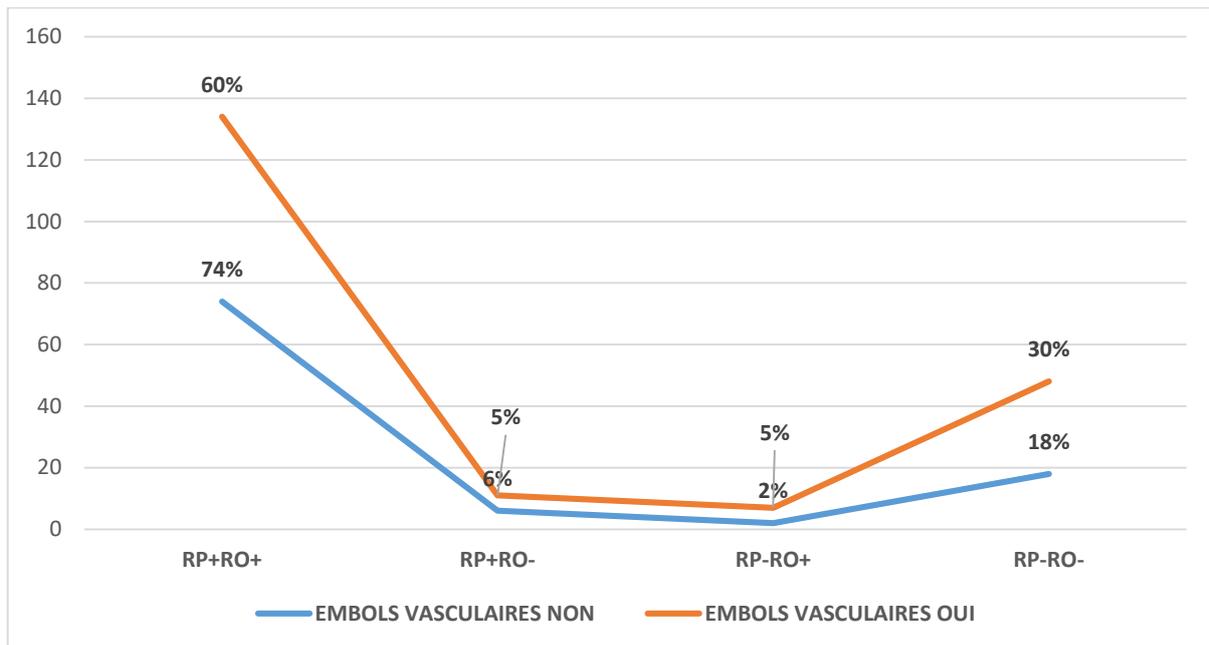


Figure 55: Lien entre les récepteurs hormonaux et les emboles vasculaires

VI.4.9.9 Lien entre les récepteurs hormonaux et l'envahissement ganglionnaire (mastectomies)

Il n'a pas été objectivé de lien statistique entre les récepteurs hormonaux et le statut ganglionnaire ($p = 0,821$). On remarque que les récepteurs hormonaux sont, dans la majorité des cas positifs quel que soit le statut ganglionnaire (Tableau 13).

Tableau 13: Lien entre les récepteurs hormonaux et l'envahissement ganglionnaire

Statut ganglionnaire	Récepteurs hormonaux		<i>p</i>
	Négatif	Positif	
	N (%)	N (%)	
N0 (15)	3(20%)	12(80%)	0,821
N1 (20)	4(20%)	16(80%)	
N2 (21)	4(19%)	17(80%)	
N3 (20)	6(30%)	14(70%)	
Total	17	59	

VI.4.9.10 Lien entre les récepteurs hormonaux et l'index de prolifération (Ki67)

Une augmentation de l'activité proliférative (Ki67) supérieure à 70% a été observée exclusivement dans les tumeurs récepteurs hormonaux négatifs avec 100% des cas de tumeurs sans récepteurs.

Donc il existe une corrélation statistiquement significative entre récepteurs hormonaux négatifs et indice de prolifération (Ki67) élevé ($p = 0,001$) (Tableau 14).

Tableau 14 : Lien entre les récepteurs hormonaux et le Ki67

Ki67	Récepteurs hormonaux		<i>p</i>
	Négatif	Positif	
	N (%)	N (%)	
<10 %	0(0)	59(20,4)	0,001
10- 29 %	0(0)	129(44,7)	
30- 69 %	0(0)	79(27,4)	
>70 %	59(100)	21(7,2)	
Total	59	288	

Tableau 15 : Expression des récepteurs hormonaux en fonction des paramètres cliniques et anatomopathologiques

	Nombre	Récepteurs hormonaux		<i>p</i>
		Négatif N (%)	Positif N (%)	
AGE				
<35ans	20	5(25%)	15(75%)	0,61
35-55 ans	206	34(16,5%)	172(83,4%)	
≥55 ans	121	20(16,5%)	101(83,4%)	
NP	3			
Taille (TNM)				
T1	135	21(15,5%)	114(84,4%)	0,001
T2	178	23(12,9%)	155(87%)	
T3	30	14(46,6%)	16(53,3%)	
NP	7			
TYPE HISTOLOGIQUE				
CCI (NST)	291	49(16,8)	242(83,1)	0,001
CLI	35	0	35(100%)	
Colloïde	4	0	4(100%)	
Micropapillaire	1	0	1(100%)	
Métaplasique	3	3(100%)	0	
Neuro endocrine	2	2(100%)	0	
Autres	6	4(66,6%)	2(33,3%)	
GRADE				
I	41	3(7,3%)	38(92,6%)	0,001
II	246	29(11,7%)	217 (88,2%)	
III	56	24(42,8%)	32(57,1%)	
NP	7			
Statut ganglionnaire(n=76)				
N0	15	3(20%)	12(80%)	0,821
N1	20	4(20%)	16(80%)	
N2	21	4(20%)	17(80%)	
N3	20	6(30%)	14(70%)	
EMBOLES (n=78)				
Absents	54	11(20,3%)	43(79,6)	0,648
Présents	24	6(25%)	18(75%)	
Ki67				
<14%	185	18(9,7%)	167(90,2%)	0,001
>14%	162	41(25,3%)	121(74,6%)	
NP	3			
HER2				
Négatif	264	50(18,9%)	214(81%)	0,36
Positif	83	9(10,8)	74(89,1)	
NP	3			

Les corrélations statistiquement significatives ont été notées entre les RH et la taille tumorale, le type histologique, le grade histologique (SBR) et l'indice de prolifération (Ki67).

VI.4.10 Expression de l'HER2 en fonction des paramètres clinico- pathologiques

VI.4.10.1 Statut HER2 et âge des patientes

On remarque que 58% des patientes de moins de 55 ans sont HER2 positif avec 10% qui ont moins de 35 ans (Figure 56).

Il existe une corrélation statistique entre le statut HER2 et l'âge des patientes ($p = 0,033$).

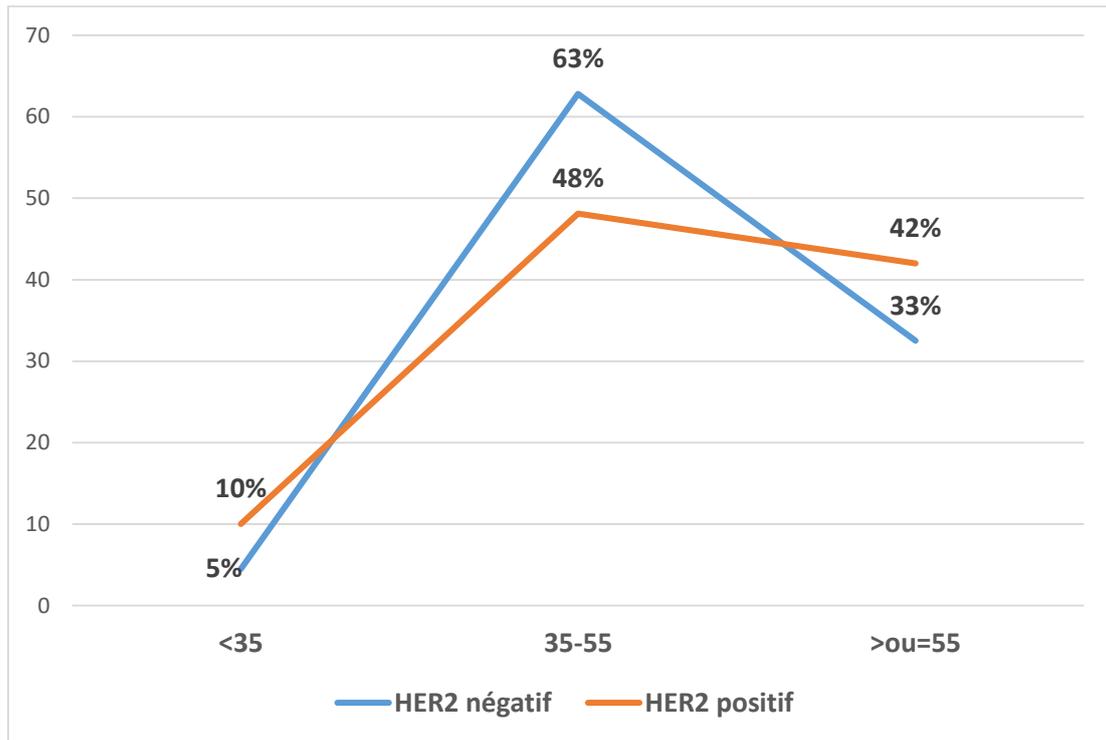


Figure 56: Corrélation entre le statut HER2 et l'âge

VI.4.10.2 Statut HER2 et taille tumorale

Selon nos résultats, il ne semble pas exister de corrélation statistique entre le statut HER2 et la taille tumorale ($p = 0,64$), cependant on note que 91% des tumeurs HER2 négatif sont inférieures à 50mm (classées T1 et T2) et 63,8% des tumeurs HER2 positif sont supérieures à 20mm (classées T2 et T3) (Figure 57).

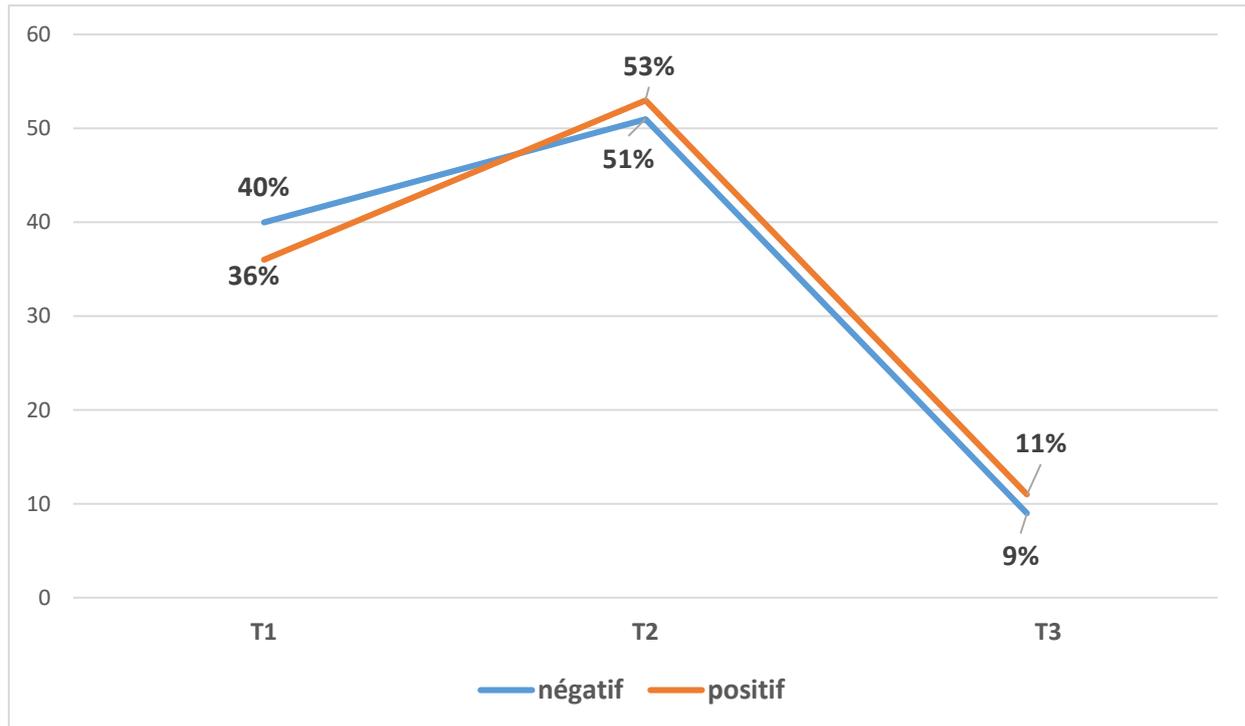


Figure 57: lien entre la taille tumorale et le statut HER2

VI.4.10.3 Statut HER2 et le type histologique

Selon nos résultats, la surexpression de HER2 représente 24% des cas.

Dans le carcinome invasif TNS cette surexpression représente 24%, alors qu'elle est exprimée dans le CLI dans 22,8% . le statut HER2 est souvent négatif pour les autres types de tumeurs.

Il n'a pas été noté d'association statistique entre le statut HER2 et le type histologique ($p = 0,96$) (Tableau 16).

Tableau 16 : Corrélation entre HER2 et les types histologiques

TYPES HISTOLOGIQUES	HER2		<i>p</i>
	NEGATIF	POSITIF	
	N (%)	N (%)	
CCI (NST)	221(83,7)	70(84,3)	0,96
CLI	27(10,2)	8(9,6)	
CCI+CLI	1(0,3)	3(3,6)	
C.COLLOIDE	4(1,5)	0(0)	
C.MICROPAPILL	0(0)	1(1,2)	
C.METAPLASIQUE	3(1,1)	0(0)	
C.NEURO ENDO	2(0,7)	0(0)	
AUTRES	6(2,2)	1(1,2)	
Total	264 (99,7%)	83 (99,9)	

VI.4.10.4 Statut HER2 et grade SBR

Nous avons noté que 73,1% des tumeurs de grade I n'expriment pas HER2, ce taux est de 75,6% dans les tumeurs de grade II et de 78,5% dans les tumeurs de grade III.

Selon nos résultats il n'y a pas de corrélation statistique entre le statut HER2 et le grade SBR ($p = 0,82$).

On remarque que HER2 est positif dans les trois grades avec des pourcentages très proches (Figure 58).

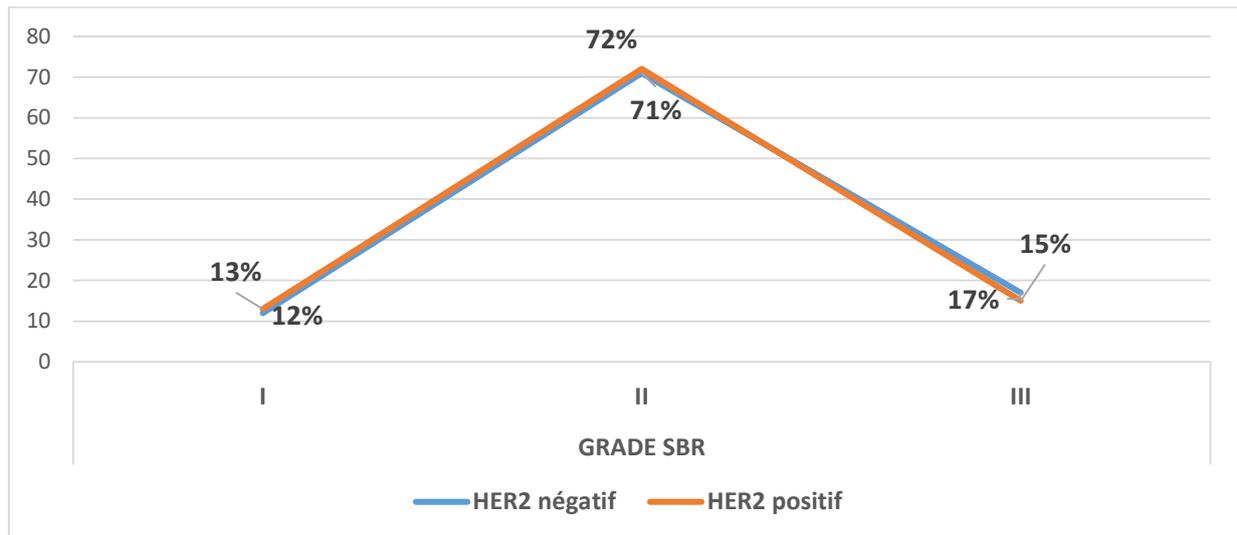


Figure 58: Lien entre le statut HER2 et le grade SBR

VI.4.10.5 Lien entre le statut HER2 et l'infiltration ganglionnaire (mastectomies)

L'absence d'expression de HER2 est pratiquement équivalente quel que soit le statut ganglionnaire. La surexpression de HER2 semble augmenter avec l'augmentation du nombre de ganglions métastatiques (Figure 59).

Il n'a pas été noté de corrélation statistique entre le statut HER2 et l'infiltration ganglionnaire ($p = 0,65$).

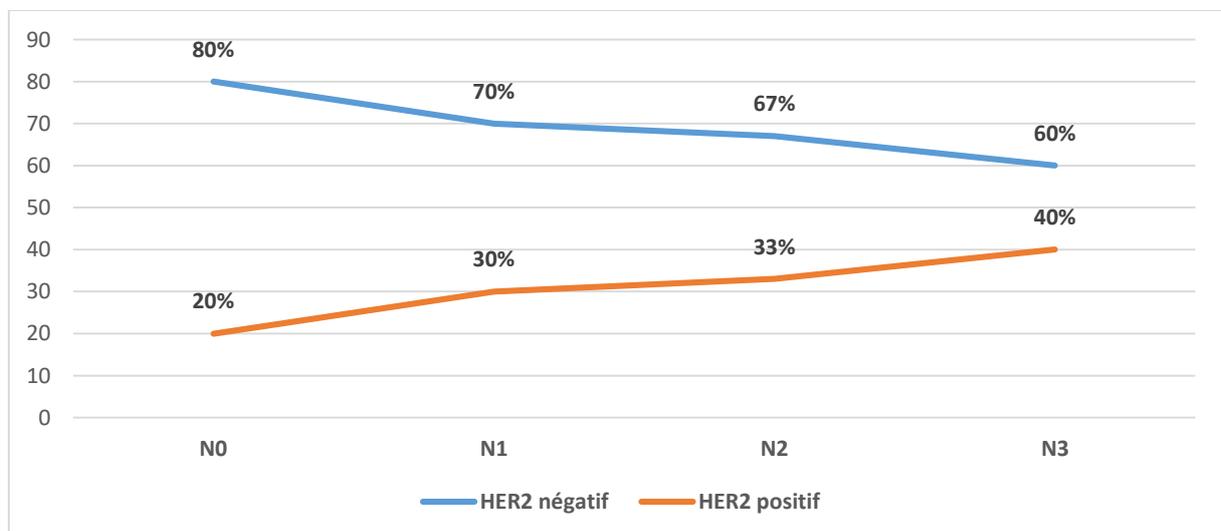


Figure 59: Lien entre l'infiltration ganglionnaire et le statut HER2

VI.4.10.6 Lien entre le statut HER2 et les embolies vasculaires (mastectomies)

On remarque que 82% des patientes sans surexpression de HER2 ne présentent pas d'embolies néoplasiques.

47,8% des patientes avec surexpression de HER2 présentent des embolies néoplasiques.

Il existe une corrélation statistique entre le statut HER2 et la présence ou non d'embolies vasculaires péri-tumoraux ($p = 0,01$) (Tableau 17).

Tableau 17 : Lien entre le statut HER2 et les embolies vasculaires

HER2	EMBOLES VASCULAIRES		<i>p</i>
	NON	OUI	
	N (%)	N (%)	
Négatif (50)	41(82%)	9(18%)	0,01
Positif (23)	12(52,1%)	11(47,8%)	
Total	53	20	

VI.4.10.7 Lien entre le statut HER2 et les récepteurs hormonaux (RH)

Le statut HER2 négatif est plus fréquent lorsqu'il existe des RO dans 79,7% et des RH avec 81,2% des cas.

On remarque qu'avec une surexpression de HER2, 69% sont RP positifs et 88% RO positifs ; et parmi les HER2 négatifs, 35% des cas sont RP négatifs (Figure 60).

Il ne semble pas exister de corrélation statistique entre le statut HER2 et les récepteurs hormonaux ($p = 0,36$).

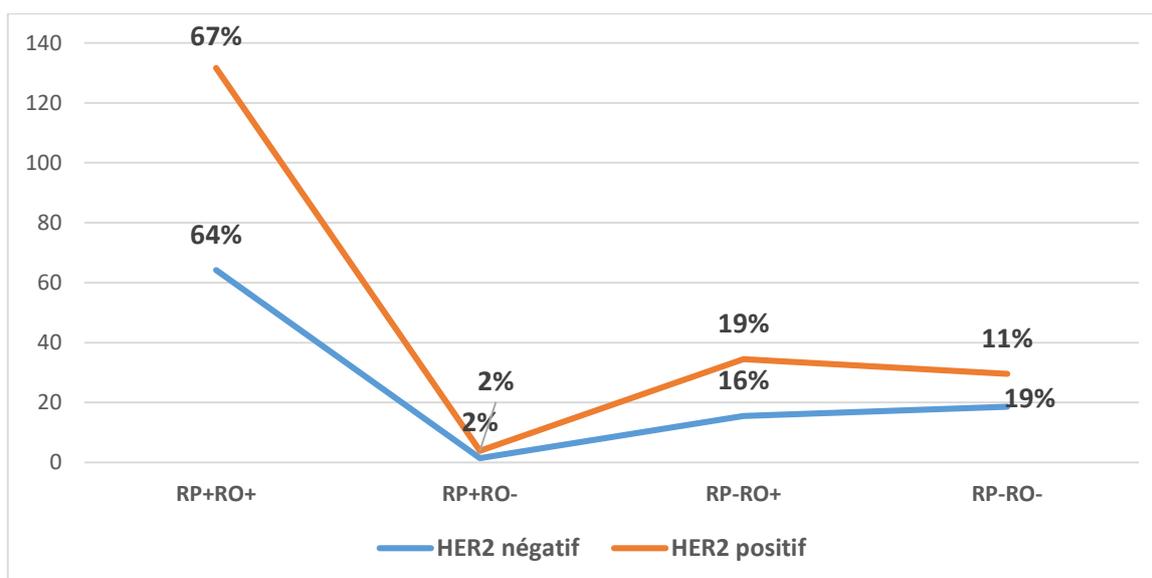


Figure 60: Lien entre le statut HER2 et les récepteurs hormonaux

VI.4.10.8 Lien entre le statut HER2 et les récepteurs oestrogéniques

Il n'a pas été noté de corrélation entre le statut HER2 et les récepteurs oestrogéniques ($p = 0,1$) (Tableau 18).

86,7% des patientes HER2 positif sont RO positif

Parmi les patientes HER2 négatif 78,7% sont RO positifs.

Tableau 18 : Lien entre le statut HER2 et les récepteurs oestrogéniques

HER2	RECEPTEURS OESTROGENIQUES		<i>p</i>
	Négatif	Positif	
	N (%)	N (%)	
Négatif (264)	56(21,2%)	208(78,7%)	0,1
Positif (83)	11(13,2%)	72(86,7%)	
Total	67	280	

VI.4.10.9 Lien entre le statut HER2 et les récepteurs à la progestérone

Il n'a pas été noté de corrélation entre le statut HER2 et les récepteurs à la progestérone ($p = 0,39$) (Tableau 19).

Les pourcentages de PR positifs sont très proches aussi bien pour HER2 négatif que HER2 positif avec respectivement 64,7% et 69,8%.

Tableau 19 : Lien entre le statut HER2 et les récepteurs à la progestérone

HER2	RECEPTEURS A LA PROGESTERONE		<i>p</i>
	Négatif	Positif	
	N (%)	N (%)	
Négatif (264)	93(35,2%)	171(64,7%)	0,39
Positif (83)	25(30,1%)	58(69,8%)	
Total	118	229	

VI.4.10.10 Lien entre le statut HER2 et l'indice de prolifération Ki67

Nous avons noté un lien statistique entre le statut HER2 et le Ki 67 avec $p = 0,001$.

Le Ki67 est exprimé avec des proportions très proches aussi bien pour les cas avec ou sans surexpression de HER2 (Figure 61).

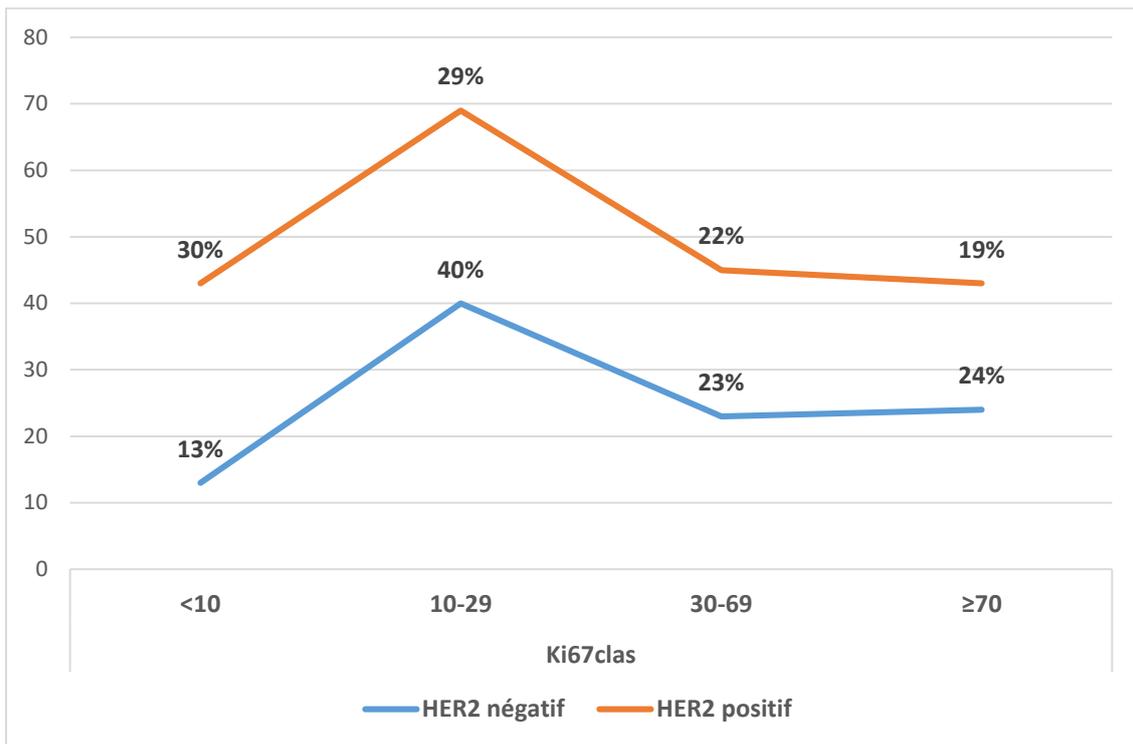


Figure 61: lien entre le statut HER2 et Ki67

Tableau 20 : Expression de HER2 en fonction des paramètres cliniques et anatomopathologiques

	Nombre	HER2		<i>p</i>
		Négatif N (%)	Positif N (%)	
AGE				
<35ans	20	12(60%)	8(40%)	0,033
35-55 ans	206	166(80,5%)	40(19,4%)	
≥55 ans	121	86(71%)	35(28,9%)	
NP	3			
TAILLE (TNM)				
T1	135	105(77,7%)	30(22,2%)	0,64
T2	178	134(75,2%)	44(24,7%)	
T3	30	21(70%)	9(30%)	
NP	7			
TYPE HISTOLOGIQUE				
CCI	291	221(75,95%)	70(24,05)	0,96
CLI	35	27(77,1%)	8(22,8)	
Colloïde	4	4(100%)	0	
Micropapillaire	1	0	1(100%)	
Métaplasique	3	3(100%)	0	
Neuroendocrine	2	2(100%)	0	
Autres	7	6(85,7%)	1(14,2%)	
GRADE (SBR)				
I	41	30(73,1%)	11(26,8%)	0,82
II	246	186(75,6%)	60(24,3%)	
III	56	44(78,5%)	12(21,4%)	
NP	7			
STATUT GANGLIONNAIRE (n=76)				
N0	15	12(80%)	3(20%)	0,65
N1	20	14(70%)	6(30%)	
N2	21	14(66,6%)	7(33,3%)	
N3	20	12(60%)	8(40%)	
EMBOLES (n=78)				
Absents	53	41(82%)	9(18%)	0,01
Présents	20	12(52,1%)	11(47,8%)	
Ki67				
<10%	59	34(57,6%)	25(42,3%)	0,001
10-29%	129	105(81,3%)	24(18,6%)	
30-69%	79	61(77,2%)	18(22,7%)	
≥70%	80	64(80%)	16(20%)	
NP				

NP :non précisé

Les corrélations statistiques sont notées entre HER2 et l'âge, les emboles et l'indice de prolifération (Ki67).

VI.4.11 L'expression de Ki 67 en fonction des paramètres clinicopathologiques

VI.4.11.1 Corrélation entre l'index de prolifération (Ki 67) et l'âge

Il n'y a pas de lien statistique entre le Ki67 et l'âge ($p = 0,109$), néanmoins on note un taux de Ki 67 élevé (>30%) chez les patientes ayant moins de 55ans (environ 50%) par rapport aux patientes de plus de 55 ans (37%) (Tableau 21).

Tableau 21 : Corrélation entre l'index de prolifération (Ki 67) et l'âge

Ki67	AGE			<i>p</i>
	<35	35-55	≥55	
	N (%)	N (%)	N (%)	
<10%	3(15)	26(12,6)	30(24,7)	0,109
10 – 29%	6(30)	77(37,3)	46(38)	
30 – 69%	6(30)	52(25,2)	21(17,3)	
≥ 70%	5(25)	51(24,7)	24(19,8)	
Total	20	206	121	

VI.4.11.2 Corrélation entre l'index de prolifération (Ki 67) et la taille tumorale

Il existe une corrélation statistiquement significative entre le Ki67 et la taille tumorale ($p = 0,001$). On note que 100% des tumeurs de plus de 50mm(T3) ont un Ki67 élevé (>30%), alors que les tumeurs de moins de 20mm(T1) montrent un indice de prolifération souvent inférieur à 30% avec 61,4% des cas (Tableau 22).

Tableau 22 : Corrélation entre l'index de prolifération (Ki 67) et la taille tumorale

Ki67	Taille (TNM)			<i>p</i>
	T1	T2	T3	
	N (%)	N (%)	N (%)	
<10%	26(19 ,2)	33(18,5)	0(0)	0,001
10 – 29%	57(42,2)	69(38,7)	0(0)	
30 – 69%	24(17,7)	42(23,5)	13(43,3)	
≥ 70%	28(20,7)	34(19,1)	17(56,6)	
Total	135	178	30	

VI.4.11.3 Index de prolifération (Ki 67) et grade SBR

Il existe une corrélation statistiquement significative entre le grade SBR et le Ki67 ($p = 0,001$)
Les tumeurs de haut grade(III) ont un Ki67 >30% dans 70% des cas contre 41,7% des tumeurs de grade II et 34% de grade I.

A noter que 26,8% des tumeurs de grade I ont un Ki67<10% contre 17% de grade II et 9% de grade III (Figure 62).

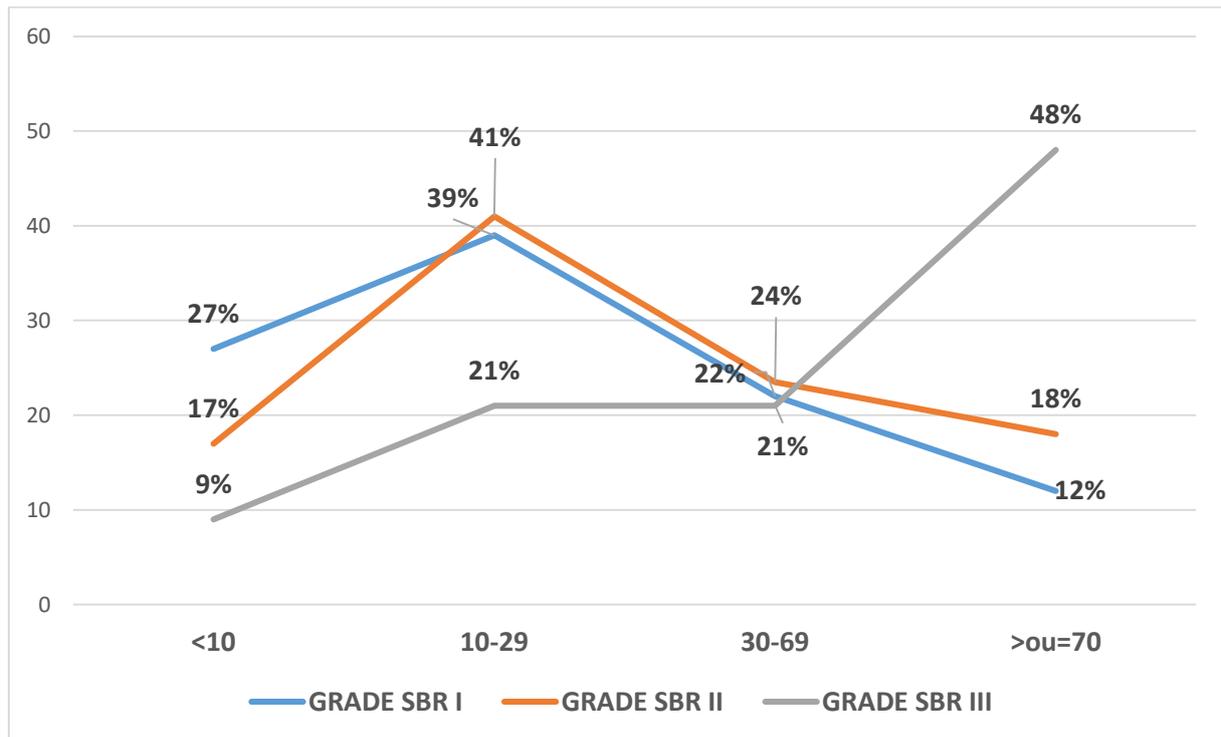


Figure 62: Corrélation entre Ki67 et le grade tumoral (SBR)

VI.4.11.4 Corrélations entre le Ki 67 et le statut ganglionnaire

Il existe une corrélation statistique entre le Ki67 et le statut ganglionnaire ($p = 0,029$) (Tableau 23).

On note que toutes les patientes dont le nombre des ganglions atteints est > 10 (N3) ont un Ki67 élevé ($>30\%$), néanmoins 43% des patientes sans atteinte ganglionnaire ont un Ki67 $>30\%$.

Tableau 23 : lien entre Ki67 et le statut ganglionnaire

Ki67	STATUT GANGLIONNAIRE				<i>p</i>
	N0	N1	N2	N3	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
<10%	3(21,4)	4(20)	3(15)	0	0,029
10-29%	5(35,7)	6(30)	7(35)	0	
30-69%	3(21,4)	3(15)	3(15)	3(17,6)	
$\geq 70\%$	3(21,4)	7(35)	7(35)	15(88,2)	
Total	14	20	20	17	

VI.4.11.5 Corrélations entre le Ki 67 et les embolies vasculaires (mastectomies)

Il n'a pas été noté une différence significative entre les patientes avec embolies vasculaires et celles sans embolies présentant un Ki67 $>30\%$ (75% des cas vs 58%).

Donc il n'existe pas de corrélation statistique entre le Ki67 et les embolies vasculaires ($p = 0,26$) (Tableau 24).

Tableau 24 : Corrélation entre l'index de prolifération (Ki 67) et les embolies vasculaires

Ki67	EMBOLES VASCULAIRES		<i>p</i>
	NON	OUI	
	N (%)	N (%)	
<10%	7(13,2)	3(15)	0,26
10 – 29%	15(28,3)	2(10)	
30 – 69%	11(20,7)	3(15)	
$\geq 70\%$	20(37,7)	12(60)	
Total	53	20	

Tableau 25 : Expression du Ki67 en fonction des paramètres cliniques et anatomopathologiques

	Nombre	Ki67		<i>p</i>
		<14% N (%)	>14% N (%)	
AGE				
<35ans	20	10(50%)	10(50%)	0,109
35-55 ans	206	111(53,8%)	95(46,1%)	
≥55 ans	121	64(52,8%)	57(47,1%)	
NP	3			
T(TNM)				
T1	135	66(48,8%)	69(51,1%)	0,001
T2	178	107(60,1%)	71(39,8%)	
T3	30	12(40%)	18(60%)	
NP	7			
GRADE				
I	41	23(56%)	18(43,9%)	0,001
II	246	136(55,2%)	110(44,7%)	
III	56	24(42,8%)	32(57,1%)	
NP	7			
STATUT GANGLIONNAIRE (n=76)				
N0	15	12(80%)	3(20%)	0,029
N1	20	14(70%)	6(30%)	
N2	21	14(66,6%)	7(33,3%)	
N3	20	12(60%)	8(40%)	
EMBOLES (n=78)				
Absents	50	41(82%)	9(18%)	0,26
Présents	23	12(52,1%)	11(47,8%)	
NP	5			

Pour l'indice de prolifération Ki67, une corrélation statistique est retrouvée avec la taille et le grade tumoral et le statut ganglionnaire.

Discussion

VII. Discussion

Critique de la méthodologie

Notre travail a permis d'étudier auprès de chaque patiente, les aspects épidémiologiques cliniques et paracliniques, anatomopathologiques des cancers mammaires.

Le suivi n'a pas été abordé dans cette étude, les patientes sont suivies dans des services différents selon leur ville d'origine (service d'oncologie médicale , service de gynéco-obstétrique (unité d'oncologie) pour Tlemcen, services d'oncologie pour les wilayas limitrophes).

Ce travail présente cependant certaines limites :

- Sur le plan immunohistochimique la technique a certains inconvénients :
- Le manque d'une expression quantitative objective du récepteur.
- La reproductibilité de la coloration immunohistochimique est parfois critiquée.
- Les variations du seuil de positivité entre les laboratoires.
- Le contrôle de qualité n'est pas encore généralisé.

La fiabilité de la technique dans chaque laboratoire doit reposer sur des règles de bonnes pratiques techniques. Elle est conditionnée, en particulier, par l'observation d'un protocole optimisé et par une utilisation rigoureuse des témoins internes et externes.

Il faut que le laboratoire utilisant la méthode de détection immunohistochimique des récepteurs hormonaux et de l'HER2 participe à un programme d'assurance qualité en IHC (AFAQAP-IHC, UK-NEQAS-ICC).(215, 216, 367, 368)

- Sur le plan biologie moléculaire, vu la non disponibilité de la technique d'hybridation in situ (FISH) au sein de notre service, la plupart de nos prélèvements ont été adressés au service d'anatomie pathologique du CHU Sidi Bel Abbas.

VII.1 Epidémiologie

Cette étude menée de mars 2013 à mars 2016 a permis d'inclure 350 cas de cancer du sein diagnostiqués dans le service d'anatomie pathologique (CHU Tlemcen) .

Notre série est principalement constituée de prélèvement recueillis par microbiopsie développée au sein du service d'anatomie pathologique soit 255 cas, 78 pièces de mastectomie et 17 pièces de tumorectomie (Figure 29) .

IV.1.1 L'âge

Dans notre série, l'âge moyen au diagnostic des 350 patientes est de 51 ans avec des extrêmes de 28 à 97 ans ; 55,7% des cas sont diagnostiqués avant l'âge de 50 ans avec un pic de fréquence entre 42-51 ans (Figure 21), ces résultats concordent avec ceux du Pr.Hennaoui dans la wilaya de Tlemcen entre 2011-2012(369) et des registres du cancer en Algérie(54) et en Afrique(370). Contrairement aux pays occidentaux , le cancer du sein en Afrique du Nord et au moyen orient semble être une maladie de la femme plus jeune (371, 372) avec un âge médian au moment du diagnostic de 45,4 ans et deux tiers (65,5%) des patientes avaient moins de 50 ans (56). En réalité, le risque augmente tout au long de la vie à partir de 25 ans (373).

Le cancer du sein après 70 ans représente 7,7% des cas selon nos résultats. Les femmes âgées de plus de 70 ans en Afrique du Nord présentent moins de facteurs de risques de cancer du sein

(âge de la première grossesse précoce, parité élevé, allaitement prolongé) que celles âgées de moins de 40 ans (56).

L'âge de survenue du cancer du sein permettra d'adapter la stratégie de dépistage.

VII.1.2 L'activité génitale

VII.1.2.1 La ménarchie

Les données expérimentales suggèrent fortement que les œstrogènes jouent un rôle dans la genèse et la croissance du cancer du sein(374). Une ménarchie précoce, soit la survenue des règles avant 12 ans, expliquerait le risque élevé de cancer du sein à l'âge adulte du fait d'une exposition plus prolongée aux œstrogènes(91, 375).

