



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne démocratique et populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique  
جامعة سعد دحلب البلدية 01  
Université SAAD DAHLAB de BLIDA



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie Département de Biotechnologies et Agro-Ecologie

**Mémoire**  
**En vue de l'obtention du Diplôme d'un Master**  
**Académique**  
**Option**  
***Biotechnologie et Pathologie Moléculaire***  
***Thème***

Immunolocalisation des récepteurs aux androgènes au  
niveau des pathologies mammaires

Présenté par :

- DJABALLAH INSSAF

-SEKKAK FATIMA ZOHRA

Devant le Jury :

GUESSAIBIA N.	MCA	<i>SNV, Blida1</i>	Présidente
SOUR S.	MCB	<i>SNV, Blida1</i>	Examinatrice
BOUKENAOUI- FERROUK N.	MCA	ISV, Blida1	Promotrice
AMIR Z.C.	Professeur	Service anatomo-pathologique, CHU Mustapha Bacha, Alger	Co-Promotrice

*Session 2022/ 2023*

## **REMERCIEMENTS**

A notre enseignante : Docteur Boukenaoui– FerroukN.

Nous tenons à vous adresser nos plus sincères remerciements pour votre précieuse contribution et votre soutien tout au long de notre mémoire de fin d'études. Votre expertise, votre encadrement et vos conseils avisés ont été indispensables pour mener à bien ce mémoire. Votre disponibilité et votre patience tout au long du processus de recherche ont été des facteurs déterminants dans la réalisation de ce travail. Nous vous êtes profondément reconnaissantes pour votre dévouement et votre engagement.

A notre Co-promotrice : Professeur Amir Z.C.

Nous souhaitons exprimer notre gratitude envers Pr ZC Amir, la chef de service d'anatomie pathologique du CHU Mustapha Bacha pour son temps précieux. Vos commentaires constructifs, vos suggestions et vos encouragements ont grandement contribué à l'amélioration de notre mémoire. Nous sommes reconnaissantes d'avoir bénéficié de vos connaissances approfondies dans le domaine, de votre esprit de recherche et de votre volonté constante de nous pousser à donner le meilleur de nous-mêmes.

Nos remerciements s'adressent également à tout le personnel du service d'anatomie pathologique qui a accepté de participer à notre étude, en consacrant son temps et en partageant ses connaissances. Son contribution précieuse a enrichi notre travail et nous a permis d'obtenir des résultats significatifs.

Aux membres du jury,

A la présidente Docteur GUESSAIBIA N.

Nous tenons à exprimer notre plus profonde gratitude à vous pour avoir accepté de faire partie du jury lors de notre soutenance. Votre présence, votre expertise et votre investissement ont grandement contribué à faire de cette expérience un moment inoubliable et significatif de notre vie universitaire.

Examinatrice Docteur SOUR S.

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger ce travail. Nous devons un remerciement à tous les enseignants du département de biotechnologie de l'université de Saad Dahleb Blida1 pour leurs qualités scientifiques et pédagogiques.

## **Dédicace**

En tout premiers lieu je remercie le bon dieu, le tout puissant, de m'avoir donné la force pour survivre, le courage et la volonté pour terminer ce travail ainsi la patience pour dépasser toutes les difficultés.

## **Chers parents**

Aujourd'hui, je tiens à vous dédier ces quelques mots emplis d'amour et de gratitude. Votre présence et votre soutien inconditionnels ont façonné la personne que je suis devenue, et je suis éternellement reconnaissante de vous avoir comme parents.

## **Mère chérie**

Tu es la force tranquille qui a toujours su sécher mes larmes, m'encourager à poursuivre mes rêves et me rappeler que je suis capable de surmonter tous les obstacles. Ton amour inébranlable et tes conseils avisés ont été mes plus grandes inspirations. Tu as sacrifié tant de choses pour notre famille, et je suis éternellement reconnaissante d'avoir une mère aussi exceptionnelle que toi.

## **Père bien-aimé**

Celui sur lequel je me suis appuyé tout au long de ma vie. Ta sagesse et ton dévouement ont été un phare dans les moments sombres, me guidant toujours vers la lumière. Tu m'as montré l'importance du travail acharné, de l'intégrité et du respect, et je suis fière de porter les valeurs que tu m'as transmises.

Aujourd'hui, alors que je me remémore les souvenirs précieux que nous avons partagés, je voudrais vous exprimer ma profonde gratitude. Vous êtes mes modèles et mes plus grands alliés. Je ne saurais jamais suffisamment vous remercier pour tout ce que vous avez fait et continuez de faire pour moi.

Que ces mots d'amour et de reconnaissance perdurent dans les méandres de ma mémoire, témoignant de l'immense place que vous occupez dans mon cœur. Je vous aime et je suis fière d'être votre enfant.

## **À la mémoire de ma chère Mami**

Aujourd'hui, je prends la plume pour t'offrir une dédicace empreinte de gratitude, d'amour et de souvenirs qui resteront à jamais gravés dans mon cœur. Ta présence bienveillante a illuminé ma vie et ta perte a créé un vide immense dans mon existence. Ce mémoire est mon humble témoignage de l'impact profond que tu as eu sur moi, Tu étais bien plus qu'une grand-mère pour moi. Tu étais une source inépuisable de sagesse Reposez en paix, chère grand-mère. Vous vivrez à jamais dans mon cœur.

## **À mon cher Papi**

En ce jour où je clôture ma dernière année d'études, je tiens à t'exprimer ma reconnaissance infinie. Ta présence bienveillante et ton soutien constant ont été des piliers essentiels tout au long de mon parcours académique. C'est avec une immense fierté que je dédie mon travail de fin d'études à toi, un homme exceptionnel qui a marqué ma vie de manière indélébile.

Depuis mon enfance, tu m'as transmis les valeurs de persévérance, d'humilité et de savoir. Alors, grand-père, accepte cette dédicace comme une expression sincère de ma gratitude et de mon amour éternel. Je t'aime du plus profond de mon être.

## **À ma merveilleuse sœur et binôme**

À toi, ma sœur et binôme, je souhaite tout le bonheur du monde dans tes futurs projets. Que ta route soit pavée de réussites et de réalisations extraordinaires. Je suis convaincue que tu atteindras tous tes objectifs et que tu laisseras une empreinte indélébile partout où tu iras.

Au moment de conclure mon mémoire, je tiens à vous adresser une dédicace spéciale à ma prof **LEDJEHAD** de collègue. Votre influence positive restera gravée pour toute ma vie et je suis honorée d'avoir eu l'opportunité de vous avoir comme professeur.

Et à la fin je tiens à remercier toute ma famille, et mes proches ainsi tous mes profs de mon parcours d'études qui ont été toujours près de moi.

**DJABALLAH INSSAF**

## Dédicace

Je tiens tout d'abord à exprimer ma profonde gratitude envers le bon Dieu pour sa guidance, sa force et sa bénédiction tout au long de la réalisation de ce mémoire. Ses voies mystérieuses ont éclairé mon chemin et m'ont inspiré à persévérer face aux défis. Je lui suis reconnaissante pour toutes les bénédictions qu'Il a répandues sur moi.

### A ma maman, **Nasri Nassima**

En ce jour où je conclus ce mémoire, je tiens à te dédier ces quelques mots remplis d'amour et de gratitude. Tout au long de ma vie, tu as été ma source inépuisable de soutien, d'encouragement et d'inspiration. Tu as été la lumière qui a éclairé mon chemin, me guidant vers la réussite et m'encourageant à persévérer malgré les défis.

Tu as été là à chaque étape de mon parcours académique, avec ta présence réconfortante et tes mots d'encouragement. Sans ton amour inconditionnel, je n'aurais jamais eu la force de surmonter les obstacles qui se sont dressés sur mon chemin.

Ce mémoire est le fruit de nombreuses heures de travail, de recherches et de réflexion. Il représente non seulement mes efforts, mais aussi la confiance que tu as toujours placée en moi. Chaque fois que je doutais de moi-même, tu étais là pour me rappeler que je pouvais accomplir de grandes choses. Ta foi en moi m'a donné la force de poursuivre mes rêves et de repousser mes limites.

Je suis profondément reconnaissante pour tous les sacrifices que tu as consentis pour moi, pour ton affection infinie et pour les valeurs précieuses que tu m'as transmises. Cette dédicace est une modeste façon de t'exprimer ma gratitude éternelle.

### A mon papa **Sekkak Abdelnabi**

Je tenais à rendre hommage à un homme extraordinaire qui a influencé ma vie de manière profonde et durable, bien qu'il m'ait quitté bien trop tôt. Mon père, une source d'inspiration inépuisable, a laissé une empreinte indélébile sur ma personnalité, mes aspirations et mes valeurs. À travers cet hommage, je souhaite partager avec vous quelques souvenirs et réflexions sur cet être cher qui a façonné mon parcours et continue d'illuminer ma route.

A mon père qui m'a été offert par le destin, **Kader Zaibet**

Que cette dédicace témoigne de mon amour profond, de ma gratitude infinie et de ma reconnaissance éternelle envers toi. Tu es mon héros, mon guide précieux et mon meilleur supporter. Je tiens à te remercier du fond du cœur pour ta patience et tes encouragements durant les moments de doute et de fatigue. Ta présence bienveillante a été un pilier sur lequel je me suis appuyé, me donnant la confiance nécessaire pour poursuivre mes objectifs.

Ta présence dans ma vie est une bénédiction dont je suis très reconnaissante. Merci pour tout ce que m'a fait et continue de faire pour moi.

A mes chères personnes

J'adresse également mes remerciements les plus sincères à ma famille, mes amis et mes proches, en particulier, ma mielleuse amie, ma sœur d'âme et mon binôme **Insaf**, ton soutien moral et ta présence réconfortante ont été inestimables. Tu es une amie extraordinaire, et je suis incroyablement reconnaissante de t'avoir à mes côtés.

Que cette dédicace soit le témoignage de notre amitié sincère et indéfectible, et que nous continuions à nous soutenir mutuellement dans tous nos projets futurs.

**SEKKAK**

**FATIMA ZOHRA**

## Résumé

Les pathologies mammaires font références à toutes affections ou maladies qui touchent le sein, telles que le carcinome mammaire ou communément appelé le cancer du sein (CS). Le cancer du sein représente un problème de santé majeur dans le monde entier. L'identification de marqueurs diagnostiques et pronostiques précis est essentielle pour améliorer la prise en charge des patientes atteintes de ces affections. Dans ce contexte, l'immunolocalisation des récepteurs aux androgènes (RA) émerge comme une nouvelle piste de recherche prometteuse. L'objectif de notre travail est de mettre en évidence l'immunolocalisation des ces récepteurs dans des échantillons de tissus mammaires prélevés chez les patientes atteintes de cancer du sein. Dans notre étude, nous avons fait une analyse des dossiers sur les pathologies mammaires affectés au laboratoire d'anatomie-pathologique au CHU Mustapha Bacha en 2022 et une immunolocalisation des RA de quatre prélèvements des patientes ayant des carcinomes mammaires de grade II avec différents statuts moléculaires. Les résultats obtenus montrent que les carcinomes mammaires représentent 55,1% des pathologies mammaires avec un âge moyen de  $50,9 \pm 12,8$  ans (26 à 82 ans). L'examen histologique montre que le sous type luminal A occupe la première place avec 40,4%, le luminal B la deuxième place (16,4%), le triple négatif et HER2 positif présentent un pourcentage très faible (3,8%). L'examen immunohistochimique montre une localisation cytoplasmique des RA au niveau du sous type triple négatif et HER2 positif avec une intensité de marque faible pour triple négatif et modéré pour le HER2 positif et aucun marquage n'a été observé dans les sous types luminal A et B. En conclusion, l'étude des RA dans le cancer mammaire ouvre de nouvelles perspectives de recherche et de traitement et leurs implications dans le développement et la progression des pathologies mammaires.

**Mot clés :** Carcinome mammaire ; Récepteurs aux androgènes ; sous type de cancer du sein ; immunohistochimie

## Abstract

Breast pathologies refer to any conditions or diseases that affect the breast, such as breast carcinoma or commonly called breast cancer (BC). Breast cancer is a major health problem worldwide. The identification of precise diagnostic and prognostic markers is essential to improve the management of patients with these conditions. In this context, the immunolocalization of androgen receptors (AR) emerges as a promising new avenue of research. The objective of our work is to highlight the immunolocalization of these receptors in breast tissue samples taken from patients with breast cancer. In our study, we analyzed files on breast pathologies assigned to the anatomy-pathology laboratory at the CHU Mustapha Bacha in 2022 and an immunolocalization of AR from four samples from patients with grade II breast carcinomas with different molecular statuses. The results obtained show that breast carcinomas represent 55.1% of breast pathologies with an average age of  $50.9 \pm 12.8$  years (26 to 82 years). The histological examination shows that the luminal A subtype occupies the first place with 40.4%, the luminal B the second place (16.4%), the triple negative and HER2 positive present a very low percentage (3.8%). Immunohistochemical examination shows cytoplasmic localization of ARs in the triple-negative and HER2-positive subtypes with low label intensity for triple-negative and moderate for HER2-positive and no labeling was observed in the luminal A and B subtypes. In conclusion, the study of ARs in breast cancer opens up new perspectives for research and treatment and their implications in the development and progression of breast pathologies.

**Keywords:** Breast carcinoma; Androgen receptors; subtype of breast cancer; immunohistochemistry

## ملخص

تشير أمراض الثدي إلى أي حالات أو أمراض تؤثر على الثدي ، مثل سرطان الثدي أو سرطان الثدي (CS). يعتبر سرطان الثدي مشكلة صحية كبيرة في جميع أنحاء العالم. يعد تحديد العلامات التشخيصية والتشخيصية الدقيقة أمرًا ضروريًا لتحسين إدارة المرضى الذين يعانون من هذه الحالات. في هذا السياق ، يظهر تحديد المواقع المناعية لمستقبلات الأندروجين (AR) كطريقة جديدة واعدة للبحث. الهدف من عملنا هو تسليط الضوء على تحديد المواقع المناعية لهذه المستقبلات في عينات أنسجة الثدي المأخوذة من مرضى سرطان الثدي. في دراستنا ، قمنا بتحليل الملفات الخاصة بأمراض الثدي المخصصة لمختبر علم التشريح في مستشفى CHU مصطفى باشا في عام 2022 والتحليل المناعي لـ AR لأربع عينات من مرضى سرطان الثدي من الدرجة الثانية مع حالات جزيئية مختلفة. أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها أن سرطان الثدي يمثل 55.1% من أمراض الثدي بمتوسط عمر  $50.9 \pm$  سنة (26 إلى 82 سنة). أظهر الفحص النسيجي أن الصنف اللعي A يحتل المركز الأول بنسبة 40.4% ، والمرتبة للمعية B في المرتبة الثانية (16.4%) ، والمرتبة الثلاثية السلبية والإيجابية HER2 يمثلان نسبة منخفضة جدًا (3.8%). يُظهر الفحص الكيميائي الهيستوكيميائي المناعي توطن السيتوبلازم لـ ARs في الأنواع الفرعية السلبية الثلاثية والإيجابية HER2 مع كثافة تسمية منخفضة للثلاثية السلبية والمعتدلة للإيجابية HER2 ولم يلاحظ أي علامات في الأنواع الفرعية للمعية A و B. وفي الختام ، تفتح دراسة ARs في سرطان الثدي آفاقًا جديدة للبحث والعلاج وآثارها على تطور الثدي وتطوره. الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي. مستقبلات الأندروجين نوع فرعي من سرطان الثدي. المناعية

## Table des matières

Introduction .....	2
Chapitre I : Données bibliographiques .....	3
Partie I : Pathologies mammaires .....	3
1. Anatomie et histologie du sein .....	3
2. Développement des glandes mammaires .....	5
3. Pathologies mammaires.....	6
Partie II : Cancer du sein .....	7
1. Épidémiologie .....	7
2. Définition et symptômes .....	8
3. Facteurs de risque .....	8
4. Types et stades .....	9
4.1. Types et sous types .....	9
4.2. Stades .....	12
5. Pathogènes.....	12
6. Diagnostic et traitement .....	13
7. Stratégies de prévention .....	14
Partie III : Récepteurs aux androgènes.....	14
1. Introduction .....	14
2. Structures .....	15
3. Mode d'action du récepteur aux androgènes dans les glandes mammaires .....	16
4. Valeur pronostique du récepteur aux androgènes dans le cancer du sein .....	18
5. Potentiel thérapeutique du récepteur aux androgènes dans le cancer .....	19
Chapitre II : Matériel et méthodes.....	22
1. Etapes de la technique d'histologie .....	22
1.1. Fixation .....	22
1.2. Inclusion.....	23

