

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université Saad Dahlab-Blida 1
Faculté : des Science de la Nature et de la Vie
Département : Biologie et Physiologie Cellulaire



Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du
Diplôme de Master en : Biologie
Option : Génétique

Etude rétrospective du profil
immuno- histo-chimique et généalogique du
cancer du sein familial

Présenté par :

- ❖ Khemici Yasmine
- ❖ Bakir wafaa

Devant le jury composé de :

Mr GUEDIOURA.A	MCB	USDB1	President
Mr BENYAHIA .N	MAA	USDB1	Examineur
Mme CAID . N	MCA	USDB1(Fac Médecine)	Promotrice
Mme GUESSAIBIA .N	MCA	USDB1	Co-promotrice
Mme EDDAIKRA . A	MCB	USDB1	Invitee

2020-2021

Remerciement :

*Nous remercions en premier lieu **ALLAH** le tout puissant de nous avoir illuminé et ouvert les portes de savoir, et de nous avoir donné la volonté se le courage d'élaborer ce modeste travail.*

*Nous remercions **PR Bounedjar** , **Mme CAID.N** pour avoir acceptée de nous encadrer et de nous diriger vers le bon chemin.*

*Nous remercions **Mme GUESSAIBIA.N** pour son soutien, ses encouragements ainsi que pour la confiance qu'elle nous a accordée en réalisant ce travail et pour tous ses efforts.*

*Nous remercions aussi l'ensemble des membres du jury d'avoir accepté d'examiner ce travail, et tout particulièrement. **Monsieur GUEDIORA.A** qui nous a fait honneur d'accepter de présider notre jury de soutenance et **monsieur BEN YAHIA.N** qui nous a fait honneur d'avoir accepté de juger ce travail.*

*Nous remercions **Mme IDAIKRA.A** pour avoir acceptée de nous aider pour faire les études statistiques de notre travail.*

Nos remerciements vont également à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail, notamment:

*Toutes les personnes qui travaillent dans les services d'oncologie médicale de l'Etablissement en Lutte Contre le Cancer (**ELCC**), et d'anatomie pathologique de l'hôpital **Frantz Fanon (CHU Blida)** de Blida : **Mme OUIHOUN**, chef de service d'anatomie pathologique ; tous les **biologistes** et les **médecins biologistes** qui nous aidaient pour faire notre stage pratique.*

Dédicace :

Louange à dieu qui nous à guidé à ceci

A celui qui a m'aidé dans mon parcours éducatif, qui attend ma réussite : Ma chère mère et mon père qui m'ont toujours aidé sur ce long chemin d'étude, avec leurs encouragements, Leurs conseils et Leurs sacrifices.

A mes chères sœurs qui sont toujours à mes coté, Habiba, Dalila, Hakima et Nadia .

A mes frères Brahim et Ismail.

A mes chères nièces Houda, Malak, Hadjer, Aya, Ines , Hadil , wissal , Rihame Afraa , Ranim

A mes neveux Yacine, Anes, Rahimo , Assil , Iyad

A ma chérie binôme Wafaa

A mon fiancé Hichem

A mes chères amie Yasmina, Ihcene , Chiama , Lilia , Sara , chahira .

Que j'aime énormément, votre affection et votre soutien m'ont été d'un grand secours au long de ma vie personnelle. Merci d'avoir été à mes coté dans les moments difficiles, je vous souhaite un avenir plein de joie de bonheur.

Kh. Yasmine

Dédicace :

Je dédie ce modeste travail

A mes très chers parents, qui ont toujours tous fait pour moi, merci pour votre amour et pour votre sacrifice, merci de toujours croire en moi, et d'être toujours présents à mes côtés, aucune dédicace ne peut exprimer mes sentiments et mon amour éternel.

A mes deux frères : Salim et Aymen.

A mes sœurs : Khadija, Asmaa, et Soumia.

A mes nièces : Chahinez, Chaïma, Houda, Rania, et bien sur mon neveu Mouaouia.

A mon oncle : Abdou qu'il m'a aidé beaucoup pour faire mon travail, merci infiniment.

A mes chères amies intimes : Nada ma confidente, Sara, Ihcen, Chaïma, Lilia, et Houda, merci d'avoir à mes coté dans tous les moments, je vous aime énormément.

A ma chère amie et binôme : Yasmine.

A ma cousine Maroia, son fils Saïd, et sa fille Safaa.

A ma petite cousine Roumaïssa, toutes mes tantes et tous mes oncles.

A tous les personnes qui de près au du loin ont participé à cette aventure, ainsi que tous les personnes qui m'ont soutenu tout au long de mes études.

B. Wafaa.

Résumé :

Le cancer du sein est considéré actuellement comme étant la première cause de mortalité par cancer chez la femme, et il constitue par conséquent un problème majeur de santé publique, il s'agit d'une maladie complexe, et dont l'hétérogénéité peut se rencontrer à différents niveaux : aussi histologique, phénotypique et moléculaire.

Notre travail consiste à réaliser l'étude histopathologique, la recherche du profil d'expression de l'oncogène HER2 par une méthode d'immunohistochimie ainsi que l'étude généalogique de patientes présentant la pathologie.

Dans la première partie de cette étude nous avons montré la population la plus touchée présente les résultats suivantes :

La tranche d'âge la plus affectée se situe entre 30 et 40 ans ; avec une puberté précoce (50%), avec un âge de première grossesse situé entre 24 et 28 ans, et un nombre de grossesses réduit.

Le type histologique le plus fréquent est le carcinome canalaire infiltrant avec un pourcentage de 87.49% des cas et de carcinome lobulaire infiltrant de 12.5% des cas selon le grade histologique de Scaff Bloom Richardson, nous avons subdivisé nos résultats comme suit : 59.25% pour le grade II, 31.37% pour le grade III, et 9% pour le grade I. Les résultats de l'analyse du profil d'expression de HER2 indiquant que 28.12% ont un statut HER2 positif et 71.87% ont un statut HER2 négatif.

En ce qui concerne les résultats de l'étude généalogique nous avons retrouvé un mode de transmission autosomique dominant avec certaines familles présentant d'autres types de cancers.

Ces résultats nous permettant une prise de conscience de la dangerosité de la pathologie nécessitant une prise en charge précoce spécifique.

Mots clés : cancer du sein, immunohistochimie, HER2, type histologique, généalogie.

Abstract :

Breast cancer is currently considered to be the leading cause of cancer death in women, and it is therefore a major public health problem, it is a complex disease, and whose heterogeneity can be encountered at different levels: also histological, phenotypic and molecular.

Our work consists in carrying out the histopathological study, the search for the expression profile of the HER2 oncogene by an immunohistochemistry method as well as the genealogical study of patients presenting the pathology.

In the first part of this study we showed the most affected population presents the following results:

The most affected age group is between 30 and 40 years old; with precocious puberty (50%), with an age of first pregnancy between 24 and 28 years, and a reduced number of pregnancies.

The most frequent histological type is invasive ductal carcinoma with a percentage of 87.49% of cases and infiltrating lobular carcinoma of 12.5% of cases according to the histological grade of sciff bloom richardson, we have subdivided our results as follows: 59.25% for the grade II, 31.37% for grade III, and 9% for grade I. The results of the analysis of the HER2 expression profile indicating that 28.12% have a positive HER2 status and 71.87% have a negative HER2 status.

Regarding the results of the genealogical study, we found an autosomal dominant mode of transmission with certain families presenting other types of cancer.

These results allow us to become aware of the dangerousness of the pathology requiring specific early management.

Keywords: breast cancer, immunohistochemistry, HER2, histological type, genealogy.

الملخص :

يعتبر سرطان الثدي حاليًا السبب الرئيسي للوفاة بالسرطان عند النساء ، وبالتالي فهو مشكلة صحية عامة كبرى ، وهو مرض معقد ، ويمكن مواجهة عدم تجانسه على مستويات مختلفة: أيضًا النسيجية والظاهرية والجزئية.

بواسطة HER2 يتكون عملنا من إجراء دراسة الأنسجة المرضية ، والبحث عن ملف تعريف التعبير عن الجين الورمي طريقة الكيمياء الهيستولوجية المناعية بالإضافة إلى دراسة الأنساب للمرضى الذين يقدمون علم الأمراض.

في الجزء الأول من هذه الدراسة ، أظهرنا أن النساء الأكثر تضررًا يقدمون النتائج التالية:

الفئة العمرية الأكثر تضررًا هي بين 30 و 40 سنة. في سن البلوغ المبكر (50%) ، مع عمر الحمل الأول بين 24 و 28 سنة ، وانخفاض عدد حالات الحمل.

النوع النسيجي الأكثر شيوعًا هو سرطان الأقمية الغازية بنسبة 87.49% من الحالات والسرطان الفصيبي التسلل 12.5% من الحالات حسب الدرجة النسيجية لسكاف بلوم ريتشاردسون ، وقد قسمنا نتائجنا على النحو التالي: 59.25% للحالة. الدرجة إلى أن 28.12% لديهم HER2 الثانية ، 31.37% للصف الثالث ، و 9% للصف الأول. تشير نتائج تحليل ملف تعريف تعبير سلبية. HER2 إيجابية و 71.87% لديهم حالة HER2 حالة

فيما يتعلق بنتائج دراسة الأنساب ، وجدنا طريقة انتقال سائدة وراثيًا مع بعض العائلات التي تقدم أنواعًا أخرى من السرطان.

تسمح لنا هذه النتائج بأن ندرك خطورة علم الأمراض الذي يتطلب تدبيرًا مبكرًا محددًا.

الكلمات المفتاحية: النوع النسيجي ، علم الأنساب .HER2 سرطان الثدي ، الكيمياء النسيجية المناعية ،

La liste des tableaux :

Tableau I : Les principaux gènes impliqués dans le cancer du sein (Originale).....**10**

Tableau II :Bases génétiques et biologiques des 2 types de mutations activatrices (**Watson S et Louvet C ,2015**).....**13**

Tableau III: Les deux principales familles de thérapie ciblée de cancer du sein (**Originale**).....**15**

La liste des figures :

Figure 1 : Structure de la glande mammaire (Tiago B.B et al, 2013)	03
Figure 2: Schéma d'un acinus de glande mammaire (Saint-Dizier et al, 2014).....	04
Figure 3: Représentation schématique d'un CCIS et d'un CLIS (Winslow S, 2012).....	05
Figure 4: Taux de mortalité standardisé de cancer du sein dans le monde (CIRC., 2018).....	06
Figure 5: Localisation du gène HER2– D'après le NCBI	11
Figure 6: La localisation chromosomique d'ERBB2 et son amplification dans le génome des cellules en provenance de la glande mammaire cancéreuse (Chalhoub G et al, 2007).....	12
Figure 7: structure générale de la protéine Erbb2 (d'après les cibles membranaires de la cellule tumorale) (Jean Yves BLAY,).....	12
Figure 8: Représentation schématique du récepteur HER2 sauvage (WT HER2) et des 2 grands types de mutations observées (Watson S et Louvet C ,2015).....	13
Figure 9: mode d'action des thérapies ciblée (Institut National du Cancer, 2017).....	14
Figure 10: a)une biopsie. b) mastectomie (originale)... ..	17
Figure 11: mise des échantillons dans des cassettes (Originale).....	18
Figure12: Lecteur immuno-histochimique de l'expression du récepteur HER2 et RE au niveau d'une biopsie d'une tumeur (X40).....	20
Figure 13: Diagramme circulaire représentant la répartition selon l'âge d'apparition du cancer....	21
Figure 14: Diagramme circulaire représentant la répartition selon l'âge de la ménarchie	22
Figure 15: Diagramme circulaire représentant la répartition selon l'âge de la première grossesse....	23
Figure 16: Diagramme circulaire représentant la répartition selon le nombre de grossesses.....	24
Figure 17: Diagramme circulaire représentant la répartition en fonction de la prise de contraception hormonale.....	25
Figure 18 : Répartition selon la localisation.....	26
Figure 19: Diagramme circulaire représentant la répartition selon le type histologique.....	27
Figure 20: Répartition selon le grade SBR.....	27
Figure 21: Histogramme représente la répartition selon l'IMC.....	29

Figure 22: Répartition selon l'expression des récepteurs hormonaux estrogéniques RE+ ou RE- et progestéroniques RP+ ou RP.....	30
Figure 23: histogramme représentant la répartition selon l'expression de l'oncoprotéine HER2 ainsi que les scores correspondants	31
Figure 24 : Répartition selon les antécédents familiaux	32
Figure25 : arbres généalogiques (1-represente des cas de cancer du sein, 2- représente des cas de divers cancers).....	33

Abréviation

- ACS**: American Chemical Society.
- ADN**: Acide désoxyribonucléique.
- ATM**: Axia Telangiectasia Mutated.
- BRCA1**: Breast cancer gène1.
- BRCA2**: Breast cancer gène2.
- **BRIP1**:BRCA1-Interacting Protein 1
- CCI** : Carcinome Canalaire Infiltrant.
- CLI** : Carcinome Lobulaire Infiltrant.
- CCIS** : Carcinome Canalaire In Situ.
- CLIS**: Carcinome Lobulaire In Situ.
- CDH1**: CaDHerin-1.
- CHEK2**: CHEckpoint Kinase 2.
- CDK**: Cyclin-dependent kinase
- CD20**:cluster de différenciation 20.
- CK** : cytokératines.
- DDT**: DichloroDiphénylTrichloroéthane.
- EGF**: Epidermal growth factor.
- EGFR**: Epidermal growth factor receptor.
- ELCC**: Etablissement en Lutte Contre le Cancer.
- RP**: Récepteur progestéronique.
- RE**: Recepteur Estrogenique.

- **FISH**: Fluorescence In Situ Hybridization.
- GRB7**: Growth Factor Receptor Bound Protein 7.
- HER2**: Human Epidermal Growth factor Receptor 2.
- HMB45**: Human Melanoma Black 45.
- IHC**: Immunohistochimique.
- IMC**: l'indice de masse corporelle.
- MAP**: Mitogen-activated protein.
- mTOR**: mammalian target of rapamycin.
- NCAM**: Neural Cell Adhesion Molecule.
- PALB2**: partner and localizer of BRCA2.
- PCB**: Polychlorobiphényle.
- pH** : potentiel Hydrogène.
- PI3K**: PhosphoInositide 3-Kinase.
- PNMT**: Phenylethanolamine N-methyltransferase.
- PTEN**: Phosphatase and TENsin homolog.
- P53**: protéine 53.
- SBR**: Scarff Bloom et Richardson.
- STK11**: Serine/thréonine kinase 11.
- STARD3**: StAR-Related Lipid Transfer (START) Domain Containing 3.
- TBS** : Tris Buffered Saline (Solution Saline Tamponnée au Tris).
- THS** : Traitements hormonaux substitutif.
- TP53**: Tumor protéine 53.
- VEGF**: Vascular endothelial growth factor.

Remerciement	
Dédicace	
Résumé	
Liste des tableaux	
Liste des figures	
Liste d'abréviation	

Sommaire :

Introduction.....	01
--------------------------	-----------

Chapitre I : Synthèse bibliographique :

1. Généralités sur le sein.....	03
1.1. Anatomie de la glande mammaire	03
1.2. Histologie de la glande mammaire	04
2. Cancer du sein.....	04
2.1. Définition.....	04
2.2. Types histologique	05
2.3. Epidémiologie.....	06
2.3.1. Dans le monde	06
2.3.2. En Algérie.....	07
2.4. Les facteurs de risque	07
2.4.1. Facteurs non héréditaires	07
2.4.1.1. Facteurs hormonaux endogènes.....	07
2.4.1.2. Facteurs hormonaux exogènes.....	08
2.4.1.3 Les caractéristiques staturo-pondérales, la nutrition et la sédentarité	08
2.4.2. Facteurs héréditaires	09
2.4.2.1 Les antécédents familiaux.....	09
2.4.2.2. Les gènes impliqués.....	09
3. Le gène HER2	11

3.1. Biologie du récepteur HER2 dans la cellule mammaire	11
3.2 Structure du récepteur HER2	12
3.3 Les mutations du HER2 et le cancer du sein.....	13
3.4. Etude Immuno-Histo-chimique du gène HER2	14
3.5. Traitement ciblé.....	14
4. Etude généalogique.....	15
5. Etude statistique	16

Chapitre II: Matériel et méthodes :

1. Matériel	17
1.1 Population étudiée	17
1.2 Matériel biologique	17
2. Méthodes	17
2.1. Technique histologique.....	17
2.1.1. Le prélèvement	17
2.1.2. Fixation.....	18
2.1.3. Déshydratation.....	18
2.1.4. Inclusion	18
2.1.5. Coupe.....	18
2.1.6. Déparaffinage	18
2.2. Immun histochimique (IHC)	19
2.2.1. Réhydratation	19
2.2.2. Démasquage	19
2.2.3. Utilisation du kit.....	19
2.2.4.Montage.....	19
2.2.5. L'observation microscopique	20
3. Etude généalogique.....	20

Chapitre III : Résultats et Discussions :

1. Etude épidémiologique

1.1. Répartition selon l'âge d'apparition du cancer.....	21
1.2. Répartition selon l'âge de ménarchie (pubert).....	22
1.3. Répartition en fonction de l'âge de la première grossesse.....	23
1.4. Répartition du nombre de grossesses menées à terme.....	24
1.5. Répartition selon la prise de contraception Hormonale.....	25
1.6. Répartition selon la localisation.....	26
1.7. Répartition selon le type histologique.....	27
1.8. Répartition selon le grade SBR.....	28
1.9. Répartition selon l'indice de masse corporelle (IMC).....	29

2. Etude immuno histo chimique

2.1. Répartition selon les récepteurs hormonaux RE et RP.....	30
2.2. Répartition selon l'expression de l'oncoprotéine HER2.....	31

3. Etude g généalogique

3.1. Répartition selon les antécédents familiaux.....	32
---	----

Chapitre IV : Conclusion et perspectives :

1. Conclusion et perspectives

Références bibliographiques

Annexe.

Introduction :

Depuis son existence, l'être humain est exposé à des pathologies diverses, certaines disparaissent avec le temps, pendant que d'autres résistent et prennent de l'ampleur dans l'environnement médico-social et médico-sanitaire, touchant ainsi toutes les couches sociales, mais à des degrés différents. Les répercussions de ces pathologies sur notre mode de vie au quotidien et l'augmentation de l'incidence de certaines maladies sont devenues une préoccupation majeure de santé publique.

Les tendances mondiales montrent que dans les pays en développement en transition sociétale et économique rapide, la transition vers un mode de vie typique des pays industrialisés conduit à un fardeau croissant des cancers associés à des facteurs de risque génétiques, alimentaires et hormonaux (OMS, 2012). Nos modes de vie et notre environnement exposent notre corps chaque jour de façon directe ou indirecte à différents carcinogènes (Dupuch, 2011). En outre, beaucoup d'études sont en faveur d'une relation entre les paramètres du stress oxydant et le risque de carcinogénèse (Larabi, 2017).

Le cancer du sein, devenu un problème de santé publique majeur avec une réelle urgence d'intervention et de prise en charge représente la première cause de morbidité et de mortalité par cancer chez la femme. (Tahari *et al.*, 2013 ; Boumansour *et al.*, 2014 ; Drissi *et al.*, 2015 ; Hafsia *et al.*, 2018). Ce cancer peut aussi apparaître chez l'homme, mais c'est extrêmement rare (moins de 1% des cancers du sein).

Tous les cancers sont des maladies génétiques. En effet, au niveau cellulaire, elles sont provoquées par l'accumulation de mutations et d'interférences dans l'expression de certains gènes, qui interviennent dans des processus essentiels à la cancérogenèse : contrôle de la prolifération et de la différenciation, acquisition de l'immortalité cellulaire et du potentiel métastatique, invasion. Caractéristique des tissus voisins pour échapper à la réponse immunitaire. Ces gènes modifiés peuvent être grossièrement divisés en trois catégories : les gènes suppresseurs de tumeurs, les proto-oncogènes et les gènes qui assurent le maintien de l'intégrité du génome. (Viassolo V., 2016)

HER2 est considéré comme étant un gène important de prédisposition au cancer du sein, il code pour les récepteurs transmembranaires, et est impliqué dans la régulation de la prolifération cellulaire. L'amplification du gène HER2 a pour conséquence une surexpression du récepteur HER2 pouvant conduire à une stimulation incontrôlée de la prolifération cellulaire, elle est

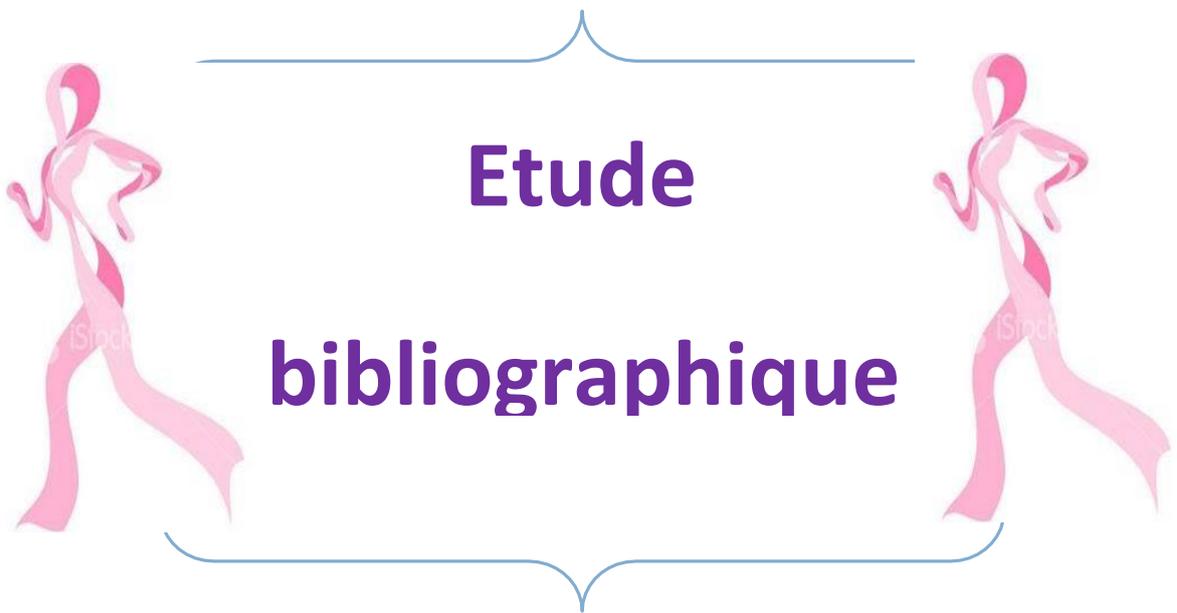
considérée comme un facteur pronostique d'agressivité des cancers du sein, qui conduit à une survie sans maladie (DFS) et une survie globale plus courte que dans les tumeurs où HER2 n'est pas surexprimé (**Saghatchian M et al, 2020**).

D'autre part, il a été remarqué que chez les antécédents familiaux de nombreuses patientes, d'autres types de cancers sont retrouvés.

Dans ce contexte nous nous sommes posé la problématique suivante ; quelle est le degré d'incidence du cancer du sein causé par l'amplification du proto-oncogène HER2.

Pour cela nous avons défini les objectifs suivants :

- L'étude du profil immunohistochimique de HER2.
- l'étude généalogique du cancer du sein familial.



Etude
bibliographique

1. Généralités sur le sein

1-Anatomie de la glande mammaire :

Les seins jouent un rôle important dans la féminité et dans la production du lait afin de nourrir un nouveau-né (**Institut national du cancer du sein, 2007**), ils occupent la partie antéro-supérieure du thorax, de part et d'autre du sternum, en avant des muscles pectoraux, en regard de l'espace compris entre la 3^{ème} et la 7^{ème} cote, le mamelon se situant en regard de la 9^{ème} vertèbre dorsale (**Lawrence et al, 2003**). Chaque sein est constitué de :

•**à l'extérieur** : La peau constituée essentiellement de fibres circulaires (**Drake et al, 2010**). L'aréole qui est une zone foncée en 20 de mm de diamètre, entoure le mamelon (papille mammaire) saillant au centre de l'aréole d'environ 10 mm par une forme cylindrique appelée l'apex, où s'embouchent les canaux lactifères (**Lawrence et al, 2003**) (**Figure1**).