Selon nos résultats, la majorité de nos patientes soit 74,3% ont une ménarchie normale (12-15 ans) et seulement 7,7 % ont une ménarchie précoce, ce qui ne concorde pas avec les données de la littérature, aucun lien significatif n'a été observé entre l'âge à la puberté et le risque du cancer du sein.

VII.1.2.2 La ménopause

De nombreuses études épidémiologiques ont montré qu'un âge tardif à la ménopause expose à un risque élevé de cancer du sein, en raison d'une sécrétion plus longue d'œstrogènes, en particulier lors de la péri-ménopause(376). Le risque de survenue du cancer du sein est multiplié par deux chez les femmes ayant une ménopause après l'âge de 55 ans(376). Notre étude montre que la majorité des patientes ne sont pas encore ménopausées ou ont eu une ménopause dite normale (40-55 ans), seuls 3,1 % ont eu une ménopause tardive (après 55 ans) (Figure 24).

VII.1.3 La parité

Les données de la littérature sont concordantes pour accorder à l'âge lors de la première grossesse et au nombre d'enfants un rôle important dans la genèse du cancer du sein. Le risque est plus important chez les femmes ayant eu une première grossesse après 35 ans que chez les nullipares(377). Le nombre d'enfants semble avoir un rôle protecteur(378).

Selon nos résultats 78% de nos patientes sont des parturientes et 28% des nullipares avec plus de la moitié d'entre elles des femmes célibataires (Figure 25).

VII.1.4 La prise d'une contraception orale

La majorité des études publiées n'ont pas retrouvé, toutes femmes confondues, l'élévation du risque de cancer du sein liée à la contraception orale(379, 380), il en est de même pour notre étude puisqu'environ la moitié de nos patientes n'ont pas pris de contraception orale (Figure 26).

VII.1.5 Antécédents personnels de pathologie mammaire

Les risque de survenue de cancer du sein ultérieur chez les femmes ayant eu une pathologie mammaire bénigne sont variables en fonction de l'histologie. En effet ce sont essentiellement les hyperplasies atypiques qui majorent le risque ultérieur de cancer du sein(85).

Dans notre étude 7,1% des patientes ont présenté une pathologie bénigne antérieure (tumeurs bénignes et dystrophiques) et 21 patientes soit 6% ont eu des antécédents personnels de cancer

du sein souvent controlatéral. La majorité de nos malades soit 86% n'ont pas d'antécédent personnel (tableau 7) (Figure 26).

VII.1.6 Antécédents familiaux de cancer mammaire

Il est donc démontré qu'un antécédent familial matri ou patrilinéaire de cancer du sein augmente le risque ultérieur de faire un cancer du sein. Le risque est d'autant plus important que l'antécédent familial est apparu jeune, ou qu'il était bilatéral (85). Il semble nécessaire pour évoquer « une famille à cancer du sein » qu'il existe trois antécédents au 1^{er} degré de cancer du sein. Ainsi 5 à 10 % des cancers du sein sont probablement d'origine familiale(381, 382)

La plupart des études portant sur les risques familiaux de cancer du sein ont trouvé un risque relatif multiplié par deux pour les patientes ayant des antécédents familiaux du 1^{er} degré (mère, sœur)(383, 384).

Dans une analyse du « groupe collaborative hormone » reprenant 52 études épidémiologiques(103). Le risque de cancer du sein chez des femmes ayant un (des) parent(s) atteint(s) au premier degré, était associé avec le nombre de parents atteints et leur âge au diagnostic.

Selon notre étude 26,3% de nos malades ont des antécédents familiaux, souvent du 1^{er} degré, de cancer du sein (Figure 28). Ces données sont largement supérieures à celles de la littérature.

VII.2 Aspects radiologiques

La majorité de nos patientes ont un aspect radiologique malin ACR5 (60%) ou suspect de malignité ACR4(30%), néanmoins 3 malades sont classées ACR2 (Benin) et 23 malades sont classées ACR3 (anomalie probablement bénigne) (Figure 29).

VII.3 Les caractéristiques anatomo-pathologiques

VII.3.1 Caractéristiques morphologiques

VII.3.1.1 Localisation de la tumeur

Dans notre série, on note une légère prédominance du sein gauche (49,1% vs 48,9).

La bilatéralité synchrone est notée chez 4 patientes soit(1%) et on a 3 nodules de perméation (Figure 31).

Dans la littérature, le sein gauche est plus fréquemment atteint que le droit (385).

Les travaux de Ahmed et al (386), portant sur une série de 729 patientes montrent que la tumeur siège du côté gauche dans 52%, 46,5% du côté droit et bilatérale dans 1,5%.

Les taux de bilatéralité synchrone varient dans les séries publiées de 0,2 à 3,2% (387, 388) ce qui concorde avec notre étude.

Selon nos résultats, les quadrants externes surtout supéro-externes sont les plus atteints avec 51% (Figure 32) ;ceci est en accord avec plusieurs séries de la littérature(389, 390).

VII.3.1.2 La taille de la tumeur

En moyenne, la taille tumorale de nos patientes est de 26,86 mm Des valeurs supérieures à 20mm sont également retrouvées dans deux études menée au Maroc par Abbas et al.en 2011(391) et par Al nuaimy et al en 2015 en Tunisie(392) mais très différente de celle observée dans les études européennes(393) et américaines(394) où la taille moyenne est inférieure à

20 mm. Ceci dit que la plupart des tumeurs mammaires est de découverte tardive surtout dans les pays en voie de développement contrairement au pays où le dépistage des tumeurs mammaires par mammographie fait partie de leur politique sanitaire.

VII.3.1.3 Le type histologique

Notre étude montre une nette prédominance du carcinome infiltrant de type non spécifique (NST) anciennement appelée carcinome canalaire infiltrant (CCI) avec 291 cas soit 83,1% (Figure 35).

Les carcinomes lobulaires arrivent en seconde position, avec 35 patientes soit 10%, ils sont de type pléomorphe.

Quatre cas de carcinomes mixtes (canales et lobulaires) soit 1,1%.

Quatre cas de carcinome colloïde muqueux soit 1,1%.

Trois cas de carcinomes métaplasiques, soit 0,9% ; la métaplasie étant de type malpighien.

Deux cas de carcinomes neuroendocrines 0,6%

Un cas de carcinome micropapillaire soit 0,3%

Les autres tumeurs comportent : le carcinome médullaire , des mastites carcinomateuses .

D'après la littérature, le carcinome canalaire infiltrant représente 80 % des cancers invasifs du sein(370, 386). Le carcinome lobulaire infiltrant représente environ 5 à 15 % de tous les cancers du sein(395).

Le carcinome métaplasique représente moins de 5% des cancers mammaires(396)

Le carcinome colloïde du sein représente approximativement 0,5 à 2 % de l'ensemble des cancers du sein(397).

Le carcinome neuro endocrine est rare avec moins de 0,1% des carcinome invasifs du sein (398).

Le carcinome micro papillaire est rare représente 6% des cancers mammaires(399).

Le carcinome médullaire typique du sein est une forme clinique particulière par sa rareté, moins de 5 % de l'ensemble des cancers mammaires(400).

Les fréquences des différentes formes tumorales obtenues dans notre travail vont dans le même sens que celles retrouvées dans les études sus citées.

VII.3.1.4 Le grade histopronostic de Scarff Bloom Richardson (SBR)

Les tumeurs de grade histologiques II (SBR) étaient prépondérantes représentant 69,4% des cas. Les grades III et I représentent respectivement 16% et 11,7% (Figure 36).

Les tumeurs de grade II sont les plus fréquentes, mais de façon plus marquée dans notre étude 69,4%, par rapport au Maroc 55,5% (391), en Egypte 58%(401) ou en Europe 42 % (393, 402).

Par ailleurs, le pourcentage des tumeurs grade I et III au moment du diagnostic est faible.

11,7% et 16% contre 14% et 30,5% au Maroc, 12,4% et 29,6% en Egypte et 30% en Europe pour les deux grades.

VII.3.1.5 Pièces de mastectomie

VII.3.1.5.1 Les embolies vasculaires

Les embolies vasculaires péri tumorales sont présentes dans 17 pièces de mastectomie soit 21,7%. Nos résultats sont proches de ceux retrouvés par Demascarel et al. (19,5%) dans une étude européenne(207).

Pour Lamchahab(403) et Drissi(404) dans deux études marocaines, les embolies étaient présentes dans respectivement 30,5% et 40% des cas.

VII.3.1.5.2 Infiltration du mamelon

Nos résultats montrent que chez les patientes ayant bénéficiées d'une mastectomie (76 avec curage et deux sans curage), l'infiltration du mamelon est notée chez 13 patientes (16,6%), par ailleurs chez 83% des patientes le mamelon est indemne (Figure 38). Ces chiffres sont proches de ceux de la littérature.

Pour Sahraoui et al., dans une étude récente menée en Tunisie(405) la maladie de Paget du mamelon était présente dans 23% des pièces de mastectomie.

VII.3.1.5.3 Statut ganglionnaire sur pièces de mastectomies

Dans notre étude, le curage ganglionnaire a été réalisé chez 76 patientes ayant bénéficié d'une mastectomie.

Le nombre de ganglions prélevés varie de 2 à 29 ganglions, il était en moyenne de 8.

19,7% n'ont pas de ganglions infiltrés N0, 26,3% étaient N1, 27,6% sont classées N2 et 26,3% sont N3.

Selon une étude Algérienne menée en 2012 par Terki et al. (406), le pourcentage de ganglions envahis, lors du curage ganglionnaire, était en moyenne de 27,4% plus ou moins 31,9% et dans un tiers des cas aucun ganglion n'est envahi.

Une étude tunisienne (386) portant sur 729 patientes montre que la moitié des patientes (50,3%) n'avait pas de ganglion axillaire homolatéral (N0), 35,5% étaient N1 et 13,7% N2.

Sahraoui et al.(405) notent une atteinte métastatique d'au moins 10 ganglions (N3) chez 21% des patientes. Ces résultats sont assez proches des nôtres.

VII.3.2 Caractéristiques Immunohistochimiques

VII.3.2.1 les récepteurs hormonaux (RH)

Les récepteurs aux œstrogènes étaient exprimés dans 80% des tumeurs tandis que les récepteurs à la progestérone 66% (Figure 39).

Ces résultats sont assez proches de ceux de la littérature.

Terki et al.(406) montrent que les récepteurs aux œstrogènes (RO) étaient présents dans 67,40% des cas et que les récepteurs à la progestérone (RP) étaient présents chez 62,30% des patientes.

Selon une étude menée au nord de l'Iraq(392) les récepteurs hormonaux sont exprimés dans 63,3% des cas.

Sofi GN (407) étude asiatique intéressant 132 patientes montre RO positif dans 66,3% et RP positif dans 63,4%.

D'autres études montrent des chiffres plus bas

L'une récente menée en Inde en 2017 (408) intéressant 509 patientes avec récepteurs oestrogéniques (RO) exprimés dans 42,8% et récepteurs à la progestérone (RP) exprimés chez 31,8% des cas.

Une étude asiatique menée en 2011 par Azizun-Nisa (409) montre des RO exprimés dans 32,7% et RP positifs dans 25,3%.

Tableau 26 :Positivité des récepteurs hormonaux selon différentes études

Etudes (pays,année,n)	RE positifs	RP positifs
Terki (Algérie 2012)(6625)	67,40%	62,30%
Sofi GN (Inde 2012) (132)	66,3%	63,4%
Bansal (Inde 2017)(509)	42,8%	31,8%
Azizun-Nisa(Pakistan2008) (150)	32,7%	25,3%
Notre étude (350)	80%	66%

VII.3.2.2 Statut HER2

Selon notre étude, la recherche de la surexpression d'HER2 retrouve 236 cas négatifs soit 67,4% de score 0 et 1+, 69 cas, soit 19,7%, de score 3+, et 42 cas soit 12% sont de score 2+ douteux (Figure 40). Nos résultats montrent qu'après technique d'hybridation in-situ (FISH) effectuée sur les 42 cas de score 2+, 13 cas (30%) de score 2+ présentent une amplification du gène et 29 cas (70%) ne présentent pas d'amplification (Tableau 5),ce qui ramène le taux d'HER2 positif à 82 cas, soit au total 23,4% .Ces résultats sont assez proches de ceux retrouvés dans certaines études :

L'étude menée en Algérie par Terki et al. En 2012 (406) montre une expression de HER2 dans 20% des cas.

Azizun-Nisa,, dans une étude asiatique, (409) montre que HER2 est positif dans 24,7%.

Sharif (410) dans une étude au Nord du Pakistan montre que HER2 est exprimé dans 31% des cas.

L'étude menée en Iraq en 2015 (392) montre des pourcentages légèrement inférieurs avec 18% , de même qu'une étude Polonaise 2011(411) avec HER2 positif dans 17,3%; alors qu'une étude récente en Inde en 2017 (408) montre des chiffres plus élevés soit 40,7%.

Nos résultats concordent avec ceux de la littérature.

Selon Carine Ngo et al.(367) le taux de HER2 2+ amplifié en FISH varie de 13,3% à 32,7%.

Pour Terki et coll.(406) ce taux est de 40%.

Dans l'étude de Zemmouri(283) le taux de HER2 2+ amplifié varie de 10% à 30%.

Tableau 27 : Surexpression de HER2 selon différentes études

Études (Pays, année, n)	HER2 positif
Terki (Algérie 2012) (6625)	20%
Azizun-Nisa (Pakistan 2008) (150)	24,7%
Sharif (Pakistan 2009) (535)	31%
Bansal (Inde 2017) (509)	40,7%
Al-Nuaimy (Irak 2015) (128)	18%
Badowska (pologne 2011) (231)	17,3%
Notre étude (350)	23,4%

VII.3.2.3 Expression du Ki 67

Le taux de Ki67 étant une variable continue, allant de 0 à 100 %, les experts internationaux peinent à déterminer un seuil consensuel de Ki67 pertinent en pratique clinique.

Par exemple, si l'on se réfère aux conférences de Saint- Gallen, on constate l'évolution suivante :

En 2009,(412) le panel d'experts proposait de distinguer 3 catégories de Ki67 :

- faible ≤ 15 %,
- intermédiaire 16–30 %
- haut > 30 %

En 2011,(413) il suggérait un seuil binaire à 14 % pour distinguer les cancers du sein luminaux A des cancer du sein luminaux B .

Puis en 2013, ce seuil était réévalué à 20 % .

Enfin, en 2015(414), il était recommandé d'adapter le seuil de 20 % au niveau médian de Ki67 observé localement dans chaque laboratoire.(283)

Le seuil varie suivant les études entre 10% , 14% et 20%.

En France, le seuil de 20% est le plus fréquemment utilisé en pratique courante.

Notre étude montre que sur les 350 cas, 80 tumeurs, soit 22,9% ont un taux de Ki67 élevé $\geq 10\%$ et 59 tumeurs, soit 16,9% un taux $< 10\%$ (tableau 6)

Le Ki67 est inférieur à 14% dans 60% des cas.

Le Ki 67 est supérieur à 14% dans 40% des cas.

L'étude de Terki(406) portant sur 6625 cas retrouve un taux de $Ki67 \leq 20\%$ chez 50% des patientes.

Pour Ghada Sahraoui (405), dans une étude tunisienne récente menée sur 116 malades trouve un $Ki67 \geq 14\%$ chez 38% des patientes.

VII.3.2.4 Classification moléculaire

Dans notre étude le phénotype moléculaire le plus fréquent est le luminal A(44,6%) le luminal B , les triples négatifs et HER2 sont présents dans, respectivement, 36,6%, 14,6%, 3,4% des cas (Tableau 7).

Ces résultats sont assez proches de ceux de la littérature avec quelques variations pour certains sous-groupes.

D'après Al Khalil et al. (415) au Maroc, le sous type le plus fréquent est le luminal A (41,4%) suivi du triple négatif (11,2%), le luminal B (10,4%) et l'HER2(6,3%).

En côte d'Ivoire (416), dans une étude récente sur 302 patients, la moitié des cas sont de type luminal A(51,6%), luminal B (10,1%), HER2 (6,3%) et le triple négatif (32,1%).

Errahali et al.(417) retrouvent 61,1% de luminal A,16,1% de luminal B,8,6% de HER2 et 14,2% de triple négatif.

Engstrom et al.(418) retrouvent 47,6% de luminal A, 35,1% de luminal B, 6,6 de HER2 et 10,6% de triples négatifs.

Cherbal (419) montre 50,5% de luminal A19,6% de luminal B 8,9% de HER2 et 20,8% de triple négatif.

Dans ces études suscitées, on remarque que le phénotype luminal A est le plus fréquent et que le sous type HER2 est souvent le moins présent.

Dans une étude récente menée au Soudan (420), on remarque que les pourcentages du luminal A et le triple négatif sont très proches ;néanmoins le triple négatif semble plus important dans la population noire en Afrique et en Amérique (Caroline) par rapport au patientes caucasiennes et de race blanche en Amérique (Caroline).

Tableau 28 : Répartition des différents sous types moléculaires selon différentes études				
	Luminal A	Luminal B	HER2	Triple négatif
Notre étude (350)	44,6%	36,6%	3,4%	14,6%
khalil (Maroc)(2016)(1277)	41,4%	10,4%	6,3%	11,2%
Effi (Côte d'ivoire) (2016)(302)	51,6%	10,1%	6,3%	32,1%
Errahali(Maroc) (2017)(2260)	61,1%	16,1%	8,6%	14,2%
Engstrom(Norvège) (2013)(25000)	47,6%	35,1%	6,6%	10,6%
Cherbal (Algérie) (2015)(3014)	50,5%	19,6%	8,9%	20,8%
Sengal(Soudan) (2017)(678)	37%	13%	16%	34%

VII.4 Corrélation entre les récepteurs hormonaux et les autres facteurs pronostics

VII.4.1 Corrélation avec l'âge

- Récepteur oestrogénique

Selon nos résultats, les récepteurs oestrogéniques sont exprimés indépendamment de l'âge des patientes (Figure 48).

Il n'y a donc pas de corrélation statistique entre l'âge et les récepteurs oestrogéniques ($p = 0,45$).

Le taux d'expression des RO est plus important chez les patientes dont l'âge est compris entre 35 et 55 ans (59,6%) alors qu'il est très faible chez celles de moins de 35 ans (5%).

Ces résultats sont contradictoires avec les données de la littérature dont la plupart trouvent une corrélation entre l'expression des RE et l'âge dans le carcinome mammaire (392, 421, 422, 423, 424) avec une augmentation de l'expression des récepteurs hormonaux d'une façon continue après l'âge de 40ans.

- Récepteurs hormonaux combinés

Dans notre étude, le taux d'expression des récepteurs hormonaux est important dans les trois tranches d'âge avec 75%, 83,4% et 83,4% (Figure 49) avec une prédominance marquée du phénotype RP+RO+.

Il n'a pas été noté de corrélation statistique entre l'âge de nos patientes et les récepteurs hormonaux ($p = 0,61$).

La majorité des auteurs retrouvent une augmentation des récepteurs hormonaux avec l'âge (407, 425).

Une étude menée en Roumanie (392) montre que le phénotype RP-RO- est plus fréquent chez les patientes de moins de 50 ans (68,1%) et le phénotype RP+RO+ est plus présent chez les patientes de 50ans et plus.

VII.4.2 Corrélation avec la taille tumorale

Dans notre étude, Il existe une corrélation statistiquement significative entre les récepteurs hormonaux (RO,RP) et la taille tumorale avec un $p = 0,001$ (Figure 52). En effet, les tumeurs de moins de 20mm expriment les récepteurs hormonaux dans 84,4% des cas, de même pour les tumeurs dont la taille est comprise entre 20 et 50 mm avec une positivité intéressant 87% des cas, alors que les tumeurs de plus de 50 mm n'expriment les récepteurs que dans 53,3% des cas. Ce résultat est concordant avec l'étude de Shushan(2013) (426), Mahmoud (2014)(427), Azizun (2008)(409) et Terki(2012)(406). D'autres études montrent des résultats contradictoires (392, 428).

VII.4.3 Corrélation avec le type histologique

Le typage histopathologique a révélé que le CCI (NST) était le principal type de tumeur du groupe échantillonné représentant 83,1% des cas, d'autres types pathologiques ont également été observés, mais extrêmement moins fréquemment.

Dans cette étude, certaines limites doivent être prises en compte lors de l'interprétation des résultats, car notre étude a été limitée par un nombre relativement faible de sous-types non canauxaires conduisant à des estimations avec de larges limites de confiance.

Les carcinomes lobulaires infiltrants semblent contenir plus de RO/RP que les carcinomes canauxaires infiltrants avec 87,5% de CLI contre 63,2% de CCI (NST).

Il semble y avoir un lien significatif entre les types histologiques et les récepteurs hormonaux ($p = 0,001$) (Tableau 12).

Ces résultats sont contradictoires avec certaines études(392, 427).

VII.4.4 Corrélation avec le grade histologique (SBR)

Selon nos résultats, les RO et RP sont exprimés avec un fort pourcentage dans les tumeurs grade II avec respectivement 75,2 et 75,8%, néanmoins cette positivité est moins marquée pour le grade III.

La corrélation entre les récepteurs hormonaux et le grade SBR est statistiquement significative aussi bien pour RO que pour RP ($p = 0,001$) (Figures 53,54).

Pour la majorité des auteurs, le grade est le caractère histologique qui est le plus lié à son contenu en RH. Par conséquent, il y a une perte uniforme de contenu RO lorsque la tumeur devient plus anaplasique indiquant que le statut des récepteurs hormonaux pourrait représenter un aspect de la différenciation des cellules tumorales, à mesure que le grade augmente (diminution de la différenciation cellulaire).

Les travaux de Terki (406) trouvent un grade SBR significativement lié à la présence des récepteurs hormonaux ($p < 10^8$).

Mahmoud (427) retrouve une association inverse significative entre les récepteurs hormonaux et le grade histologique. Un pourcentage plus élevé de tumeurs de grade I montre une positivité RO, PR par rapport aux tumeurs de grade III (valeur $p < 0,001$).

Selon le résultat d'une étude Iraquienne,(392) une corrélation négative a été trouvée entre les récepteurs hormonaux et le grade histologique.

Dans une étude Marocaine(429), il n'a pas été noté d'association entre les récepteurs hormonaux et le grade SBR.

VII.4.5 Corrélation avec la présence d'emboles vasculaires

Nos résultats ne montrent pas de corrélation entre les récepteurs hormonaux et les emboles vasculaires($p = 0,648$) , néanmoins on remarque que les emboles sont présents quand les récepteurs hormonaux expriment RO ou RP ou les deux avec 65% des cas pour chaque récepteur contre 30% quand les deux sont négatifs (RP-RO-) (Figure 55).

L'étude de Terki (406) montre que la fréquence des emboles était significativement plus élevée en présence de récepteurs à la progestérone.

Nos résultats sont contradictoires avec les études Américaines (Onitilio en 2009) (422) et Peiro en 2007) (430) qui montrent que les emboles vasculaires sont plus présents quand les RH sont négatifs.

VII.4.6 Corrélation avec le statut ganglionnaire

Dans notre étude, il n'a pas été objectivé de lien entre les récepteurs hormonaux et le statut ganglionnaire($p = 0,821$) (Tableau 13).

On remarque que les récepteurs hormonaux sont, dans la majorité des cas positifs quel que soit le statut ganglionnaire.

Dans les pays développés, la majorité des patients ne présentent pas d'infiltration ganglionnaire à cause d'une prise en charge précoce.

Nos résultats sont concordants avec de multiples études (392, 409, 427, 428).

De rares résultats montrent une corrélation entre les RH et le statut ganglionnaire(429).

VII.4.7 Corrélation avec le statut HER2

Dans notre étude, le statut HER2 négatif est plus fréquent lorsqu'il existe des RO dans 79,7% et des RH avec 61,1% des cas (Figure 60)

On remarque que 24 % des cas RH positifs, présentent une surexpression de HER2 .

Il ne semble pas exister de corrélation statistique entre le statut HER2 et les récepteurs hormonaux ($p = 0,36$).

La majorité des études (408, 409, 421, 423, 427) montre une association inverse entre la surexpression de HER2 et la présence de RO et RP; ainsi, plus le niveau de surexpression de HER2 est élevé, plus la positivité RO et RP correspondante est faible.

VII.4.8 Corrélation avec le Ki67

Notre étude montre qu'une augmentation de l'activité proliférative (Ki67) supérieur à 70% a été observé exclusivement dans les tumeurs récepteurs hormonaux négatifs avec 100% des cas de tumeurs sans récepteurs.

Il existe une corrélation statistiquement significative entre récepteurs hormonaux négatifs et indice de prolifération (Ki67) élevé ($p = 0,001$) (Tableau 14).

Ces mêmes résultats ont été notés par Plesan dans une étude en Roumanie (2012)(431) et par Vasseur(432) qui note que le Ki 67 est significativement élevé chez les patientes triple négatif.

VII.5 Corrélation entre le statut HER2 et les autres facteurs pronostics

VII.5.1 Corrélation avec l'âge

Dans notre étude, on remarque que 59,4% des patientes de moins de 55 ans sont HER2 positif dont 40% ont moins de 35 ans. Il existe un lien statistique entre le statut HER2 et l'âge des patientes ($p = 0,033$) (Figure56).

Nous avons noté que la moyenne d'âge chez les patientes exprimant HER2 et chez celles qui ne l'expriment pas est sensiblement la même avec respectivement 52,4 et 51,16 ans.

L'étude de Plesan (431) retrouve les mêmes résultats avec HER2 positif chez 53,33 % des femmes de moins de 50 ans.

Pour Al nuaimy (392), l'âge moyen des patientes ayant une surexpression HER2 était de 48 ans, soit 10 ans de moins que ceux qui ne présentent pas d'expression excessive de HER2 . Ayadi(423) en Tunisie retrouve l'absence de corrélation de l'HER2 avec l'âge.

D'autres études(421, 433) montrent une corrélation avec l'âge des patientes et une surexpression de l'HER2 plus marquée chez les femmes de moins de 50 ans par rapport aux femmes de 60 à 69ans.

VII.5.2 Corrélation avec la taille tumorale

Selon nos résultats, il ne semble pas exister de corrélation statistique entre le statut HER2 et la taille tumorale ($p = 0,64$), cependant on note que 91,8% des tumeurs HER2 négatif sont classées T1 et T2 donc inférieures à 50mm et 63,8% des tumeurs HER2 positif sont classées T2 et T3 donc supérieures à 20mm (Figure 57).

Notre étude montre une tendance à la surexpression de HER2 dans les tumeurs de grande taille. les résultats de Nidal vont dans ce sens (421).

Plusieurs études ne notent pas de lien entre le statut HER2 et la taille tumorale (392, 411, 423).

VII.5.3 Corrélation avec le type histologique

Selon nos résultats, HER2 est exprimé dans 70 /291 cas de CCI (NST) soit 24%, alors qu'il est exprimé dans le CLI dans 8/35 cas soit 22,8% exprimé dans 3cas sur 4 de carcinome mixte (canaulaire et lobulaire) 75%, alors qu'il est souvent négatif pour les autres types de tumeurs.

Il n'a pas été noté d'association statistique entre le statut HER2 et le type histologique

($p = 0,96$) (Tableau 16).

Certaines études(434) trouvent des résultats concordants aux nôtres, parmi lesquelles une étude tunisienne(423) qui ne trouve pas d'association ni de différence de l'expression de l'HER2 entre le CCI et le CLI .

Nos résultats sont discordants avec les données de la littératures qui montrent un taux de positivité de l'HER2 plus élevé dans le CCI que dans le CLI. Plusieurs études montrent que l'expression de l'HER2 est rare dans le CLI sauf pour la variante pléomorphe(421, 435, 436)

Al nuaimy(392) retrouve une corrélation statistiquement significative entre le statut HER2 et le type histologique.

VII.5.4 Corrélation avec le grade histologique (SBR)

Nou avons noté que 73,1% des tumeurs de grade I n'expriment pas HER2, ce taux est de 75,6% dans les tumeurs de grade II et de 78,5% dans les tumeurs de grade III.

On remarque que HER2 est positif dans les grades I, II et III avec des pourcentages très proches soit 26,8%, 24,3% et 21,4% (Figure 58).

Selon nos résultats il n'y a pas de corrélation statistique entre le statut HER2 et le grade SBR ($p = 0,82$).

Pour Al nuaimy et al, Rilke, Bilous et Hoff (392, 436,437,438), il existe un lien significatif entre la surexpression de HER2 et le haut grade tumoral alors que d'autres études arabes retrouvent des résultats similaires aux nôtres à savoir l'absence d'association. C'est le cas de l'étude de Almasri(421) qui trouve un taux de surexpression similaire entre le grade II et le grade III et l'étude Tunisienne de Ayadi(423).

VII.5.5 Corrélation avec le statut ganglionnaire

Notre étude montre l'absence d'expression de HER2 pratiquement équivalent quel que soit le statut ganglionnaire.

Il n'a pas été noté de corrélation statistique entre le statut HER2 et l'infiltration ganglionnaire ($p = 0,65$), néanmoins la surexpression de HER2 semble augmenter avec l'augmentation du nombre de ganglions métastatiques (Figure 59).

Des résultats similaires ont été retrouvés par Al masri (421) Bilous (437).

Plusieurs études confirment la corrélation entre une surexpression de L'HER2 et la présence de ganglions métastatiques (411, 423, 439, 440).

VII.5.6 Corrélation avec la présence d'embolies vasculaires

Selon nos résultats, on remarque que 82% des patientes sans surexpression de HER2 ne présentent pas d'embolies néoplasiques.

47,8% des patientes avec surexpression de HER2 présentent des embolies néoplasiques.

Il existe une corrélation statistique entre le statut HER2 et la présence ou non d'embolies vasculaires péri-tumorales ($p = 0,01$) (Tableau 17)

Les travaux réalisés par Hammas (429) et Aziz (441) ne trouvent pas de corrélation entre la surexpression de HER2 et la présence d'embolies néoplasiques.

VII.5.7 Corrélation avec le Ki67

Nous avons noté un lien statistique entre le statut HER2 et le Ki 67 avec $p = 0,003$.

On remarque qu'environ 70% des patientes avec surexpression de HER2 et 87% des patientes HER2 négatif ont un indice de prolifération Ki67 \geq à 10% (Figure 61).

Selon Nicholson (442) la surexpression de HER2 était significativement associée à des taux élevés de Ki67 et à une perte de sensibilité aux hormones.

Haroon et al.(443) retrouvent un lien statistique entre le Ki 67 et la surexpression de HER2, les mêmes résultats ont été notés dans d'autres études (444,445,446,447).

VII.6 Corrélations entre l'indice de prolifération (Ki67) et les autres facteurs pronostics

Il faut préciser que la discordance entre les résultats des différentes séries est probablement liée aux différents cut off utilisés, car, pour valider un marqueur biologique comme facteur prédictif, il faut définir un seuil qui soit reproductible d'un laboratoire à un autre et standardiser la méthodologie, qui comporte les différentes étapes allant de la fixation à l'interprétation.

Ceci n'est pas encore établi pour le Ki67.

Les valeurs seuils retrouvées dans la littérature sont assez disparates, Colleoni et al.(448) utilisèrent en 2004 un cut off de 25%, petit et al.(449) en 2004 un cut off de 20%, les recommandations de St Gallen :

- 2011, le cut off de 14% (utilisé pour différencier le luminal A et B) (413).
- 2013, le cut off de 20% permet de préciser le pronostic des tumeurs de grade II qui sont problématiques pour le traitement (450).

En France (l'institut Gustave Roussy), on utilise le seuil de 20% et le Ki67 n'est pris en compte que pour les tumeurs de grade II (451).

VII.6.1 Corrélation entre l'index de prolifération (Ki 67) et l'âge

Il n'y a pas de lien statistique entre le Ki67 et l'âge ($p = 0,109$), néanmoins on note un taux de Ki 67 élevé (>30%) chez les patientes ayant moins de 55ans (environ 50%) par rapport aux patientes de plus de 55 ans.(37%) (Tableau 21).

Plusieurs études ne retrouvent pas de corrélation entre l'expression du Ki 67 et l'âge (443, 452, 453).

VII.6.2 Corrélation entre l'index de prolifération (Ki 67) et la taille tumorale

Selon nos résultats, il existe une corrélation statistiquement significative entre le Ki67 et la taille tumorale ($p = 0,001$). On note que 100% des tumeurs de plus de 50mm(T3) ont un Ki67 élevé (>30%), alors que les tumeurs de moins de 20mm(T1) montrent un indice de prolifération souvent inférieur à 30% avec 61,4% des cas (Tableau 22).

Plusieurs études montrent un lien entre le Ki67 et la taille tumorale(443, 444, 454). Néanmoins Mirmalek(445) et Shapochka(455) ne retrouvent pas cette corrélation.

VII.6.3 Index de prolifération (Ki 67) et grade SBR

Il existe une corrélation statistiquement significative entre le grade SBR et le Ki67 ($p = 0,001$) Les tumeurs de haut grade(III) ont un Ki67 >30% dans 70% des cas contre 41,7% des tumeurs de grade II et 34% de grade I .

A noter que 26,8% des tumeurs de grade I ont un Ki67<10% contre 17% de grade II et 9% de grade III (Figure 62).

Le grade histologique permet, sans équivoque, de subdiviser les tumeurs de faible et de haut risque (grade 1 contre grade 3). Cependant, environ 40-50% des cancers du sein sont de grade 2 avec un risque moins bien défini.

L'utilisation de l'indice Ki 67 dans une population de grade II est particulièrement utile pour les sous-classer et permettre une meilleure prise en charge.

Nos résultats sont concordants avec la majorité des séries étudiant les corrélations entre les différents facteurs pronostics(443,444,445, 452, 455, 456).

VII.6.4 Corrélations entre le Ki 67 et le statut ganglionnaire

On note que toutes les patientes dont le nombre des ganglions atteints est > 10 (N3) ont un Ki67 élevé (>30%), néanmoins 43% des patientes sans atteinte ganglionnaire ont un Ki67>30%.

Il existe une corrélation statistique entre le Ki67 et le statut ganglionnaire ($p = 0,029$) (Tableau 23).

Plusieurs études retrouvent une corrélation entre Ki67 et la présence de métastases ganglionnaires(443, 444, 459, 460)

Nos résultats sont discordants avec ceux de Crispino(457) et Veronese(458).

VII.6.5 Corrélations entre le Ki 67 et les embolies vasculaires (mastectomies)

Il n'a pas été noté une différence significative entre les patientes avec embolies vasculaires et celles sans embolies présentant un Ki67>30% (75% des cas vs 58%).

Il n'existe pas de corrélation statistique entre le Ki67 et les embolies vasculaires ($p = 0,26$) (Tableau 24).

Madani et al(453) retrouvent des résultats concordants avec les nôtres.

Nos résultats sont contradictoires avec ceux de Yan (444), qui note une corrélation entre l'expression de Ki67 et la présence d'embolies vasculaires.

Conclusion

VIII. Conclusion

Le cancer du sein reste, malgré les progrès des traitements et l'apparition des thérapies ciblées, la première cause de mortalité par cancer chez la femme. C'est aussi le premier cancer à avoir bénéficié d'un ciblage thérapeutique avec les récepteurs hormonaux (RH) et HER2.

Cette étude portant sur 350 patientes atteintes de cancer du sein sur une durée de 03 ans (mars 2013 à mars 2016) nous a permis de distinguer les différentes particularités épidémiologiques, cliniques, anatomo-pathologiques et immunohistochimiques.

L'âge moyen est de 51 ans avec des extrêmes allant de 28 ans à 97 ans. La taille tumorale moyenne est de 27 mm. Le quadrant supéro- externe est le plus souvent atteint avec 51%.

Le type histologique le plus fréquent correspond à un carcinome infiltrant de type non spécifique (NST) dans 83,1 % des cas, suivi du carcinome lobulaire infiltrant (CLI) observé dans 10 %. Le grade II est le plus fréquent (69,4%).

Du point de vue immunohistochimique, les proliférations hormonosensibles RE+ RP+ représentent respectivement 80% et 66% des cas, le statut HER2 est surexprimé dans 23,4% des cas. Le phénotype moléculaire le plus fréquent est le luminal A (44,6%) suivi du luminal B (36,6%), le triple négatif (14,6%) et enfin le HER2 (3,4%).

Selon nos résultats, les récepteurs hormonaux (RH) sont exprimés, chez des patientes âgées de plus de 35 ans et étaient associés à une petite taille de la tumeur, à un faible grade histologique et à un indice de prolifération (Ki67) bas (< 30%). Nous n'avons pas noté de concordance avec le statut ganglionnaire ni les embolus néoplasiques.

La surexpression de HER2 était associée à certains facteurs de mauvais pronostic connus tels que la taille importante de la tumeur et le manque d'expression des RE et de RP, sans qu'elle soit statistiquement significative. Les liens statistiques ont été notés avec le jeune âge, les embolus vasculaires et le Ki67.

Depuis leur mise en évidence, les récepteurs des œstrogènes (RE) puis ceux de la progestérone (RP) ont été très largement dosés dans le cancer du sein, malgré les difficultés techniques liées surtout à l'hétérogénéité des tumeurs mammaires.

Les tumeurs fixées et incluses en paraffine sont quotidiennement utilisées pour l'évaluation des biomarqueurs nécessaires au traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein invasif.

Les recommandations internationales sur la phase pré-analytique, confirment l'importance de la prise en charge optimale des prélèvements pour garantir des tests d'immunohistochimie ou d'hybridation in situ de qualité, quel que soit le biomarqueur envisagé incluant les procédés de fixation et de préparation des tissus. Elles nécessitent la collaboration et la formation de toutes les personnes impliquées dans le circuit du prélèvement, du préleveur jusqu'au technicien de pathologie et au pathologiste en passant par l'infirmière, ou le coursier. La prise en charge initiale optimale des pièces et une fixation de qualité sont des étapes majeures à maîtriser dans la phase pré-analytique.

L'observation de ces règles de bonne pratique, l'utilisation rigoureuse de témoins internes et externes et la participation régulière à des programmes d'assurance qualité sont autant de garanties pour une évaluation correcte et pérenne des biomarqueurs oncothérapeutiques.

Le compte rendu anatomopathologique doit comporter les facteurs pronostics et prédictifs :

La taille de la tumeur, le type histologique, le grading SBR du carcinome, la distance en mm entre tumeur et limite d'exérèse la plus proche, le pourcentage de la composante in situ,

la présence d'emboles vasculaires, le nombre de ganglions infiltrés, les récepteurs hormonaux (RH), le score d'HER2 et le pourcentage du Ki67, éventuellement les résultats de la FISH. Au terme de ce travail, il aurait été souhaitable de suivre l'évolution de nos malades sous traitement pour mieux évaluer nos résultats et notre technique.

IX. Perspectives

La prise en charge des patientes traitées pour cancer du sein doit être encore améliorée par l'établissement de **réunion de concertation pluridisciplinaire** (RCP) afin d'orienter la stratégie thérapeutique et ceci dans le but d'assurer aux patientes le maximum de chance de survie notamment pour les sujets jeunes avec la meilleure qualité de vie possible.

Chaque laboratoire effectuant les dosages des RH et HER2 par immunohistochimie doit impérativement participer à des contrôles de qualité internes ou externes.

Cette qualité est possible dans chaque laboratoire par une analyse du suivi des protocoles, et une analyse critique par au moins deux pathologistes du service et une lecture par un pathologiste externe au service, spécialisé dans le cancer du sein.

Il est impératif de s'initier aux méthodes d'hybridation in situ (FISH, CISH, SISH..) pour contrôler les cas douteux.

Le dépistage organisé de cette affection est, à l'heure actuelle, la seule arme, ayant pour objectif principal, fixé par le plan cancer 2015-2019, la réduction de la mortalité, l'amélioration des mesures de prévention ainsi que la qualité de vie pendant et après le traitement.

Cependant ce dernier doit être adapté aux caractéristiques de notre population en fonction des résultats retrouvés.

Annexes

X. Annexes

Annexe 1 : Classification ACR

Classification en six catégories des images mammographiques en fonction du degré de suspicion de leur caractère pathologique (en dehors des images construites et des variantes du normal) - correspondance avec le système BIRADS de l'*American College of Radiology* (ACR).

ACR 0 : des investigations complémentaires sont nécessaires

Comparaison avec les documents antérieurs, incidences complémentaires, clichés centrés comprimés, agrandissement de microcalcifications, échographie, etc. C'est une classification « d'attente », qui s'utilise en situation de dépistage ou dans l'attente d'un second avis, avant que le second avis soit obtenu ou que le bilan d'imagerie soit complété et qu'il permet une classification définitive.

ACR 1 : mammographie normale

ACR 2 : il existe des anomalies bénignes ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire :

- opacité ronde avec macrocalcifications (adénofibrome ou kyste) ; ganglion intramammaire ; opacité(s) ronde(s) correspondant à un (des) kyste(s) typique(s) en échographie ; image(s) de densité grasseuse ou mixte (lipome, hamartome, galactocèle, kyste huileux) cicatrice(s) connue(s) et calcification(s) sur matériel de suture ; macrocalcifications sans opacité (adénofibrome, kyste, adiponécrose, ectasie canalaire sécrétante, calcifications vasculaires, etc.) ; microcalcifications annulaires ou arciformes, semi-lunaires, sédimentées, rhomboédriques¹ ; calcifications cutanées et calcifications punctiformes régulières diffuses.