1.3. Confection des blocs .....	23
1.4 Coupe au microtome .....	24
1.5. Etalement des coupes .....	25
2. Technique d'immunohistochimie .....	25
2.1. Principe de la technique .....	25
2.2. Etapes de la technique d'immunohistochimie .....	26
Chapitre III : Résultats .....	34
1. Pathologies mammaires de l'année 2022 .....	34
2. Différents types de cancers du sein .....	35
2.1. Différents sous types de cancers du sein.....	35
2.2. Immunolocalisation des récepteurs aux androgènes dans les sous-types des tumeurs mammaires .....	36
Chapitre VI : Discussion .....	44
Conclusion.....	49
Références bibliographiques .....	51

## Liste des Figures

<b>Figure 1 :</b> Coupe anatomique d'un sein .....	4
<b>Figure 2 :</b> Contrôle hormonal du développement mammaire .....	5
<b>Figure 3 :</b> schéma représentatif des facteurs de risque du cancer du sein.....	8
<b>Figure 4 :</b> Schéma représente l'évolution du carcinome canalaire <i>in situ</i> (CCIS) et du carcinome canalaire infiltrant (CCI) .....	9
<b>Figure 5 :</b> Schéma représente le carcinome lobulaire invasif (CLI) et le carcinome lobulaire <i>in situ</i> (CLIS).....	10
<b>Figure 6 :</b> Cancer inflammatoire du sein.....	11
<b>Figure 7 :</b> Structure caractéristique des récepteurs nucléaires .....	15
<b>Figure 8 :</b> Structure moléculaire du gène et de la protéine du RA .....	16
<b>Figure 9 :</b> Mécanisme d'action des androgènes dans le tissu mammaire.....	17
<b>Figure 10 :</b> Mécanismes de transcription génique médiée par RA dans différents sous-types de cancer du sein. ....	19
<b>Figure 11 :</b> Prélèvement de biopsie tumoral fixé dans le formol .....	22
<b>Figure 12 :</b> Automate de déshydratation & éclaircissement (Leica).....	23
<b>Figure 13 :</b> Inclusion à la paraffine.....	23
<b>Figure 14 :</b> Refroidissement des blocs sur la plaque.....	24
<b>Figure 15 :</b> Coupes au microtome .....	24
<b>Figure 16 :</b> (A) : Bain marie à 50°C ;(B) Rubans étalés sur les lames silanisées .....	25
<b>Figure 17 :</b> Principe général de la technique d'immunohistochimie.....	26
<b>Figure 18 :</b> Résine hydrophobe .....	27
<b>Figure 19 :</b> Méthode pour entourer les coupes de paraffine par la résine hydrophobe.....	27
<b>Figure 20 :</b> Chambre humide contenant les lames .....	27
<b>Figure 21 :</b> Sérum de cheval. (A) Solution mère ; (B) Sérum de cheval dilue dans le PBS ..	28
<b>Figure 22 :</b> (A) : Amplifiant ; (B) : Anti corps secondaire.....	29
<b>Figure 23 :</b> (A) DAB buffer ; (B) Chromogène .....	29
<b>Figure 24 :</b> Dépôt du DAB sur les échantillons mammaires.....	30
<b>Figure 25 :</b> (A) Marquage observé à l'œil nue des prélèvements mammaires ; (B) contrôles positifs .....	30
<b>Figure 26 :</b> (A) Hématoxyline ; (B) Lames dans l'hématoxyline .....	31
<b>Figure 27 :</b> Flacon à Eukitt.....	31
<b>Figure 28 :</b> Lames d'immunohistochimie prêtes pour l'observation microscopique.....	32

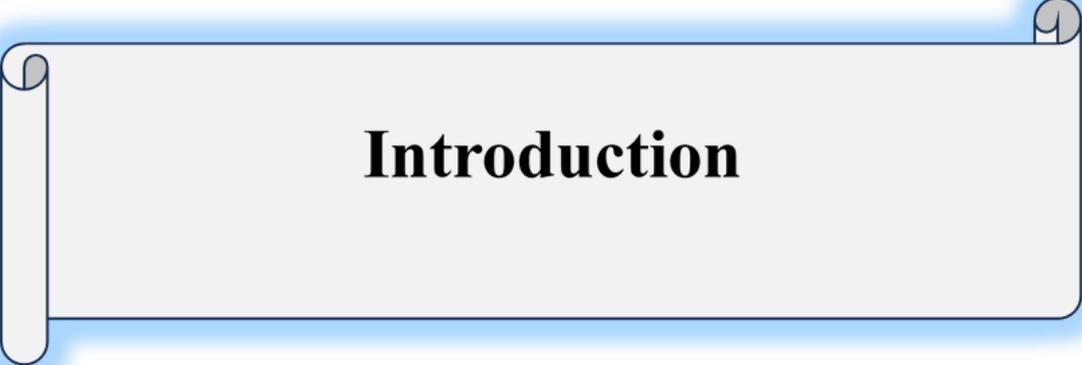
<b>Figure 29 :</b> Pourcentages des différentes pathologies mammaires dépistées au niveau du service d'anatomo-pathologique de CHU Mustapha Bacha en 2022 .....	34
<b>Figure 30 :</b> Pourcentage de chaque type de cancer du sein dépisté au niveau du service d'anatomo-pathologique de CHU Mustapha Bacha en 2022.....	35
<b>Figure 31 :</b> Pourcentage de chaque sous-type histologique du cancer du sein dépisté au niveau du service d'anatomo-pathologique de CHU Mustapha Bacha en 2022.....	36
<b>Figure 32 :</b> Observation microscopique du contrôle négatif de type triple négatif.....	36
<b>Figure 33 :</b> Observation microscopique du contrôle positif, épидидyme de cheval.....	37
<b>Figure 34 :</b> Observation histologique de la tumeur cancer du sein triple négatif.....	38
<b>Figure 35 :</b> Observation histologique de la tumeur HER2+.....	40
<b>Figure 36 :</b> Observation histologique de la tumeur luminal A.....	41
<b>Figure 37 :</b> Observation histologique de la tumeur luminal B .....	42

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b> : Sous types histologiques de cancer du sein .....	11
<b>Tableau 2</b> : Stades de cancer du sein (National Cancer Institute, 2019).....	12
<b>Tableau 3</b> : Expression des RA dans les différents sous-types des tumeurs mammaires .....	39
<b>Tableau 4</b> : Synthèse des résultats sur le pourcentage des RA au niveau de cancer du sein ..	46

## Liste des abréviations

- **A** : Androgène.
- **ADF** : Adénofibrome.
- ARE** : Eléments de réponse aux androgènes.
- CCI** : Carcinome canalaire infiltrant.
- **CC *in situ*** : Carcinome canalaire *in situ*.
- **CLI** : Carcinome lobulaire infiltrant.
- **CLIS** : Carcinome lobulaire *in situ*.
- **DHT** : Dihydrotestostérone.
- **E2** : Estrogène.
- **HER2** : Récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain.
- **HIER** : Heat Induced Epitope Retrieval.
- **IHC** : Immunohistochimie.
- **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé.
- **P** : Progestérone.
- **RA** : récepteur aux androgènes.
- **RH** : Récepteurs hormonaux.
- **RE** : Récepteurs estrogènes.
- **RP** : Récepteur progestérone.
- **CSTN** : Cancer du sein triple négatif.



# Introduction

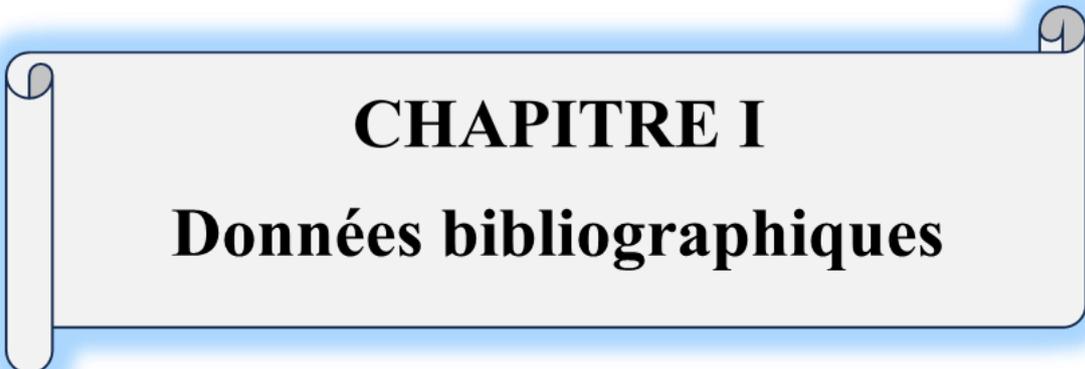
## Introduction

Le sein est un organe complexe et multifonctionnel composé de divers types de cellules qui peuvent subir des modifications morphologiques et fonctionnelles en réponse à divers facteurs environnementaux et hormonaux, ce qui le rend sujet à différentes pathologies mammaires (Feng *et al.*, 2018). Principalement parlant du carcinome mammaire, est l'une des principales causes de décès liés au cancer chez les femmes à travers le monde. La compréhension approfondie des mécanismes moléculaires impliqués dans la progression de cette maladie revêt une importance cruciale pour le développement de stratégies de diagnostic précoce et de traitements ciblés. Parmi les facteurs impliqués dans la croissance tumorale du CS, les récepteurs aux androgènes (RA) ont suscité un intérêt croissant ces dernières années (Kolyvas *et al.*, 2022).

Cette étude vise à contribuer à la connaissance actuelle sur l'implication des RA dans le CS, en mettant l'accent sur leur immunolocalisation. En comprenant mieux la distribution et le rôle de ces récepteurs dans les tumeurs mammaires, nous pourrions ouvrir la voie à de nouvelles approches thérapeutiques personnalisées et à de meilleurs résultats pour les patientes atteintes de CS.

Les RA sont des protéines intracellulaires présentes dans les cellules mammaires, qui jouent un rôle clé dans la régulation de la croissance et de la différenciation cellulaires. Bien que Classiquement associés au développement et à la progression des cancers de la prostate, des recherches récentes ont indiqué que les RA pourraient également être présents dans les carcinomes mammaires, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives dans la compréhension de la biologie de ces tumeurs (Kolyvas *et al.*, 2022).

L'immunolocalisation des RA permet d'identifier leurs présences et leurs distributions au sein des tissus tumoraux. Cette approche combine l'utilisation d'anticorps spécifiques dirigés contre ces récepteurs avec des techniques d'immunohistochimie pour visualiser leur localisation cellulaire. En cartographiant la distribution des RA dans les tissus tumoraux mammaires, il est possible d'obtenir des informations précieuses sur leur expression et leur potentiel rôle dans la progression du CS.



**CHAPITRE I**  
**Données bibliographiques**

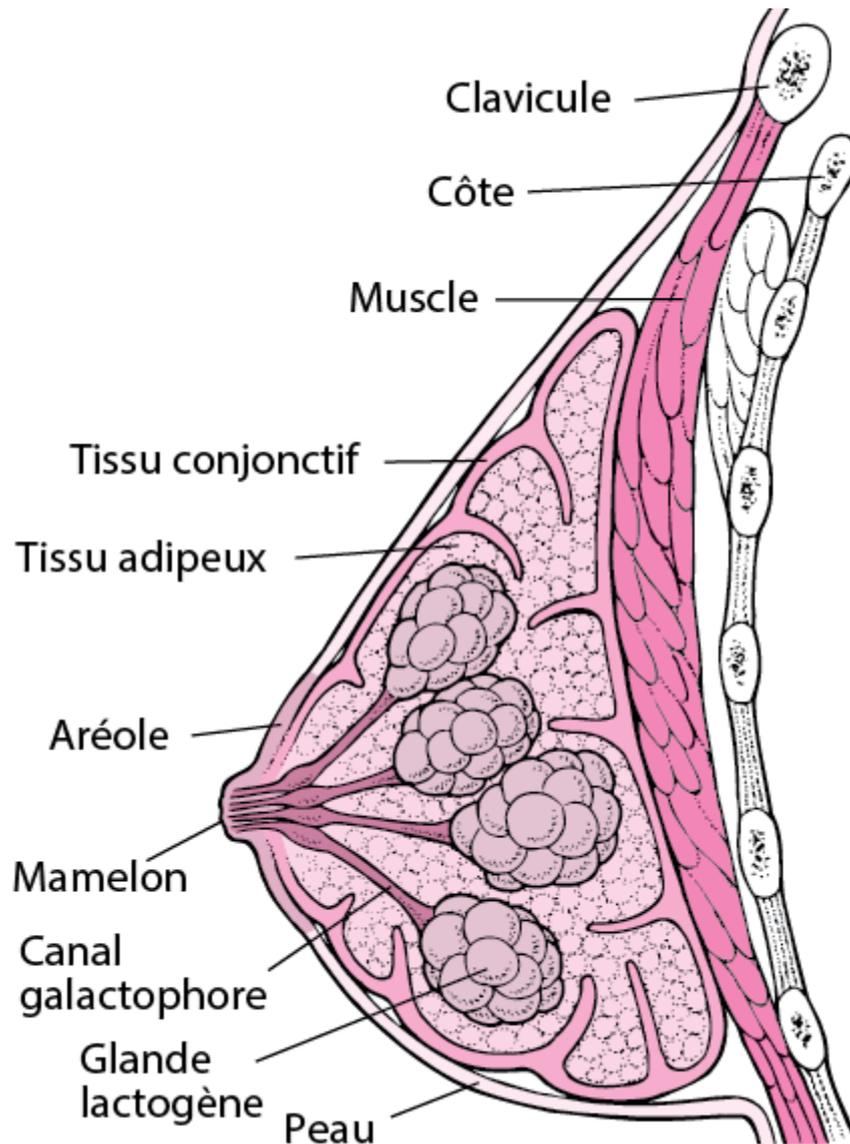
## Chapitre I : Données bibliographiques

### Partie I : Pathologies mammaires

#### 1. Anatomie et histologie du sein

Le sein est un organe glandulaire de la région thoracique chez mammifères femelles (Figure 1). Chez les femmes, ils sont composés de plusieurs parties, notamment la glande mammaire, canaux lactifères, les lobules, les vaisseaux sanguins et lymphatiques, ainsi que le tissu adipeux et le tissu conjonctif (Alex et *al.*, 2020).

Les glandes mammaires sont les structures principales du sein car elles sont responsables de la production et la sécrétion du lait maternel. Elles sont constituées de nombreuses unités fonctionnelles appelées lobules qui sont reliés à des canaux lactifères (Figure 1) (Alex et *al.*, 2020). Les lobules sont formés de cellules épithéliales qui produisent le lait et sont entourés de cellules myoépithéliales qui contractent pour faire sortir le lait des lobules dans les canaux lactifères. Les canaux lactifères sont des structures tubulaires qui transportent le lait des lobules jusqu'aux mamelons (Rivard et *al.*, 2021). Le mamelon est le point central et saillant du sein, où se trouve l'orifice du canal lactifère qui permet l'écoulement du lait. Il est entouré par l'aréole, qui est une zone pigmentée de couleur différente de celle de la peau environnante (Alex et *al.*, 2020).