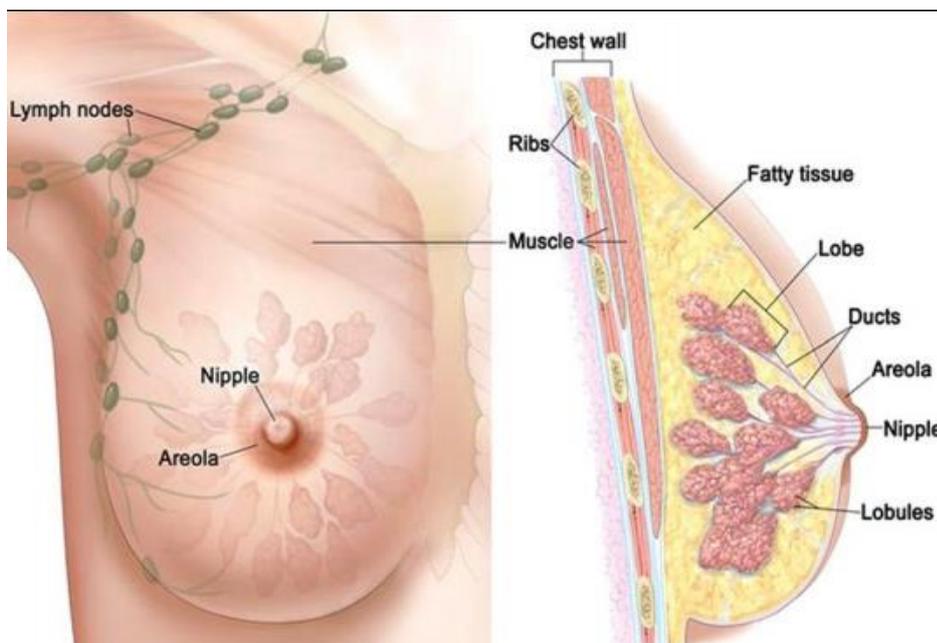


Figure 1 : Structure de la glande mammaire (**Tiago B.B et al, 2013**).

•**à l'intérieur**: la glande mammaire est organisée en une vingtaine de lobes mammaires. Chaque lobe est composé de 20 à 40 lobules constitués de tubulo-alvéoles correspondant à la partie sécrétrice de la glande. Les lobules se réunissent pour former un lobe glandulaire qui se draine par un canal galactophore. Plusieurs canaux sont convergents vers le mamelon où ils s'élargissent pour former les sinus lactifères (**Frank et al, 2011**).

1.2. Histologie de la glande mammaire :

La glande mammaire est soutenue par les ligaments de Cooper qui sont des fibres de tissu conjonctif, et composée par les glandes sécrétoires, les tissus adipeux, et les tissus conjonctifs qui entourent les lobules et les canaux (Donna T.G, 2007). Chaque canal est entouré d'une couche interne de cellules épithéliales liminales sécrétoires, et d'une couche extérieure de cellules basales myoépithéliales avec des propriétés contractiles. Les conduits glandulaires sont intégrés dans le stroma des fibroblastes. Cette structure se décompose dans le cancer du sein donnant naissance à une masse cellulaire épithéliale (Lamrani A, 2013) (Figur 2).

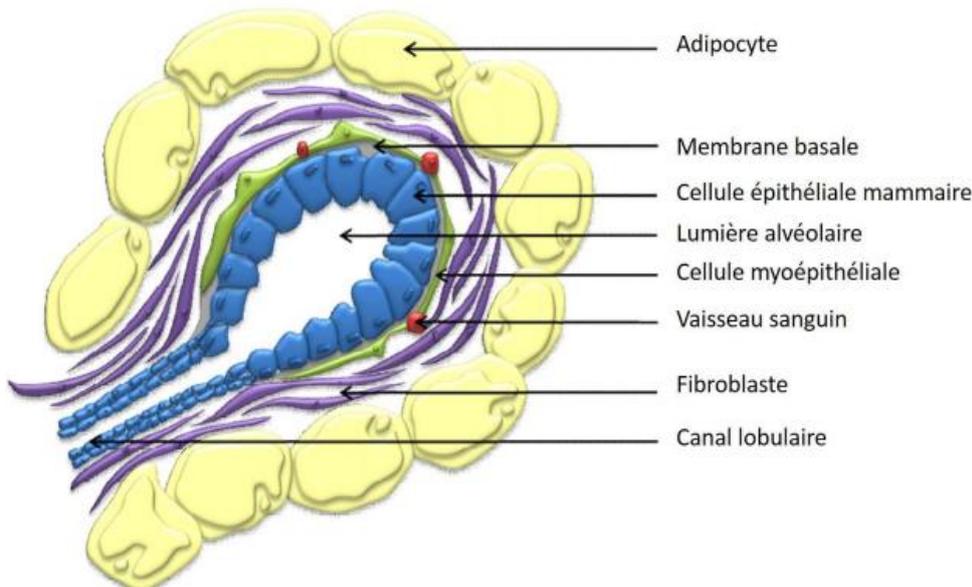


Figure 2 : Schéma d'un acinus de glande mammaire (Saint-Dizier et al, 2014).

2. Le Cancer du sein :

2.1. Définition :

•**Le cancer** est une maladie génétique de la cellule animale, qui a pour origine une modification qualitative / quantitative des gènes, ce qui conduit au dysfonctionnement des mécanismes de régulation cellulaire, se traduit par la transformation d'une cellule normale en cellule tumorale (Croce, 2008).

•**Le cancer du sein** dans la plus part du temps est une prolifération néoplasique anarchique et excessive des cellules épithéliales de la glande mammaire au niveau canalaire ou lobulaire et qui diffère selon leur comportement évolutif (Puddu et Tafforteau, 2005).

2.2. Les types histologiques du cancer du sein :

Les tumeurs mammaires peuvent se développer au niveau de n'importe quelle cellule de la glande mammaire ce qui lui confère un large éventail de types histologiques selon la fonction de leurs caractéristiques d'infiltration des tissus environnants et le type de cellule qui prolifère (**Chiquette N et al, 2014**).

carcinomes in situ / non infiltrant : prolifération locale au niveau des acini ou des canaux galactophoriques. Il en existe deux types (**Adam C et al, 2016**):

a) **CLIS** : Le carcinome lobulaire in situ, il se développe localement à partir des lobules, mais peut se propager dans les canaux extra-lobulaires (**Figure 3**).

b) **CCIS** : carcinome canalaire in-situ, développement local à l'intérieur des terminaisons ducto-lobulaires et des canaux galactophores (**Figure 3**).

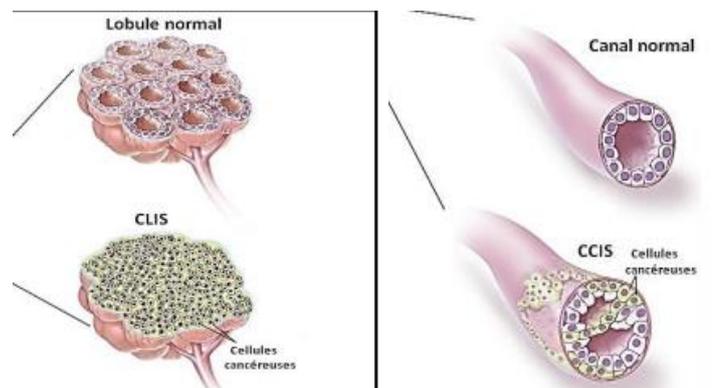


Figure 3 : Représentation schématique d'un CCIS et d'un CLIS (**Winslow S, 2012**).

Carcinomes infiltrant/ invasif : il est la conséquence des cellules cancéreuses qui envahissent les tissus mammaires environnants. Il en existe plusieurs types (**Barroso S et al, 2016 ; Chiquette et al, 2014**) :

a) **CCI** : Le carcinome canalaire infiltrant, Il est le plus fréquent (76%). il se développe à l'intérieur des canaux galactophores, et finit par envahir les tissus adjacents.

b) **CLI** : Le carcinome lobulaire infiltrant (8%), il se développe au niveau des lobules et ensuite se propage dans les tissus mammaires voisins.

2.3. Epidémiologie :

Incidence et mortalité :

2.3.1. Dans le monde :

Le cancer du sein compte parmi les principales causes de décès par cancer chez les femmes, Plus de 2 million de nouveaux cas de cancer du sein sont diagnostiqués chaque année chez les femmes dans le monde dont environ 30 % des femmes de moins de 40 ans, Selon les dernières statistiques. Donc il représente le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les femmes dans 156 pays parmi les 185 couverts par GLOBOCAN dans le monde. (Ferlay J 2013) (Fidler M *et al*, 2017) (CIRC, 2018) (Bray F *et al*. 2018).

Selon, GLOBOCAN et l'American Cancer Society (ACS), ce cancer représente 25% des nouveaux cancers diagnostiqués chez les femmes à l'échelle mondiale. Il constitue une préoccupation majeure pour tous les Etats, en raison de l'augmentation de son incidence. Les taux d'incidence ajustés pour l'âge varient, selon les régions du monde. Les taux annuels les plus bas (inférieurs à 40 pour 100 000 femmes) sont enregistrés en Asie et en Afrique.

En Europe, le cancer du sein reste le plus fréquent avec 522 513 nouveaux cas ; une incidence standardisée estimée à 74,4/100000 femmes en 2018, il représente la 1ère cause de décès avec 137,707 cas. La France, a enregistré 65 162 nouveaux cas et 13 353 décès annuels (CIRC., 2018).

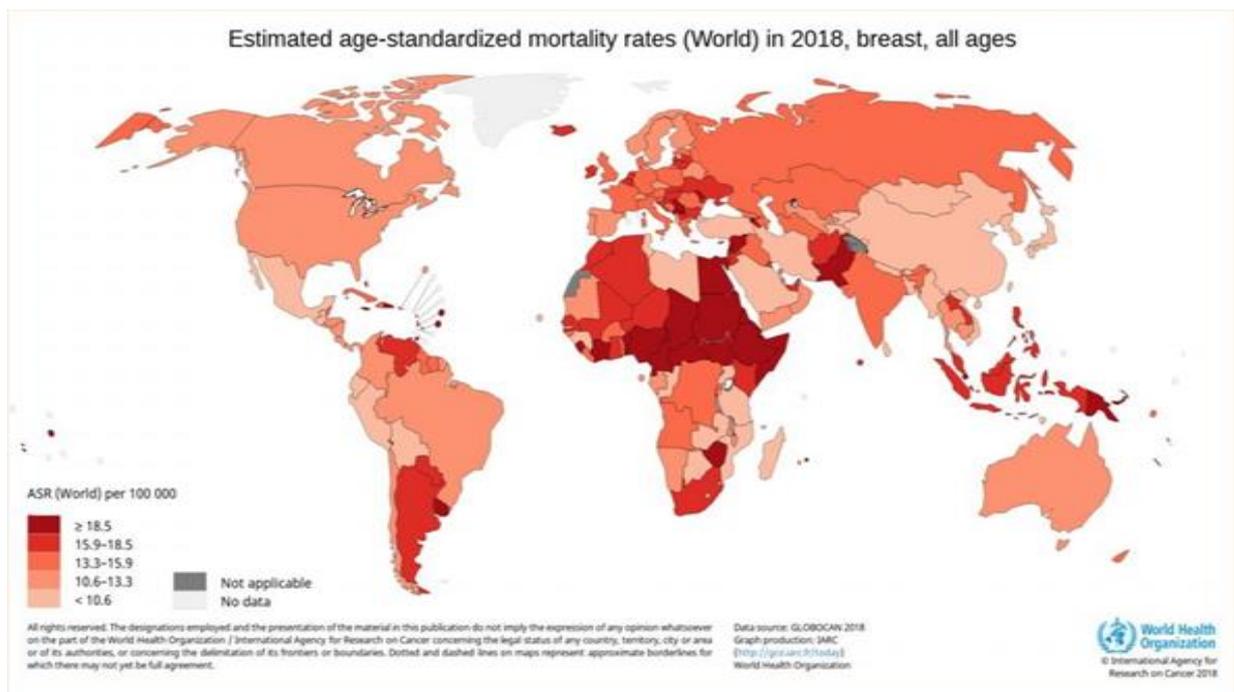


Figure 4 : Taux de mortalité standardisé de cancer du sein dans le monde (CIRC., 2018)

2.3.2 Epidémiologie en Algérie :

En Algérie, le cancer du sein est considéré comme étant le premier cancer de la femme, et même la première cause de mortalité par cancer avec 11847 nouveaux cas enregistrés annuellement, et 3367 décès, un taux d'incidence standardisée estimée à 55,6/100 000 femmes.(HAMDI C *et al.*, 2015) (CIRC., 2018).

2.4 Les facteurs de risque :

Bien que les causes exactes de cancer du sein restent inconnues, plusieurs facteurs de risque ont été identifiés puisque il est considéré comme une maladie multifactorielle. On peut regrouper ces facteurs en deux grands groupes :

2.4.1 Facteurs non héréditaires :

-**Age** : En général le cancer de sein atteint des femmes à des âges différents, mais il se développe le plus souvent autour de 50 ans.

-**Sexe** : Le sexe est le principal facteur de risque du cancer de sein puisqu'il concerne 99% des femmes contre 1% des hommes (Jemal *et al*, 2008 ; Yoney *et al*, 2009).

2.4.1.1 Facteurs hormonaux endogènes :

- **La nulliparité et âge précoce à la première maternité** : les femmes qui ont mené au moins une grossesse avant l'âge de 30 ans présentent, en moyenne un risque de cancer du sein moins de 25 % par rapport aux femmes nullipares. La protection semble augmenter avec le nombre d'enfants. (Kelsey JL *et al.*, 1993) (Albrektsen *et al.*,1995).

-**L'allaitement** : Les femmes qui ont allaité pendant une durée totale d'au moins 25 mois présentent un risque réduit de 33 %, par rapport à celles qui n'ont jamais allaité (Sancho H *et al*, 2019).

- **Puberté et ménopause** : Le risque de cancer du sein augmente lorsque les premières règles apparaissent précocement, (avant 13 ans) ou lorsque la ménopause survient tardivement (après 55 ans).

2.4.1.2 Facteurs hormonaux exogènes :

- **Contraceptifs oraux** : Un risque relatif de l'ordre de 1,5 est seulement retrouvé pour les femmes ayant utilisé des Contraceptifs oraux très jeunes pendant au moins 5 ans et avant une première grossesse (A.R.C., 2012).
- **Traitement hormonal substitutif (THS)** : les THS auraient une action sur la densification mammaire ce qui augmenterait le risque de survenue du cancer du sein (Azam *et al*, 2018).
- **Exposition environnementale** : C'est-à-dire l'exposition à des produits chimiques organochlorés comme le DDT ou le PCB qui ont des structures similaires aux œstrogènes (Brody JG *et al*, 2007).

2.4.1.3 Les caractéristiques statur pondérales, la nutrition et la sédentarité :

- **Le poids et la taille** : Certaines études montrent une réduction du risque de cancer du sein pré et post ménopause chez les femmes lorsqu'elles ont présenté une obésité entre 18 et 40 ans (WCRF, 2017).
- **Rayonnements ionisants** : les rayons X sont considérés comme étant hautement mutagènes.
- **Densité mammaire** : Le risque de cancer du sein augmente avec le niveau de densité des tissus mammaires en mammographie
- **La sédentarité et/ou l'activité physique** : l'absence d'activité physique régulière, de l'ordre de 30 à 60 minutes au moins 4 fois par semaine, recommandée par tous les experts de la santé, représente un facteur de risque, en particulier chez les femmes ménopausées.
- **La nutrition** : une alimentation riche en graisse (acides gras saturés), en viandes rouges et/ou transformées et pauvre en légumes serait associée à un risque augmenté de cancer du sein (Dandamudi *et al*, 2018).
- **L'alcool** : le risque de développer un cancer du sein est lié à la consommation d'alcool de manière dose-dépendante (Vieira *et al*, 2018).
- **Le tabac** : est une importante source de substances carcinogènes, il est associé à la survenue de diverses maladies incluant de nombreux cancers (Cotterchio M *et al*, 2014).

2.4.2 Facteurs héréditaires :

2.4.2.1 Les antécédents familiaux :

Plus de 50 études ont trouvé une association entre le risque de cancer du sein et les antécédents familiaux de cancer du sein. Le document le plus ancien dans l'histoire familiale du cancer du sein remonte à 1757, écrit par le Dr Le Dran (chirurgien français) lorsqu'une jeune femme de 19 ans a été diagnostiquée avec un cancer du sein (**Serin D *et al*, 1998**).

2.4.2.2 Les gènes impliqués :

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

La première catégorie est constituée par les gènes avec une pénétrance élevée (BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN, STK11, CDH1) : ont une mode de transmission habituellement autosomique dominant ; leurs allèles à risque ont une fréquence très faible (inférieure à 0,1 %) dans la population générale ; ils confèrent des risques relatifs de cancer mammaire très élevés (≥ 5) .

La seconde catégorie est constituée par les gènes à pénétrance modérée (ATM, CHEK2, BRIP1, PALB2) ; associés à un risque moins grand de développer un cancer du sein. Ces gènes ont été identifiés principalement par l'intermédiaire d'une approche de type «gène candidat» dans laquelle la recherche de mutations est effectuée directement dans un gène sélectionné sur la base d'une probabilité antérieure liée à sa fonction.

La toute dernière catégorie constitue les gènes à faible pénétrance : récemment identifiés elle est constituée d'allèles communs de faible pénétrance, associés à un risque faible de cancer du sein. Puisque ces allèles ne confèrent qu'une augmentation très faible de la susceptibilité au cancer du sein, leur identification nécessite l'utilisation d'études de grande envergure regroupant plusieurs milliers d'individus provenant de plusieurs pays et représentant habituellement plusieurs ethnies. (**Viassolo. V, 2016**).

Tableau I : Les principaux gènes impliqués dans le cancer du sein : (Originale)

Gènes	Localisation	Rôle de la protéine	Référence
BRCA1	Locus 17q21	Les protéines BRCA1, BRCA2 peut agir à différents niveaux dans la réparation de l'ADN, jouent un rôle dans le contrôle de la transcription, la régulation du cycle cellulaire et le remodelage de la chromatine.	(Livon D <i>et al</i> , 2019)
BRCA2	Locus 13q12-13		
TP53	Locus 17q13.1	La protéine p53 agit pour transmettre une variété de stress induisant des signaux aux différentes réponses cellulaires antiprolifératifs. La p53 a une variété de fonctions antiprolifératifs susceptibles de contribuer à ses propriétés suppressives de tumeur	(David M <i>et al</i> , 2001)
ATM	Locus 11p22.3	joue un rôle pivot dans la réparation de l'ADN et la progression du cycle cellulaire	(Odile. C, 2019)
PALB2	Locus 16p12.2	une protéine partenaire essentielle à <i>BRCA2</i> pour sa fonction dans la réparation des cassures double-brin de l'ADN.	(Pifer. A <i>et al</i> , 2018)
PTEN	Locus 10p23.3	code une phosphatase antagoniste de la PI3K (<i>phosphatidylinositol-3-kinase</i>). Un dysfonctionnement de PTEN empêche l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose et conduit à une survie anormale des cellules	(Hopkins <i>et al</i> , 2014)
CHEK2	Locus 16p22.1	Il code une sérine-thréonine kinase qui est activée lors de cassures double-brin de l'ADN et contribue à la transduction des signaux qui conduiront à la réparation de l'ADN	(Anne D, 2017)
BRIP1	Locus 17q22	code la protéine BRIP1, La protéine BRIP1 étant une partenaire de BRCA1 participant à la réparation des cassures double-brin de l'ADN.	(De Nicolo <i>et al.</i> , 2008)
CDH1	Locus 16q22.1	code pour l'E-cadhérine impliquée dans l'adhérence des cellules épithéliales	(Fitzgerald <i>et al.</i> ,2010)
HER2	Locus 17q21.5	code pour les récepteurs transmembranaires « tyrosine growth factor receptor » impliqué dans la régulation de la prolifération cellulaire	(Le corgne, 2016).

3. HER2 :

Le gène HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) encore appelé c-erbB-2, situé sur le bras long du chromosome 17, dans la bande q21.5, est composé de 25,109 à 35,138 Mb. C'est un proto-oncogène qui peut subir des modifications génétiques et épigénétiques pouvant le transformer en gène cancéreux (**Figure 5**).

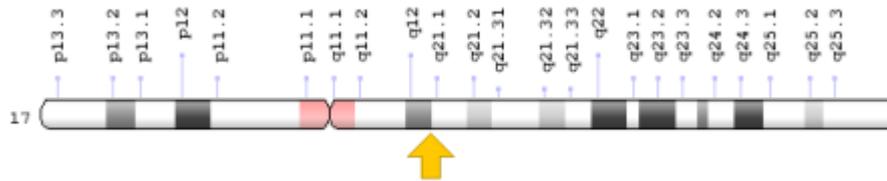


Figure 5 : Localisation du gène HER2– D'après le NCBI.

3.1. Biologie de récepteur HER2 dans la cellule mammaire :

Un récepteur d'activité tyrosine kinase est codé par le proto-oncogène HER2 (c-erbB2). Le récepteur HER2 est une glycoprotéine transmembranaire de 185 KDa, ce récepteur de facteurs de croissance cellulaire appartient à la famille des récepteur d'EGF (epidermal growth factor), composée de 4 membres : HER1/EGFR-HER2-HER3-HER4 (**Watson S et Louvet C., 2015**).

Il est présent à surface des cellules normales et intervenant dans la régulation de la croissance et la différenciation cellulaire par l'amplification dans la transmission des signaux de croissance (**Chiquette et Hogue, 2014; Le corgne, 2016**).

L'amplification du gène HER2 a pour conséquence une surexpression du récepteur HER2, cette surexpression est retrouvée dans plusieurs types de tumeurs et conduit à une stimulation incontrôlée de la prolifération cellulaire (**Chiquette et al, 2014 ; Le corgne, 2016**). (**Figure 6**), elle est considérée comme un facteur pronostique d'agressivité des cancers du sein, qui conduit à une survie sans maladie (DFS) et une survie globale plus courte que dans les tumeurs où HER2 n'est pas surexprimé (**Saghatchian M et al, 2020**).

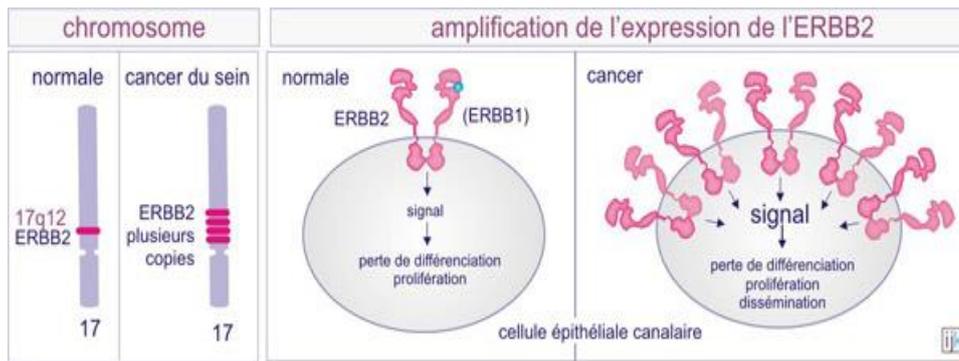


Figure 6 : La localisation chromosomique d'ERBB2 et son amplification dans le génome des cellules en provenance de la glande mammaire cancéreuse. Un excès d'expression d'ERBB2 amène à une signale forte de croissance cellulaire. (Chalhoub G et al, 2007).

-Ces tumeurs sont appelées HER2+, elles sont les plus agressives et se propagent plus rapidement que les tumeurs qui ne surexpriment pas HER2 (Chiquette et Hogue, 2014; Le corgne, 2016).

3.2. Structure du récepteur HER2 :

Les récepteurs ErbB partagent une forte homologie de structure primaire qui se traduit par une organisation structurale comme caractéristique qui se décompose en 3 parties (Holbro T et al, 2004) (Figure7) : une région extracellulaire ; composée de 4 sous-domaines (L1, CR1, L2, CR2), un domaine transmembranaire caractérisé par une forte hydrophobie des acides aminés le composant et une région cytoplasmique composée de :

- Un domaine juxta membranaire.
- Un domaine à activité tyrosine kinase très conservé.
- Un domaine terminal riche en sites de phosphorylation, important pour la transduction du signal.

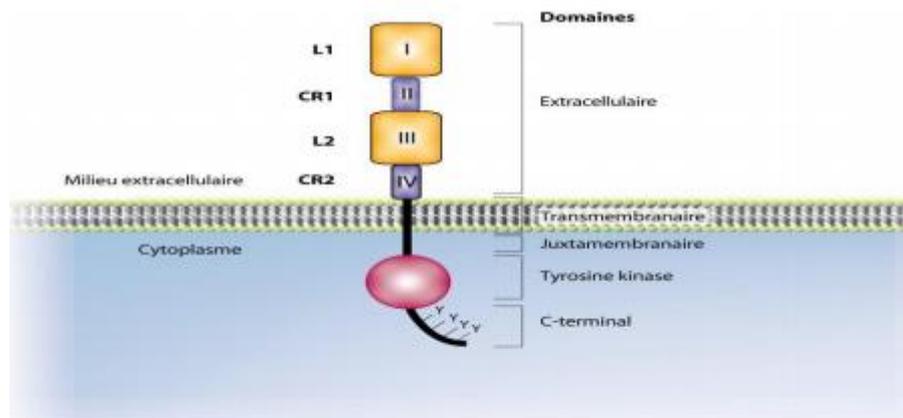


Figure 7 : structure générale de la protéine ErbB2 (d'après les cibles membranaires de la cellule tumorale) (Jean Yves BLAY,).

3.3. Les mutations du gène HER2 et le cancer du sein :

En cancérologie humaine, les mutations activatrices constituent environ 20 % des altérations de HER2, elles sont principalement retrouvées dans les adénocarcinomes bronchiques, les carcinomes urothéliaux, la vessie, et dans les cancers du sein. Elles affectent soit le domaine extracellulaire ou le domaine tyrosine kinase de HER2 (**Figure 8**).