ACR 3 : il existe une anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme est conseillée :

microcalcifications rondes ou punctiformes régulières ou pulvérulentes, peu nombreuses, en petit amas rond isolé ; petit(s) amas rond(s) ou ovale(s) de calcifications amorphes, peu nombreuses, évoquant un début de calcification d'adénofibrome ; opacité(s) bien circonscrite(s), ronde(s), ovale(s) ou discrètement polycyclique(s) sans microlobulation, non calcifiée(s), non liquidienne(s) en échographie ; asymétrie focale de densité aux limites concaves et/ou mélangée à de la graisse.

ACR 4 : il existe une anomalie indéterminée ou suspecte qui indique une vérification histologique :

microcalcifications punctiformes régulières nombreuses et/ou groupées en amas aux contours ni ronds, ni ovales ; microcalcifications pulvérulentes groupées et nombreuses ; microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, peu nombreuses ; image(s) spiculée(s) sans centre dense ; opacité(s) non liquidienne(s) ronde(s) ou ovale(s) aux contours lobulés, ou masqués, ou ayant augmenté de volume distorsion architecturale en

dehors d'une cicatrice connue et stable ; asymétrie(s) ou surcroît(s) de densité localisée(s) aux limites convexes ou évolutif(s).

ACR5 : il existe une anomalie évocatrice d'un cancer : microcalcifications vermiculaires, arborescentes ou microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, nombreuses et groupées ; groupement de microcalcifications quelle que soit leur morphologie, dont la topographie est galactophorique ; microcalcifications associées à une anomalie architecturale ou à une opacité ; microcalcifications groupées ayant augmenté en nombre ou microcalcifications dont la morphologie et la distribution sont devenues plus suspectes ; opacité mal circonscrite aux contours flous et irréguliers ; opacité spiculée à centre dense.

La classification tiendra compte du contexte clinique et des facteurs de risque. La comparaison avec des documents anciens ou le résultat d'investigations complémentaires peuvent modifier la classification d'une image : une opacité ovale régulière classée ACR 3 mais présente sur des documents anciens peut être reclassée

ACR 2, quelques calcifications résiduelles après prélèvement percutané contributif bénin d'un amas classé ACR 4 peuvent être reclassées ACR 2, etc.

Annexe 2 : Classification histologique de l'OMS 2012

Tumeurs épithéliales non infiltrantes :

- Carcinome canalaire in situ (ou intracanaire) CCIS
- Néoplasie lobulaire
 - Carcinome lobulaire in-situ
 - Carcinome lobulaire in-situ pléomorphe
 - Hyperplasie lobulaire atypique

Tumeurs épithéliales infiltrantes :

- Carcinome infiltrant de type non spécifique (canaire TNS)
 - Carcinome pléomorphe
 - Carcinome avec cellules géantes ostéoclastiques
 - Carcinome avec aspects choriocarcinomateux
 - Carcinome avec aspects mélanocytaires
- Carcinome lobulaire infiltrant
 - Carcinome lobulaire classique
 - Carcinome lobulaire solide
 - Carcinome lobulaire alvéolaire
 - Carcinome lobulaire pléomorphe
 - Carcinome lobulaire mixte
- Carcinome tubuleux
- Carcinome cribriorme
- Carcinome mucineux
- Carcinome avec des aspects médullaires
 - Carcinome médullaire
 - Carcinome médullaire atypique
 - Carcinome infiltrant NST avec aspects médullaires
- Carcinome à différenciation apocrine
- Carcinome à cellules en bague à chaton

- Carcinome micropapillaire infiltrant
- Carcinome métaplasique de type non spécifique
 - Carcinome adéno squameux de bas grade.
 - Carcinome métaplasique de type Fibromatosis-like.
 - Carcinome épidermoïde.
 - Carcinome à cellules fusiformes.
 - Carcinome métaplasique avec différenciation mésenchymateuse
 - Différenciation chondroïde
 - Différenciation osseuse
 - Carcinome métaplasique mixte à composante épithéliale et conjonctive
 - Carcinome myoépithéliale

Types rares

- Carcinome avec aspects neuroendocrines
 - Tumeur neuroendocrine bien différencié
 - Carcinome neuroendocrine peu différencié (carcinome à petites cellules)
 - Carcinome avec différenciation neuroendocrine
- Carcinome sécrétoire
- Carcinome papillaire infiltrant
- Carcinome à cellules acineuses
- Carcinome mucoépidermoïde
- Carcinome polymorphe
- Carcinome oncocytaire
- Carcinome à cellules riches en lipides
- Carcinome à cellules claires riches en glycogène
- Carcinome à cellules sébacées
- Tumeurs type glandes salivaires
 - Cylindrome
 - Hidradénome à cellules claires

Annexe 3 : Grade histopronostique Scarff Bloom Richardson modifié par Elston-Ellis

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

Annexe 4 : SCORE D'ALLRED

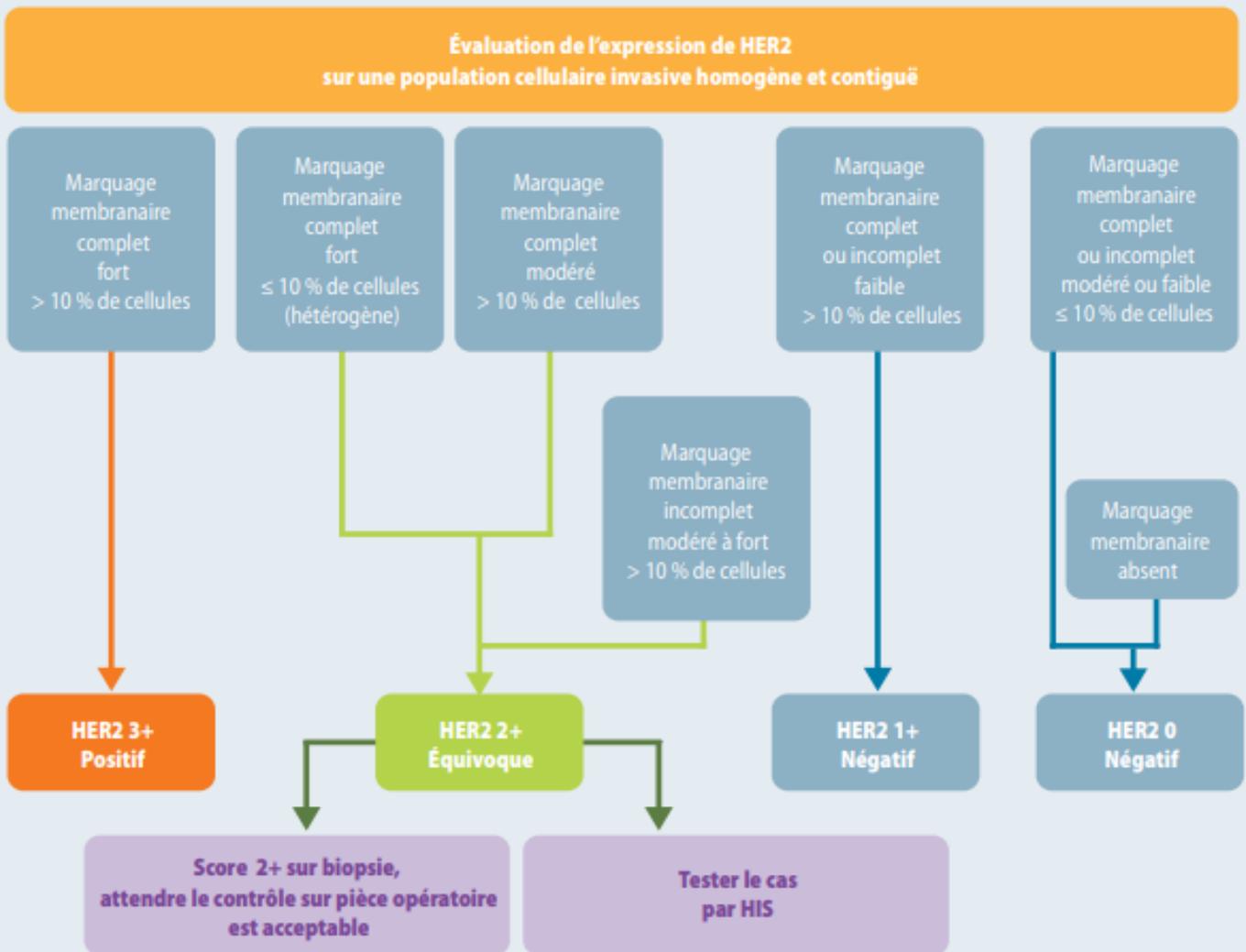
Marquage nucléaire		Intensité	
Pas de marquage	0	Absence de marquage	0
< 1%	1	Faible	1
1 à 10%	2	Modéré	2
11 à 33%	3	Fort	3
34 à 66%	4		
67 à 100%	5		

Addition des deux scores précédents :

Si 0, 2 score négatif

Si 3 à 8 score positif

Annexe 5 : Critères d'interprétation du marquage immunohistochimique d'HER2 selon les recommandations de l'ASCO 2013 et GEFPICS 2014.



Annexe 6 : Classification moléculaire

	RH	HER2	KI67
Luminal A	Positif (Score élevé)	Négatif	<14%
Luminal B	Positif	Négatif	>14%
HER2	Négatif	Positif	Taux élevé
HER2/Luminal	Positif	Positif	
Triple négatif	Négatif	Négatif	Taux élevé

Annexe 7 : Classification moléculaire, profil immunohistochimique des différents sous-groupes.

Caractérisation des cancers du sein par les marqueurs moléculaires.

Outils moléculaires	Rôle dans la caractérisation des CS	Interprétation du résultat en IHC	Classes moléculaires des CS selon les marqueurs en IHC
RO	Marqueur pronostique et prédictif : corrélé à la survie globale, survie sans récurrence ; corrélé à la réponse à l'hormonothérapie	RO- si < 10 % de cellules marquées RO+ si ≥ 10 % de cellules marquées	<i>Luminal A</i> RO+, RP+ (≥ 20 %) HER2-
RP	Marqueur pronostique et prédictif : corrélé à la survie globale, survie sans récurrence ; corrélé à la réponse à l'hormonothérapie	RP- si < 10 % de cellules marquées RP+ si ≥ 10 % de cellules marquées	Ki67 ≤ 14-20 % Évolution lente, grande sensibilité à l'hormonothérapie <i>Luminal B</i>
HER2	Marqueur pronostique et prédictif : surexpression inversement corrélée à la survie globale, survie sans récurrence ; corrélé à la réponse aux thérapies ciblées	Score évalué selon le pourcentage de cellules marquées et l'intensité du marquage (en cas de score 2+ : complément d'analyse par hybridation in situ) HER2- si score 0, 1+ ou 2+ sans amplification en HIS HER2+ si score 2+ avec amplification en HIS ou 3+	RO+, RP+ (< 20 %) et/ou Ki67 > 14-20 % HER2 variable <i>Luminal B HER2+^a</i> RO+, HER2+, Ki67 variable <i>Luminal B HER2-</i> RO+, HER2- Réponse variable à l'hormonothérapie <i>HER2+</i>
Ki67	Marqueur pronostique : taux inversement corrélé à un pronostic favorable Marqueur prédictif flou : en néoadjuvant, taux corrélé à une réponse clinique ou histologique complète ; valeur floue en situation adjuvante. Intérêt dans la distinction entre les CS luminal A et luminal B	Seuil fixé à 14 % en 2011 puis à 20 % en 2013 (Saint-Gallen) Valeur à confronter à la médiane observée dans le laboratoire	<i>HER2 score 2+ avec amplification en HIS ou 3+</i> RO- et RP- Évolution naturelle agressive, bonne réponse aux thérapies ciblant HER2 <i>Triple négatif</i> RO-, RP- et HER2- Ki67 quel qu'il soit Évolution agressive, pas de thérapeutique spécifique ^b

HER2 : *human epidermal growth factor 2* ; HIS : *hybridation in situ* ; RO : récepteur aux estrogènes ; RP : récepteur à la progestérone.

^a Traitement systématique par chimiothérapie, et hormonothérapie.

^b Cas des triples négatifs de bon pronostic : carcinome adénocarcinome de bas grade ; carcinome adénoïde kystique ; carcinome sécrétant juvénile ; carcinome médullaire.

Annexe 8 : Classification TNM du cancer du sein, 7^{eme} édition 2010

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

Tumeur Primaire T

Tx : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée

T0 : la tumeur primitive n'est pas palpable

- Tis : carcinome in situ
- Tis (DCIS) : carcinome canalaire *in situ*
- Tis (CLIS) : carcinome lobulaire *in situ*
- Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente
- NB : la maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur

T1 : tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension

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

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

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

T3 : tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension

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

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

Ganglions lymphatiques régionaux pN

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Métastases à distance (M)

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

Annexe 9 : Classification par stade UICC

Stade 0 : Tis N0 M0

Stade I : T1 N0 M0

Stade IIA : T0 N1 M0 ; T1 N1 M0 ; T2 N0 M0 ;

Stade IIB : T2 N1 M0 ; T3 N0 M0

Stade IIIA : T0 N2 M0 ; T1* N2 M0 ; T2 N2 M0 ; T3 N1 M0 ; T3 N2 M0

Stade IIIB : T4 N0 M0 ; T4 N1 M0 ; T4 N2 M0

Stade IIIC : Tous T N3 M0

Stade IV : Tous T Tous N M1

T1* inclus T1mi

Annexe 10 :Fiche technique standardisée



FICHE STANDARDISÉE DES TUMEURS MALIGNES DU SEIN

N° :.....

Nom :.....

Prénom :.....

Date de naissance :.../.../.....

Date du dg pathologique :.../.../.....

Origine :.....

Service :.....

Age :.....ans

NP :.....

Tél :.....

État civil : célibataire mariée

Profession :.....

ATCD personnel : Ménarchie.....ans durée du cycleJours, régulier oui non

Ménopause oui (...ans) non

Contraception orale oui (.....ans) non

G.... P.... âge de la 1^{ere} grossesse.....ans.

Pathologie gynécologique antérieure :.....

ATCD familiaux de pathologie mammaire maligne oui non

Mammographie : aspect et taille :.....

ACR :.....

Cytologie antérieure : bénin suspect malin non faite

Sein : droit gauche

Localisation dans l'organe :

QSE

QIE

QSI

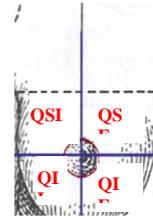
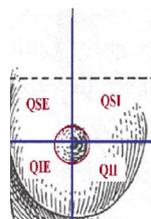
QII

Prolongement axillaire

Sillon sous mammaire

Mamelon

Autre



Examen extemporané :

oui

non

Ganglion sentinelle

fait

non fait

Etude immunohistochimique

	Positif	Négatif
Kératine 5/6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P63	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SMA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E-cadhérine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Protéine S100	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Collagène IV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Récepteurs hormonaux :

Méthode : Manuelle automate

Ac utilisés :

Références :

RO :%

RP :%

Faible

Faible

Modéré

Modéré

Fort

Fort

Statut HER 2 : Fait Non fait

Si oui préciser méthode de l'IHC

Manuelle Automate

Anticorps utilisés :

Références :

Score :

+1 +2 +3

Score +2

Technique d'hybridation in-situ : oui non

Si oui préciser la méthode :

FISH SISH CISH DISH

Résultat : amplifié non amplifié

Autres facteurs pronostic étudiés :

Ki67 : oui non Si oui préciser le résultat :%

pTNM T N M

Annexe 11 : Technique d'immunohistochimie

La technique utilisée dans notre laboratoire est manuelle (automate non disponible)

- Faire des coupes blanches sur lames silanisées
 - Mettre les lames à chauffer sur plaque chauffante à 70°C pendant 1h30 la veille pour éviter les décollements, ensuite laisser refroidir
 - Remettre à chauffer pendant 1h30 à 70°C le lendemain.
 - Déparaffinage
 - 3 bains de xylène (10/10/5mn)
 - 3 bains d'alcool (5/5/5mn)
 - Eau distillée (5mn)
 - Démasquage antigénique : permet de remédier aux effets secondaires de la fixation formolée. plonger les lames dans la solution de démasquage préchauffée et mettre au bain marie 40 mn à 98°.
 - Laisser refroidir 20mn sur la paillasse
 - Rincer à l'eau distillée
 - Lavage à l'eau distillé
 - Lavage en TBS
 - Blocage des peroxydases endogènes
 - Incubation avec l'eau oxygénée à 3% (H₂O₂)
 - Rincer à l'eau distillée
 - Encercler les lames avec le Dakopen
 - Application de l'anticorps primaire
- Choix de l'anticorps prédilué ou concentré ?
La durée d'incubation de l'anticorps primaire est de 20 mn
- Rinçage en eau distillée
 - Bain dans tampon TBS
 - Incubation avec l'anticorps secondaire
 - Rinçage en tampon TBS
 - Bain de tampon TBS
 - Incubation avec le chromogène
- Appliquer le chromogène DAB+ puis laisser agir 5 mn
- Rinçage à l'eau distillée
 - Contre coloration : Hématoxyline de Meyer aqueuse
 - Rinçage à l'eau courante
 - Montage des lames en milieu aqueux ou permanent

BIBLIOGRAPHIE

XI. Bibliographie

1. Mathers C. The global burden of disease: 2004 update: World Health Organization; 2008.
2. Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, Lutz J-M, De Angelis R, Capocaccia R, et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *The lancet oncology*. 2008;9(8):730-56.
3. Ferlay J, Héry C, Autier P, Sankaranarayanan R. Global burden of breast cancer. *Breast cancer epidemiology*: Springer; 2010. p. 1-19.
4. Hamdi Cherif M, Bidoli E, Birri S, Mahnane A, Zaidi Z, Boukharouba H, et al. Cancer estimation of incidence and survival in Algeria 2014. *J Cancer Res Ther*. 2015;3(9):100-4.
5. Cherif MH, Zaidi Z, Abdellouche D, Hamdi S, Lakhdari N, Bendjazia AD, et al. Registre du cancer de Sétif (Algérie): incidence, tendance et survie, 1986–2005. *Journal africain du cancer/African Journal of Cancer*. 2010;2(4):245-58.
6. Hammar K. Implication de l'immunohistochimie au pronostic des tumeurs mammaires et à la prise en charge thérapeutique [magister de biologie cellulaire]: faculté des sciences département de biologie Sidi bel abbes; 2007.
7. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018.
9. Slamon D, Clark G, Wong S, Levin W, Ullrich A, McGuire W. Human breast cancer: correlation of relapse and. *science*. 1987;3798106(177):235.
10. Gonçalves A, Moretta J, Eisinger F, Bertucci F. Médecine personnalisée et cancer du sein: médecine anticipatoire, évaluation pronostique et ciblage thérapeutique. *Bulletin du Cancer*. 2013;100(12):1295-310.
11. Harbeck N, Jakesz R. St. Gallen 2007: breast cancer treatment consensus report. *Breast care*. 2007;2(3):130-4.
12. Terki N. Incidence annuelle du cancer du sein dans la population algérienne diagnostiquée au niveau des centres de référence d'anatomopathologie en Algérie. *Le fascicule de la santé*. 2015 Avr 2015:7-16.
13. Morère J-F, Mornex F, Soulières D. *Thérapeutique du cancer*: Springer Science & Business Media; 2011.
14. Rochefort H, Rouessé J. Cancers du sein, incidence et prévention. *Bull Acad Natle Med*. 2008;192:161-74.
15. Zardavas D, Irrthum A, Swanton C, Piccart M. Clinical management of breast cancer heterogeneity. *Nat Rev Clin Oncol* 2015;12: 381-94.
16. Poli-Mérol M-L, Souchon P-F, Lawane M, Lefebvre F, Daoud S. Pathologie mammaire de l'enfant. *EMC-Pédiatrie*. 2005;2(2):187-95.
17. Netter F. *Atlas d'anatomie humaine*. 4e édition. Vol. 548 p. ISBN 978-2-294-08042-5. PARIS: Masson, 2007.
18. Drake RL, Duparc F, Duparc J, Mitchell A, Vogl AW. *Gray's Anatomie pour les étudiants*: Elsevier Masson; 2015.
19. Going JJ, Moffat DF. Escaping from Flatland: clinical and biological aspects of human mammary duct anatomy in three dimensions. *The Journal of pathology*. 2004;203(1):538-44.
20. Somia O. Cancer du sein, intérêt du dépistage [en ligne]. [14 avril 2016]. Available from: <http://www.dr-somia.oulmane.com/sein.html>
21. Salmon R, Montemagno S, Laki F, Alran S, Charitansky H, Fourchette V, et al. Réseaux lymphatiques de la glande mammaire: l'identification du ganglion sentinelle revue à la lumière des anciens anatomistes. *Journal de Chirurgie*. 2007;144(1):72-4.
22. Recht A, Houlihan MJ. Axillary lymph nodes and breast cancer. A review. *Cancer*. 1995;76(9):1491-512.

23. Mills SE. Histology for pathologists. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2007. Available from: <http://worldcat.org>
24. centre de référence des pathologies gynécologiques rares. pathologies mammaires bénignes rares [page web]. [30 mars 2016]. Available from: <http://hopital-necker.aphp.fr/pgr/131-2/>.
25. Stevens A, Lowe JS. Human histology Philadelphia: Elsevier/Mosby; 2005. Available from: <http://books.google.com/books>.
26. Guillot E, Couturaud B, Reyal F, Curnier A, Ravinet J, Laé M, et al. Management of phyllodes breast tumors. The breast journal. 2011;17(2):129-37.
27. Kouchkar A. Caractéristiques biologiques et réponses histologiques du cancer du sein en situation de chimiothérapie néo adjuvante [Thèse de doctorat en sciences médicales]. Alger: faculté de médecine ALGER; 2014.
28. Atkins KA, Kong CS. Practical breast pathology : a diagnostic approach. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2013.
29. Jolicoeur F. Caractérisation de la cellule myoépithéliale du sein foetal, adulte normal et pathologique. 2004.
30. Battersby S, Robertson B, Anderson T, King R, McPherson K. Influence of menstrual cycle, parity and oral contraceptive use on steroid hormone receptors in normal breast. British journal of cancer. 1992;65(4):601-7.
31. Perou CM, Sørliie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2000;406(6797):747-52.
32. Mac Grogan G, Penault-Llorca F. immunohistochimie en pathologie mammaire. 32ème assises de pathologie suisse 2009.
33. Martinet J, Houdebine L. Glande mammaire, mammogénèse, facteurs de croissance, lactogénèse. Biologie de la lactation Versailles, France, Inserm/Inra éditions. 1993:1-29.
34. Houdebine L. Contrôle hormonal du développement et de l'activité de la glande mammaire. Reproduction Nutrition Développement. 1986;26(2B):523-41.
35. l'éducation Ifd. Evolution de la glande mammaire féminine au cours de la vie [24 février 2016]. from: http://www.unilim.fr/theses/2003/sante/2003limo0100e/these_body.html.
36. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell. 2000;100(1):57-70.
37. Tubiana M. Généralités sur la cancérogenèse. Comptes rendus biologies. 2008;331(2):114-25.
38. Hubert P. Les facteurs de croissance de la famille de l'EGF et leurs récepteurs. Bulletin du Cancer. 2007;94(6):137-45.
39. Sporn MB, Roberts AB. Peptide growth factors are multifunctional. Nature. 1988;332(6161):217-9.
40. Revillion F, Bonnetterre J, Peyrat J. ERBB2 oncogene in human breast cancer and its clinical significance. European Journal of Cancer. 1998;34(6):791-808.
41. Venter D, Kumar S, Tuzi N, Gullick W. Overexpression of the c-erbB-2 oncoprotein in human breast carcinomas: immunohistological assessment correlates with gene amplification. The Lancet. 1987;330(8550):69-72.
42. Zilfou JT, Lowe SW. Tumor suppressive functions of p53. Cold Spring Harbor perspectives in biology. 2009;1(5):a001883.
43. Lee EY, Muller WJ. Oncogenes and tumor suppressor genes. Cold Spring Harbor perspectives in biology. 2010;2(10):a003236.
44. Joerger AC, Fersht AR. The tumor suppressor p53: from structures to drug discovery. Cold Spring Harbor perspectives in biology. 2010;2(6).
45. Walerych D, Napoli M, Collavin L, Del Sal G. The rebel angel: mutant p53 as the driving oncogene in breast cancer. Carcinogenesis. 2012;33(11):2007-17.

46. Herschkowitz JI, He X, Fan C, Perou CM. The functional loss of the retinoblastoma tumour suppressor is a common event in basal-like and luminal B breast carcinomas. *Breast Cancer Research*. 2008;10(5):R75.
47. Stoppa-Lyonnet D, Gauthier-Villars M, Coupier I, This P, Andrieu N. Prédiposition génétique au cancer du sein: quels gènes et quelles valeurs de risque tumoral? 27^e Journées de la Société française de sénologie et de pathologie mammaire, Deauville, FRA, 2005-11-16: Dogmes et doutes (revue critique des standards en sénologie)/Dogmas and doubts (critical revue of standards in senology). 2005.
48. Narod SA, Salmena L. BRCA1 and BRCA2 mutations and breast cancer. *Discovery medicine*. 2011;12(66):445-53.
49. Olivier M, Hollstein M, Hainaut P. TP53 mutations in human cancers: origins, consequences, and clinical use. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2010;2(1).
50. Robles AI, Harris CC. Clinical outcomes and correlates of TP53 mutations and cancer. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2010;2(3).
51. Milne RL. Variants in the ATM gene and breast cancer susceptibility. *Genome Medicine*. 2009;1(1):12.
52. skhri s. chimiothérapie néoadjuvante associé à l'acide zoledronique dans le cancer du sein localement avancé étude prospective 2012- 2014 [doctorat en sciences médicales]: faculté de médecine tizi ouzou; 2015.
53. MacMahon B, Pugh TF, Ipsen J. *Epidemiologie Methods*. Epidemiologie Methods. 1960.
54. Mahnane A, CHERIF MH. *Epidémiologie du cancer du sein en Algérie. Actualités dans la prise en charge multidisciplinaires des cancers du sein en*. 2012.
55. Plan National Cancer 2015-2019. Nouvelle vision stratégique centrée sur la maladie [cited Novembre 2018]. Available from: www.santé.dz/plan_national_cancer.pdf.
56. Belkacémi Y, Boussen H, Hamdi-Cherif M, Benider A, Errihani H, Mrabti H, et al. *Épidémiologie des cancers du sein de la femme jeune en Afrique du Nord*. 32^e Journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire Journées, Strasbourg, FRA, 2010-11-03: La femme jeune face au cancer du sein (Strasbourg, 3-5 novembre 2010)/Young woman facing breast cancer. 2010.
57. Cherif MH, Serraino D, Mahnane A, Laouamri S, Zaidi Z, Boukharouba H, et al. Time trends of cancer incidence in Setif, Algeria, 1986–2010: an observational study. *BMC cancer*. 2014;14(1):637.
58. Forman D, Bray F, Brewster D, Gombe Mbalawa C, Kohler B, Piñeros M, et al. *Cancer incidence in five continents, Vol. X (electronic version)* Lyon: IARC. 2013.
59. Meguenni K. *Registre des cancers wilaya Tlemcen* 2016.
60. Forouzanfar MH, Foreman KJ, Delossantos AM, Lozano R, Lopez AD, Murray CJ, et al. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *The lancet*. 2011;378(9801):1461-84.
61. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*. 2015;136(5).
62. Espie M, Lalloum M, Coussy F. [Epidemiology and risk factors of breast cancer]. *Soins; la revue de reference infirmiere*. 2013(776):22-4.
63. Nkondjock A, Ghadirian P. Facteurs de risque du cancer du sein. *médecine/sciences*. 2005;21(2):175-80.
64. Merviel P, Jouvance O, Naepels P, Fauvet R, Cabry-Goubet R, Gagneur O, et al. Existe-t-il encore des facteurs de risque de survenue d'un cancer du sein? *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2011;39(9):486-90.
65. Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiologic reviews*. 1993;15(1):36-47.

66. Beral V, Bull D, Doll R, Peto R, Reeves G, van den Brandt P, et al. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast cancer: Breast cancer and abortion: collaborative reanalysis of data from 53 epidemiological studies, including 83000 women with breast cancer from 16 countries. *Lancet*. 2004;363(9414):1007-16.
67. Cancer CGoHFiB. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *The Lancet*. 1997;350(9084):1047-59.
68. Hsieh CC, Trichopoulos D, Katsouyanni K, Yuasa S. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: Associations and interactions in an international case-control study. *International journal of cancer*. 1990;46(5):796-800.
69. Beaber EF, Malone KE, Tang M-TC, Barlow WE, Porter PL, Daling JR, et al. Oral contraceptives and breast cancer risk overall and by molecular subtype among young women. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2014.
70. Cancer CGoHFiB. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *The Lancet*. 1996;347(9017):1713-27.
71. Iatrakis G, Iavazzo C, Zervoudis S, Koumousidis A, Sofoudis C, Kalampokas T, et al. The role of oral contraception use in the occurrence of breast cancer. A retrospective study of 405 patients. *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*. 2011;38(3):225-7.
72. Lasserre A, Fournier A. Traitements hormonaux de la ménopause et risques de cancers. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2016;44(7):424-7.
73. Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstetrics & Gynecology*. 2009;113(1):65-73.
74. Knabben L, Mueller MD. Breast cancer and pregnancy. *Hormone molecular biology and clinical investigation*. 2017.
75. Mathelin C, Youssef C, Brettes J-P, Rio M-C. Effets paradoxaux de la grossesse sur le cancer du sein. *Gynécologie obstétrique & fertilité*. 2007;35(5):449-56.
76. Chopier J, Rouzier R. Cancer du sein découvert pendant la grossesse: particularités cliniques et diagnostiques. *Imagerie de la Femme*. 2009;19(4):240-6.
77. Freund C, Mirabel L, Annane K, Mathelin C. Allaitement maternel et cancer du sein. *Gynécologie obstétrique & fertilité*. 2005;33(10):739-44.
78. Lipworth L, Bailey LR, Trichopoulos D. History of breast-feeding in relation to breast cancer risk: a review of the epidemiologic literature. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000;92(4):302-12.
79. Yu JH, Kim MJ, Cho H, Liu HJ, Han S-J, Ahn T-G. Breast diseases during pregnancy and lactation. *Obstetrics & gynecology science*. 2013;56(3):143-59.
80. Extenso cdrsInldudM. allaiter diminue le risque de cancer du sein [en ligne]. 2015 [25 mai 2016]. Available from: <http://www.extenso.org/article/allaiter-diminue-les-risques-de-cancer-du-sein/>.
81. Cutuli B, Fourquet A. Irradiation hypofractionnée dans le cancer du sein: pour ou contre? *Cancer/Radiothérapie*. 2011;15(6):445-9.
82. Sancho-Garnier H. Les cancers du sein dans le monde. 30^e Journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire Journées, La Baule, FRA, 2008-11-05: Prévention du cancer du sein (mythe ou réalité?)/Breast cancer prevention (Myth or reality?). 2008.
83. <http://WWW.larousse.fr/encyclopédie/médical/sein/16047>.
84. Davidson N. Cancer du sein et maladies mammaires bénignes. L, Goldman, & AI, Schafer,(Éds), Cecil Medecine: Cancérologie Traduction française par P, L Masson (Éd), Issy-les-Moulineaux cedex, France: Elsevier Masson. 2013:259-72.
85. Espié M, Hamy A, Eskenazy S, Cuvier C, Giacchetti S. Épidémiologie du cancer du sein. *EMC-Gynécologie* 2012. 2012;7(4):1-17.

86. McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2006;15(6):1159-69.
87. Tardivon A. Densité mammaire et cancer du sein. 30^e Journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire Journées, La Baule, FRA, 2008-11-05: Prévention du cancer du sein (mythe ou réalité?)/Breast cancer prevention (Myth or reality?). 2008.
88. Harvey JA, Bovbjerg VE. Quantitative assessment of mammographic breast density: relationship with breast cancer risk. *Radiology*. 2004;230(1):29-41.
89. Green J, Cairns BJ, Casabonne D, Wright FL, Reeves G, Beral V, et al. Height and cancer incidence in the Million Women Study: prospective cohort, and meta-analysis of prospective studies of height and total cancer risk. *The lancet oncology*. 2011;12(8):785-94.
90. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *Jama*. 2006;296(2):193-201.
91. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *The lancet oncology*. 2001;2(3):133-40.
92. Wiseman M. The second World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research expert report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2008;67(3):253-6.
93. Bandera EV, Maskarinec G, Romieu I, John EM. Racial and ethnic disparities in the impact of obesity on breast cancer risk and survival: a global perspective. *Advances in Nutrition: An International Review Journal*. 2015;6(6):803-19.
94. Wenten M, Gilliland FD, Baumgartner K, Samet JM. Associations of weight, weight change, and body mass with breast cancer risk in Hispanic and non-Hispanic white women. *Annals of epidemiology*. 2002;12(6):435-44.
95. Friedenreich CM, Courneya KS, Bryant HE. Influence of physical activity in different age and life periods on the risk of breast cancer. *Epidemiology*. 2001;12(6):604-12.
96. Maître C, editor *Relations entre activité physique, équilibre pondéral et cancer du sein*. *Annales d'Endocrinologie*; 2013: Elsevier.
97. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun S-S, Van Den Brandt PA, Folsom AR, Goldbohm RA, et al. Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *Jama*. 1998;279(7):535-40.
98. Johnson KC, Hu J, Mao Y. Passive and active smoking and breast cancer risk in Canada, 1994–97. *Cancer Causes and Control*. 2000;11(3):211-21.
99. Pirie K, Beral V, Peto R, Roddam A, Reeves G, Green J, et al. Passive smoking and breast cancer in never smokers: prospective study and meta-analysis. *International Journal of Epidemiology*. 2008;37(5):1069-79.
100. Chlebowski RT. Nutrition and physical activity influence on breast cancer incidence and outcome. *The Breast*. 2013;22:S30-S7.
101. Thomson CA, Thompson PA. *Fruit and vegetable intake and breast cancer risk: a case for subtype-specific risk? : Oxford University Press US*; 2013.
102. Thomson CA. Diet and breast cancer: understanding risks and benefits. *Nutrition in Clinical Practice*. 2012;27(5):636-50.
103. Cancer CGoHFiB. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease. *The Lancet*. 2001;358(9291):1389-99.
104. Pharoah PD, Day NE, Duffy S, Easton DF, Ponder BA. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *International journal of cancer*. 1997;71(5):800-9.
105. Hedenfalk I, Duggan D, Chen Y, Radmacher M, Bittner M, Simon R, et al. Gene-expression profiles in hereditary breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(8):539-48.

106. Ford D, Easton D, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. *The American Journal of Human Genetics*. 1998;62(3):676-89.
107. Van't Veer LJ, Dai H, Van De Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *nature*. 2002;415(6871):530-6.
108. Nathanson KN, Wooster R, Weber BL. Breast cancer genetics: what we know and what we need. *Nature medicine*. 2001;7(5):552-6.
109. King M-C, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science*. 2003;302(5645):643-6.
110. Thorlacius S, Olafsdottir G, Tryggvadottir L, Neuhausen S, Jonasson JG, Tavtigian SV, et al. A single BRCA2 mutation in male and female breast cancer families from Iceland with varied cancer phenotypes. *Nature genetics*. 1996;13(1):117-9.
111. Lakhani SR, Reis-Filho JS, Fulford L, Penault-Llorca F, van der Vijver M, Parry S, et al. Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype. *Clinical Cancer Research*. 2005;11(14):5175-80.
112. Lakhani SR, Van De Vijver MJ, Jacquemier J, Anderson TJ, Osin PP, McGuffog L, et al. The pathology of familial breast cancer: predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and p53 in patients with mutations in BRCA1 and BRCA2. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(9):2310-8.
113. Beldjilali Y. Etude prospective comparant Gemcitabine-Doxorubicine versus cyclophosphamide-Doxorubicine dans le traitement du cancer du sein en première ligne métastatique [thèse de doctorat en sciences médicales]: Faculté de médecine ORAN; 2007
114. Academie internationale de pathologie. pathologie mammaire. bulletin de la division française. 2013;57:9-109.
115. Mathelin C, Gairard B, Brettes J, Renaud R. Examen clinique du cancer du sein. EMC gynécologie. 1997.
116. Bates B, Bickley LS. Guide de l'examen clinique-nouvelle édition 2014: Arnette-John Libbey Eurotext; 2014.
117. Saslow D, Hannan J, Osuch J, Alciati MH, Baines C, Barton M, et al. Clinical breast examination: practical recommendations for optimizing performance and reporting. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2004;54(6):327-44.
118. Société canadienne du cancer. mammographie [en ligne]. [26 mai 2016]. Available from: <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/tests-and-procedures/mammography/?region=qc>.
119. Steinberg JL, Trudeau ME, Ryder DE, Fishell E, Chapman J-AW, McCready DR, et al. Combined fine-needle aspiration, physical examination and mammography in the diagnosis of palpable breast masses: their relation to outcome for women with primary breast cancer. *Canadian journal of surgery*. 1996;39(4):302.
120. Bothorel S. Analyse d'image par arbre de décision flou: Application à la classification sémiologique des amas de microcalcifications en mammographie numérique: Paris 6; 1996.
121. Dilhuydy MH. Breast imaging reporting and data system (BI-RADS) or French "classification ACR": What tool for what use? A point of view. *European journal of radiology*. 2007;61(2):187-91.
122. Vanhoutte A, Fellah L, Galant C, d'Hoore W, Berlière M, Leconte I. Contribution of sonoelastography to the characterization of breast lesions. *Journal Belge de Radiologie*. 2008;91(5):187.
123. Heywang-Köbrunner S. Imagerie diagnostique du sein: (DEPRECIATED); 2000.
124. Haute autorité de santé. classification des anomalies mammographiques [en ligne]. 2010 [30mai2016]. Available from: file:///D:/biblio/Classification%20des%20anomalies%20mammographiques%20selon%20ACR.html.

125. Tardivon A, Vincent-Salomon A. Prise en charge des lésions malignes avant chirurgie : état de l'art de la collaboration radiologue pathologiste. *Imagerie de la Femme*. 2015;25(3):175-81.
126. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *European journal of cancer*. 2010;46(8):1296-316.
127. Palombini L, Fulciniti F, Vetrani A, de Rosa G, Benedetto GD, Zeppa P, et al. Fine-needle aspiration biopsies of breast masses. A critical analysis of 1956 cases in 8 years (1976–1984). *Cancer*. 1988;61(11):2273-7.
128. Lévy L, Reizine A, Suissa M, Teman G, Chiche J-F. Comment je fais une biopsie échoguidée du sein. *Imagerie de la femme*. 2005;15(4):206-18.
129. Benoit L, Lacombe E, Feutray S, Favoulet P, Boulleret C, Fraisse J, et al., editors. *Place de la microbiopsie dans la prise en charge des microcalcifications mammaires suspectes*. *Annales de chirurgie*; 2003: Elsevier.
130. Academie internationale de pathologie. *pathologie mammaire tumorale*. bulletin de la division française. 2000;32.
131. Heywang-Köbrunner S, Heinig A, Spielmann R, Kölbl H, Lampe D. *Microbiopsies du sein guidées en IRM*. 2001.
132. De Korvin B, Schmitz E, Bouriel C, Clouet M, Gastinne R, Marchetti C, et al. Mise en place de la prise en charge des macrobiopsies stéréotaxiques mammaires: évaluation sur 100 patientes. *Journal de Radiologie*. 2004;85(12):2013-8.
133. Tardivon A, El Khoury C, Meunier M, Thibault F. *Imagerie interventionnelle en pathologie mammaire*. EMC-Radiologie. 2004;1(1):50-67.
134. Michy T, Le Bouëdec G, Mishellany F, Penault-Llorca F, Dauplat J. Existe-t-il encore une place pour l'examen extemporané dans le cancer du sein? *Gynécologie obstétrique & fertilité*. 2006;34(2):115-9.
135. Page DL. Breast cancer pathology reporting practice and guidelines. *Journal of the American College of Surgeons*. 2003;196(1):89-90.
136. Penault-Llorca F. *Prise en charge du cancer du sein: place du pathologiste*. *Le cancer du sein*. 2007:55-72.
137. Camilo A, thomas P. *Mémento de pathologie*. 4ème édition ed2014.
138. Centre NNBC. *The pathology reporting of breast cancer : a guide for pathologists, surgeons, radiologists and oncologists*. Surry Hills, N.S.W.: National Breast Cancer Centre; 2008.
139. Houvenaeghel G, Cohen M, Ewald EC, Bannier M, Buttarelli M, Lambaudie E. Indication du curage axillaire en cas de ganglion sentinelle envahi—essais cliniques. *Oncologie*. 2013;15(6):311-6.
140. Alran S, Salmon R-J. Ganglion sentinelle. *Cancer du sein*. 2007:137-42.
141. Hindié E, Groheux D, Espie M, Bourstyn E, Toubert M, Sarandi F, et al. La technique du ganglion sentinelle dans le cancer du sein: quelques considérations récentes. *Bulletin du cancer*. 2009;96(6):713-25.
142. Benoit L, Favoulet P, Collin F, Arnould L, Fraisse J, Cuisenier J, editors. *Prélèvements anatomopathologiques en cancérologie: règles de bonnes pratiques au bloc opératoire*. *Annales de chirurgie*; 2003: Elsevier.
143. De roquancourt A, Zafrani B, Bourstyn E, Espie M, Brocheriou C. Etude macroscopique des pièces d'exérèse mammaire. *Archives d'anatomie et de cytologie pathologiques*. 1994;42(5):206-10.
144. Chérel P, Guinebretière J-M. *Gestion des pièces opératoires après exérèse de lésion mammaire*. *Imagerie de la Femme*. 2015;25(4):246-51.
145. Westra WH. *Surgical pathology dissection : an illustrated guide*. New York: Springer; 2003.

146. Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs: Iarc; 2003.
147. Foote Jr FW, Stewart FW. Lobular carcinoma in situ: a rare form of mammary cancer. *The American journal of pathology*. 1941;17(4):491.
148. G MG, A VS, L A. EPU Pathologie mammaire. In: AIP, editor. 2012.
149. Chahbouni S. classification moléculaire du cancer du sein [doctorat en sciences médicales]: faculté de médecine et de pharmacie Fes; 2009.
150. Brouland J. Histologie des lésions du sein: Rôle du pathologiste [En ligne]. 2013 [25 mai 2016]. Available from: www.miniseminaires.com/wp-content/uploads/2013/05/RolePathol.pdf.
151. Lakhani SR. WHO Classification of Tumours of the Breast: International Agency for Research on Cancer; 2012.
152. Li CI, Anderson BO, Porter P, Holt SK, Daling JR, Moe RE. Changing incidence rate of invasive lobular breast carcinoma among older women. *Cancer*. 2000;88(11):2561-9.
153. Fechner RE. Histologic variants of infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Human pathology*. 1975;6(3):373-8.
154. Shousha S, Backhous CM, Alaghand-Zadeh J, Burn I. Alveolar variant of invasive lobular carcinoma of the breast: a tumor rich in estrogen receptors. *American journal of clinical pathology*. 1986;85(1):1-5.
155. Fisher ER, Gregorio RM, Redmond C, Fisher B. Tubulolobular invasive breast cancer: a variant of lobular invasive cancer. *Human pathology*. 1977;8(6):679-83.
156. Merino MJ, Livolsi VA. Signet ring carcinoma of the female breast: a clinicopathologic analysis of 24 cases. *Cancer*. 1981;48(8):1830-7.
157. Middleton L, Palacios D, Bryant B, Krebs P, Otis C, Merino M. Pleomorphic lobular carcinoma: morphology, immunohistochemistry, and molecular analysis. *The American journal of surgical pathology*. 2000;24(12):1650-6.
158. Boulos F, Fedda F. Clinical and biological significance of E-cadherin protein expression in invasive lobular carcinoma of the breast. *The American journal of surgical pathology*. 2011;35(1):154-5.
159. Rakha EA, Patel A, Powe DG, Benhasouna A, Green AR, Lambros MB, et al. Clinical and biological significance of E-cadherin protein expression in invasive lobular carcinoma of the breast. *The American journal of surgical pathology*. 2010;34(10):1472-9.
160. Goldstein NS, Kestin LL, Vicini FA. Refined morphologic criteria for tubular carcinoma to retain its favorable outcome status in contemporary breast carcinoma patients. *American journal of clinical pathology*. 2004;122(5):728-39.
161. Lacroix-Triki M, Suarez PH, MacKay A, Lambros MB, Natrajan R, Savage K, et al. Mucinous carcinoma of the breast is genomically distinct from invasive ductal carcinomas of no special type. *The Journal of pathology*. 2010;222(3):282-98.
162. Fentiman I, Millis R, Smith P, Ellul J, Lampejo O. Mucoïd breast carcinomas: histology and prognosis. *British journal of cancer*. 1997;75(7):1061-5.
163. Defaud-Hénon F, Tunon-de-Lara C, Fournier M, Marty M, Velasco V, de Mascarel I, et al., editors. Le carcinome adénoïde kystique du sein: étude clinique, histologique, immunohistochimique et revue de la littérature. *Annales de pathologie*; 2010: Elsevier.
164. Rabban JT, Swain RS, Zaloudek CJ, Chase DR, Chen YY. Immunophenotypic overlap between adenoid cystic carcinoma and collagenous spherulosis of the breast: potential diagnostic pitfalls using myoepithelial markers. *Modern pathology*. 2006;19(10):1351-7.
165. Kallel R, Zouari IB, Gouiaa N, Charfi S, Daoud E, Ayadi L, et al. Carcinome adénoïde kystique du sein. *Cancer/Radiothérapie*. 2009;13(4):323-8.
166. Reinfuss M, Stelmach A, Mitus J, Rys J, Duda K. Typical medullary carcinoma of the breast: a clinical and pathological analysis of 52 cases. *Journal of surgical oncology*. 1995;60(2):89-94.

167. Ridolfi RL, Rosen PP, Port A, Kinne D, Miké V. Medullary carcinoma of the breast. A clinicopathologic study with 10 year follow-up. *Cancer*. 1977;40(4):1365-85.
168. Bertucci F, Finetti P, Cervera N, Charafe-Jauffret E, Mamessier E, Adélaïde J, et al. Gene expression profiling shows medullary breast cancer is a subgroup of basal breast cancers. *Cancer Research*. 2006;66(9):4636-44.
169. Vincent-Salomon A, Gruel N, Lucchesi C, MacGrogan G, Dendale R, Sigal-Zafrani B, et al. Identification of typical medullary breast carcinoma as a genomic sub-group of basal-like carcinomas, a heterogeneous new molecular entity. *Breast Cancer Research*. 2007;9(2):R24.
170. Eisinger F, Jacquemier J, Charpin C, Stoppa-Lyonnet D, Bressac-de Paillerets B, Peyrat J-P, et al. Mutations at BRCA1: the medullary breast carcinoma revisited. *Cancer research*. 1998;58(8):1588-92.
171. Nassar H. Carcinomas with micropapillary morphology: clinical significance and current concepts. *Advances in anatomic pathology*. 2004;11(6):297-303.
172. Marchio C, Irvani M, Natrajan R, Lambros M, Savage K, Tamber N, et al. Genomic and immunophenotypical characterization of pure micropapillary carcinomas of the breast. *The Journal of pathology*. 2008;215(4):398-410.
173. Ferguson TB, McCarty KS, Filston HC. Juvenile secretory carcinoma and juvenile papillomatosis: diagnosis and treatment. *Journal of pediatric surgery*. 1987;22(7):637-9.
174. Chateil J, Arboucalot F, Pietrera P, Boisserie-Lacroix M. Le sein avant l'âge adulte.
175. Karl SR, Ballantine TV, Zaino R. Juvenile secretory carcinoma of the breast. *Journal of pediatric surgery*. 1985;20(4):368-71.
176. Laé M, Fréneaux P, Sastre-Garau X, Chouchane O, Sigal-Zafrani B, Vincent-Salomon A. Secretory breast carcinomas with ETV6-NTRK3 fusion gene belong to the basal-like carcinoma spectrum. *Modern Pathology*. 2009;22(2):291-8.
177. Gatalica Z. Immunohistochemical analysis of apocrine breast lesions: consistent over-expression of androgen receptor accompanied by the loss of estrogen and progesterone receptors in apocrine metaplasia and apocrine carcinoma in situ. *Pathology-Research and Practice*. 1997;193(11-12):753-8.
178. Tavassoli FA, Purcell CA, Bratthauer GL, Man Yg. Androgen Receptor Expression Along with Loss of bcl-2, ER, and PR Expression in Benign and Malignant Apocrine Lesions of the Breast: Implications for Therapy. *The Breast Journal*. 1996;2(4):261-9.
179. Gauchotte G, Gauchotte É, Bressenot A, Verhaeghe J-L, Guillemin F, Leroux A, et al., editors. *Les carcinomes métaplasiques du sein: une étude morphologique et immunohistochimique*. *Annales de pathologie*; 2011: Elsevier.
180. Tarpin C, Viens P. Cancer du sein inflammatoire. *Cancer du sein*. 2007:393-412.
181. Barker JL, Nelson III AJ, Montague ED. Inflammatory carcinoma of the breast. *Radiology*. 1976;121(1):173-6.
182. Taylor GW, Meltzer A. "Inflammatory carcinoma" of the breast. *The American Journal of Cancer*. 1938;33(1):33-49.
183. Dawood S, Merajver S, Viens P, Vermeulen P, Swain S, Buchholz T, et al. International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. *Annals of Oncology*. 2010;22(3):515-23.
184. Lucas FV, Perez-Mesa C. Inflammatory carcinoma of the breast. *Cancer*. 1978;41(4):1595-605.
185. Van Golen KL, Wu Z-F, Qiao XT, Bao LW, Merajver SD. RhoC GTPase, a novel transforming oncogene for human mammary epithelial cells that partially recapitulates the inflammatory breast cancer phenotype. *Cancer research*. 2000;60(20):5832-8.
186. Kleer CG, Griffith KA, Sabel MS, Gallagher G, van Golen KL, Wu Z-F, et al. RhoC-GTPase is a novel tissue biomarker associated with biologically aggressive carcinomas of the breast. *Breast cancer research and treatment*. 2005;93(2):101-10.

187. Mnif L, Makni S, Ayadi L, Khabir A, Sellami A, Gouiaa N, et al., editors. Les carcinomes mammaires à différenciation neuroendocrine. *Annales de pathologie*; 2004: Elsevier.
188. Boufettal H, Noun M, Mahdaoui S, Hermas S, Samouh N. Une tumeur du sein inhabituelle: le carcinome endocrine mammaire primitif. *Imagerie de la Femme*. 2011;21(1):35-8.
189. El Fatemi H, Hammas N, Moumna K, Bedahou M, Mellas N, Mesbahi O. Carcinome neuroendocrine du sein: à propos d'un cas et revue de la littérature. *The Pan African Medical Journal*. 2012;13.
190. Abdallah MB, Achour N, Hsairi M. Pronostic du cancer du sein à l'Institut de Carcinologie Salah Azaiez de Tunis. *East Mediterr Health J*. 2007;13(2):309.
191. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Annals of surgical oncology*. 2010;17(6):1471-4.
192. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours: John Wiley & Sons; 2011.
193. Molinié F, Billon-Delacour S, Allieux C, Blais S, Bercelli P, Lombrail P. Incidence et facteurs pronostiques des cancers du sein découverts au cours et en dehors du programme de dépistage organisé en Loire-Atlantique (1991–2002). *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique*. 2008;56(1):41-9.
194. Kelsey JL, Bernstein L. Epidemiology and prevention of breast cancer. *Annual review of public health*. 1996;17(1):47-67.
195. Rouzier R, Mir O, Uzan C, Delaloge S, Barranger E, Descamps P. Prise en charge des cancers du sein en cours de grossesse. Recommandations publiées le 16 décembre 2008 [online]. Société française d'oncologie gynécologique, Société française de chirurgie pelvienne, Collège national des gynécologues et obstétriciens français, eds. 2008.
196. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *Journal of clinical oncology*. 2002;20(17):3628-36.
197. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM, et al. Prognostic factors in breast cancer: College of American Pathologists consensus statement 1999. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2000;124(7):966-78.
198. Galant C, Berlière M, Leconte I, Marbaix E. Nouveautés dans les facteurs histopronostiques des cancers du sein. *Imagerie de la Femme*. 2010;20(1):9-17.
199. Société canadienne du cancer. Pronostic et survie pour le cancer du sein [en ligne]. [12 mai 2016]. Available from:<http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/breast/prognosis-and-survival/?region=qc#ixzz48qDT8Mq0>.
200. Hammond MEH, Fitzgibbons PL, Compton CC, Grignon DJ, Page DL, Fielding LP, et al. College of American Pathologists Conference XXXV: solid tumor prognostic factors— which, how and so what? Summary document and recommendations for implementation. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2000;124(7):958-65.
201. Ellis I, Galea M, Broughton N, Locker A, Blamey R, Elston C. Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1992;20(6):479-89.
202. Dabakuyo T, Bonnetain F, Roignot P, Poillot M-L, Chaplain G, Altwegg T, et al. Population-based study of breast cancer survival in Cote d'Or (France): prognostic factors and relative survival. *Annals of Oncology*. 2007;19(2):276-83.
203. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991;19(5):403-10.

204. Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, Dabbs DJ, Decker T, Eusebi V, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Research*. 2010;12(4):207.
205. Meyer JS, Alvarez C, Milikowski C, Olson N, Russo I, Russo J, et al. Breast carcinoma malignancy grading by Bloom–Richardson system vs proliferation index: reproducibility of grade and advantages of proliferation index. *Modern pathology*. 2005;18(8):1067-78.
206. Le Doussal V, Tubiana-Hulin M, Friedman S, Hacene K, Spyrtos F, Brunet M. Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarff-Bloom-Richardson (SBR). An improved score modification based on a multivariate analysis of 1262 invasive ductal breast carcinomas. *Cancer*. 1989;64(9):1914-21.
207. De Mascarel I, Bonichon F, Durand M, Mauriac L, MacGrogan G, Soubeyran I, et al. Obvious peritumoral emboli: an elusive prognostic factor reappraised. Multivariate analysis of 1320 node-negative breast cancers. *European journal of cancer*. 1998;34(1):58-65.
208. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn H-J, et al. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Annals of oncology*. 2011;22(8):1736-47.
209. GENTA F, DESANCTIS C, GHIRINGHELLO B, BOTTA G, SISMONDI P. Peritumoral blood and lymphatic vessel invasion as a prognostic indicator in stage-I breast-carcinoma. *International Journal of oncology*. 1994;4(1):163-7.
210. Jacquemier J, Kurtz J, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Spitalier J. An assessment of extensive intraductal component as a risk factor for local recurrence after breast-conserving therapy. *British journal of cancer*. 1990;61(6):873-6.
211. Fourquet A, Cutuli B. CARCINOME CANALAIRE IN SITU (I).
212. Hermanek P, Gospodarowicz MK, Henson DE, Hutter RV, Sobin LH. Prognostic factors in cancer: Springer Science & Business Media; 2012.
213. Da Silva L, Clarke C, Lakhani SR. Demystifying basal-like breast carcinomas. *Journal of clinical pathology*. 2007;60(12):1328-32.
214. Van De Vijver MJ, He YD, Van't Veer LJ, Dai H, Hart AA, Voskuil DW, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(25):1999-2009.
215. Balaton A, Le Doussal V, Arnould L, Barlier C, Bellocq J, Ettore F, et al. Recommandations pour l'évaluation immunohistochimique des récepteurs hormonaux sur coupes en paraffine dans les carcinomes mammaires Mise à jour 1999. 1996.
216. Bellocq J-P, Arnould L, Chenard M-P, Chetritt J, Petit T, Egele C, et al. HERFrance, observatoire national des pathologistes sur HER2, RO-RP et Ki-67 dans le cancer du sein—Bilan à un an sur 14 000 entrées. Acquis et limites en sénologie/Assets and limits in breast diseases: Springer; 2013. p. 497-9.
217. Allred D, Harvey JM, Berardo M, Clark GM. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 1998;11(2):155-68.
218. Dontu G, El-Ashry D, Wicha MS. Breast cancer, stem/progenitor cells and the estrogen receptor. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2004;15(5):193-7.
219. Yue W, Yager JD, Wang J-P, Jupe ER, Santen RJ. Estrogen receptor-dependent and independent mechanisms of breast cancer carcinogenesis. *Steroids*. 2013;78(2):161-70.
220. Allred DC. Issues and updates: evaluating estrogen receptor- α , progesterone receptor, and HER2 in breast cancer. *Modern Pathology*. 2010;23:S52-S9.
221. Clarke RB, Anderson E, Howell A. Steroid receptors in human breast cancer. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2004;15(7):316-23.
222. Deroo BJ, Korach KS. Estrogen receptors and human disease. *The Journal of clinical investigation*. 2006;116(3):561.

223. Murphy LC, Simon SL, Parkes A, Leygue E, Dotzlaw H, Snell L, et al. Altered expression of estrogen receptor coregulators during human breast tumorigenesis. *Cancer research*. 2000;60(22):6266-71.
224. Clarke RB. Steroid receptors and proliferation in the human breast. *Steroids*. 2003;68(10):789-94.
225. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2010;134(7):e48-e72.
226. Anderson E. Progesterone receptors-animal models and cell signaling in breast cancer: The role of oestrogen and progesterone receptors in human mammary development and tumorigenesis. *Breast Cancer Research*. 2002;4(5):197.
227. Jacobsen BM, Richer JK, Sartorius CA, Horwitz KB. Expression profiling of human breast cancers and gene regulation by progesterone receptors. *Journal of mammary gland biology and neoplasia*. 2003;8(3):257-68.
228. Sauter G, Lee J, Bartlett JM, Slamon DJ, Press MF. Guidelines for human epidermal growth factor receptor 2 testing: biologic and methodologic considerations. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(8):1323-33.
229. Penault-Llorca F, Vincent-Salomon A, Bellocq JP, Matthieu MC, Grogan GM, Treilleux I, et al. [Update of the GEFPICS' recommendations for HER2 status determination in breast cancers in France]. *Annales de pathologie*. 2010;30(5):357-73.
230. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *science*. 1987;235(4785):177-82.
231. Klein B. Targeted therapy for HER2 positive breast cancer [En ligne]. Hasharon Hospital [26 juin 2016]. Available from: <http://slideplayer.com/slide/7095358/>.
232. Penault-Llorca F. Détection de la surexpression de erb-B2 par immunohistochimie: pourquoi, quand, comment?
233. Pritchard KI, Shepherd LE, O'malley FP, Andrulis IL, Tu D, Bramwell VH, et al. HER2 and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(20):2103-11.
234. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(16):1659-72.
235. Dhesy-Thind B, Pritchard KI, Messersmith H, O'Malley F, Elavathil L, Trudeau M. HER2/neu in systemic therapy for women with breast cancer: a systematic review. *Breast cancer research and treatment*. 2008;109(2):209-29.
236. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, Di Cosimo S, De Azambuja E, Aura C, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet*. 2012;379(9816):633-40.
237. Cancer biology. Monoclonal antibodies + kinase inhibitors are better than antibodies alone in breast cancer and B-cell lymphoma [En ligne]. College of Arts and Sciences [30 juin 2016]. Available from: <http://blogs.shu.edu/cancer/2014/07/23/monoclonal-antibodies-kinase-inhibitors-are-better-than-antibodies-alone-in-breast-cancer-and-b-cell-lymphoma/>.
238. Gown AM. Current issues in ER and HER2 testing by IHC in breast cancer. *Modern Pathology*. 2008;21:S8-S15.
239. Wolff AC, Hammond MEH, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Journal of clinical oncology*. 2006;25(1):118-45.

240. Pauletti G, Godolphin W, Press MF, Slamon DJ. Detection and quantitation of HER-2/neu gene amplification in human breast cancer archival material using fluorescence in situ hybridization. *Oncogene*. 1996;13(1):63-72.
241. Pauletti G, Dandekar S, Rong H, Ramos L, Peng H, Seshadri R, et al. Assessment of methods for tissue-based detection of the HER-2/neu alteration in human breast cancer: a direct comparison of fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18(21):3651-64.
242. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *Journal of clinical oncology*. 2013;31(31):3997-4013.
243. Vincent-Salomon A, MacGrogan G, Couturier J, Arnould L, Denoux Y, Fiche M, et al. Calibration of immunohistochemistry for assessment of HER2 in breast cancer: results of the French multicentre GEFPICS study. *Histopathology*. 2003;42(4):337-47.
244. Spirig C, Thürlimann B, Huober J, editors. *Traitements ciblés dans le cancer du sein*. Forum Med Suisse; 2008.
245. Jacobs TW, Gown AM, Yaziji H, Barnes MJ, Schnitt SJ. Specificity of HercepTest in determining HER-2/neu status of breast cancers using the United States Food and Drug Administration–approved scoring system. *Journal of Clinical Oncology*. 1999;17(7):1983-.
246. Ridolfi RL, Jamehdor MR, Arber JM. HER-2/neu testing in breast carcinoma: a combined immunohistochemical and fluorescence in situ hybridization approach. *Modern Pathology*. 2000;13(8):866-73.
247. Arnould L, Denoux Y, MacGrogan G, Penault-Llorca F, Fiche M, Treilleux I, et al. Agreement between chromogenic in situ hybridisation (CISH) and FISH in the determination of HER2 status in breast cancer. *British Journal of Cancer*. 2003;88(10):1587-91.
248. Hicks DG, Tubbs RR. Assessment of the HER2 status in breast cancer by fluorescence in situ hybridization: a technical review with interpretive guidelines. *Human pathology*. 2005;36(3):250-61.
249. Penault-Llorca F, Cayre A. Actualité des tests HER2 dans le cancer du sein. *Bulletin du cancer*. 2004;91(4):211-5.
250. Wolff AC, Hammond MEH, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2007;131(1):18-43.
251. Papouchado BG, Myles J, Lloyd RV, Stoler M, Oliveira AM, Downs-Kelly E, et al. Silver in situ hybridization (SISH) for determination of HER2 gene status in breast carcinoma: comparison with FISH and assessment of interobserver reproducibility. *The American journal of surgical pathology*. 2010;34(6):767-76.
252. Dietel M, Ellis I, Höfler H, Kreipe H, Moch H, Dankof A, et al. Comparison of automated silver enhanced in situ hybridisation (SISH) and fluorescence ISH (FISH) for the validation of HER2 gene status in breast carcinoma according to the guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the College of American Pathologists. *Virchows Archiv*. 2007;451(1):19-25.
253. Francis GD, Jones MA, Beadle GF, Stein SR. Bright-field in situ hybridization for HER2 gene amplification in breast cancer using tissue microarrays: correlation between chromogenic (CISH) and automated silver-enhanced (SISH) methods with patient outcome. *Diagnostic Molecular Pathology*. 2009;18(2):88-95.
254. Gerdes J, Lemke H, Baisch H, Wacker H-H, Schwab U, Stein H. Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. *The Journal of Immunology*. 1984;133(4):1710-5.

255. Brown D, Gatter K. Monoclonal antibody Ki-67: its use in histopathology. *Histopathology*. 1990;17(6):489-503.
256. Cuylen S, Blaukopf C, Politi AZ, Müller-Reichert T, Neumann B, Poser I, et al. Ki-67 acts as a biological surfactant to disperse mitotic chromosomes. *Nature*. 2016;535(7611):308-12.
257. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *Journal of the National Cancer Institute*. 2011;103(22):1656-64.
258. Urruticoechea A, Smith IE, Dowsett M. Proliferation marker Ki-67 in early breast cancer. *Journal of clinical oncology*. 2005;23(28):7212-20.
259. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *The lancet oncology*. 2010;11(2):174-83.
260. Luporsi E, André F, Spyrtos F, Martin P-M, Jacquemier J, Penault-Llorca F, et al. Ki-67: level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review. *Breast cancer research and treatment*. 2012;132(3):895-915.
261. Trihia H, Murray S, Price K, Gelber RD, Golouh R, Goldhirsch A, et al. Ki-67 expression in breast carcinoma. *Cancer*. 2003;97(5):1321-31.
262. De Azambuja E, Cardoso F, de Castro G, Colozza M, Mano MS, Durbecq V, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12 155 patients. *British journal of cancer*. 2007;96(10):1504-13.
263. Viale G, Group tIBCS, Regan MM, Group tIBCS, Mastropasqua MG, Group tIBCS, et al. Predictive value of tumor Ki-67 expression in two randomized trials of adjuvant chemoendocrine therapy for node-negative breast cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2008;100(3):207-12.
264. Gerdes J, editor *Ki-67 and other proliferation markers useful for immunohistological diagnostic and prognostic evaluations in human malignancies*. *Seminars in cancer biology*; 1990.
265. Penault-Llorca F, André F, Sagan C, Lacroix-Triki M, Denoux Y, Verrielle V, et al. Ki67 expression and docetaxel efficacy in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Journal of clinical oncology*. 2009;27(17):2809-15.
266. Spielmann M, Khalil A, André F. Cinétique de prolifération tumorale et efficacité de la chimiothérapie adjuvante. Étude de l'activité mitotique. *Cancer du sein*. 2006:455-63.
267. Levine AJ, Momand J, Finlay CA. The p53 tumour suppressor gene. *Nature*. 1991;351(6326):453-6.
268. Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris CC. p53 mutations in human cancers. *Science*. 1991;253(5015):49-53.
269. Lane D, Benchimol S. p53: oncogene or anti-oncogene. *Genes Dev*. 1990;4(1):1-8.
270. Massard C, Vignot S, Soria J-C. *Le dictionnaire des mécanismes cellulaires en cancérologie*. Paris: Phase 5; 2006.
271. Lowe SW, Ruley HE, Jacks T, Housman DE. p53-dependent apoptosis modulates the cytotoxicity of anticancer agents. *Cell*. 1993;74(6):957-67.
272. Portefaix M, Teulon I, Nicolas M, Del Rio M. Protéine p53. *Immuno-analyse & biologie spécialisée*. 1997;12(2):70-3.
273. Abdel-Fatah TM, Powe DG, Agboola J, Adamowicz-Brice M, Blamey RW, Lopez-Garcia MA, et al. The biological, clinical and prognostic implications of p53 transcriptional pathways in breast cancers. *The Journal of pathology*. 2010;220(4):419-34.
274. [Enligne].[01juillet2016].Availablefrom:
http://www.nature.com/nrc/journal/v3/n2/fig_tab/nrc991_F1.html.

275. Kennedy S, O'Driscoll L, Purcell R, Fitz-Simons N, McDermott E, Hill A, et al. Prognostic importance of survivin in breast cancer. *British journal of cancer*. 2003;88(7):1077-83.
276. Buckley MF, Sweeney K, Hamilton J, Sini R, Manning D, Nicholson R, et al. Expression and amplification of cyclin genes in human breast cancer. *Oncogene*. 1993;8(8):2127-33.
277. Sutherland RL, Musgrove EA. Cyclins and breast cancer. *Journal of mammary gland biology and neoplasia*. 2004;9(1):95-104.
278. Doisneau-Sixou S, Sergio C, Carroll J, Hui R, Musgrove E, Sutherland R. Estrogen and antiestrogen regulation of cell cycle progression in breast cancer cells. *Endocrine-related cancer*. 2003;10(2):179-86.
279. McIntosh G, Anderson J, Milton I, Steward M, Parr A, Thomas M, et al. Determination of the prognostic value of cyclin D1 overexpression in breast cancer. *Oncogene*. 1995;11(5):885-91.
280. Wang C, Fan S, Li Z, Fu M, Rao M, Ma Y, et al. Cyclin D1 antagonizes BRCA1 repression of estrogen receptor α activity. *Cancer research*. 2005;65(15):6557-67.
281. Callagy GM, Webber MJ, Pharoah PD, Caldas C. Meta-analysis confirms BCL2 is an independent prognostic marker in breast cancer. *BMC cancer*. 2008;8(1):153.
282. Callagy GM, Pharoah PD, Pinder SE, Hsu FD, Nielsen TO, Ragaz J, et al. Bcl-2 is a prognostic marker in breast cancer independently of the Nottingham Prognostic Index. *Clinical Cancer Research*. 2006;12(8):2468-75.
283. Zemmouri Y, De Croze D, Salomon AV, Rouzier R, Bonneau C. Caractérisation moléculaire des cancers du sein en pratique clinique. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2016;44(5):285-92.
284. Hagemann IS. Molecular testing in breast cancer: a guide to current practices. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2016;140(8):815-24.
285. Luporsi E, Bellocq J, Barrière J, Bonastre J, Chetritt J, Le Corroller A, et al. uPA/PAI-1, Oncotype DX™, MammaPrint® Valeurs pronostique et prédictive pour une utilité clinique dans la prise en charge du cancer du sein. *Oncologie*. 2014;16(4):196-206.
286. Jain S, Gradishar WJ. The application of Oncotype DX in early-stage lymph-node-positive disease. *Current oncology reports*. 2014;16(1):360.
287. Stemmer SM, Klang SH, Ben-Baruch N, Geffen DB, Steiner M, Soussan-Gutman L, et al. The impact of the 21-gene Recurrence Score assay on clinical decision-making in node-positive (up to 3 positive nodes) estrogen receptor-positive breast cancer patients. *Breast cancer research and treatment*. 2013;140(1):83-92.
288. Carlson JJ, Roth JA. The impact of the Oncotype Dx breast cancer assay in clinical practice: a systematic review and meta-analysis. *Breast cancer research and treatment*. 2013;141(1):13-22.
289. Carlson RW, Allred DC, Anderson BO, Burstein HJ, Carter WB, Edge SB, et al. Breast cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2009;7(2):122-92.
290. Bastien RR, Rodríguez-Lescure Á, Ebbert MT, Prat A, Munárriz B, Rowe L, et al. PAM50 breast cancer subtyping by RT-qPCR and concordance with standard clinical molecular markers. *BMC medical genomics*. 2012;5(1):44.
291. Debled M, Chakiba C, MacGrogan G. Utiliser une signature moléculaire pour la prise en charge d'une patiente atteinte d'un cancer du sein: la quête du Graal... *Bulletin du Cancer*. 2015;102(6):S106-S10.
292. Tian S, Roepman P, Van't Veer LJ, Bernards R, De Snoo F, Glas AM. Biological functions of the genes in the mammaPrint breast cancer profile reflect the hallmarks of cancer. *Biomarker insights*. 2010;5:129.

293. Mittempergher L, De Ronde JJ, Nieuwland M, Kerkhoven RM, Simon I, Emiel JT, et al. Gene expression profiles from formalin fixed paraffin embedded breast cancer tissue are largely comparable to fresh frozen matched tissue. *PloS one*. 2011;6(2):e17163.
294. André F, Delaloue S, Guinebretière J-M, Petit T, Pierga J-Y, Zarca D, et al. Prolifération des cancers du sein et biomarqueurs décisionnels en pratique RPC (RPC 2013). *Oncologie*. 2013;15(12):594-604.
295. Buyse M, Loi S, Van't Veer L, Viale G, Delorenzi M, Glas AM, et al. Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006;98(17):1183-92.
296. Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Thompson A, Zackrisson S, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2013;24(suppl_6):vi7-vi23.
297. Stefanou D, Batistatou A, Nonni A, Arkoumani E, Agnantis N. p63 expression in benign and malignant breast lesions. *Histology and histopathology*. 2004;19(2):465-72.
298. Barbareschi M, Pecciarini L, Cangi MG, Macrì E, Rizzo A, Viale G, et al. p63, a p53 homologue, is a selective nuclear marker of myoepithelial cells of the human breast. *The American journal of surgical pathology*. 2001;25(8):1054-60.
299. Werling RW, Hwang H, Yaziji H, Gown AM. Immunohistochemical distinction of invasive from noninvasive breast lesions: a comparative study of p63 versus calponin and smooth muscle myosin heavy chain. *The American journal of surgical pathology*. 2003;27(1):82-90.
300. de Moraes Schenka NG, Schenka A, de Souza Queiroz L, de Almeida Matsura M, Alvarenga M. p63 and CD10: reliable markers in discriminating benign sclerosing lesions from tubular carcinoma of the breast? *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*. 2006;14(1):71-7.
301. Da Silva L, Parry S, Reid L, Keith P, Waddell N, Kossai M, et al. Aberrant expression of E-cadherin in lobular carcinomas of the breast. *The American journal of surgical pathology*. 2008;32(5):773-83.
302. Davis WG, Hennessy B, Babiera G, Hunt K, Valero V, Buchholz TA, et al. Metaplastic sarcomatoid carcinoma of the breast with absent or minimal overt invasive carcinomatous component: a misnomer. *The American journal of surgical pathology*. 2005;29(11):1456-63.
303. Wargotz ES, Does PH, Norris HJ. Metaplastic carcinomas of the breast. II. Spindle cell carcinoma. *Human pathology*. 1989;20(8):732-40.
304. Moriya T, Kozuka Y, Kanomata N, Tse GM, Tan P-H. The role of immunohistochemistry in the differential diagnosis of breast lesions. *Pathology*. 2009;41(1):68-76.
305. Gomez-Fernandez C, Daneshbod Y, Nassiri M, Milikowski C, Alvarez C, Nadji M. Immunohistochemically determined estrogen receptor phenotype remains stable in recurrent and metastatic breast cancer. *American journal of clinical pathology*. 2008;130(6):879-82.
306. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001;98(19):10869-74.
307. Pusztai L, Mazouni C, Anderson K, Wu Y, Symmans WF. Molecular classification of breast cancer: limitations and potential. *The Oncologist*. 2006;11(8):868-77.
308. Alizadeh AA, Ross DT, Perou CM, Van De Rijn M. Towards a novel classification of human malignancies based on gene expression patterns. *The Journal of pathology*. 2001;195(1):41-52.
309. Sørlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron J, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003;100(14):8418-23.

310. Charafe-Jauffret E, Ginestier C, Monville F, Finetti P, Adelaide J, Cervera N, et al. Gene expression profiling of breast cell lines identifies potential new basal markers. *Oncogene*. 2006;25(15):2273-84.
311. Charafe-Jauffret E, Ginestier C, Monville F, Fekairi S, Jacquemier J, Birnbaum D, et al. How to best classify breast cancer: conventional and novel classifications. *International journal of oncology*. 2005;27(5):1307-13.
312. Rakha EA, Reis-Filho JS, Ellis IO. Basal-like breast cancer: a critical review. *Journal of clinical oncology*. 2008;26(15):2568-81.
313. Franchet C, Duprez-Paumier R, Lacroix-Triki M. Cancer du sein luminal et apport des classifications intrinsèques moléculaires: comment identifier les tumeurs lumineuses A et B en 2015? *Bulletin du Cancer*. 2015;102(6):S34-S46.
314. Belkacémi Y, Penault-Llorca F, Gligorov J, Azria D. Intérêt des classifications moléculaires pour prédire la rechute locale et la diffusion métastatique des cancers du sein. *Cancer/Radiothérapie*. 2008;12(6):577-83.
315. Bombonati A, Sgroi DC. The molecular pathology of breast cancer progression. *The Journal of pathology*. 2011;223(2):308-18.
316. Abdel-Fatah TM, Powe DG, Hodi Z, Reis-Filho JS, Lee AH, Ellis IO. Morphologic and molecular evolutionary pathways of low nuclear grade invasive breast cancers and their putative precursor lesions: further evidence to support the concept of low nuclear grade breast neoplasia family. *The American journal of surgical pathology*. 2008;32(4):513-23.
317. Prat A, Cheang MCU, Martín M, Parker JS, Carrasco E, Caballero R, et al. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer. *Journal of clinical oncology*. 2012;31(2):203-9.
318. Fridlyand J, Snijders AM, Ylstra B, Li H, Olshen A, Segraves R, et al. Breast tumor copy number aberration phenotypes and genomic instability. *BMC cancer*. 2006;6(1):96.
319. Wennmalm K, Calza S, Ploner A, Hall P, Bjöhle J, Klaar S, et al. Gene expression in 16q is associated with survival and differs between Sørli breast cancer subtypes. *Genes, Chromosomes and Cancer*. 2007;46(1):87-97.
320. Hu Z, Fan C, Oh DS, Marron J, He X, Qaqish BF, et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC genomics*. 2006;7(1):96.
321. Asselin-Labat M-L, Sutherland KD, Barker H, Thomas R, Shackleton M, Forrest NC, et al. Gata-3 is an essential regulator of mammary-gland morphogenesis and luminal-cell differentiation. *Nature cell biology*. 2007;9(2):201-10.
322. Kouros-Mehr H, Bechis SK, Slorach EM, Littlepage LE, Egeblad M, Ewald AJ, et al. GATA-3 links tumor differentiation and dissemination in a luminal breast cancer model. *Cancer cell*. 2008;13(2):141-52.
323. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2009;101(10):736-50.
324. Reyat F, Bollet M-A, Roubaud G, Vincent-Salomon A, Salmon R-J. Les sous-types moléculaires du cancer du sein. Apport des technologies à haut débit. *Bio tribune magazine*. 2010;36(1):12-7.
325. Chin K, DeVries S, Fridlyand J, Spellman PT, Roydasgupta R, Kuo W-L, et al. Genomic and transcriptional aberrations linked to breast cancer pathophysiology. *Cancer cell*. 2006;10(6):529-41.
326. Network CGA. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012;490(7418):61-70.
327. Lal P, Tan LK, Chen B. Correlation of HER-2 status with estrogen and progesterone receptors and histologic features in 3,655 invasive breast carcinomas. *American Journal of Clinical Pathology*. 2005;123(4):541-6.

328. Kandil D, Khan A. Triple negative breast carcinoma: the good, the bad and the ugly. *Diagnostic Histopathology*. 2012;18(5):210-6.
329. Cheang MC, Voduc D, Bajdik C, Leung S, McKinney S, Chia SK, et al. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. *Clinical cancer research*. 2008;14(5):1368-76.
330. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clinical cancer research*. 2004;10(16):5367-74.
331. Rakha EA, El-Rehim DA, Paish C, Green AR, Lee AH, Robertson JF, et al. Basal phenotype identifies a poor prognostic subgroup of breast cancer of clinical importance. *European journal of cancer*. 2006;42(18):3149-56.
332. Livasy CA, Karaca G, Nanda R, Tretiakova MS, Olopade OI, Moore DT, et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Modern pathology*. 2006;19(2):264-71.
333. Diaz LK, Cryns VL, Symmans WF, Sneige N. Triple negative breast carcinoma and the basal phenotype: from expression profiling to clinical practice. *Advances in anatomic pathology*. 2007;14(6):419-30.
334. Rakha EA, Elsheikh SE, Aleskandarany MA, Habashi HO, Green AR, Powe DG, et al. Triple-negative breast cancer: distinguishing between basal and nonbasal subtypes. *Clinical Cancer Research*. 2009;15(7):2302-10.
335. Kreike B, Weigelt B, Peterse H, Bartelink H, Horlings H, van de Vijver MJ, et al. Gene expression profiling and histopathological characterization of triple-negative/basal-like breast carcinomas. *Breast Cancer Research*. 2007;9(5):R65.
336. Bertucci F, Birnbaum D. Génomique et recherche clinique en cancérologie mammaire. *médecine/sciences*. 2012;28:14-8.
337. Burbank F, Parker SH, Fogarty TJ. Stereotactic breast biopsy: improved tissue harvesting with the Mammotome. *The American Surgeon*. 1996;62(9):738-44.
338. Bourguet P, Hitzel A, Houvenaeghel G, Vinatier D, Bosquet L. Bulletin de synthèse de veille 2005. Recommandations pour la pratique clinique: Mise à jour 2005 des recommandations pour la prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome cutané sans métastase à distance (Rapport abrégé). *Bulletin du Cancer*. 2006;93(4):385-90.
339. Lacour J, Le M, Petit JY. Mastectomie radicale et radicale modifiée dans le traitement du cancer du sein. *Bulletin du Cancer*. 1977;64(4):593-602.
340. Gligorov J, Namer M. 4 e Recommandations pour la pratique clinique de Nice-St-Paul-de-Vence. *Oncologie*. 2011;13(10):605-7.
341. Doridot V, Nos C, Aucouturier J, Sigal-Zafrani B, Fourquet A, Clough K. Le traitement chirurgical conservateur du cancer du sein. *Cancer/radiothérapie*. 2004;8(1):21-8.
342. Weaver DL. Pathology evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer: protocol recommendations and rationale. *Modern Pathology*. 2010;23:S26-S32.
343. Tatsumi M, Cohade C, Mourtzikos KA, Fishman EK, Wahl RL. Initial experience with FDG-PET/CT in the evaluation of breast cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2006;33(3):254-62.
344. Groheux D, Moretti J, Giacchetti S, Hindié E, Teyton P, Cuvier C, et al. Différents rôles de la TEP-TDM en sénologie: mise au point. *Bulletin du cancer*. 2009;96(11):1053-70.
345. Hennequin C, Barillot I, Azria D, Belkacémi Y, Bollet M, Chauvet B, et al. Radiothérapie du cancer du sein. *Cancer/Radiothérapie*. 2016;20:S139-S46.
346. Clere N. Les traitements du cancer du sein. *Actualités Pharmaceutiques*. 2016;55(558):20-5.
347. Heymann S, Verstraet R, Pichenot C, Vergne E, Lefkopoulos D, Husson F, et al. Modulation d'intensité en radiothérapie mammaire: développement d'une méthode innovante de champ dans le champ à l'institut Gustave-Roussy. *Cancer/Radiothérapie*. 2011;15(8):663-9.

