

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE DE SAAD DAHLAB BLIDA-1-**



**FACULTE DES SCIENCES BIOLOGIQUES
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE CELLULAIRE
LABORATOIRE DE RECHERCHE : BIOTECHNOLOGIES, ENVIRONNEMENT ET
SANTE**

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

Option : Biosignalisation cellulaire et moléculaire : génétique du cancer

Thème :

**Etude épidémiologique des antécédents familiaux de cancer du sein
Chez les femmes jeunes âgées entre [30-40ans].**

Présenté par :

HAMIANE Sara

OULD BABA ALI Kenza

KAINANE MEZDDEK Fouzia

Soutenu le : 08/07/2018

Devant le jury :

-Mme SAADI Leila MCB Université de Blida-1 Promotrice
-Mr SNINET El hadi Université de Blida-1 Co-Promoteur
-Mme OUARAB S MCB Université de Blida-1 Présidente
-Mme HAMZI W MAA Université de Blida-1 Examinatrice

Promotion : 2017/2018

Remerciements

On souhaite remercier en premier lieu notre Dieu de nous avoir données foi et sagesse et de nous avoir permis de réaliser dans de très bonnes conditions ce modeste travail.

*Un grand merci à **M^{me} Saadi Leila** Chef du département de Biologie, pour son énergie et son implication dans ce travail. On espère avoir été dignes de la confiance qu'elle nous ait accordées et que ce travail est finalement à la hauteur de ses espérances. Quoi qu'elle en soit, on a beaucoup appris à ses côtés et on est très honorées de l'avoir eu pour promotrice.*

*On adresse de chaleureux remerciements à notre co-promotrice **Dr. Kaid.**, pour ses conseils avisés et son écoute qui été prépondérants pour la bonne réussite de notre travail. Sa confiance a été un élément moteur pour nous. On est pris un grand plaisir à travailler avec elle.*

Nos vifs remerciements s'adressent aux membres du jury d'avoir accepté de juger ce modeste travail :

on remercie tout le personnel de service d'oncologie médicale aux CAC, pour leur contribution à la réalisation de ce travail.

Enfin, on remercie tous ceux qui nous ont aidés de près ou de loin à mener à bien ce travail.

Dédicace

Avec un grand amour et beaucoup de respect, je dédie ce travail à ma petite famille :

Mon père "Benaouda", a toi pour m'avoir soutenu moralement et matériellement jusqu'à ce jour. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.

Père, ce travail est le tien.

Ma très chère mère "Malika" : j'aimerais toujours te remercier pour tout ce que tu as fait jusqu'à notre jours-là pour assurer l'éducation et la formation de tous tes enfants. Je me rappelle vraiment de tous tes efforts avec moi dès mon jeune âge, chère mère j'avoue vraiment que tu été pour moi la lumière qui me guide mes routes et qui m'emmène aux chemins de la réussite.

J'espère que mon travail sera le témoignage de ma gratitude et mon respect le plus profond.

Chère mère, ce travail est le fruit de tes efforts.

Ma très chère sœur "Anfel" et mes frères "Mohamed" et "Adem".

**A toute ma famille.*

**A mes amis et collègues de l'université BLIDA 1.*

A tous mes enseignants qui m'ont initiée aux valeurs authentiques, en signe d'un profond respect et d'un profond amour !!!

A tous ceux qui, par un mot, m'ont donné la force de continuer

.....

Sara

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail,

*A ma mère avant tout, à ma familles et mes proches pour tous
leurs sacrifices et leur amour. Ils ont su m'inculquer durant
toutes mes années d'études.*

*A mon époux pour leurs patiences et encouragements. A mes
enfants, A ma belle famille.*

*A mes amis, pour leur encouragement ainsi que pour leur
présence dans les moments difficiles.*

*A tous mes camarades de la promotion BCM qui me
connaissent de près ou de loin.*

Fouzia

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail,

A mes très chers parents

Je ne saurais jamais vous exprimer mon amour et ma gratitude. Vos soins, vos sacrifices et votre soutien permanent m'ont permis d'avancer et d'en arriver là.

Merci d'avoir été les meilleurs parents du monde.

Que ce travail, puisse couronner toutes ces années de labeur et de persévérance au cours desquelles vous étiez présents jour après jour, prêts à m'épauler et me pousser vers l'avant.

Je prie Dieu, le tout puissant, de vous protéger et de vous procurer santé, bonheur et longue vie incha'Allah.

A mon merveilleux mari SAQHIT LAKHDER

Que dire pour te remercier !

Tout d'abord, ce travail n'aurait pas vu le jour sans ton aide et tes conseils. Tu étais présent à sa conception du début jusqu'à la fin, t'en as mis de ton âme tout comme moi et c'est finalement notre travail à nous deux, le fruit de nos efforts combinés.

Ton amour pour moi n'a d'égal que ton affection, ta générosité et ton désir de me rendre encore heureuse ! Rassure-toi, je suis comblée de bonheur depuis que je t'ai connu.

Je n'oublierai pas de parler de tous ces moments difficiles, moments d'hésitation et de faiblesse où tu étais mon seul refuge et ma source de réconfort inépuisable.

*Que le bon Dieu te protège et nous accorde une vie pleine de
bonheur et d'enfants incha'Allah !*

*Mes chères enfants la lumière de ma vie Chouaib et Ibrahime ce
travail est pour vos je vous aime que dieu vos protège*

A mes très chères sœurs AMIRA ET AMINA

*Vous n'êtes pas uniquement mes sœurs, mais aussi mes amies et
mes confidentes. Nous étions toujours très proches et nous le
serons pour toute la vie.*

*Vous êtes le rayon de soleil qui illumine ma vie et me réchauffe
le cœur*

Je vous aime infiniment.

A mes tantes et mes oncles

*Je vous remercie pour votre soutien et amour et je tiens à vous
dire que je suis très fière de faire partie de cette famille.*

*Que ce travail traduise toute mon affection et mes souhaits de
bonheur, de santé et de*

longue vie. Que dieu vous garde et vous préserve.

A mon amie Hamiane Sara

*Avec toute mon affection, je vous souhaite tout le bonheur et la
réussite dans la vie*

Kenza

Résumé

Le cancer du sein chez la femme jeune est en constante augmentation. L'objectif de ce travail était d'analyser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, et pronostiques du cancer du sein chez la femme jeune âgées entre [30-40ans]. A travers une étude rétrospective au sein du service d'oncologie-radiothérapie du Centre Anti Cancéreux Frantz Fanone à Blida. Durant une période de 3 mois qui a eu lieu du mois de Mars au mois de Mai 2018, nous avons recensé 40 cas de cancer du sein, à travers une analyse statistique et une analyse anatomo-pathologique d'une mastectomie basé sur une étude histologique et une étude immunohistochimique suivie de l'étude microscopique qui permet de visualiser et d'interpréter les résultats. L'âge moyen était de $39,95 \pm 0,49$ ans. La moyenne d'âge de la première grossesse était $26,03 \pm 0,91$ ans. La ménarche à un âge ≤ 12 ans soit 67%. La pauciparité et nulliparité étaient prédominantes (62%). La durée moyenne d'allaitement est de 10.3 mois chez 84.37% des femmes. 52% des femmes confirment la prise de contraceptifs oraux. 72% avaient un antécédent familial de cancer du sein. L'autopalpation d'un nodule était prédominante (65%). L'atteinte de sein droit chez 50% des cas. 72% avaient un antécédent familial de cancer du sein. Les tumeurs classées T3 étaient les plus fréquentes (35%), suivies des tumeurs T2 (30%). 17% étaient métastatiques d'emblée. avec prédominance des grades SBR (Scarff Bloom et Richardson) II et III (100%). Les récepteurs hormonaux étaient positifs dans 52% des cas et l'HER2 (Human epidermal growth factor receptor 2) surexprimé dans 10%.

Le dépistage dans notre pays n'incluant pas les femmes jeunes, il serait intéressant de reconsidérer ses indications, notamment devant la fréquence croissante de ce cancer chez la femme jeune ainsi que son pronostic réservé ainsi donc d'augmenter le nombre de patientes afin d'établir une bonne étude épidémiologique.

Mot clés

Cancer du sein, antécédent familial, Les récepteurs hormonaux.

Abstract

Breast cancer in young woman is increasing. The objective of this work was to analyze the epidemiological, clinical and prognostic characteristics of breast cancer in young woman aged between [30-40 years]. Through a retrospective study in the oncology-radiotherapy department of the Frantz Fanone Anti-Cancer Center in Blida. During a period of 3 months that took place from March to May 2018. we identified 40 cases of breast cancer in patients aged between [30-40 years]. Through a statistical analysis and an anatomo-pathological analysis of a mastectomy based on a histological study and an immunohistochemical study followed by the microscopic study which allows to visualize and to interpret the results. The average age was $39,95 \pm 0,49$ years. The average age of the first pregnancy was 26.03 ± 0.91 years. The menarchia at an age ≤ 12 years is 67%. The pauciparity and nulliparity were predominant (62%). The average duration of breastfeeding is 10.3 months in 84.37% of women. 52% of women confirm oral contraceptive use. Right breast disease in 50% of cases. 72 % had a family history of breast cancer. The self-examination of a nodule was predominant (65%). Tumors classified T3 were the most frequent (35%), followed by T2 tumors (30%). with predominance of SBR grades II and III (100%). Hormone receptors were positive in 52% of cases and HER2 overexpressed in 10 % of cases.

Screening in our country does not include young women, it would be interesting to reconsider its indications, especially given the increasing frequency of this cancer in young women and its prognosis reserved so increase the number of patients to establish a good epidemiological study.

Keywords

Breast cancer , family history, Hormonal receptors.

ملخص

يعرف سرطان الثدي لدى المرأة الشابة ارتفاعا مستمرا الهدف من هذا العمل تحليل الخصائص الوبائية والسريرية و المنذرة لسرطان الثدي لدى المرأة الشابة بين سن [30-40 سنة]. من خلال دراسة استرجاعية في قسم العلاج الإشعاعي للأورام في مركز فرونس فانون لمكافحة السرطان في البلدية. خلال فترة ممتدة 3 أشهر من مارس إلى مايو 2018. قمنابإحصاء40حالةإصابةبسرطانالثديلدبالمريضاتاللاتيبين سن [30-40 سنة].من خلال تحليل التشريح الباطني لعملية استئصال الثدي على أساس دراسة نسيجية ودراسة كيميائيةلأنسجة المناعيةتليها الدراسة المجهرية التي تسمح لتصور وتفسير النتائج بيلغمتوسطالعمر 39.95 ± 0.49 عاما.كان متوسط عمر الحمل الأول 26.03 ± 0.91 سنة. تبلغ نسبة العائلة في عمر ≥ 12 سنة 67%.متوسط مدة الرضاعة الطبيعية هو 10.3 شهرا في 84.37% من النساء. 52% من النساء يؤكدن استخدام وسائل منع الحمل عن طريق الفم. كمابلغت نسبة النساء ذوات طفلينا واطفالهن 62% من مرض الثدي في 50% من الحالات % معتسجبتاريخعائلي للإصابة بسرطانالثدي 72% منهن. هذا وقد كان الفحص الذاتي للعقيدة الأكثر سائدا بنسبة 65% وكانت الأورام المصنفة T2 الأكثر شيوعا (35%) تليها الأورام المصنفة T3 (30%). كانت هناك هيمنة للسرطان المتغلغل من نوع غير محدد بنسبة 100% كذلك هيمنة للدرجات II و III من سلم SBR بنسبة 17%. كانت مستقبلات الهرمونات إيجابية في 52% من الحالات و HER2 الإيجابية أكثر من 10%. الفحص في بلدنا لا يشمل الشابات ، سيكون من المثير للاهتمام إعادة النظر في مؤشراتته ، لا سيما بالنظر إلى تزايد وتيرة هذا السرطان لدى الشابات والتشخيص الخاص به مما يزيد من عدد المرضى إلى وضع دراسة وبائية جيدة.

مفتاح

سرطان الثدي ، ، تاريخ العائلة ، المستقبلات الهرمونية.

Liste Des Figures

Figure 1 : Anatomie du sein.....	2
Figure 2 :représentation schématique d'une glande mammaire : coupe sagittale.....	3
Figure3 :Classification histologique des adénocarcinomes mammaires en fonction du grade de la tumeur et son mode de croissance.....	9
Figure 4 :La voie de signalisation des récepteurs aux EGF(ErbB).....	11
Figure 5 : Mécanismes d'activation du récepteur des œstrogènes.....	12
Figure 6 : Mécanisme d'action génomique classique et non génomique du récepteur de la progestérone nucléaire et membranaire	13
Figure 7 :Répartition des patientes selon leurs âges.....	19
Figure 8 : Répartition des patientes selon l'âge à la puberté.....	20
Figure 9 : Répartition des patientes selon leurs âges à la 1er grossesse.....	20
Figure 10 :Répartition des patientes selon la parité.....	21
Figure 11 : répartition selon la durée globale d'allaitement.....	21
Figure 12 :Répartition des patientes selon leurs prises de contraception.....	22
Figure 13 : Répartition des patientes selon la présence ou l'absence des ATCD.....	22
Figure 14 :Répartition des patientes selon le degré de parenté	23
Figure 15 : Répartition des patientes selon le délai de consultation.....	23
Figure 16 : Répartition des patientes selon la circonstance de découverte.....	24
Figure 17 :Répartition des patientes selon la topographie de la tumeur.....	25
Figure 18 :Répartition des patientes selon la taille tumorale.....	26
Figure19 :Répartition des patientes atteintes du cancer du sien selon l'envahissement ganglionnaire.....	26
Figure 20 :Répartition des patientes selon le «M» de la classification TNM.....	27
Figure 21 :Distribution des patientes atteintes du cancer du sien selon le grade SBR.....	27
Figure 22 :Répartition des patientes selon les récepteurs hormonaux.....	28
Figure 23 :Répartition des patientes selon le statu HER 2.....	28
Figure 24 : Répartition des patientes selon les statuts RH et HER2.....	29

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

ARN : Acide ribonucléique

ATP : Adénosine triphosphate

APR :Anti-ProgesteroneReceptor

AR : Récepteurs des androgènes

BRCA1 et 2:Breast cancer 1 et 2

CoR :Complexe de corépresseur

E2 : Œstrogène

EGFR : Récepteur de facteur de croissance épithélial (EpidermalGrowth Factor Receptor)

ErbB :Protein family or epidermal growth factor receptor EGFR family

HDAC :Histones deacetylase

HER2: Human epidermal growth factor receptor 2

MEK: Mitogen-activated extracellular signal regulated kinas-activating kinase

MAPK: Mitogen-activated protein kinase

MR :Minéralocorticoïdes

N-:Absence d'envahissement ganglionnaire

N+:Envahissement ganglionnaire

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PIP3 :Phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate

PI3K : Phosphoinositide 3-kinase

RE : Récepteur de l'œstrogène

RP : Récepteur de progestérone

RH : Récepteurs Hormonaux

SBR :Scarff Bloom et Richardson

SH2 :Srchomology 2

THS : Traitement hormonal de substitution

TNM: Tumor Node Metastasis

TK:Tyrosine Kinase

GLOSSAIRE

Introduction

Introduction

Introduction

La notion de « cancer du sein » relève d'une nomenclature générique qui fait référence à tout un ensemble de prolifération néoplasique de la glande mammaire qui diffère tant du point de vue histologique qu'en ce qui concerne leur comportement évolutif (**Marina et Tafforeau, 2005**).

Le carcinome mammaire est de loin le cancer le plus fréquent chez la femme à travers le monde avec plus de 1.6 million de nouveaux cas en 2012 et plus de 500000 décès (**Globocan, 2012**). En Algérie, le cancer du sein vient en tête de cancer recensé avec 6625 nouveaux cas diagnostiqués en 2012 (**Terki ., 2015**).

Cliniquement les cancers du sein sont très hétérogènes dans leur présentation, leur pronostic et leur réponse aux traitements, et les classifications histologiques et cliniques actuelles ne permettent pas de prédire totalement leur évolution (**Bekkouche et al., 2013**).

Une gamme de facteurs explique le risque de cancer du sein chez la femme, dont les antécédents familiaux sont connus. Le risque augmente avec le degré de parenté de les parents affectés, le nombre de parents affectés et leur âge au moment du diagnostic (**Pharoah et al., 1997**).

Avoir un parent au premier degré atteint d'un cancer du sein double le risque d'une femme tout en ayant un parent au deuxième degré affecté augmente le risque de 50%. Le risque augmente surtout lorsque le parent a été diagnostiqué avant l'âge de 50 ans (**Kharazmiet al., 2014**).

L'évaluation des récepteurs hormonaux, récepteurs des estrogènes (RE) et de la progestérone (RP), et l'expression de l'hormone HER2/neu ou ERBB2 est importante dans le cancer du sein, et permettrait de s'orienter vers un traitement hormonal ciblé. Cette mesure a une valeur pronostique prédictive bien établie. Aussi l'index Ki-67 permet d'évaluer le taux de prolifération des cellules tumorales, qui est un des paramètres pronostiques les plus importants dans les cancers du sein (**Mombelli, 2014**).

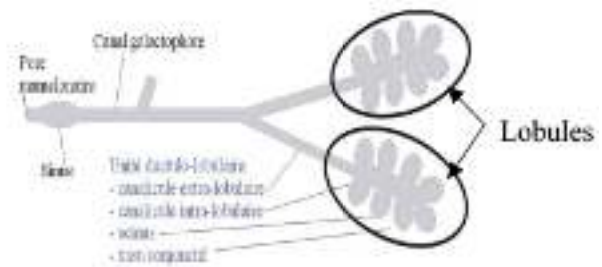
L'objectif de notre travail est d'analyser les différentes caractéristiques épidémiologiques, cliniques, et pronostiques du cancer du sein chez les femmes jeunes âgées entre [30- 40] ans à travers une étude rétrospective effectuée au service d'oncologie-radiothérapie du Centre Anti Cancéreux Frantz Fanone à Blida.