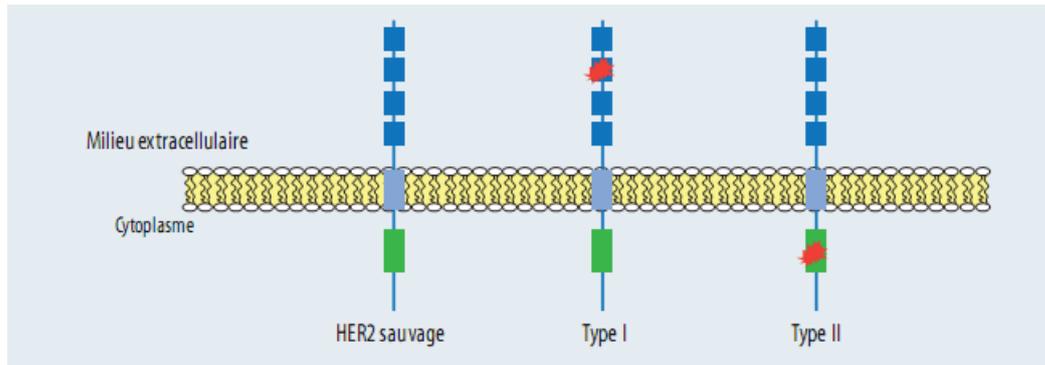


Figure 8 : Représentation schématique du récepteur HER2 sauvage (WT HER2) et des 2 grands types de mutations observées, affectant soit le domaine extracellulaire (type I), soit le domaine tyrosine kinase (type II) (**Watson S et Louvet C ,2015**).

Description des mutations activatrices de HER2 : Ces dernières sont résumées dans le tableau :

Tableau II : Bases génétiques et biologiques des 2 types de mutations activatrices (**Watson S et Louvet C ,2015**).

Type	Localisation	Type de mutation	Conséquences biologiques	Fréquence estimée
Type I	Domaine extracellulaire.	Substitution.	Modification des structures intramoléculaires du sous-domaine II induisant la dimérisation et l'activation constitutive du récepteur	- 1 à 2% des cancers du sein et bronchiques. - 40% des carcinomes urothéliaux micropapillaires.
Type II	Domaine tyrosine kinase.	Substitution Insertion en phase Délétion.	Changement conformationnel du site de liaison à l'ATP résultant en une augmentation de l'activité tyrosine kinase	- 2 à 4% des cancers bronchiques. - 0,5% des cancers du sein

3.4. Etude immuno-Histo-chimique du gène HER2 :

L'immunohistochimie est une branche de l'histologie fréquemment utilisée en pathologie tumorale, permettre de préciser dans la plupart des cas la nature des tumeurs peu différenciées et l'origine primitive des métastases. Elle utilise des anticorps et une réaction enzymatique pour mettre en évidence le niveau d'expression de la protéine HER-2 à la surface des cellules tumorales. La coloration produite par la réaction s'interprète de façon semi-quantitative à l'aide d'une échelle de 0 à 3+. L'interprétation de l'IHC repose à la fois sur l'intensité et la qualité du marquage membranaire et sur le pourcentage des cellules tumorales positives; le score 3+ correspondant à une surexpression protéique (Hanna et al. 2007).

3.5. La Thérapie ciblée:

Plusieurs thérapies ciblées sont utilisées dans le traitement du cancer du sein et cela se fait par la sélection d'une cible précise (gène, protéine, récepteur) des cellules cancéreuses et l'attaque (Institut National du Cancer, 2017) (figure 9). Le principal effet des thérapies ciblées dans le cas du cancer du sein est le blocage du récepteur HER2 exprimé sur la surface des cellules tumorales. Cette thérapie est très intéressante car 15 à 20% des cancers du sein sont positifs au récepteur HER2 (ANSM, 2012).

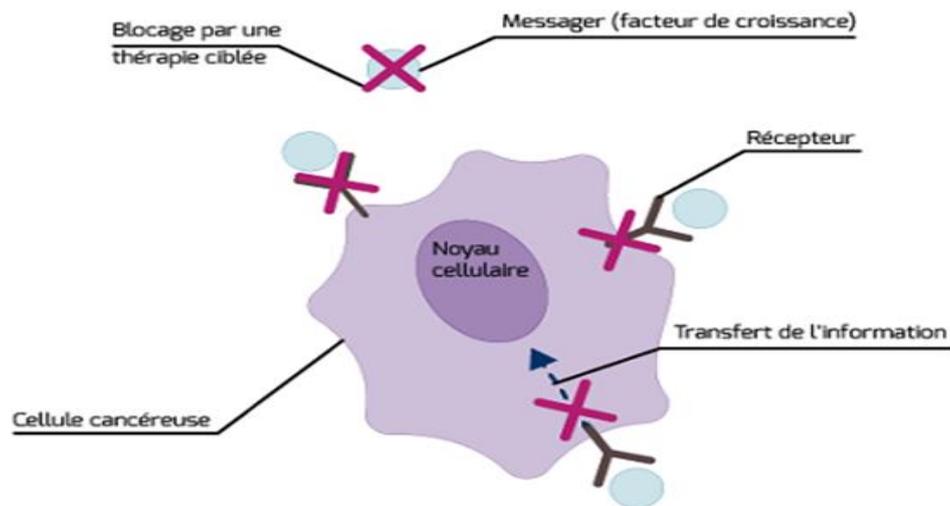


Figure 9 : mode d'action des thérapies ciblées (Institut National du Cancer, 2017).

-Deux types de familles des thérapies ciblées sont utilisés (**Tableau III**):

Tableau III : Les deux principales familles de thérapie ciblé de cancer du sein (**Originale**)

Type de thérapie	traitement	Fonction	Référence
Anticorps Monoclonaux	Trastuzumab-Herceptin	bloquer la partie extracellulaire du récepteur HER2 en surface des cellules cancéreuses	(ANSM, 2012)
	Pertuzumab-Perjeta	-empêche la dimérisation des récepteurs HER2 et HER3. - inhiber les deux voies de signalisation intracellulaires (MAP/ PI3K). -arrêter la prolifération cellulaire.	(ANSM, 2013)
	Bevacizumab-Avastin	-inhiber le facteur VEGF ce qui provoque un arrêt de la croissance tumorale par privation d'oxygènes et de nutriments.	(ANSM, 2010)
les inhibiteurs de protéine kinase	Lapatinib - Tyverb	-inhiber les récepteurs des domaines intracellulaires de la tyrosine kinase (EGFR et HER2).	(Vital, 2019)
	Palbociclib-Ibrance	inhiber sélectivement et réversiblement les kinases 4 et 6 dépendantes des cyclines (CDK 4 et 6) et bloquer la progression des cellules en phase G1 et S du cycle cellulaire.	(ANSM, 2018)
	Abémaciclib-Verzenios	inhibiteur puissant et sélectif des kinases CDK 4 et 6.	(HAS, 2018)
	Everolimus-Afinitor	Inhiber la protéine kinase et immunosuppresseur sélectif qui va inhiber l'activité de mTOR (une sérine- thréonine kinase qui est très souvent dérégulée lors des cancers)	(ANSM, 2018)

4. Etude généalogique :

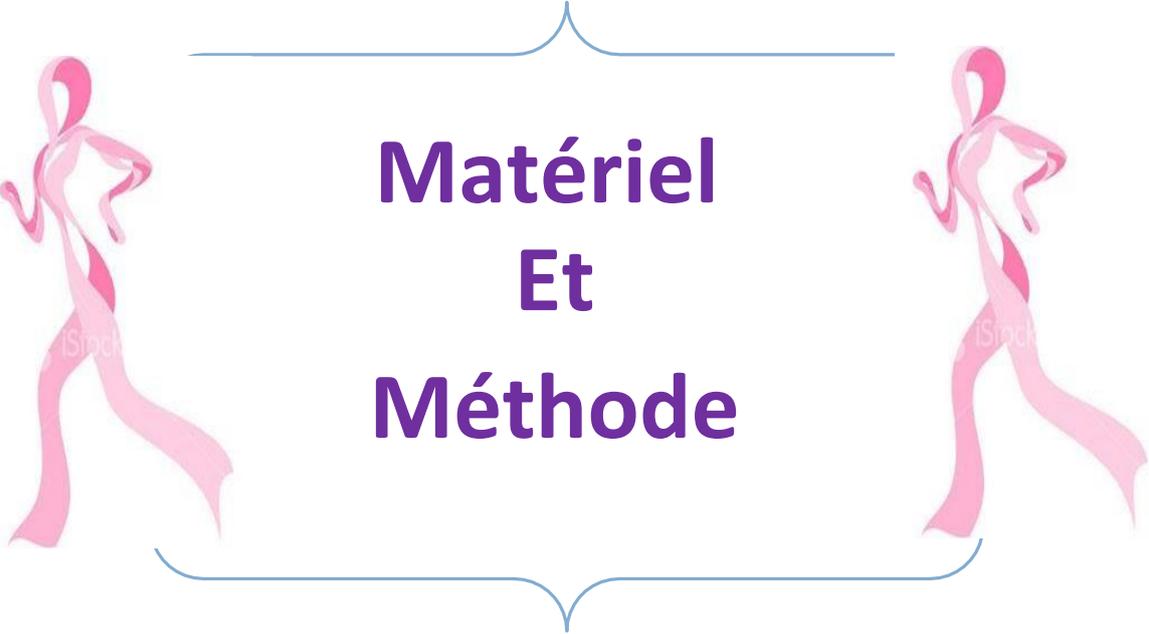
Selon l'Institut National Du Cancer, les antécédents familiaux de cancer du sein concernent près de 20 à 30% des malades. Le risque de cancer du sein sera plus élevé chez les femmes ayant plusieurs cas de cancer du sein dans l'une des deux branches de leurs parents (Père ou mère). L'âge

d'apparition est également un facteur ; en effet, plus la maladie survient tôt, plus le risque est grand. Le degré de parenté affecte également ce risque. Ainsi, le risque serait doublé si une mère, une sœur ou une fille est atteinte de cancer du sein et moindre s'il s'agit d'une grand-mère, une tante ou une nièce. (Colditz *et al*, 1993) (INCa, 2016) (Brewer *et al*, 2017).

Etude statistique :

Une étude prospective au cours de laquelle nous avons réalisé une enquête génétique sur 32 femmes présentant un cancer du sein familial et son épidémiologie, quand et comment elle se déclare, par rapport aux différents paramètres :

- l'âge
- l'âge de la puberté.
- l'âge de la première grossesse.
- le nombre de grossesses menées à terme
- la contraception Hormonale.
- La localisation (sein G, sein D).
- le type histologique.
- le grade SBR.
- la masse corporelle.
- l'antécédent familial.
- le profil immuno-histochimique (HER2, RE, RP). (**Annexe 1**)



**Matériel
Et
Méthode**

Notre stage a été réalisé au niveau de l'hôpital Frantz Fanon (CHU Blida) dans les services d'oncologie médicale de l'Etablissement en Lutte Contre le Cancer (ELCC) et d'anatomie pathologique, sur une durée s'étalant du 15/05/2021 au 10/09/2021.

1. Matériel :

1.1 population étudiée :

Notre étude est effectuée sur 32 patientes atteintes d'un cancer du sein familial.
Objectifs : étude immunohistochimique et généalogique des patientes.

1.2 Materiel biologique :

- biopsies mammaires
- pièces de mastectomie.

1.3 Materiel et Réactifs utilisé : voire (Annexe 2)

2. Méthodes :

Pour réalisation de ce travail, nous avons effectué une technique histologique et immunohistochimique pour l'analyse de différents prélèvements.

2.1. Histologique :

Les tumeurs récupérées sont immédiatement fixées dans du formol. La pièce est préalablement mesurée et sa localisation est déterminée. La pièce est ensuite préparée pour l'étude histologique constituant les étapes suivantes : fixation, inclusion, coupes et coloration.

2.1.1. le prélèvement :

La première étape de ce processus est le prélèvement qui consiste à obtenir un échantillon de tissus soit une biopsie ou de pièce opératoire (Mastectomie).



Figure 10 : a) une biopsie (originale)



Figure 10 : b) mastectomie (originale)

Les prélèvements sont analysés macroscopiquement et si nécessaire, ils sont recoupés pour obtenir des pièces de petite taille, qui sont alors déposées dans des cassettes d'inclusion en plastique servant de contenant pour la suite de la manipulation.



Figure 11 : mise des échantillons dans des cassettes (Originale)

2.1.2. Fixation :

Les pièces sont fixées dans du formol 10% pendant au moins 18 heures, Afin de conserver les tissus prélevés dans un état proche du vivant, ils sont fixés tout de suite après le prélèvement.

2.1.3. Déshydratation :

La déshydratation est réalisée dans un automate . Elle se fait par des passages successifs dans 6 bacs d'alcool de concentration plus en plus concentré jusqu'à alcool pur pendant 1 heure pour chaque bac. Puis dans 3 bacs de xylène pur dans les quels la paraffine est miscible.

2.1.4. Inclusion :

A la sortie de l'automate, les prélèvements sont sortis de la cassette d'inclusion et déposés dans un moule qui va être rempli de paraffine chauffée. Laisser la paraffine refroidir, ce qui formera un bloc dans lequel l'échantillon de tissus est inclus. (**Annexe 3**)

2.1.5. Coupe :

Les blocs démoulés sont coupés à 3 μ d'épaisseur à l'aide d'un microtome comportant un rasoir. (**Annexe 4**)

Les coupes sont remises dans un bain marie chauffé à 40°C flottant à la surface, ensuite les copier dans des lames silanisés (deux coupes sur la même lame) .

2.1.6 Déparaffinage :

Mettre les lames dans l'étuve pendant 24h à 35°C (ou 1h , 60°) pour la fixation, cercler le fragment avec le novo Pen (pen hydrophobe pour protéger l'échantillon de l'eau)

ensuite les lames seront traitées comme suit :soit automatiquement par l'appareil VANTANA voir (**Annexe 5**) . soit par la technique manuelle suivante :

2. Immunohistochimie (IHC) :

L'immunohistochimie est une méthode morphologique permettant de localiser des antigènes dans les tissus ou les cellules, par des anticorps (immunoglobulines) dirigés de façon spécifique contre ces antigènes, et rendus visibles au microscope par conjugaison avec des fluorochromes ou des enzymes donnant un signal coloré.

2.2. Réhydratation :

Elle s'effectue à l'aide de 2 bains de xylène, suivis de 2 autres bains d'alcool pur pendant 10 min pour chaque bain

2.3. Démasquage :

Préparer 2 bacs à pH6 et pH9 plonger le porte lames de RE et HER2 dans le bac de pH9, et de RP et Ki67 dans pH6, et les mettre dans le bain marie à 92-98°C pendant 42 min. Les poser sur la paillasse pour refroidir pendant 20 min pour éviter le choc thermique, puis dans un bain d'eau courante quelques minutes. Rincer avec le TBS pendant 5 min 2 fois.

2.4. Utilisation du kit :

Déposer les lames dans une chambre (boîte) humide et sombre. Mettre sur chaque fragment une goutte de ces produits :

- Peroxydase Block « jeune » : pendant 10 min.
- Protéine Block « vert » : pendant 5 min. une seul goutte pour un fragment de micro biopsie et 2 pour une mastectomie. Toujours recouvrir après chaque manipulation. Apres chaque produit effectuer deux rinçages par TBS pendant 5 min.

❖ **Déposer les anticorps primaires** sur les fragments (chaque fragment a un anticorps spécifique) pendant 1 h.

- Post Primary « Ac secondaire-rouge » : La réaction durera 30minutes suivie de deux bains de TBS de 5 minutes chacun.
- Polymer « violet » : pendant 30 min, puis 2rinçages TBS de 5 min.
- DAB « marron » :diluer50µl ,déposé sur les lames pendant 3 min puis 3 rinçages par TBS de 5 min.
- Hématoxyline « bleu » : pendant 5 min puis effectuer 2 rinçages par eau du robinet, 1 rinçage de 3min TBS, 1rinçage de 3 min eau distillée.

2.5. Montage :

C'est La dernière étape de la préparation des lames histologiques,elle consiste à mettre une goutte de l'Eukitt puis poser une lamelle par petites pressions pour l'élimination complète des bulles d'aires. (**Annexe 6**)

2.6. L'observation microscopique :

L'observation est faite au faible grossissement en vue de repérer la structure d'ensemble puis au moyen et fort grossissement pour l'appréciation du marquage dans l'ordre suivant :

- Les lames traitées avec les anticorps anti-récepteurs nucléaires (RE et RP).
- Les lames traitées avec les anticorps anti-oncoprotéine membranaires HER2.
- Les lames traitées avec les anticorps anti-pan-cytokératines CK 5/6.

Dans les lames où on observe le HER2+ dans le score 2 on doit passer à la technique de FISH si HER2 est amplifié.

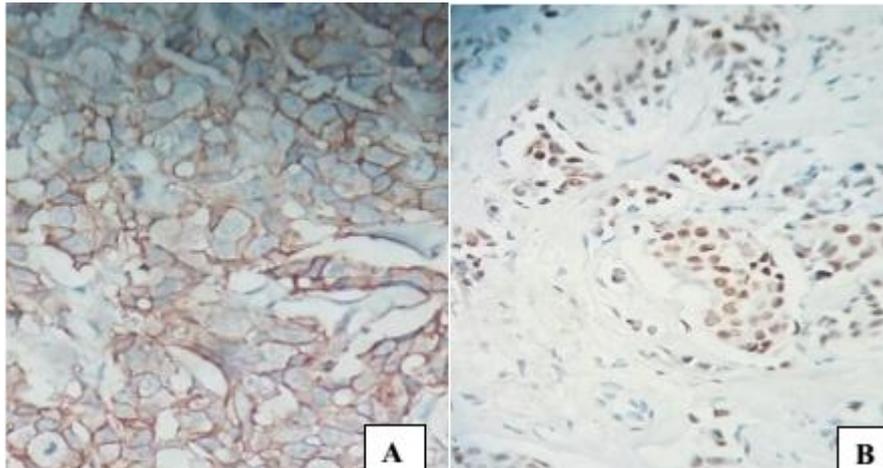


Figure12 : Lecteur immunohistochimique de l'expression du récepteur HER2 et RE au niveau d'une biopsie d'une tumeur (X40)

3. Etude généalogique :

Dans un premier temps la recherche s'est basée sur un interrogatoire rigoureux et l'historique familial nous ont permis de construire l'arbre généalogique des familles prenant en compte ,la notion de cancer quelque soit son type, la notion de cancer du sein , le nombre de personne atteinte ,leur âge et leur degré de parenté, l'appartenance ou non du sujet à une famille à risque élevé de prédisposition héréditaire au cancer du sein.



**Résultats
Et
Discussion**

Etude épidémiologique :

1. Répartition selon l'âge d'apparition du cancer :

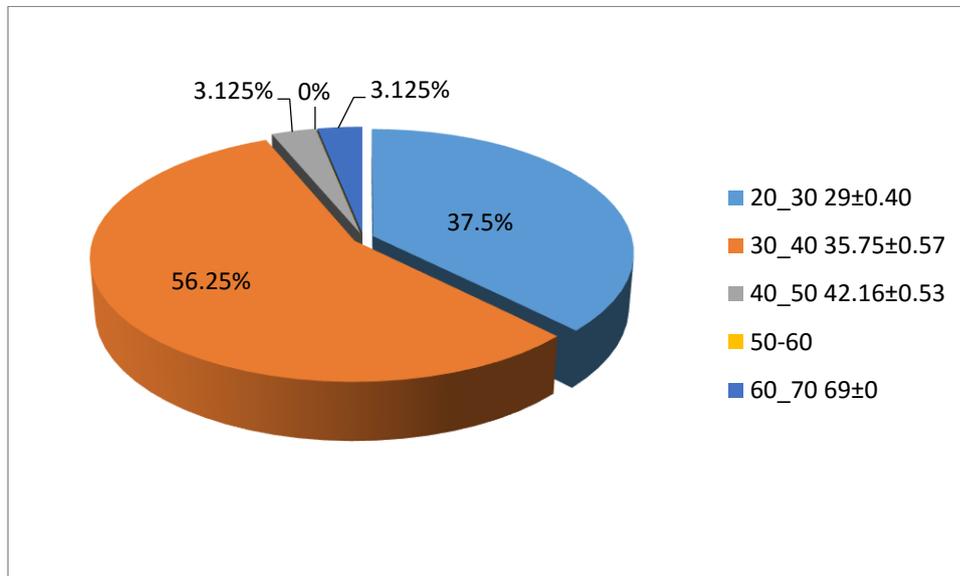


Figure 13 : Répartition selon l'âge d'apparition du cancer

Selon la figure, les tranches d'âge les plus touchées sont de 30 à 40 ans avec un taux de 56.25% soit 20 cas sur 32, suivie par la tranche de 20 à 30ans. Ce qui démontre que dans notre population l'apparition de la pathologie se fait à un âge beaucoup plus précoce que pour les patientes étudiées par d'autres chercheurs comme GUEDOUAR et ses collaborateurs (2014), qui ont travaillé sur 240 patientes et ont trouvé que la tranche d'âge la plus touchée se situe entre 40 et 50 ans.

L'âge est un facteur clinique important car il est lié au statut hormonal de la femme, (moins de 50 ans étant l'âge de la ménopause admis statistiquement). (**Guedouar et al. 2014**)

Selon le Dr Marc Espié, Responsable du Sénopôle à l'hôpital Saint Louis : « La femme a été soumise plus longtemps à l'action des carcinogènes et en vieillissant, l'ADN se répare moins bien (Les anti-oncogènes sont moins efficaces) donc plus on vieillit plus le risque augmente) (**Cardenas J., 2020**)

2. Répartition selon l'âge de ménarchie (puberté) :

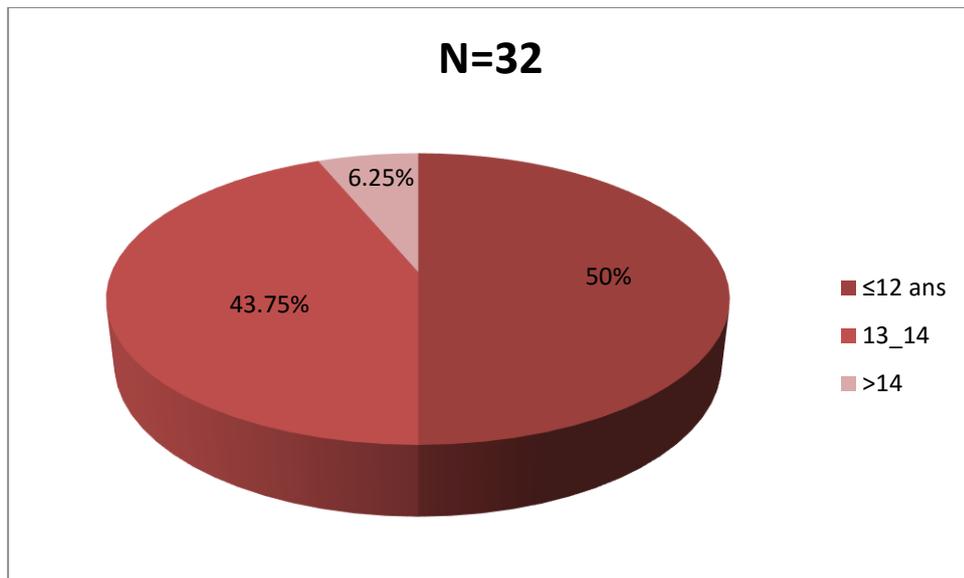


Figure 14 : Répartition selon l'âge de la ménarchie.

Nos résultats montrent que la majorité de nos patientes (50%) ont présenté une ménarchie précoce à savoir à un âge inférieure ou égal à 12 ans, par contre 43.75% ont eu une ménarchie entre 13 et 14ans, et 6.25% à 14 ans ou plus.

Nos résultats sont similaires à de nombreuses études qui ont montré que la survenue des menstruations avant l'âge de 12 ans augmente le risque de cancer du sein. Ceci étant expliqué par une exposition plus prolongée aux œstrogènes

Toute année supplémentaire pour l'âge de la puberté diminue de 5 % le risque de survenue d'un cancer du sein. A l'inverse, l'apparition des premières règles après 14 ans aurait un rôle protecteur.(**Colleoni M et al, 2006**).

Les estrogènes sont parmi les plus importants facteurs de risque du cancer du sein qui est considéré comme un cancer hormono-dépendant, et d'un autre côté, l'âge à la puberté détermine le moment où les ovaires commencent à produire les estrogènes.

Une puberté plus précoce expose une femme aux estrogènes pendant une plus longue durée au cours de sa vie ce qui va augmenter le risque d'avoir un cancer du sein (**Clavel-Chapelon, 2019**).