348. Lahfa Mered I. Essais de phase III de doxorubicine et cyclophosphamide versus doxorubicine et cyclophosphamide suivi de paclitaxel en séquentiel dans le traitement adjuvant du cancer du sein avec envahissement ganglionnaire [thèse de doctorat en sciences médicales]: faculté de médecine TLEMCEN; 2012.
349. Sledge GW, Mamounas EP, Hortobagyi GN, Burstein HJ, Goodwin PJ, Wolff AC. Past, present, and future challenges in breast cancer treatment. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(19):1979-86.
350. Foekens JA, Schmitt M, Van Putten W, Peters HA, Kramer MD, Jänicke F, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 and prognosis in primary breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1994;12(8):1648-58.
351. de Cremoux P, Diéras V, Poupon M-F, Magdelénat H, Sigal-Zafrani B, Fourquet A, et al. Le tamoxifène et les inhibiteurs d'aromatase dans le traitement des cancers du sein: aspects pharmacologiques et cliniques. *Bulletin du cancer*. 2004;91(12):917-27.
352. Kim J, Jayaprakasha GK, Patil BS. Limonoids and their anti-proliferative and anti-aromatase properties in human breast cancer cells. *Food & function*. 2013;4(2):258-65.
353. Klijn JG, Setyono-Han B, Foekens JA. Progesterone antagonists and progesterone receptor modulators in the treatment of breast cancer. *Steroids*. 2000;65(10):825-30.
354. Group EBCTC. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet*. 2005;365(9472):1687-717.
355. Robert J. De la chimiothérapie classique à la chimiothérapie ciblée: les mécanismes de l'oncogénèse aux niveaux cellulaire et moléculaire. *Bulletin du cancer*. 2006;93(4):5-16.
356. Pourquier P. Agents alkylants. *Bulletin du Cancer*. 2011;98(11):1237-51.
357. Andryszak P, Wiłkość M, Żurawski B, Izdebski P. Verbal memory in breast cancer patients treated with chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide. *European Journal of Cancer Care*. 2017.
358. Ejlertsen B, Tuxen MK, Jakobsen EH, Jensen M-B, Knoop AS, Højris I, et al. Adjuvant cyclophosphamide and docetaxel with or without epirubicin for early TOP2A-normal breast cancer: DBCG 07-rEAD, an open-label, phase III, randomized trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(23):2639-46.
359. Curigliano G, Criscitiello C. Maximizing the Clinical Benefit of Anthracyclines in Addition to Taxanes in the Adjuvant Treatment of Early Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(23):2600-3.
360. Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nature Reviews Cancer*. 2003;3(5):330-8.
361. Capri G, Tarenzi E, Fulfaro F, Gianni L, editors. The role of taxanes in the treatment of breast cancer. *Seminars in oncology*; 1996.
362. Blay J-Y. Les thérapeutiques ciblées du cancer: not lost in translation. *Bulletin du cancer*. 2006;93(8):799-804.
363. Diéras V, Vincent-Salomon A, Degeorges A, Beuzeboc P, Mignot L, De Cremoux P. Trastuzumab (Herceptin®) et cancer du sein: mécanismes de résistance. *Bulletin du cancer*. 2007;94(3):259-66.
364. Skidmore B, Hutton B, Cameron C, Brezden-Masley C, Wilson FR, Yurchenko M, et al. Herceptin®(trastuzumab) in HER2-positive early breast cancer: protocol for a systematic review and cumulative network meta-analysis. *Systematic reviews*. 2017;6(1):196.
365. Gianni L, Dafni U, Gelber RD, Azambuja E, Muehlbauer S, Goldhirsch A, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *The lancet oncology*. 2011;12(3):236-44.
366. Medina PJ, Goodin S. Lapatinib: a dual inhibitor of human epidermal growth factor receptor tyrosine kinases. *Clinical therapeutics*. 2008;30(8):1426-47.

367. Ngo C, Laé M, Ratour J, Hamel F, Taris C, Caly M, et al. Contrôle de qualité interne de la détermination du statut HER2 dans les cancers du sein: expérience d'un centre de lutte contre le cancer. *Bulletin du Cancer*. 2017;104(7-8):608-17.
368. Kirbis I, Maxwell P, Fležar M, Miller K, Ibrahim M. External quality control for immunocytochemistry on cytology samples: a review of UK NEQAS ICC (cytology module) results. *Cytopathology*. 2011;22(4):230-7.
369. Henaoui L. Epidémiologie, facteurs de risque du cancer du sein- Etude cas- témoins wilaya de Tlemcen -2011- 2012 [thèse de doctorat en sciences médicales]: Faculté de médecine Tlemcen; 2015.
370. Sano D, Cisse R, Dao B, Lankoande J, Traore S, Soudre R, et al. Le cancer du sein: problèmes diagnostiques et thérapeutiques au CHU de Ouagadougou. *Médecine d'Afrique Noire*. 1998;45(5).
371. Najjar H, Easson A. Age at diagnosis of breast cancer in Arab nations. *International journal of surgery*. 2010;8(6):448-52.
372. Romieu I, Hernandez-Avila M, Lazcano-Ponce E, Weber JP, Dewailly E. Breast cancer, lactation history, and serum organochlorines. *American Journal of Epidemiology*. 2000;152(4):363-70.
373. Sano D, Lankoande J, Dao B, Cisse R, TRAORE S, SOUDRE R, et al. Le cancer du sein, problèmes diagnostiques et thérapeutiques au CHU de Ouagadougou. *Médecine d'Afrique Noire*. 1997;44(11).
374. Lupulescu A. Clinical science review: estrogen use and cancer incidence: a review. *Cancer investigation*. 1995;13(3):287-95.
375. Wiseman M. The Second World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Expert Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective: Nutrition Society and BAPEN Medical Symposium on 'Nutrition support in cancer therapy'. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2008;67(3):253-6.
376. Espie M, Lalloum M, Coussy F. Epidemiology and risk factors of breast cancer. *Soins; la revue de reference infirmiere*. 2013(776):22-4.
377. Negri E, VECCHIA CL, Bruzzi P, Dardanoni G, Decarli A, Palli D, et al. Risk factors for breast cancer: pooled results from three Italian case-control studies. *American journal of epidemiology*. 1988;128(6):1207-15.
378. Ewertz M, Duffy SW, Adami HO, Kvåle G, Lund E, Meirik O, et al. Age at first birth, parity and risk of breast cancer: A meta-analysis of 8 studies from the nordic countries. *International journal of cancer*. 1990;46(4):597-603.
379. Magnusson CM, Persson IR, Baron JA, Ekblom A, Bergström R, Adami HO. The role of reproductive factors and use of oral contraceptives in the aetiology of breast cancer in women aged 50 to 74 years. *International journal of cancer*. 1999;80(2):231-6.
380. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(26):2025-32.
381. Lynch HT, Watson P, Conway T, Fitzsimmons ML, Lynch J. Breast cancer family history as a risk factor for early onset breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 1988;11(3):263-7.
382. McPherson K, Steel C, Dixon J. ABC of breast diseases: breast cancer—epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ: British Medical Journal*. 2000;321(7261):624.
383. Taleb-Bendiab FM, El Kebir F. Histoire familiale du cancer du sein dans l'Ouest algérien: état des lieux. *Family history of breast cancer in western Algeria: an investigation. Journal Africain du Cancer/African Journal of Cancer*. 2013;5(1):27-31.
384. Msolly A, Gharbi O, Ahmed SB. Impact of menstrual and reproductive factors on breast cancer risk in Tunisia: a case-control study. *Medical Oncology*. 2013;30(1):480.

385. Lansac J, Lecomte P, Marret H. Collection pour le praticien: Gynécologie. Paris Elsevier Masson; 2007.
386. Ahmed SB, Aloulou S, Bibi M, Landolsi A, Nouira M, Fatma LB, et al. Pronostic du cancer du sein chez les femmes tunisiennes: analyse d'une série hospitalière de 729 patientes. *Santé publique*. 2002;14(3):231-41.
387. Intra M, Rotmensz N, Viale G, Mariani L, Bonanni B, Mastropasqua MG, et al. Clinicopathologic characteristics of 143 patients with synchronous bilateral invasive breast carcinomas treated in a single institution. *Cancer*. 2004;101(5):905-12.
388. Nichol AM, Yerushalmi R, Tyldesley S, Lesperance M, Bajdik CD, Speers C, et al. A case-match study comparing unilateral with synchronous bilateral breast cancer outcomes. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(36):4763-8.
389. Cochin S, Chauleur C, Trombert B, Seffert P. Treatment of breast cancer between 1985 and 2005 at Saint-Etienne University Hospital: contribution of mammography screening. Retrospective study of 473 patients. *Gynecologie, obstetrique & fertilité*. 2008;36(2):151-8.
390. Achouri L. Cancer du sein à l'institut Salah Azaiez durant l'année 2012: A propos d'une série de 730 cas (Thèse). Faculté de Médecine de Tunis. 2016.
391. Abbass F, Bennis S, Znati K, Akasbi Y, Amrani J, El Mesbahi O, et al. Le profil épidémiologique et biologique du cancer du sein à Fès-Boulemane (Maroc). *Eastern Mediterranean Health Journal*. 2011;17(12).
392. Al-Nuaimy WMT, Ahmed AH, Al-Nuaimy H. Immunohistochemical Evaluation of Triple Markers (ER, PR and HER-2/neu) in Carcinoma of the Breast in the North of Iraq. *Donn J of Med Lab Diagn*. 2015;1:1-9.
393. Blamey R, Hornmark-Stenstam B, Ball G, Blichert-Toft M, Cataliotti L, Fourquet A, et al. ONCOPOOL—a European database for 16,944 cases of breast cancer. *European Journal of Cancer*. 2010;46(1):56-71.
394. Parise CA, Bauer KR, Caggiano V. Variation in breast cancer subtypes with age and race/ethnicity. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2010;76(1):44-52.
395. Keïta M. Etude des caractères anatomo-cliniques des cancers du sein au Mali: Thèse Méd. Bamako; 2005.
396. Luini A, Aguilar M, Gatti G, Fasani R, Botteri E, Brito JAD, et al. Metaplastic carcinoma of the breast, an unusual disease with worse prognosis: the experience of the European Institute of Oncology and review of the literature. *Breast cancer research and treatment*. 2007;101(3):349-53.
397. Selvi R. Mucinous Carcinoma of the Breast. *Breast Diseases: Springer*; 2015. p. 291-4.
398. Feki J, Fourati N, Mnif H, Khabir A, Toumi N, Khanfir A, et al. Tumeurs neuroendocrines primitives du sein: étude rétrospective de 21 cas et revue de la littérature. *Cancer/Radiothérapie*. 2015;19(5):308-12.
399. Nassar H, Wallis T, Andea A, Dey J, Adsay V, Visscher D. Clinicopathologic analysis of invasive micropapillary differentiation in breast carcinoma. *Modern Pathology*. 2001;14(9):836.
400. Khomsi F, Bachouche WB, Bouzaiene H, Chargui R, Hassouna JB, Mtaalah M, et al. Carcinome médullaire typique du sein: étude rétrospective à propos de 33 cas. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2007;35(11):1117-22.
401. El-Hawary AK, Abbas AS, Elsayed AA, Zalata KR. Molecular subtypes of breast carcinoma in Egyptian women: clinicopathological features. *Pathology-Research and Practice*. 2012;208(7):382-6.
402. Bray F, McCarron P, Parkin DM. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. *Breast Cancer Research*. 2004;6(6):229.

403. Lamchahab M. corrélation entre les aspects morphologiques et moléculaires du cancer du sein expérience du service d'anatomo-pathologique au CHU HASSAN II: faculte de médecine et de pharmacie Fes Maroc; 2014.
404. Drissi H, Imad F, Bendahhou K, Radallah D, Benider A. Cancer du sein et ses facteurs de risque (étude cas-témoin). *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 2016;64:S144-S5.
405. Sahraoui G, Khanchel F, Chelbi E. Profil anatomopathologique du cancer du sein dans le cap bon tunisien. *The Pan African Medical Journal*. 2017;26.
406. Terki N. Incidence annuelle du cancer du sein dans la population algérienne diagnostiquée au niveau des centres de référence d'anatomopathologie en Algérie. le fascicule de la santé. 2012;19.
407. Sofi GN, Sofi JN, Nadeem R, Shiekh RY, Khan FA, Sofi AA, et al. Estrogen receptor and progesterone receptor status in breast cancer in relation to age, histological grade, size of lesion and lymph node involvement. *Asian pacific journal of cancer prevention*. 2012;13(10):5047-52.
408. Bansal C, Sharma A, Pujani M, Pujani M, Sharma KL, Srivastava A, et al. Correlation of hormone receptor and human epidermal growth factor Receptor-2/neu expression in breast cancer with various clinicopathologic factors. *Indian journal of medical and paediatric oncology: official journal of Indian Society of Medical & Paediatric Oncology*. 2017;38(4):483.
409. Azizun-Nisa BY, Raza F, Kayani N. Comparison of ER, PR and HER-2/neu (C-erb B 2) reactivity pattern with histologic grade, tumor size and lymph node status in breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2008;9(4):553-6.
410. Sharif MA, Mamoon N, Mushtaq S, Khadim MT. Morphological profile and association of HER-2/neu with prognostic markers in breast carcinoma in Northern Pakistan. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2009;19(2):99-103.
411. Badowska-Kozakiewicz AM, Sobol M, Patera J, Kozłowski W. Immunohistochemical evaluation of human epidermal growth factor receptor 2 and estrogen and progesterone receptors in invasive breast cancer in women. *Archives of medical science: AMS*. 2013;9(3):466.
412. Jung S-Y, Han W, Lee JW, Ko E, Kim E, Yu J-H, et al. Ki-67 expression gives additional prognostic information on St. Gallen 2007 and Adjuvant! Online risk categories in early breast cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2009;16(5):1112-21.
413. Gnant M, Harbeck N, Thomssen C. St. Gallen 2011: summary of the consensus discussion. *Breast care*. 2011;6(2):136-41.
414. Focke CM, van Diest PJ, Decker T. St Gallen 2015 subtyping of luminal breast cancers: impact of different Ki67-based proliferation assessment methods. *Breast cancer research and treatment*. 2016;159(2):257-63.
415. Khalil AI, Bendahhou K, Mestaghanmi H, Saile R, Benider A. Cancer du sein au Maroc: profil phénotypique des tumeurs. *The Pan African Medical Journal*. 2016;25.
416. Effi AB, Aman N, Kouï BS. Breast cancer molecular subtypes defined by ER/PR and HER2 status: Association with clinicopathologic parameters in Ivorian patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(4):1973-8.
417. Errahhali ME, Errahhali ME, Ouarzane M, El Harroudi T, Afqir S, Bellaoui M. First report on molecular breast cancer subtypes and their clinico-pathological characteristics in Eastern Morocco: series of 2260 cases. *BMC women's health*. 2017;17(1):3.
418. Engstrøm MJ, Opdahl S, Hagen AI, Romundstad PR, Akslen LA, Haugen OA, et al. Molecular subtypes, histopathological grade and survival in a historic cohort of breast cancer patients. *Breast cancer research and treatment*. 2013;140(3):463-73.
419. Cherbal F, Gaceb H, Mehemmai C, Saïah I, Bakour R, Rouis AO, et al. Distribution of molecular breast cancer subtypes among Algerian women and correlation with clinical and tumor characteristics: a population-based study. *Breast disease*. 2015;35(2):95-102.

420. Sengal AT, Haj-Mukhtar NS, Elhaj AM, Bedri S, Kantelhardt EJ, Mohamedani AA. Immunohistochemistry defined subtypes of breast cancer in 678 Sudanese and Eritrean women; hospitals based case series. *BMC cancer*. 2017;17(1):804.
421. Almasri NM, Al Hamad M. Immunohistochemical evaluation of human epidermal growth factor receptor 2 and estrogen and progesterone receptors in breast carcinoma in Jordan. *Breast cancer research*. 2005;7(5):R598.
422. Onitilo AA, Engel JM, Greenlee RT, Mukesh BN. Breast cancer subtypes based on ER/PR and Her2 expression: comparison of clinicopathologic features and survival. *Clinical medicine & research*. 2009;cmr. 2009.825.
423. Ayadi L, Khabir A, Amouri H, Karray S, Dammak A, Guermazi M, et al. Correlation of HER-2 over-expression with clinico-pathological parameters in Tunisian breast carcinoma. *World Journal of surgical oncology*. 2008;6(1):112.
424. El Saghir NS, Seoud M, Khalil MK, Charafeddine M, Salem ZK, Geara FB, et al. Effects of young age at presentation on survival in breast cancer. *BMC cancer*. 2006;6(1):194.
425. AlZaman AS, Mughal SA, AlZaman YS, AlZaman ES. Correlation between hormone receptor status and age, and its prognostic implications in breast cancer patients in Bahrain. *Saudi medical journal*. 2016;37(1):37.
426. Shushan S, Kusuma V, Geethamani V. Immunohistochemistry for ER/PR and HER-2/neu in breast carcinoma-their interrelationship and association with histopathological grading and clinical parameters. *Inter J of med and applied sci*. 2013;2:107-17.
427. Mahmoud MM. Breast cancer in Kirkuk city, Hormone receptors status (estrogen and progesterone) and Her-2/neu and their correlation with other pathologic prognostic variables. *Diyala J Med*. 2014;6:1-14.
428. Suvarchala S, Nageswararao R. Carcinoma Breast-Histopathological and hormone receptors correlation. *J Biosci Tech*. 2011;2(4):340-8.
429. Hammas N. Evaluation de l'immuno-marquage par les récepteurs hormonaux et l'herceptest dans le cancer du sein. 2009.
430. Peiró G, Adrover E, Aranda FI, Peiró FM, Niveiro M, Sánchez-Payá J. Prognostic Implications of HER-2 Status in Steroid Receptor–Positive, Lymph Node–Negative Breast Carcinoma. *American journal of clinical pathology*. 2007;127(5):780-6.
431. Plesan D. Étude clinique, histologique et immunohistochimique dans un groupe de patients atteints de cancer du sein [Thèse de doctorat]: Université de médecine et pharmacie de Craiova Roumanie; 2012.
432. Vasseur F, Baranzelli M-C, Fournier C, Bonnetterre J. Ki67 chez les patientes jeunes présentant un cancer du sein. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2013;41(1):16-9.
433. Seo BK, Pisano ED, Kuzimac CM, Koomen M, Pavic D, Lee Y, et al. Correlation of HER-2/neu overexpression with mammography and age distribution in primary breast carcinomas. *Academic radiology*. 2006;13(10):1211-8.
434. Moriki T, Takahashi T, Hiroi M, Yamane T, Hara H. Histological grade in invasive ductal carcinoma of breast correlates with the proliferative activity evaluated by BrdU: An immunohistochemical study including correlations with p53, c-erbB-2 and estrogen receptor status. *Pathology international*. 1996;46(6):417-25.
435. Varga Z, Mallon E. Histology and immunophenotype of invasive lobular breast cancer. *daily practice and pitfalls*. *Breast disease*. 2009;30(1):15-9.
436. Hoff ER, Tubbs RR, Myles JL, Procop GW. HER2/neu amplification in breast cancer: stratification by tumor type and grade. *American journal of clinical pathology*. 2002;117(6):916-21.
437. Bilous M, Ades C, Armes J, Bishop J, Brown R, Cooke B, et al. Predicting the HER2 status of breast cancer from basic histopathology data: an analysis of 1500 breast cancers as part of the HER2000 International Study. *The breast*. 2003;12(2):92-8.

438. Rilke F, Colnaghi MI, Cascinelli N, Andreola S, Baldini MT, Bufalino R, et al. Prognostic significance of her-2/neu expression in breast cancer and its relationship to other prognostic factors. *International journal of cancer*. 1991;49(1):44-9.
439. Ravdin PM, Chamness GC. The c-erbB-2 proto-oncogene as a prognostic and predictive marker in breast cancer: a paradigm for the development of other macromolecular markers-a review. *Gene*. 1995;159(1):19-27.
440. Bruun Rasmussen B, Andersson M, Christensen IJ, Møller S. Evaluation of and quality assurance in HER2 analysis in breast carcinomas from patients registered in Danish Breast Cancer Group (DBCG) in the period of 2002–2006. A nationwide study including correlation between HER-2 status and other prognostic variables. *Acta Oncologica*. 2008;47(4):784-8.
441. Aziz SA, Pervez S, Khan S, Kayani N, Azam SI, Rahbar MH. Significance of immunohistochemical c-ErbB-2 product localisation pattern for prognosis in human breast cancer. *Pathology oncology research*. 2001;7(3):190-6.
442. Nicholson R, McClelland R, Finlay P, Eaton C, Gullick W, Dixon A, et al. Relationship between EGF-R, c-erbB-2 protein expression and Ki67 immunostaining in breast cancer and hormone sensitivity. *European journal of cancer*. 1993;29(7):1018-23.
443. Haroon S, Hashmi AA, Khurshid A, Kanpurwala MA, Mujtuba S, Malik B, et al. Ki67 index in breast cancer: correlation with other prognostic markers and potential in Pakistani patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(7):4353-8.
444. Yan J, Liu X-L, Han L-Z, Xiao G, Li N-L, Deng Y-N, et al. Relation between Ki-67, ER, PR, Her2/neu, p21, EGFR, and TOP II- α expression in invasive ductal breast cancer patients and correlations with prognosis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(2):823-9.
445. Mirmalek SA, Ghorbani M, Boushehrinejad AG, Salehi M, Salimi-Tabatabaee SA, Aryan H. Correlation of Ki67 Expression with Hormone Receptors, Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER-2) Status, P53 Mutation and Clinicopathological Characteristics in Pathologic Specimens of Breast Cancer Patients. *Galen Medical Journal*. 2016;5(2):90-7.
446. Payandeh M, Shahriari-Ahmadi A, Sadeghi M, Sadeghi E. Correlations between HER2 expression and other prognostic factors in breast cancer: Inverse relations with the Ki-67 index and P53 status. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(3):1015-8.
447. Elkablawy MA, Albasri AM, Mohammed RA, Hussainy AS, Nouh MM, Alhujaily AS. Ki67 expression in breast cancer: Correlation with prognostic markers and clinicopathological parameters in Saudi patients. *Saudi medical journal*. 2016;37(2):137.
448. Colleoni M, Viale G, Zahrieh D, Pruneri G, Gentilini O, Veronesi P, et al. Chemotherapy is more effective in patients with breast cancer not expressing steroid hormone receptors: a study of preoperative treatment. *Clinical Cancer Research*. 2004;10(19):6622-8.
449. Petit T, Wilt M, Velten M, Millon R, Rodier J-F, Borel C, et al. Comparative value of tumour grade, hormonal receptors, Ki-67, HER-2 and topoisomerase II alpha status as predictive markers in breast cancer patients treated with neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy. *European journal of cancer*. 2004;40(2):205-11.
450. Harbeck N, Thomssen C, Gnant M. St. Gallen 2013: brief preliminary summary of the consensus discussion. *Breast care*. 2013;8(2):102-9.
451. Mathieu M-C. cancer du sein caractérisation et pronostic. congrès franco-algérien de cancérologie gynécologique EHU Oran2018.
452. Sun J, Chen C, Wei W, Zheng H, Yuan J, Tu Y, et al. Associations and indications of Ki67 expression with clinicopathological parameters and molecular subtypes in invasive breast cancer: A population-based study. *Oncology letters*. 2015;10(3):1741-8.
453. Madani S-H, Payandeh M, Sadeghi M, Motamed H, Sadeghi E. The correlation between Ki-67 with other prognostic factors in breast cancer: A study in Iranian patients. *Indian journal of medical and paediatric oncology: official journal of Indian Society of Medical & Paediatric Oncology*. 2016;37(2):95.

454. Pinder S, Wencyk P, Sibbering D, Bell J, Elston C, Nicholson R, et al. Assessment of the new proliferation marker MIB1 in breast carcinoma using image analysis: associations with other prognostic factors and survival. *British journal of cancer*. 1995;71(1):146.
455. Shapochka D, Zaletok S, Gnidyuk M. Relationship between NF- κ B, ER, PR, Her2/neu, Ki67, p53 expression in human breast cancer. *Exp Oncol*. 2012;34(4):358-63.
456. Shokouh TZ, Ezatollah A, Barand P. Interrelationships between Ki67, HER2/neu, p53, ER, and PR status and their associations with tumor grade and lymph node involvement in breast carcinoma subtypes: retrospective-observational analytical study. *Medicine*. 2015;94(32).
457. Crispino S, Brenna A, Colombo D, Flores B, D'Amico S, Lissoni P, et al. Ki-67 labeling index in breast cancer. *Tumori Journal*. 1989;75(6):557-62.
458. Veronese SM, Gambacorta M. Detection of Ki-67 proliferation rate in breast cancer: correlation with clinical and pathologic features. *American journal of clinical pathology*. 1991;95(1):30-4.
459. Chen Y, Wang J, Wang X, Liu X, Li H, Lv Q, et al. STAT3, a poor survival predictor, is associated with lymph node metastasis from breast cancer. *Journal of breast cancer*. 2013;16(1):40-9.
460. Tawfik K, Kimler BF, Davis MK, Fan F, Tawfik O. Ki-67 expression in axillary lymph node metastases in breast cancer is prognostically significant. *Human pathology*. 2013;44(1):39-46.

ICONOGRAPHIE

XII. Iconographie

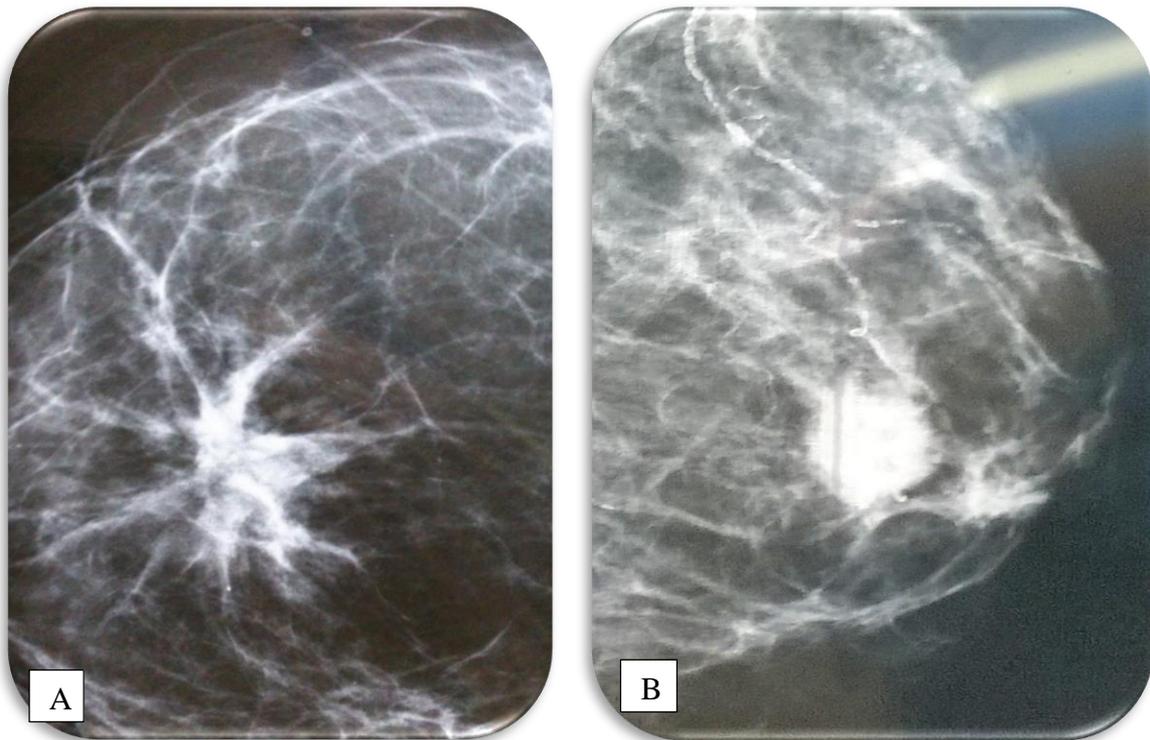


Photo 1: Aspect radiologique malin ACR 5(A :femme âgée de 45ans ;B :femme âgée de 52ans).Service anatomie pathologique/ CHU Tlemcen

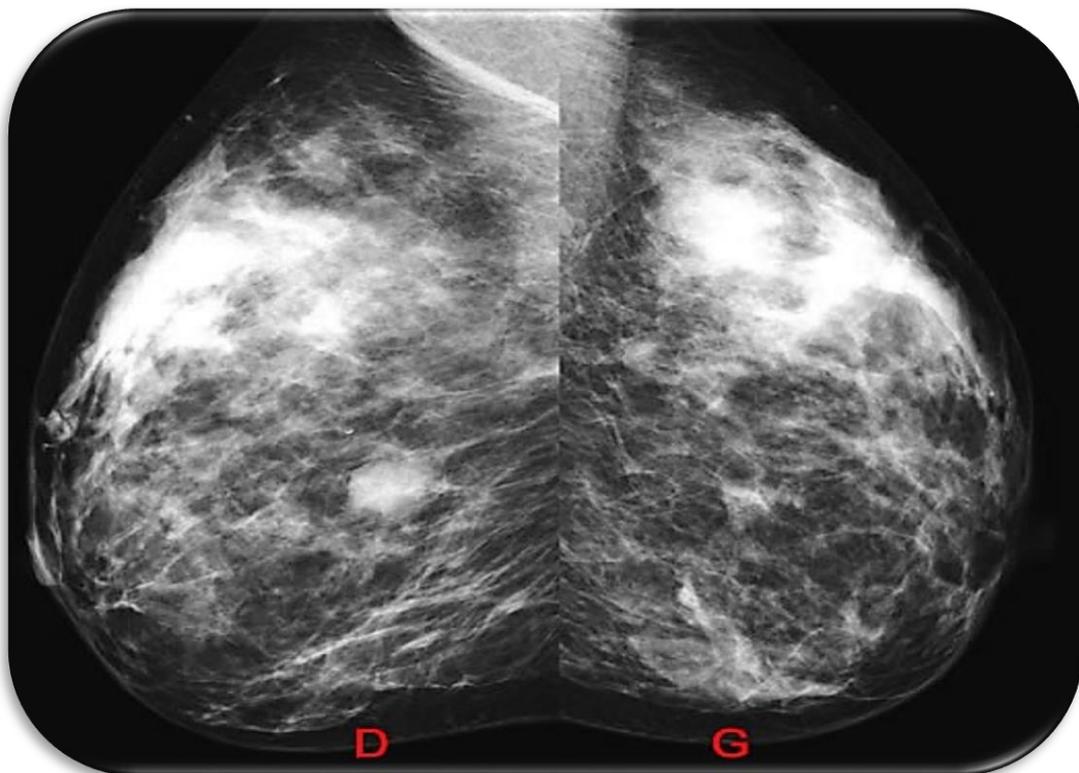


Photo 2:Tumeur et microcalcifications ACR 5 (femme âgée de 58ans)



**Photo 3: Mastite carcinomateuse (A :40 ans N°1625/13) / cancer du sein localement avancé(B :45 ans,N°1344/15)
Service anatomie pathologique /CHU Tlemcen**



**Photo 4: Cancer du sein bilatéral synchrone(45 ans,N°1133/15)
Service anatomie pathologique CHU Tlemcen**

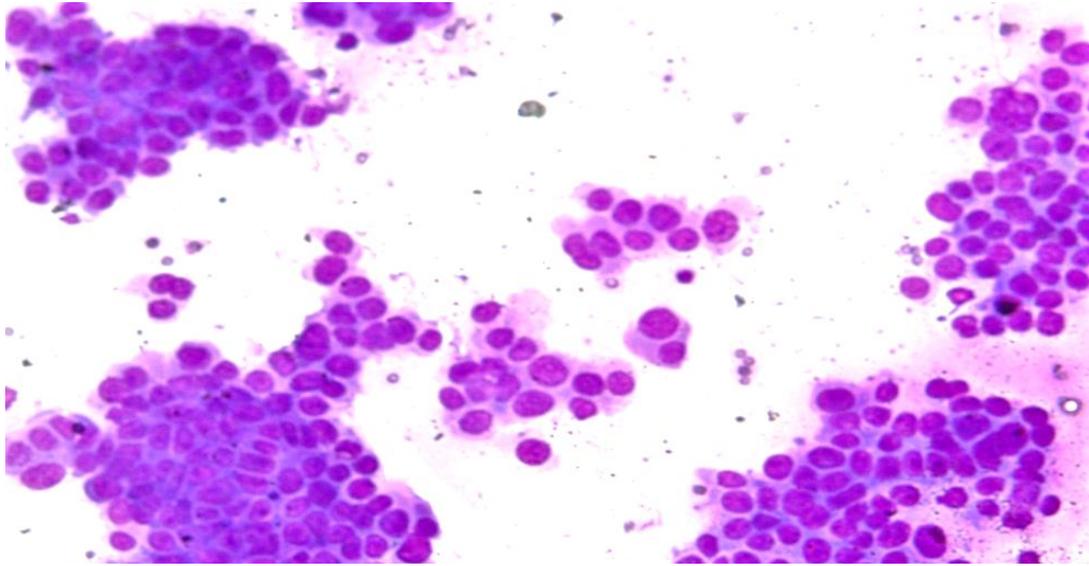


Photo 5: Cytologie mammaire maligne : Richesse cellulaire. Amas pluridimensionnels de cellules carcinomateuses (coloration MGGx20). Femme de 40ans (N°740/14). Service anatomie pathologique/ CHU Tlemcen

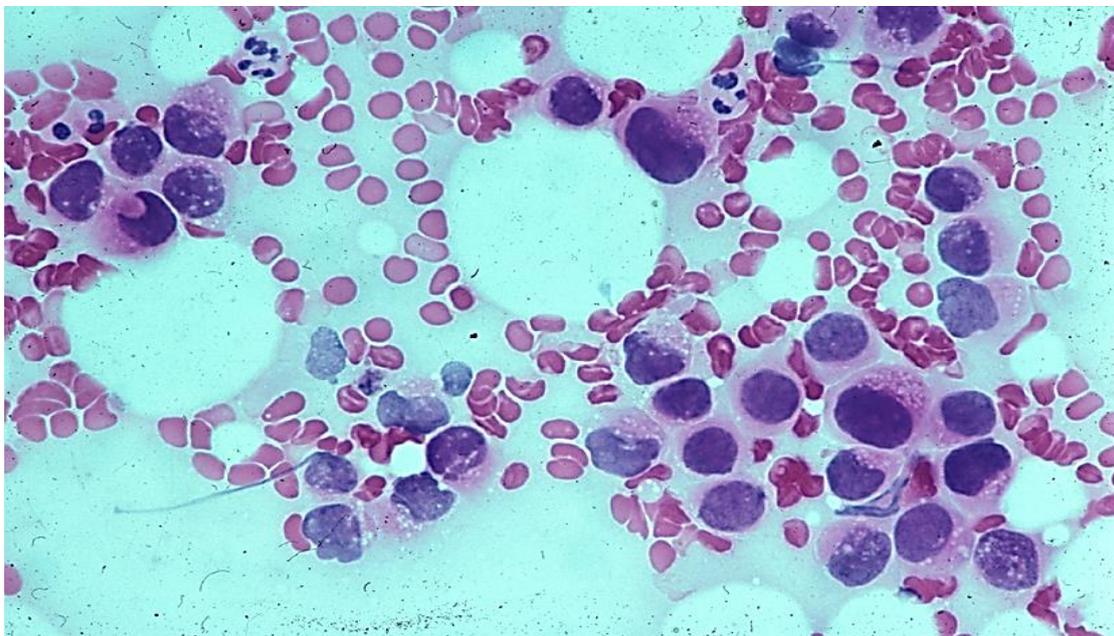
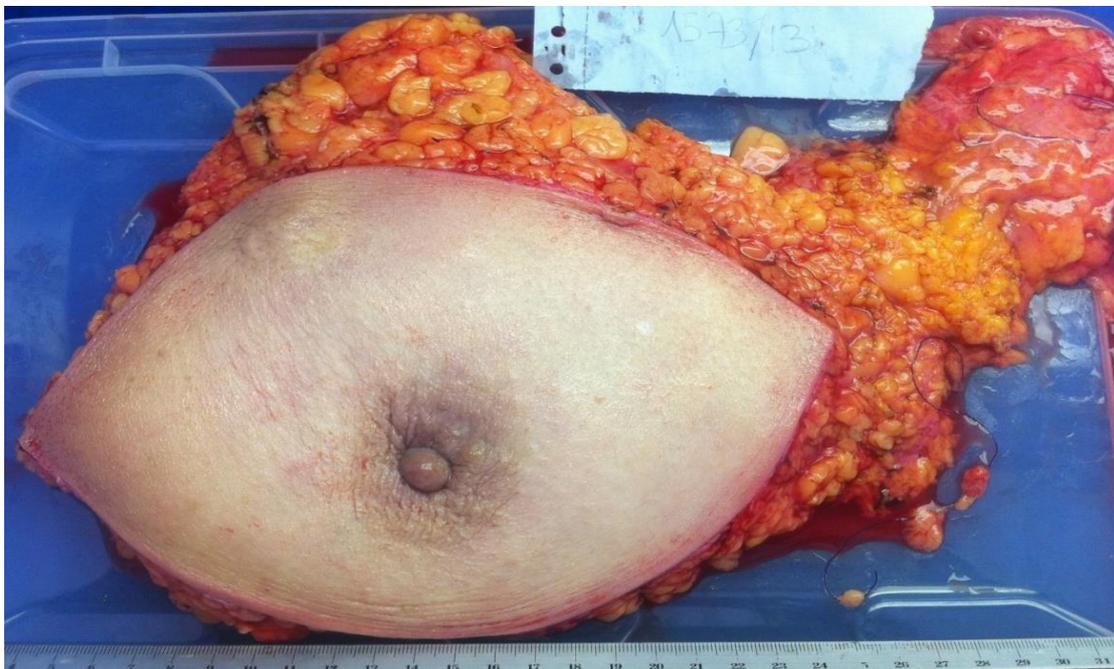


Photo 6: Cytologie mammaire maligne. Cellules épithéliales peu cohésives présentant des atypies cyto nucléaires marquées (MGGx40). Femme de 71ans(N°347/15) Service anatomie pathologique/ CHU Tlemcen



**Photo 7: Mastectomie gauche avec curage ganglionnaire (Patey).
Masse bourgeonnante du QSE. Femme de 42 ans (408/15).
Service anatomie pathologique/ CHU Tlemcen**



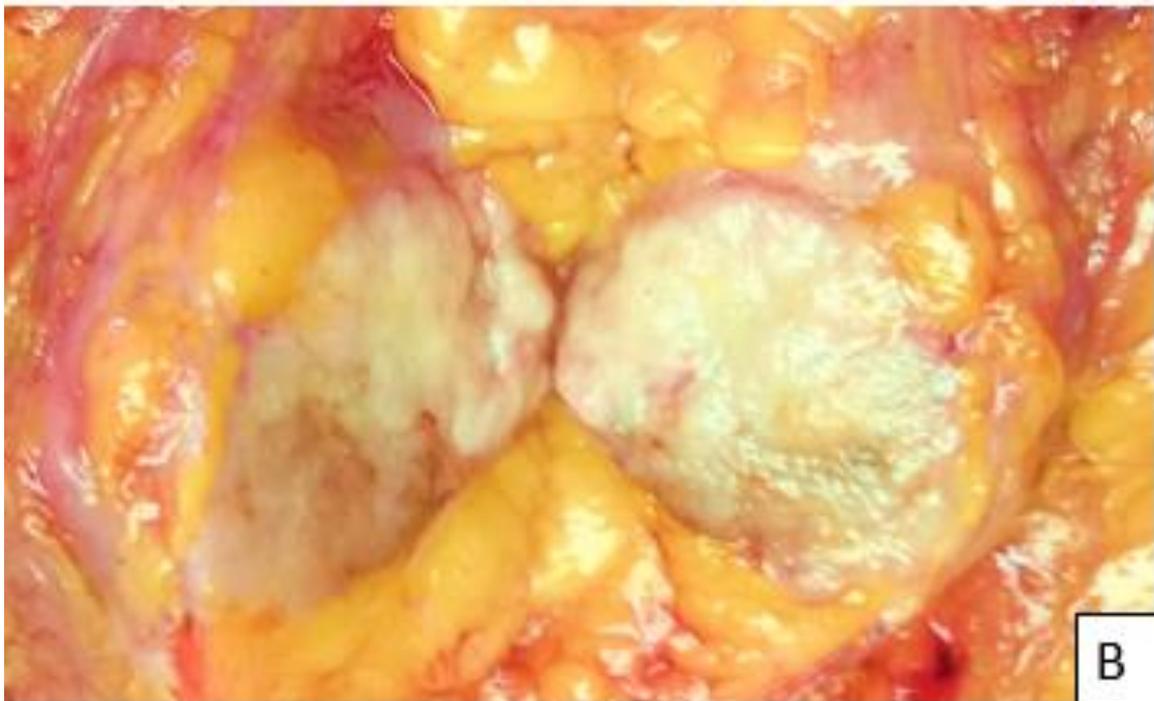
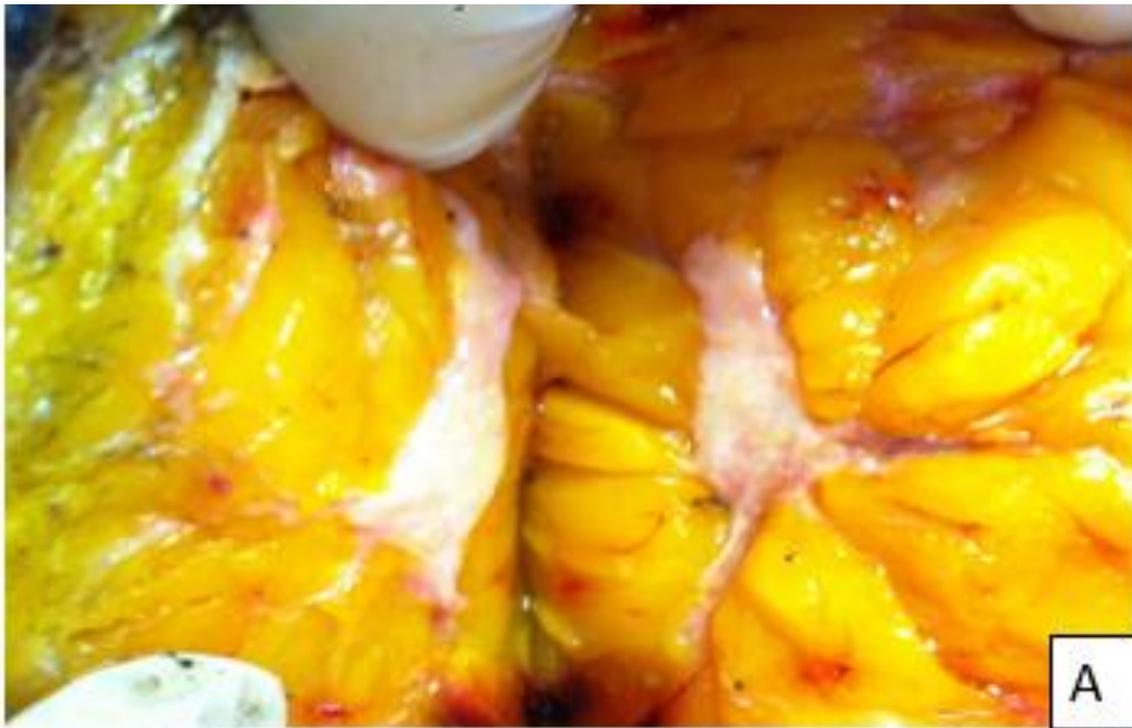
**Photo 8: Pièce de mastectomie gauche avec curage ganglionnaire (Patey).
Masse superficielle du QSI avec rétraction du mamelon. Femme de 69 ans
(N°1573/13).Service anatomie pathologique/CHU Tlemcen**