*Etudes
Bibliographiques*

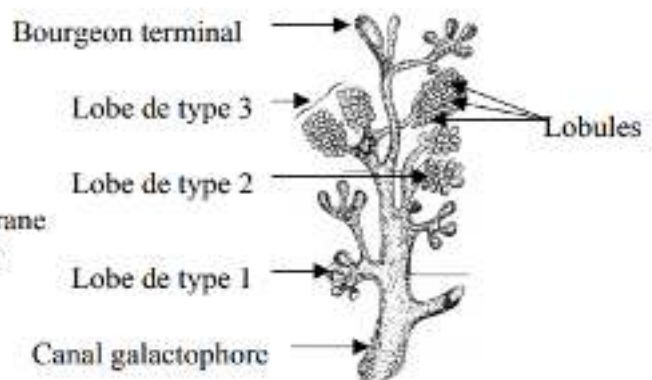
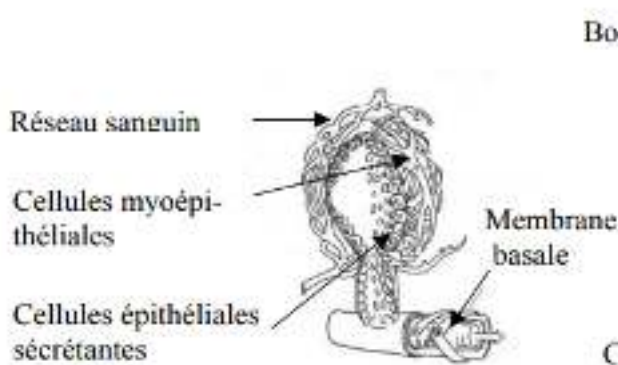
I/ Le sein :

I.1. Anatomie :

Le sein contient de 10 à 15 canaux galactophores, s'abouchant pour constituer un pore mamelonnaire après une dilatation appelée sinus lactifère. Ces canaux se ramifient en canaux secondaires jusqu'aux lobules (*figure 1.A*). Les lobules sont constitués d'un canalicule extralobulaire se prolongeant par un canalicule intra-lobulaire dans lequel se jettent plusieurs canalicules terminaux ou acini (*figure 1.B*). La paroi des acini est constituée par une couche de cellules épithéliales bordant la lumière des acinis et reposant sur des cellules myoépithéliales à activité contractile. L'ensemble se dispose sur une membrane basale (*figure 1.C*). Les lobes sont classés en quatre types selon le nombre de lobules qui les constituent. Les lobes de type 1 sont les premiers à se former et sont ceux qui contiennent le moins de lobules, 11 lobules pour 80 lobules dans les lobes de types 3. Le type 4 ne sera présent que durant la gestation et la lactation et correspond à la période de différenciation maximale des cellules épithéliales (*figure 1.D*) (*Russo . , 2004*)



A. Anatomie du sein B. les lobules



C. acinus (alvéole)

D. Différents types de lobes

Figure 1 : Anatomie du sein. (Russo , 2004)

II. Cancer du sein

La glande mammaire est un organe en évolution permanente sous l'influence d'hormones et de facteurs de croissance (*Figure 2*). Ceci en fait un organe à part du point de vue du nombre de cellules en croissance et en différenciation, et donc le rend plus susceptible aux transformations cancéreuses (*Mombelli, 2014*).

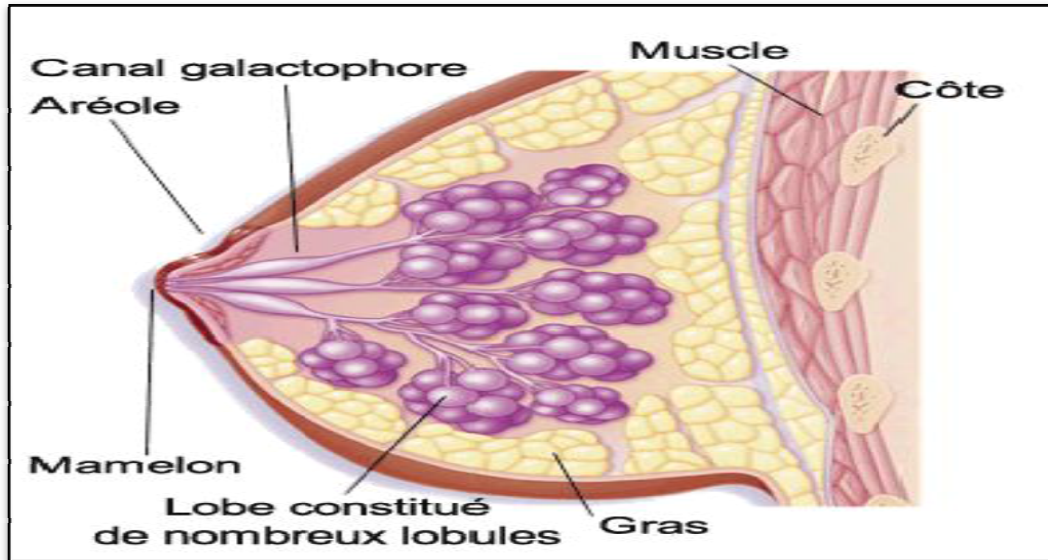


Figure 2 :représentation schématique d'une glande mammaire : coupe sagittale
(*Mombelli., 2014*).

Le cancer du sein est une maladie très hétérogène, il en existe plusieurs types aux caractéristiques différentes (*Parisotto, 2010*). La grande majorité des cancers mammaires naissent au niveau des cellules épithéliales ; ils sont appelés « carcinomes » et prennent rarement naissance à partir des éléments conjonctifs de la glande mammaire, appelés « sarcomes » (*Thomas, 2007*). L'apparition de métastases constitue l'une des complications majeures du cancer du sein (*Gallet, 2006*). Elles sont caractérisées par un tropisme pulmonaire, hépatique, cérébral et osseux. (*Vanhecke, 2008*)

II.1. Facteurs de risque :

II.1.1. Facteurs hormonaux endogènes :

II.1.1.1. Age précoce des premières règles :

De nombreuses études montrent que la survenue des premières règles avant l'âge de 12 ans augmente le risque de cancer du sein (*Nkondjocket al., 2005*).

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 (*Keyet al., 2001*).

II.1.1.2. 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. Le mécanisme par lequel la ménopause tardive augmente le risque de cancer du sein semble le fait d'une production prolongée des hormones ovariennes (*Nkondjock et al ., 2005*).

II.1.2. Facteurs hormonaux exogènes :

I.1.2.1. contraceptifs oraux :

Le risque de cancer du sein est augmenté d'environ 25 % chez les femmes utilisant couramment les contraceptifs oraux. Cependant, cet accroissement de risque chute dès l'arrêt de la consommation, de sorte que, 10 ans après l'arrêt de l'utilisation, aucune augmentation significative de risque n'est manifeste (*Nkondjock et al ., 2005*).

II.1.2.2. traitement hormonal substitutif :

Le THS de la ménopause est prescrit pour pallier la diminution du niveau des hormones ovariennes circulantes. Les femmes sous THS présentent un risque augmenté de cancer du sein, si on les compare aux femmes qui ne l'ont jamais utilisé, et le risque de cancer du sein augmente avec la durée d'utilisation. Pour les femmes ayant suivi un THS pendant cinq ans ou plus, le risque est augmenté de 26 % à 35 %. Cependant ,le risque attribuable (effet réel du THS) diminue dès l'arrêt du traitement (*Nkondjock et al ., 2005*).

II.1.3. Facteurs liés à la reproduction :

II.1.3.1. 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 (*Laydeet al ., 1987*). L'effet protecteur de la multiparité semble augmenter proportionnellement au nombre d'accouchements. Les femmes qui ont eu de huit à neuf accouchements présentent des risques réduits d'environ 30 %, en comparaison avec celles qui ont eu cinq accouchements (*Hinkula et al .,2001*).

II.1.3.2. allaitement naturel :

L'effet de l'allaitement sur le risque de cancer du sein est controversé, probablement parce que la modification du risque, compte tenu de la durée moyenne de l'allaitement est faible. 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 (*Nkondjock et al ., 2005*)
D'une manière générale, plus la durée de l'allaitement est longue, plus les femmes sont protégées contre le cancer du sein (*Keyet al .,2001*).

II.1.4. Facteurs génétiques et environnementaux :

II.1.4.1. histoire familiale et mutation génétique :

L'histoire familiale est associée, de manière régulière, à un risque accru de cancer du sein. 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 (*Pharoah et al .,1997*).

Deux gènes, *BRCA1* et *BCRA2*, semblent les plus impliqués par rapport à la population générale, les femmes porteuses des mutations sur ces gènes présentent un risque accru de cancer du sein. Il est estimé que le risque associé aux mutations de ces gènes dépasse 80 % pour les femmes et 6 % pour les hommes (*Ford et al.,1998*).

II.1.4.2. radiations ionisantes :

Un suivi intensif de plusieurs groupes de population a montré que le sein est l'un des organes les plus sensibles aux effets des radiations (*Keyet al .,2001*). L'exposition du tissu mammaire aux radiations ionisantes, avant l'âge de 40 ans, est susceptible de provoquer un cancer du sein dans les années ultérieures (*Boice et al .,1996*).

II.1.4.3. maladies génétique du sein :

Les maladies bénignes du sein constituent un facteur de risque de cancer du sein. Elles sont histologiquement divisées en deux groupes : les lésions prolifératives et les lésions non prolifératives avec ou sans atypie. Les lésions non prolifératives ne sont généralement pas associées à un risque accru de cancer du sein ou, si elles le sont, le risque est très faible. Les lésions prolifératives sans atypie multiplient le risque par deux, tandis que les lésions hyperplasiques avec atypie augmentent ce risque d'au moins quatre fois. (*Nkondjock et al .,2005*)

II.1.4.4. densité mammographique :

Pour les femmes ayant des seins denses en mammographie, le risque est multiplié de deux à six fois. Cette augmentation du risque est indépendante de l'effet des autres facteurs de risque. On estime que 30 % des cas de cancer du sein sont attribuables à une densité mammaire à la mammographie supérieure à 50 % par rapport à la moyenne (*Boyd et al., 1998*).

II.1.5. Facteurs liés aux habitudes de vie et de nutrition :

II.1.5.1. obésité et prise poids :

L'obésité est associée à un profil hormonal soupçonné de favoriser le développement du cancer du sein. 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 (*Nkondjock et al., 2005*). Toutefois, l'obésité apparaît comme un facteur de risque important après la ménopause (*Wenten et al., 2002*).

II.1.5.2. 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 (*Nkondjock et al., 2005*).

II.1.5.3. cigarette :

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. L'effet protecteur de la cigarette dans le cancer du sein serait dû à une diminution des œstrogènes circulants et à l'action anti-œstrogénique du tabac. Il a été rapporté que les fumeuses ont une ménopause précoce et une concentration urinaire réduite d'œstrogènes pendant la phase lutéale du cycle menstruel (*MacMahon et al., 1980*).

II.1.5.4. alcool :

L'alcool est le seul facteur nutritionnel établi de risque de cancer du sein. Il provoque une augmentation du niveau des hormones dans le sérum et une production accrue de facteurs de croissance IGF (*Feigelson et al., 2001*).

II.1.5.6. autres déterminants nutritionnels :

Le mécanisme de cette association impliquerait le recul de l'âge d'apparition des premières règles et la diminution du niveau de l'hormone de croissance IGF-I et des œstrogènes (*Michels et al., 2004*).

II.2 Les facteurs pronostiques du cancer du sein

II.2.1 Facteurs cliniques

- ✓ **L'âge:** Un âge ≤ 40 ans est associé à des taux de rechute et de mortalité plus élevés que ceux rapportés en population générale (*Sidoni et al., 2003*). Pour des stades M0 sans métastases, la survie à 5 et 10 ans est respectivement de 67% et 52% pour une patiente de moins de 35 ans, de 79% et 63% pour une patiente de 35 à 65 ans ; pour les femmes de plus de 75 ans la survie passe à 51% et 25% (*Grogan et al., 2012*).
- ✓ **La grossesse:** La survenue d'un cancer du sein en cours de grossesse et en post partum est considérée comme un facteur de mauvais pronostic (*Spielmann et al., 2009*).
- ✓ **Le stade TNM :** La classification TNM permet de classer les cancers selon leur taille tumorale (T), le statut ganglionnaire de leurs aires de drainage (N) et la présence de métastase(s) à distance (M) (*Annexe I*). À partir de ce trépied, les résultats TNM sont regroupés en différents stades liés au pronostic : plus le stade est élevé, plus le pronostic est mauvais. (*Tardivon et al., 2017*)

II. 2. 2. Facteurs histologiques :

- ✓ **Statut histologique des ganglions axillaires :** Il constitue le facteur pronostique le plus important pour prédire les rechutes métastatiques et la survie des patientes. La survie globale à 10 ans passe de 75% pour les patientes dites « N - » à 25-30% pour les patientes dites « N+ » (*Dabakuyo et al., 2008*). Les études montrent que les patientes ayant un envahissement des ganglions locorégionaux prouvé histologiquement ont un pronostic plus défavorable. Pour qu'il soit établi un nombre

Etudes Bibliographiques

minimum de 10 ganglions axillaires, doivent être prélevés et sectionnés en tranches de 2mm et toutes les tranches doivent être examinées (*Nemoto et al., 1980*).

- ✓ **La taille histologique :** La taille de la tumeur représente un élément fondamental, le risque métastatique croît de façon linéaire avec elle (*Sanglier et al., 2009*). Il y a une relation significative bien établie entre la taille tumorale, l'envahissement ganglionnaire et le pronostic. (*Mignotte.,2011*).
- ✓ **Grade Histologique :** Le grade histologique constitue un facteur pronostique important et indépendant pour le risque métastatique et la survie dans les deux groupes « N+ » (envahissement ganglionnaire) et « N- » (absence d'envahissement ganglionnaire). Le « grading de Scarff Bloom » et « Richardson » (SBR) modifié par Elston et Ellis est le plus utilisé (*Penault-Llorca et al., 2002*) (*Annexe II*).
- ✓ **Type histologique :** Certains types histologiques de carcinomes infiltrants du sein ont fait la preuve de leur bon pronostic tel que le carcinome tubuleux, colloïde, les carcinomes médullaires, papillaire, cribriforme et adénoïdes kystiques. Le carcinome lobulaire, quant à lui, présente de manière globale un pronostic meilleur que le carcinome de type canalaire (*Lamchahab.,2014*).

II .2. 3. Les facteurs biologiques et moléculaires :

- ✓ **Les récepteurs hormonaux :** L'évaluation des récepteurs hormonaux, récepteurs des œstrogènes (RE) et de la progestérone (RP), est importante dans le cancer du sein, et permettrait de s'orienter vers un traitement hormonal ciblé. Cette mesure a une valeur pronostique prédictive bien établie (*Mombelli., 2014*).
- ✓ **HER2 :** Le gène *HER2* est amplifié dans 15 à 20% des cancers du sein. La surexpression de sa protéine est associée à un pronostic défavorable, caractérisant des tumeurs avec un grade et un indice de prolifération élevés, une atteinte ganglionnaire plus fréquente, et un risque de récurrence plus important (*Guerin et al., 2015*).
- ✓ **Ki-67 :** le Ki-67 est un antigène nucléaire exprimé par les cellules en prolifération. L'index Ki-67 permet donc d'évaluer le taux de prolifération des cellules tumorales, qui est un des paramètres pronostiques les plus importants dans les cancers du sein, leur détermination se fait par une technique immunohistochimique. Dans l'étude de

Rudolph et al les patientes présentant un index de prolifération élevé ont un risque de 5 à 20 fois plus fort de décès (Mombelli., 2014).

II. 3. Classification des cancers du sein :

II. 3. 1. Classification Histologique des cancers du sein :

La classification histologique, est la classification des tumeurs en fonction de leur nature anatomo-pathologique, à ce jour utilisée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS, 2012) (*Annexe III*). Les cancers du sein les plus fréquents sont des adénocarcinomes (95 %), parmi lesquels on distingue les carcinomes in situ (non invasifs) et les carcinomes invasifs (infiltrants) (*Figure 3*)(Malhotra et al., 2010).

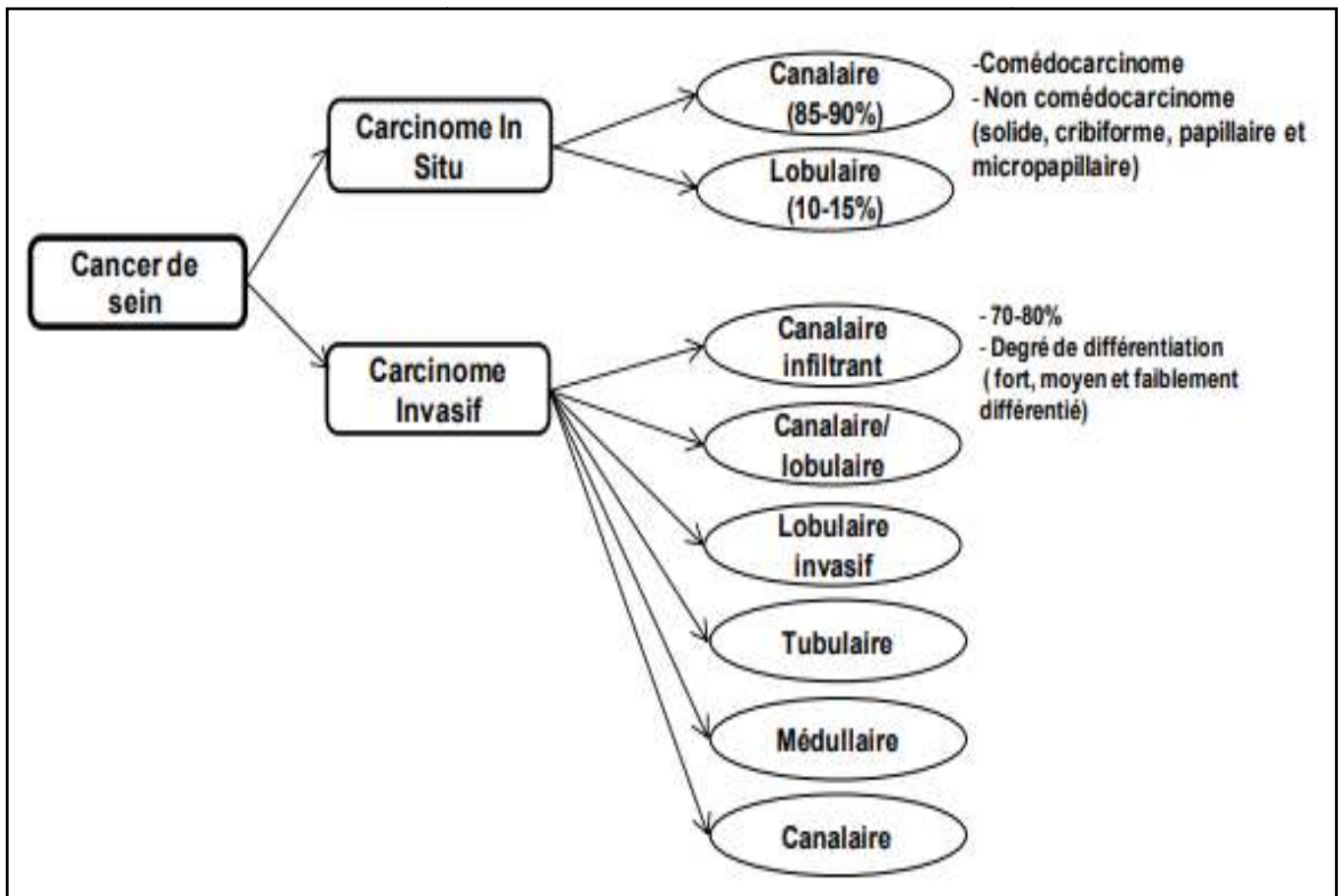


Figure 3 : classification histologique des adénocarcinomes mammaires en fonction du grade de la tumeur et son mode de croissance. (Malholtra et al.,2010).