3. Répartition en fonction de l'âge de la première grossesse :

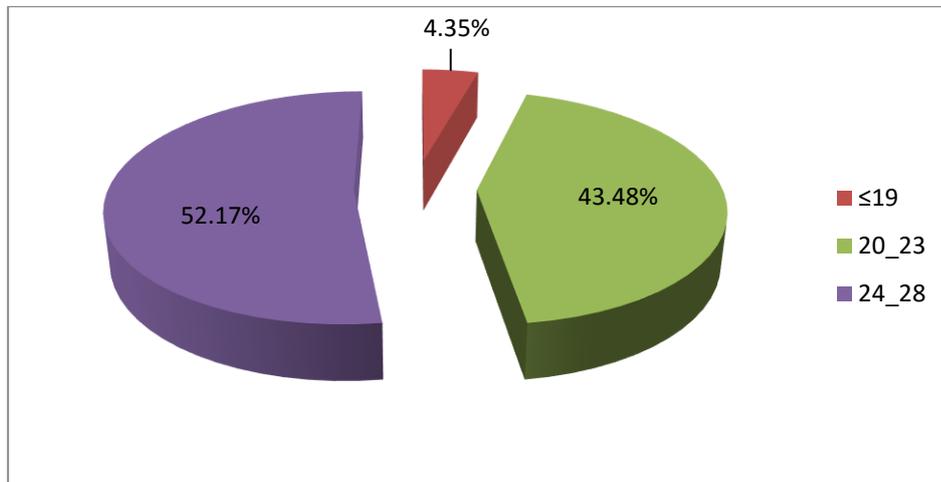


Figure 15 : Répartition selon l'âge de la première grossesse.

Dans notre série la fréquence la plus élevée est celle de 52.17%, comportant les patientes ayant eu leur première grossesse entre 24 et 28ans.

Nos résultats sont en accord avec certaines études qui démontrent que plus la première grossesse est tardive, plus le risque de cancer du sein augmente, avec une augmentation estimée à +3% par année supplémentaire avant la première grossesse (**Clavel-Chapelon., 2019**).

L'augmentation du risque d'avoir un cancer du sein est la plus importante pour les femmes ayant plus de 35 ans lors de leur première grossesse, il est même supérieur à celui des femmes n'ayant pas d'enfant, d'autre part un jeune âge lors du second enfant réduit aussi la probabilité d'être malade (**Cardenas J., 2020**)

4. Répartition du nombre de grossesses menées à terme :

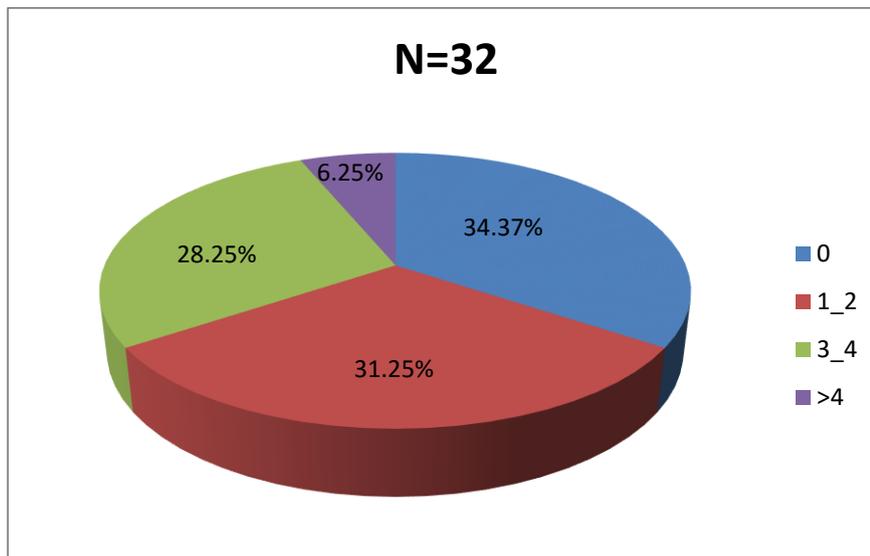


Figure 16 : Répartition selon le nombre de grossesses

Nos résultats montrent que la plus grande fréquence (31.5%) correspond aux patientes ayant eu un nombre de grossesses réduit (1 à 2), tandis que celles ayant eu un nombre élevé de grossesses (4 et plus) représentent le taux le moins élevé (6.25%).

Selon Hinkula et al (2001) , les femmes qui ont eu plus de cinq accouchements, présentent un risque réduit d'environ 30 %, en comparaison avec celles qui en ont eu moins.

Plus le nombre d'enfants augmente, plus le risque de cancer du sein diminue, avec une diminution estimée à 8% par enfant ; cette diminution concerne essentiellement le cancer du sein apparaissant après la ménopause (**Clavel-Chapelon, 2019**).

5. Répartition selon la prise de contraception Hormonale :

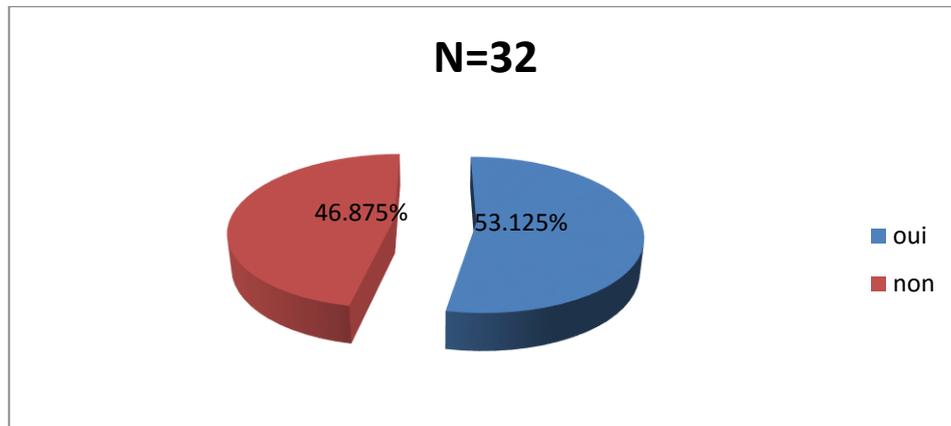


Figure 17 : Répartition en fonction de la prise de contraception hormonale

Nos résultats montrent que la majorité de nos patientes ont pris une contraception hormonale (53.125%) tandis que 46.87% d'entre elles n'en ont pas pris.

Selon les résultats de l'étude britannique « Million Women Study », il n'y a plus de doute sur le fait que le traitement hormonal substitutif (THS) augmente le risque de cancer du sein et que ce risque est bien plus élevé pour les THS réalisés sur base d'une combinaison d'œstrogènes et de progestatifs (**Beral V et al,2003**).

6. Répartition selon la localisation :

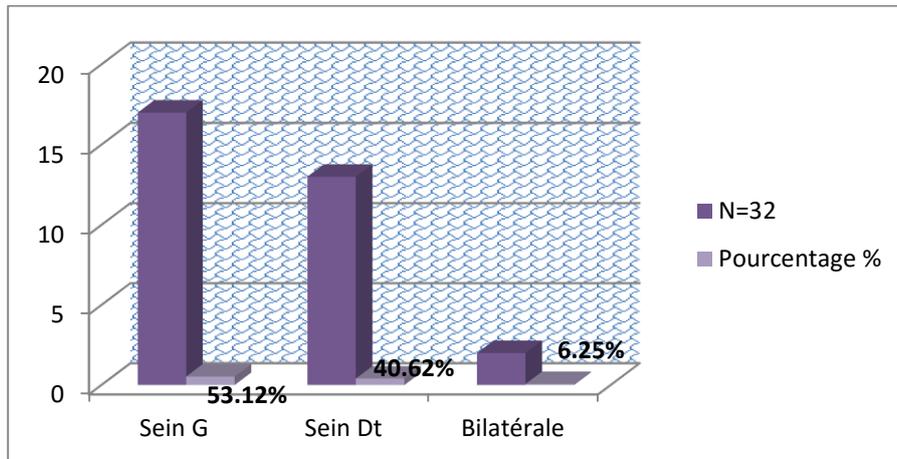


Figure 18 : Répartition selon la localisation.

Dans notre étude, et comme dans la littérature (Sahraoui et al, 2017), le sein gauche est plus fréquemment atteint que le droit. En effet, les tumeurs siégeaient au niveau du sein gauche dans 53,12% des cas et au niveau du sein droit dans 40,6%. Dans 6.25% des cas, l'atteinte était bilatérale. (Sahraoui, G.,2017)

7. Répartition selon le type histologique :

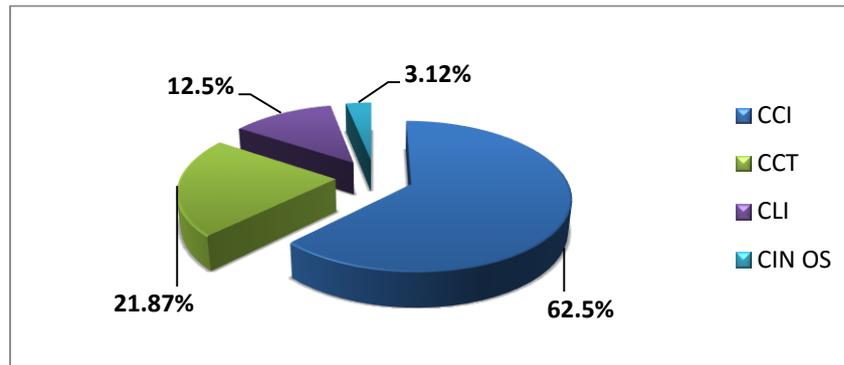


Figure 19 : Répartition selon le type histologique.

L'analyse histologique des prélèvements permet d'observer deux entités majeures : le carcinome canalaire infiltrant (CCI), ayant comme sous-groupes le carcinome canalaire tissulaire (CCT) et le carcinome infiltrant non spécifique (CIN), et le carcinome lobulaire infiltrant (CLI). Notre étude montre une prédominance des CCI (87.49 %) par rapport aux CLI (12,5%) .

Ce qui correspond aux résultats de GUEDOUAR et ses collaborateurs (2014) qui ont trouvé CCI (78,33 %) par rapport aux CLI (21,66 %)

8. Répartition selon le grade SBR :

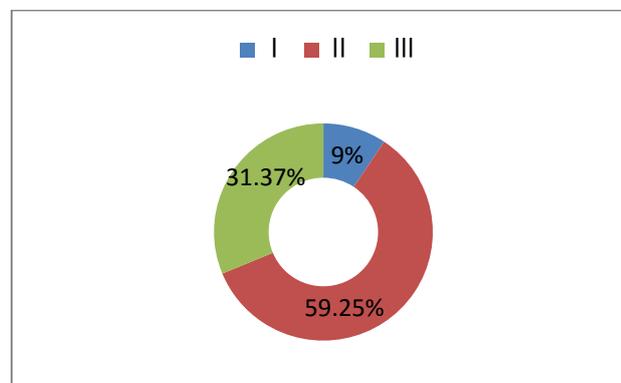


Figure 20 : Répartition selon le grade SBR

Le grade SBR permet d'apprécier l'agressivité tumorale,

Les grades SBR retrouvés sont les suivants : 59.25% pour le grade II, 31.37% pour le grade III et 9% pour le grade I.

Ces résultats sont similaires à l'analyse de de GUEDOUAR et ses collaborateurs (2014) qui ont trouvé 65,41 % de tumeurs de grade SBRII, 24,58 % de grade SBRIII et 10 % de grade SBRI.

9. Répartition selon l'indice de masse corporelle (IMC):

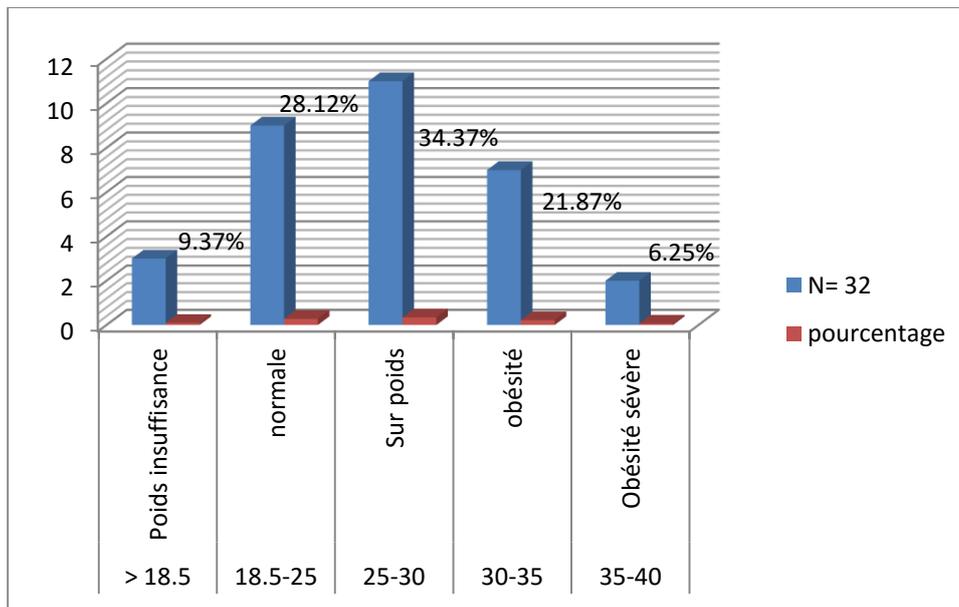


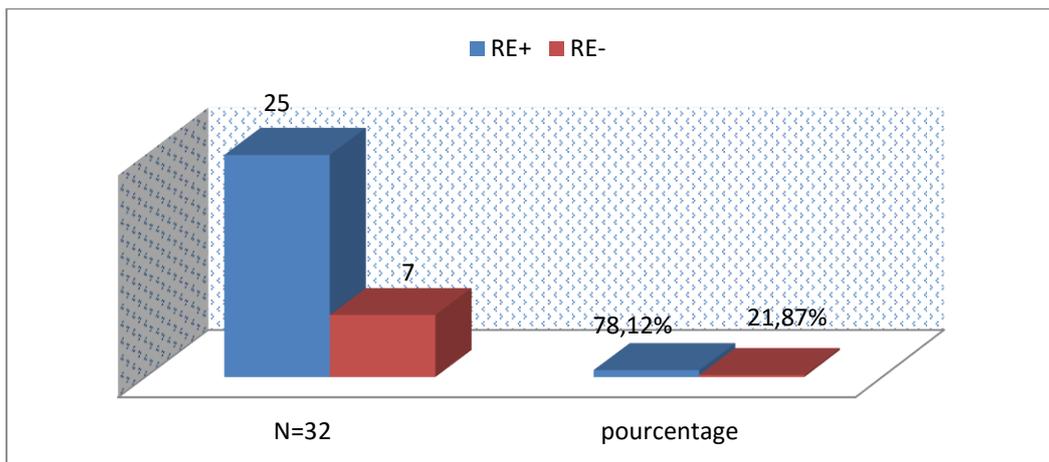
Figure 21 : Histogramme représente la répartition selon l'IMC.

Dans notre série, la catégorie prédominante est celle des femmes qui ont un surpoids : IMC compris entre 25 et 30. Ceci est en accord avec d'autres études qui ont démontré : qu'une prise de poids supérieure à 10 kg augmente le risque de cancer du sein après la ménopause de 18 %, et une prise de poids de plus de 25 kg augmente le risque de 45 % (**Kumle et al, 2002**).

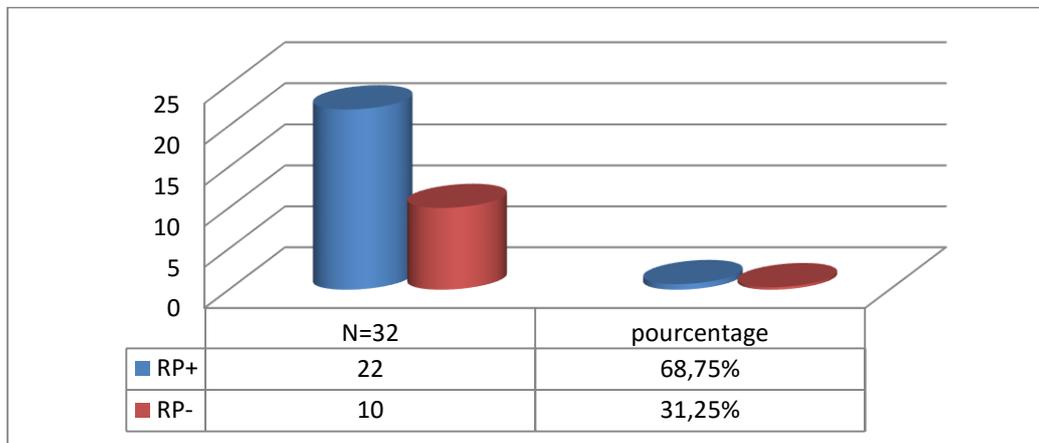
Le surpoids et l'obésité diminuent le risque avant la ménopause. Les femmes ménopausées ayant un IMC > 30 ont un risque de 31 % d'avoir un cancer du sein (**Colleoni M et al, 2006**).

D'autres études comme l'étude Suisse ne retrouvent pas de liaison obésité-cancer du sein (**LEVY L, 2008**).

10. Répartition selon les récepteurs hormonaux RE et RP :



a) Récepteurs hormonaux estrogéniques RE+/-



b) Récepteurs progestéroniques RP+ ou RP-

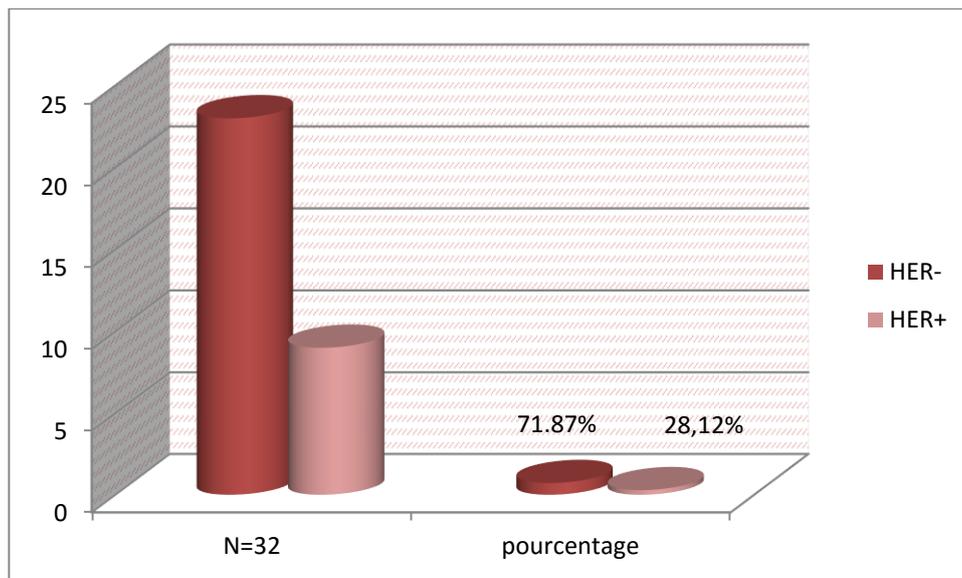
Figure 22 : Répartition selon l’expression des récepteurs hormonaux estrogéniques RE+ ou RE- et progestéroniques RP+ ou RP-

L’étude des récepteurs hormonaux, réalisée à l’aide d’anticorps spécifiques, permet de répertorier la présence des récepteurs estrogéniques RE+ dans 78.12 % des cas et l’absence RE- dans 21.87 % des cas .Les récepteurs progestéroniques RP+ sont retrouvés dans 68.75 % des cas et les RP- dans 31.25 % des cas.

Par contre l’étude de GUEDOUAR (2014) ont trouvé des résultats différents à savoir RE+ dans 40,50 % des cas et l’absence RE- dans 59,50 % des cas .Les récepteurs progestéroniques RP+ sont retrouvés dans 39,84 % des cas et les RP- dans 60,16 % des cas

La différence peut être expliquée par le fait que notre échantillon (N=32) est très inférieur au nombre de patientes incluses dans leur étude (N=240) .

11. Répartition selon l'expression de l'oncoprotéine HER2 :



HER2	N=9 (HER2+)	Pourcentage
Score 1	4	44.44%
Score 2	4	44.44%
Score 3	1	11.11%

Figure 23 : Répartition selon l'expression de l'oncoprotéine HER2 ainsi que les scores correspondants.

En considérant les cellules carcinomateuses infiltrantes marquées, la surexpression de l'oncoprotéine HER2+ est retrouvée dans 11.11% des cas pour le score 3+. Le score 2+ est recensé dans 44.44% des cas, on remarque que l'absence d'expression est observée avec le même pourcentage avec le score 0-1

En ce qui concerne l'étude de GUEDOUAR (2014) les résultats sont les suivants :

la surexpression de l'oncoprotéine HER2+ est retrouvée dans 47,50 % des cas pour le score 3+. Le score 2+ est recensé dans 6 % des cas, et l'absence d'expression est observée dans 46,50 % des cas avec le score 0-1

12. Répartition selon les antécédents familiaux :

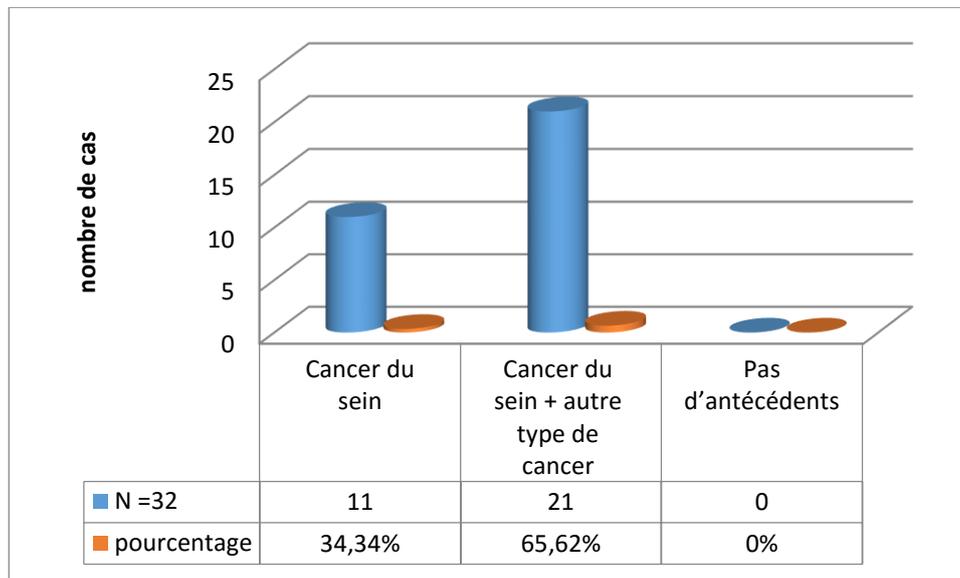


Figure 24 : Répartition selon les antécédents familiaux

Dans notre population étudiée, Nous comptons 11 patientes présentant une histoire familiale de cancer du sein, et 21 autres possèdent aussi bien des antécédents de cancer du sein + d'autres types de cancer. Nous notons que aucune des cas étudiés ne présentent aucun antécédent.

Au total sur les 32 patientes nous avons 11 cas (34.34%) ayant des histoires familiales de cancer du sein et 21 cas (65.62%) ayant des antécédents de cancer du sein + d'autre types du cancer. Ces résultats sont un peu proches de ceux de l'étude réalisée sur une population de femme britanniques par Brewer et al (2017). En effet, leurs résultats rapportent que 15 % des patientes présentaient des antécédents familiaux de cancer du sein, et 85% présentaient des antécédents de cancer du sein + d'autres types du cancer.

Ci-dessous sont représentés deux arbre généalogique constituant chacun un exemple de : une famille avec cancer du sein seul et une famille s'associe a un autre type du cancers. Les arbres de toutes les familles sont représenter dans les annexe (**Annexe 7**).

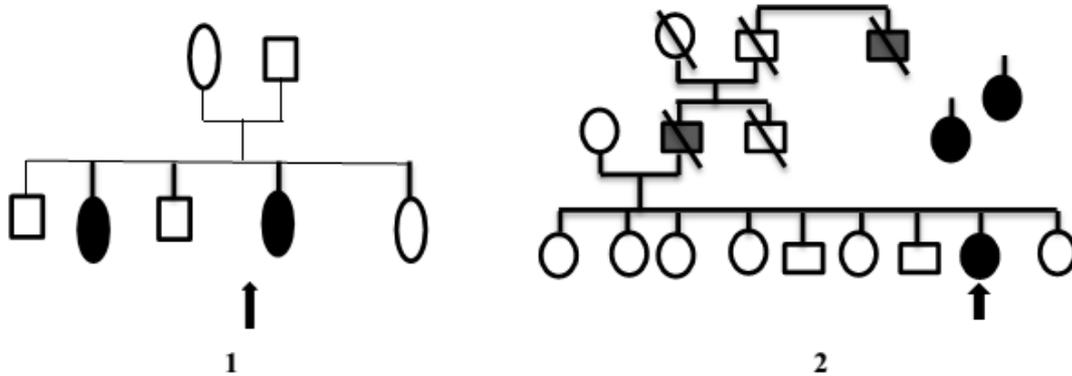


Figure 25 : arbres généalogiques (1-represente des cas de cancer du sein , 2- représente des cas de divers cancers)

Le mode de transmission qui ressorte de tous ces arbres généalogiques est autosomique dominant le fait de trouver des familles ou le cancer du sein peut être associé à d'autres types de cancer chez prédisposition génétique due à une mutation de certains gènes connus comme étant liées à d'autres cancers que le sein .des mutation de BRCA1 et BRCA2 peuvent occasionner les cancers du sein , du l'ovaire, du la prostate , du pancréas et la leucémie (**Caid N .,2018**)



**Conclusion
et
perspective**

Conclusion et perspectives :

Le cancer du sein est une pathologie très grave et reste la première cause de mortalité chez les femmes .chaque patiente atteinte du cancer du sein subit un traitement précis et différent selon le stade, le type histologique, et le grade des tumeurs malignes.