Photo 9: Encrage et coupes séries de la pièce de mastectomie. Femme de 48 ans (1601/13). Service anatomie pathologique/CHU Tlemcen



Photo 10: Mastectomie : Tranche de section ,encrage de la BDR, . Femme de 52 ans (N°2454/16). Service anatomie pathologique/ CHU Tlemcen



**Photo 11: Mastectomie : tranche de section montrant la tumeur blanchâtre d'aspect stellaire (A :51 ans,N°1773/13).Aspect ovoïde spiculé (B :44 ans, N°2443/13).
Service anatomie pathologique/ CHU Tlemcen**

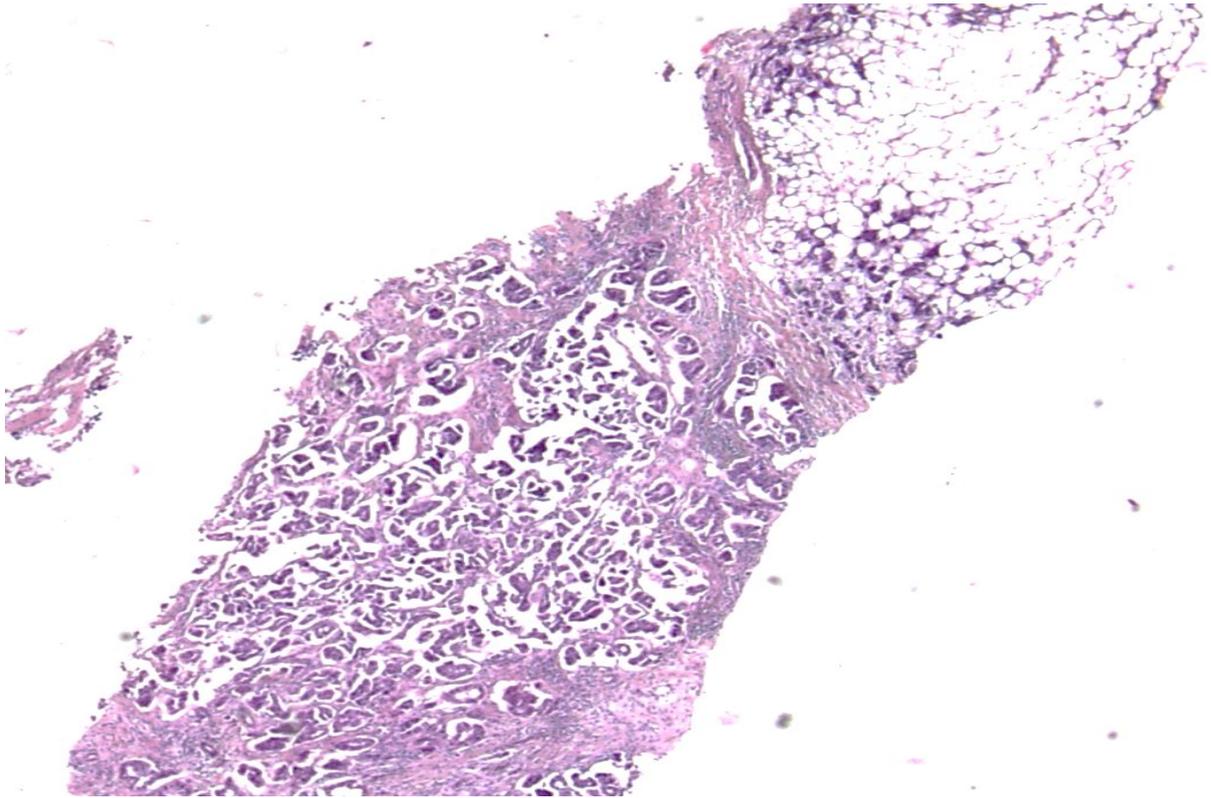


Photo 12: Carotte de microbiopsie ; Carcinome canalaire infiltrant (NST) (HE X10). Femme de 43 ans(N°112/14).Service anatomie pathologique/ CHU Tlemcen

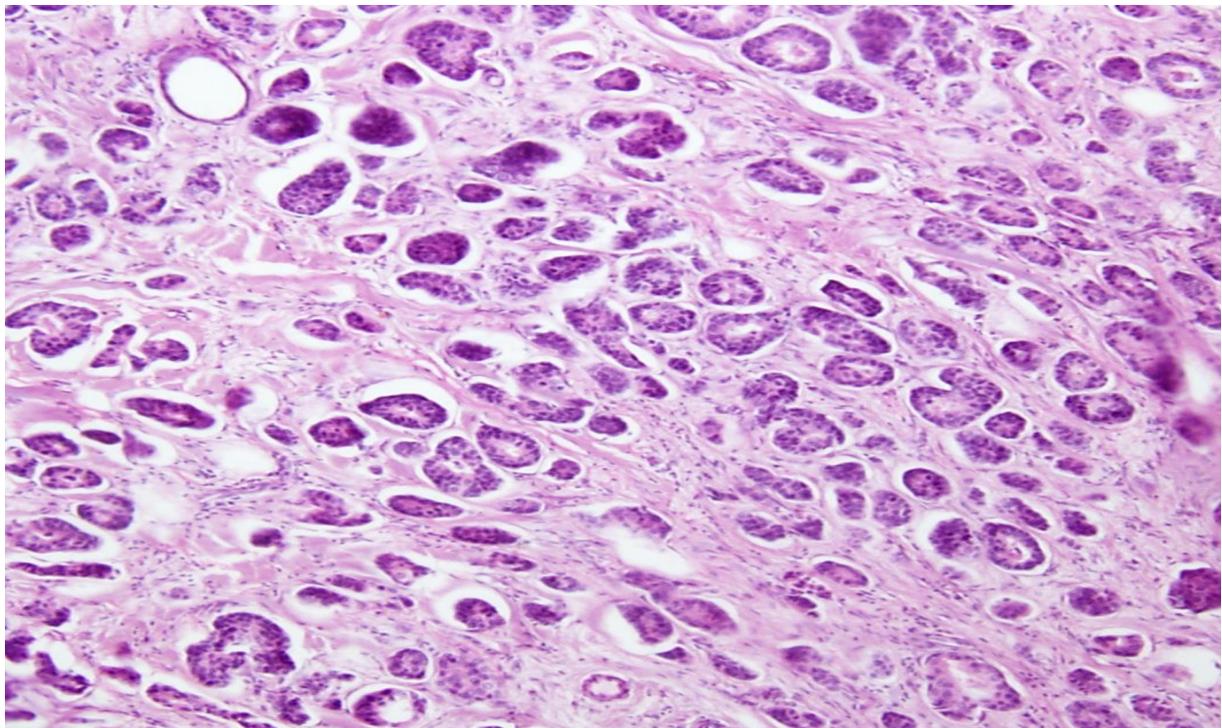


Photo 13: Carcinome canalaire infiltrant (NST) grade I SBR (HEX20).Femme de 47ans(N°1187/13). Service anatomie pathologique/ CHU Tlemcen

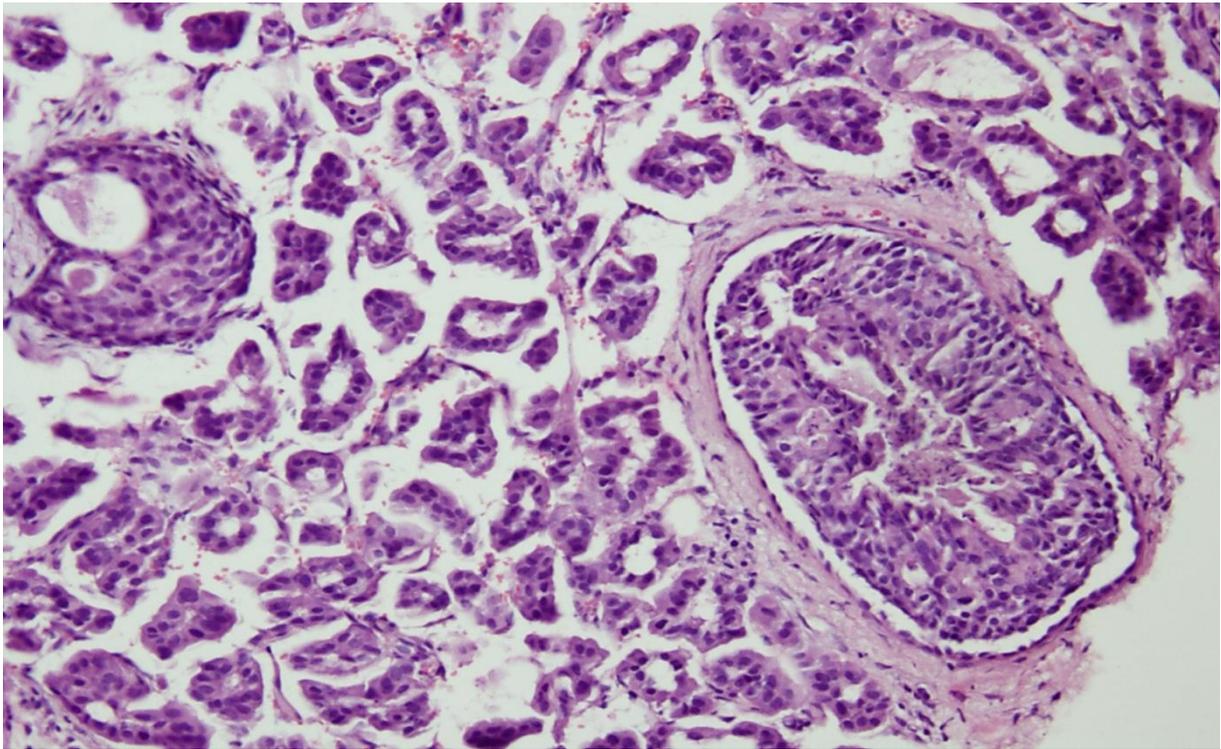


Photo 14: Carcinome canalaire infiltrant (NST) grade II SBR (HEX40). Femme de 66ans (N°408/15). Service anatomie pathologique/ CHU Tlemcen

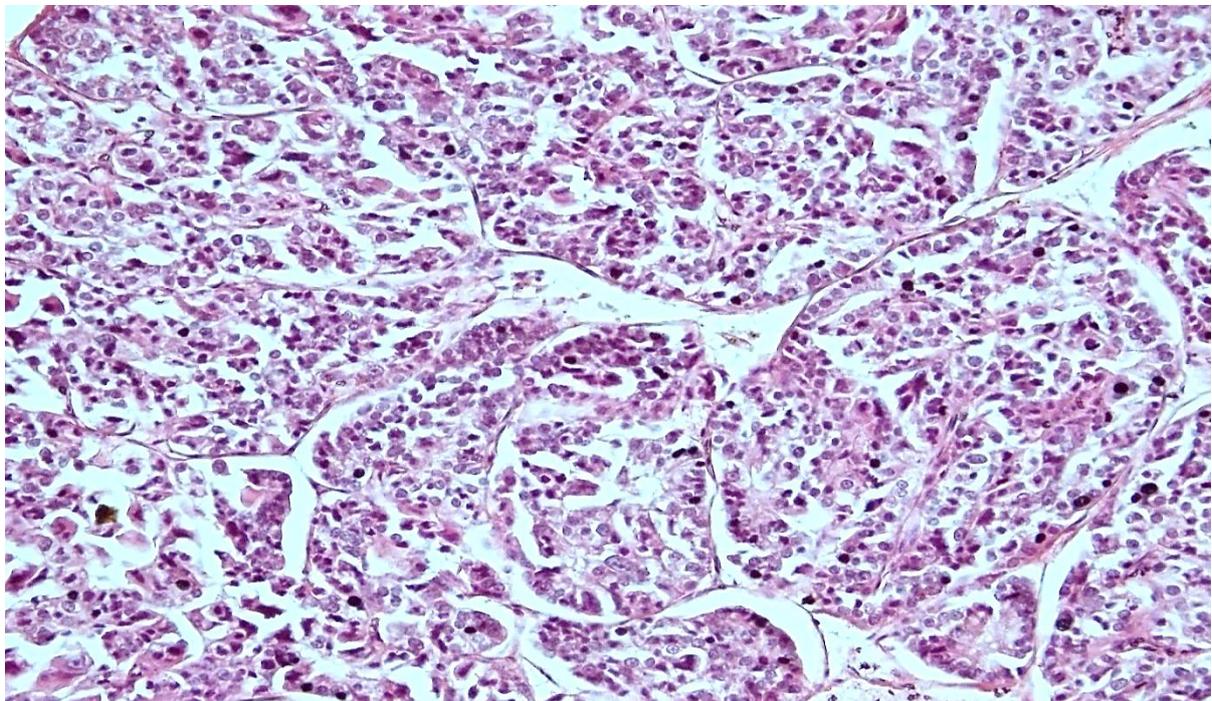


Photo 15: Carcinome canalaire infiltrant(NST) grade III SBR (HEX20). Femme de 52ans (N°2454/16). Service anatomie pathologique/ CHU Tlemcen

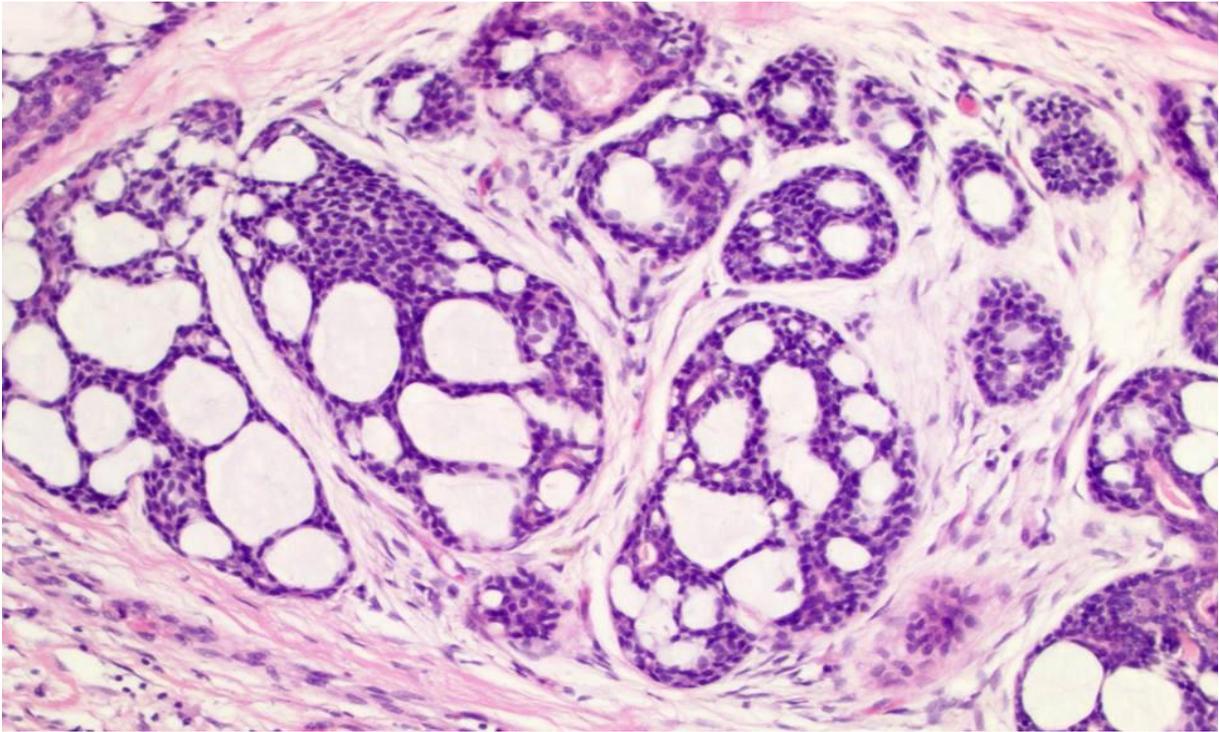


Photo 16: Carcinome canalaire infiltrant(NST) avec composante in situ d'aspect cribriforme (HEX20).Femme de 45 ans (N°1197/14) Service anatomie pathologique/CHU Tlemcen

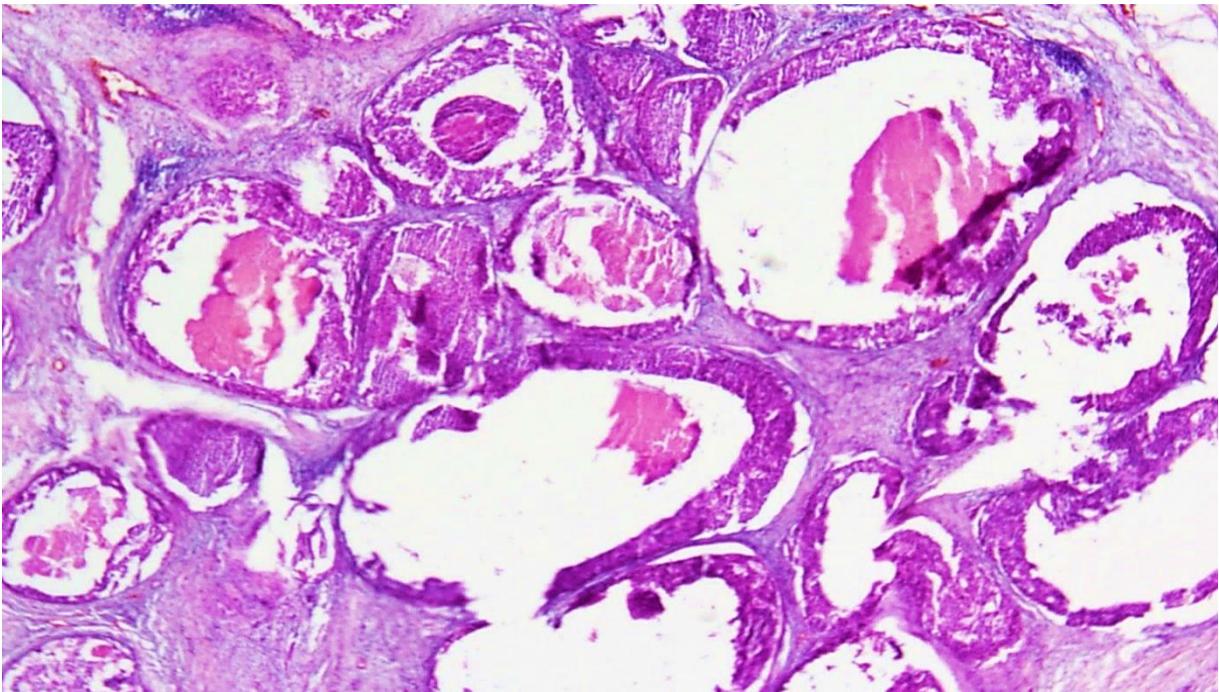


Photo 17: Carcinome canalaire infiltrant(NST) avec composante in situ de type comédocarcinome (HEX10) .Femme de 45 ans (N°2469/13) Service anatomie pathologique/CHU Tlemcen

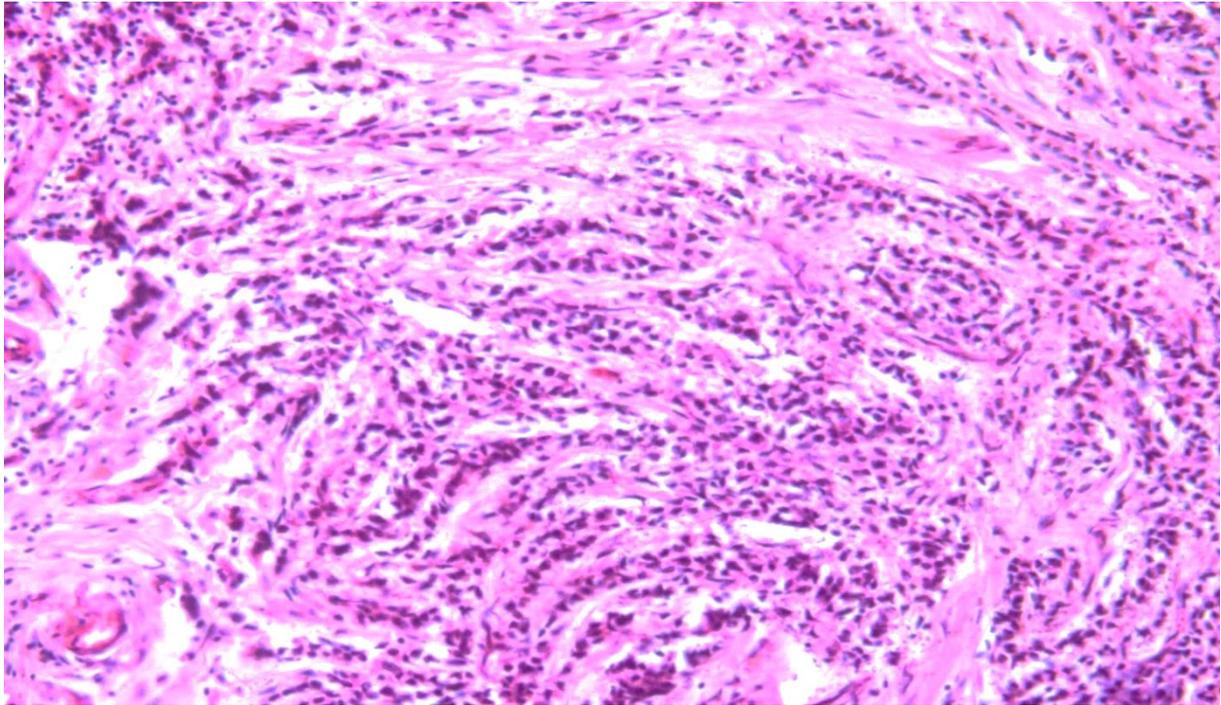


Photo 18: Carcinome lobulaire infiltrant (CLI) classique (cellules en files indiennes) (HEX20). Femme de 40ans (N°2802/14). Service anatomie pathologique/ CHU Tlemcen

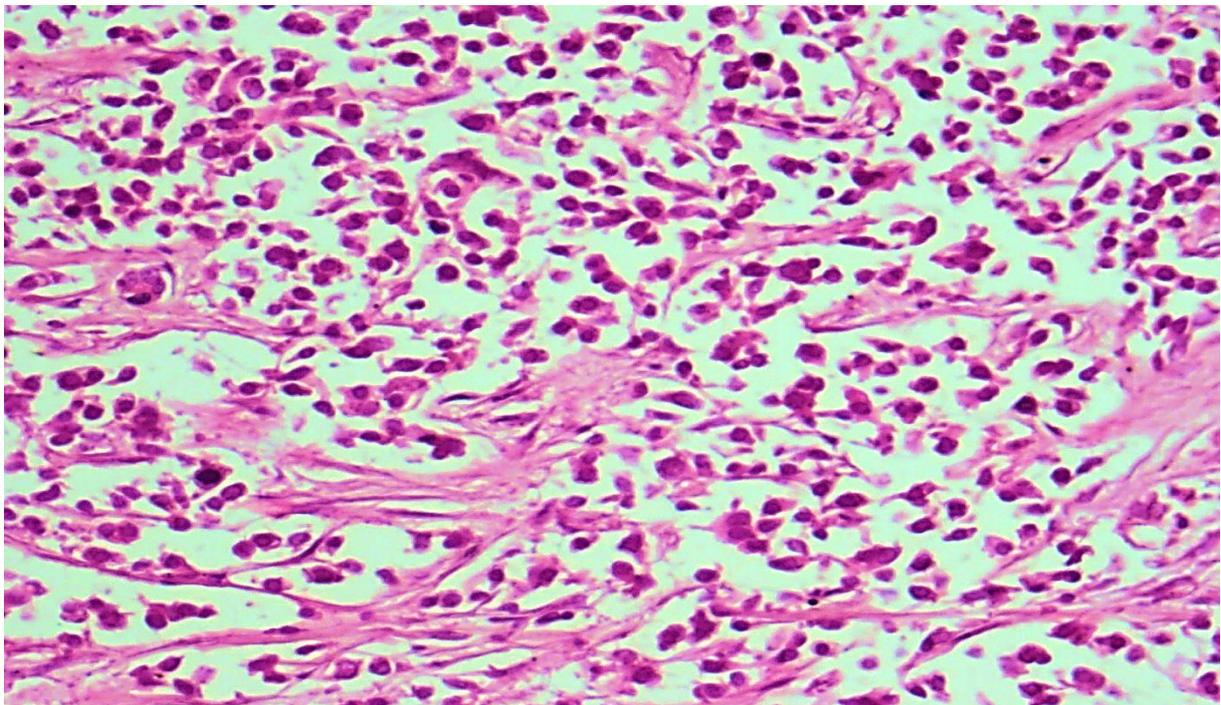
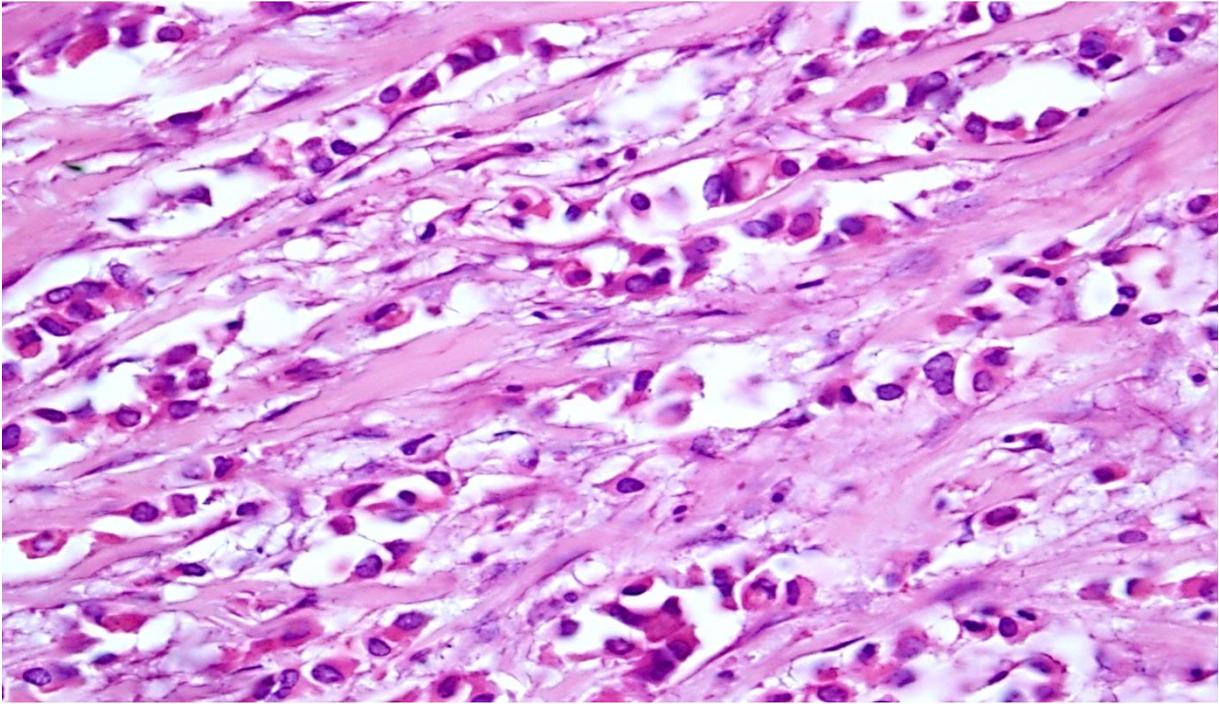
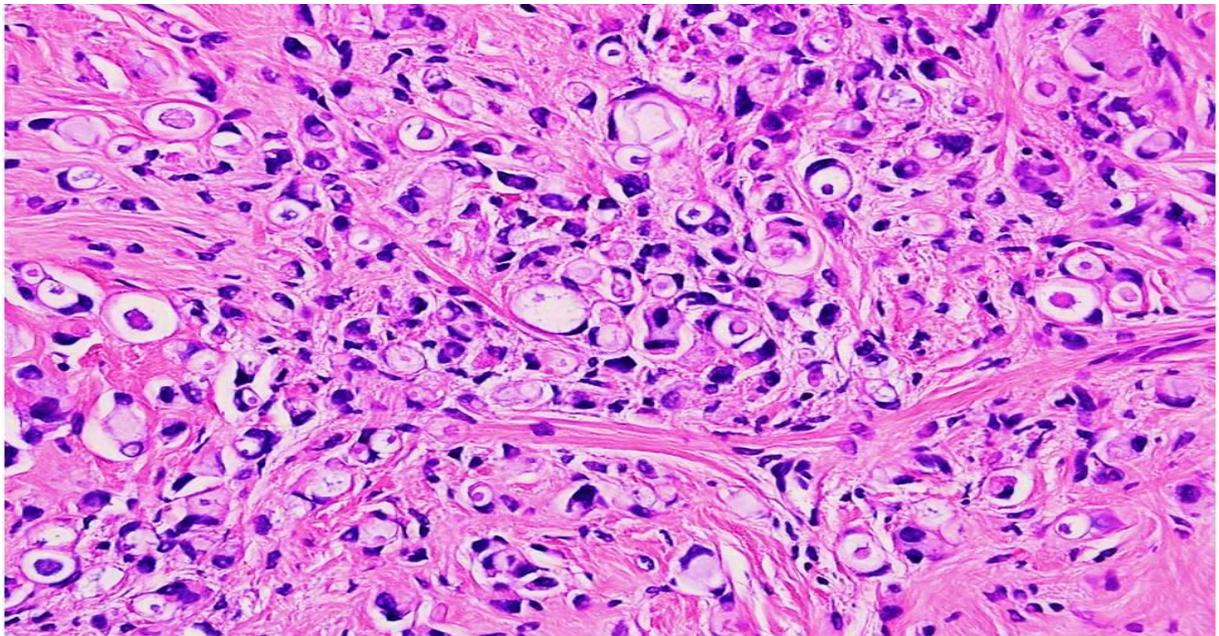


Photo 19 : Carcinome lobulaire infiltrant, cellules non cohésives (HEX40). Femme de 43ans (N°683/14). Service anatomie pathologique/ CHU Tlemcen



**Photo 20: Carcinome lobulaire infiltrant pléomorphe avec cellules apocrines (HEX40).
Femme de 71ans (N°1234/13). Service anatomie pathologique/ CHU Tlemcen**



**Photo 21 : Carcinome lobulaire infiltrant avec cellules en "bague à chaton" (HEX40).
Femme de 30ans (N°1717/13). Service anatomie pathologique/ CHU Tlemcen**

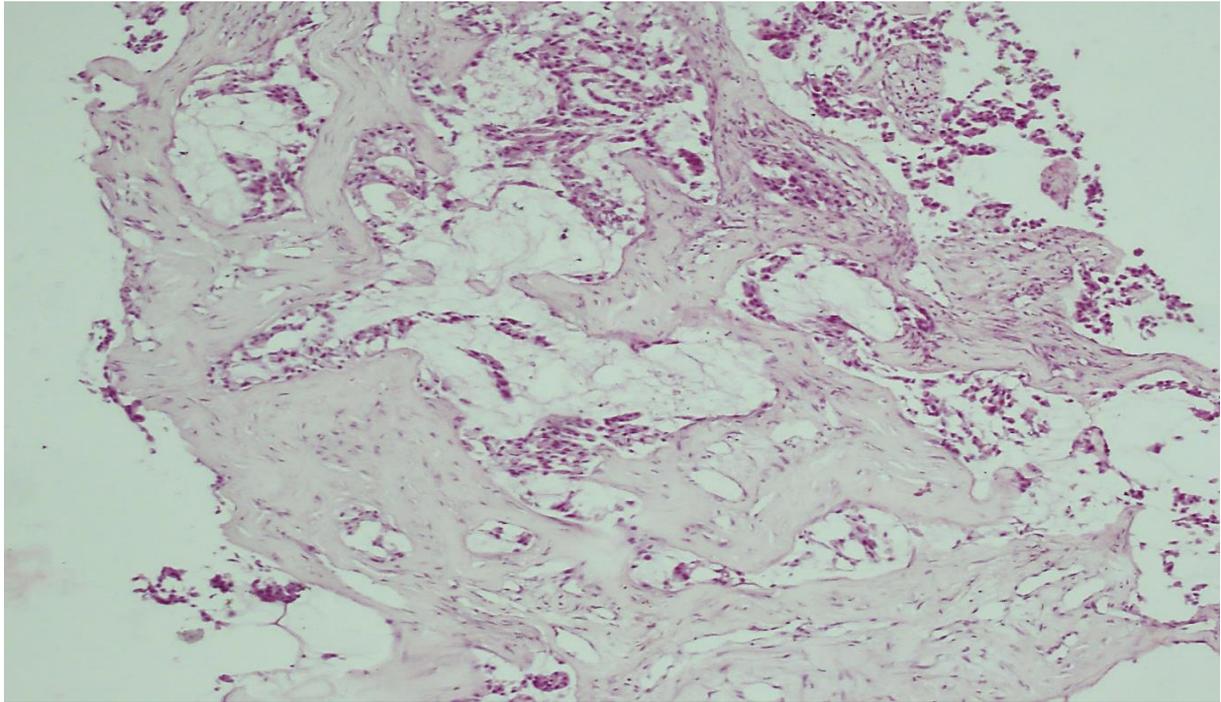


Photo 22 : Carcinome colloïde muqueux sur microbiopsie (HEX10). Femme de 71ans (N°26/15). Service anatomie pathologique/ CHU Tlemcen

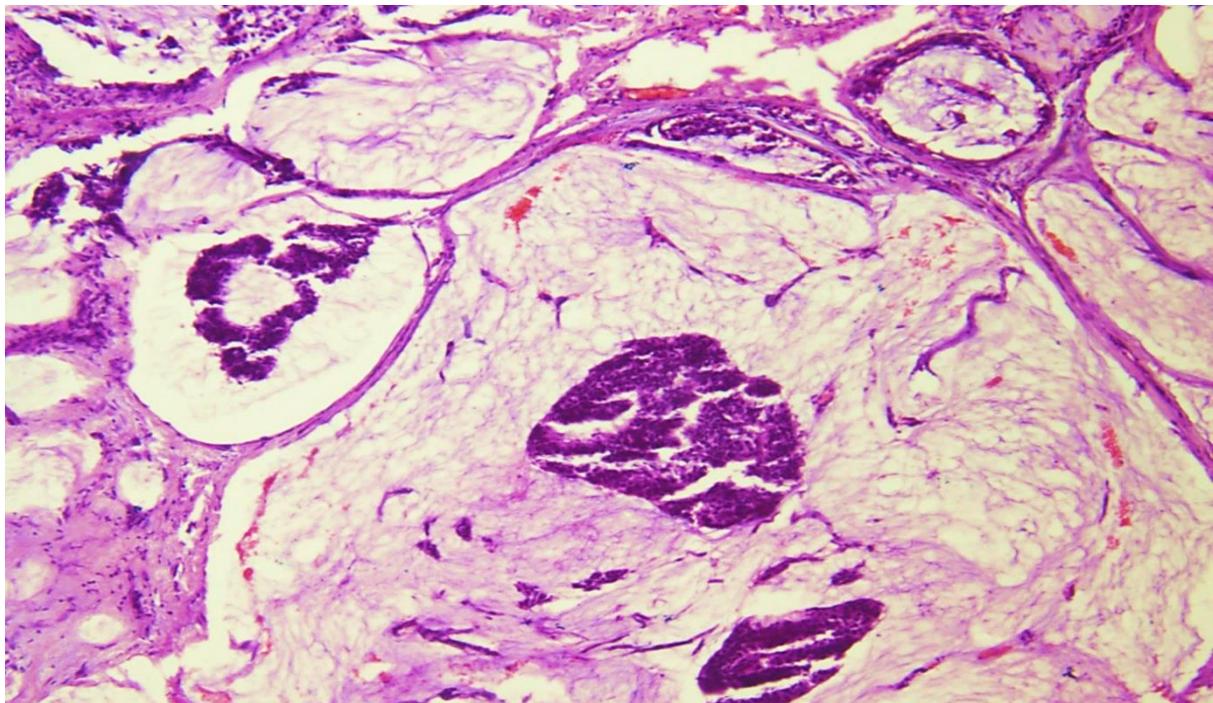
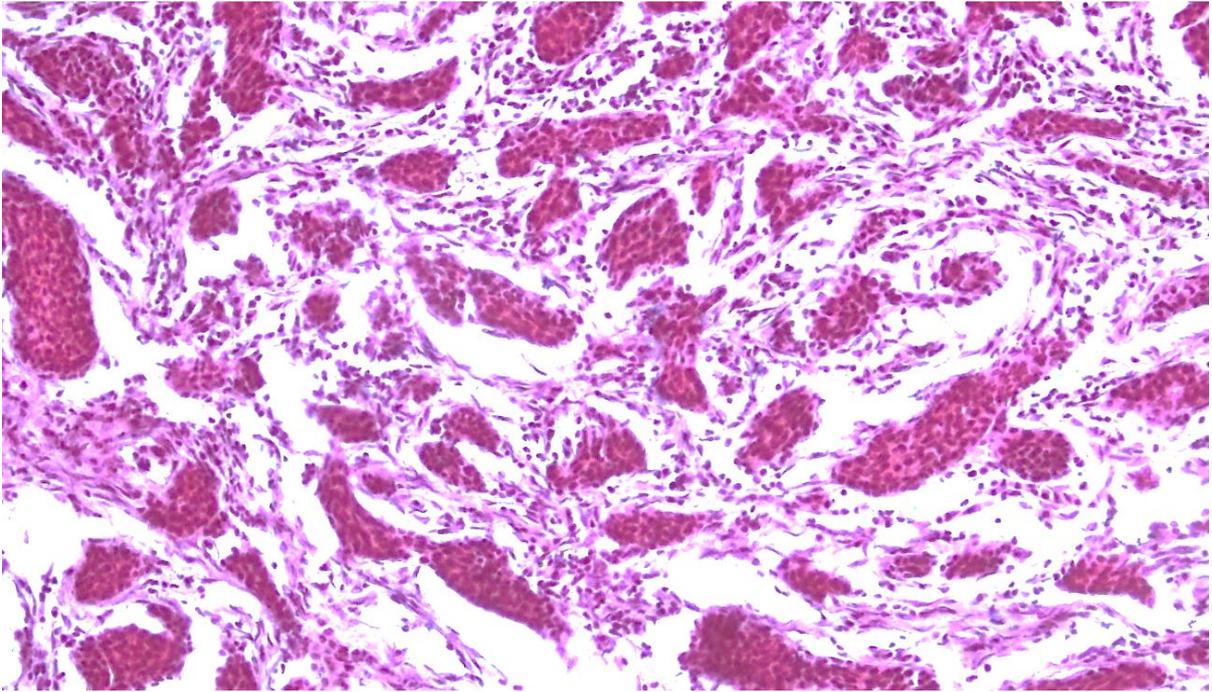
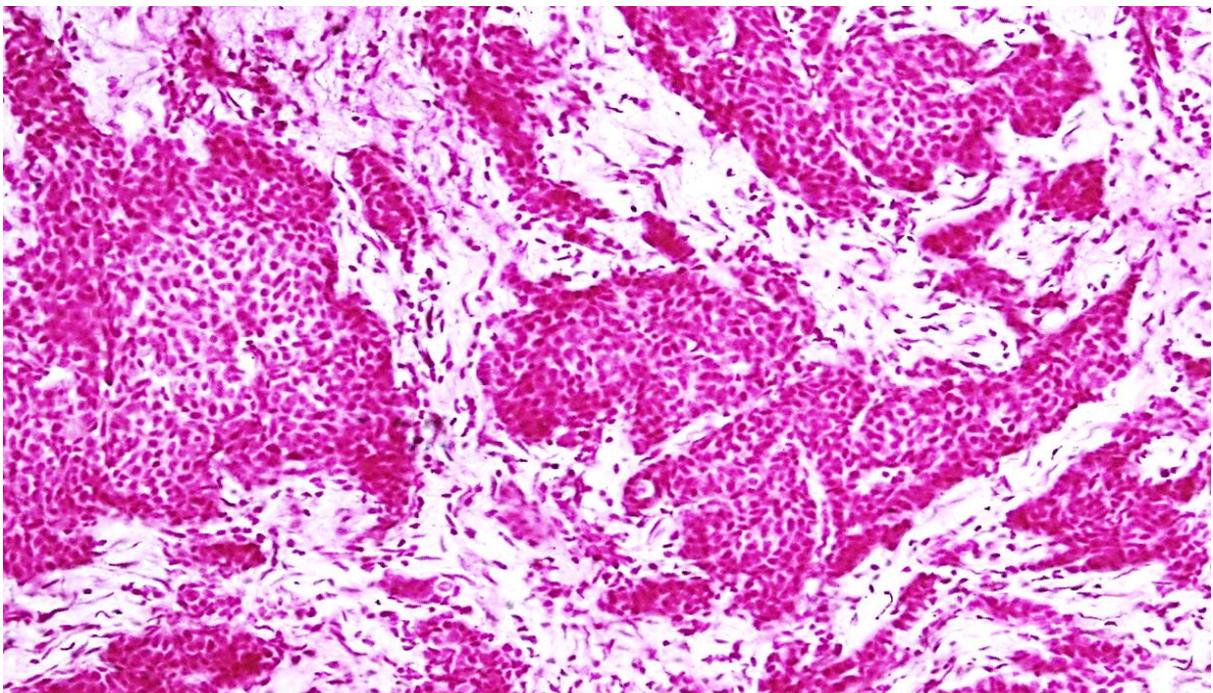