Etudes Bibliographiques

II. 3. 2. Classification Moléculaire :

Au cours de cette dernière décennie, les profils d'expression génique basés sur des microarrays à haut débit ainsi que les études menées sur des carcinomes mammaires invasifs ont permis d'établir une classification moléculaire comprenant cinq sous-types moléculaires: Luminal A/B, basal-like, Her2+ (humanepidermalgrowth factor receptor 2, her2/neu, ErbB2), Normal breast like et Claudin-low(*Tableau I*)(*Malhotra et al., 2010*).

Tableau I: Les sous-types moléculaires du cancer de sein (*Goldhirsch .,2013*).

<i>Sous-Types</i>	<i>%</i>	<i>PR , ER, HER2</i>	<i>Marqueurs additionnels</i>	<i>Prolifération</i>	<i>Types Histologiques Spéciales</i>	<i>Traitement</i>
Luminal A	≈40%	ER↑ PR↑ HER↓	Mutation : GATA-3 ,FOX AL, PIK3CA ,MAP3KI	Lente	Apocrine, Lobulaire, Micropapillaire, Micineux, Neuroendocrine , Pléomorphique Lobulaire, Tubulaire	Thérapie Endocrinienne ≠ Chimio- thérapie
Luminal B	≈20%	ER↑ PR↓ HER2↓	Ki67, Cycline D1, Cycline B1,	Rapide (élevée)	Médullaire, Métaplasique, Pléomorphique Lobulaire, Sécretoire	Chimio- Thérapie
Basal	≈15 ≈20%	ER ⁻ PR ⁻ HER2 ⁻	KRT5/6+ EGFR+ Laminine, P-cadhérine, Caveolines, Nestine,			
Her2	≈10- 15%	ER ⁻ PR ⁻ HER2+	KRT5/6+/-, EGFR+/-		Apocrine, Lobulaire, Pléomorphique Lobulaire, micropapillaire	Anti-HER2 (trastuzuma b) + Chimio- thérapie
Claudin-Low	≈12- 14%	ER ⁻ PR ⁻ HER2 ⁻	KRT5/6+/-, EGFR+/-, Vimentine, Interleukine, FGF, VEGF		Métaplasique	Chimio- thérapie

III.1. Activation et voies de signalisations des récepteurs hormonaux :

III.1.1.mécanisme d'action du récepteur HER2 :

Les récepteurs de la famille HER sont activés par dimérisation, induite après fixation d'un ligand spécifique. Pour HER2, aucun ligand spécifique n'a été identifié. (Monnier., 2014). La dimérisation du récepteur HER activerait la fonction tyrosine kinase du domaine intracellulaire, qui, à son tour, déclencherait une trans-autophosphorylation de certains résidus tyrosine de l'extrémité carboxy-terminale. Dans cette conformation active, le récepteur déclenche les voies de signalisation en aval. (Appert-Collin et al.,2015) (figure4). Les deux principales voies de signalisation activées sont la voie **MAP Kinase** (MitogenActivatedProtein Kinases) et la voie **PI3K** (Phosphoinositide 3-kinase) mais aussi les voies passant par la phospholipase C et la voie **STATS** (PAK-JNKK-JNK) (Fumoleau et al., 2007).

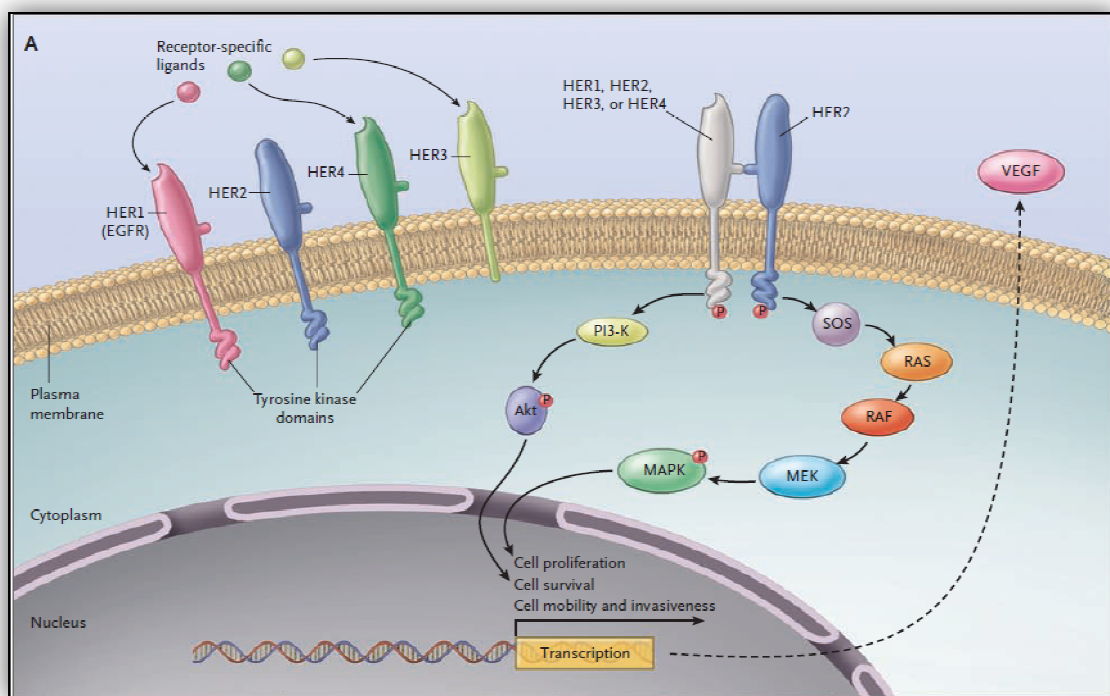


Figure 4: La voie de signalisation des récepteurs aux EGF(ErbB)(Clifford et al.,2007).

III.1.2 mécanisme d'action du récepteur d'œstrogène :

Le récepteur des œstrogènes a trois domaines : AF1, qui est régulé par phosphorylation, AF2, qui est régulé par la liaison avec les œstrogènes et le domaine de liaison à l'ADN (DBD).

Au stade inactif, le RE est lié à un complexe de corépresseur (CoR) qui recrute une histone déacétylase (HDACs). HDACs maintient les histones sous une forme déacétylée qui favorise la condensation de la chromatine. La fixation des œstrogènes (E2) provoque un changement conformationnel d'AF2 ce qui lui permet de fixer un coactivateur (CoA) lié à une histone acétyltransférase (HATs). L'acétylation des histones par HATs permet la décondensation de la chromatine, permettant l'activation de la transcription. (Ali., 2002).

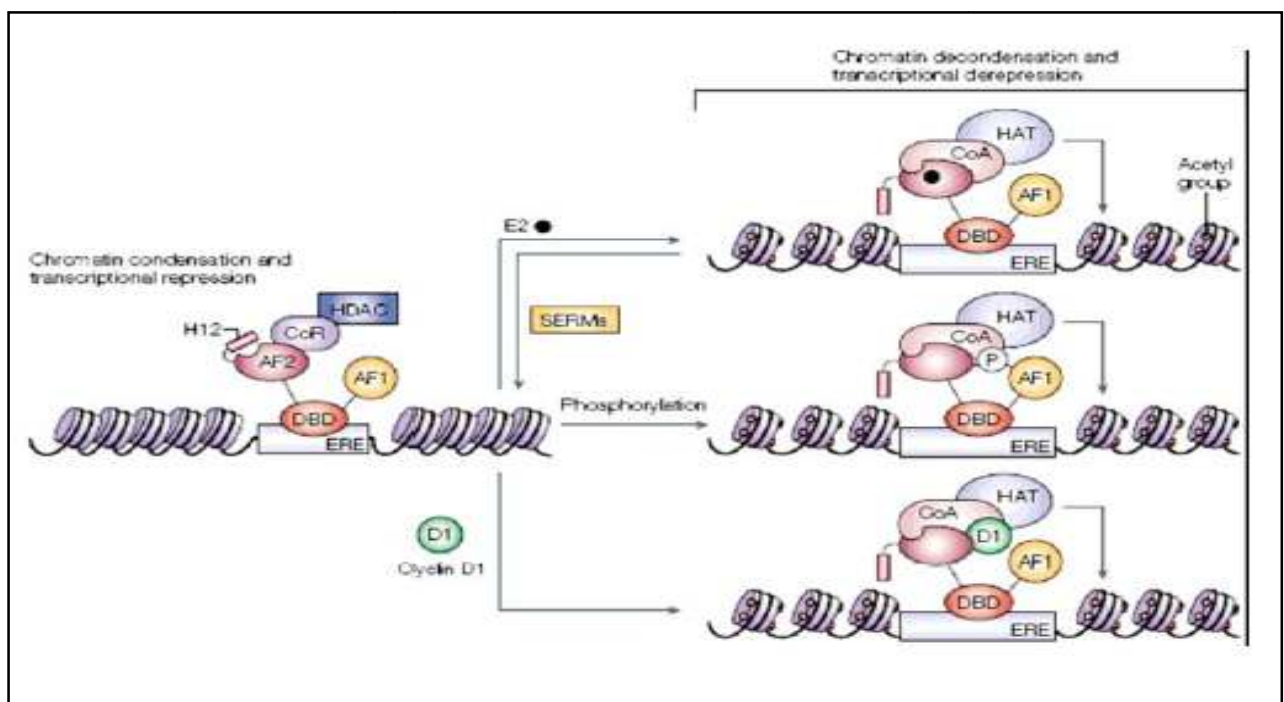


Figure 5 : Mécanismes d'activation du récepteur des œstrogènes (Ali., 2002).

III.1.3.mécanisme d'action du récepteur de la progestérone :

PR est un facteur de transcription activé le ligand parmi une cinquantaine divisé en six familles. PR appartient au 3ème sous-groupe des récepteurs nucléaires, NR3C3, comprenant les récepteurs des androgènes (AR), des minéralocorticoïdes (MR) et des glucocorticoïdes (GR) (McEwan . ,2009).PR, en absence de ligand est localisé dans le cytoplasme et est associé à un complexe inactif des protéines chaperonnes de choc thermique (Heatshockproteins:HSPs 70 et 90) (Smith *et al.* ,1990) et d'autres protéines, le maintenant dans une conformation stable inactive et le protégeant de la dégradation par le protéasome (Picard.,2006). Suite à la liaison du ligand, PR se dissocie des HSPs, se dimérise et se transfère dans le noyau (Figure 6).

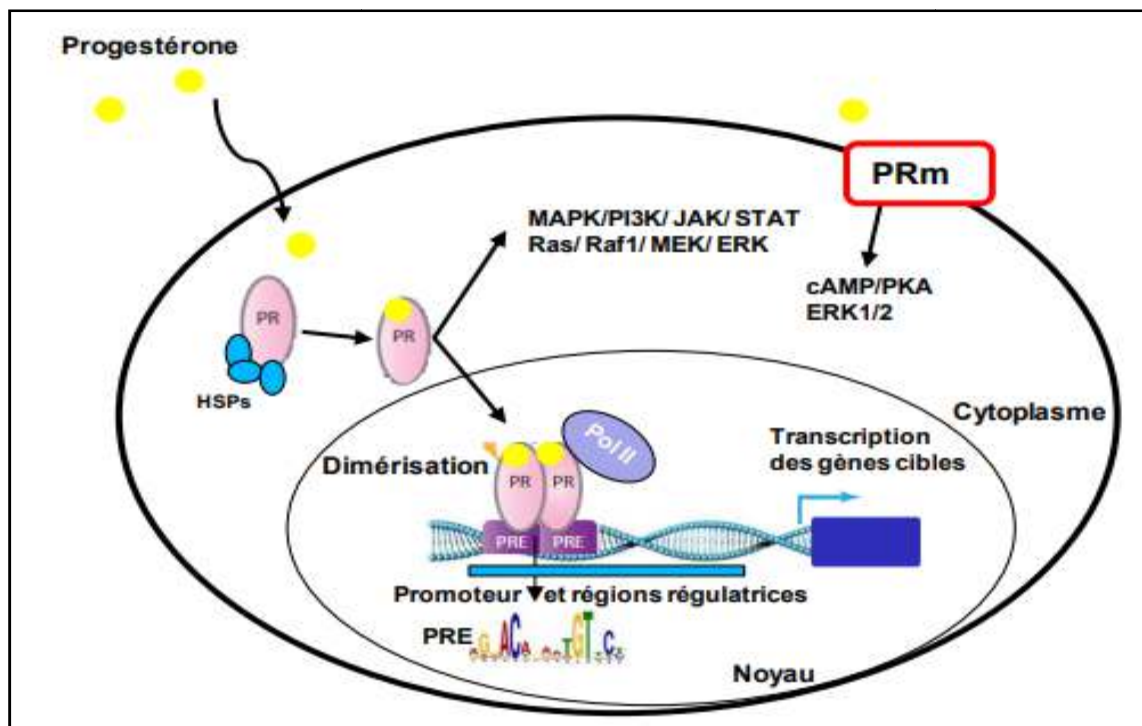


Figure 6 : Mécanisme d'action génomique classique et non génomique du récepteur de la progestérone nucléaire et membranaire. PR (Récepteur de la progestérone), PRm (Récepteur membranaire de la progestérone), HSPs (Protéines de choc thermique), Pol II (ARN polymérase II), PRE (Eléments de réponse à la progestérone) (Picard., 2006).

*Matériel et
méthodes*

Résultats

Résultats

Nous avons réalisé une étude rétrospective de 40 patientes atteintes d'un cancer du sein qu'ont l'âge de 40 ans et moins. Notre étude a été réalisée au sein du service d'oncologie-radiothérapie du Centre anti cancéreux Franz Fanoune à Blida. Durant une période de 3 mois qui a eu lieu du mois de Mars au mois de Mai 2018.

I. Caractéristiques épidémiologiques :

1.1. Facteurs de risque :

a) Répartition des patients selon leurs âges

La moyenne d'âge des patientes était de $39,95 \pm 0,49$ ans avec des extrêmes de 28 ans et 40 ans. La tranche d'âge 35-40 ans a été la plus touchée avec un taux de 65 % (*Figure 7*).

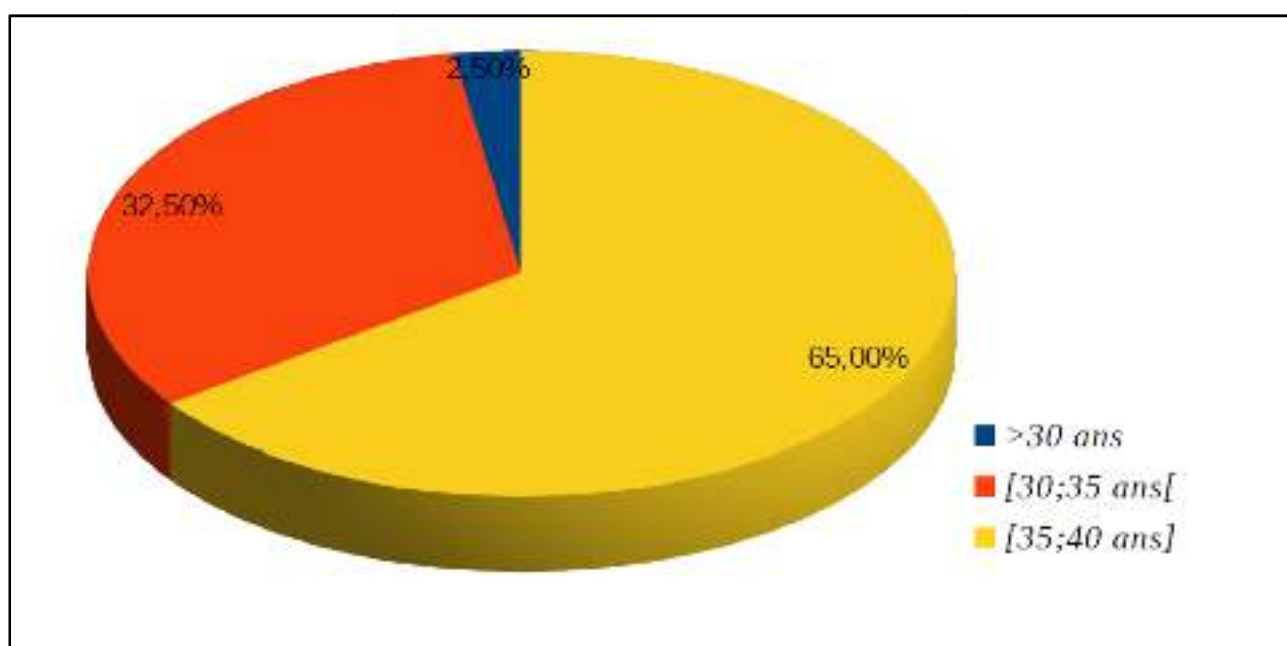


Figure 7 : Répartition des patientes selon leurs âges

b) Répartition des patients selon la ménarchie

L'âge de la ménarchie a été précisé chez 40 patientes. 27 d'entre elles ont eu une ménarchie à un âge ≤ 12 ans soit 67% du nombre total des cas, alors que 13 patientes seulement ont eu leur monarchie à un âge > 12 ans soit 33% des cas

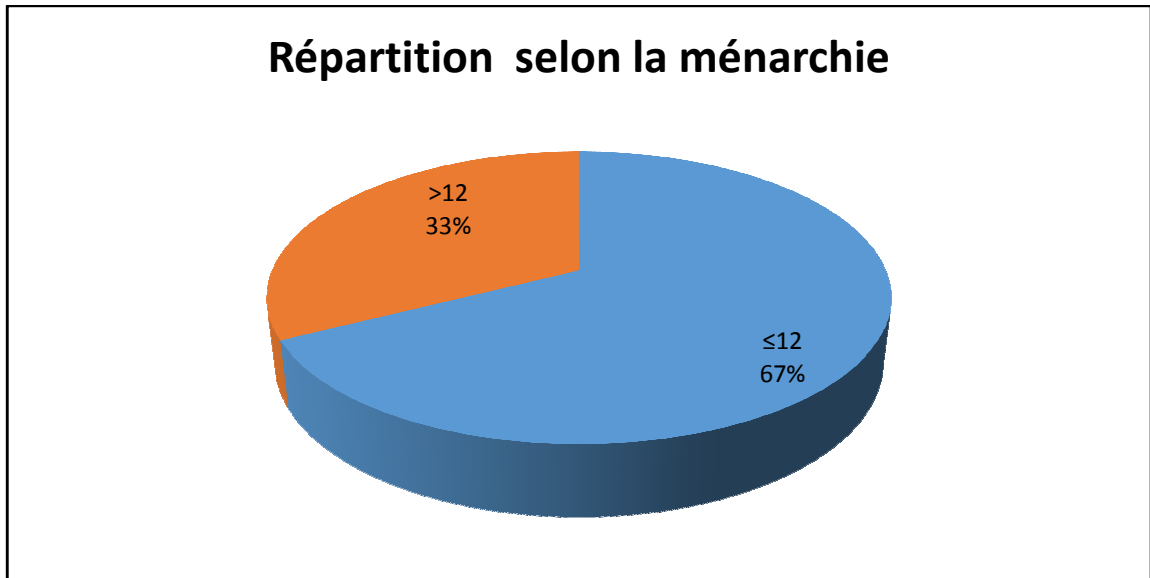


Figure 8 : Répartition des patientes selon l'âge à la puberté

c) Répartition des patientes selon leurs âges à la 1ère grossesse:

D'après les données des fiches d'informations l'âge de la première grossesse chez les patientes a été précisé chez les 31 patientes mariées avec une moyenne d'âge de $26,03 \pm 0,91$ ans (Figure 9).