Pour cela, nous nous sommes fixé comme objectif d'analyser les paramètres cliniques, histologiques, pronostiques et généalogiques chez **32** patientes.

Les principaux résultats ressortant de cette étude sont :

-la tranche d'âge la plus touchée était de **30 à 40** ans.

-le type histologique le plus observé est le carcinome canalaire infiltrant avec un pourcentage de **87.49%**.

-le grade histo-pronostique **SBR** : le grade **II** est majoritaire avec **59.25**, puis vient le grade **III** avec **31.37%** et enfin le grade **I** avec **9%**.

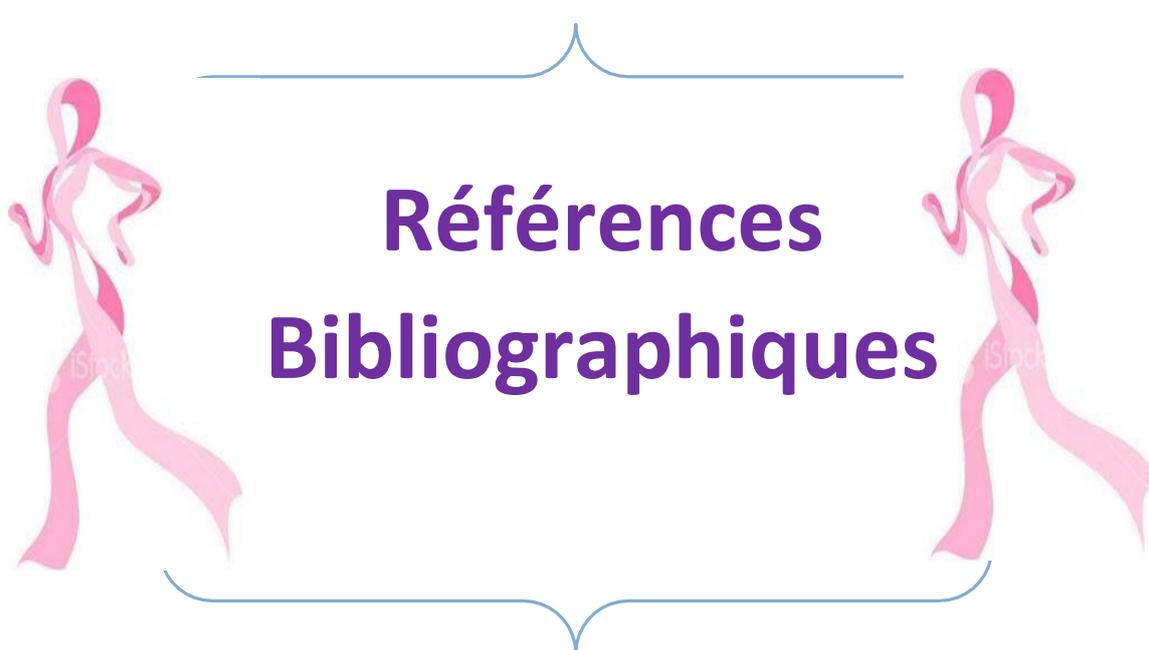
-l'analyse du profil d'expression **HER2** avec : **28.12%** du **HER2+** et **71.87%** **HER2-**.

-en ce qui concerne l'étude généalogique : le mode de transmission est autosomique Dominant, avec certaines familles présentant d'autres types de cancer.

-la connaissance des différents paramètres sus-cités peut permettre une stratégie thérapeutique plus efficace puisqu'il est connu que plus le diagnostic est précoce, et plus les chances de guérison sont grandes.

-en perspective, il serait intéressant d'effectuer une étude sur un échantillonnage plus élargi pour pouvoir obtenir des résultats plus précis, notamment eu ce qui concerne la gradation du marquage immunohistochimique des **RE**, car elle a une signification pour le pronostic de la réponse à l'hormonothérapie plus l'intensité du marquage est importante plus le pronostic est meilleur.

Il serait également judicieux d'aller rechercher, chez les familles à risque, une possible mutation des gènes de susceptibilité les plus connus , à savoir BRCA1 et BRCA2, grâce à des techniques de biologie moléculaire comme le séquençage automatique , afin de détecter les membres porteurs de l'allèle muté , pour une surveillance et une prise en charge précoces.



**Références
Bibliographiques**

Référence :

-A-

- Adam, C., Petit, T. (2014): Mémento De Pathologie.
- Albrektsen G, Heuch I, Kvale G: The short-term and long-term effect of a pregnancy on breast cancer risk: a prospective study of 802,457 parous Norwegian women. *Br J Cancer* 1995, 72: 480-484
- Anne De Leener. Hérité du cancer du sein : place du médecin généraliste ? *louvain med* 2017; 136 (5) : 267-271
- ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit- Trastuzumab [Internet]. 2012. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0206293.htm>
- ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit- Pertuzumab. [Internet]. 2013. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2017/20171208139392/anx_139392_fr.pdf
- ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit- Bevacizumab [Internet]. 2010. Disponible sur : <https://www.ansm.sante.fr/content/download/26512/350489/version/1/file/lp-100622-Avastin-Rcp.pdf>
- ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit- Palbociclib [Internet]. 2018. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0318093.htm>
- ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit- Everolimus [Internet]. 2018. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0320771.htm>
- A.R.C.. Combined Estrogen-Progestogen contraceptives. *Iarc Monographs on the Evaluation of Carcinogenic risks to Humans*, 100A. 2012;p. 283–317.
- Azam, S., Lange, T., Huynh, S., Aro, A.R., von Euler-Chelpin, M., Vejborg, I., Tjønneland, A., Lynge, E., and Andersen, Z.J. 2018. Hormone replacement therapy, mammographic density, and breast cancer risk: a cohort study. *Cancer Causes Control CCC* 29(6): 495–505. doi:10.1007/s10552-018-1033-0.

-B-

- Barroso-Sousa, R., Metzger-Filho, O.(2016): Differences between invasive lobular and invasive ductal carcinoma of the breast: results and therapeutic implications. *Ther. Adv. Med. Oncol.* Vol 8: 261–266
- BOUNEDJAR A ., BOUZID K ., BENDIB A ., BENHAMMOUDA A ET AL. (2016). Le cancer est une maladie redoutée, souvent perçue comme “la pire des maladies”. *Media Pub Santé*, 3-5.
- Boumansour N., Midoun N., Megueni M. (2014). Vécu des femmes ayant subi une mastéctomie, Oran, Algérie. *Revue d’Epidémiologie et de santé publique*. Volume 62, supplement 5, pages S214.
- Bray F, Ren JS, Jacques Ferlay M, Elisabeth Soerjomataram (2018). Global estimates of cancer prevalence for 36 sites in the adult population in 185 countries. *Int J Cancer*, 132(5):1133–1145.

-Brewer, H.R., Jones, M.E., Schoemaker, M.J., Ashworth, A., and Swerdlow, A.J. 2017. Family history and risk of breast cancer: an analysis accounting for family structure. *Breast Cancer Res. Treat.* **165**(1): 193–200. doi:10.1007/s10549-017-4325-2.

-Brody JG, Moysich KB, Humblet O, Attfield KR. Environmental pollutants and breast cancer epidemiologic studies. *Cancer* 2007;109:2667–70

-C-

-Cardenas Jesus. Les facteurs de risque du cancer du sein.2015.mise à jour : 10/2020.

https://www.doctissimo.fr/html/sante/mag_2000/mag1013/dossier/sa_2721_cancer_sein_risques.htm

-Caid Nacera , Caractéristique clinique , histopathologique et moléculaire* du cancer du sein chez la femme jeune 2018.

-Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) « Incidence et mortalité du cancer du sein dans le monde ». Globocan 2018 <http://gco.iarc.fr/>,

-Chiquette, J., Hogue, J.-C.(2014) :La sénologie au quotidien les défis mammaires en pratique courante. -CHU Qué. - Cent. Mal. Sein Deschênes-Fabia - Hôp. St-Sacrement.

-Clavel chapelon F et al, 2002: reproductive factors and breast cancer risk.do they differ.mise à jour 5/11/2019<https://www.cancer-environnement.fr/144-Cancer-du-sein.ce.aspx>.

-Colditz, G.A., Willett, W.C., Hunter, D.J., Stampfer, M.J., Manson, J.E., Hennekens, C.H., Rosner, B.A., and Speizer, F.E. 1993. Family History, Age, and Risk of Breast Cancer: Prospective Data From the Nurses' Health Study. *JAMA* **270**(3): 338–343. doi:10.1001/jama.1993.03510030062035.

- Cotterchio, M., Mirea, L., Ozcelik, H. Et Kreiger, N. (2014). Active Cigarette Smoking, Variants In Carcinogen Metabolism Genes And Breast Cancer Risk Among Pre- And Postmenopausal Women In Ontario, Canada. *Breast J.* 20, 468–480.

-COLLEONI M, ROTMENSZ N, PERUZZOTTI G, MASONNEUVE ANDAL. Rôle des traitements adjuvant chez la femme jeune.*Ann Oncol* 2006 ; 17 (10) : 1497-503. **Mouhamadia.2016**

-D-

-Dandamudi, A., Tommie, J., Nommsen-Rivers, L., and Couch, S. 2018. Dietary Patterns and Breast Cancer Risk: A Systematic Review. *Anticancer Res.* 38(6): 3209–3222. doi:10.21873/anticancer.12586

-Donna T.G. Inside the lactating breast : the latest anatomy research. *Midwifery & Women's Health.* 2007 : 52(6), 556-563.

-David Malkin. The role of p53 in human cancer. *Neuro-Oncology.* 2001 : 231–243.

-De Nicolo A, Tancredi M, Lombardi G, *et al.* A novel breast cancer-associated BRIP1 (FANCD1/BACH1) germ-line mutation impairs protein stability and function. *Clin Cancer Res* 2008 ; 14 : 4672–4680.

-Drake, Richard L, Vogl A, Wayne, Mitchell, Adam W: gray's anatomie pour les étudiants, Issy-les molineux(2010). Elsevier Masson. 1103p. ISBN (978)-2-8101-0151-1

-Dupuch J. (2011). Cancer et Aliments. Thèse de Doctorat en Pharmacie.

-E-

-Elizabeth M., Qing S., et Dale W.L. Connexions and gap junctions in mammary gland development and breast cancer progression. Membrane Biology. 2007 : 218(1-3), 107-21

-Erank.H.Netter.MD Anatomie de la glande mammaire.5em Edition 2011.

-ElAmrani Amel, khyatti Merim, Benhassou Mustapha, Attaleb Mohamed, Ennaji Moulay Mustapha. Cancer du sein: Donné Actuelles.2013,Volume 5, N°131124.

-F-

-Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. J Med Genet 2010 ; 47 : 436–444. [CrossRef] [PubMed] [Google Scholar]

-Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D Bray, F (2013)Données d'incidence/mortalité.

- Fidler MM, Gupta S, Soerjomataram I, Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Bray F. Cancer incidence and mortality among young adults aged 20-39 years worldwide in 2012: a population based study. Lancet Oncol 2017;18(12):1579-89

-G-

-Globocan 2018 Disponible sur : <http://globocan.iarc.fr>.

-Georges Chalhoub, Laure Diaz et Elise Kolosa. Etudiants du module BCP608 » signalisation cellulaire «, Université Bordeaux, Mai 2007.

-Guedouar Y · Bekkouche Z · Ben Ali F · El Kebir F.Z. Évaluation phénotypique des sous-types moléculaires en carcinologie mammaire dans une population de l'Ouest algérien 2014

-H-

-Hanna W, O'Malley F, Barnes P, Berendt R, Gaboury L, Magliocco T (2007).Lignes directrices consensuelles canadiennes pour l'évaluation du statut HER2/neu dans le cancer du sein. Brochure de renseignements techniques. Toronto, ON.

-Hamdi Cherif M et al., J Cancer Res Ther 2015, 3(9):100-104

-Hopkins BD, Parsons RE. Molecular pathways: intercellular PTEN and the potential of PTEN restoration therapy. Clin Cancer Res 2014 ; 20 : 5379–5383. [CrossRef] [PubMed] [Google Scholar]

-Holbro T, Hynes NE. ErbB receptors: directing key signaling networks throughout life. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2004;44:195–217.

-HAS. Résumé des Caractéristiques du Produit- Abémaciclib [Internet]. 2018. Disponible sur: https://www.hassante.fr/upload/docs/evamed/CT17326_VERZENIOS_PIC_INS_Avis2_CT17326.pdf

-I-

-INCa. 2016. Antécédents familiaux - Facteurs de risque | Institut National Du Cancer. Available from <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-dusein/Facteurs-de-risque/Antecedents-familiaux>

-Institut National du Cancer., 2017. Thérapies ciblées : mode d'action. Se faire soigner : Traitements. Disponible sur : (consulté le 12 Avril 2018)

-J-

-Jamal, A., Siegel, R., Ward,E., Et Al (2008) *Cancer Statistics 2008,Ca Cancer J Clin .* 58(2):71-96

-K-

-Kelsey JL, Gammon MD, John EM: Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993, 15: 36-47

-L-

-Livon D, et al. Les femmes à haut risque de cancer du sein : quelle attitude ? *Presse Med.* (2019), <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.07.014>

-Lina S. Mørch, Ph.D., Charlotte W. Skovlund, M.Sc., Philip C. Hannaford, M.D., Lisa Iversen, Ph.D., Shona Fielding, Ph.D., and Øjvind Lidegaard, D.M.Sci. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *December 7, 2017.* <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1700732>)

-Lawrence, Ruth A, Robert M. L'allaitement maternel : un guide pour les professionnels médicaux (2003). Elsevier Health sciences. P.227-8. ISBN (978)-0-323-39420-8.

-Larabi M. (2017). Evaluation du stress oxydant au niveau d'une population de femmes de cancer de l'ovaire, Etude cas témoins.

-O-

-Odile Cohen-Haguenauer .Prédisposition héréditaire au cancer du sein (2) Risques et prise en charge, *médecine/sciences 2019 ; 35 : 332-45*

-S-

-Sahraoui, G., Khanchel, F., Chelbi, E. (2017):Profil anatomopathologique du cancer du sein dans le cap bon tunisien. *Pan Afr. Med. J.*

-Sancho-Garnier H, Colonna M. Épidémiologie des cancers du sein. *Presse Med.* (2019), <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.09.022>

-SAINT-DIZIER M., CHASTANT-MAILLARD S. La reproduction animale et humaine. 2014, Quae, 1317 p.

-Saghatchian M, et al. Étude en vie réelle de la survie à 7 ans des patientes traitées avec trastuzumab pour un cancer du sein précoce HER2+. Bull Cancer (2020), <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2020.04.013>

-T-

-Tahari Z., Medjdoub A., Sahraoui T., Tahari F.Z., Soulimani R., Bousahba A., El Kebir F.Z. (2013). Analyse de l'état du stress oxydatif dans le cancer du sein à l'Ouest algérien via les tests FORD et FORT et corrélation avec le grade histopronostique. Journal African du Cancer, vol 5, issue 1, pp 16-21

-Tiago B.B., Ana C., Rita C.F.L., Roger R., et Angel F. Breast thermography from an image processing viewpoint : A survey. Elsevier. 2013 : 93(10), 2785-2803.

-V-

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

-Vander steichel. Fondation contre le cancer(2019). Chaussé de Louvain (479), B-1030 Bruxelles-fondation d'utilité publique, 0873268.432

-Vieira, R., Tobar, J.S.S., Dardes, R., and Thuler, L.C.S. 2018. Alcohol Consumption as a Risk Factor for Breast Cancer Development: A Case-Control Study in Brazil. Asian Pac. J. Cancer Prev. APJCP **19**(3): 703–707. doi:10.22034/APJCP.2018.19.3.703

-Vital Durand D., Le Jeune C. Dorosz-Guide Pratique des Médicaments- 38ème édition. Maloine. 2019.

-W-

-Watson S, Louvet C. HER2-activating mutations in oncogenesis: from biological mechanisms to therapeutic impacts. October2015. file:///C:/Users/Somia/ibtsm/biologie%20HER%20202015.pdf

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

-Watson S, Louvet C. HER2-activating mutations in oncogenesis: from biological mechanisms to therapeutic impacts. October2015. file:///C:/Users/Somia/ibtsm/biologie%20HER%20202015.pdf

-Y-

-Yoney, A., Kucuk, I. Unsal, M. (2009) Male Breast Cancer : A Retrospective Analysis , Cancer Radiother. 12(2) : 103-107 Edition Elsevier.Paris . Pp 1-10

Les Annexe :

Annexe 1 :Fiche technique

Nom :

Prénom :

Age :

Profession :

Lieu de résidence :

-Statut Marital :

- célibataire
- mariée

-Activité génitale :

- Age à la puberté :
- Cycle régulier :

-Grossesse et contraception :

- Age à la première grossesse :
- Nombre totale de grossesse :
- Age à la dernière grossesse :
- La patiente a-t-elle pris une contraception hormonale : Oui Non
- Type de contraception :

- ATCD personnels :

-ATCD de pathologie mammaire bénigne : Oui Non

Type

-ATCD de mammaire :

Nombre

-ATCD familiaux

- Type :
- Degré de parenté :

-Examens clinique :

Pd

Taille

BMI

-circonstance de découverte :

Signe d'appel :

- Mastodynie
- Un nodule
- Abscess du sein
- Signe inflammatoire
- Ulcération
- Adénopathie
- Modification de la peau

-Délai de diagnostic :

-Embole vasculaire :

Sein Dt

Sein gche

-Localisation du nodule :

-Classification clinique :

T N M Stade

-Classification pathologique :

PT PN M Stade

-Type de chirurgie :

Tumorectomie + cuvage

Mastectomie + cuvage

Résultats de l'étude Anatomopathologie :

- Type histologique :
- Taille de la Tumeur :
- NB de ganglions infiltrés /nb de ganglions prélevé
- Base de résection
- Grade SBR

-Embole vasculaire :

Présent Absent

Dystrophie fibro-kystiques

Carcinome intra-canalair

Maladie de Paget

- Résultat de l'étude immuno-histo-chimique :

RE

HER2

KI67

RP

FISH

CISH

- Arbre généalogique :

Annexe 2 : Matériels et réactifs utilisés

Matériels :

- Cassettes. Pincettes.
- Etuve
- Porte lame
- Microscope optique
- Automate de déshydratation.
- Microtome.
- Appareil d'inclusion.
- Bain marie
- Cuves à coloration.
- Lames - Lamelles.
- Aiguilles.

Réactifs

- pyroxydase
- HRP
- Alcool absolu
- Hématoxyline
- Solution de lavage TBS
- Paraffine
- Anti corps
- polymère
- Eukit (milieu de montage)

Annexe 3 : l'inclusion. (Photo originale)



Les prélèvements déposer dans des moules



Remplissage de paraffine et laisser refroidissant

Annexe 4 : le microtome (originale)

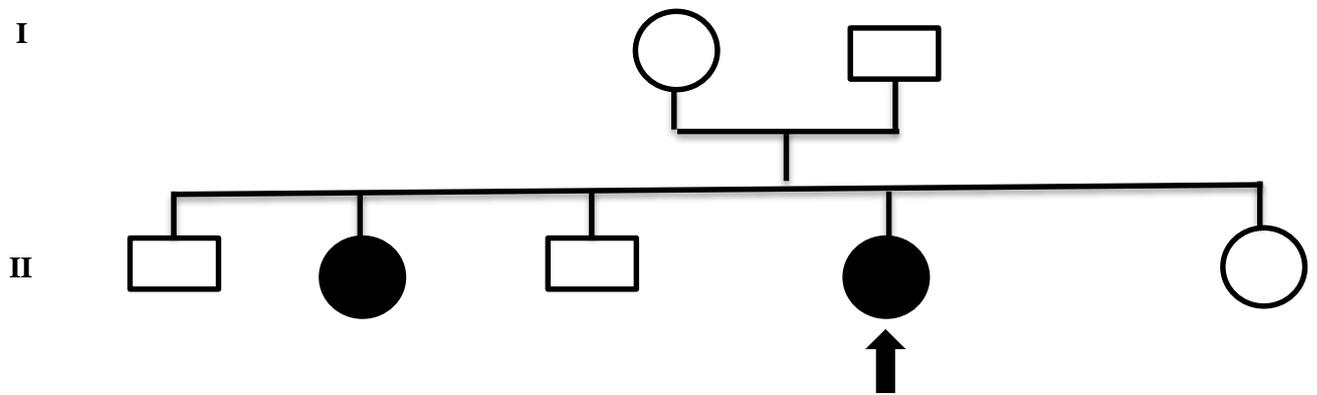


Annexe 5 : l'appareil VANTANA (Originale)

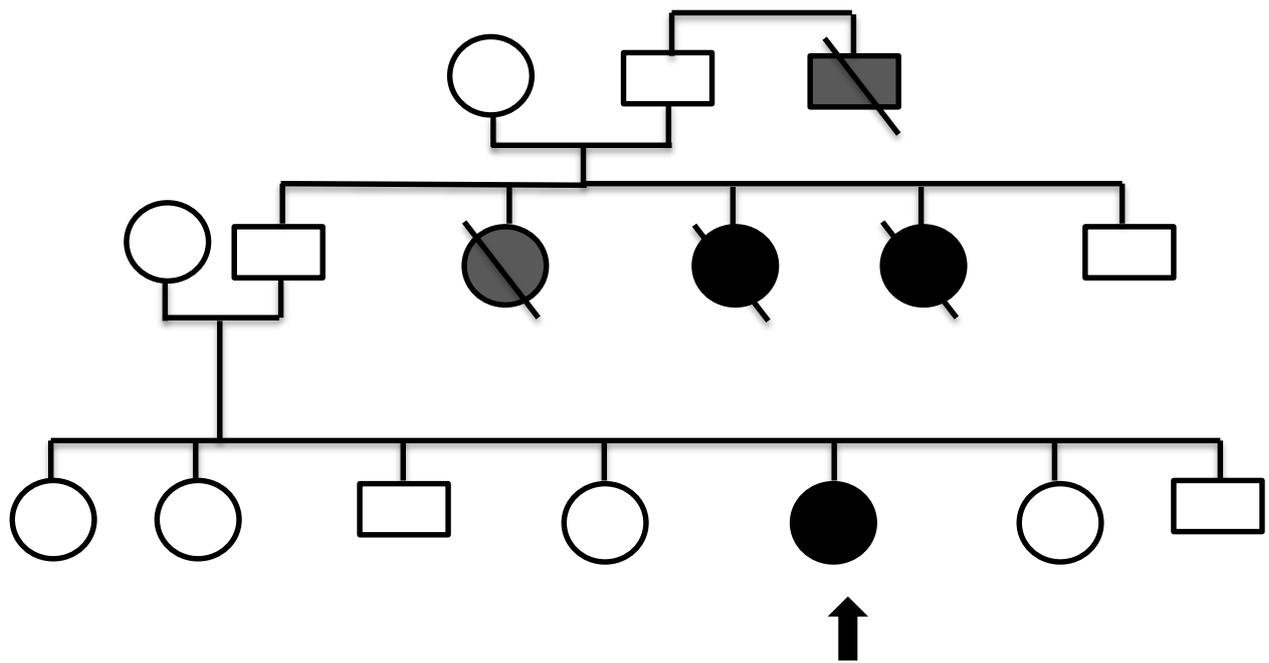


Annexe 6 : les lames préparées

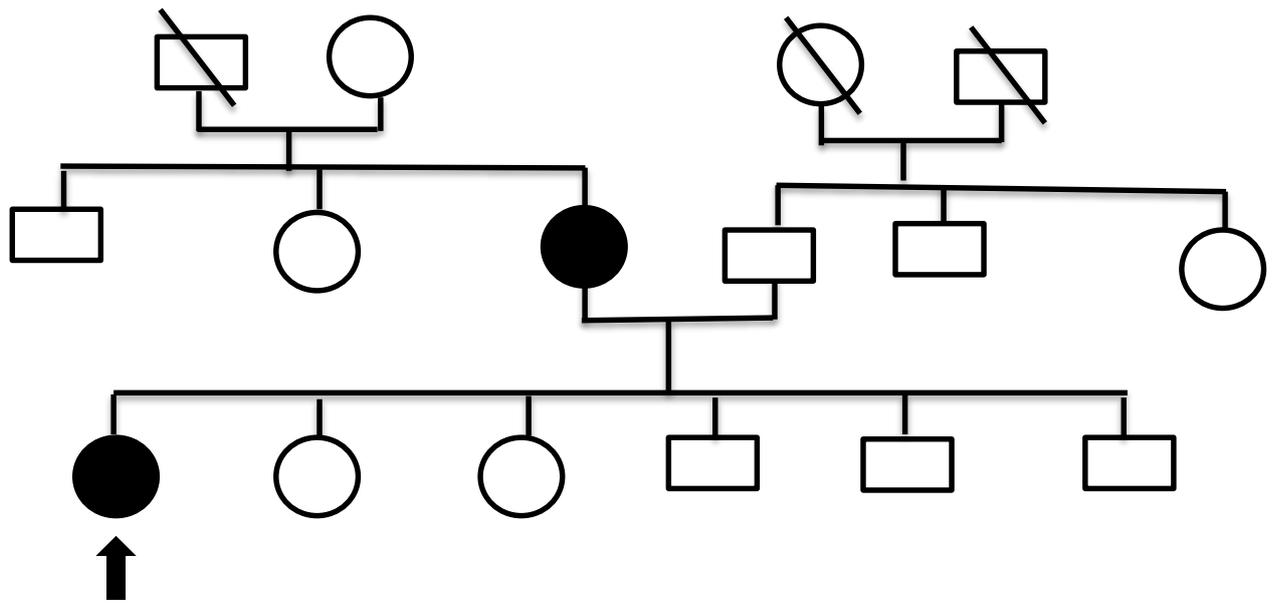




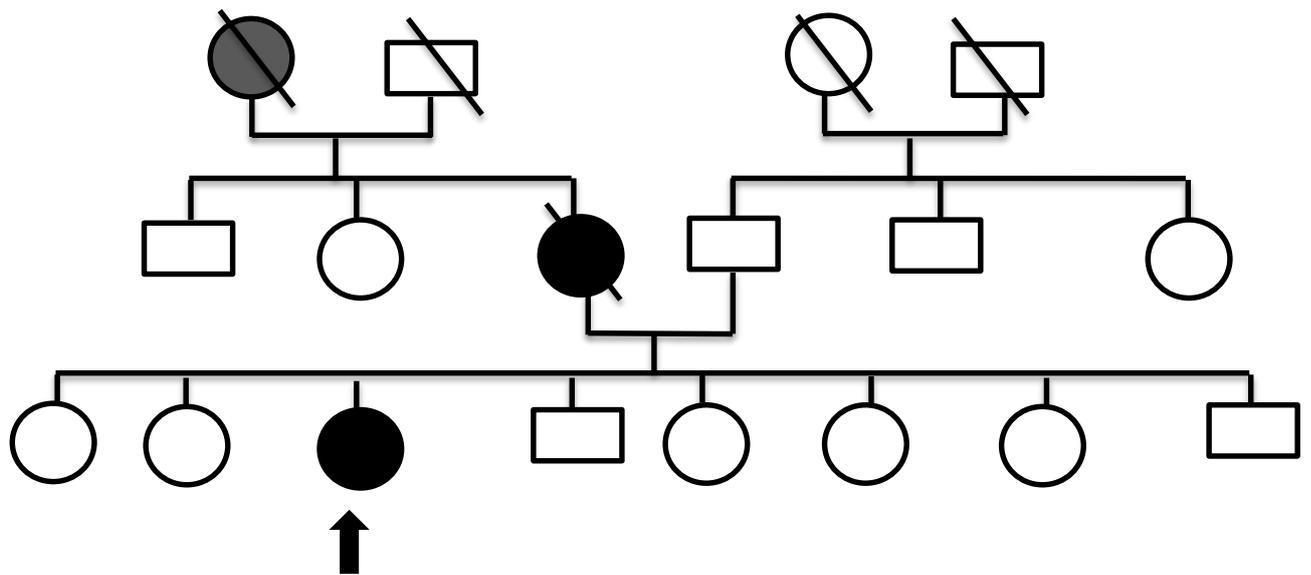
Arbre généalogique de la patiente numéro 2