**Figure 1** : Coupe anatomique d'un sein

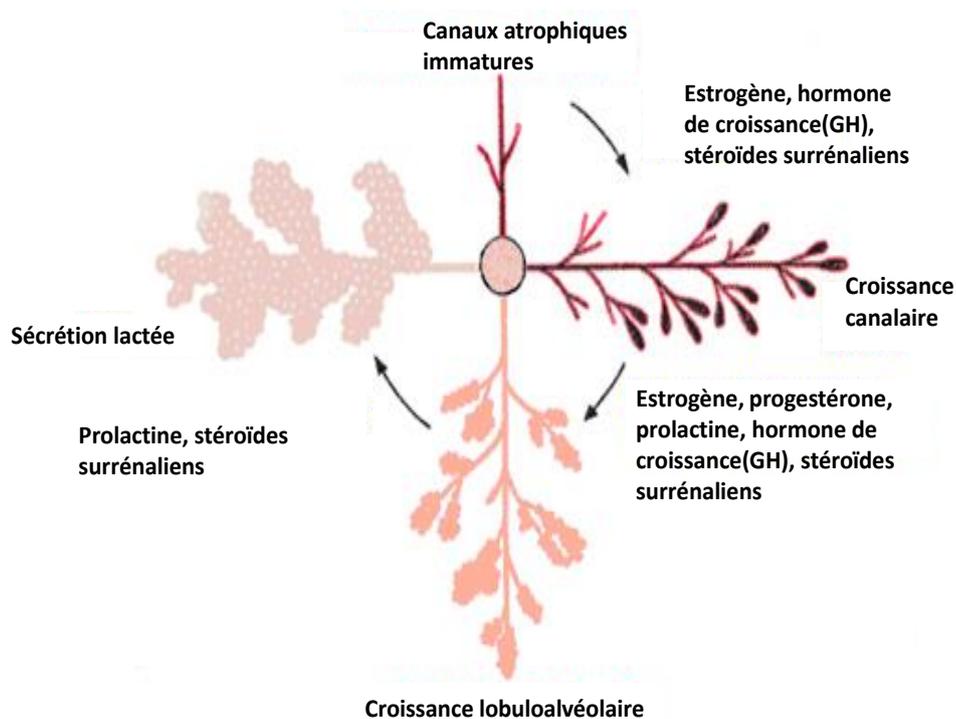
<https://www.msmanuals.com/fr/accueil/multimedia/figure/anatomie-du-sein>

Le tissu adipeux représente la majeure partie du sein et est responsable de sa forme et de son apparence. Le tissu adipeux est constitué de cellules adipeuses ou adipocytes qui stockent les graisses. Les cellules adipeuses sont entourées d'un réseau de tissu conjonctif qui soutient et relie les tissus du sein. Il peut varier en quantité d'une femme à l'autre et avec l'âge.

Le tissu conjonctif est constitué de fibre collagènes et élastiques ainsi que de cellules appelées fibroblastes qui produisent le tissu conjonctif. Ces derniers soutiennent les structures du sein et permet leurs mobilité (Gajdos et *al.*,2000).

## 2. Développement des glandes mammaires

Le développement des glandes mammaires chez les femmes commence dès la naissance et se poursuit tout au long de la vie sous l'influence des hormones sexuelles (Figure 2), avec des phases distinctes de développement de la puberté à la ménopause (De Stavola et al.,2004).



**Figure 2 :** Contrôle hormonal du développement mammaire

(<https://www.carabinsnicois.fr/phpbb/viewtopic.php?f=330&t=33835>)

- **A la naissance**

Les glandes mammaires sont présentes mais ne sont pas développées (Figure 6). Les seins des filles et des garçons sont similaires en taille et en apparence. Pendant les premiers mois de la vie, les hormones maternelles transmises par le lait maternel peuvent influencer légèrement la croissance du sein chez les nourrissons de sexe féminin (De Stavola et al.,2004).

- **A la puberté**

Le développement du sein est déclenché par les hormones sexuelles féminines, principalement l'estrogène (E2) soutenu par des facteurs de croissance produits par le tissu conjonctif de la glande elle-même, tels que facteur de croissance des hépatocytes (HGF), insulin-like growth factor 1(IGF-1), activine et épimorphine. Les glandes mammaires

augmentent en taille et en nombre de lobules et de canaux. Les aréoles se dilatent, deviennent plus foncées et développent des petites bosses appelées tubercules de Montgomery. Les seins prennent une forme arrondie et se projettent vers l'avant. La puberté peut commencer entre 8 et 13 ans, mais peut varier en fonction de plusieurs facteurs, tels que la génétique et la nutrition. Pendant la période de fertilité, les seins peuvent subir des variations liées aux cycles menstruels, comme une augmentation de la taille et de la sensibilité des seins. Cela est dû aux variations hormonales qui se produisent pendant le cycle menstruel (Narod, 2021).

- **A la ménopause**

Correspond à la fin de la période reproductive chez la femme. Les niveaux d'Estrogène diminuent et les glandes mammaires se réduisent en taille et en nombre de lobules et de canaux. Les seins peuvent devenir plus flasques et perdre de leur fermeté. La ménopause survient généralement entre 45 et 55 ans, mais peut varier en fonction de plusieurs facteurs, tels que la génétique et les traitements hormonaux (Maki et *al.*, 2021).

### 3. Pathologies mammaires

Les pathologies mammaires sont des affections qui affectent les seins chez les femmes, tels que les infections, les tumeurs bénignes ou malignes, les kystes et les adénofibromes.

Chez les femmes, les principales pathologies mammaires sont :

- **Cancer du sein**

C'est une tumeur maligne qui se développe dans le sein. Il peut se présenter sous forme de nodule, d'épaississement ou de déformation du sein (Lukasiewicz et *al.*, 2021).

- **Adénocarcinome**

L'adénocarcinome est un type courant de cancer qui se développe à partir de cellules glandulaires. Ces cellules glandulaires produisent normalement des substances telles que le mucus, les enzymes ou les hormones, mais dans le cas de l'adénocarcinome, elles se transforment de manière anormale et se multiplient de manière incontrôlée, formant une tumeur maligne (Galatoire et *al.*, 2005).

- **Adénofibrome**

Un adénofibrome est une tumeur bénigne du sein qui se forme à partir de tissu glandulaire et fibreux. Elle se manifeste généralement sous forme d'une masse ferme et mobile dans le sein (Sheth et *al.*, 2019).

- **Kystes mammaires**

Il s'agit de petites poches remplies de liquide dans le sein. Ils peuvent être douloureux et causer une sensation de l'inconfort (Kowalski et *al.*,2020).

- **Mastite**

C'est une inflammatoire des tissus mammaires qui peut être causée par une infection. Les symptômes incluent une douleur et une rougeur du sein, de la fièvre et des fraisons (Blackmon et *al.*, 2020).

- **Mastopathie fibrokystique**

La mastopathie fibrokystique, également connue sous le nom de maladie fibrokystique du sein, est une affection courante et bénigne qui affecte les tissus mammaires. Elle se caractérise par la présence de tissu glandulaire augmenté, de kystes et remaniements fibreux dans les seins (Coutant et *al.*,2015).

- **Abcès**

Elle correspond à une infection de la glande mammaire qui peut provoquer des douleurs, des rougeurs et des gonflements dû à l'accumulation de pus dans la zone touchée (Faye et *al.*, 2020).

- **Tumeur phyllode**

Les tumeurs phyllodes sont des tumeurs rares qui se développent dans le tissu conjonctif du sein. Elles sont le plus souvent bénignes (60 à 70%) (Issara et *al.*, 2016).

## Partie II : Cancer du sein

### 1. Épidémiologie

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez les femmes dans le monde car selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), environ 2,3 millions de nouveaux cas de cancer du sein (CS) ont été diagnostiqués en 2020, ce qui représente environ 11,7 % de tous les nouveaux cas de cancer chez les femmes dans le monde (OMS, 2020).

En Afrique, l'OMS a enregistré environ 283 000 nouveaux cas de CS correspondant à un problème majeur de santé et également la principale cause de décès chez les femmes (OMS, 2020).

En Algérie, le CS est également une préoccupation majeure en termes de santé publique. De 1996 à 2019, des tendances défavorables de l'incidence ont été observées pour le CS (Raiah et *al.*, 2022).

Il est important de noter que ces données épidémiologiques peuvent varier selon les pays et les régions, en fonction des facteurs de risque et des stratégies de prévention mises en place.

La sensibilisation, le dépistage précoce et l'accès aux soins de santé appropriés sont essentiels pour lutter contre le CS dans le monde (Raiah et *al.*, 2022).

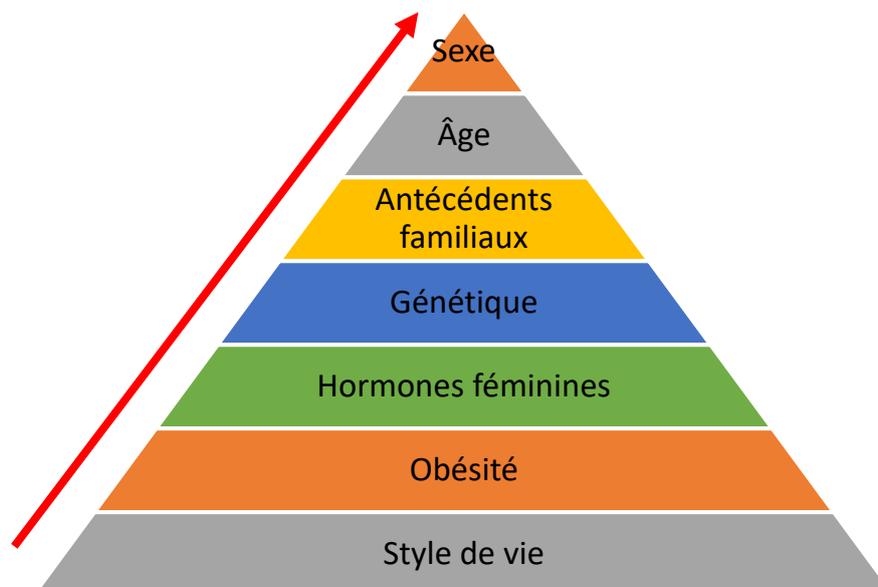
## 2. Définition et symptômes de cancer du sein

CS est une maladie qui affecte les cellules du sein et se manifeste par une croissance anormale et incontrôlée de ces cellules conduisant à la formation d'une tumeur maligne. Cette tumeur peut se propager aux tissus environnants et à d'autres parties du corps, par le biais du système lymphatique ou du sang, ce qui peut entraîner la formation de métastases dans d'autres organes. Le CS est le type de cancer le plus fréquent chez les femmes, mais il peut également toucher les hommes (Oeffinger et *al.*, 2015).

Il est souvent détecté à travers une masse ou une boule au niveau de la poitrine, une douleur ou une sensibilité dans le sein, un écoulement du mamelon, un changement de la forme ou de la taille du sein, une rougeurs ou une peau qui pèle sur le sein ou le mamelon, ou un renflement ou un gonflement dans la zone de l'aisselle (Oeffinger et *al.*, 2015).

## 3. Facteurs de risque du cancer du sein

Le cancer du sein peut être influencé par différents facteurs de risque, certains étant plus importants que d'autres. Les facteurs de risque connus pour le CS sont présentés dans la figure 3 (Sun et *al.*, 2017).



**Figure 3** : schéma représentatif des facteurs de risque du cancer du sein

(Sun et *al.*, 2017)

## 4. Types et stades de cancer du sein

### 4.1. Types et sous types de cancer du sein

#### 4.1.1 Types de cancer du sein

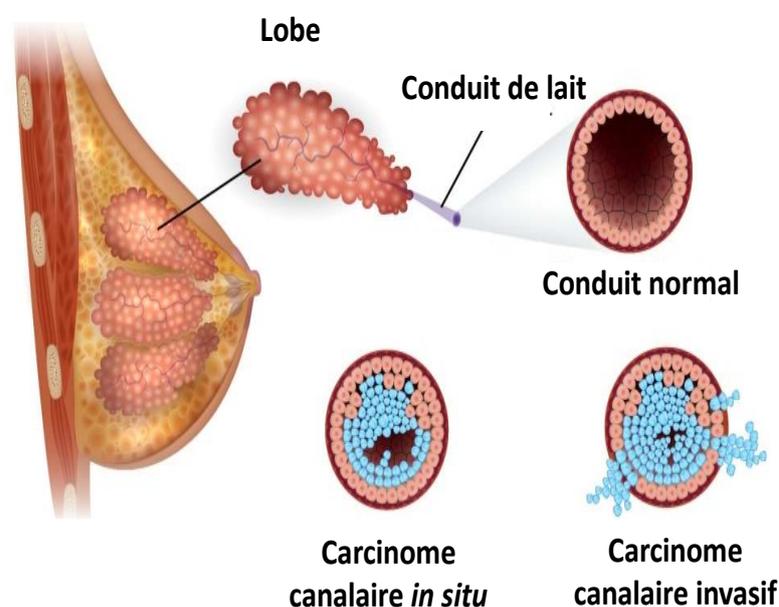
Il existe plusieurs types de CS, qui sont déterminés par les caractéristiques microscopiques des cellules cancéreuses et leur comportement. Les types de CS incluent :

➤ **Carcinome canalaire infiltrant**

C'est le type de CS le plus courant, représentant environ 80% des cas. Il se développe dans les canaux lactifères du sein et peut se propager dans les tissus environnants (DeSantis *et al.*, 2019)(Figure 4).

➤ **Carcinome canalaire *in situ***

Cette forme de CS se développe dans les canaux lactifères du sein, mais ne s'étend pas au-delà comme montré dans la (Figure 4). Il est souvent traité avec une chirurgie pour enlever la zone affectée(DeSantis *et al.*, 2019).



**Figure 4 :** Schéma représente l'évolution du carcinome canalaire *in situ* (CCIS) et du carcinome canalaire infiltrant (CCI)

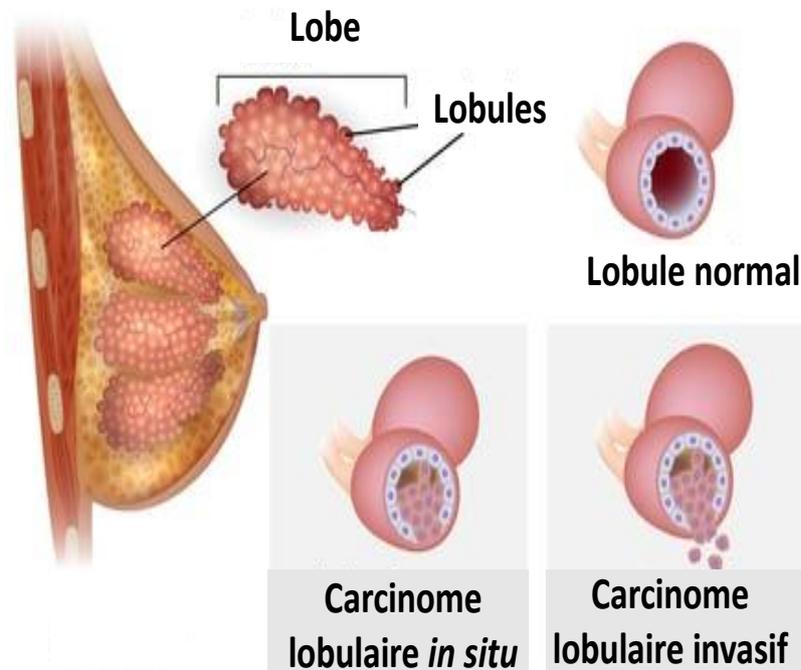
<https://www.rockymountaincancercenters.com/breast-cancer/types-hormone-receptors>

➤ **Carcinome lobulaire infiltrant**

Il s'agit du second sous-type le plus courant de CS, représentant environ 10 à 15 % des cas. Il se forme dans les lobules, et a la capacité d'envahir les tissus environnants (Figure 5) (Bergaoui et *al.*, 2019).

➤ **Carcinome lobulaire *in situ***

Le carcinome lobulaire *in situ* est également appelé néoplasie lobulaire atypique (NLA), il se forme dans les lobules du sein, mais n'a pas la capacité d'envahir les tissus environnants (Figure 5). Il est rarement détecté par mammographie et ne se transforme pas souvent en cancer invasif (Bergaoui et *al.*, 2019).



**Figure 5 :** Schéma représente le carcinome lobulaire invasif (CLI) et le carcinome lobulaire *in situ* (CLIS)

<https://www.rockmountaincancercenters.com/referring-providers-blog/chemotherapy-benefits-in-invasive-lobular-carcinoma>

➤ **Cancer inflammatoire du sein**

Ce type de cancer est rare, mais il est agressif et peut se propager rapidement. Il provoque une inflammation du sein, ce qui peut rendre la peau chaude, rouge et gonflée (Figure 6) (Park et *al.*, 2020).