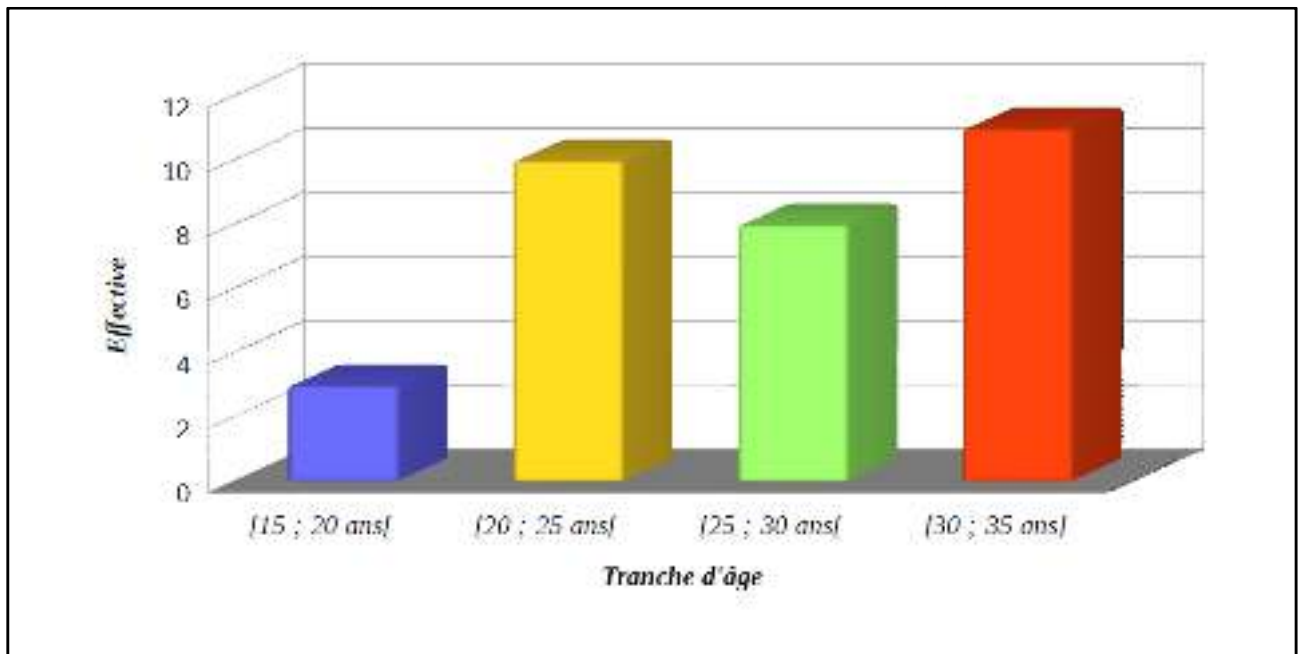


Figure 9 : Répartition des patientes selon leurs âges à la 1ère grossesse.

d) Répartition selon la parité

Résultats

Dans notre série, une prédominance de la pauci parité, la multiparité et la nulliparité a été notée avec des taux respectifs de 47%, 38% et 15% (Figure 10).

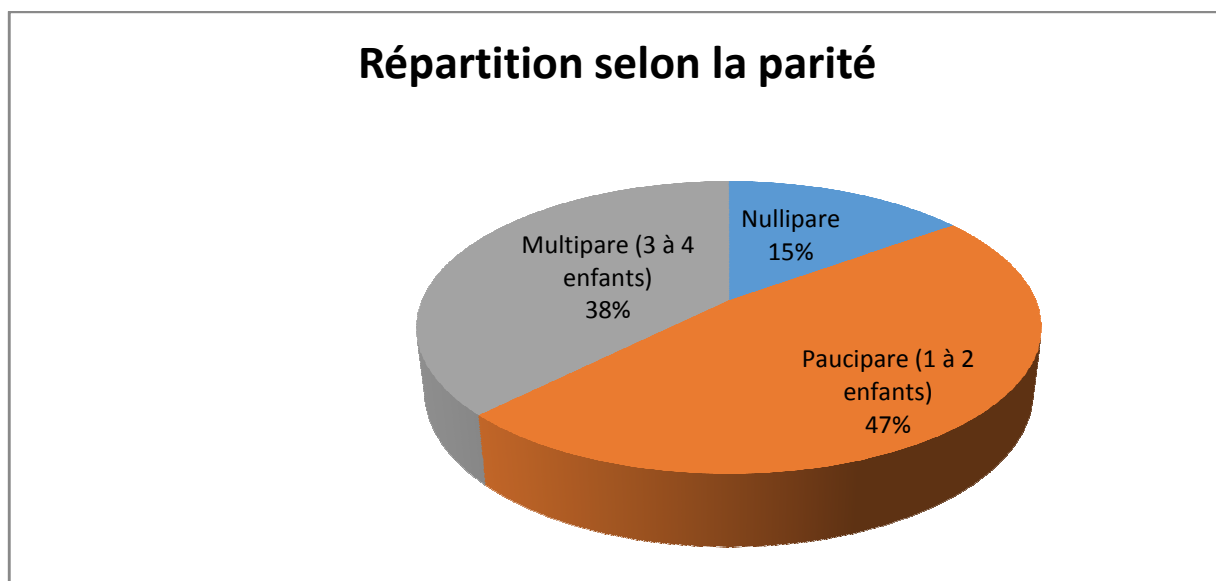


Figure 10 : Répartition des patientes selon la parité

e) Répartition selon la durée globale d'allaitement

La notion d'allaitement a pu être recueillie chez 32 patientes seulement. Parmi elles, 27 affirment avoir allaité soit 84,37% des cas et ce pour une durée moyenne de 10.3 mois (Figure 11).

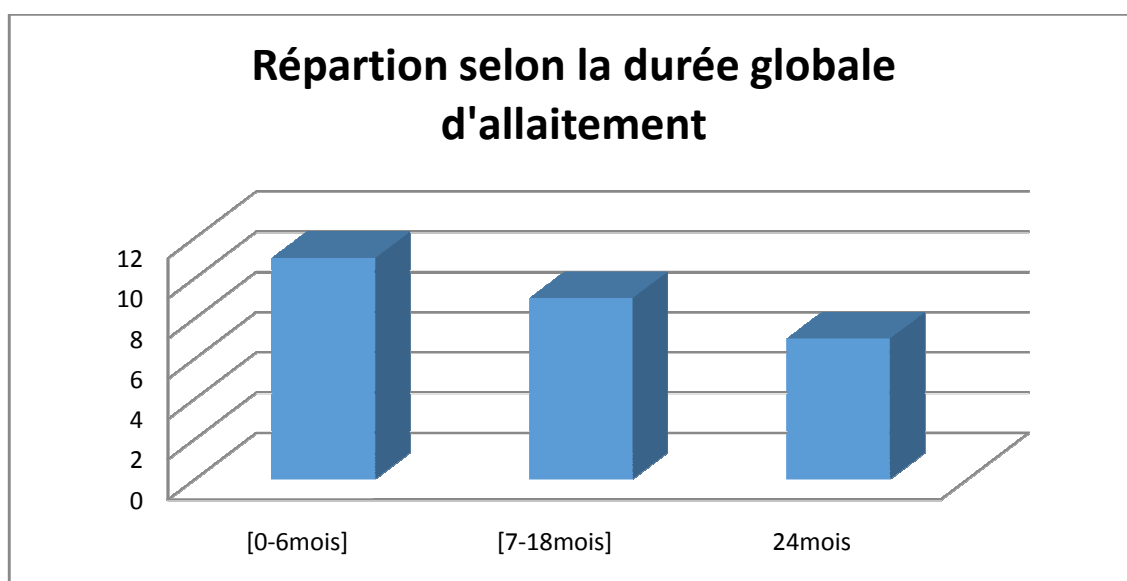


Figure 11 : répartition selon la durée globale d'allaitement

f) Répartition des patientes selon leurs prises de contraception :

Résultats

La prise de contraception a été précisée chez les 40 patientes. Ainsi, 21 d'entre elles ont confirmé la prise de contraceptifs oraux soit 52% des cas et ce pour une durée moyenne de 18 mois et 5 ans. Alors que 19 patientes affirment n'avoir jamais eu recours à un moyen de contraception soit 48% des cas (*Figure 12*).

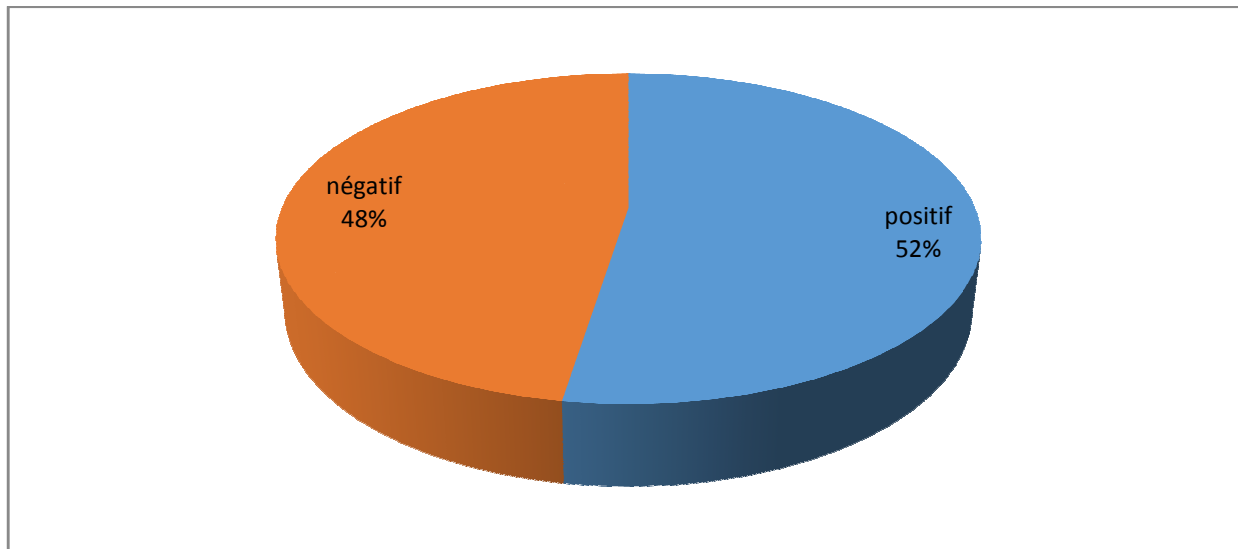


Figure 12 : Répartition des patientes selon leurs prises de contraception.

g) Répartition des patientes selon la présence des antécédents familiaux

Parmi les 40 patientes, il a eu 29 cas ayant des antécédents familiaux avec un pourcentage de 72% alors que 28% des patientes n'ont pas une histoire familiale (*Figure 13*).

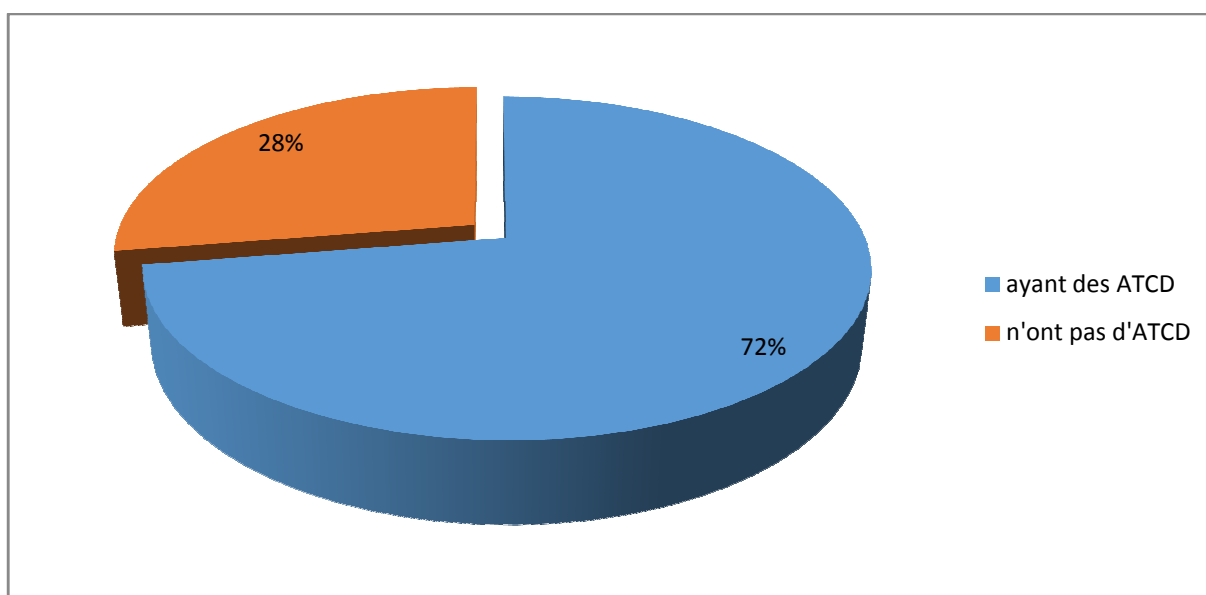


Figure 13 : Répartition des patientes selon la présence ou l'absence des ATCD

h) Répartition des patientes en fonction du degré de parenté

Résultats

Dans les 29 cas qui ont eu des antécédents familiaux, nous avons trouvé 18 qui ont un parent de 1^{er} degré, 10 qui ont un parent de 2^{eme} degré et seulement un patient qui a eu un parent de 3^{eme} degré.

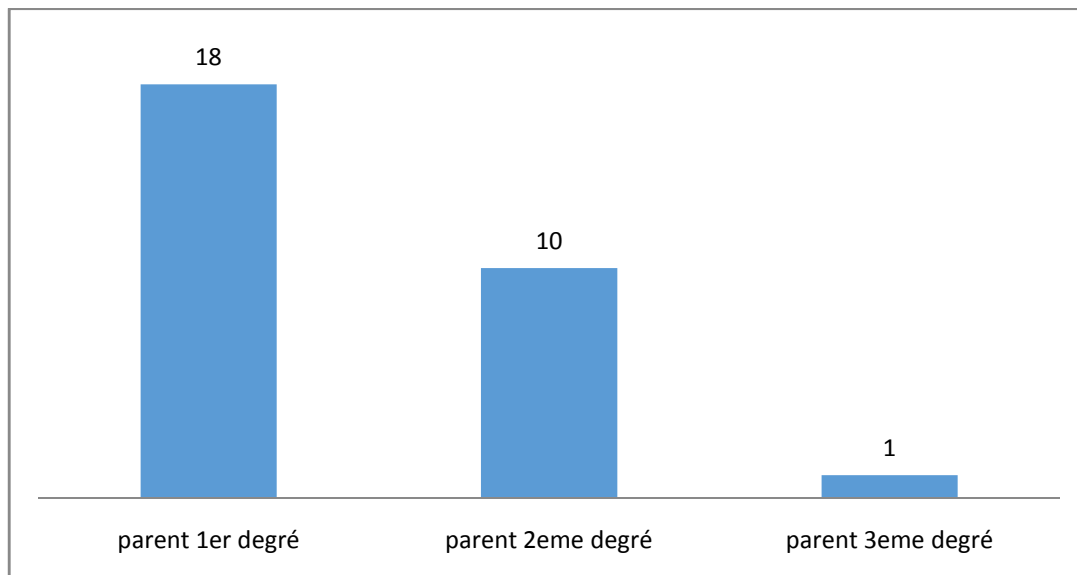


Figure 14 : Répartition des patientes en fonction du degré de parenté

II. Classifications cliniques :

II.1. délai de consultation :

Le délai entre l'apparition des premiers symptômes et la date de la première consultation a été précisé chez toutes les patientes. Parmi ces femmes, 35% ont consulté dans un délai ≤ 3 mois (**Figure 15**).