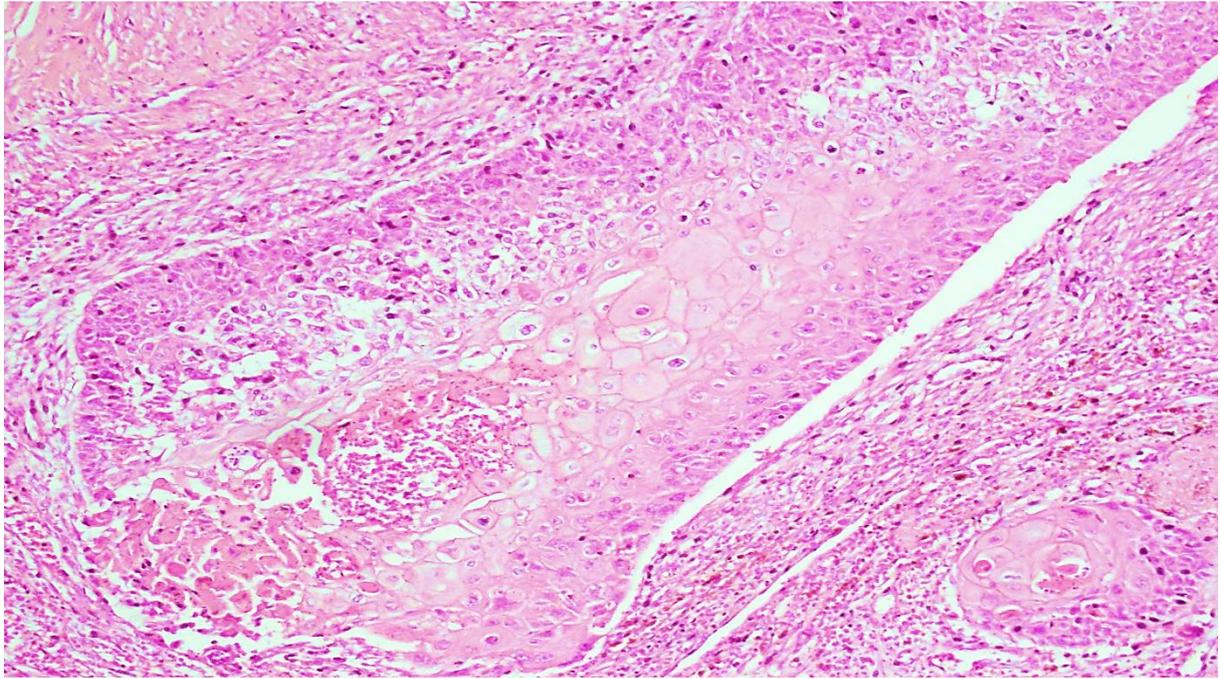
Photo 23: Carcinome colloïde muqueux sur pièce de mastectomie (HEX20). Femme de 40ans (N°995/15). Service anatomie pathologique/ CHU Tlemcen



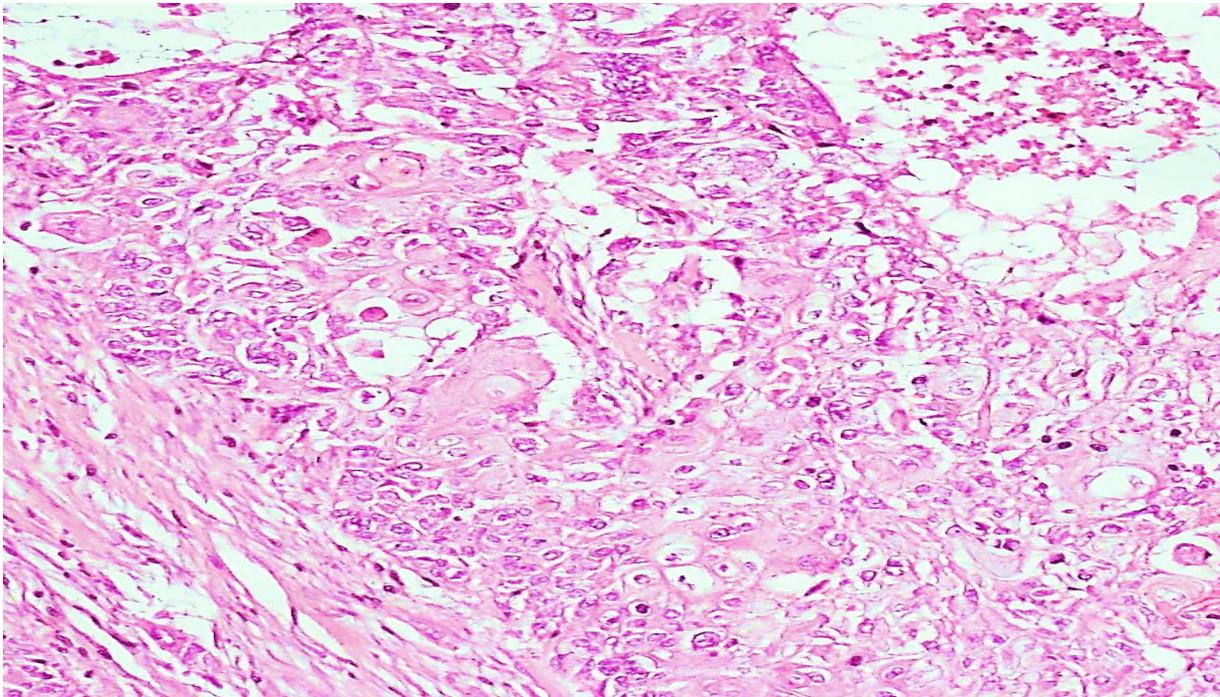
**Photo 24: Carcinome neuro endocrine (HEX10). Femme de 42ans (N°2172/13).
Service anatomie pathologique/ CHU Tlemcen**



**Photo 25: Carcinome neuro endocrine (HEX20). Femme de 42ans (N°2172/13).
Service anatomie pathologique/ CHU Tlemcen**



**Photo 26: Carcinome métaplasique avec composante épidermoïde (HEX20).
Femme de 78ans (N°1278/15). Service anatomie pathologique/ CHU Tlemcen**



**Photo 27 : Carcinome métaplasique avec composante épidermoïde (HEX40).
Femme de 78ans (N°1278/15). Service anatomie pathologique/ CHU Tlemcen**

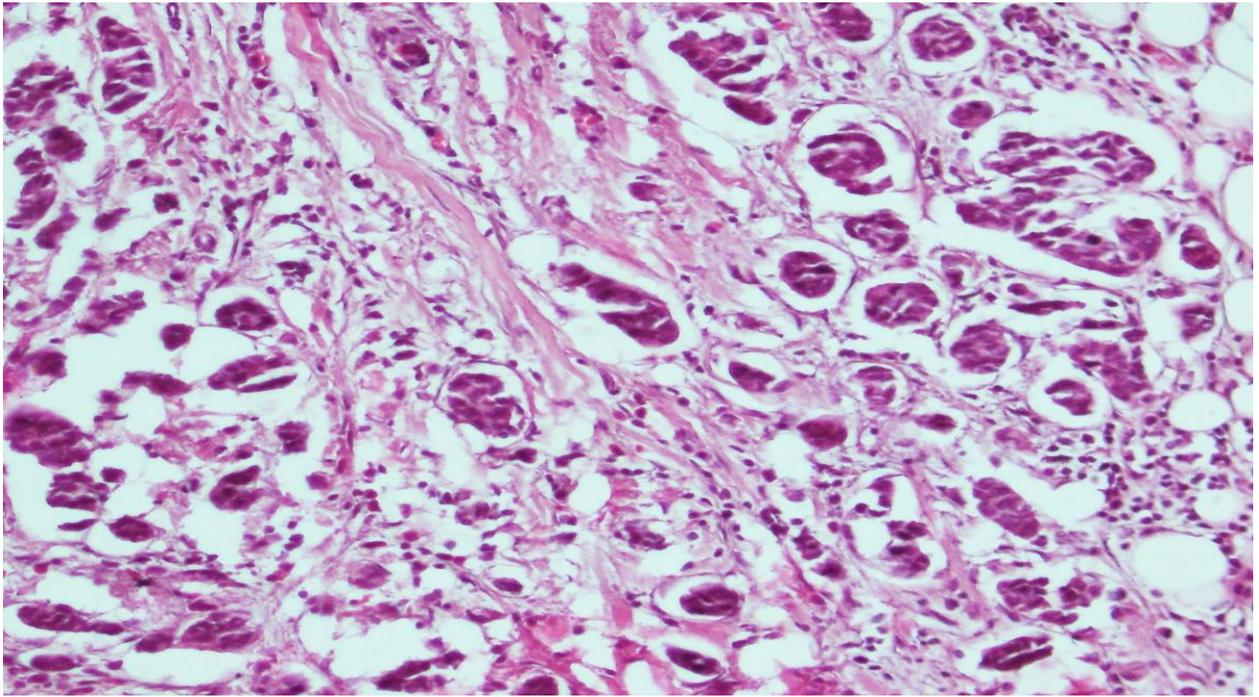


Photo 28: Carcinome micropapillaire, formations tubulaires avec polarité inversée (HEX20). Femme de 58ans (N°340/14).Service anatomie pathologique/CHU Tlemcen.

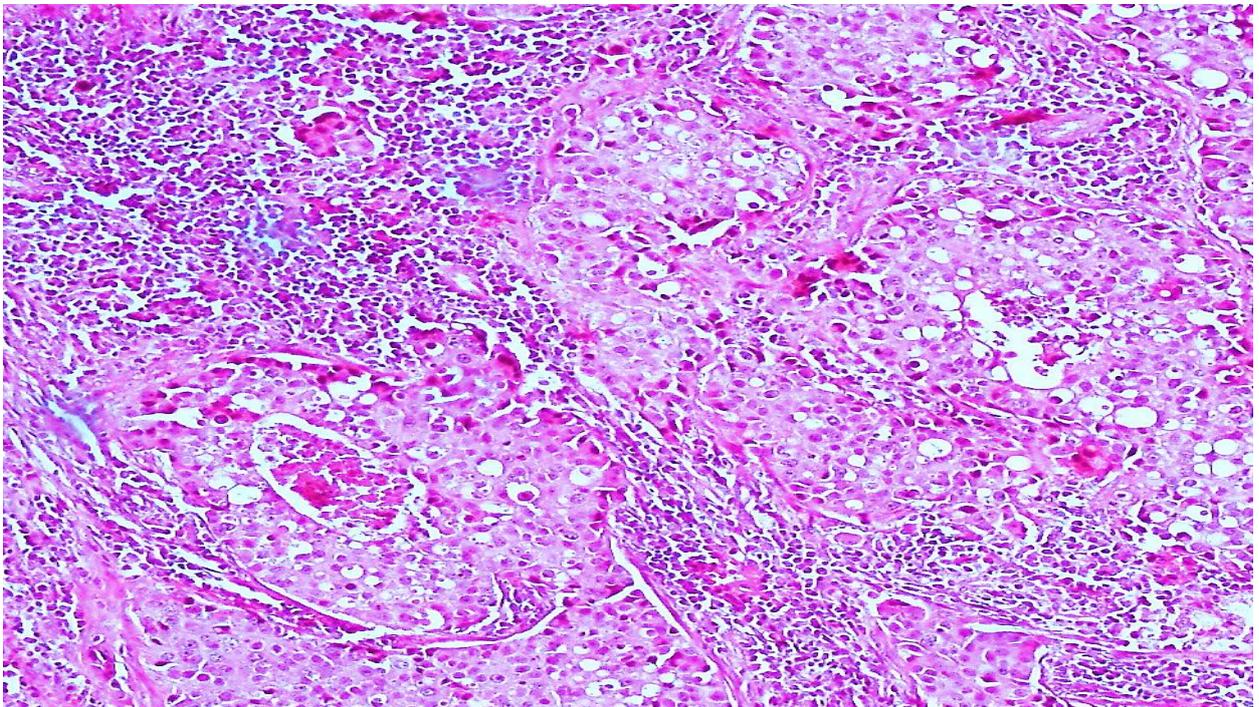


Photo 29: Carcinome médullaire, aspect syncytial avec stroma lymphoïde (HEX20). Femme de 60ans (N°12/16). Service anatomie pathologique/CHU Tlemcen

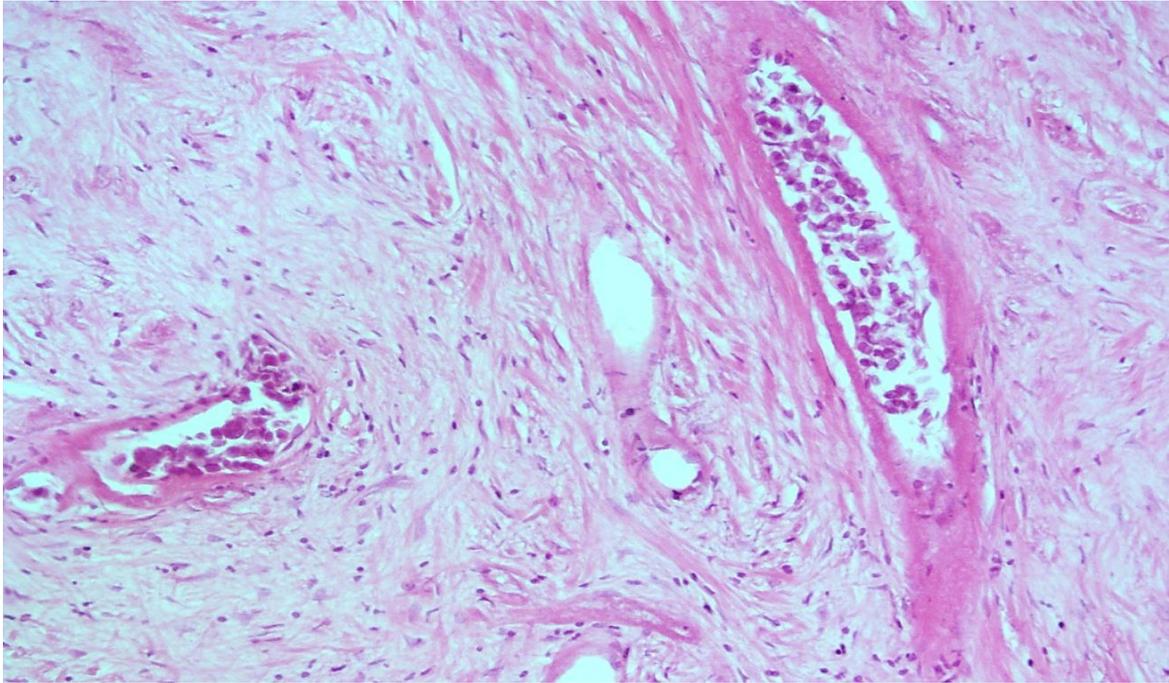


Photo 30: Emboles vasculaires péri tumoraux (HEX40). Femme de 45ans(N°1272/15). Service anatomie pathologique/CHU Tlemcen

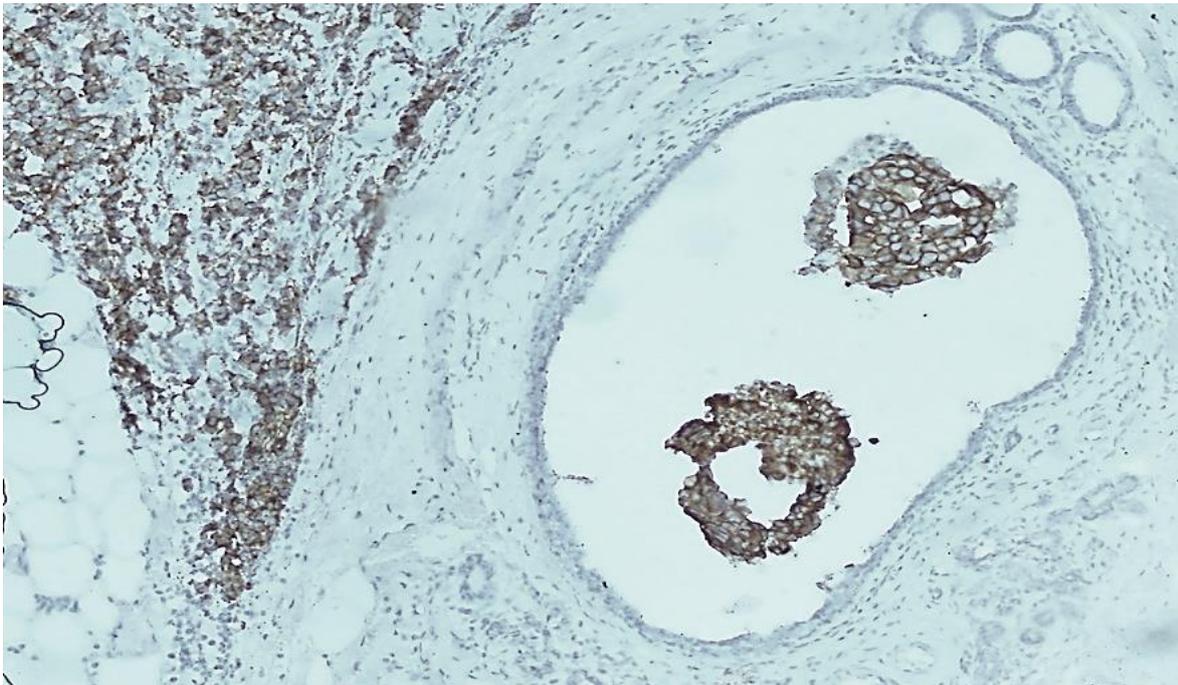
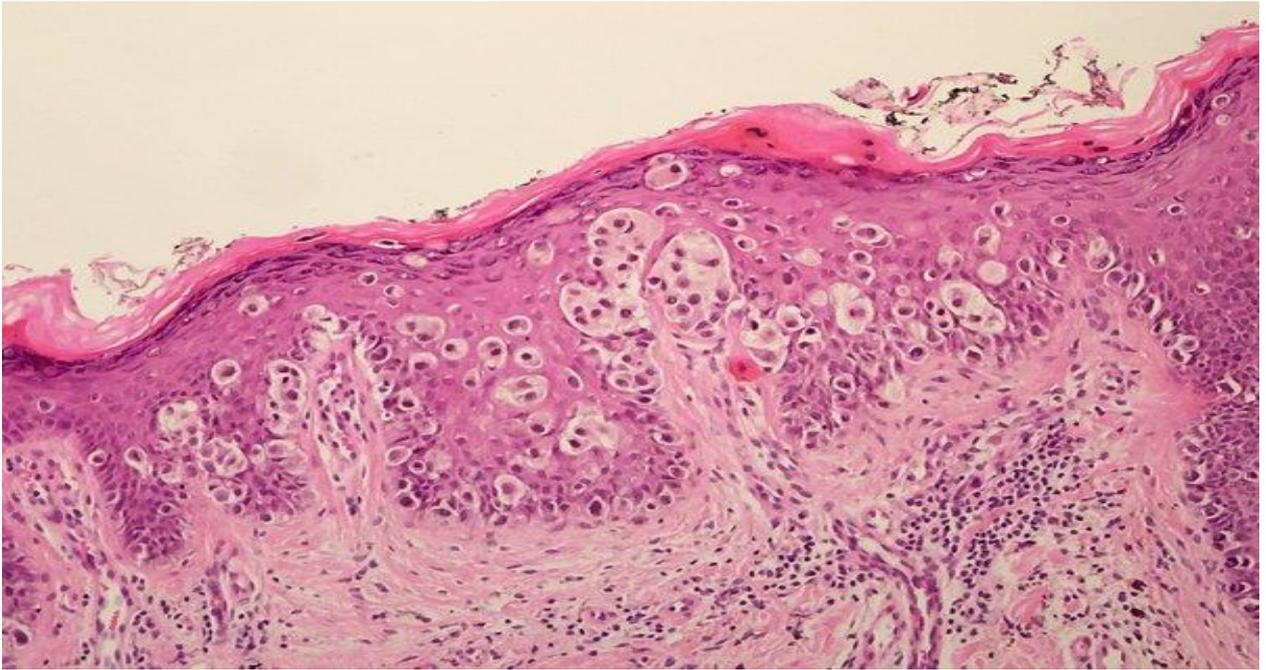
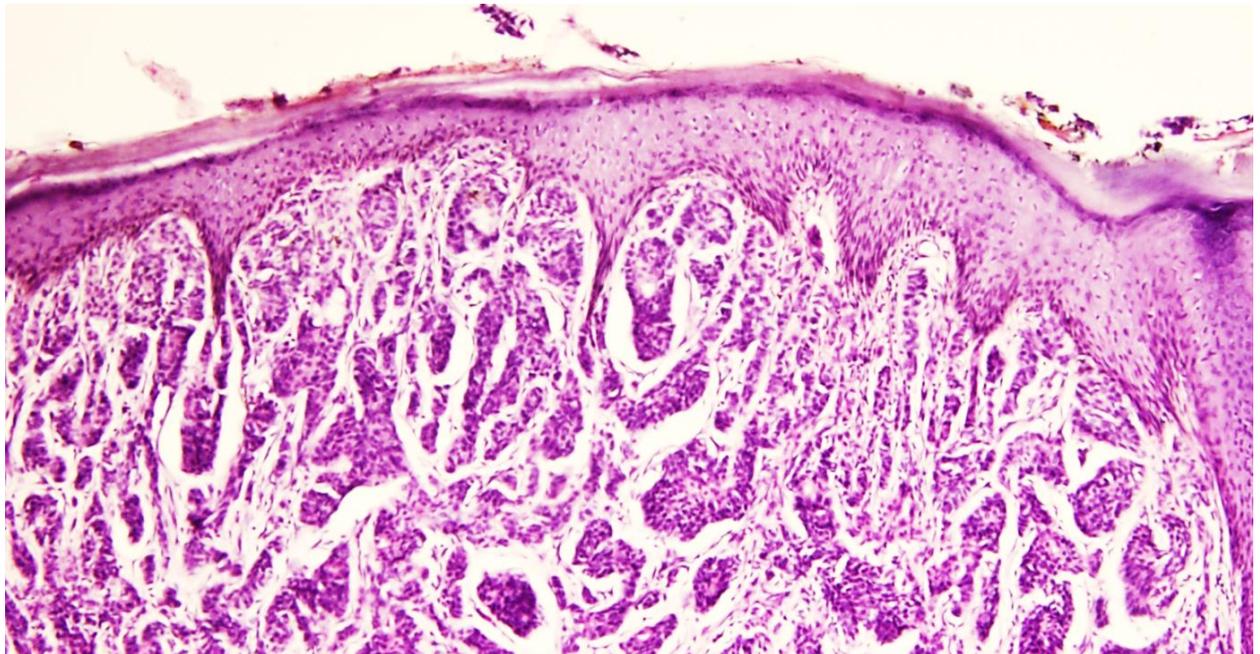


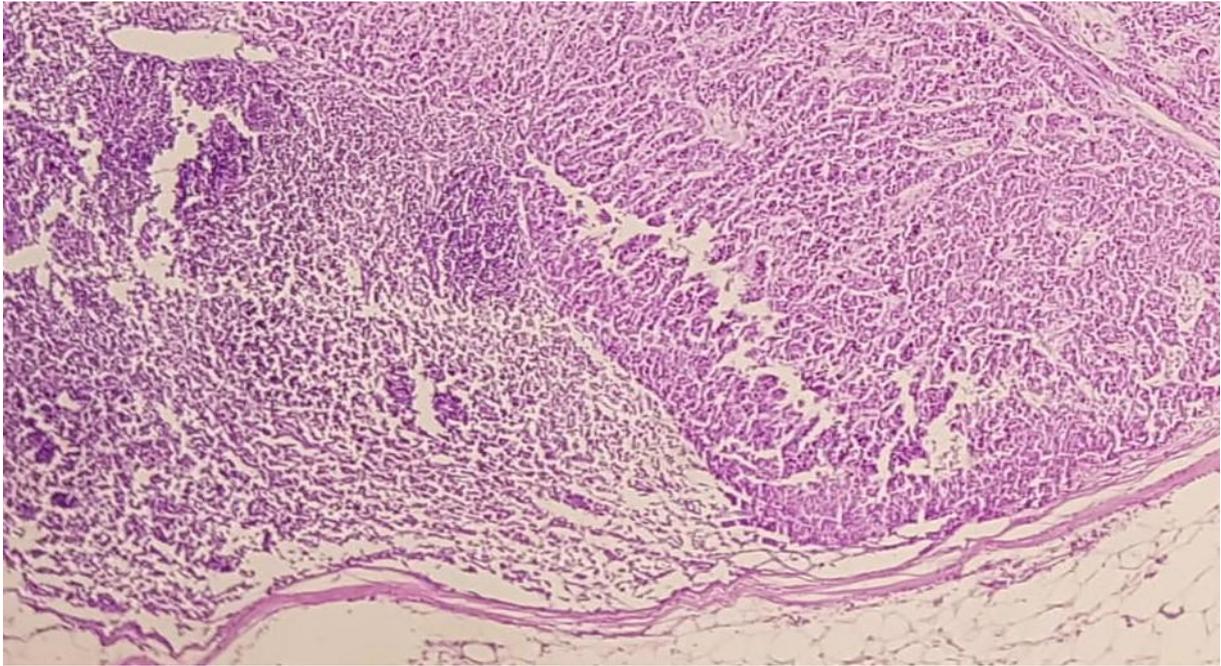
Photo 31: Emboles vasculaires immunohistochimie E-cadhérine (GX40). Femme de 43 ans (N°1278/14). Service anatomie pathologique/CHU Tlemcen



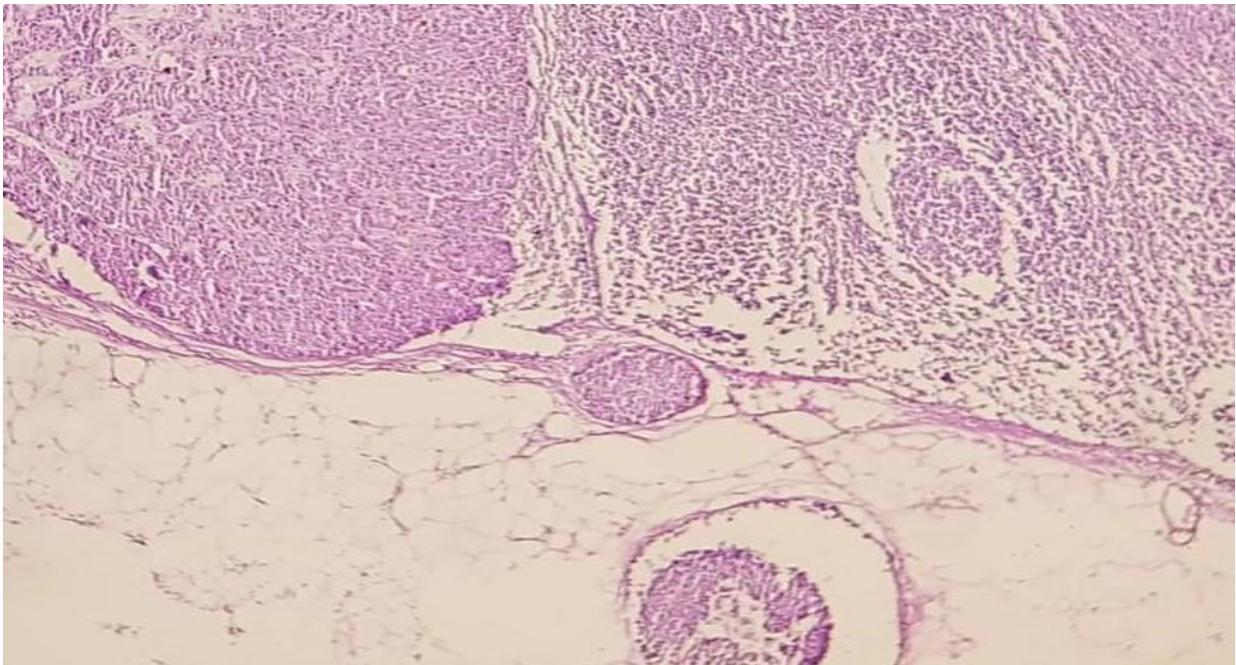
**Photo 30 : Maladie de Paget du mamelon (HEX40). Femme de 47 ans (N°646/14)
Service anatomie pathologique/CHU Tlemcen**



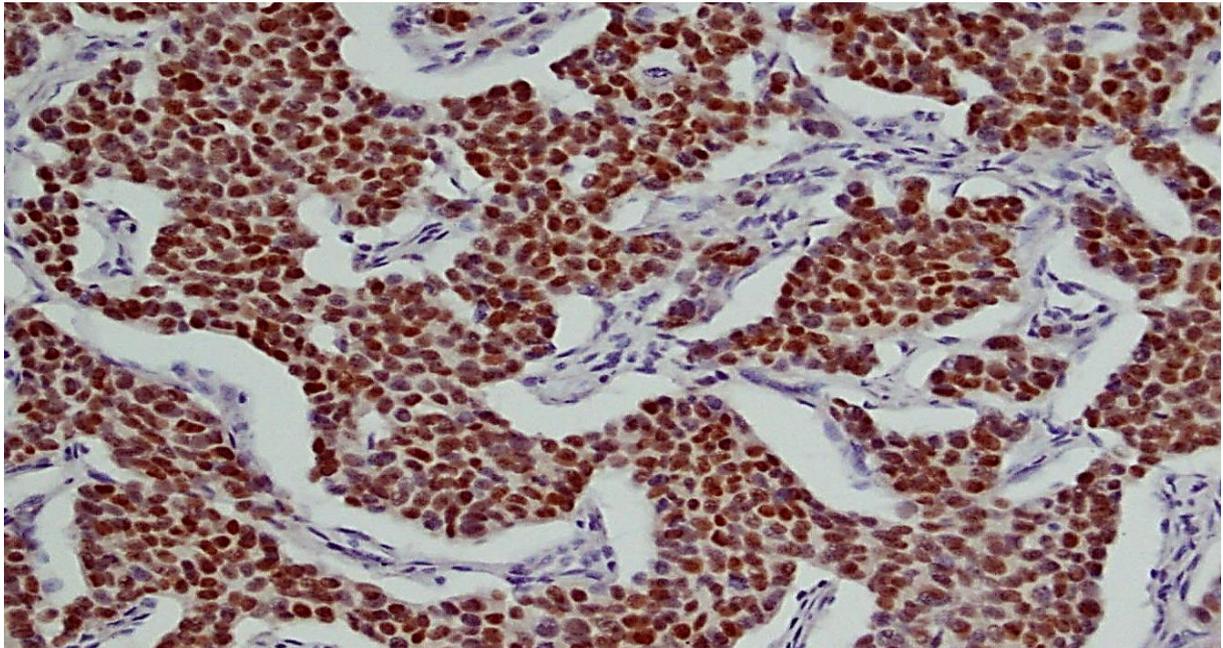
**Photo 31 : Infiltration du mamelon (HEX20). Femme de 77ans (N°2053/14).
Service anatomie pathologique/CHU Tlemcen**



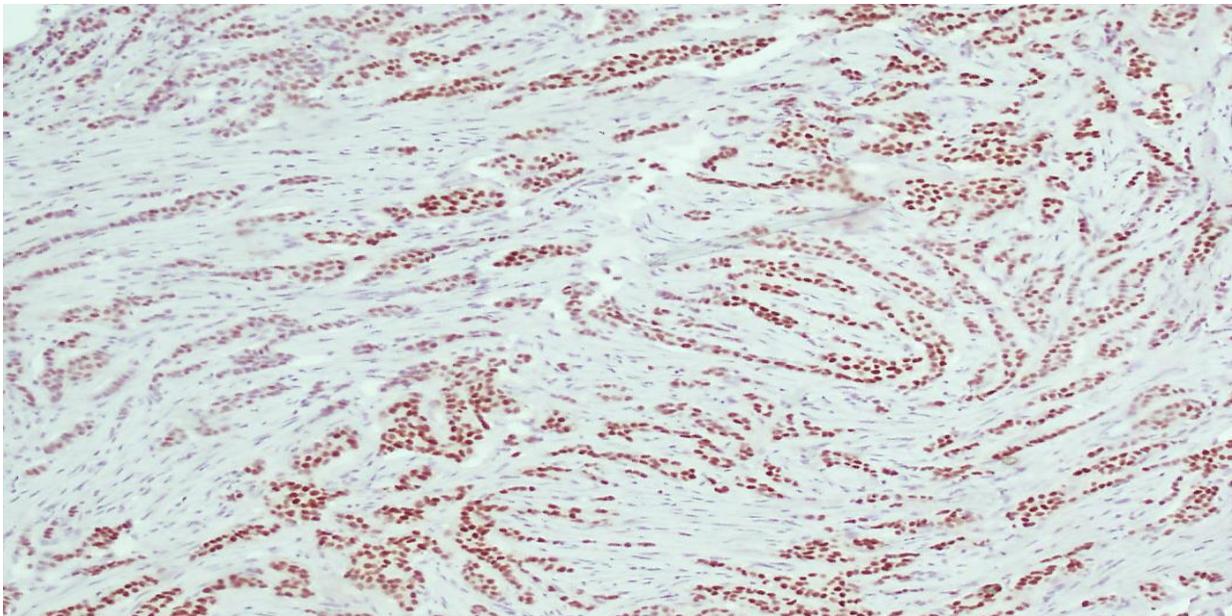
**Photo 32: Métastase ganglionnaire d'un carcinome canalaire infiltrant (NST) (HEX20).
Femme de 50ans (N°2360/13). Service anatomie pathologique/ CHU Tlemcen.**



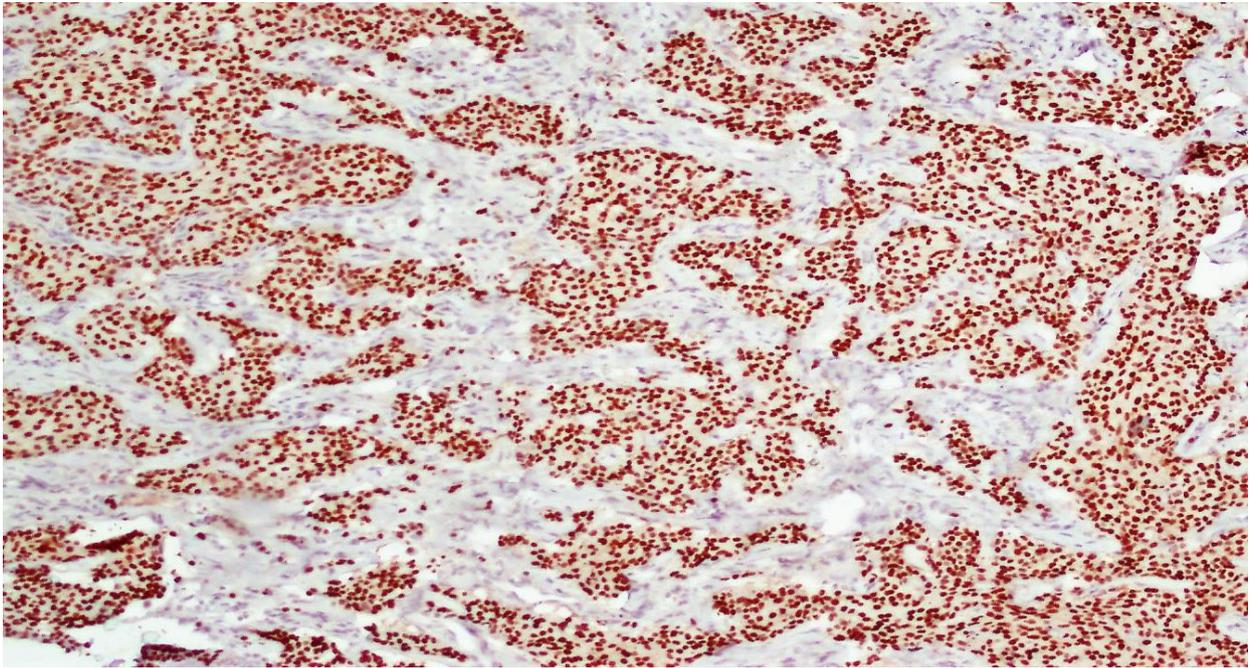
**Photo 33 : : Métastase ganglionnaire d'un carcinome canalaire infiltrant (NST) (HEX20).
Femme de 50ans (N°2360/13) avec embole vasculaire.
Service anatomie pathologique/ CHU Tlemcen.**



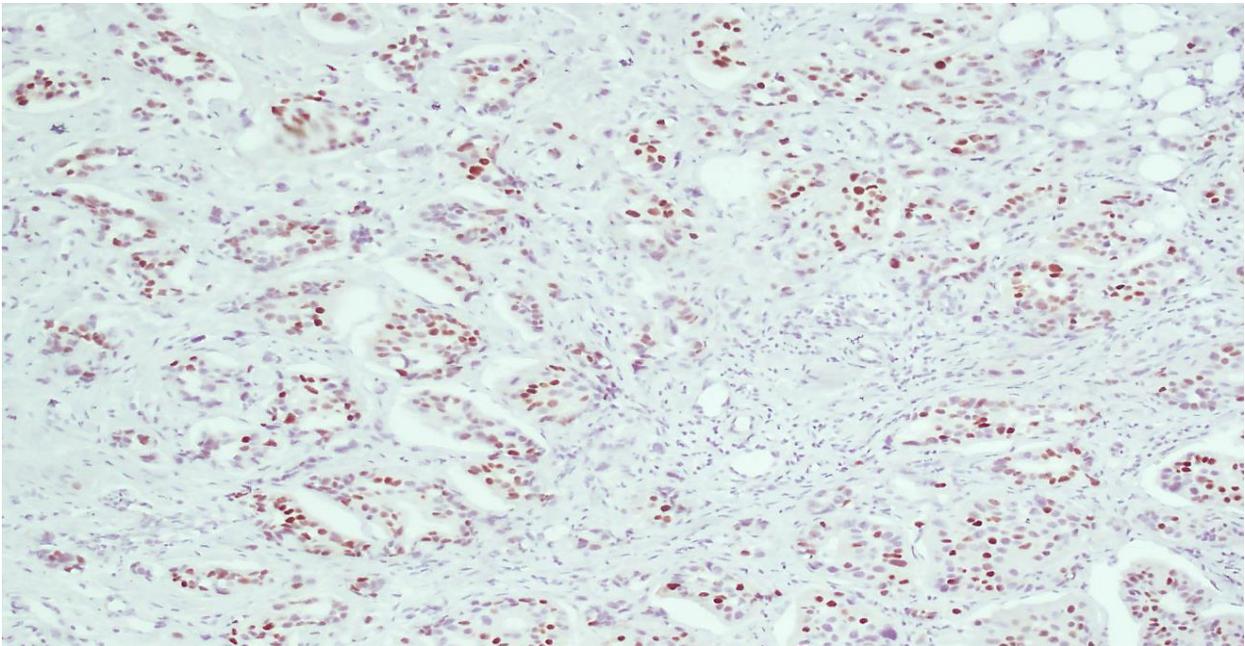
**photo 34 :Immunomarquage à l'aide de l'anticorps anti-RO, marquage fort diffus,
Score Allred 8 (GX40). Femme de 47 ans (N°2228/15).
Service anatomie pathologique/ CHU Tlemcen.**