**Figure 6 :** Cancer inflammatoire du sein

(<https://www.msmanuals.com/fr/professional/multimedia/image/cancer-inflammatoire-du-sein>)

#### 4.1.2 Sous types de cancer du sein

En plus de ces types, le CS peut être classé en fonction de l'expression de certains récepteurs. Cette classification dite classification moléculaire permet de distinguer plusieurs sous-types de cancer du sein qui sont présentés dans le tableau 1.

**Tableau 1 :** Sous types histologiques de cancer du sein

(Rakha et *al.*, 2010 ; Goldhirsch et *al.*, 2013)

Sous-types	Caractéristiques
Luminal A	- Expression des récepteurs hormonaux RH, récepteurs aux œstrogènes RE et récepteurs à la progestérone (RP) et par l'absence d'expression de la protéine HER2. - 50 à 60 % de tous les cas de cancer du sein et a un bon pronostic.
Luminal B	- Expression des RE et RP et HER2. - 10 à 20 % des CS et a un pronostic moins bon que le luminal A.
HER2-positif	- Expression HER2 et absence des RE et RP. - 15 à 20 % des CS et a un pronostic variable en fonction de la présence ou non de métastases.
Triple négatif	- Absence des RE et RP et HER2. - 10 à 15 % de CS et a un pronostic variable en fonction du stade de la maladie.

## 4.2. Stades de cancer du sein

Le CS est classé en stades en fonction de la taille de la tumeur, de la présence de ganglions lymphatiques envahis et de la présence de métastases dans d'autres parties du corps. Le stade du CS est important pour déterminer le pronostic et le plan de traitement approprié. Les stades du CS sont définis selon la classification TNM, qui prend en compte la taille de la tumeur (T), la présence ou non de ganglions lymphatiques envahis (N) et la présence de métastases (M) ( Morère et *al.*,2007) , comme présenté dans le tableau 2.

**Tableau 2 :** Stades de cancer du sein (National Cancer Institute, 2019)

Stades	Description générale
0	Appelé carcinome <i>in situ</i> , il s'agit d'une lésion précancéreuse qui ne s'est pas propagée au-delà de l'épithélium mammaire
1	La tumeur mesure moins de 2 cm et n'a pas atteint les ganglions lymphatiques axillaires.
2	La tumeur mesure moins de 5 cm et n'a pas atteint les ganglions lymphatiques axillaires.
3	Le cancer a atteint les ganglions lymphatiques axillaires et/ou d'autres tissus ou organes voisins. Il peut s'agir d'une tumeur de taille supérieure à 5 cm.
4	Le cancer s'est propagé à des organes éloignés, comme les os, le foie, les poumons ou le cerveau. Il est alors considéré comme métastatique ou avancé.

## 5. Pathogenèse de cancer du sein

Le CS est une maladie complexe et multifactorielle, qui implique des altérations génétiques, des changements dans l'expression des gènes, des perturbations des voies de signalisation cellulaires, ainsi que des interactions entre les cellules cancéreuses et leur microenvironnement. La pathogenèse du CS peut être décrite en plusieurs étapes distinctes (Perou et *al.*,2000).

- **Initiation**

Correspond à la première étape dans la pathogenèse du CS, elle se produit lorsque l'ADN des cellules mammaires subit des altérations génétiques qui peuvent être héritées ou acquise au fil du temps.

Ces dommages perturbent les mécanismes de réparation de l'ADN, ce qui entraîne une perte de contrôle sur la croissance des cellules mammaires (Perou et *al.*,2000).

- **Promotion**

À ce stade, les cellules mammaires mutées commencent à se diviser de manière anarchique et rapide, formant une petite masse de cellules anormales appelée lésion précancéreuse. Cette lésion précancéreuse ne s'est pas encore propagée au-delà de la zone de départ, mais peut évoluer vers un cancer invasif si elle n'est pas traité (Cuzick et *al.*, 2007).

- **Progression**

Au cours de cette étape, une transformation des tumeurs bénignes en tumeurs malignes est impliquée. Les tumeurs malignes ont la capacité de s'infiltrer dans les tissus environnants et de se propager à d'autres parties du corps. (Chambers et *al.*,2002 ; Steeg et *al.*, 2006).

- **Métastase**

Cette étape se produit lorsque les cellules cancéreuses se détachent de la tumeur primaire et se propagent à d'autres parties du corps via le système sanguin ou lymphatique. Les cellules cancéreuses peuvent s'installer dans des organes distants, tels que les poumons, le foie, les os ou le cerveau, et former des nouvelles tumeurs (Weigelt et *al.*,2009).

## 6. Diagnostic et traitement de cancer du sein

- **Diagnostic**

Le diagnostic du CS est souvent effectué à l'aide d'une combinaison de méthodes, notamment la mammographie, l'échographie mammaire, l'IRM mammaire et la biopsie.

La mammographie est l'examen de référence pour le dépistage précoce du CS qui utilise des radiographies pour détecter des masses anormales ou des calcifications dans le sein avant qu'elles ne soient palpables. En cas de résultat négatif à la mammographie, une échographie si la glande mammaire est dense et l'IRM mammaire peuvent être réalisés pour préciser la nature de la lésion.

Enfin, si la lésion est suspecte, une biopsie est accomplie pour confirmer le diagnostic de CS. Elle permet de déterminer si une masse est cancéreuse ou non et, si elle est cancéreuse, quel est son type et son stade (Schünemann et *al.*, 2020).

- **Traitement**

- ❖ Le traitement du CS dépend du stade de la maladie, de l'étendue de la propagation et de la santé générale de la patiente. En général, le traitement peut inclure la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie et la thérapie ciblée (Maughan et *al.*, 2010 ; Waks et *al.*, 2019).

### 7. Stratégies de prévention de cancer du sein

La prévention du CS est un enjeu majeur de santé publique. Plusieurs stratégies peuvent être mises en place pour réduire le risque de développer cette maladie, dont certaines peuvent se faire de manière autonome via l'autopalpation, ou bien par l'intermédiaire d'un médecin pour effectuer des examens réguliers. Une alimentation équilibrée et une activité physique régulière sont des habitudes qui ont été associées à une réduction du risque de CS. Il est également important d'éviter les facteurs de risque tels que la consommation d'alcool, la prise de contraceptifs oraux et la thérapie de remplacement hormonale (American Cancer Society, 2021).

## Partie III : Récepteurs aux androgènes

### 1. Introduction

Les androgènes (A) sont des hormones sexuelles, principalement la testostérone et la dihydrotestostérone (DHT), qui sont généralement associées au développement et au fonctionnement des caractéristiques sexuelles masculines. Néanmoins, il est important de noter que chez les femmes que généralement en des concentrations inférieures à celles de l'homme, synthétisés par les ovaires et les glandes surrénales.

Chez les femmes, les A sont indispensables principalement dans la fertilité et le développement des seins (Anestis et *al.*, 2020).

Dans le tissu mammaire, les A sont convertis en œstrogènes par une enzyme appelée aromatasase. Ces E2 locaux, produits à partir des A, contribuent à la croissance et aux

développements normaux du sein. Les A peuvent également agir directement sur les cellules du sein via leur RA (Luu-The et *al.*,2010).

## 2. Structures du récepteur aux androgènes

Récepteur aux androgène (RA) est un récepteur nucléaire des hormones stéroïdes qui agit comme un facteur de transcription ligand-dépendant en impliquant des modifications dans la régulation de l'expression des gènes. Il possède une structure similaire à d'autres récepteurs nucléaires tels que le RE, le récepteur des glucocorticoïdes (RG), ainsi que le RP. Les domaines fonctionnels communs entre ces différents récepteurs sont représentés par le domaine N-terminal (NTD), le domaine de liaison à l'ADN (DBD), la région charnière, ainsi que le domaine C-terminal (C-ter) où se trouve le domaine de liaison au ligand (LBD) (Figure 7) (Schreyer, 2018).



**Figure 7 :** Structure caractéristique des récepteurs nucléaires contenant un domaine N-terminal variable (A/B), un domaine de liaison à l'ADN conservé (C), une région charnière variable (D), un domaine de liaison au ligand conservé (E), et une région C-terminal variable (E)

(Schreyer., 2018)

- **Domaine N-terminal**

Il est impliqué dans la régulation de l'activité transcriptionnelle et qui contient des motifs de liaison à des Co activateurs ou des corépresseurs (Hu et *al.*,2004).

- **Domaine de liaison à l'ADN**

Il est responsable de la reconnaissance et de la liaison à des séquences spécifiques d'ADN appelées éléments de réponse aux androgènes (ARE) (Claessens et *al.*,2008).

- **Domaine de liaison aux ligands**

Il se lie aux hormones stéroïdes A telles que la testostérone et la DHT (He et *al.*,2002).

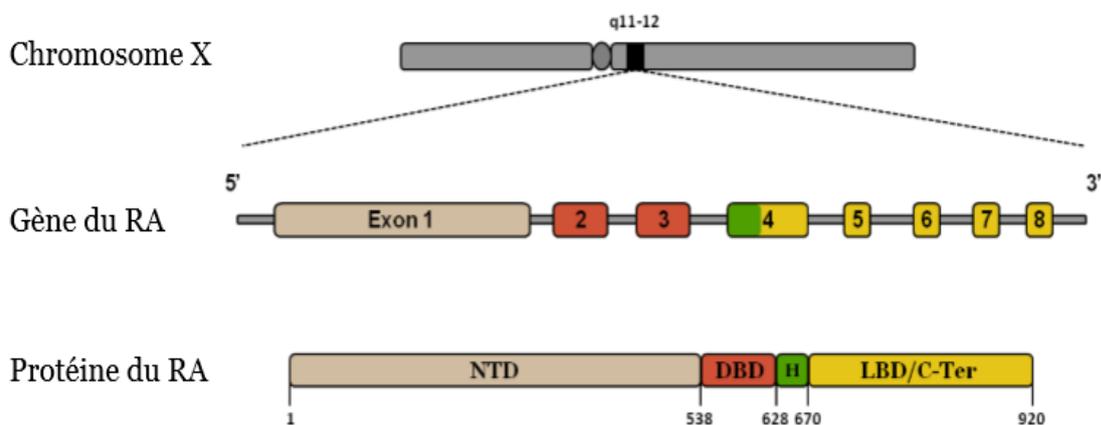
- **Domaine de liaison aux chaperons**

Il se lie à des protéines chaperons telles que Hsp90 et Hsp70 pour stabiliser le récepteur et faciliter sa translocation dans le noyau (Matias et *al.*,2000).

- **Domaine C-terminal**

Il est impliqué dans la dimérisation du récepteur, l'interaction avec d'autres protéines, et la régulation de la stabilité et de l'activité du récepteur (Hu et *al.*,2004).

Les RA sont codés par un gène appelé RA situé sur le chromosome X humain. La localisation spécifique de ce gène sur le chromosome est le bras long (q) en position 11.12 (Figure 8) (Schreyer, 2018).



**Figure 8 :** Structure moléculaire du gène et de la protéine du RA

(Schreyer, 2018)

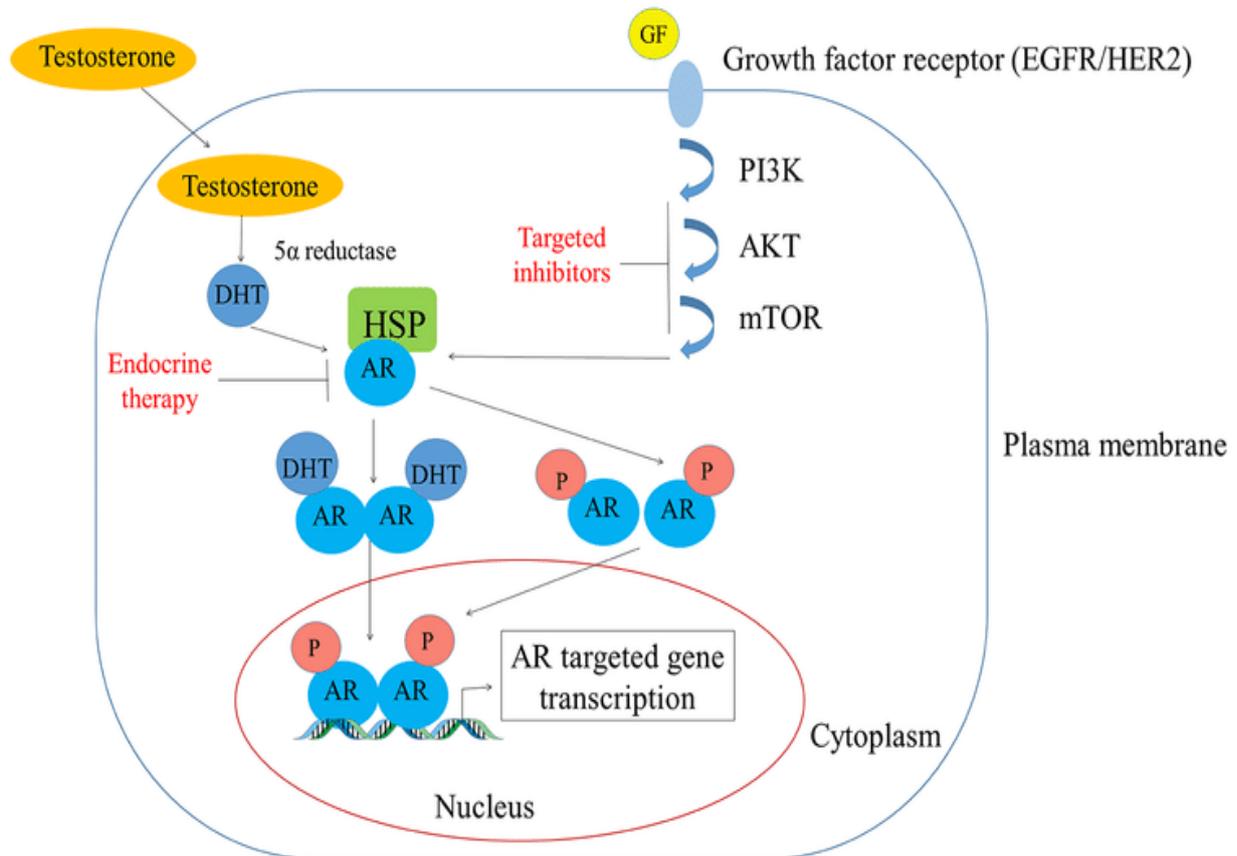
### 3. Mode d'action du récepteur aux androgènes dans les glandes mammaires

- **Cas normal**

Le récepteur aux androgènes est exprimé dans divers tissus chez les femmes, y compris le tissu mammaire (Kolyvas et *al.*,2022).

En l'absence de stimulus, le RA est associé aux protéines de choc thermique (HSP) et autres chaperons qui se sont localisés au niveau du cytoplasme (Figure 9). Lorsque les A circulants, tels que la testostérone et la DHT, se lient aux RA présents dans le tissu mammaire, cela déclenche une cascade de signalisation intracellulaire, y compris la phosphorylation et le

changement conformationnel du récepteur, qui se dissocie des protéines cytoplasmiques et migre vers le noyau cellulaire.



**Figure 9** : Mécanisme d’action des androgènes dans le tissu mammaire.

La testostérone se diffuse à travers la membrane plasmique et interagit avec l’RA qui est localisé dans le cytoplasme lié aux protéines de choc thermique (HSP). Par la suite, RA subit un changement conformationnel et les HSP sont libérées, puis transloquer vers le noyau en raison de son domaine de localisation nucléaire intrinsèque. Dans le noyau, l’AR se lie à des domaines d’ADN spécifiques (ARE) dans lesquels il recrute des co-activateurs pour réguler les activités de transcription génique (Avissek et *al.*, 2017).