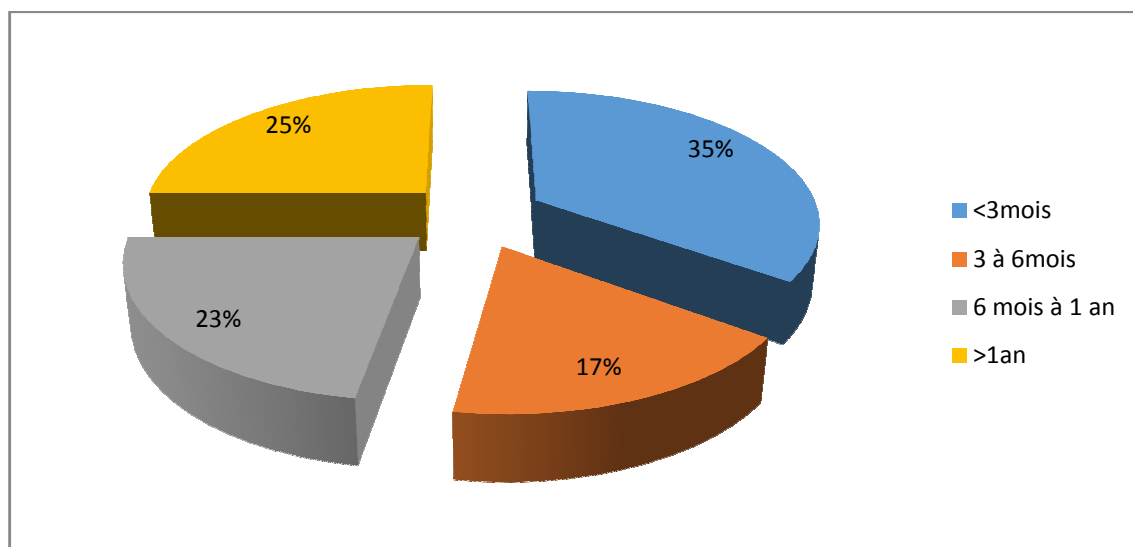


Figure 15 : Répartition des patientes selon le délai de consultation

II.2.circonstance de découverte :

Les premiers symptômes du cancer du sein diffèrent entre chaque malade et l'autre mais L'autopalpation d'un nodule était le mode de découverte le plus fréquent puisqu'on le retrouve dans 65% des cas (*Figure 16*).

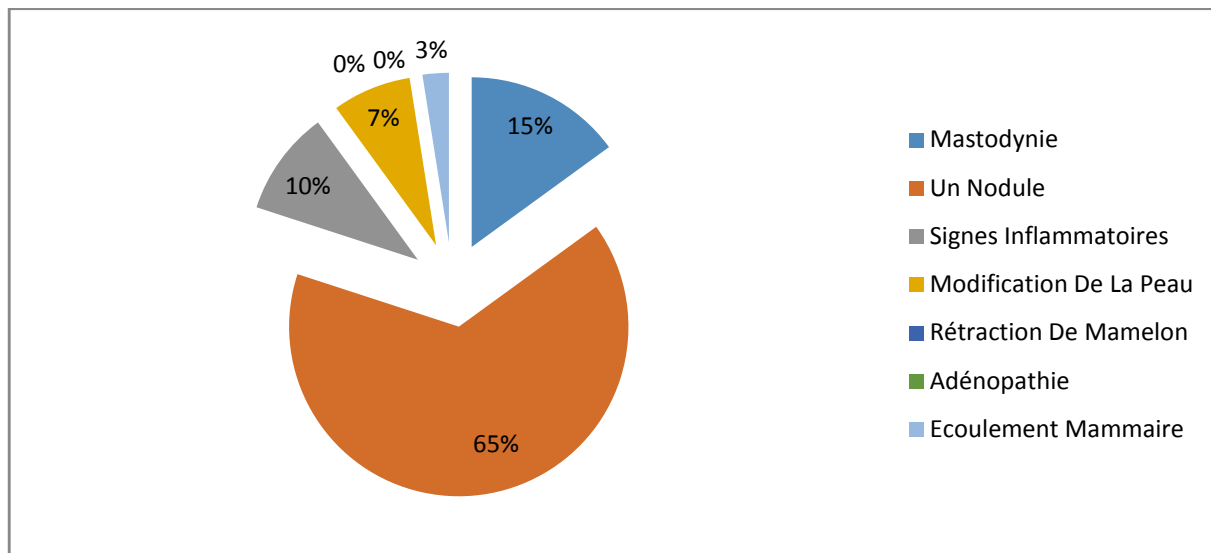


Figure 16 : Répartition des patientes selon la circonstance de découverte

II.2.Examen clinique :

A. Topographie de la tumeur

L'examen des seins a permis d'objectiver une légère prédominance de l'atteinte du sein droit chez 20 patientes soit 50% des cas, cependant l'atteinte du sein gauche est observé chez 18 patientes soit 45 % des cas. Une atteinte bilatérale a été observée chez 2 patientes soit 5%(*Figure 16*).

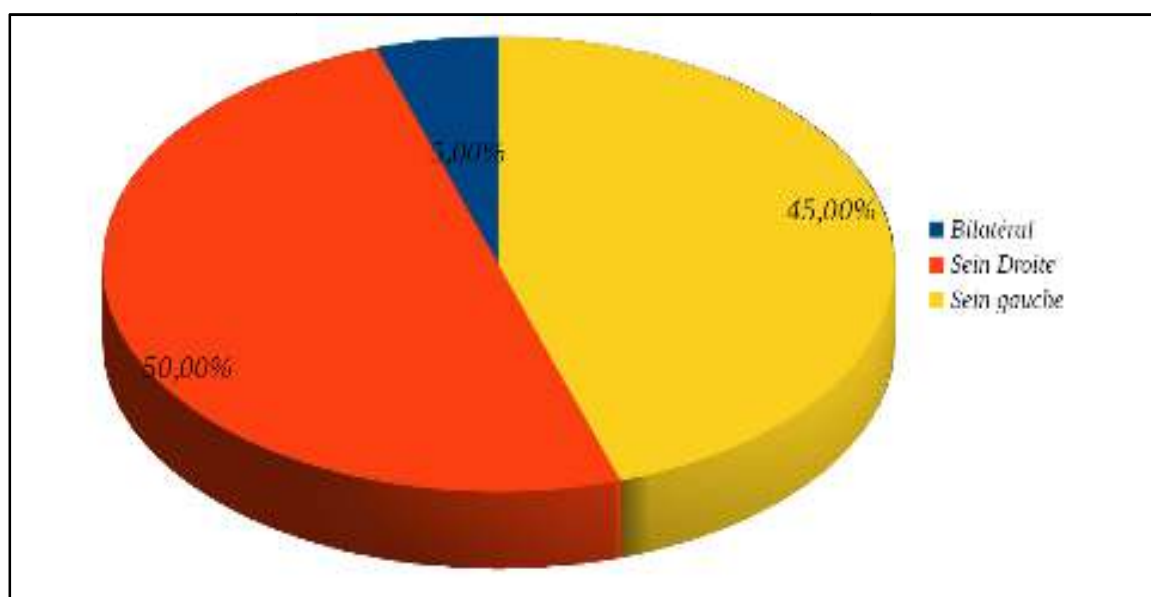


Figure 17 :Répartition des patientes selon la topographie de la tumeur.

III. classification TNM :

1) Répartition des patientes atteintes du cancer du sein selon La Taille tumorale

A l'issue de l'examen et du bilan d'extension, la classification clinique TNM a pu être établie en se basant sur la classification TNM 7ème édition 2010. Ainsi, une prédominance des formes T3 a été observée chez 14 patientes avec un taux de 35%, suivies des formes T2 12 patientes avec un taux de 30% (*Figure 18*).

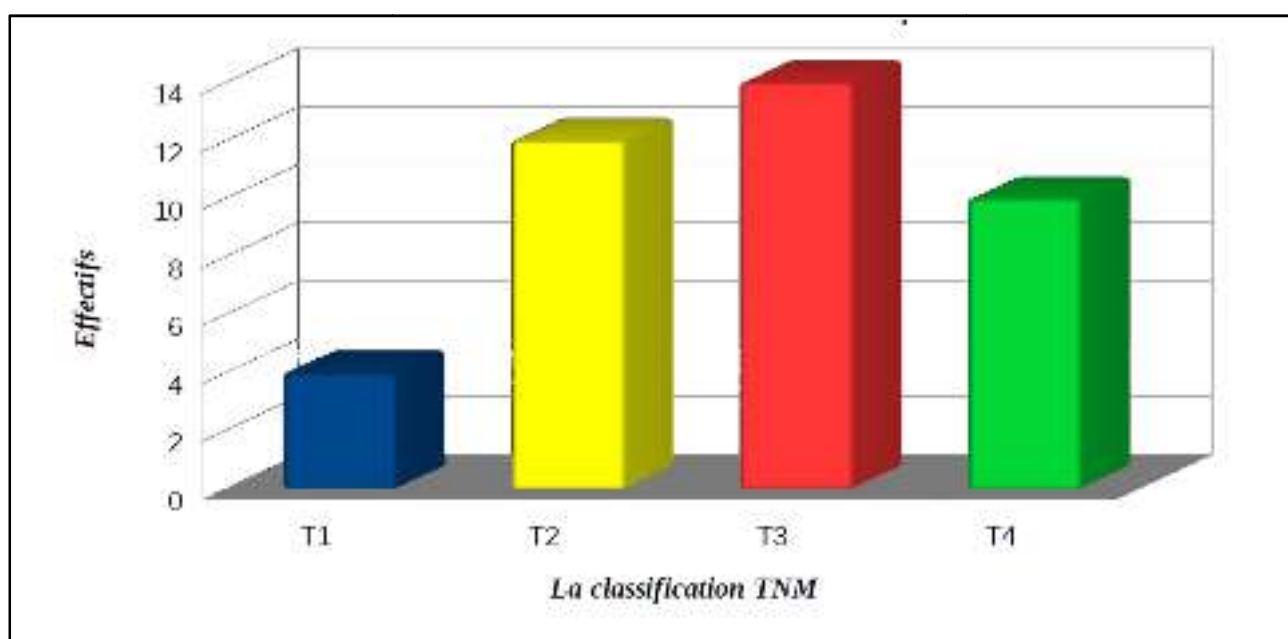


Figure 18 : Répartition des patientes selon la taille tumorale.

2) Répartition des patientes atteintes du cancer du sein selon l'envahissement ganglionnaire

L'étude clinique de l'atteinte ganglionnaire a permis d'objectiver que les formes N0 étaient de loin les plus fréquentes avec un taux de 68% suivies des formes N1 à un taux de 21% (*Figure 19*).

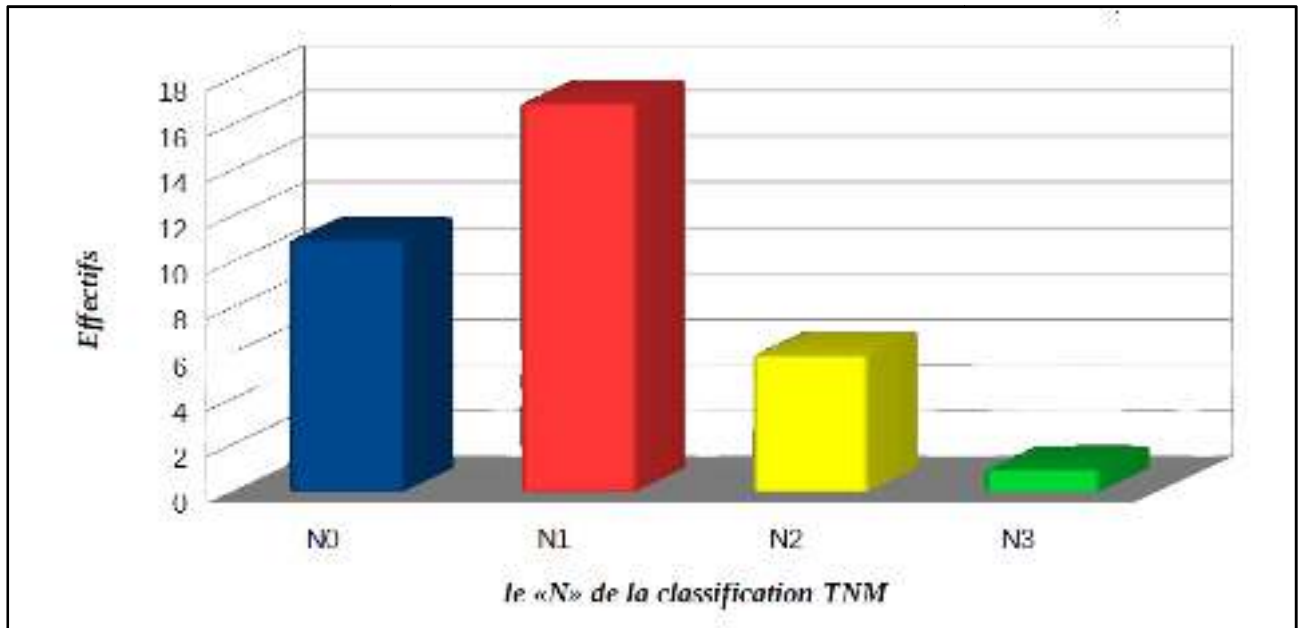


Figure19 : Répartition des patientes atteintes du cancer du sein selon l'envahissement ganglionnaire.

3) Répartition des patientes atteintes le cancer du sein selon métastase M :

Sur l'ensemble des patientes, 17% présentaient des métastases d'emblée (*Figure 20*).

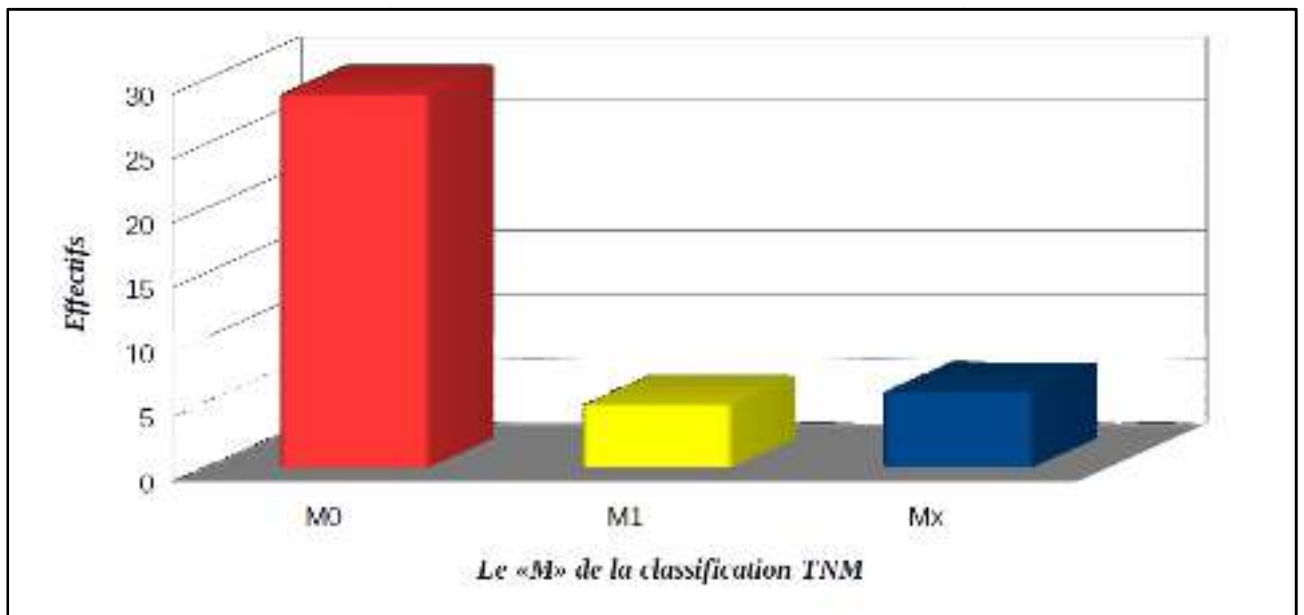


Figure 20 : Répartition des patientes selon le «M» de la classification TNM

III. Classification histologique :

- Répartition des patientes atteintes du cancer du sein selon le grade SBR

Résultats

Le grading sur microbiopsie a été étudié chez 40 patientes. Le grade SBR majoritairement retrouvé est le grade II chez 31 patientes, suivi du grade III chez 9 patientes (**Figure 21**).

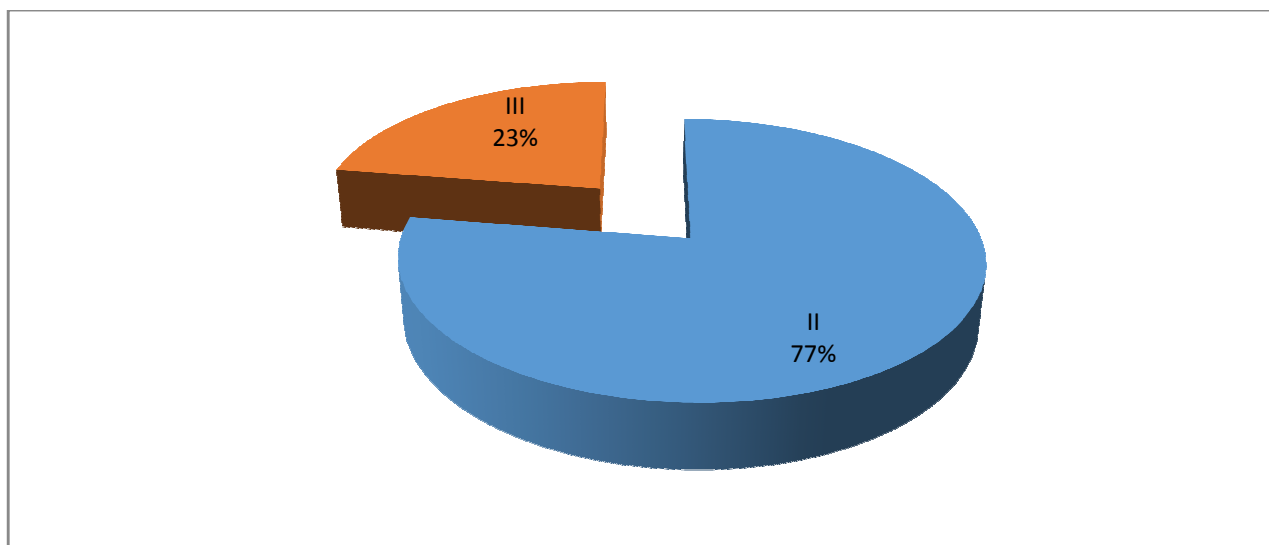


Figure 21: Distribution des patientes atteintes du cancer du sein selon le grade SBR.

➤ Répartition des patientes selon les récepteurs hormonaux

La recherche des récepteurs hormonaux (RH) a été réalisée chez 40 patientes. Ces récepteurs à l'œstrogène (RE) et à la progestérone (RP) étaient tous les deux positifs dans 52% des cas, dissociés dans 10% et négatifs dans 38% (**Figure22**).