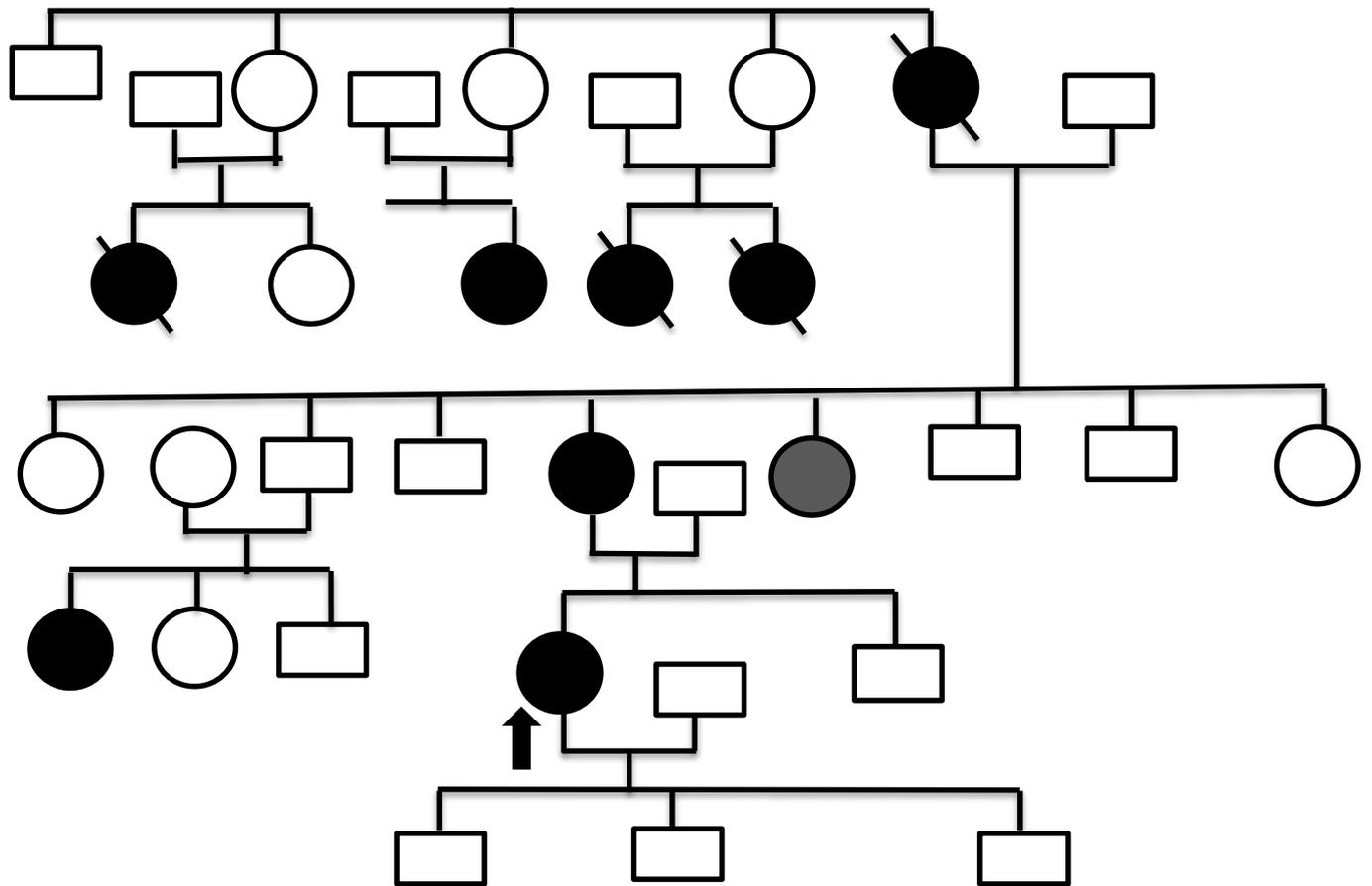
Arbre généalogique de la patiente numéro 3



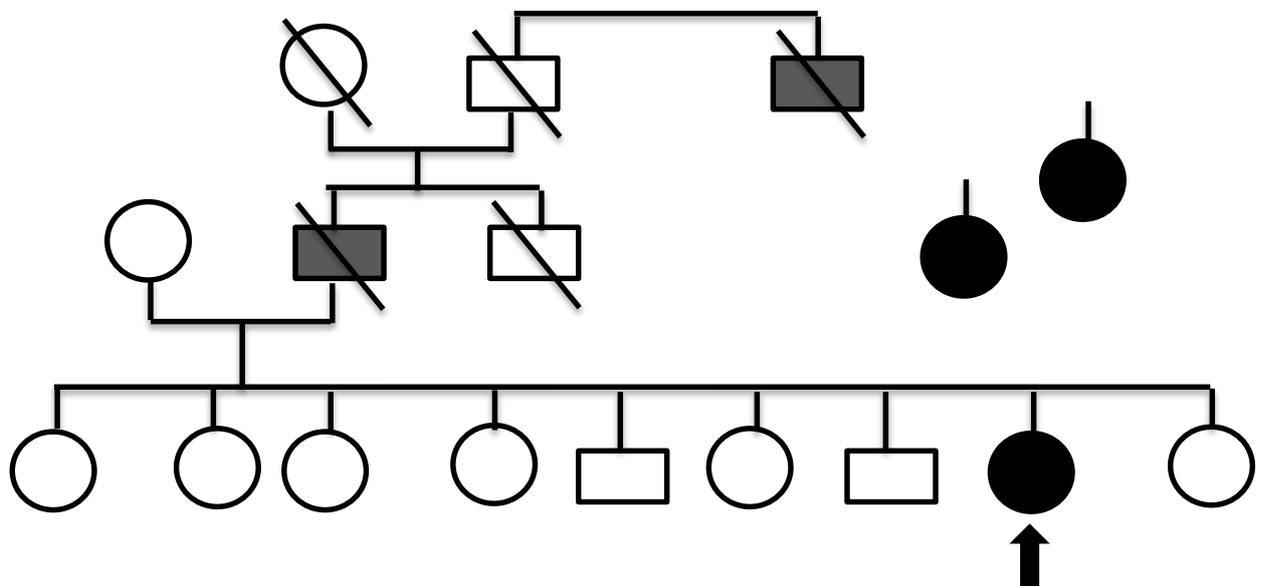
Arbre généalogique de la patiente numéro 4



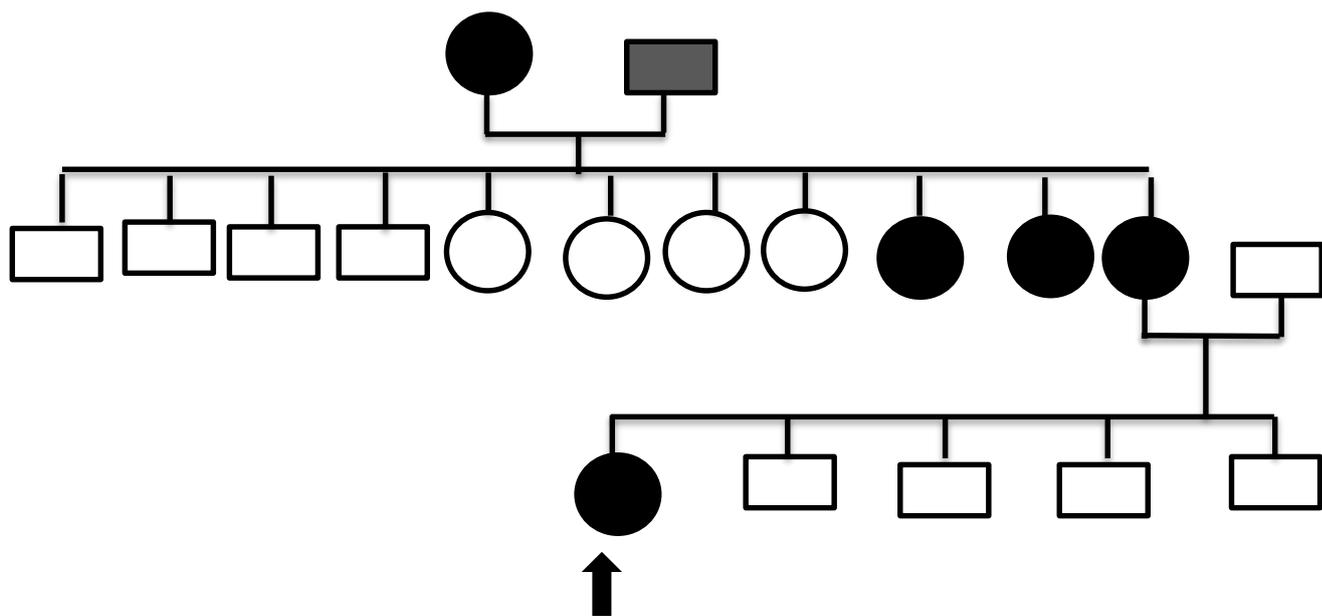
Arbre généalogique de la patiente numéro 5



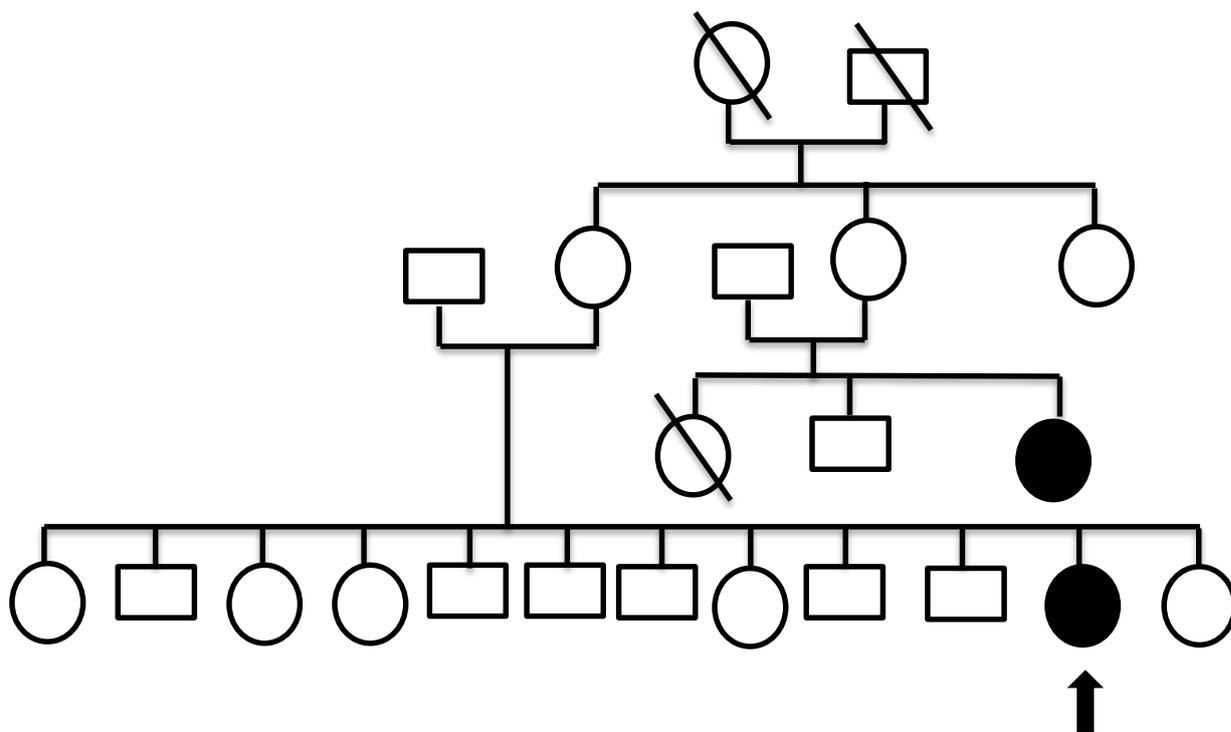
Arbre généalogique de la patiente numéro 6



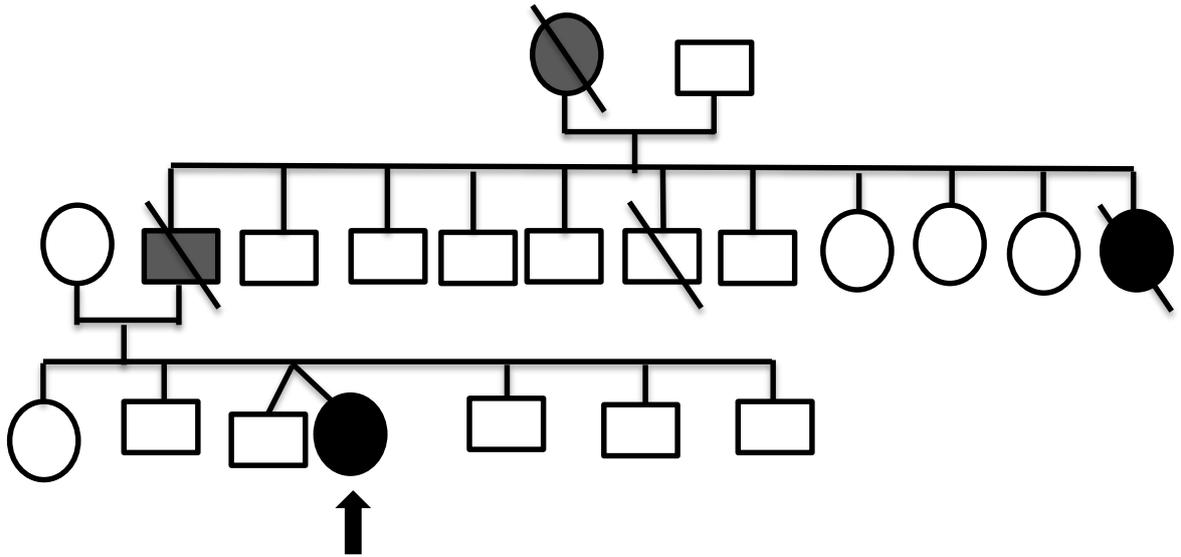
Arbre généalogique de la patiente numéro 7



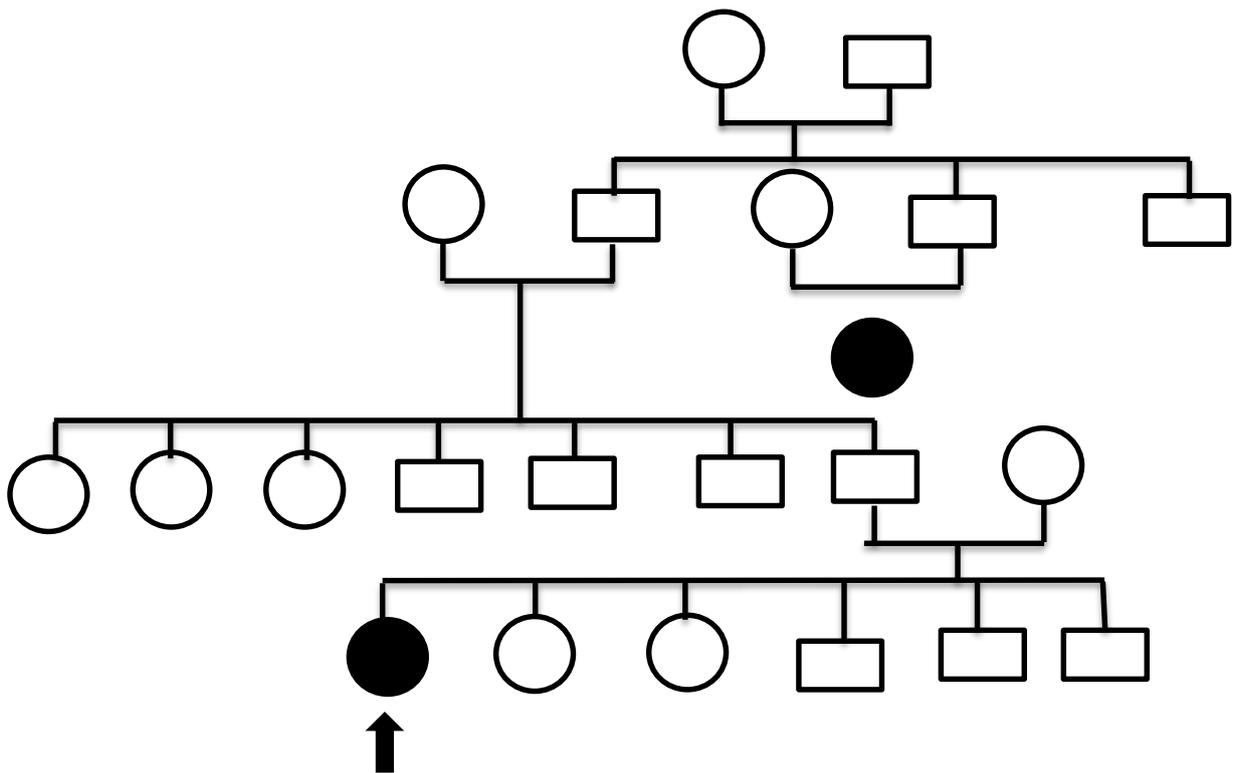
Arbre généalogique de la patiente numéro 8



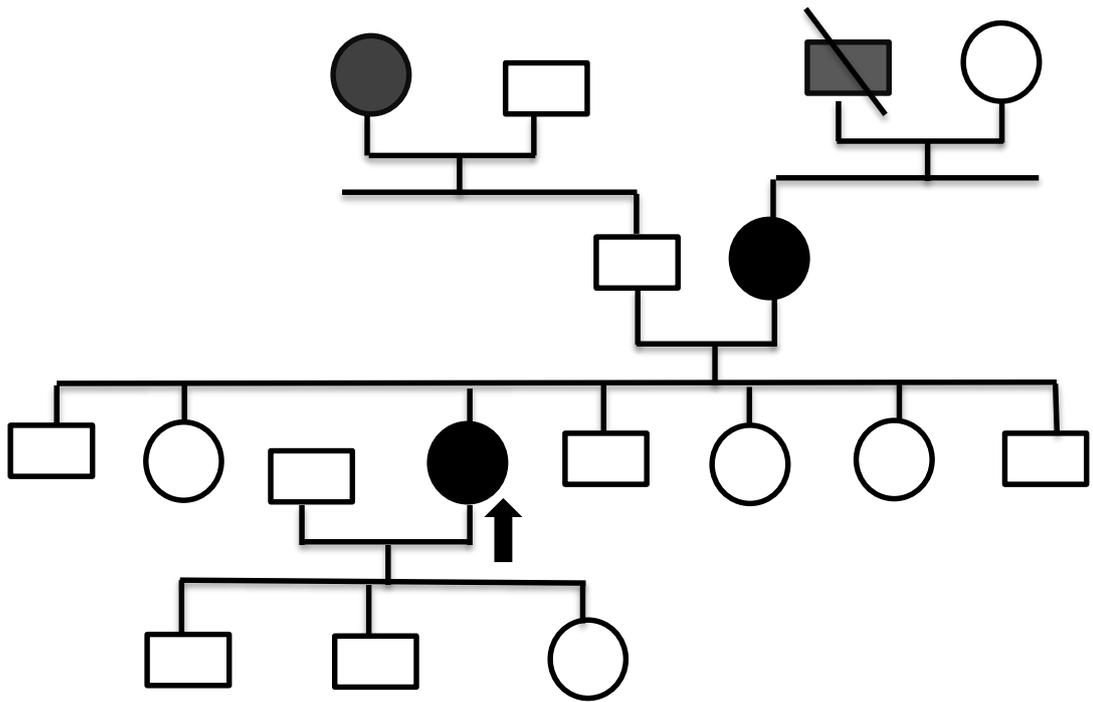
Arbre généalogique de la patiente numéro 10



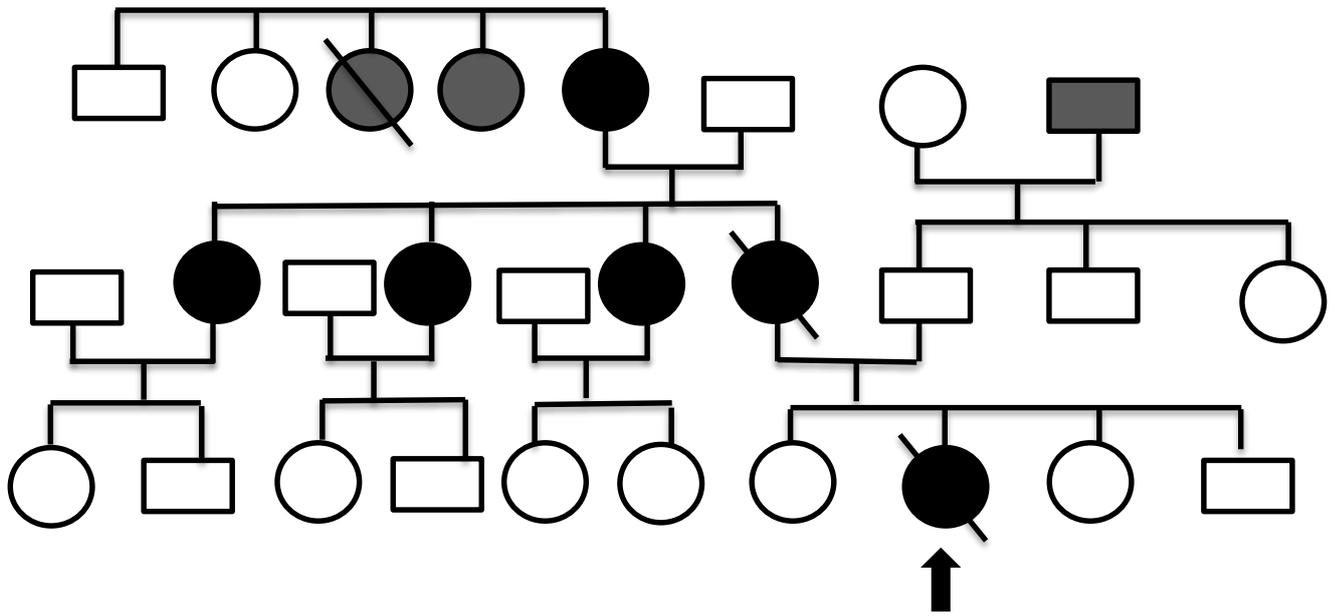
Arbre généalogique de la patiente numéro 10