Une fois que l’interaction se fait au domaine de liaison aux ligands des RA, cela permet au récepteur de se lier à l’ADN au niveau des éléments de réponse aux A (ARE) présents dans les régions promoteurs des gènes cibles. Cette liaison active la transcription des gènes et entraîne la production de protéines régulatrices impliquées dans divers processus cellulaires, tels que la différenciation cellulaire, la croissance, la prolifération et la survie cellulaire. De plus, les RA peuvent interagir avec d’autres protéines, appelées Co activateurs ou corépresseurs, afin de moduler l’activité transcriptionnelle. Ces interactions complexes permettent une régulation précise de l’expression des gènes cibles par les RA (Anestis et *al.*, 2020).

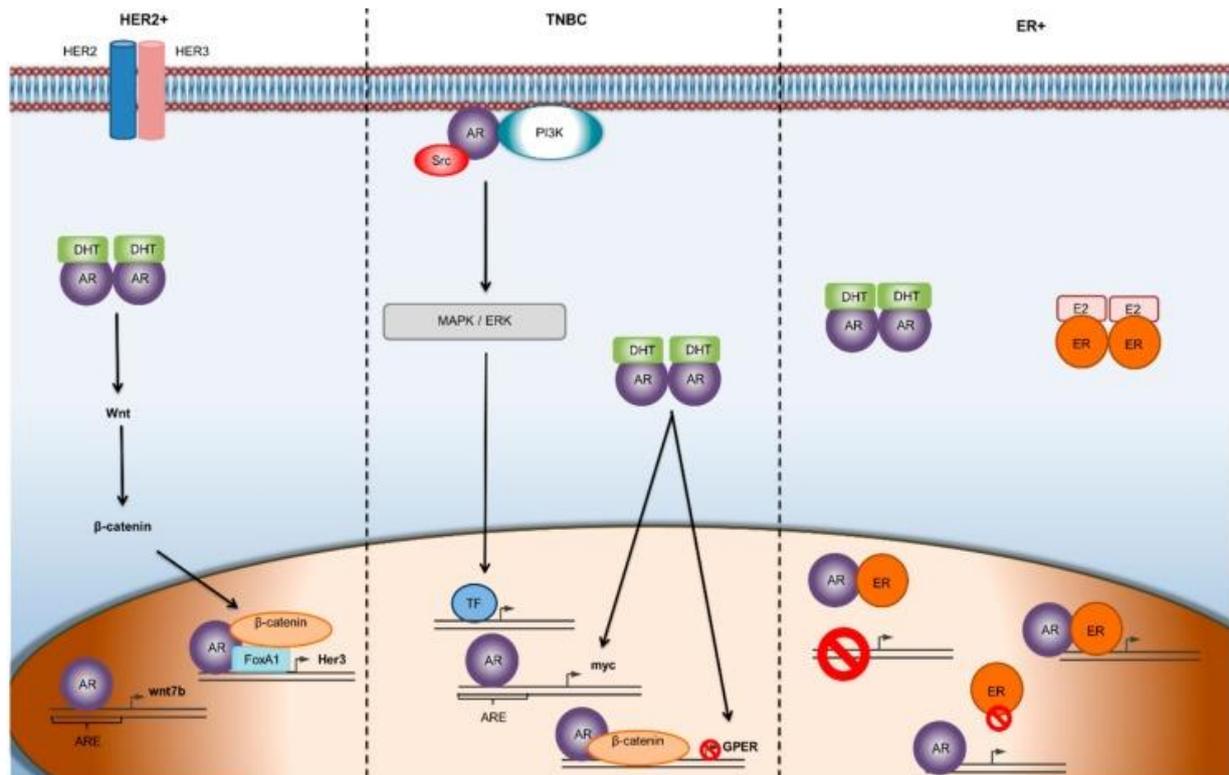
RA a également le potentiel d'être activé par des mécanismes indépendants du ligand, notamment par des interactions avec les voies de signalisation PI3K/AKT, ERK, mTOR et Wnt/ $\beta$ -caténine (Kolyvas et *al.*,2022).

### • Cas pathologique

Avant, le CS était associé aux RE et RP. Cependant dans certains cas de CS, les cellules tumorales peuvent exprimer l'RA. On parle alors de CS RA-positif. Fait intéressant, il a été remarqué que RA est exprimé dans 30 jusqu'à 80 % des CS par l'IHC selon le sous-type et qu'il joue un rôle crucial dans la pathologie et la progression de la tumeur (Figure 10) (Kolyvas et *al.*,2022).

### 4. Valeur pronostique du récepteur aux androgènes dans le cancer du sein

La présence du RA dans le CS, en particulier dans le sous-type cancer du sein triple négatif (CSTN), est associée à un pronostic plus favorable. Les patients atteints de CSTN exprimant le RA présentaient une meilleure survie sans récurrence et une survie globale plus longue que ceux qui n'exprimaient pas ce récepteur. De plus, une expression plus élevée du RA a été associée à une réponse meilleure ou plus durable à certains traitements. La positivité de l'RA était également associée à une survie globale plus élevée dans les tumeurs des types de luminal (A et B) (Anestis et *al.*,2020).



**Figure 10 :** Mécanismes de transcription génique médiée par RA dans différents sous-types de cancer du sein.

Dans le CSRE- $\alpha$ -négatif/HER 2-positif, la voie Wnt/ $\beta$ -caténine est impliquée et facilite l'activité transcriptionnelle de l'AR favorisant la croissance tumorale. Dans le CSTN, les A semblent initier des cascades de signalisation du second messager, ce qui entraîne souvent une boucle de rétroaction, conduisant à la progression de la tumeur. Dans le sous-type RE-positif, il existe une relation dynamique entre RE et RA, où les deux récepteurs peuvent se réguler transcriptionnellement par hétérodimérisation et se lier à la même séquence d'ADN. Abréviations : RA : récepteur aux androgènes ; ARE : élément récepteur des androgènes ; DHT—dihydrotestostérone ; TF : facteur de transcription (Anestis *et al.*, 2020)

### 5. Potentiel thérapeutique du récepteur aux androgènes dans le cancer

Bien que le RA soit impliqué dans toutes les étapes du développement du CS, sa fonction semble varier selon les différents sous-types de CS (Tableau 1). Dans le sous-type CSTN, où l'expression du RA peut être présente, l'utilisation d'inhibiteurs des RA a montré des résultats encourageants dans certains essais cliniques, avec des taux de réponse objectifs et une amélioration de la survie chez certaines patientes (Gucalp *et al.*, 2013). De plus, dans le CS RE+, l'exploration de l'inhibition des RA en complément des traitements hormonaux standard a également montré des résultats prometteurs dans certaines études précliniques et

cliniques. Cependant, il convient de noter que la recherche sur le potentiel thérapeutique du RA dans le CS est encore en cours, et des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer l'efficacité, la sécurité et l'impact clinique de cette approche (Kolyvas et *al.*,2022).



**CHAPITRE II**  
**MATERIEL ET METHODES**

### Chapitre II : Matériel et méthodes

Notre travail a pour objectif de mettre en évidence l'immunolocalisation des récepteurs aux androgènes au niveau du cancer du sein au CHU Mustapha Bacha.

Nous avons fait une analyse des dossiers sur les pathologies mammaires affectés au laboratoire d'anatomo-pathologique au CHU Mustapha Bacha en 2022 d'une part et d'autre part après sélection, 04 prélèvements tissulaires des carcinomes mammaires de types non spécifiques de grade II sont étudiés, dont le statut moléculaire est le suivant :

- Prélèvement I : RH+ (RP, RE), HER2 négatif
- Prélèvement II : RH+ (RP, RE), HER2 positif
- Prélèvement III : RH- (RP, RE), HER2 positif
- Prélèvement IV : triple négatif (RP, RE, HER2)

Les différents prélèvements choisis sont traités selon le protocole d'histologie classique puis après établissement du diagnostic final, les différents récepteurs hormonaux ont été mis en évidence par la technique d'immunohistochimie commençant par un protocole expérimental.

### 1. Etapes de la technique d'histologie

#### 1.1. Fixation

La fixation est réalisée immédiatement après le prélèvement. Les échantillons prélevés sont immergés dans la solution du formol 10% (Figure 11), dans le but de conservé la structure tissulaire du prélèvement dans un état aussi proche que possible de leur état vivant, ils seront par la suite coupés en petits fragments et placé dans des cassettes d'histologie portant des codes spécifiques pour chaque individu.



**Figure 11** : Prélèvement de biopsie tumoral fixé dans le formol

### 1.2. Inclusion

Il est nécessaire de déshydrater le prélèvement avant l'inclusion dans la paraffine pour éliminer l'eau intracellulaire, car la paraffine est hydrophobe. Ceci par le passage des cassettes renfermant les tissus dans une circulation de déshydratation assurée par un automate (Leica), ils sont mises dans le panier puis ils sont plongé automatiquement dans des bains d'éthanol à concentration croissante : 70° ; 90°, 95°et 100° respectivement. Ils sont par la suite passés dans deux bains de xylène pour subir l'éclaircissement puis dans la paraffine pour assurer une bonne imprégnation la paraffine (grâce à une programmation de durée de 2h dans chaque bain) (Figure 12).



**Figure 12 :** Automate de déshydratation & éclaircissement (Leica)

### 1.3. Confection des blocs

Les prélèvements déshydratés sont par la suite mis au centre d'un moule métallique contenant de la paraffine fondue par le biais d'un distributeur de paraffine (Leica), une autre quantité de paraffine sera rajouté à travers les grilles de la cassette pour garantir une inclusion totale de l'échantillon (Figure13).



**Figure 13 :** Inclusion à la paraffine

Déposer ensuite ces moules sur une plaque réfrigérée pendant environ 15min. Après refroidissement et solidification de la paraffine (Figure 14), le bloc de prélèvement est séparé du moule métallique.



**Figure 14 :** Refroidissement des blocs sur la plaque

### 1.4 Coupe au microtome

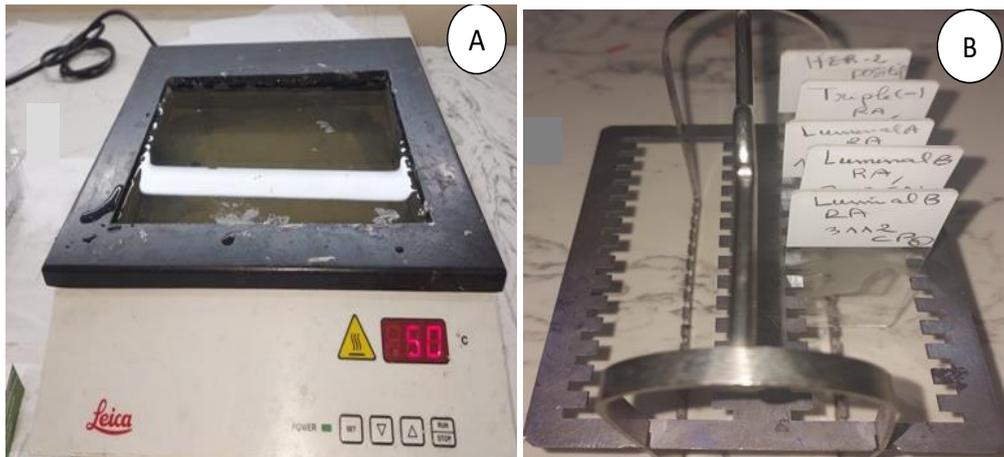
Le passage du bloc de paraffine dans un microtome permet de réaliser des coupes tissulaires d'une épaisseur de 3  $\mu\text{m}$  (Figure 15). Avant de commencer les coupes, on a reporté les références des cassettes sur les lames d'histologie à l'aide d'un crayon.



**Figure 15 :** Coupes au microtome

### 1.5. Etalement des coupes

Afin de ne pas laisser de plis, les rubans sélectionnés sont déposés délicatement dans un bain-marie à 50°C (Figure 16) pour déplier la paraffine et sont par la suite récupérées sur des lames silanisées de type « Super Frost plus » pour être utilisé en immunohistochimie. Ces lames permettent une bonne adhésion sur le verre. Grâce à laquelle les coupes de tissus sont d'abord attirées, puis fermement attachées à la surface de la lame par des liaisons chimiques.



**Figure 16 :** (A) : Bain marie à 50°C ;(B) Rubans étalés sur les lames silanisées

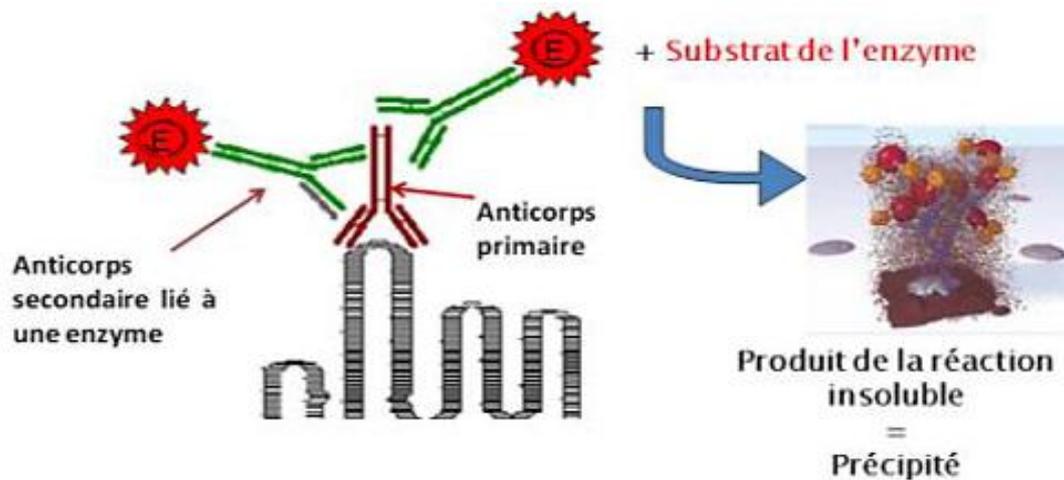
## 2. Technique d'immunohistochimie

La technique d'IHC est utilisée pour la mise en évidence des récepteurs aux androgènes

### 2.1. Principe de la technique

L'immunohistochimie (IHC) a pour but de mettre en évidence, dans les tissus, des molécules (antigènes) membranaire, cytoplasmique et/ou nucléaires visualisées grâce à la détection par un anticorps spécifique. Cette réaction antigène-anticorps est révélée par une réaction enzymatique (anticorps secondaire-chromogène) donnant un précipité de couleur (Figure 17) (Guinebretiere et *al.*, 2005).

La figure 17 montre que l'antigène (1) est reconnu par un anticorps primaire (2), lui-même reconnu par un anticorps secondaire (3) couplé à un chromogène. Ce dernier (complexe avidine-biotine-peroxydase) est révélé par un substrat de la peroxydase comme DAB (4) (Guinebretiere et *al.*, 2005).



**Figure 17 :** Principe général de la technique d'immunohistochimie

(Guinebretiere et *al.*, 2005)

Pour déterminer les étapes à réaliser pour mettre en évidence l'immunomarquage des récepteurs aux androgènes, une synthèse de quelques articles scientifiques utilisant cette technique d'immunohistochimie sur les biopsies mammaires qui ont été réalisée. Pour nos tests, nous avons retenue qu'il faut effectuer :

- ✓ Un démasquage à chaleur HIER (Heat Induced Epitope Retrieval)
- ✓ Un blocage des peroxydases endogènes.
- ✓ Un blocage des sites non spécifique.
- ✓ L'application de l'anticorps primaire et de l'anticorps secondaire des RA.
- ✓ La révélation.

## 2.2. Etapes de la technique d'immunohistochimie

Avant de commencer l'immune réaction indirecte. Une étape d'étuvage est préalablement effectuée pendant toute une nuit à une température de 60°C. Un déparaffinage et réhydratation des lames de prélèvement seront réalisées par la suite l'aide de trois bains d'xylène pendant 15 min (5 min pour chaque bain), puis réhydratées en passant à travers une série de bains d'alcool à concentration de 96°C pendant 15 min (5 min pour chaque bain). Cela permet d'éliminer la paraffine et de préparer les tissus pour l'immunomarquage.

Ensuite, les lames sont rincées au PBS deux fois/5 min.

### 2.2.1 Démasquage des sites antigénique

Selon la technique HIER, les lames sont placées dans un bain marie à 97°C pendant 40 min avec un tampon citrate, pH=6.0, dans le but d'améliorer la disponibilité de l'antigène cible pour les anticorps.