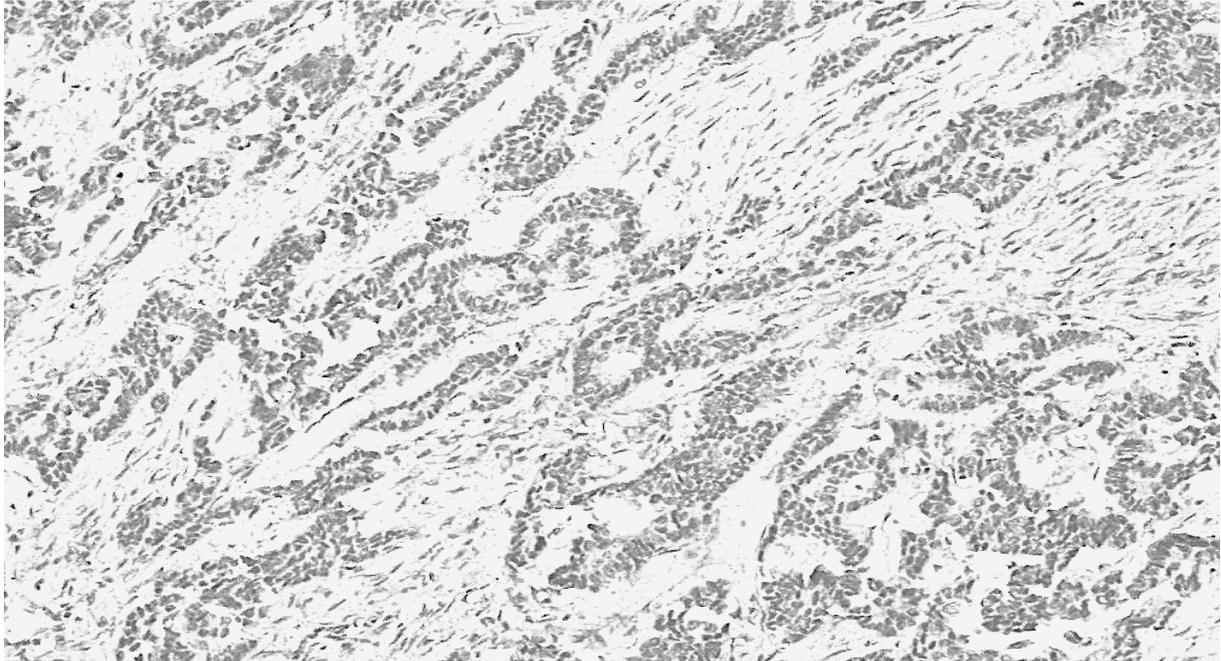
**photo 35 : Immunomarquage à l'aide de l'anticorps anti-RO, marquage modéré diffus,
Score Allred 6 (GX10). Femme de 63 ans (N°1114/13).
Service anatomie pathologique/ CHU Tlemcen**



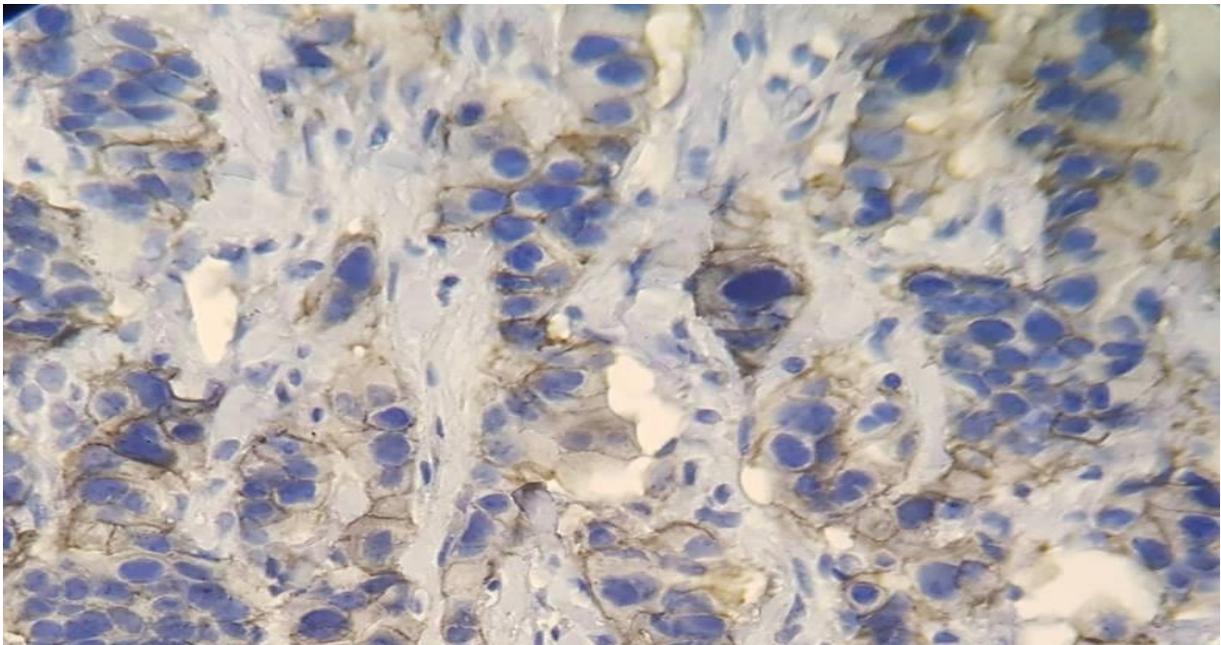
**photo 36 : Immunomarquage à l'aide de l'anticorps anti-RP, marquage fort diffus, Score Allred 8 (GX10). Femme de 50 ans (N°69/14).
Service anatomie pathologique/ CHU Tlemcen**



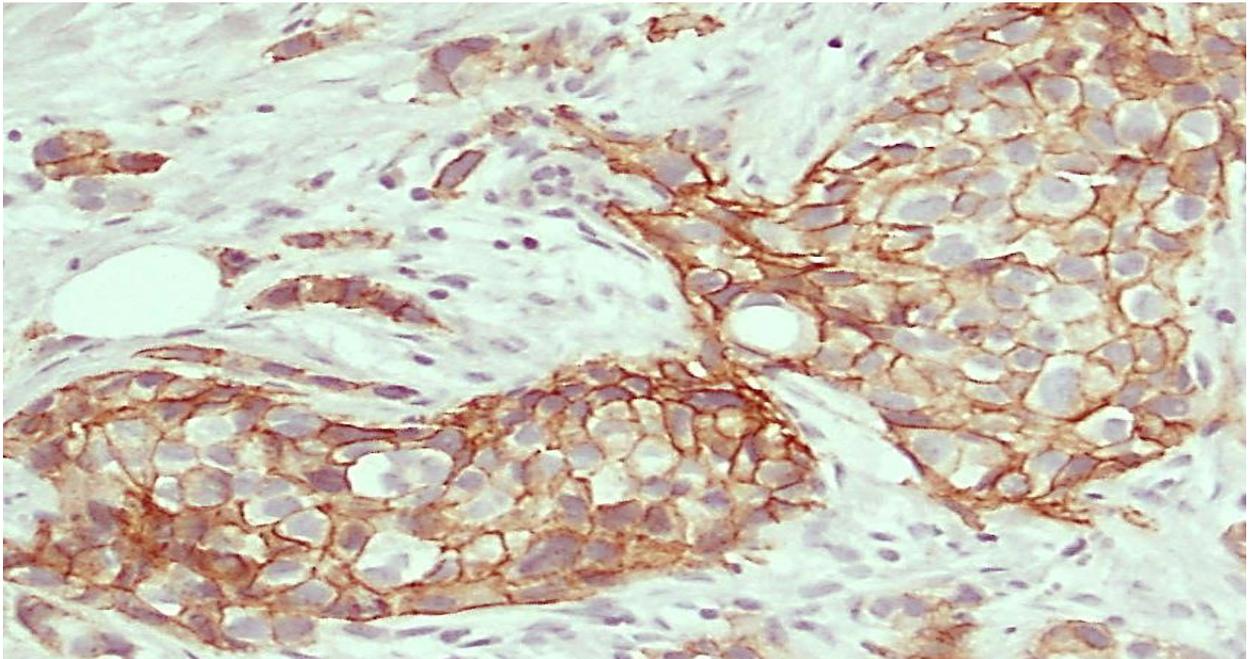
**photo 37 : Immunomarquage à l'aide de l'anticorps anti-RP, marquage modéré avec faible pourcentage, Score Allred 4 (GX10). Femme de 54 ans (N°92/14).
Service anatomie pathologique/ CHU Tlemcen**



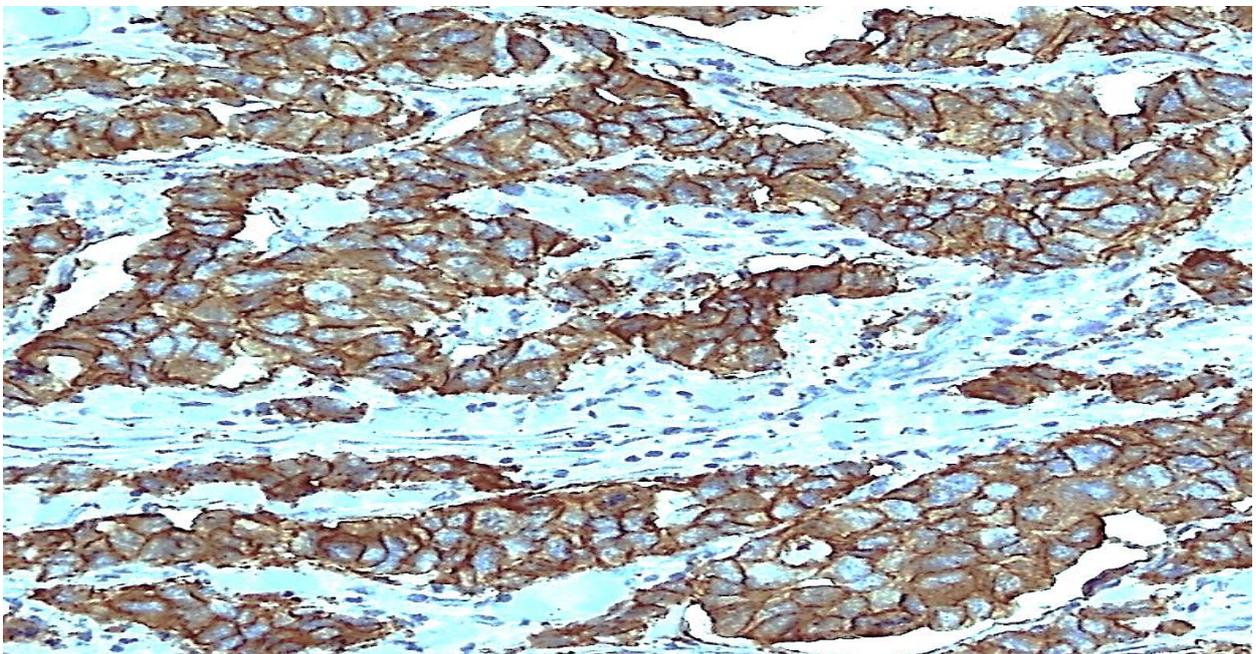
**photo 38 : Immunomarquage à l'aide de l'anticorps anti-HER2 score 0 (GX10),
Femme de 50 ans (N°586/15).
Service anatomie pathologique/ CHU Tlemcen**



**photo 39 : Immunomarquage à l'aide de l'anticorps anti-HER2 score 1+ (GX40)
Femme de 46 ans (N°2569/16).
Service anatomie pathologique/ CHU Tlemcen**



**photo 40 : : Immunomarquage à l'aide de l'anticorps anti-HER2 score 2+ (GX40)
Femme de 40 ans (N°956/15).
Service anatomie pathologique/ CHU Tlemcen**



**photo 41 : : Immunomarquage à l'aide de l'anticorps anti-HER2 score 3+ (GX20)
Femme de 33 ans (N°465/16).
Service anatomie pathologique/ CHU Tlemcen**

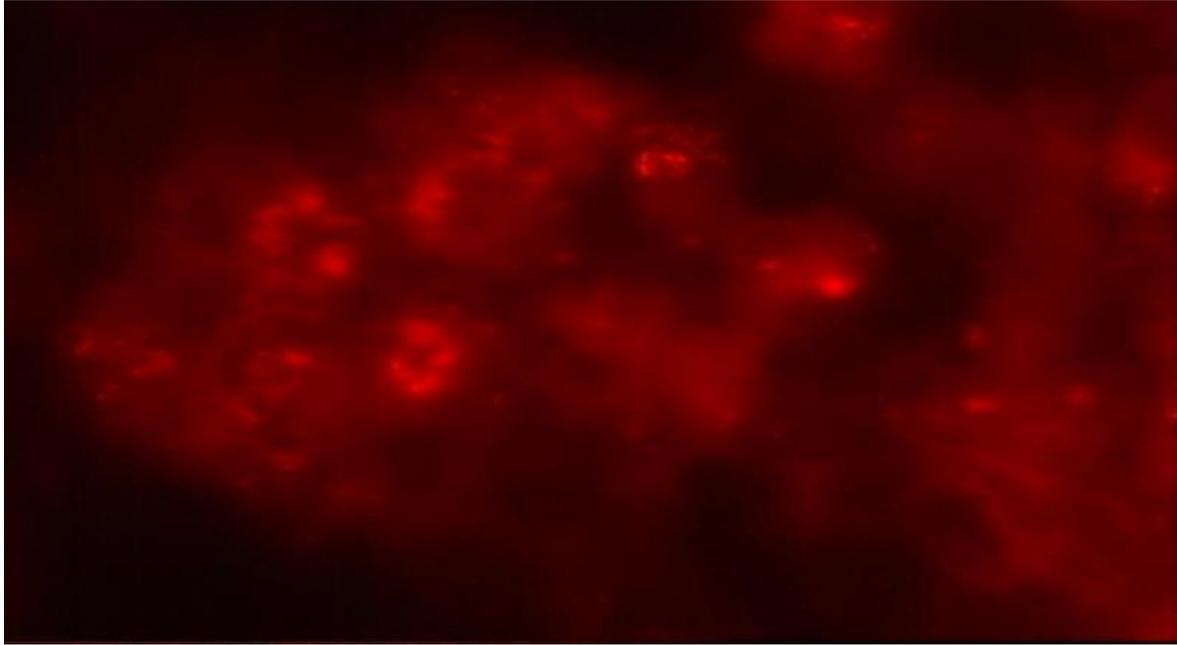
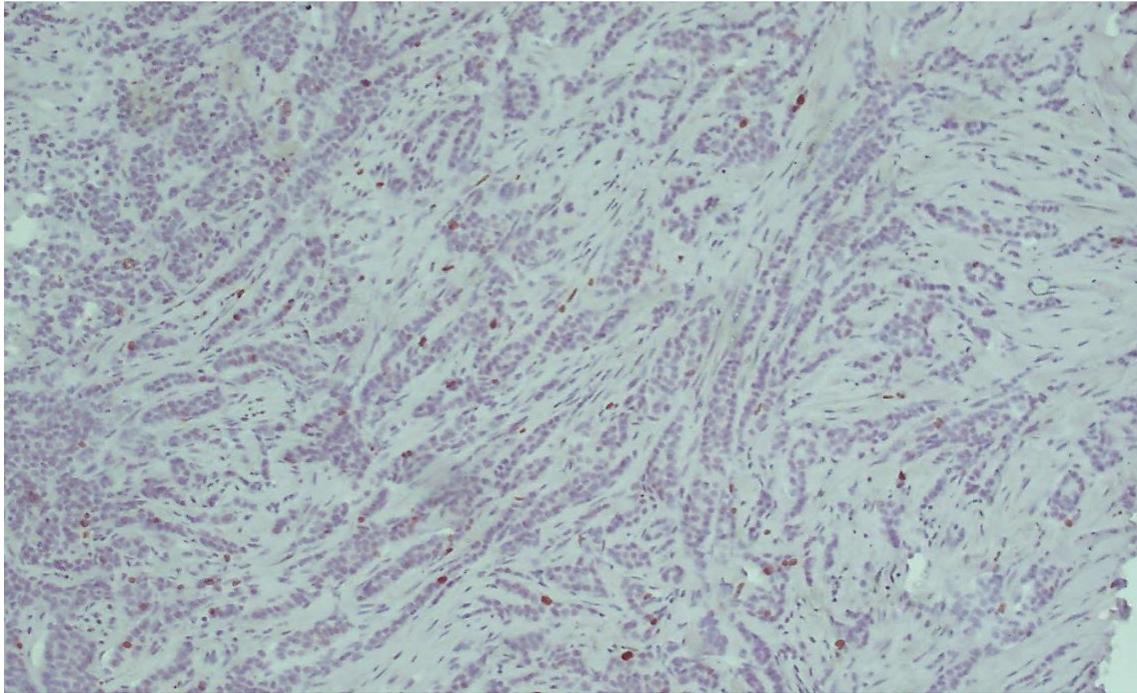
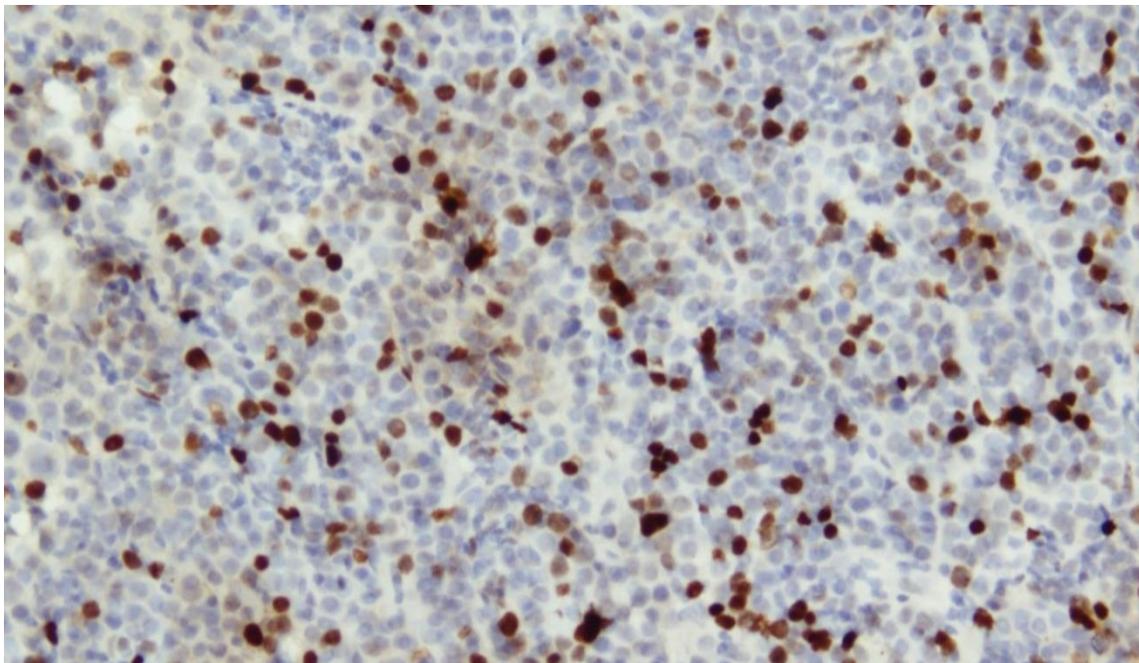


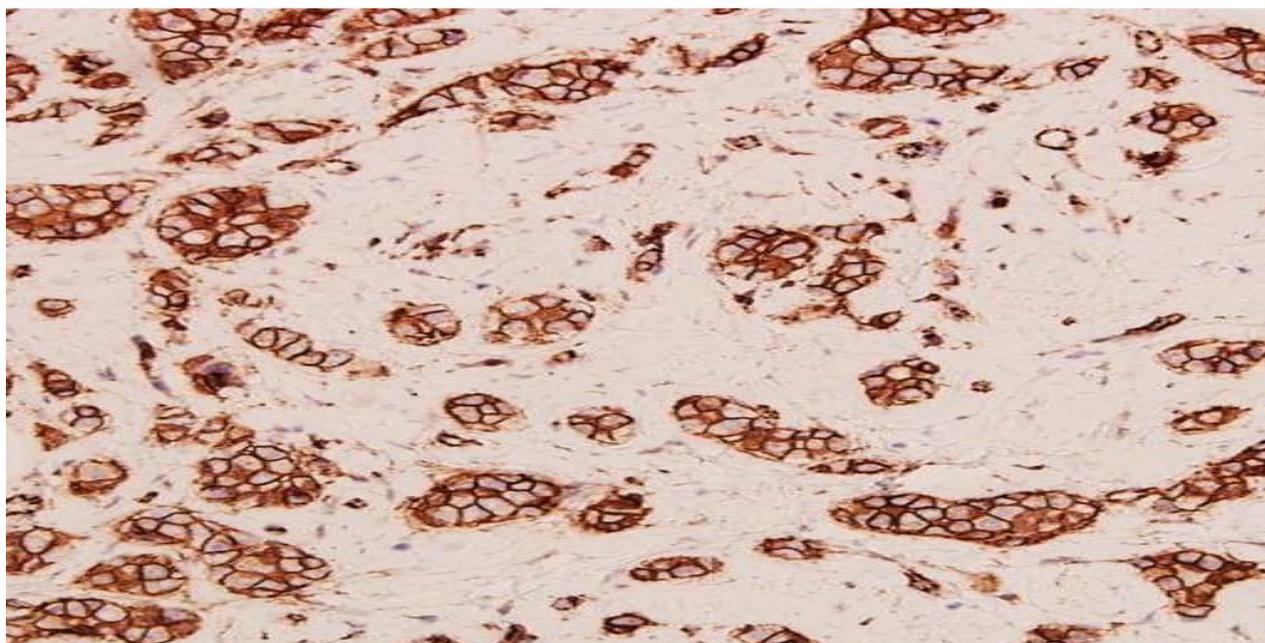
photo 42 :Hybridation in-situ fluorescente (FISH). Amplification du gène HER2 (spots rouges). Service anatomie pathologique CHU Sidi Bel Abbas



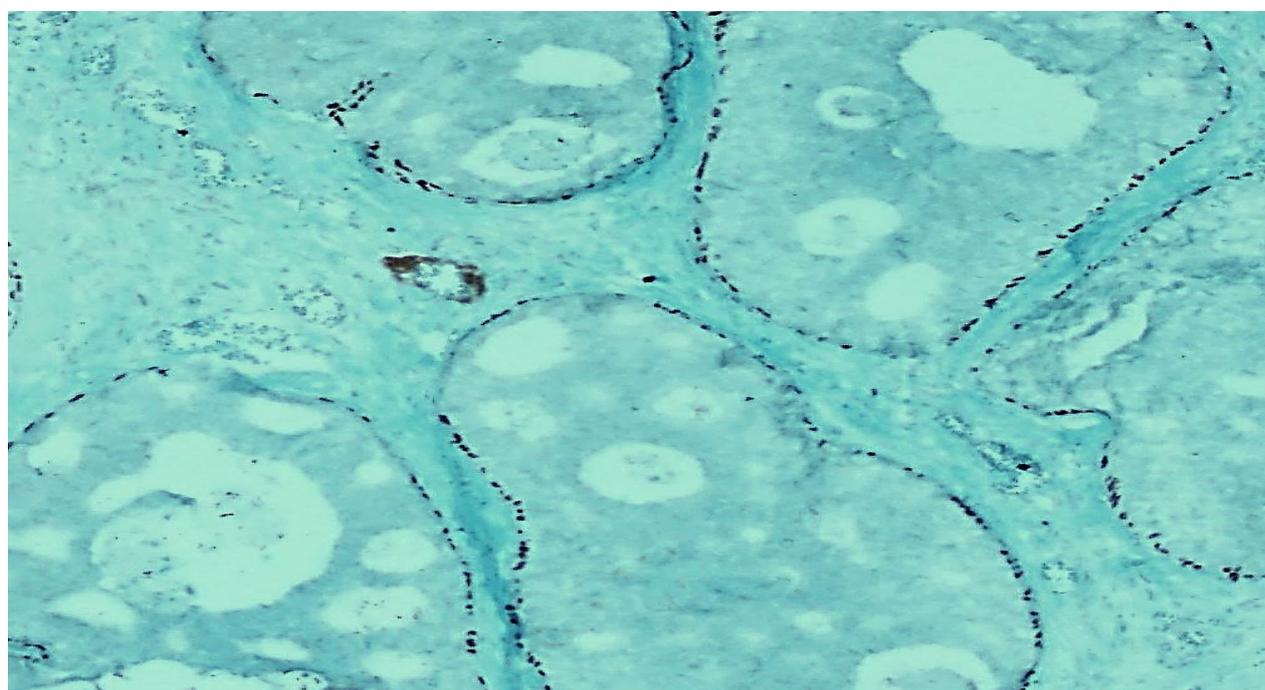
**photo 43 : Immunomarquage à l'aide de l'anticorps anti-KI67, pourcentage faible (GX10). Femme de 61ans (N°2434/13).
Service anatomie pathologique/CHU Tlemcen**



**photo 44 : : Immunomarquage à l'aide de l'anticorps anti-KI67, marquage nucléaire intense, pourcentage fort (GX40). Femme de 59 ans (N°1106/13).
Service anatomie pathologique/CHU Tlemcen**



**photo 45 : Immunomarquage à l'E-cadhérine (GX20).Carcinome infiltrant NST simulant un carcinome lobulaire infiltrant. Femme de 39 ans (N°2035/14).
Service anatomie pathologique/CHU Tlemcen**



**photo 46 :Immunomarquage à l'aide de l'anticorps anti-P63 (GX40) .composante in situ d'aspect cribriforme. Femme de 45 ans (N°1197/13).
Service anatomie pathologique/CHU Tlemcen**

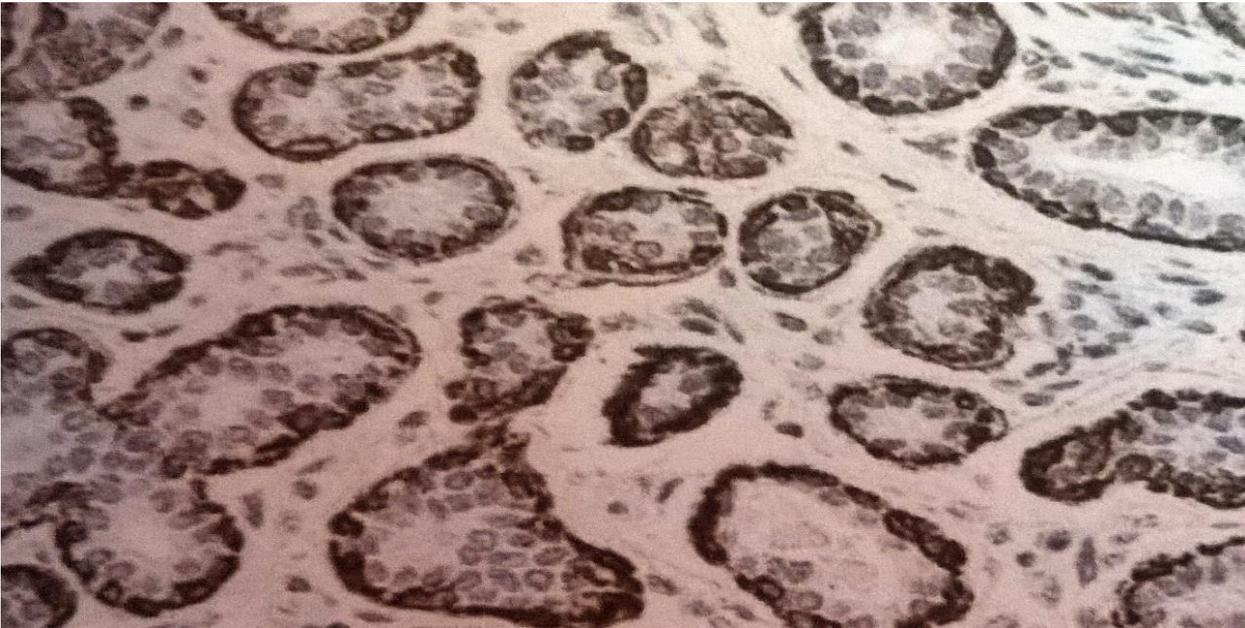


photo 47 :Immunomarquage à l'aide de l'anticorps anti-AML (GX40). Femme de 45 ans (N°2469/14).

Service anatomie pathologique/CHU Tlemcen

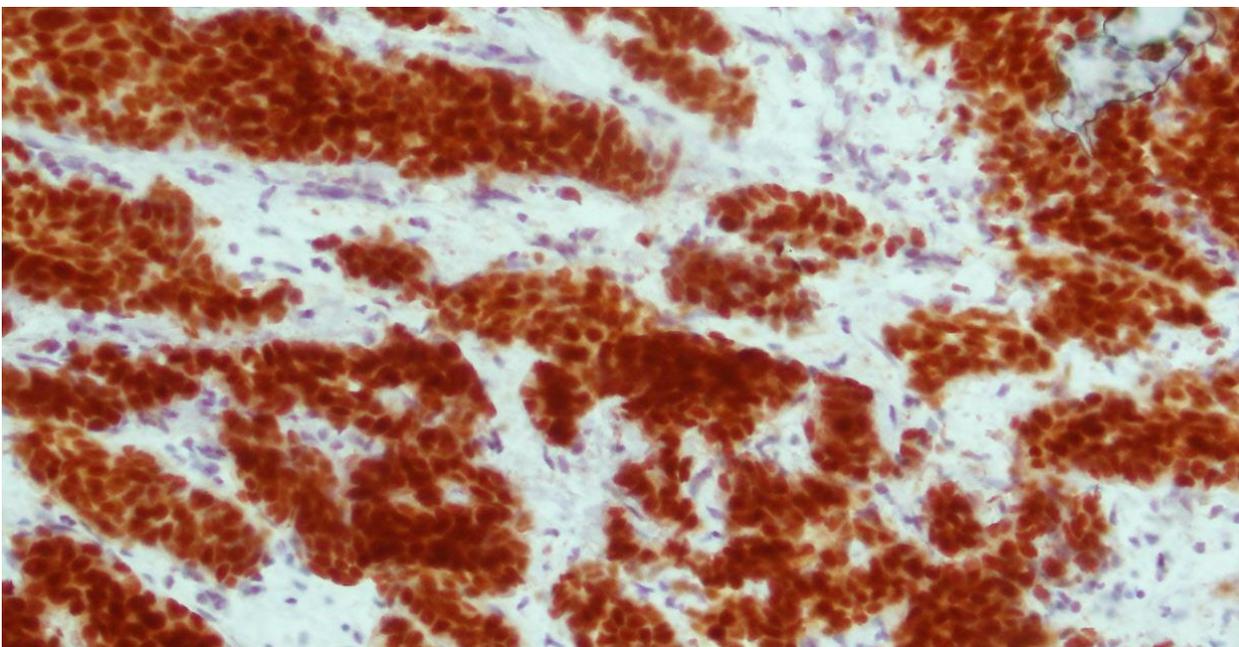


photo 48 : Immunomarquage à l'aide de la synaptophysine (GX40). Femme de 49 ans (N°2158/15).

Service anatomie pathologique/CHU Tlemcen

ملخص

سرطان الثدي هو أكثر أنواع السرطان شيوعاً في الجزائر والعالم من حيث التواتر والوفيات. يتم تشخيص سرطان الثدي عن طريق التشريح المرضي

الدراسة المناعية هي اختبار لا غنى عنه ، فمن الممكن تقييم حالة مستقبلات الهرمون و HER2 ، وهي معلومات قيمة عن الأورام للحصول على سعر أفضل في الحمل العلاجي.

لهدف من عملنا هو تقييم ، عن طريق الكيمومناعية، والتعبير عن مستقبلات الهرمونات (RE ، RP) وحالة HER2 ، والتي تتطلب في حالات غير مناسبة استخدام البيولوجيا الجزيئية. لتحديد الملامح المرضية للسرطانات الثديية داخل قسمنا ، وربط المؤشرات الحيوية بالعوامل النخرية الإكلينيكية الأخرى

إن العمل المقدم هو دراسة وصفية مستعرضة محتملة لـ 350 حالة إصابة بسرطان الثدي تم جمعها في قسم التشريح المرضي في مستشفى جامعة تلمسان من مارس 2013 إلى مارس 2016. المناعية هي الطريقة المستخدمة لفحوصات مستقبلات الهرمونات. (RE ، RP) و HER2. تم تنفيذ تقنية FISH للحصول على نتيجة 2 HER2+. كان متوسط عمر مرضانا 50 سنة مع فترات تتراوح بين 28 سنة و 97 سنة. متوسط حجم الورم 27 مم. غالباً ما يتم الوصول إلى الربع الخارجي الفائق بنسبة 51٪.

النوع الأنسولوجي الأكثر شيوعاً هو سرطان غير محدد التسلسل (TNS) (الذي كان يُسمى سابقاً سرطان قاعدي متسلسل) 83.1٪ من الحالات ، تليها سرطانات مفصمة غازية (CLI) لوحظت في 10٪. الصف الثاني هو الأكثر شيوعاً (69.4٪). من وجهة النظر المناعية الكيميائية ، تمثل التكاثرات الحساسة للهرمونات + RP + RE على التوالي 80 ٪ و 66 ٪ من الحالات ، يتم التعبير عن حالة HER2 في 24 ٪ من الحالات.

لا توجد علاقة ارتباط بين مستقبلات الهرمونات والعمر وحالة العقدة الليمفاوية والانسداد الأورام HER2 ، ومع ذلك فقد لاحظنا وجود ارتباط إحصائي بين مستقبلات الهرمونات وحجم الورم والصفوف و Ki67 . تتميز بعض الأنماط النسيجية بمستقبلاتها الغنية بالهرمونات: CCI (NST) و CLI مقابل السرطان النخاعي والأشكال metaplastic.

بالنسبة إلى HER2 ، كان هناك ميل لزيادة تعبيره مع تناقص العمر وزيادة حجم الورم ، دون أن تكون ذات دلالة إحصائية. لم يرتبط HER2 مع درجة SBR أو وجود الصمات. لوحظ الرابط الإحصائي الوحيد مع Ki67

حديث مستقبلات الهرمونات و HER2 في سرطان الثدي عن طريق المناعية (والتهجين في الموقع ل HER2 +) هو جزء من إدارة سرطان الثدي. هناك أسئلة تتعلق بالمشاكل التقنية وعدم تجانس الورم. تؤكد جميع التوصيات الدولية على تحسين جودة عينات الأنسجة التي تم تحليلها (مرحلة ما قبل التحليلية) ، والتقنيات التحليلية وتفسير النتائج لضمان اختبارات نوعية المناعية النوعية أو البيولوجيا الجزيئية (التهجين في الموقع).

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي ، الكيمياء المناعية ، المستحضرات الصيدلانية ، HER2 ، RP,RE ، البيولوجيا الجزيئية (HIS)

Summary

Breast-cancer is the most common cancer in Algeria and in the world in terms of frequency and mortality. The diagnosis of breast cancer is made by anatomopathology.

The immunohistochemical study is an indispensable examination, it is possible to evaluate the status of hormone receptors and HER2, valuable information on the oncologist for a better price in therapeutic load.

The aim of our work is to evaluate, by immunohistochemistry, the expression of hormonal receptors (RE, RP) and HER2 status, which in equivocal cases requires the use of molecular biology. To determine the pathological profile of mammary carcinomas within our department, and to correlate biomarkers with other clinicopathological prognostic factors. The work presented is a prospective cross-sectional descriptive study of 350 cases of female breast cancer collected in our pathology anatomy department at Tlemcen University Hospital from March 2013 to March 2016. Immunohistochemistry is the method used for hormone receptor assays (RE, RP) and HER2. The FISH technique was performed for HER2 score 2+. The average age of our patients was 50 years with extremes ranging from 28 years to 97 years. The average tumor size is 27 mm. The super-outer quadrant is most often reached with 51%. The most common histological type is nonspecific infiltrating carcinoma (TNS) (formerly called infiltrating ductal carcinoma) 83.1% of cases, followed by invasive lobular carcinoma (CLI) observed in 10%. Grade II is the most common (69.4%).

From the immunohistochemical point of view, the RE + RP + hormone-sensitive proliferations represent respectively 80% and 66% of the cases, the HER2 status is overexpressed in 24% of the cases.

There is no correlation between hormone receptors and age, lymph node status, neoplastic emboli and HER2, however we have noted a statistical link between hormone receptors, tumor size, grade and Ki67.

Some histological types are characterized by their rich hormone receptors: CCI (NST) and CLI as opposed to medullary carcinoma and metaplastic forms.

For HER2, there was a tendency to increase its expression with decreasing age and increasing tumor size, without it being statistically significant.

HER2 was not associated with SBR grade or the presence of emboli. The only statistical link was noted with the Ki67.

The determination of hormonal receptors and HER2 in breast cancer by immunohistochemistry (and in situ hybridization for HER2 +) is part of the management of breast cancer. There are questions related to technical problems and intra tumor heterogeneity. All the international recommendations emphasize the improvement of the quality of the analyzed tissue samples (pre-analytical phase), the analytical techniques and the interpretation of the results to guarantee quality immunohistochemistry or molecular biology (in situ hybridization) tests.

Key words: Breast carcinomas, Immunohistochemistry, RE, RP, HER2, Molecular biology (HIS)

Résumé

Le cancer du sein est le premier cancer féminin en Algérie et dans le monde en terme de fréquence et de mortalité. Le diagnostic de cancer du sein est fait par l'anatomopathologie.

L'étude immunohistochimique est un examen indispensable, il permet d'évaluer le statut des récepteurs hormonaux et HER2, informations précieuses à l'oncologue pour une meilleur prise en charge thérapeutique.

Le but de notre travail est d'évaluer, par immunohistochimie, l'expression des récepteurs hormonaux (RE, RP) et le statut HER2, qui dans les cas équivoques nécessite le recours à la biologie moléculaire ; de déterminer le profil anatomo-pathologique des carcinomes mammaires au sein de notre service, et de corrélér les biomarqueurs avec les autres facteurs pronostiques clinicopathologiques.

Le travail présenté est une étude descriptive transversale prospective de 350 cas de cancer du sein féminin colligés au sein de notre service d'anatomie pathologique du CHU Tlemcen de mars 2013 à mars 2016. L'immunohistochimie est la méthode utilisée pour les dosages des récepteurs hormonaux (RE, RP) et de l'HER2. La technique FISH était réalisée pour les HER2 score 2+.

L'âge moyen de nos patientes était de 51 ans avec des extrêmes allant de 28 ans à 97ans. La taille tumorale moyenne est de 27 mm. Le quadrant supéro- externe est le plus souvent atteint avec 51%.

Le type histologique le plus fréquent correspond à un carcinome infiltrant de type non spécifique (TNS) (anciennement appelé carcinome canalaire infiltrant) 83,1 % des cas, suivi du carcinome lobulaire infiltrant (CLI) observé dans 10 %. Le grade II est le plus fréquent (69,4%). Du point de vue immunohistochimique, les proliférations hormonosensibles RE+ RP+ représentent respectivement 80% et 66% des cas, le statut HER2 est surexprimé dans 24% des cas. Il n y a pas de corrélation entre les récepteurs hormonaux (RH) et l'âge, le statut ganglionnaire, les emboles néoplasiques et l'HER2, néanmoins nous avons noté un lien statistique entre les récepteurs hormonaux, la taille tumorale, le grade et le Ki67.

La surexpression de HER2 était associée à certains facteurs de mauvais pronostic connus tels que la taille importante de la tumeur et le manque d'expression des RE et de RP, sans qu'elle soit statistiquement significative. Les liens statistiques ont été notés avec le jeune âge, les emboles vasculaires et le Ki67.

La détermination des récepteurs hormonaux et de l' HER2 dans le cancer du sein par immunohistochimie (et hybridation in situ pour HER2+) fait partie de la prise en charge du cancer du sein.

Il existe des interrogations liées aux problèmes techniques et à l'hétérogénéité intra tumorale. Toutes les recommandations internationales insistent sur l'amélioration de la qualité des échantillons tissulaires analysés (phase pré analytique), les techniques analytiques et l'interprétation des résultats pour garantir des tests d'immunohistochimie ou de biologie moléculaire (hybridation in situ) de qualité.

Mots clés : Carcinomes mammaires, Immunohistochimie, RE, RP, HER2, Biologie moléculaire (HIS)