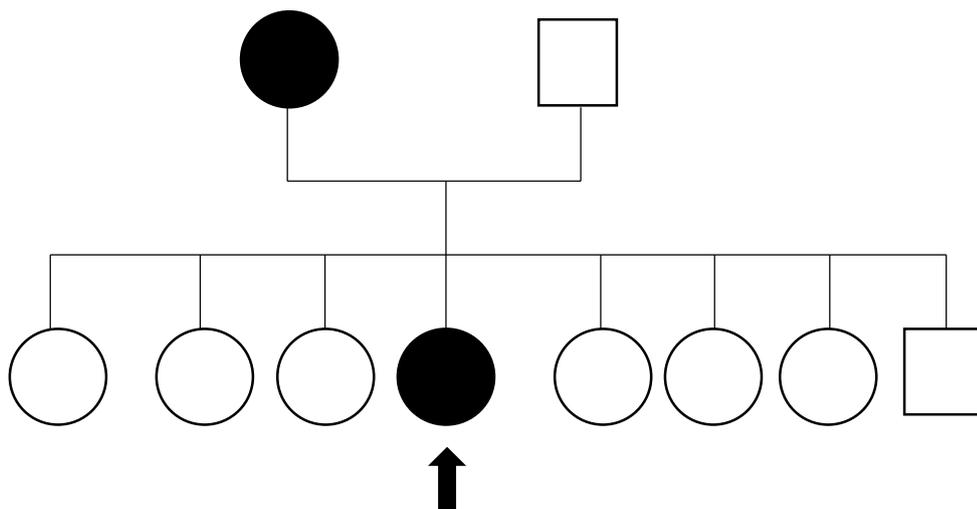
Arbre généalogique de la patiente numéro 10



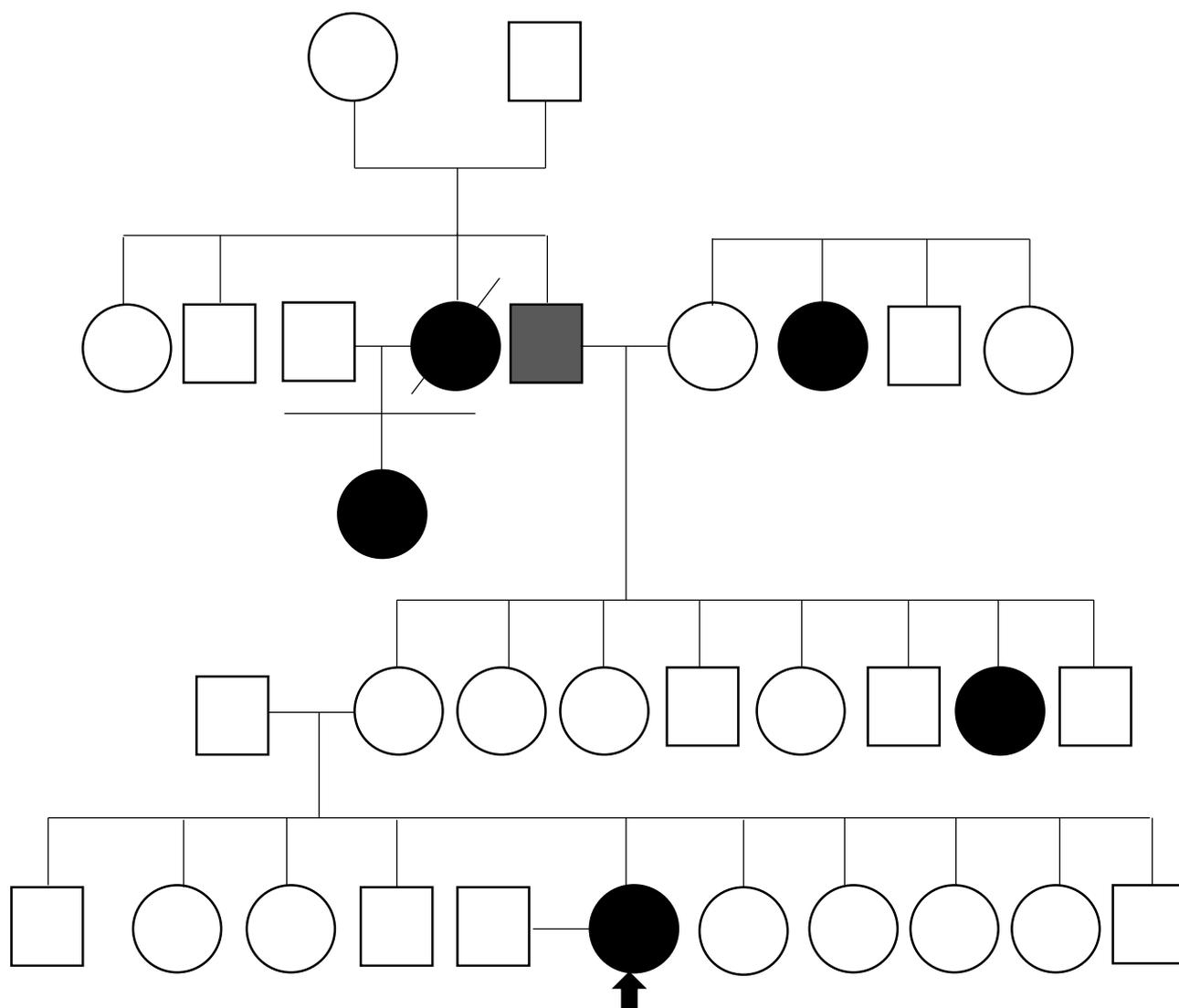
Arbre généalogique de la patiente numéro 12



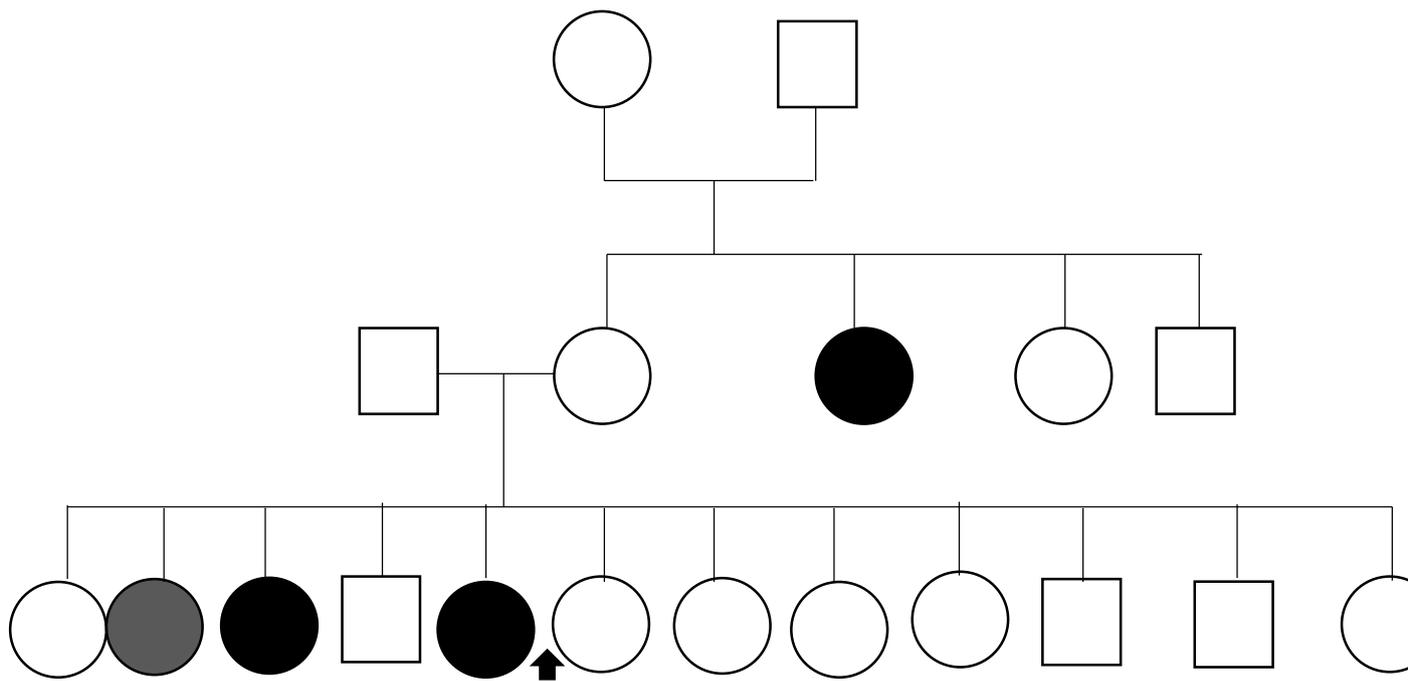
Arbre généalogique de la patiente numéro 13



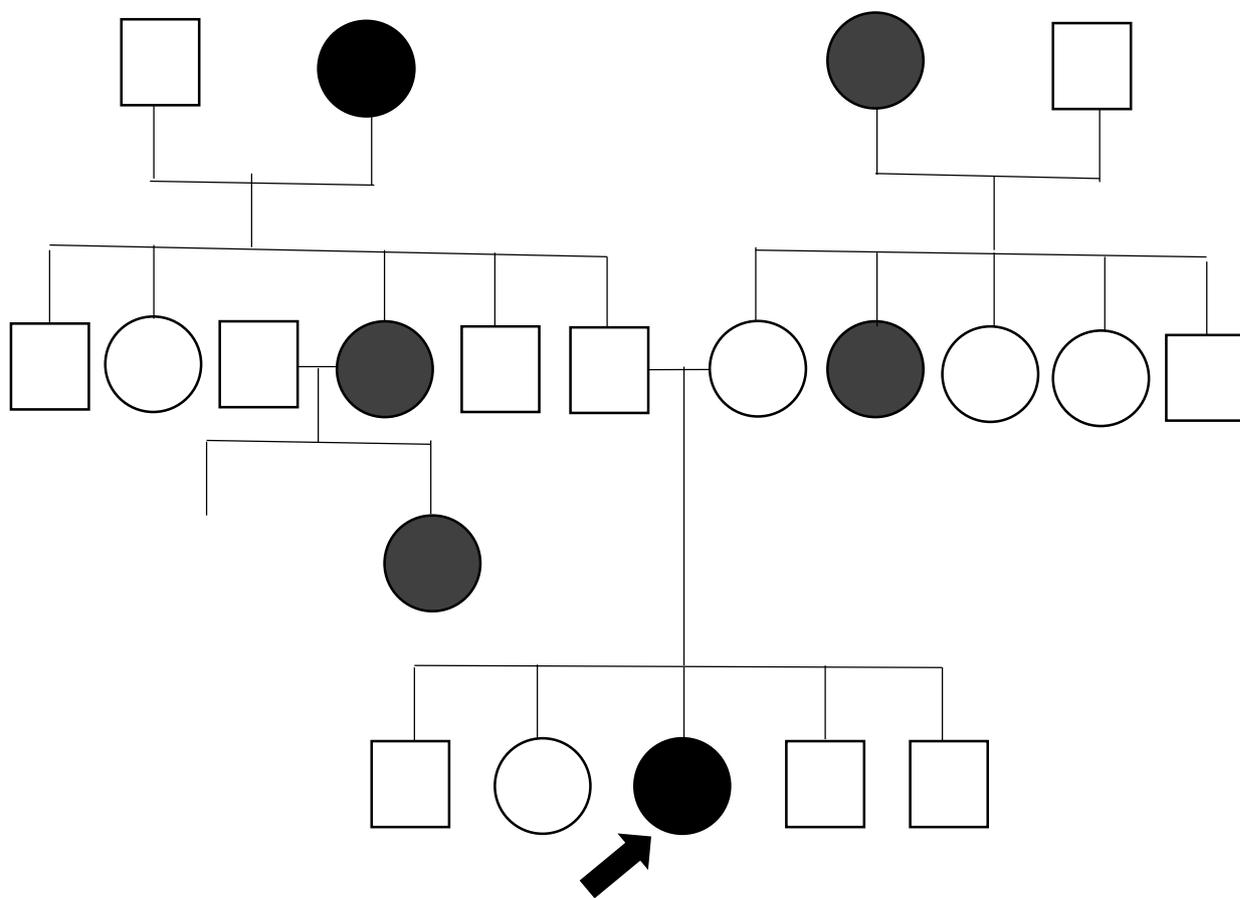
Arbre généalogique de la patiente numéro 14



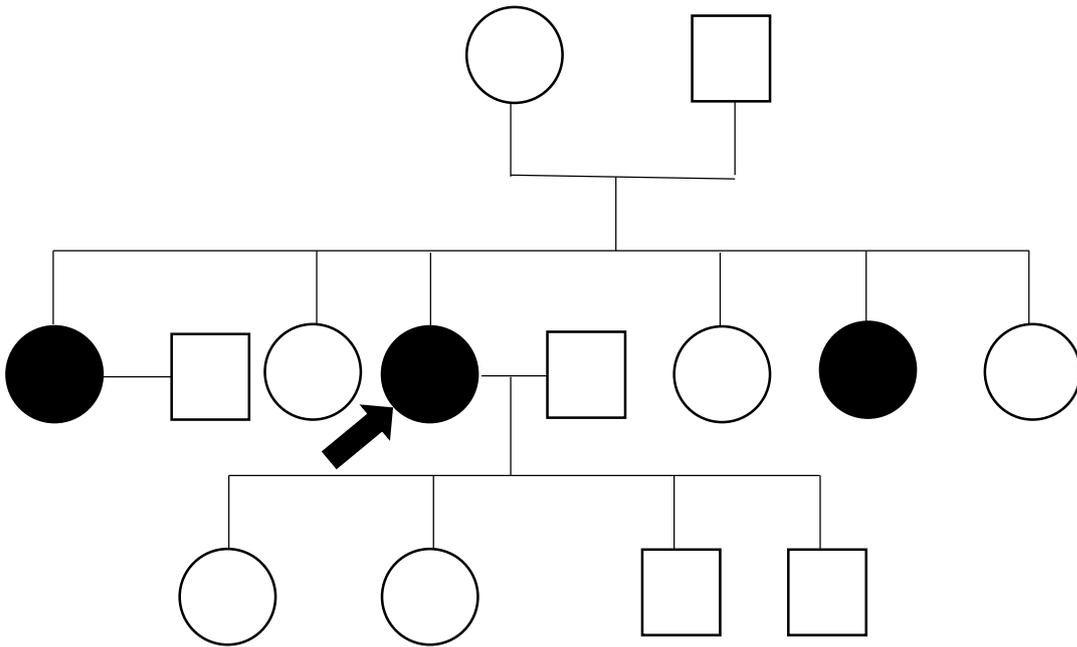
Arbre généalogique de la patiente numéro 15



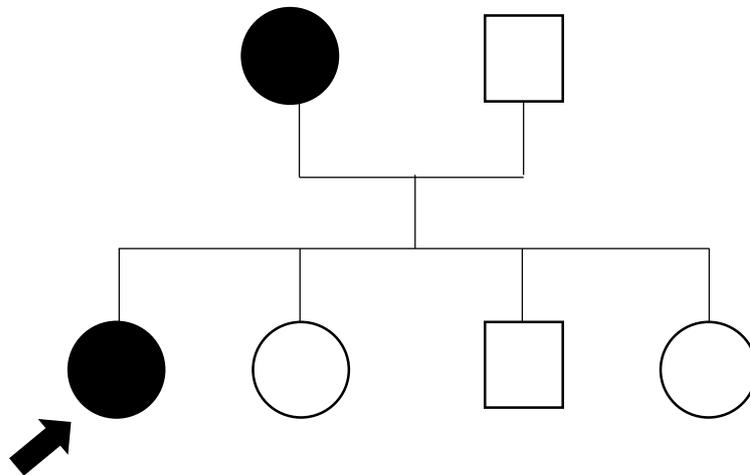
Arbre généalogique de la patiente numéro 16



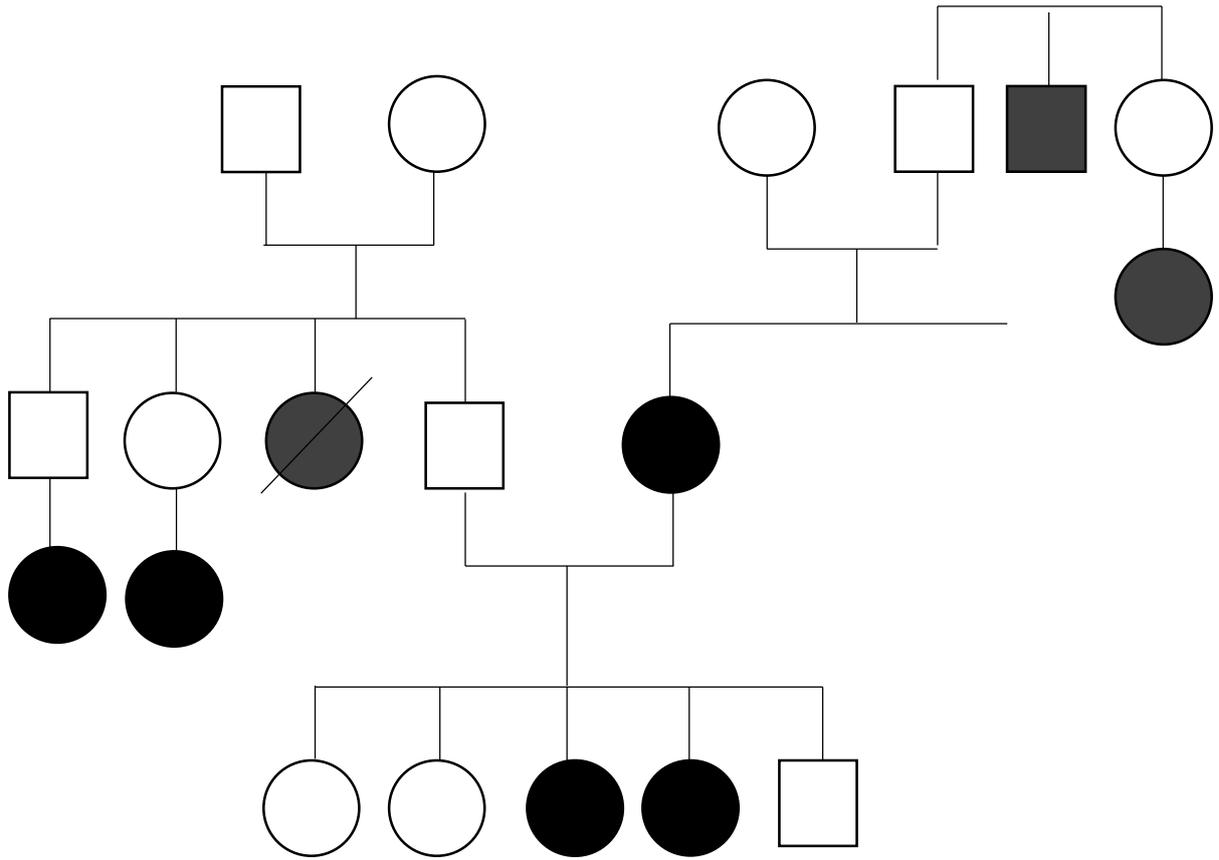
Arbre généalogique de la patiente numéro 17



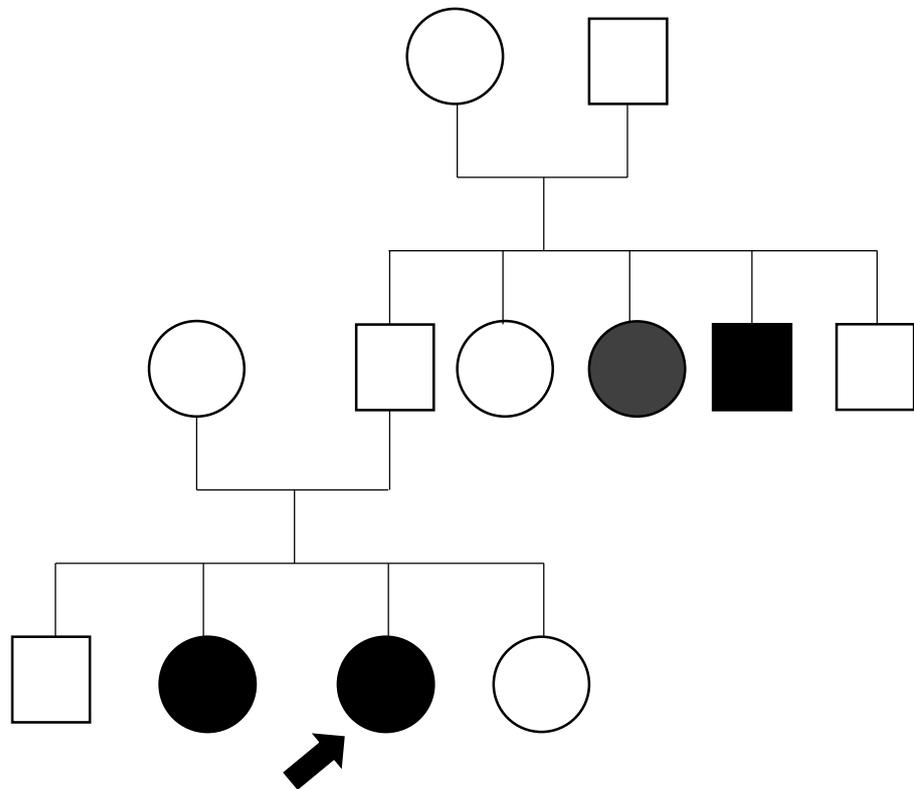
Arbre généalogique de la patiente numéro 18



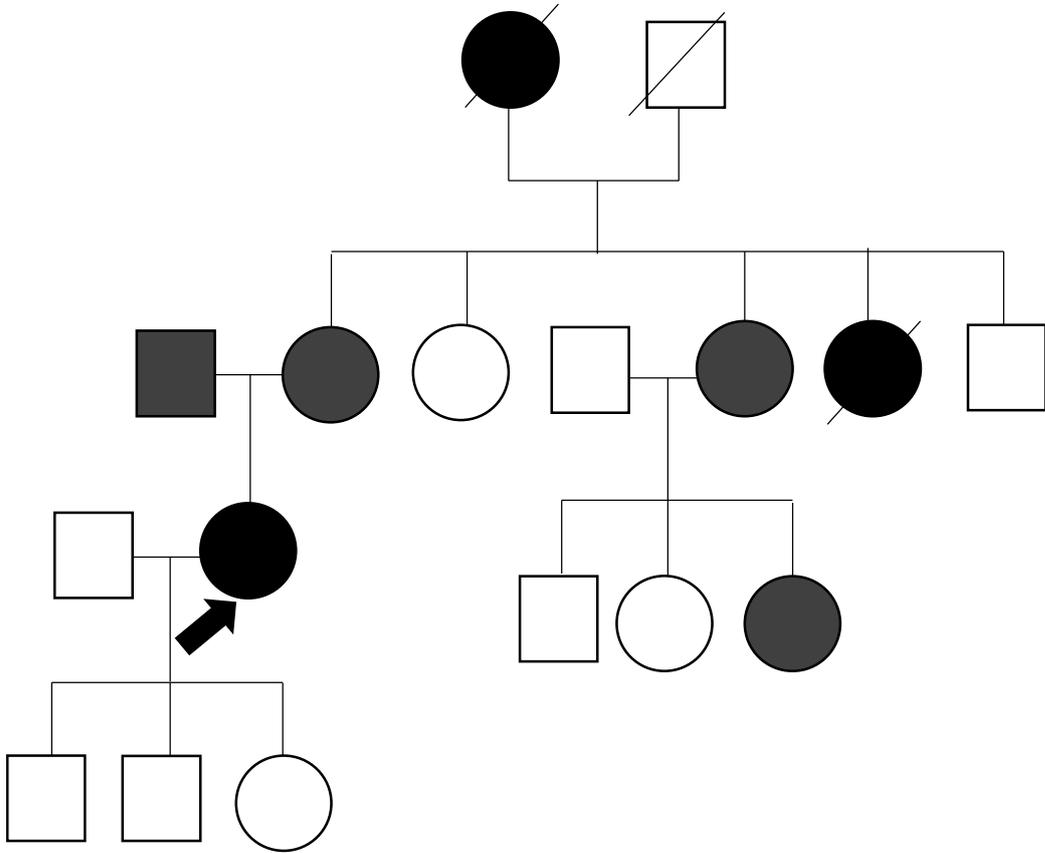
Arbre généalogique de la patiente numéro 19