Après cela, le refroidissement des lames à température ambiante est nécessaire, avant le rinçage au PBS (2 fois/5 min).

### 2.2.2. Blocage des peroxydases endogènes

Par le peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) à 3% pendant 15 min à température ambiante.

- Lavage au PBS pendant 5 min à deux fois.

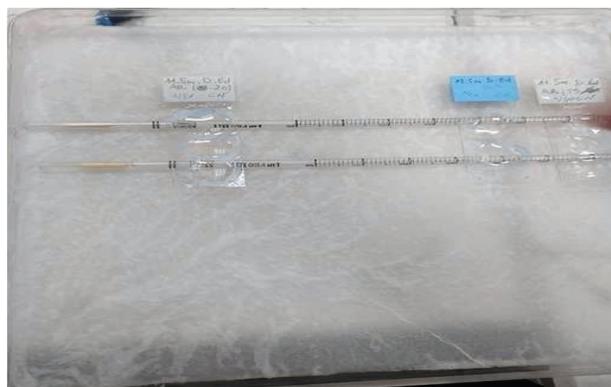
Suite à cela, les coupes sont entourées avec une résine hydrophobe (PAP PEN) (Figures 18, 19) et placées dans une chambre humide (Figure 20).



**Figure 18 :** Résine hydrophobe



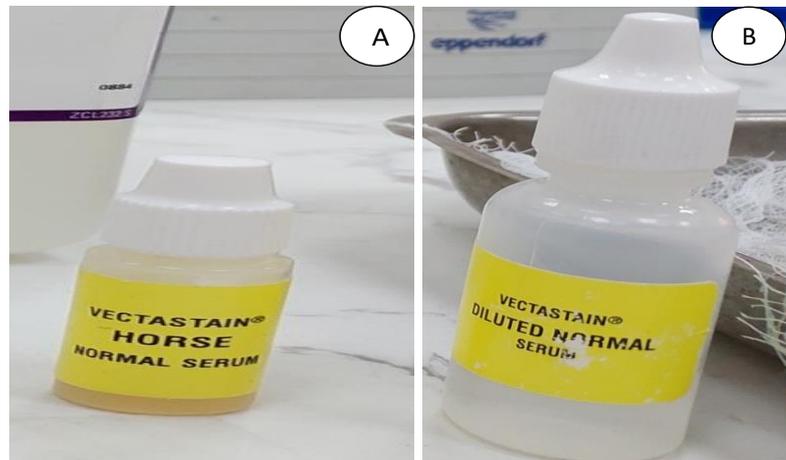
**Figure 19 :** Méthode pour entourer les coupes de paraffine par la résine hydrophobe



**Figure 20 :** Chambre humide contenant les lames

### 2.2.3. Blocage des sites non spécifique

Par incubation des lames dans le sérum de cheval (Figure 21) pendant 30 min à température ambiante.



**Figure 21** : Sérum de cheval. (A) Solution mère ; (B) Sérum de cheval dilue dans le PBS

### 2.2.4. Application de l'anticorps primaire

L'anticorps primaire (AC I) anti-récepteur aux androgènes, polyclonal produit chez le lapin (AR (N-20) sc-816 ; Santa Cruz Biotechnology, INC) dilué à 1 :50, est mis en place et laissé incubé pendant la nuit à 4°C.

Pour la validation de la technique, nous avons mis en œuvre un contrôle négatif et un contrôle positif, dont :

- Contrôle négatif : où l'anticorps primaire est remplacé par le sérum de cheval.
- Contrôle positif : où le prélèvement doit contenir des AR. Dans notre travail, il s'agit de l'épididyme de cheval.

### 1.1.1. Application de l'anticorps secondaire

Après avoir rincé les lames au PBS 2 fois pendant 5 min, l'application de l'anticorps secondaire est exécutée selon les étapes suivante :

1. D'abord, l'application de l'amplifiant(Linker) pendant 20 min (Figure 22A).
2. Ensuite, l'application de l'anticorps secondaire (couplé lapin et souris) pendant 20 min (Figure 22B).



**Figure 22 :** (A) : Amplifiant ; (B) : Anti corps secondaire

Un rinçage est réalisé au PBS (2 fois/5min).

### 1.1.2. Révélation

Pour visualiser les interactions anticorps-antigène, une étape de révélation est nécessaire. Le DAB (3,3'-Diaminobenzidine) est souvent utilisé comme un chromogène, c'est-à-dire une substance qui réagit avec l'enzyme conjuguée à l'anticorps pour produire une réaction colorée.

Il sera préparé sur place au moment de la manipulation comme suite :

- Une goutte de chromogènes est mise dans 1 ml de DAB buffer, après l'avoir secoué il est prêt à l'utiliser (Figure 23).

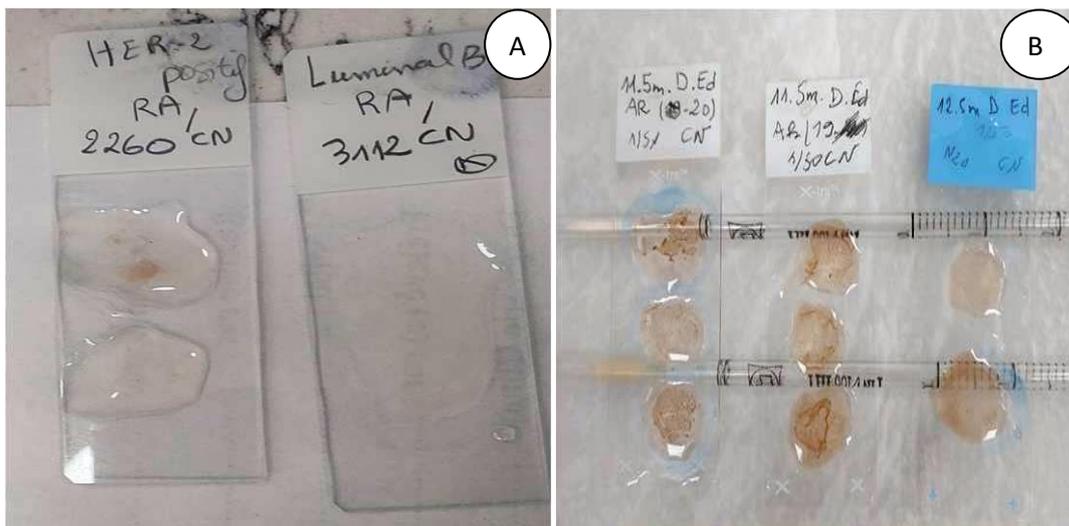


**Figure 23 :** (A) DAB buffer ; (B) Chromogène

Une fois la solution de DAB est prête, un volume de 50  $\mu$ l est déposé sur les prélèvements (Figure 29) jusqu'à observation d'une couleur marron (Figure 24).



**Figure 24 :** Dépôt du DAB sur les échantillons mammaires



**Figure 25 :** (A) Marquage observé à l'œil nue des prélèvements mammaires ; (B) contrôles positifs

- Rinçage à l'eau distillé pendant 5 min.

### 1.1.3. Contre coloration et montage

Une contre-coloration sera effectuée à ce stade pour mettre en évidence des structures spécifiques en utilisant des colorants tels que l'hématoxyline (Figure 26) pour les noyaux, pendant 15 s.



**Figure 26 :** (A) Hématoxyline ; (B) Lames dans l'hématoxyline

- Rinçage à l'eau du robinet (c'est le pH alcalin de l'eau du robinet qui fait bleuir l'hématoxyline).
- Montage des lamelles avec une goutte de liquide de montage (Eukitt) (Figure27).



**Figure 27 :** Flacon à Eukitt

- Les lames montées sont séchées à l'air libre (Figure 28) puis observées au microscope photonique.



**Figure 28 :** Lames d'immunohistochimie prêtes pour l'observation microscopique



**CHAPITRE III**  
**Résultats**

### Chapitre III : Résultats

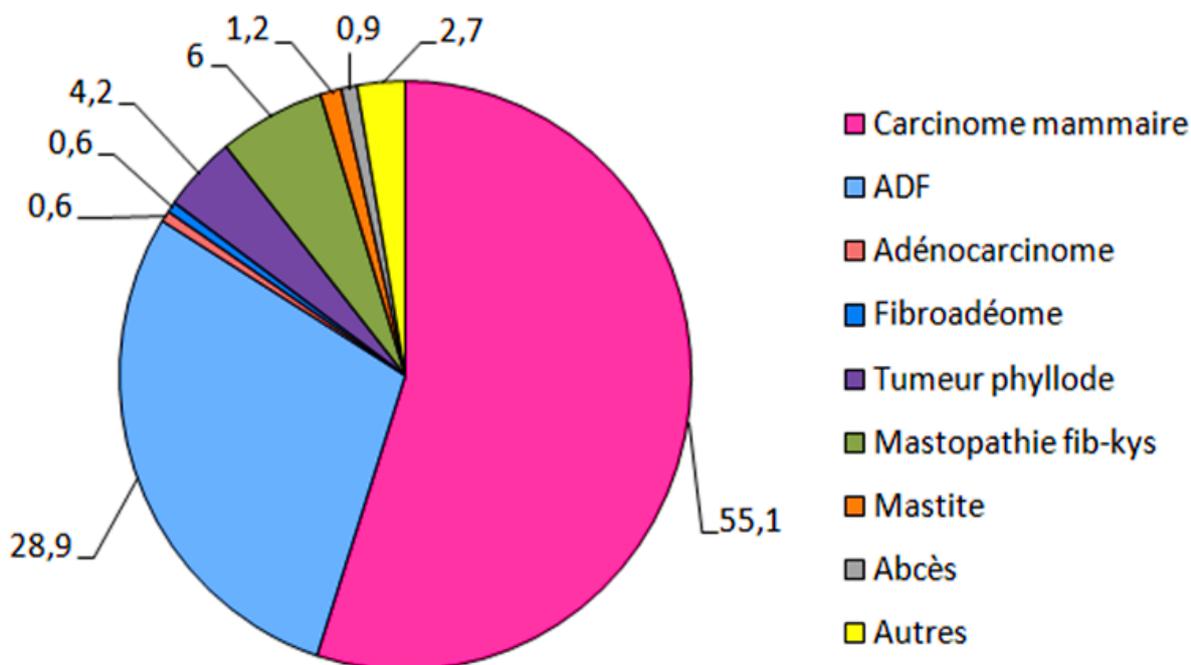
Cette étude a été menée dans le but d'analyser l'incidence des pathologies mammaires dans la population féminine qui s'est présentée au niveau du service d'anatomo-pathologique de CHU Mustapha Bacha en année de 2022.

Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux de 332 patientes diagnostiquées pour des affections mammaires. Ces données comprenaient des informations sur les différents types de pathologies mammaires dépistées chez ces femmes.

#### 1. Pathologies mammaires de l'année 2022

Les pathologies mammaires les plus fréquentes en 2022 sont retrouvées chez des patientes ayant un âge moyen de  $53,7 \pm 12,16$  ans avec un âge moyen et un pourcentage (Figure 29) pour chaque pathologie :

- **Carcinome mammaires** :  $50,94 \pm 12,84$  ans, allant de 26 à 82 ans,
- **Adénofibromes** :  $56,41 \pm 12,68$  ans, allant de 12 à 82 ans,
- **Mastopathie fibrokystique** :  $49,15 \pm 8,74$  ans, compris entre 28 et 69 ans.



ADF : adénofibrome ; Mastopathie fib-kys : mastopathie fibrokystique

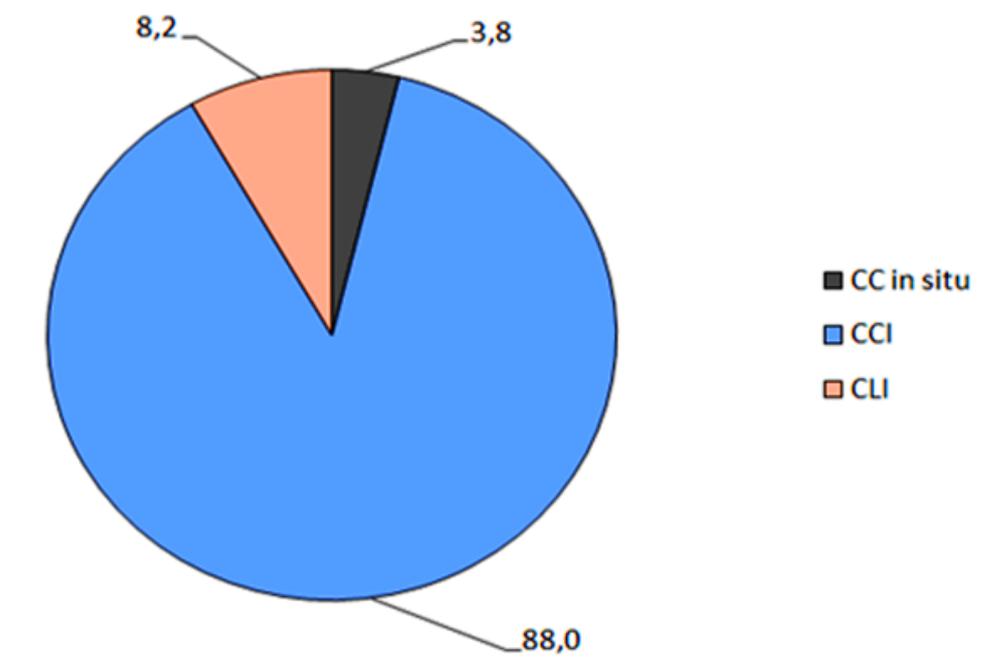
**Figure 29** : Pourcentages des différentes pathologies mammaires dépistées au niveau du service d'anatomo-pathologique de CHU Mustapha Bacha en 2022

## 2. Différents types de cancers du sein

Sur un effectif de 332 femmes consultées en 2022, 183 cas présentant un carcinome mammaire, dont :

- 161 cas atteinte de CCI
- 15 cas ont été dépistées avec CLI
- 7 cas étaient reçu pour un diagnostic de type CC *in situ*

Le carcinome mammaire de type CCI est le plus fréquent avec un pourcentage de 88%, et le types CC *in situ* est moins récurrent avec un pourcentage de 3,8%. Les résultats sont représentés dans la figure30.