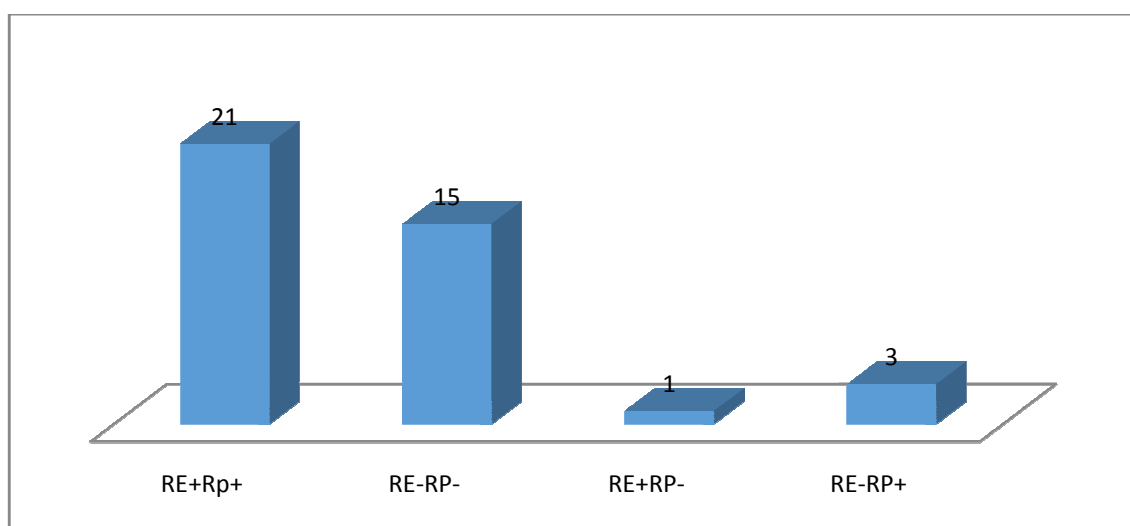


Figure 22 : Répartition des patientes selon les récepteurs hormonaux

➤ Répartition des patientes selon les statuts HER 2

Résultats

L'hercept test a été effectué chez 40 patientes par technique d'immunohistochimie, 10% de la totalité des patientes avaient une surexpression de l'HER2(*Figure 23*)

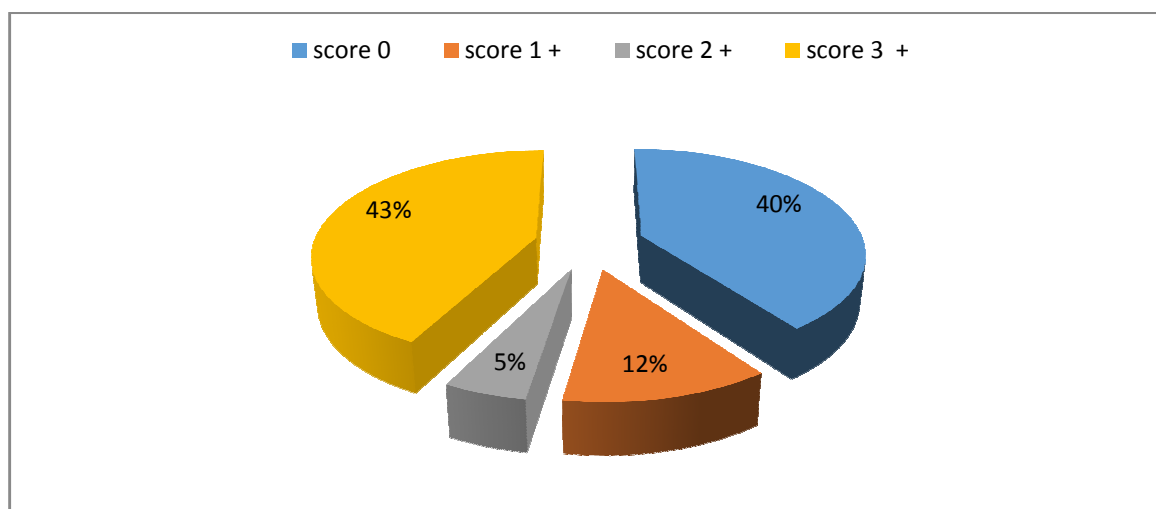


Figure 23 : Répartition des patientes selon le statu HER 2

➤ Répartition des patientes selon les statuts RH et HER2

La détermination du statut hormonal et du statut HER2 a objectivé une prédominance du statut RH+/HER2+ avec un taux de 47%. Les patientes porteuses d'un statut «triple négatif» étaient de 12% (*Figure 24*).

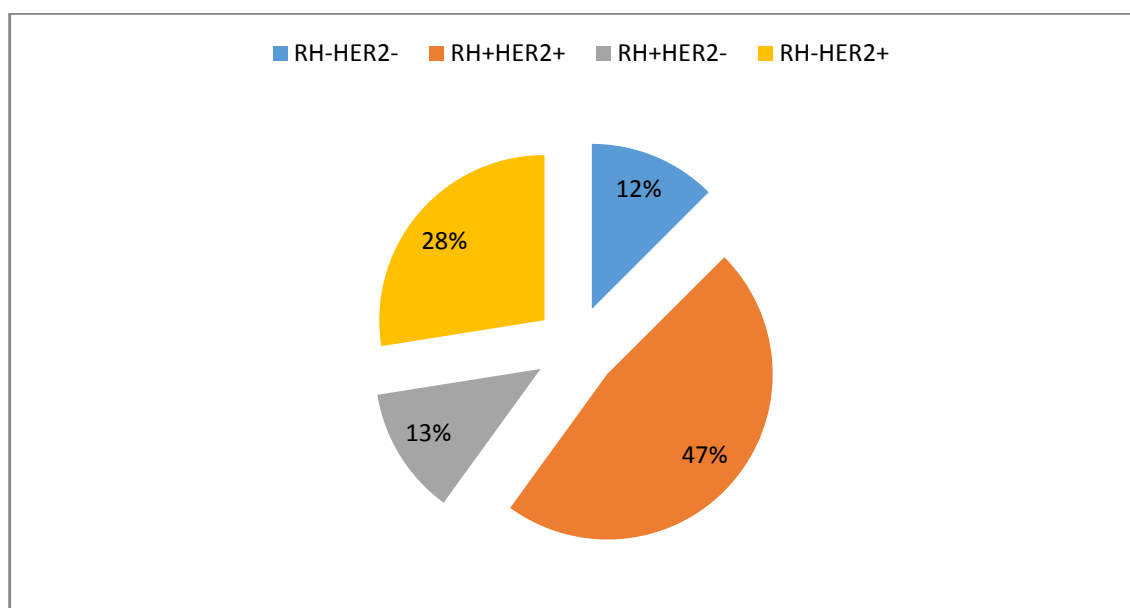


Figure 24 : Répartition des patientes selon les statuts RH et HER2

➤ **Répartition des patientes selon index de prolifération Ki67**

L'index de prolifération Ki 67 recherché par technique immunohistochimique chez toutes les patientes seulement dont 9 avaient un taux $\leq 20\%$ alors que les 31 autres avaient un taux $>20\%$.

Discussion

Discussion

Dans notre étude, nous avons opté pour une limite d'âge de 40 ans. Ainsi, a été considérée comme jeune, toute patiente n'ayant pas dépassé cet âge au moment du diagnostic. L'âge est considéré comme le facteur de risque le plus important. En effet, l'incidence du cancer du sein augmente avec l'âge jusqu'à la ménopause. Après la ménopause, la croissance est plus lente (*Merviel et al .,2011*) La moyenne d'âge d'apparition du cancer du sein chez la femme jeune dans la littérature se situe souvent après 30 ans (*Yeo et al.,2014*) ce qui concorde avec notre série dont la moyenne était de $39,95\pm 0,49$ ans.

L'âge des premières règles est un élément important dans la mesure où la survenue des règles avant 12 ans augmente le risque du cancer du sein. Ceci étant expliqué par une exposition plus prolongée aux œstrogènes (*Merviel et al .,2011*).

.Dans notre série, la ménarche précoce a été retrouvée chez 67% des patientes.

Les résultats de la plupart des études épidémiologiques sont concordants pour attribuer un impact de l'âge de la première grossesse menée à terme et de la parité sur la survenue d'un cancer du sein.

Ainsi, une première grossesse tardive (après 30 ans) augmente le risque par rapport aux grossesses précoces (avant 20 ans) (*Merviel et al .,2011*).

La méta-analyse (*Ewertz et al .,1990*) va également dans ce sens, puisqu'elle conclut qu'une première grossesse avant 30 ans diminue de 25 % le risque par rapport à une femme qui n'a pas eu d'enfant, et une première grossesse avant 20 ans diminue le risque de 30 % par rapport à une femme qui a eu sa première grossesse après 35 ans.

Par ailleurs, la plupart des études montrent un effet protecteur d'une parité élevée (*Merviel et al .,2011*). Cependant, lorsque l'effet de la parité a été étudié en fonction de l'âge au diagnostic ou du statut ménopause, les résultats étaient discordants. Certains auteurs ne retrouvent d'effet protecteur que pour les patientes âgées ou post ménopausées (*Minami et al 1997*), d'autres seulement pour les patientes jeunes ou préménopausées.

Dans notre série, l'âge de la première grossesse était de $26,03\pm 0,91$ ans avec une prédominance de la pauciparité et la multiparité avec des taux respectifs de 47% et 15%. Ce qui rejoint approximativement d'autres séries s'intéressant aux femmes jeunes.

le Journal de la santé des femmes a rapporté en 2008 plus de 30 avis sur des études cas-témoins et une étude de cohorte suivies entre 1999 et 2007 et montrant qu'il n'y a pas encore de consensus sur l'effet protecteur de l'allaitement maternel et les mécanismes responsables (*Yang, Jacobsen et al .,2008*)

Discussion

Ceci concorde avec notre série, où l'allaitement maternel a été pratiqué chez 84,37% des cas et ce pour une durée moyenne de 10.3 mois des femmes atteintes de cancer du sein.

Une étude portant sur 4575 femmes atteintes de cancer du sein et 4682 femmes témoins a objectivé un risque relatif de 1,0 pour les femmes en cours d'utilisation des contraceptifs oraux et 0,9 pour celles qui les ont déjà pris. Le risque relatif n'augmente pas systématiquement avec des périodes d'utilisation plus longues ou avec des doses plus élevés d'œstrogènes (*Marchbanks et al .,2002*)

Une autre étude plus récente chez une population de femmes jeunes (24 à 43 ans) a montré que la contraception orale augmenterait légèrement le risque de cancer du sein, cependant cette augmentation avait été liée à un type précis d'oestro-progestatifs (la pilule tri phasique) d'où l'intérêt d'une investigation plus profonde (*Hunter et al .,2010*).

Selon d'autres auteurs, les femmes à risque génétique (porteuses de mutations BRCA1 ou 2), ayant pris des pilules fortement dosées en œstrogènes, ou avant l'âge de 20 ans, ou pendant une durée d'au moins 5 ans ont un risque plus élevé de développer un cancer du sein (*Grabrick.,2000*). Dans notre série, 52% des patientes ont utilisés des contraceptifs oraux .

Les femmes présentant un cancer du sein font état d'une histoire familiale dans 20 à 30% des cas (*Lavoué et al .,2010*).

Dans notre série, 72% des cas présentaient une histoire familiale de cancer du sein, taux supérieurs à ceux de la littérature.

Le délai entre l'apparition des premiers symptômes cliniques constatés par la patiente et la date de la première consultation diffère d'un cas à l'autre et d'un pays à l'autre. En effet, ce délai est encore tardif dans les pays en voie de développement par manque de moyens et d'accès aux structures sanitaires, sans toutefois épargner les pays développés où le retard serait dû à une insuffisance de sensibilisation de la population jeune contre ce cancer ainsi qu'une fréquence élevée des autres affections bénignes du sein (*Espie ,Cottu.,2003*). Dans notre série, un taux de 35% des patientes ayant consulté dans un délai ≤ 3 mois.

Le cancer du sein est le plus souvent découvert suite à une autopalpation par la patiente d'un nodule d'après les séries réalisées chez les femmes jeunes.

Discussion

Notre série rejoint ces données de littérature, puisque l'autopalpation d'un nodule a été le mode de découverte dans 93% des cas (*Liukkonen et al.,2011*).

Pour la majorité des auteurs, le cancer du sein se localise le plus souvent au niveau du sein gauche. D'après (*Liukkonen et al.,2011*), la tumeur siège au niveau du sein gauche dans 59% des cas, 40% au niveau du sein droit et bilatéral dans 1%.

Pour (*Faidah et al.,2011*) bien que statistiquement non significative, l'incidence du cancer du sein est légèrement plus élevée dans le sein gauche.

Quant à notre série, l'atteinte du sein droit est plus élevée avec un taux de 50%, 45% pour le sein gauche et une atteinte bilatérale dans 5%.

Dans notre série la majorité des cas correspond à des T3, soit 27 cas (54%).20 patientes (40%) avec une taille tumorale T2 et les T1 sont au nombre 3 (6%). Ces résultats discordent avec ceux de la majorité des études qui, de manière générale, notent une dominance de la taille T2. En effet, dans l'étude (*Untch et al.,2011*) sur 217 patientes, la taille T2 présente chez 66,2% de leurs patients suivis par T3 chez environ 12.8 % et enfin T1 chez environ 4.8% de leurs patients. Ainsi dans l'étude de (*Kim et al.,2013*) sur 229 patients. La majorité des cas correspond à des T2, soit 117 cas (51.1%).46 patientes (20.1%) avec une taille tumorale T3 et les T1 sont au nombre 33 (14.4%). Cette différence peut s'expliquerait par le retard de consultation de nos malades et l'absence de consultation de dépistage.

Les formes N0 et N1 étaient les plus fréquentes chez la femme jeune selon plusieurs auteurs, ce qui concorde avec notre série.

Le grade II est le grade dominant dans la majorité des études de la littérature, il est présent chez 57% des patientes selon (*Kim et al.,2013*), suivi par le grade III chez environ 37% des patientes. Ainsi dans l'étude Japonaise de (*Tanioka et al., 2014*) sur 366 patients, le grade II présent chez 62% de leurs patients, le grade III chez 34% et. Nos résultats concordent avec ces résultats, le grade SBR II est présent chez 77% de nos patientes suivies par le grade III chez environ 23%.

L'expression des RH joue un rôle capital au choix du traitement (facteur pronostique). La détermination de la valeur de ces récepteurs joue un rôle dans la réponse à l'hormonothérapie (facteur prédictif). Dans l'étude de (*Burstein et al., 2003*) l'expression positive des RH présente chez 65% de la population et l'expression négative chez 35%. Ainsi selon l'étude de (*Giacchetti et al., 2017*) 63.8% expriment le RH contre 36.2% qui ne l'expriment pas. Nos

Discussion

résultats concordent avec ces résultats de la littérature, 21% de nos patientes expriment les RH contre 15% qui ne les expriment pas.

La surexpression du gène **HER2 neu** a une valeur pronostique. En effet, en cas d'invasion ganglionnaire associée à une amplification de ce gène, le pronostic est péjoratif (*Ravanel.,2005*).

Sa surexpression est associée à des fréquences plus élevées de métastases hépatiques, pulmonaires et cérébrales (*Tallet.,2013*).

Dans notre série, la surexpression de HER2 a été notée chez 10% des patientes.

Le Ki67 est un marqueur de la prolifération tumorale. Un taux élevé est donc un indicateur de mauvais pronostic (*Selzet al.,2014*).

Selon (*Vasseur et al 2013*), le Ki67 est significativement plus élevé chez les patientes jeunes car elles ont une activité de prolifération cellulaire importante versus les femmes plus âgées.

Dans notre série, le Ki67 a été réalisé chez toutes les patientes seulement dont 9 avaient un taux $\leq 20\%$ alors que les 31 autres avaient un taux $>20\%$.

Conclusion

Conclusion

Le cancer du sein est une maladie grave dont l'incidence chez la femme jeune est en constante augmentation.

L'objectif de notre travail est d'analyser les différentes caractéristiques épidémiologiques, cliniques, et pronostiques du cancer du sein chez les femmes jeunes âgées entre [30- 40ans] à travers une étude rétrospective.

La paucité et nulliparité étaient prédominantes (62%). 72% avaient un antécédent familial de cancer du sein. L'autopalpation d'un nodule était prédominante (65%). Les tumeurs classées T3 étaient les plus fréquentes (35%), suivies des tumeurs T2 (30%). 17% étaient métastatiques d'emblée avec prédominance des grades SBR II et III (100%). Les récepteurs hormonaux étaient positifs dans 52% des cas et l'HER2 surexprimé dans 10%.

Nos résultats rejoignent ceux de différents auteurs autour du monde, plaidant en faveur des formes plus évoluées et du pronostic plus défavorable du cancer du sein chez les patientes jeunes que celles plus âgées.

Ceci étant expliqué par le retard diagnostique, une taille tumorale plus importante, un envahissement ganglionnaire fréquent, un grade histologique souvent élevé, des récepteurs hormonaux volontiers positifs .

Le dépistage dans notre pays n'incluant pas les femmes jeunes, il serait intéressant de reconsidérer ses indications, notamment devant la fréquence croissante de ce cancer chez la femme jeune ainsi que son pronostic réservé ainsi donc d'augmenter le nombre de patientes afin d'établir une bonne étude épidémiologique .