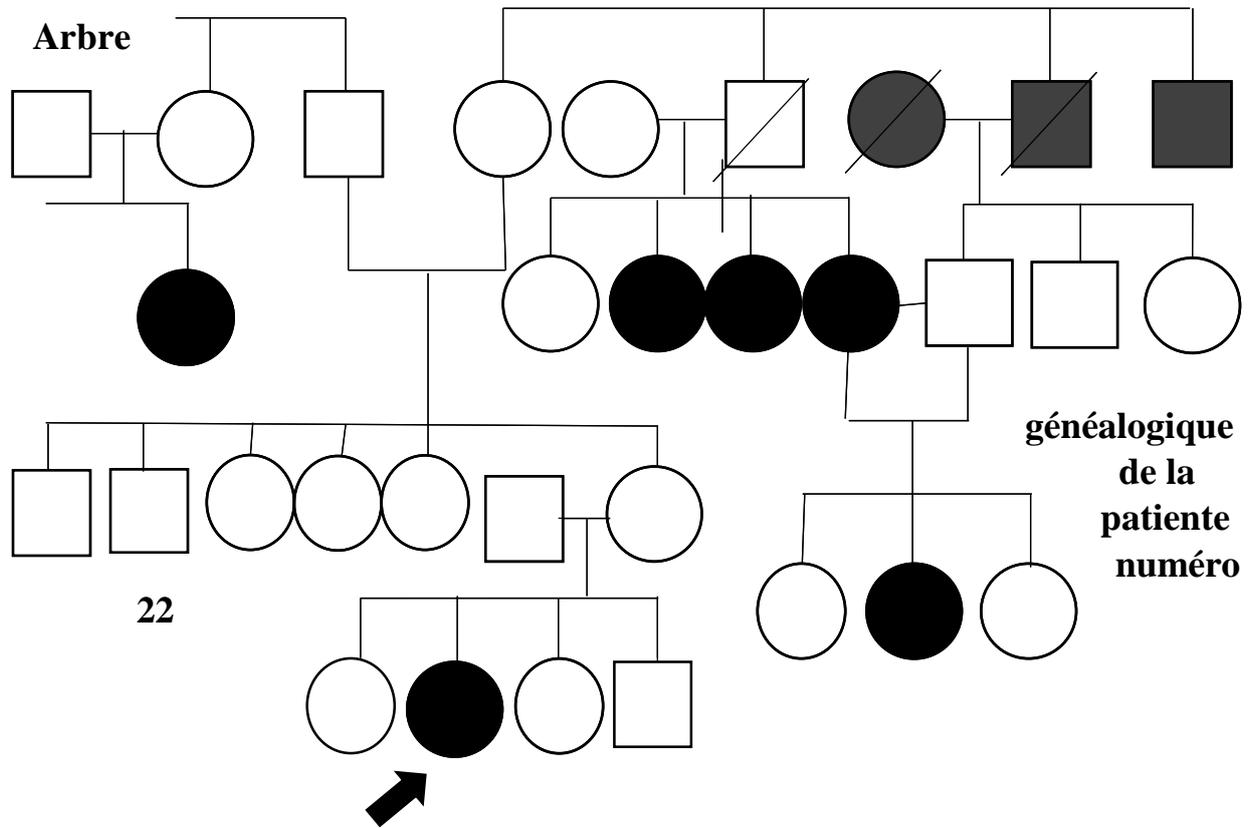
Arbre généalogique de la patiente numéro 20

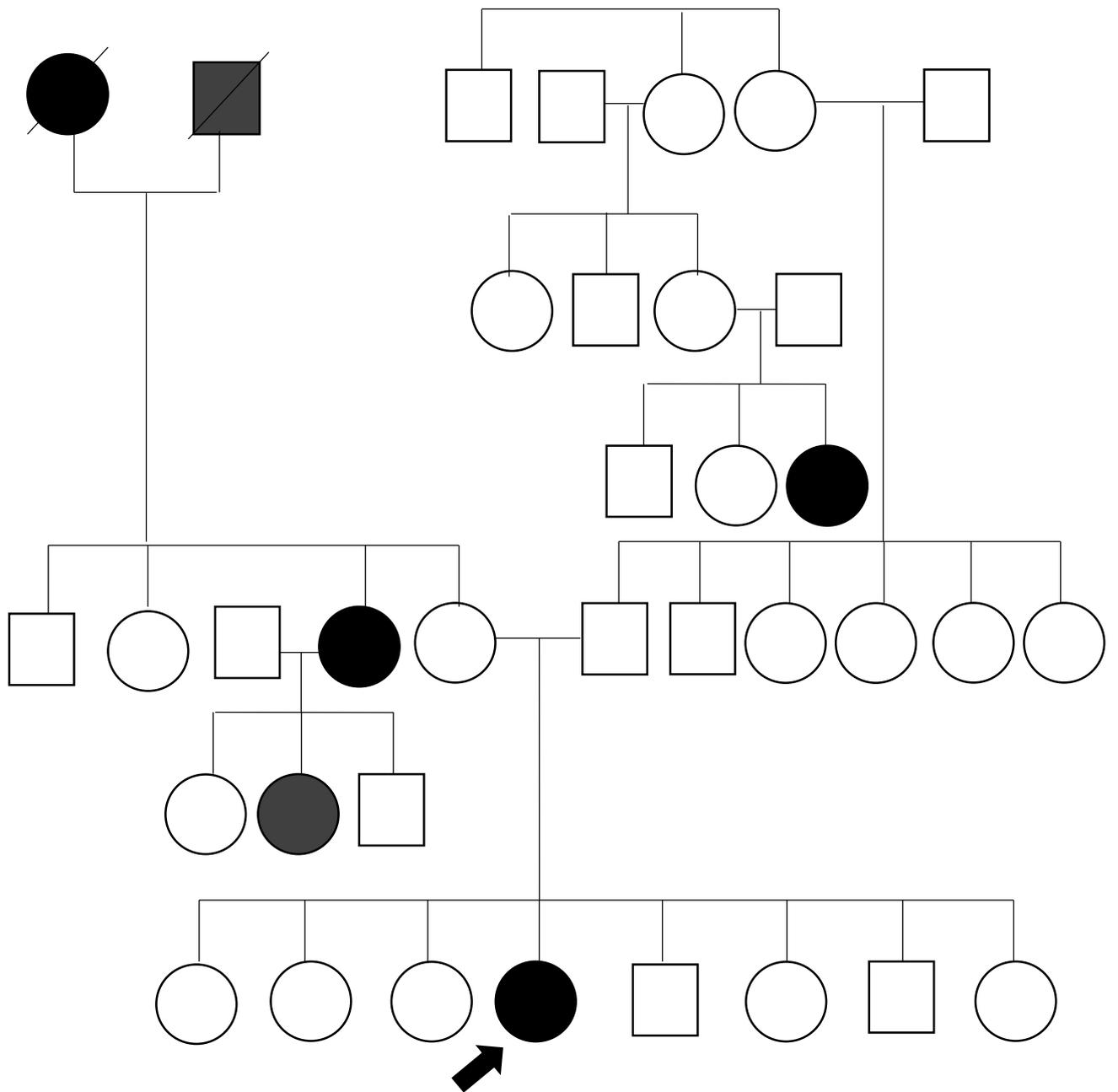


Arbre généalogique de la patiente numéro 21

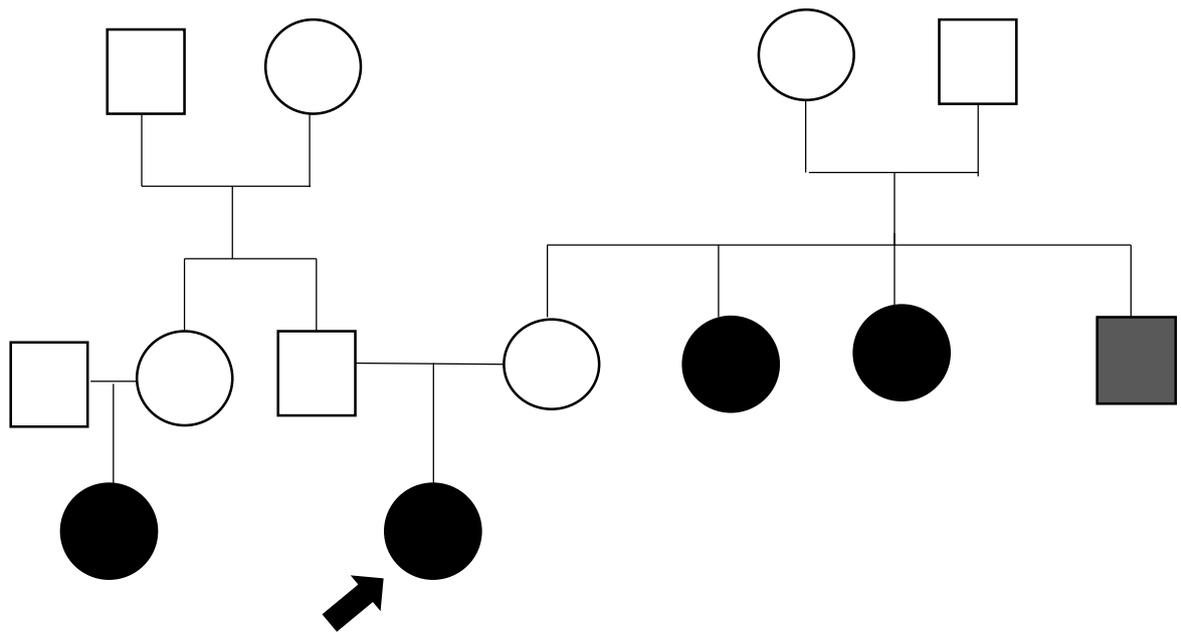


Arbre généalogique de la patiente numéro 21

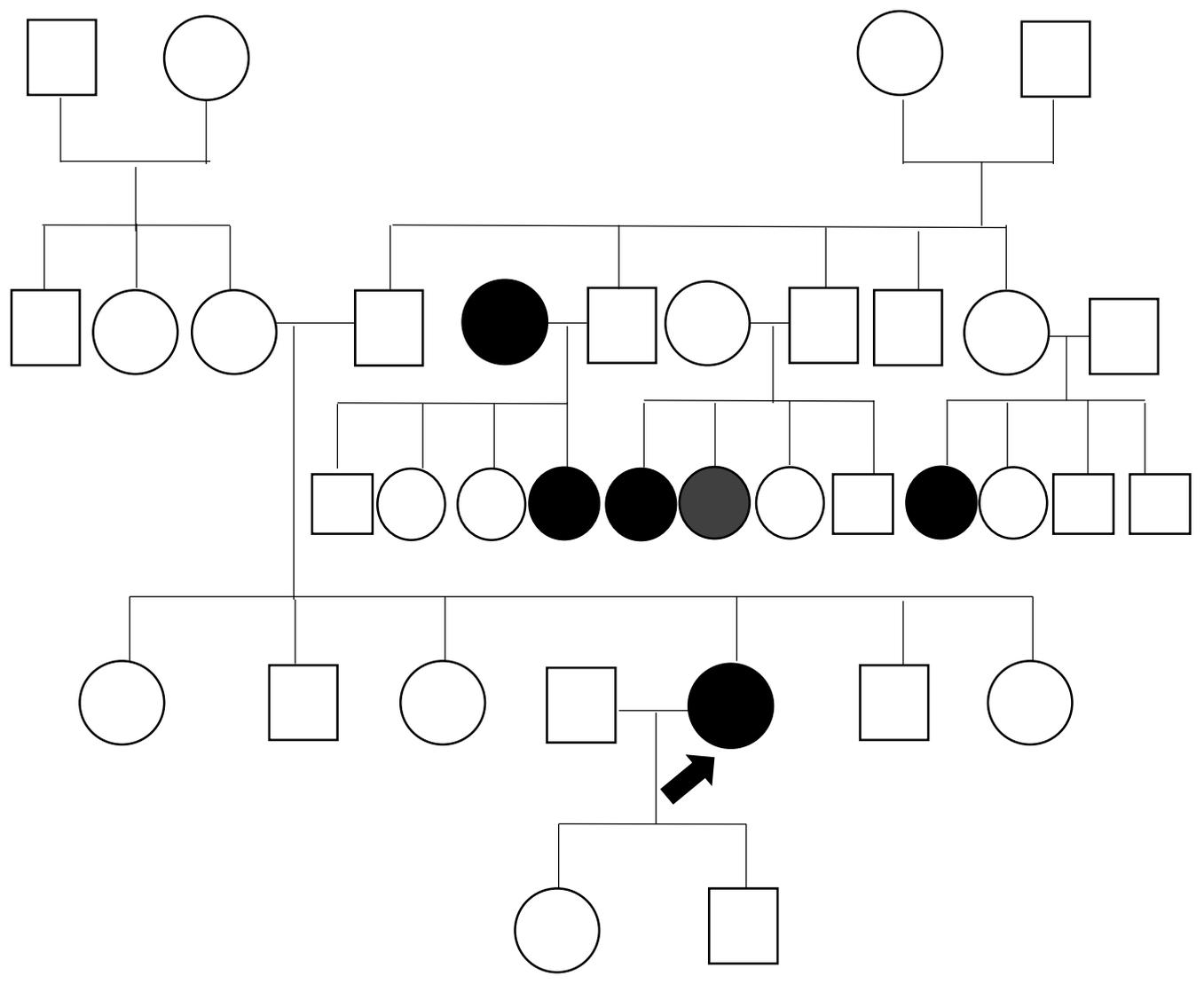




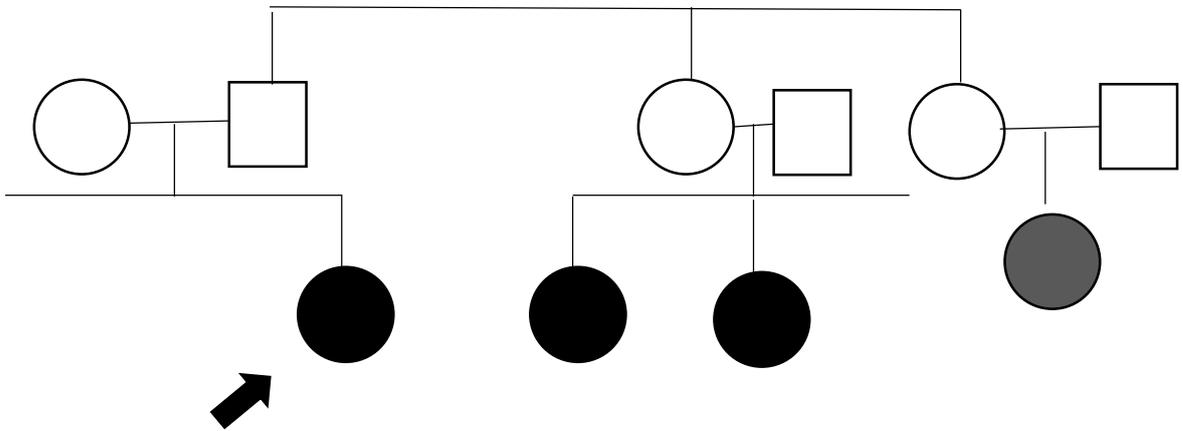
Arbre généalogique de la patiente numéro 23



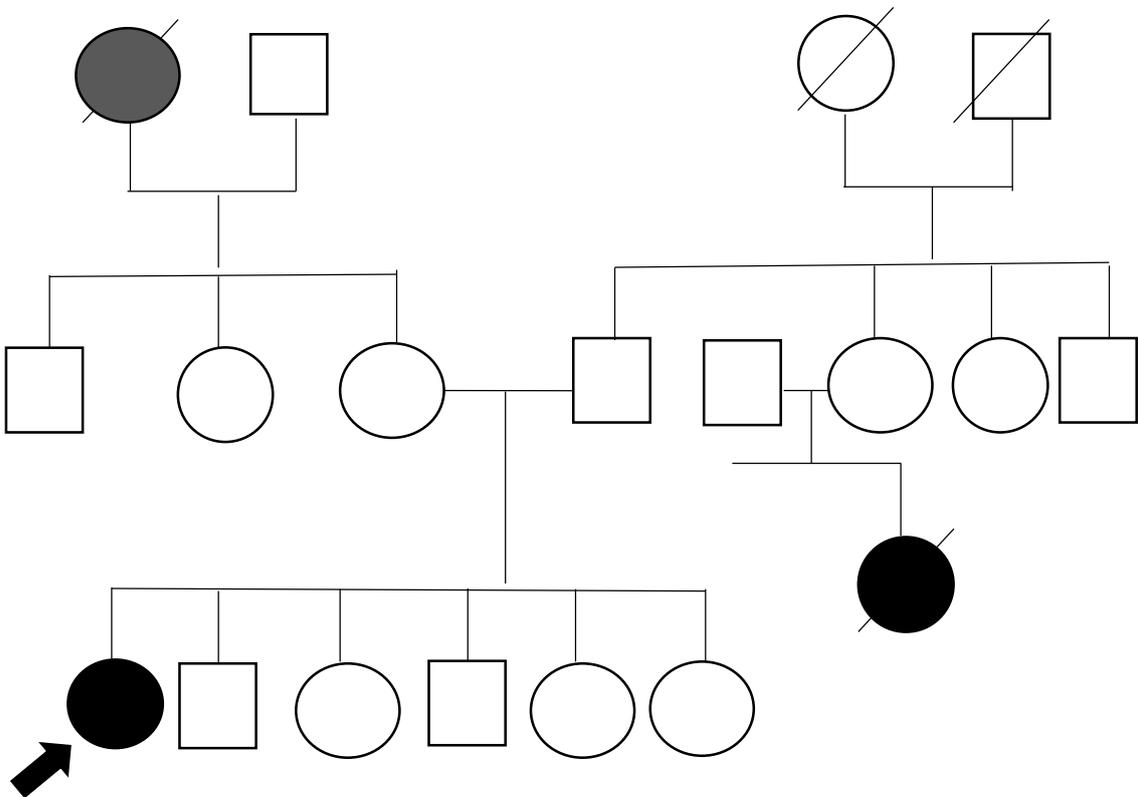
Arbre généalogique de la patiente numéro 24



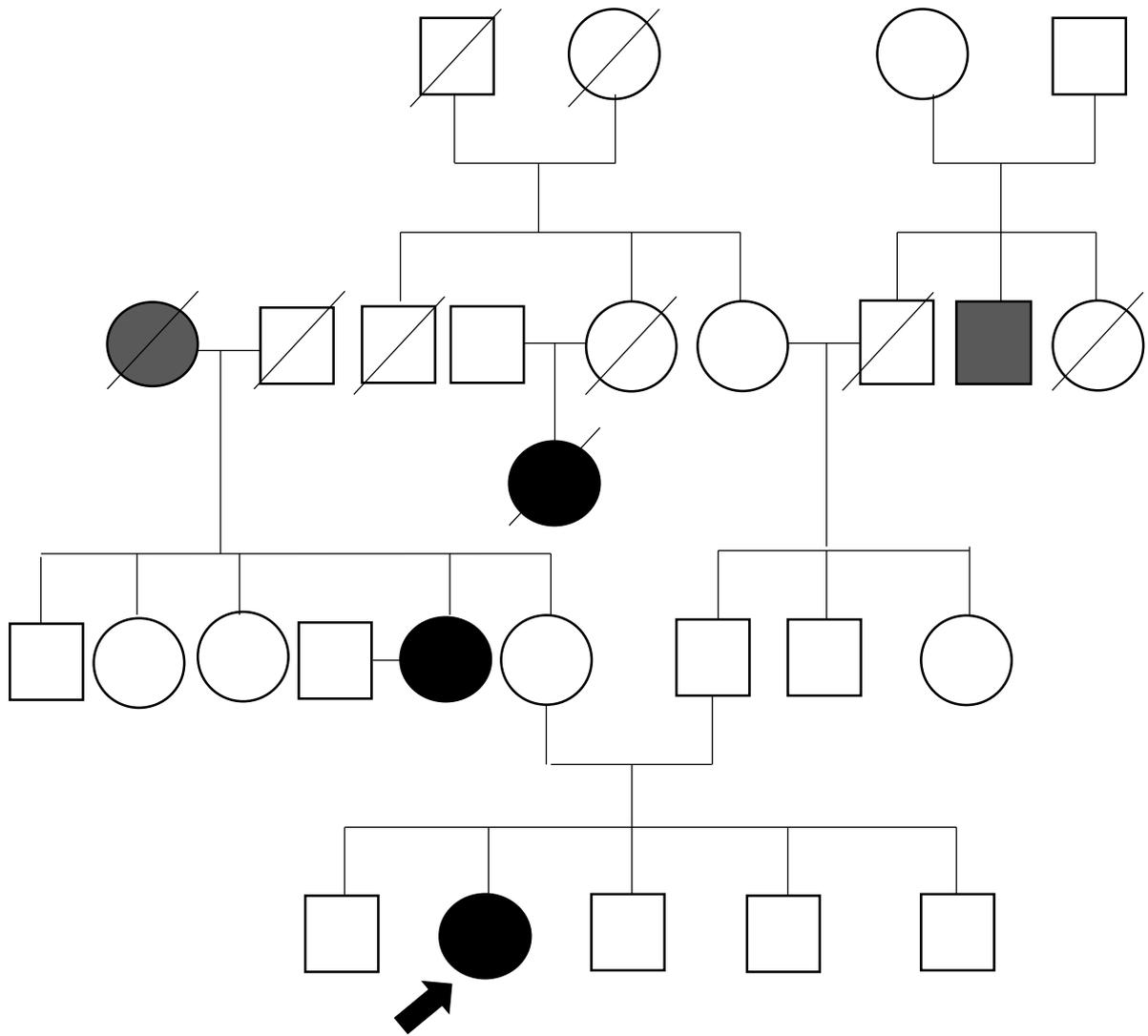
Arbre généalogique de la patiente numéro 25



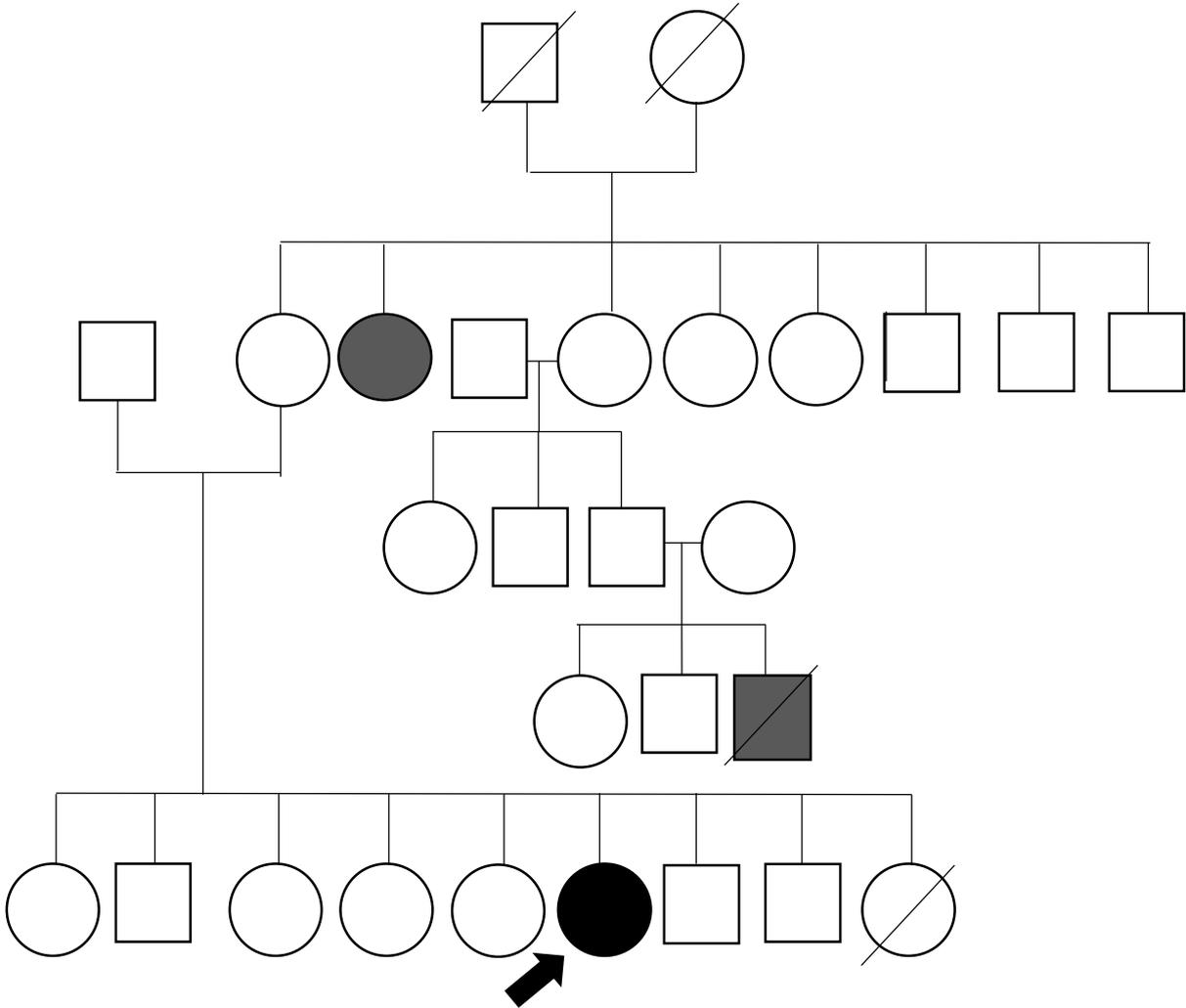
Arbre généalogique de la patiente numéro 26



Arbre généalogique de la patiente numéro 27



Arbre généalogique de la patiente numéro 28



Arbre généalogique de la patiente numéro 29