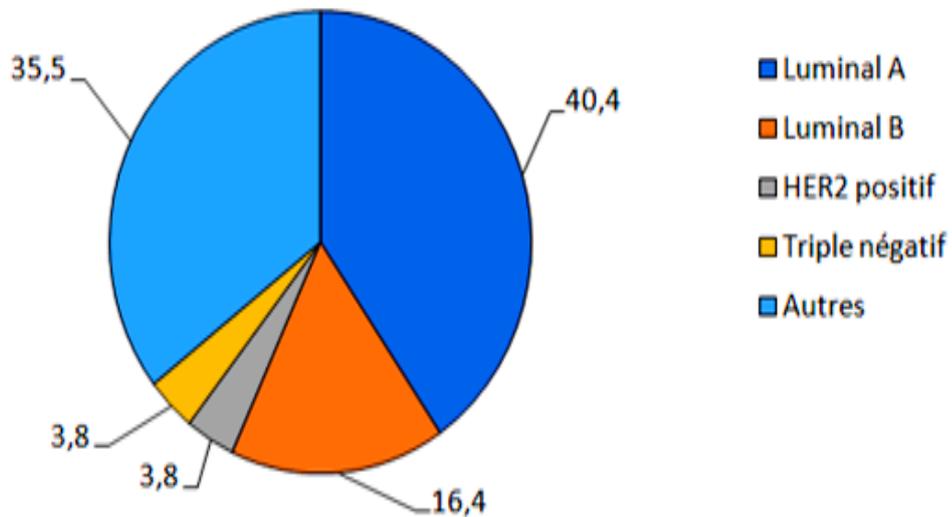


CC *in situ* : carcinome canalaire *in situ* ; CCI : carcinome canalaire infiltrant ; CLI :  
carcinome lobulaire infiltrant

**Figure 30 :** Pourcentage de chaque type de cancer du sein dépisté au niveau du service d'anatomo-pathologique de CHU Mustapha Bacha en 2022

### 2.1. Différents sous types de cancers du sein

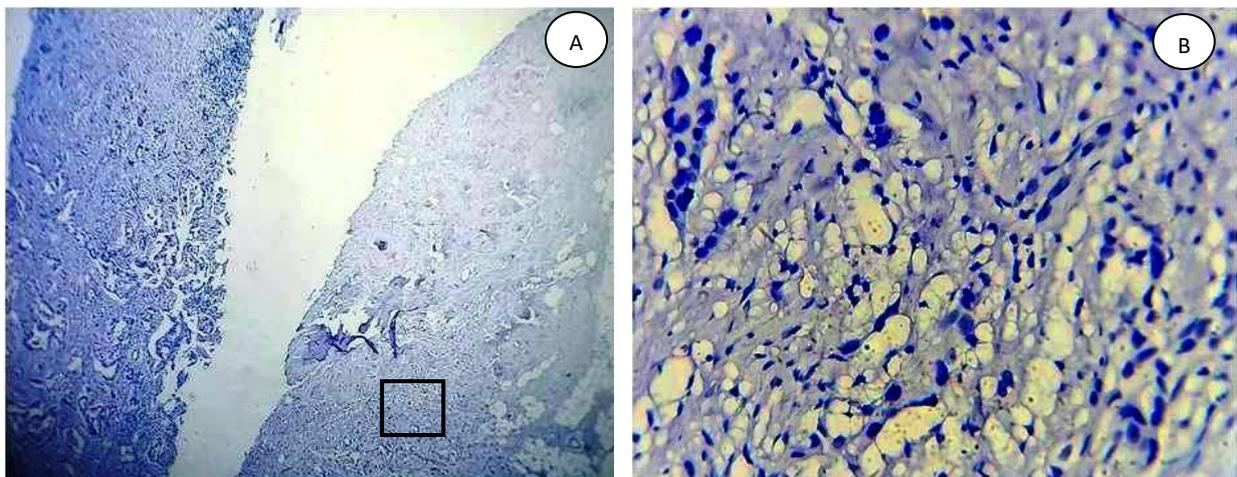
Au sein du même échantillon de carcinome mammaire, Il est apparu les sous-types histologiques présenté dans la figure 36, où nous avons observé que le luminal A occupe la première place des sous type du CS avec 40,4%, le CSTN et le HER-2 positif se placent au dernier rang avec un pourcentage de 3,8% (Figure31).



**Figure 31 :** Pourcentage de chaque sous-type histologique du cancer du sein dépisté au niveau du service d'anatomo-pathologique de CHU Mustapha Bacha en 2022

## 2.2. Immunolocalisation des récepteurs aux androgènes dans les sous-types des tumeurs mammaires

- Les résultats obtenus sont validés par les contrôles négatifs qui ont montré une absence du marquage aux RA, confirmant la spécificité des anticorps utilisés, le contrôle négatif de la tumeur triple négatif est présenté sur la figure 32.



**Figure 32 :** Observation microscopique du contrôle négatif de type triple négatif.

(A) X40 ; (B) X400

- Les contrôles positifs utilisés est celui de l'épididyme de cheval, ont montré une coloration spécifique ayant une localisation nucléaire et cytoplasmique, validant ainsi les résultats obtenus dans notre travail (Figure 33).



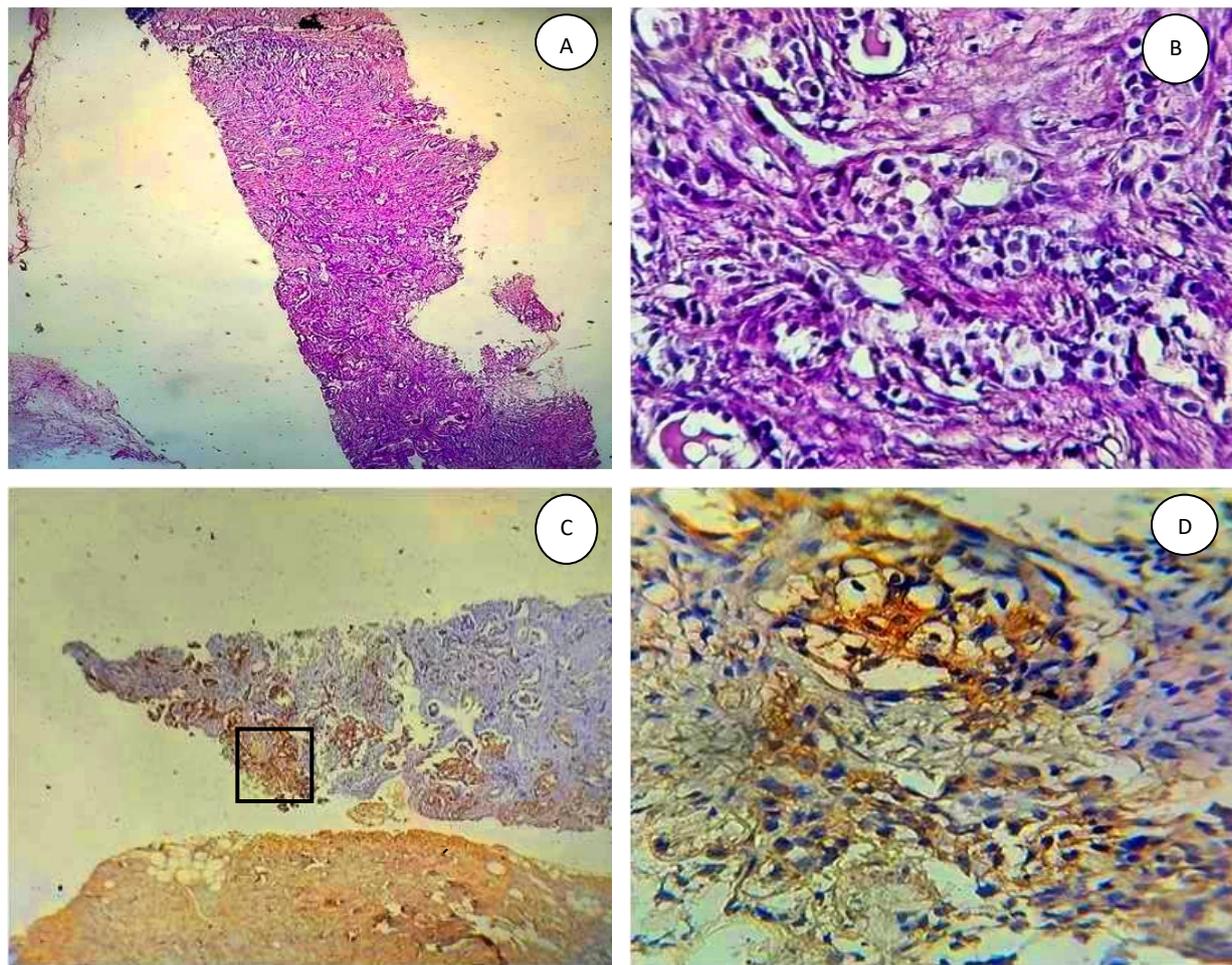
**Figure 33** : Observation microscopique du contrôle positif, épididyme de cheval.

(A) X40 ; (B) X400

### 2.2.1. Sous type triple négatif

Le sous type triple négatif est caractérisé par parenchyme mammaire qui est le siège d'une prolifération néoplasique maligne de nature épithéliale, de structure glandulaire, de massifs cribriformes et d'amas cellulaires. Cellules tumorales à cytoplasme éosinophile parfois clarifiés, à noyau hyperchromatique. Le stroma tumoral fibreux. Pas d'évidence d'embolies vasculaires (Figures 34A, B).

L'immunohistochimie a montré une localisation du RA au niveau du cytoplasme des cellules tumorales (Figures 34C, D) avec une faible intensité au niveau de la tumeur de sous type triple négatif (Tableau 3).



**Figure 34 :** Observation histologique de la tumeur cancer du sein triple négatif.

H&E : (A) X40, (B) X400 ; RA : (C) X40, (D) X400

Les résultats d'immunohistochimie ont révélé une expression variable des RA dans les différents sous-types des tumeurs mammaires étudiées qui sont présentés dans le tableau 3.

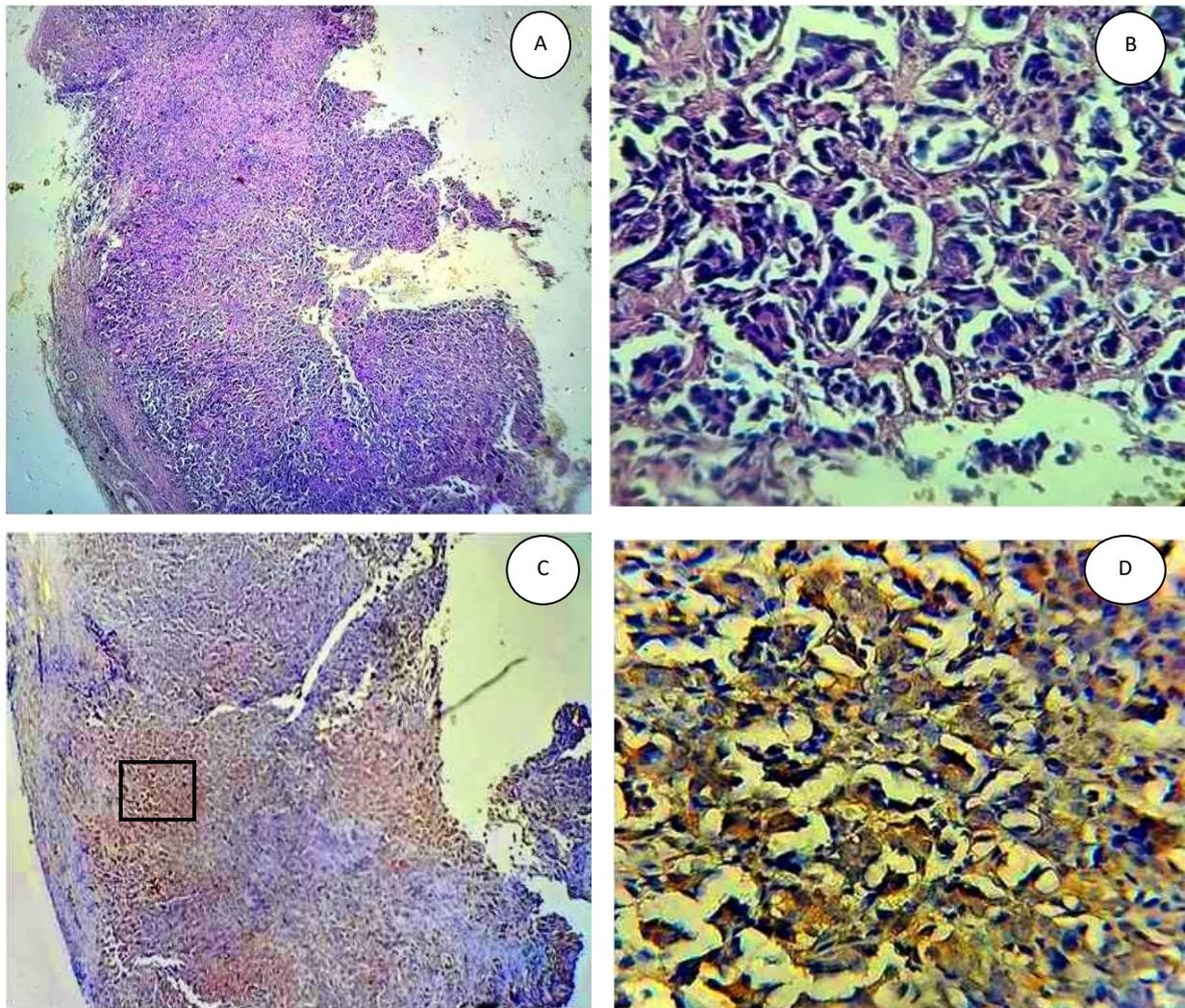
**Tableau 3** : Expression des RA dans les différents sous-types des tumeurs mammaires

Sous-types	Récepteur aux androgènes	Intensité
<b>Triple -</b>	Positif	Faible
<b>HER2 +</b>	Positif	Modéré
<b>Luminal A</b>	Négatif	Absence
<b>Luminal B</b>	Négatif	Absence

### 2.2.2. Sous type HER2 positif

Le HER2 positif est identifiés par parenchyme ganglionnaire largement infiltré, métastatique. Les cellules tumorales sont cubiques à cytoplasme éosinophiles et noyaux globuleux. L'étude histologique à la coloration au bleu alcian montre la présence de quelque vacuole de mucine (Figures35A, B).

- Une expression modérée du RA a été détectée également dans le cytoplasme de la tumeur de types HER-2+ avec une absence totale du marquage nucléaire (Figures 35C, D) représente des sections immunomarquées.



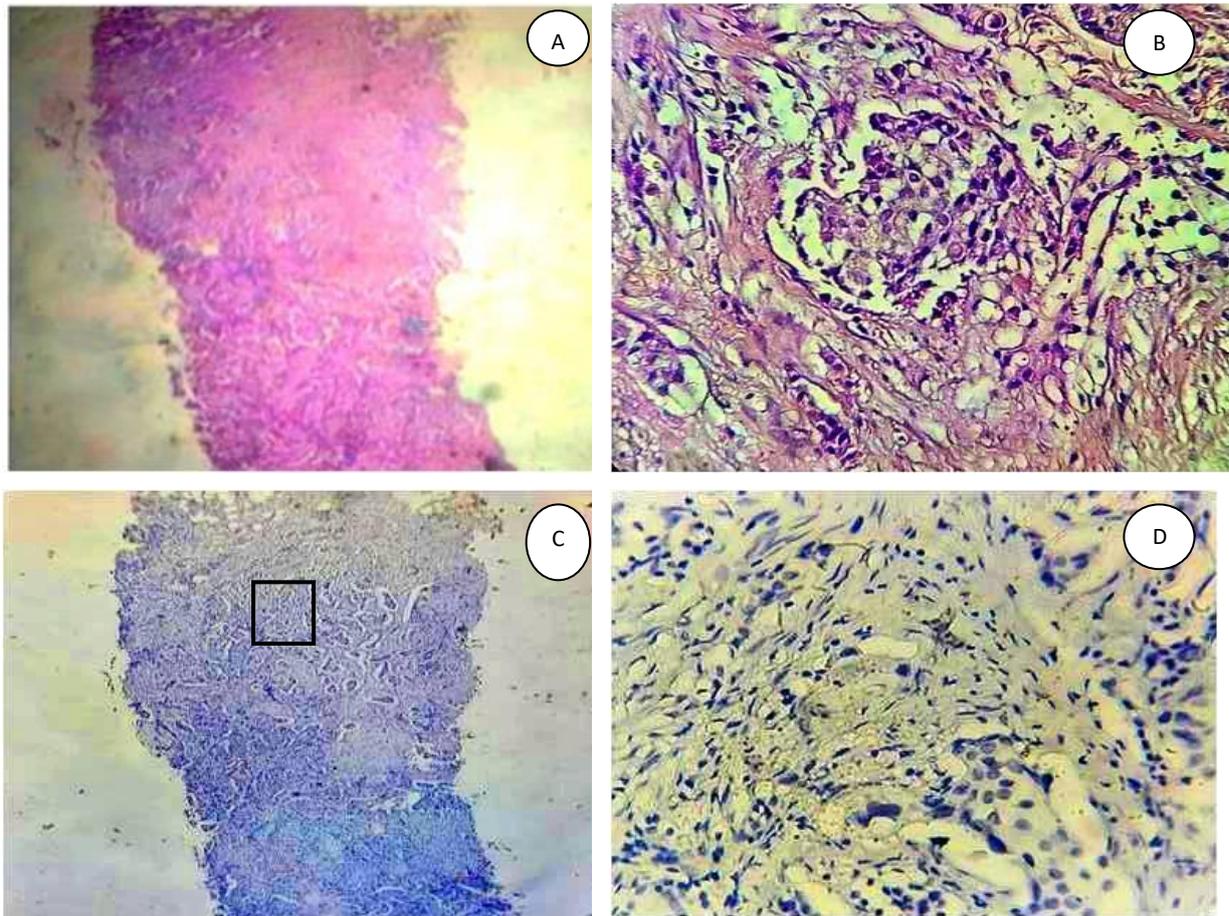
**Figure 35 :** Observation histologique de la tumeur HER2+.