ANNEXES

*Référence
bibliographique*

Référence Bibliographique

1. **Ali s** .2008. Serum HER-2/neu and relative resistance to trastuzumab-based therapy in patients with metastatic breast cancer.
2. **Appert-Collin Aline, Pierre Hubert, Gérard Crémel and Amar Bennasroune**. 2015. Role of ErbB Receptors in Cancer Cell Migration and Invasion. 24 November 2015. *Frontiers in Pharmacology*. France, p 1-10
3. **Bekkouche Z. Guedouar F. Ben Ali F. El Kebir Z**. Caractéristiques des carcinomes mammaires triple-négatifs dans l'Ouest-algérien. *Journal Africain du Cancer / African Journal of Cancer*. August 2013, Volume 5, Issue 3, p 155–161.
4. **Boufettal H, Noun M, Samouh N**. Cancer du sein chez la femme jeune au Maroc *Cancer/Radiothérapie* 2010 ; 14:698–703
5. **Bouزيد N, Lahmar R, Tebra S, Bouaouina N**. Cancer du sein chez la femme jeune de moins de 35 ans en Tunisie : étude rétrospective à propos de 124 cas *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2013 ; 41:356–360
6. **Boyd NF, Lockwood GA, Byng JW**. Mammographic densities and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7 : 1133–44.
7. **Burstein H., Harris L., Gelman R., Lester S., Nunes R., Kaelin C., Parker L., Ellisen L., Kuter I., Gadd M., Christian R. Kennedy P**. 2003. Preoperative Therapy with Trastuzumab and Paclitaxel Followed by Sequential Adjuvant Doxorubicin/Cyclophosphamide for HER2 Overexpressing Stage II or III Breast Cancer. *Clin Oncol*, P46-53
8. **Clifford A. Hudis, M.D.** 2007. Trastuzumab — Mechanism of Action and Use in Clinical Practice. *New England Journal Of Medicine* 2007; p39.
9. **Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer** .Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast and 96973 women without the disease *LANCET* 2002 ; 360:187-95
10. **Dabakuyo T S**. Population based Study of breast cancer survival in Cote d'Or (France) : prognostic factors and relative survival. *Ann Oncol*. 2008 ; 19(é) 276-83.
11. **Espie M, Cottu P-H**. Cancer du sein de la femme jeune : problèmes et questions *.Pathologie Biologie* 2003 ; 51:391-392
12. **Ewertz M, Duffy SW, Adami HO, Kva"le G, Lund E, Meirik O**. Age at first birth, parity and risk of breast cancer: a meta-analysis of 8 studies from Nordic countries *Int J Cancer* 1990 ; 46:597–603

Référence Bibliographique

- 13.Faidah B, Chianakwalam C, Stevenson V.** Laterality of Breast Cancer - is it true ? European Journal of Surgical Oncology (EJSO) 2011 ; 37:987
- 14.Feigelson HS. Calle EE. Robertson AS.** Alcohol consumption increases the risk of fatal breast cancer (United States). *Cancer Causes Control* 2001; 12 : 895–902.
- 15.Ford D, Easton DF, Stratton M.** Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998; 62 : 676–89.
- 16.Fumoleau P. Campone M. Bruno C. Laure F. Emanuelle F.** cancer du sein et ciblage des récepteurs ErbB (HER).2007,170p.
- 17.Gallet M.** 2006. Influence des cellules d'adénonocarcinome mammaire sur la résorption osseuse et l'apoptose des ostéoclastes matures : rôle potentiel du MCSF dans l'ostéolyse tumorale. Thèse de doctorat. Biologie Ostéo-Articulaire . Université Denis Diderot-Paris 7, 186p.
- 18.Giacchetti S., Hamy A., Delalogue S., Brain E., Berger F., Sigal-Zafrani B., Mathieu M., Bertheau P., Guinebretière J., Saghatchian M., Lerebours F., mazouni C., Tembo O., Espie M., Reyat F., Marty M. Asselain B et Pierga J.**2017. Long-term outcome of the REMAGUS 02 trial, a multicenter randomised phase II trial in locally advanced breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy with or without celecoxib or trastuzumab according to HER2 status. *European Journal of Cancer*, 75, p323-332.
- 19.Goldhirsch A.**2013. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. *Ann. Oncol.* 24 ;p 2206-2223.
- 20.Globocan.** 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>).
- 21.Grabrick DM, Hartman LC, CERHA W JR.** Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer *JAMA* 2000 ; 92:328-332
- 22.Grogan MacGrogan, Anne Vincent-Salomon, Lauret Arnould.** 2012, Enseignement Post Universitaire de Pathologie Mammaire. faculté de Médecine, Paris.
- 23.Guerin M, Sabatier Ret Gonçalves A.**2015. Autorisation de mise sur le marché du trastuzumabemtansine (Kadcyla®) dans les cancers du sein métastatiques HER2-positifs. *Bull Cancer*, 102 ;P 390–397.

Référence Bibliographique

- 24.Hinkula M, Pukkala E, Kyyronen P, Kauppila A.** Grand multiparity and the risk of breast cancer : population-based study in Finland. *Cancer Causes Control* 2001; 12 : 491–500.
- 25.Hunter DJ, Colditz GA, Hankinson SE.** Oral contraceptive use and breast cancer: a prospective study of young women *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 2010 ; 19:2496–2502
- 26.Kelsey JL, Bernstein L.** Epidemiology and prevention of breast cancer. *Annu Rev Publ Health* 1996; 17 : 47–67.
- 27.Key TJ, Verkasalo PK, Banks E.** Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol* 2001; 2 : 133–40.
- 28.Kharazmi E, Chen T, Narod S, Sundquist K, Hemminki K.** Effect of multiplicity, laterality, and age at onset of breast cancer on familial risk of breast cancer: a nationwide prospective cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 144:185-92
- 29.Kim ST, Jeong H, Woo OH, Seo JH, Kim A, Lee ES, Shin SW, Kim YH, Kim JS, Park KH.** *Am Journal of Clinical Oncology.* 2013 Jun; 36(3):224-31. Tumor-infiltrating lymphocytes, tumor characteristics, and recurrence in patients with early breast cancer.
- 30.Lamchahab Meryem.** corrélation entre les aspects morphologiques et cancer du sein : THESE, spécialiste en médecine, option : anatomie pathologique. Sous la direction de professeur Hinde el Fatemi, session Novembre 2014.
- 31.Lavoué V, Bertel C, Tas P, Bendavid C, Rouquette S, Foucher F.** Hyperplasie épithéliale atypique du sein : bilan des connaissances et pratique clinique . *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2010 ; 39:11—24
- 32.Layde PM, Webster LA, Baughman AL.** The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer. *Cancer and steroid hormone study group. J Clin Epidemiol* 1989; 42 : 963–73.
- 33.Liukkonen S, Leidenius M, Saarto T, Sjostrom-Mattson J.** Breast cancer in very young women . *European Journal of Surgical Oncology* .2011 .37:1030-1037
- 34.MacMahon B, Andersen AP, Brown J.** Urine estrogen profiles in European countries with high or low breast cancer rates. *Eur J Cancer* 1980; 16 : 1627–32.
- 35.Malhotra G .Zhao,X. Band H .Band V.** Histological, molecular and functional subtypes of breast cancers. *Cancer Biol Ther* 2010 ; 10 : 955-960.
- 36.Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR.** Oral contraceptives and the risk of breast cancer *NEngl J Med* 2002 ; 346:2025-32
- 37.Marina Puddu, Jean Tafforeau.** Opportunité de dépistage du cancer du sein chez les femmes de 40 à 49 ans. Etat des connaissances et données disponibles pour le développement

Référence Bibliographique

d'une politique de santé en Belgique. Institut de la sante publique. IPH/EPI Reports Nr. 2005. p282.

38.Mcewan I. Nuclearreceptors: one bigfamily. *Methods Mol Biol* 2009 ; 505 : 3-18.

39.Merviel P, Jouvance O, Naepels P, Fauvet R, Cabry-goubet R, Gagneur O. Existe-t-il encore des facteurs de risque de survenue d'un cancer du sein ? *GynécolObstétFertil* 2011 ; 39:486–490

40.Mombelli S.,2014.cancer du sein et immunologie anti-tumorale.thèse de doctorat.universite de raims champagne6ardenne.p184.

41.Monnier L. Ciblage des récepteurs tyrosine kinase membranaires : y a-t-il de la résistance dans l'HER. *Bulletin du cancer*. 2014, Vol. 91 (9), pp. 685-694.

42.Michels KB, Ekblom A.Caloric restriction and incidence of breast cancer. *JAMA* 2004; 291 : 1226–309.

43.Mignotte H. 2011. Maladie du sein. 2ème édition. Elsevier Masson. Italie, 198p. Sanglier J. Benzebo P. Pommeyrol A. Toledano A. 2009. Cancer du sein : question et reponses au quotidien. 3ème Edition. Elsevier Masson. Paris, 194p.

44.Minami Y, Ohuchi N, Fukao A, Hisamichi S. Riskfactors for breast cancer: a case-control study of screen-detectedbreast cancer in Miyagi prefecture, Japan*Breast Can* restreat1997 ; 44:225-33

45.Nemoto T, Vana J, Bedwani R.N. Management and survival of female breast cancer : results of a national survey by the American College of Surgeons. *Cancer* 1980 ;45 : 2917-2

46.Nkondjock A ,Ghadirian P .Facteurs de risque du cancer du sein. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 : 175–180.

47.Parisotto M .2010. Rôle de la synthèse de l'acide rétinolique dans le contrôle de la prolifération et de la différenciation des cellules épithéliales mammaires. Thèse de philosophiaeDoctor en biochimie. Université de Montréal, faculté de médecine, département de biochimie .254p

48.Penault-Llorca F. Balaton A. Sabourin J.C. et le Groupe d'évaluation des facteurs pronostiques par immunohistochimie dans les cancers du sein (GEFPICS). 2002. Evaluation immunohistochimiques du statut HER2 dans les carcinomes mammaires infiltrants : mise au point du protocole technique et de la lecture des résultats recommandations. Masson, Paris, P 150-157

49.Pharoah PD, Day NE, Duffy S, Easton DF, Ponder BA. Familyhistory and the risk of breast cancer: asystematicreview and meta-analysis. *Int J Cancer* 1997;71:800-9.

Référence Bibliographique

- 50. Picard D.** Chaperoningsteroid hormone action. Trends in endocrinology and metabolism 2006 ;17 : 229-235.
- 51. Ravanel N, Brand FX, Pasquier D, Mousseau M, Gauchez AS.** Cerb-B2 ou Her-2 : marqueur d'intérêt dans la prise en charge du cancer du sein ? Immuno-analyse&BiologieSpécialisée2005 ; 20:92-95
- 52. RUSSO J.** Development of the human breast. *Maturitas*2004 ;49 : 2-15.
- 53. Sanglier J. Benzebo P. Pommeyrol A. Toledano A. 2009.** Cancer du sein : question et réponses au quotidien. 3^{ème} Edition. Elsevier Masson. Paris, 194p.
- 54. Selz J, Stevens D, Jouanneau L, Labib A, Le Scodan R.** Valeur pronostique des sous-types moléculaires et du Ki67 pour les cancers du sein indemnes d'invasissement ganglionnaire après mastectomie : expérience de l'institut Curie-hôpital René-Huguenin et revue de la littérature
Cancer/Radiothérapie 2014 ; 18:35-46
- 55. Sidoni A, Cavaliere A, Bellezza G.** Breast cancer in young women: clinicopathological features and biological specificity. Breast 2003; 12: 247-250
- 56. Smith D. Schowalter D. Kost S. Toft D.** Reconstitution of progesterone receptor with heat shock proteins. Mol Endocrinol 1990 ; 14 : 1704-1711.
- 57. Spielmann M., Riofrio M., Zelek L.** Facteurs pronostiques du cancer du sein et facteurs prédictifs de la réponse au traitement. La lettre du Cancérologie- Volume IX- no1- février 2009).
- 58. Tardivon A., Bekhouch A., Kollen M., Da Costa C., Malhaire M. And Sebbagt D. 2017.** impact de l'imagerie sur le classement TNM : le T. Journal de Radiologie diagnostique et interventionnelle, P7.
- 59. Tallet A.** Métastases cérébrales de cancer du sein Cancer/Radiothérapie 2013 ; 17:708-714
- 60. Terki N.** 2015. 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 n°19-Avril 2015.
- 61. Thomas C.** 2007. Effet de l'inactivation de p53 dans des cellules mammaires immortalisées. Mémoire pour l'obtention du diplôme de l'Ecole Pratique des Hautes Etudes. Science de la vie et de la terre. Ecole Pratique des Hautes Etude, 34p.
- 62. Untch Michael, Peter A. Fasching, Gottfried E. Konecny, Stephan Hasmüller, Annette Lebeau, Rolf Kreienberg, Oumar Camara, Volkmar Müller, Andreas du Bois, Thorsten Kühn, Elmar Stickeler, Nadia Harbeck, Cornelia Höss, Steffen Kahlert,**

Référence Bibliographique

Thomas Beck, Werner Fett, Keyur M. Mehta, GuntervonMinckwitz,

SibylleLoibl. Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy Plus Trastuzumab Predicts Favorable Survival in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Overexpressing Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 29, no. 25 (September 2011) 3351-3357.

63. Vanhecke E. 2008. Expression et effet biologique des neurotrophines dans le cancer du sein. Thèse de doctorat. Biologie-Santé. Université des science et technologies de Lille, 183p.

64. Vasseur F, Baranzelli MC, Fournier C, Bonneterre J. Ki67 chez les patientes jeunes présentant un cancer du sein. *Obstétrique & Fertilité* 2013 ; 41:16-19

65. 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. *Ann Epidemiol* 2002; 12 : 435–44.

66. Yang L, Jacobsen KH. A systematic review of the association between breastfeeding and breast cancer. *J Womens Health (Larchmt)* 2008 ; 17:1635-45

67. Yeo W, Lee HM, Chan A, Chan EY, Chan MC, Chan KW. Risk factors and natural history of breast cancer in younger Chinese women. *World J Clin Oncol* 2014 ; 5:1097-1106.

ANNEXES

Annexe I:

Classification TNM du cancer du sein, 7^{ème} édition (2010)

Tumeur Primaire T

Tx: la tumeur primitive ne peut pas être évaluée

T0 : la tumeur primitive n'est pas palpable

T1 : tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension

T1mic : micro-invasion ≤ 1 mm dans sa plus grande dimension

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

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

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

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

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

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

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

T4b : oedème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein,

T4c : T4a + T4b

T4d : cancer inflammatoire

Ganglions lymphatiques régionaux pN

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

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

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

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 $> 2 \text{ mm}$

ANNEXES

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 II :

Grade histopronostique de Scarff Bloom Richardson (SBR)

<u>Différenciation tubulo-glandulaire</u>
Proportion de tubes ou glandes dans la tumeur (en % de surface tumorale)
• > 75% : tumeur bien différenciée : 1
• 10-75% : tumeur moyennement différenciée : 2
• < 10% : tumeur peu différenciée : 3
<u>Pléomorphisme nucléaire : degré d'atypie</u>
Apprécié sur la population tumorale prédominante
• Noyaux petits, réguliers, uniformes : 1
• Pléomorphisme modéré : 2
• Variation marquée de taille, de forme, avec nucléoles proéminents : 3
<u>Nombre de mitoses</u>
À compter au grossissement x 400 ;
• 1 sur quelques champs : 1

ANNEXES

• 2 sur la majorité des champs : 2
• > 3 sur la majorité des champs : 3
<u>Score total par addition des 3 paramètres</u>
• 3-4-5 : Grade I
• 6-7 : Grade II
• 8-9 : Grade III

Annexe III : Classification histologique de l'OMS 2012

Tumeurs épithéliales non infiltrantes :

- Carcinome canalaire in situ (ou intracanaulaire) CCIS
- néoplasie lobulaire
 - Carcinome lobulaire in-situ
 - Carcinome lobulaire in-situ pléomorphe
 - Hyperplasie lobulaire atypique

Tumeurs épithéliales infiltrantes :

- Carcinome infiltrant de type non spécifique (canales 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 cribriforme
- Carcinome mucineux
- Carcinome avec des aspects médullaire
 - Carcinome médullaire
 - Carcinome médullaire atypique

ANNEXES

- Carcinome infiltrant NST avec aspects médullaires
- Carcinome apocrine
- Carcinome à cellules en bague à chaton.
- Carcinome micro-papillaire infiltrant
- Carcinome métaplasique de type non spécifique
 - Carcinome adénoquameux 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

Annexe IV :

Fiche technique

1- **Nom et prénom :**

2- **Age :**

3- **Lieu de résidence :**

4- **Statut marital :** célibataire / mariée / divorcée / veuve

5- **Activité génitale :**

*Age à la puberté

* cycle : régulier / irrégulier

6- **grossesse et contraception :**

*âge de la première grossesse

*Nombre total d'enfants

*âge à la première grossesse menée à terme

*durée globale d'allaitement

ANNEXES

*nombre de grossesses traitées

*nom de contraception / durée

7-ATCD de pathologie mammaire bénigne : oui / non

Le type :

8-ATCD de mammographie : / non

L'âge

9-ATCD familiaux de cancer : / non

10-Arbre généalogique :

***ATCD de cancer**

M	Type	Age	P	Type	Age	Degré de P

ANNEXES

11- Ex clinique : Poids / Taille / BMI

12-circonstance de découverte : patiente / médecin / mammographie / autre

13- signes d'appel :

*Mastodynie
*Un nodule
*Ecoulement mammaire
*Signes inflammatoires
*Ulcération
*Fixation de la tumeur
*Adénopathie
*Modification de la peau
*Rétraction de mamelon
*Nodule de pénétration
*Délai de consultation Jours mois

*Sein Droit / Sein Gauche / Bilatérale

14- La localisation du nodule :

15-Classification clinique : N M / stade

16-Classification histologique: T N M / stade

17-Traitement chirurgical :

* T+C M+C
* pas de chirurgie

18-résultat d'étude anatomopathologique :

*Type histologique
*Taille de la tumeur
*Nombre de ganglions infiltrés /Nombre de ganglions prélevés
*Base de réaction
*Grade SPR
*Embol Vasculaire Présent / Absent
*Composante Intracannalaire Oui / Non
Miffocal
Bifocal
Plurifocal

19-résultat de l'étude immunohistochimique :

*RE
*RP

ANNEXES

*HER 2

*KI 67

20-Classification moléculaire :

Annexe V :

Matériels et appareillage :

- *Lames silanisées
- *Lamelles
- *Appareil d'inclusion en paraffine (Leica Microsystems)
- *Appareil de circulation automatique (Leica TP1020)
- *Bacs et panier en verre
- *Bain marie
- *Cassettes en plastique
- *Chambre humide
- *Etuve thermostatée
- *Station de déshydratation
- *Micropipettes réglables
- *Microscope photonique Zeiss
- *Microtome(Leica)
- *Minuteur
- *Portes lames
- *Réfrigérateur
- *Stylo délimitant :DAKOpen
- *Graveur (diamantin)

ANNEXES



Microtome Leica



Bain marie



Etuve thermostatée



Microscope photonique Zeiss



Appareil de circulation



Automate de coloration automatique



Bench Mark ULTRA Automated IHC/ISH slide staining system

ANNEXES

Annexe VI:

Patiente	Age	Age à la puberté	Cycle	Statut marital	Age à la 1er grossesse	Nombre total denfant	Durée globale d'allaitement	Contraception	ATCD
1	39	11	régulier	mariée	29	2	18 mois /enfants	négatif	sœur décédée 37 ans / kc du sein
2	38	15	régulier	mariée	25	3	18 mois /enfants	négatif	pas d ATCD
3	40	15	régulier	mariée	18	5	10 mois au moyen /enfants	négatif	père kc de prostat +cousine kc d'estomac
4	40	13	régulier	mariée	32	2	2 ans / enfants	positif / 1 an	la sœur
5	31	12	régulier	mariée	30	0	/	négatif	pas d ATCD
6	34	13	régulier	célibataire	/	/	/	négatif	pas d ATCD
7	34	12	régulier	mariée	20	1	18 mois	positif /5 ans	grand mère M/ kc de l'ovaire
8	36	15	irrégulier	mariée	28	4	moyenne de 3mois / enfants	positif / 1 an	tante M kc du sein
9	36	13	régulier	mariée	22	3	18 mois + 24 mois	positif / 3ans	mère kc de l'ovaire
10	37	17	régulier	célibataire	/	/	/	négatif	pas d ATCD
11	35	12	régulier	célibataire	/	/	/	négatif	pas d ATCD
12	38	16	régulier	mariée	24	3	24 mois / enfants	positif / 4 ans	pas d ATCD
13	32	10	régulier	célibataire	/	/	/	négatif	tante P /kc de la thyroïde
14	38	15	régulier	mariée	31	2	moyen de 6 mois / enfants	négatif	pas d ATCD
15	40	14	irrégulier	mariée	30	3	24 mois / enfants	négatif	pas d ATCD
16	37	14	régulier	mariée	32	2	6 mois / enfants	positif/02 ans	sœur kc de lendometre
17	35	13	régulier	mariée	22	0	/	négatif	pas d ATCD
18	34	12	régulier	mariée	31	1	3 mois	positif 25 mois	tante M kc du sein

ANNEXES

19	37	12	régulier	mariée	20	2	24 mois/ enfants	positif /05 ans	grand mère M/kc de la thyroïde
20	32	11	régulier	célibatair e	/	/	/	négatif	pèrekc de l'estomac
21	33	14	régulier	mariée	31	1	24 mois	négatif	tante P kc du sein
22	38	15	régulier	célibatair e	/	/	/	négatif	cousine M Kc du sein
23	28	12	irréguli er	mariée	19	3	moyenne de 18 mois/ enfants	positif/1 an	pas d ATCD
24	31	14	régulier	mariée	23	2	14 mois / 9mois	posif / 5 mois	pas d ATCD
25	38	16	régulier	célibatair e	/	/	/	négatif	grand m M(melanome) +tante P kc de colon
26	33	10	régulier	mariée	28	1	24mois	positif / 3 ans	pas d ATCD
27	39	13	régulier	mariée	35	2	08mois/ 2 ans	positif/1 ans	pas d ATCD
28	39	13	régulier	célibatair e	/	/	/	négatif	pas d ATCD
29	38	15	régulier	mariée	33	2	négatif	positif/1 ans	pas d ATCD
30	31	13	régulier	mariée	25	2	4 mois /enfant	positif/13 mois	tante M KC DE LESTOMA C
31	34	14	régulier	mariée	29	1	18mois	négatif	tante M melanome
32	37	12	irréguli er	célibatair e	/	/	/	négatif	mèrekc de colon
33	38	13	régulier	mariée	29	1	négatif	positif	sœurkc de sein
34	33	13	régulier	mariée	21	3	6mois / enfants	négatif	pas d ATCD
35	35	12	régulier	mariée	20	1	2 mois	positif / 5 ans	frerekc de colon
36	40	16	régulier	mariée	19	1	24 mois	positif/2 ans	pas d ATCD
37	38	13	irréguli er	mariée	22	4	18 mois /enfants	positif / 4ans	sœurkc de lovaire/ père melanome /cousin
38	39	13	régulier	mariée	26	3	10mois/18 mois	positif / 4ans	pas d ATCD
39	40	10	régulier	mariée	33	1	24 mois	négatif	pas d ATCD
40	33	14	régulier	mariée	20	2	3mois / enfants	positif /4 ans	pas d ATCD

ANNEXES

Patiente	Localisation	Localisation de nodule	Stade	Grade SBR	Etude immunohistochimique				Taille de la tumeur
					RE	RP	HER 2	KI 67	
1	bilatéral	QSE/droit, QMI/gauche	T2N0M1	II	(+) score 7	(+) score 5	(+) score 3	15%	
2	sein G	QMI	T3N0M0	II	(-) score 0	(-) score 0	(-)	>20%	
3	sein G	QSE	T4bN1M0	II	10%	20%	score 3 +	30%	
4	sein G	QSI	T2N1M0	II	score 08	score 05	(+) score 3	25%	
5	sein D	QIE	T1N0M0	II	score 4(15%)	score 3 (10%)	(-)	15%	
6	sein G	QII	T1N1M0	II	score 8	score 7	(-)	60%	
7	sein D	QSI	T2N2M0	II	(-)	(-)	score2	non disponible	
8	sein D	QSE	T1N1M0	II	score 8	score 0	score 0	10%	
9	sein D	QII	T4N2M0	II	score 8 /90%	score 8	score 3 +	70%	
10	sein D	QSE	T3N1M0	III	(+) score 05	(+) score 03	(+)score 3	non disponible	
11	sein G	QSE	T4bN1M0	II	score 6 /80%	(-)	score 3 (+)	20%	
12	sein D	QME	T4b N1M0	II	(-)	(-)	score 3	superieur à 30%	
13	sein D	QSE	T3N2M0	III	score 08 (+)	score 8 (+)	(+) score 3	50%	
14	sein D	QSE	T3N1M0	III	(-) score 0	(-) score 0	(-)	80%	
15	sein G	QME	T3N2M1	II	score 8	score 6	(-)	30%	
16	sein G	QII	T2N2M0	II	score 7	score 6	score 1	20%	
17	bilatéral	QMI /QIE	T4bN2M0	II	score 7	score 4	0	superieur à 40%	
18	sein D	QMS	T3N0M0	II	score 4 (5%)	score 5 (5%)	0	70%	
19	sein G	QIE	T3N1M0	III	score 8	score 7	score 1 (+)	75%	
20	sein G	QSE	T2N1M0	II	score 8	score 6	0	14%	
21	sein G	QMI	T3N1M1	II	score 0	score 0	score 3	50x	
22	sein D	QSE	T1N0Mx	II	(-)	(-)	score 3	40%	
23	sein G	QIE	T4bN2Mx	II	(+) score 8	(+) score 7	score 1 (+)	70%	
24	sein D	QSE	T2N0M0	II	score 4 <3% (-)	score 3 < 1% (-)	score (+)	non disponible	

ANNEXES

25	sein D	QMS	T3N1M0	II	score 8 (+)	score 5 (+)	score 3	30%	
26	sein D	QSE	T2N0Mx	II	(-)	(-)	(-)	20%	
27	sein D	QSE	T2N0M0	II	score 6	score 8	score 3	20%	
28	sein D	QIE	T3N2Mx	III	score 0 (-)	score 0 (-)	score 1 (-)	40%	
29	sein G	QSE	T2N1Mx	III	score 0 (-)	score 0 (-)	score 0 (-)	35%	
30	sein G	QSE	T2N0M0	II	score 8 (70x)	score 8(70x)	score 3	16x	
31	sein G	QMI	T3N0Mx	II	(+)	(+)	score 2	40%	
32	sein D	QSE	T4bN3M1	III	score 8	score 8	score 0	12%	
33	sein d	QMI+QSE	T3N1M0	II	score 5	score 5	non disponible	non disponible	
34	seinG	QII	T3N0M0	II	score 8	score 8	score 3	20%	
35	sein D	QSE	T4bN1M1	II	score 8	score 8	score 1	40%	
36	sein G	QSE	T4bN1M0	II	score 6 (+) 70%	score 8 (+) 80%	score 3	15%	
37	sein D	QMI	T2N0M0	III	-	-	-	60%	
38	sein G	QMS	T4b N1M0	III	score 8+	score 8 +	score 0	80%	
39	sein D	QSE	T3N0M0	II	-	-	score 3	20%	
40	sein G	QII	T2 N0M0	II	score 7	score 6	score 0	30%	

Matériel et méthodes

Analyser les différentes caractéristiques épidémiologiques, cliniques, et pronostiques du cancer du sein chez les femmes jeunes âgées entre [30-40ans] à travers une étude rétrospective.

Notre étude a été réalisé au sein du service d'oncologie-radiothérapie du Centre Anti Cancéreux Frantz Fanone à Blida.. Durant une période de 3 mois qui a eu lieu du mois de Mars au mois de Mai 2018.

II -1-Matériel :

1-1 Les patientes :

Il s'agit d'une étude rétrospective de 40 patientes sélectionnées après une étude des comptes rendus anatomopathologiques. Les patientes sont atteintes d'un cancer du sein qu'ont l'âge entre [30-40ans] , diagnostiqués entre 2017 et 2018..(voir annexe IV)

II-2 Méthodes d'analyse

II-2-1 Méthodes d'anatomie-pathologie :

De manière générale, l'analyse anatomo-pathologique d'une mastectomie est scindée en trois grands axes :

- L'étude macroscopique ;
- L'étude histologique ;
- L'étude immunohistochimique suivie de l'étude microscopique qui permet de visualiser et d'interpréter les résultats.

II.2.1.1 Etude macroscopique :

L'examen macroscopique détaillé est une partie essentielle de l'étude d'une pièce opératoire à l'état frais, avant de la conserver dans du formol. La pièce est examinée, mesurée, pesée, palpée puis disséquée.

Il est basé sur l'examen à l'œil nu ou parfois à l'aide d'une loupe.

Suite à la coupe, le médecin extrait de petits fragments qu'il dépose dans des cassettes qui seront étiquetées en écrivant le numéro du patient et du bloc, puis plongées dans du formol à 10%.

Matériel et méthodes

II.2.1.2 .Etude histologique : technique de coloration HE (Hématoxyline, Éosine)

➤ Principe

- La coloration HE est la technique la plus couramment utilisée en histologie animale et en anatomie pathologique de routine, permettant l'identification des caractères histologiques des tissus en associant une coloration nucléaire par l'hématoxyline de Harris à une coloration cytoplasmique par l'éosine. Le colorant basique, l'hématoxyline, colore les structures acides en bleu violacé. Les noyaux ont une forte affinité pour ce colorant en raison de leur richesse respective en ADN et en ARN. En revanche, l'éosine est un colorant acide qui colore les structures basiques en rouge ou en rose (*Felix et al., 2004*).

(Voir annexe V).

Selon le Protocole attribuer au niveau de laboratoire anatomopathologique les étapes de l'études histologiques sont :

1) La fixation

Les prélèvements sont trempés dans du formol à 10%,

2) Circulation

Elle dure 12heures et comprend trois étapes :

a) Déshydratation

Se fait par passages successifs du tissu dans des solutions d'alcool à concentrations croissantes.

b) Eclaircissement

Cette étape est réalisée par immersion du tissu dans 3 bains de xylène

c) Imprégnation

Elle se fait par immersion du tissu dans deux bacs de paraffine fondue .

3) Inclusion et enrobage

L'objectif de l'inclusion en paraffine est de fournir un support au tissu pendant et après la coupe au microtome. Nous avons préparé des blocs de paraffine pour nos échantillons.

4) Réalisation des coupes

De 3 µm d'épaisseur grâce à un microtome.

5) Étalement sur lames

Après obtention de rubans, les coupes sont ramollies à la surface d'un Bain Marie réglé à 40°C, puis recueillir sur des lames préalablement numérotées.

Matériel et méthodes

6) Déparaffinage

Il se fait par incubation de ces lames sèches dans l'étuve pendant une nuit à 40 ° C pour faire fondre la paraffine.

7) Coloration de routine

La coloration usuelle de routine dans tous les laboratoires d'Anatomie Pathologique est la coloration de l'hématoxyline (noyau), de l'éosine (cytoplasme).

8) Montage des lames

Le montage se fait classiquement entre lame et lamelle en utilisant le media classique Eukitt et enfin les lames sont observées au microscope optique à différents grossissements (Gr×40, Gr ×100, Gr×400).

Résultats de la coloration : Noyau (bleu foncé) et cytoplasme et tissu conjonctif (nuances de roses).

II.2.1.3 .Etude Immunohistochimique (IHC)

A. Principe

L'immunohistochimie (Immunologie / Histochemie) consiste à mettre en évidence une protéine d'intérêt dans un échantillon tissulaire ou cellulaire grâce à un anticorps spécifique. Les techniques immunohistochimiques jouent aujourd'hui un rôle irremplaçable en pathologie tumorale aussi bien pour poser le diagnostic que pour évaluer le pronostic, voire guider la stratégie thérapeutique. Le principe de cette technique consiste en une réaction immunologique suivie d'une révélation enzymatique (**Simony, 2007**).

Selon le Protocole attribué au niveau de laboratoire anatomopathologique, les étapes de l'étude immunohistochimique se déroulent comme suit :

1. Incubation

Les lames ont été mises dans une étuve à 55°C pendant une nuit (12h)

2. L'immunohistochimie

Le complexe Ag-AC formé est rendu visible par une réaction colorimétrique enzymatique, et se déroule de la manière suivante :

Matériel et méthodes

1^{ère} étape (Déparaffinage)

- Déparaffinage des coupes tissulaires dans 4 bains de Xylène successifs de 5 minutes pour chacun éliminer la paraffine.
- Réhydratation des coupes dans 4 bains d'alcool successifs pendant 5 minutes pour chacun.
- Rinçage dans l'eau distillée pendant 5 minutes.

2^{ème} étape (Démasquage des sites antigéniques)

Son but est de remédier aux effets secondaires de la fixation formolée.

3^{ème} étape (Blocage des peroxydases endogènes tissulaires)

Cette étape a pour le but de blocage de l'activité des peroxydases endogènes. Elle est réalisée en utilisant 100µl de l'eau oxygénée (H₂O₂) pendant 10 minutes.

4^{ème} étape (Application de l'anticorps primaire)

Les lames préalablement traitées sont imprégnées dans 200 µl de la solution d'Ac primaire pré-dilué puis incubées de 20 à 40 min dans une chambre humide fermée à température ambiante, par la suite elles sont rincées dans 2 bains successifs de PBS durant 5 min chacun.

5^{ème} étape (Application de l'AC secondaire)

Application de la solution des anticorps secondaire anti-immunoglobuline couplés à la peroxydase, et incubation pendant 30 minutes puis rincé dans deux bains successifs de PBS durant 5 minutes chacun.

6^{ème} étape (Révélation)

- Préparation de la DAB+ : Ajouter 1 goutte de DAB + dans 1 ml de diluant.
- Par la suite, les lames sont rincées à l'eau distillée, puis passées au bain d'alcool pour avoir un montage facile et rapide.

7^{ème} étape (Contre coloration et montage)

- les lames sont imprégnées dans des bacs de coloration à l'hématoxyline de Mayer durant 2 minutes, puis rincées à l'eau courant
- Bleuissement des lames dans l'eau ammoniacquée, puis rincées à l'eau distillé.
- Trempage dans l'alcool.

Matériel et méthodes

- Montage entre lames et lamelles se fait avec le milieu de montage identique à celui de la technique histologique de routine.

- observation au microscope optique, la lecture des lames est effectuée au grossissement X 100 et X 400).

III. Méthodes Statistiques :

III.1. Recueil des données :

Les données ont été recueillies d'une façon rétrospective sur une durée de 3 mois (Mars 2018 à mai 2018), à partir des comptes rendus anatomopathologiques, des fiches pré-remplies et l'étude des dossiers cliniques. Une fiche d'exploitation a été remplie pour chaque patiente.

L'archivage des données a été réalisé dans un tableau Excel.

III.2 .Analyse statistique :

Analyse statistique L'analyse statistique a consisté en une partie descriptive de notre échantillon de patients (40 patientes) Concernant les paramètres étudiés.

Les comparaisons des moyennes de ces paramètres en fonction du sexe ont été établies grâce à des tests de Student.

Nous avons cependant opté pour l'analyse des variances lors d'écarts à la normalité ou d'hétérogénéité des variances. Nous avons de même mis en évidence, grâce à des graphes croisés de corrélation , les groupes remarquables concernant les individus en dehors des normes, pour diverses variables . L'analyse statistique a été établie sur MiniTab 18.

SOMMAIRE

Introduction	1
Chapitre I: Etudes bibliographiques	2
I. Le sein	2
II. Cancer du sein	3
II.1 Les facteurs de risque du cancer du sein	3
II.1.1. Facteurs hormonaux endogènes.....	3
II.1.1.1. Age précoce des premières règles.....	3
II.1.1.2. Ménopause tardive.....	4
II.1.2. Facteurs hormonaux exogènes.....	4
II.1.2.1. Contraceptifs oraux.....	4
II.1.2.2. Traitement hormonal substitutif.....	4
II.1.3. Facteurs liés à la reproduction.....	4
II.1.3.1. Multiparité et âge précoce à la première maternité.....	4
II.1.3.2. Allaitement naturel.....	5
II.1.4. Facteurs génétiques et environnementaux.....	5
II.1.4.1. Histoire familiale et mutation génétique	5
II.1.4.2. Radiations ionisantes	5
II.1.4.3. Maladies génétique du sein	5
II.1.4.4. Densité mammographique.....	6
II.1.5. Facteurs liés aux habitudes de vie et de nutrition.....	6
II.1.5.1. Obésité et prise poids.....	6
II.1.5.2. Activité physique	6
II.1.5.3. Cigarette.....	6

SOMMAIRE

II.1.5.4. Alcool.....	7
II.1.5.6. Autres déterminants nutritionnels.....	7
II.2 Les facteurs pronostiques du cancer du sein.....	7
II.2.1 Facteurs cliniques.....	7
II.2.2 Facteurs histologiques.....	7
II.2.3 Facteurs biologiques et moléculaire.....	8
II.3 Classification du cancer du sein	9
II.3.1 classification histologique du cancer du sein	9
II.3.2 classification moléculaire.....	10
III.1. Activation et voies de signalisations des récepteurs hormonaux.....	11
III.1.1. mécanisme d'action du récepteur HER2	11
III.1.2mécansime d'action du récepteur d'œstrogène.....	12
III.1.3.mécanisme d'action du récepteur de la progestérone	13
Chapitre II : Matériel et méthodes.....	14
II.1Matériel.....	14
III.2.Méthodes d'analyses.....	14
II.2.1 Méthodes d'anatomie-pathologie	14
II.2.1.1 Étude macroscopique.....	14
II.2.1.2 Étude histologique : technique de coloration HE.....	15
II.2.1.3 Etude Immunohistochimique (IHC).....	16
III. Méthodes statistiques	18
III.1. Recueil des données.....	18
III.2 .Analyse statistique	18

SOMMAIRE

Chapitre III : Résultats19

Chapitre IV : Discussion.....30

Conclusion34

Références Bibliographique

Annexes