H&E. (A) X40 ; (B) X400, RA (C) X40, (D) X400

### 2.2.3. Sous type luminal A

L'étude histologique sur lame colorée à l'HE a montré un parenchyme mammaire siège d'une prolifération néoplasique maligne de nature épithélial, à noyau atypique. Stroma fibreux discrètement inflammatoire (Figures 36A, B)

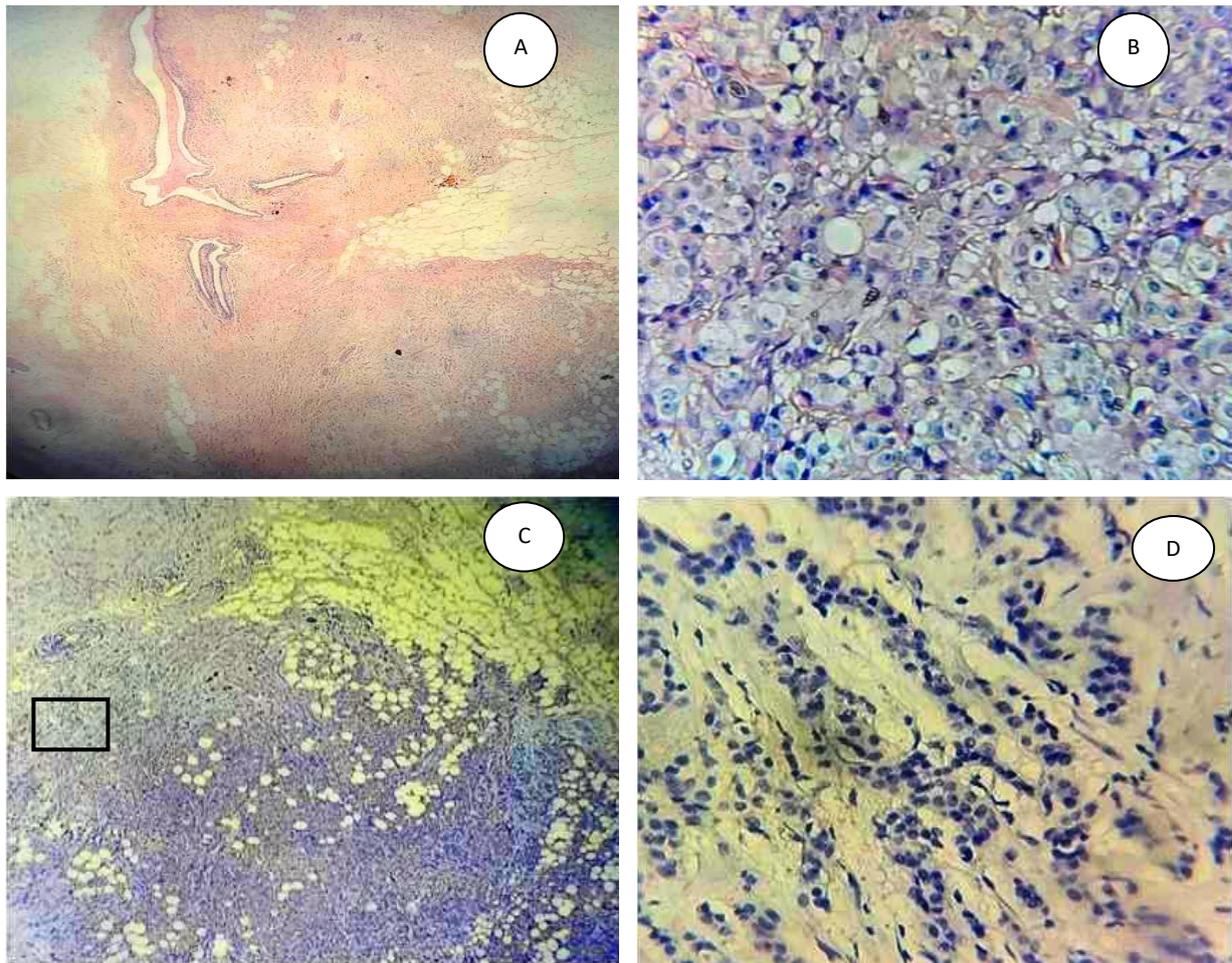
- En revanche, les tumeurs de type luminal A et luminal B ont montré une coloration négative pour l'anticorps anti-RA, indiquant une absence d'expression de cet antigène dans les tissus étudiés, les résultats de l'observation microscopique sont présentés dans les (Figures 36 C, D) et (Figure 37 C, D) respectivement.



**Figure 36 :** Observation histologique de la tumeur luminal A.  
H&E : (A) X40 ; (B) X400, RA (C) X40, (D) X400

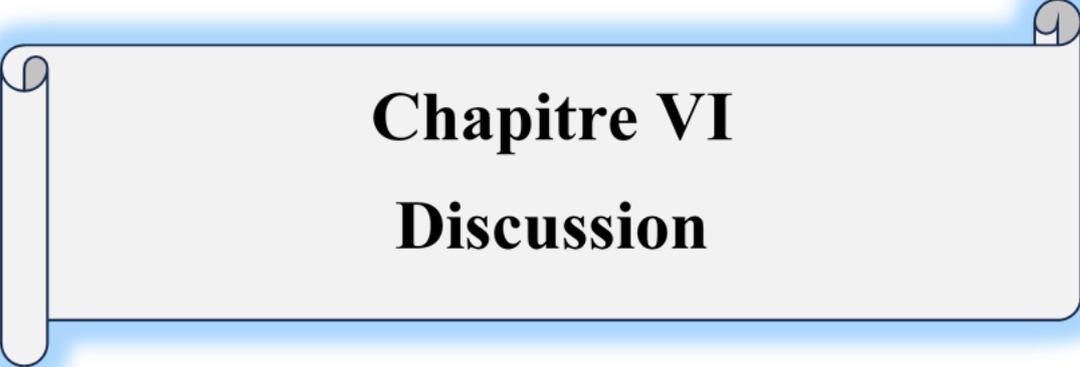
#### 2.2.4. Sous type luminal B

L'analyse microscopique de luminal B est caractérisé par parenchyme mammaires siège d'une prolifération néoplasique maligne de nature épithéliale, organisée en amas. Les cellules tumorales éosinophiles à noyaux légèrement augmenté de volume, siège de quelques atypies cytonucléaires (Figures 37 A, B).



**Figure 37 :** Observation histologique de la tumeur luminal B.

H&E. (A) X40 ;(B) X400, RA (C) X40, (D) X400



**Chapitre VI**  
**Discussion**

## Chapitre VI : Discussion

Dans cette partie de la discussion, nous allons discuter de la prévalence des affections mammaires ainsi que l'âge moyen des femmes dépistées pour le CS et nous allons par la suite aborder les principaux résultats de notre étude sur l'immunolocalisation des RA dans nos différents prélèvements tumoraux et leurs significations dans le contexte du CS.

Les pathologies mammaires constituent un domaine important de la santé des femmes, avec des conséquences significatives sur leurs qualité de vie et leur santé globale (Feng et *al.*, 2018). Le CS est l'une des pathologies malignes les plus fréquentes chez les femmes, ayant un impact considérable sur leur bien-être physique et leur qualité de vie. La compréhension des mécanismes sous-jacents à cette maladie est essentielle pour développer de nouvelles approches de diagnostic et de traitement (Lukasiewicz et *al.*, 2021).

L'immunolocalisation des RA dans le CS est un sujet d'intérêt croissant en raison du rôle potentiel des A dans la carcinogenèse mammaire. L'expression des RA dans le CS peut varier en fonction du sous-type de CS. Les RE et les RP ainsi que la HER2 ont été considérés comme les principaux marqueurs hormonaux dans le CS, mais il est de plus en plus reconnu que les RA peuvent également jouer un rôle dans cette pathologie (Kolyvas et *al.*, 2022).

Tout d'abord, nos résultats indiquent que les carcinomes mammaires représentent la pathologie mammaire la plus fréquente chez les femmes en 2022, avec un âge moyen de 50,94±12,84 ans. Des études antérieures soutiennent cette affirmation, mené par (Hosseini et *al.*, 2013 ; Shachar et *al.*, 2016 ; DeSantis et *al.*, 2019 ; Asiri et *al.*, 2020).

L'âge moyen des femmes atteintes de carcinome mammaire peut varier en fonction de plusieurs facteurs, tels que la région géographique, l'ethnicité, les antécédents familiaux et les facteurs de risque individuels (DeSantis et *al.*, 2019).

Cependant, il est important de noter que le CS peut également toucher les femmes plus jeunes, y compris les femmes dans la vingtaine et la trentaine (DeSantis et *al.*, 2019).

Il convient de souligner que les statistiques sur l'âge moyen des femmes atteintes de carcinome mammaire peuvent varier en fonction des études et des populations étudiées.

Le CCI est le type le plus fréquent de CS, il occupe le premier rang des carcinomes mammaires (88%) en 2022. En conformité à la recherche mené par (Hosseini et *al.*, 2013 ;

DeSantis et *al.*,2019), et le CLI se trouve en deuxième position, ce qui en accord avec la recherche de (Fouad et *al.* ,2012).

Selon l'étude de (Fouad et *al.* ,2012), les sous-types moléculaires luminal A et luminal B sont les CS les plus fréquents, ce qui en accords avec nos résultats.

L'expression des RA a été examinée dans plusieurs études du CS dont les résultats sont présentés dans le tableau 4.

**Tableau 4** : Synthèse des résultats sur le pourcentage des RA au niveau de cancer du sein

Références	Résultats sur RA dans le cancer du sein (%)
Yu et al. (2011)	- Immunoréactivité nucléaire : 72,5
Qu et al. (2013)	- Taux global d'expression : 65,2
Huang et al. (2018)	- CSTN : 21,8
Nour El Hoda et al. (2019)	- Taux de l'expression : 60,7%, dont : - Luminal A : 39,2 - Luminal B : 43 - HER2(+) : 6,3 - CSTN : 11, 4
Niță et al.(2021)	57 % des patientes, dont : - Luminal A 50 - Luminal B 71 - HER2(+) 63 - CSTN 80
Chavan et al. (2021)	- Luminal A 64,3 - HER2(-) 17,8
Ghandhi et al. (2022)	Localisation nucléaire = 34%, dont : - Luminal A 64 - Luminal B 52 - HER2 (+) 16 - CSTN 18
Kolyvs et al. (2022)	-RE(+) : 70 à 90 -RE(-) : 20 à 30

Nos résultats ont révélé une expression variable des RA dans les différents échantillons de tissus tumoraux du sein. Ces résultats sont en accord avec des études précédentes suggérant que les RA pourraient jouer un rôle important dans le développement et la progression dans ce type de cancer (Tableau4).

Le RA est exprimé dans le cytoplasme de la tumeur de type HER2 positif dans notre recherche, ce qui en accord avec les résultats obtenus par (Nour El Hoda et al.,2019 ; Niță et

*al.*,2021 ; Gandhi et *al.*, 2022). A la différence d'étude menée par (Chavan et *al.*, 2021) qui a trouvé une positivité des RA dans les tumeurs HER-2 négatifs.

La tumeur de type CSTN présente également une positivité cytoplasmique du RA, en conformité avec les recherches mené par (Huang et *al.*,2018; Nour El Hoda e *tal.*,2019 ;Niță et *al.*,2021 ; Gandhi et *al.*, 2022).Les RA présents dans le cytoplasme peuvent être activés de manière indépendante du noyau cellulaire(Kolyvas et *al.*,2022). Les RA sont localisés dans le cytoplasme et doivent transloquer vers le noyau pour exercer leurs fonctions transcriptionnelles (Anestis et *al.*,2020). Cependant, dans certains cas ces récepteurs peuvent rester dans le cytoplasme et activer des voies de signalisations spécifiques, sans nécessiter leurs translocations vers le noyau (Kolyvas et *al.*,2022).

En outre, une expression totalement négatif des RA a été observé dans les tumeurs de types luminal A et B, Contrairement à ce qui a été rapporté par (Nour El Hoda et *al.*,2019 ; Niță et *al.*, 2021 ;Gandhi et *al.*,2022), qui ont révélé une positivité de ces récepteurs dans ces types de CS. Il est possible que les RA soient présents à des niveaux très faibles ou absents dans notre échantillon étudié. Cette faible expression des RA pourrait expliquer l'absence de résultats positifs dans l'immunolocalisation, comme il est possible que les RA soient limités à des zones spécifiques de la tumeur.

Il est donc important de souligner que les résultats négatifs ne signifient pas nécessairement l'absence totale de RA dans le CS de types luminal A et luminal B. Ils peuvent simplement refléter l'absence de détection dans notre prélèvement étudié ou les limites des techniques utilisées.

Il est nécessaire de faire plusieurs tentatives sur d'autres prélèvements de CS de types luminal A et B afin de valider nos résultats.

En ce qui touche aux prédictions, des études récentes ont suggéré que la présence des RA dans les tumeurs du sein pourrait être associée à un meilleur pronostic. Les patientes dont les tumeurs expriment les RA pourraient bénéficier d'une réponse plus favorable aux traitements hormonaux et présenter une survie globale plus longue (Anestis et *al.*,2020).

En termes de potentiel de guérison, plusieurs études précliniques et cliniques ont exploré des traitements ciblant les RA qui peuvent avoir un effet bénéfique chez les patientes atteintes de CS résistant aux traitements hormonaux conventionnels. Par exemple, l'utilisation de médicaments qui bloquent la production de A ou qui inhibent l'activité des RA peut réduire la croissance tumorale et améliorer la survie chez certains patientes (Anestis et *al.*,2020).

Néanmoins, malgré ces résultats prometteurs, certaines questions restent en suspens. Tout d'abord, le mécanisme exact par lequel les RA influencent la tumorigenèse du CS reste à

élucider. Des études supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre le rôle des RA dans la biologie du CS et pour développer de nouvelles stratégies thérapeutiques.



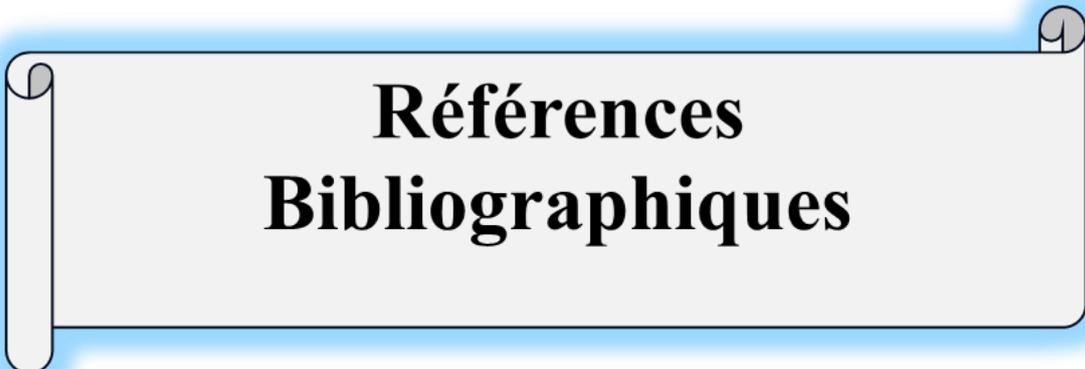
**Conclusion**

### Conclusion

Cette étude sur l'immunolocalisation des RA au niveau du CS a permis de mettre en évidence plusieurs aspects importants. Tout d'abord, nos résultats confirment l'expression de RA dans certains prélèvements mammaires étudiés y compris les tumeurs malignes des types HER2+ et CSTN, ce qui suggère leur possible implication dans le développement et la progression des pathologies mammaires.

En outre, l'identification de variations d'expression des RA entre les différents sous-types de tumeurs mammaires soulève des questions sur leur utilité potentielle en tant que marqueurs pronostiques ou thérapeutiques. Ces résultats ouvrent la voie à de futures études visant à mieux comprendre le rôle spécifique des A dans la carcinogenèse mammaire et à explorer de nouvelles stratégies de traitement ciblant ces voies hormonales.

Pour conclure, l'immunolocalisation des RA au niveau des carcinomes mammaires fournit une nouvelle perspective sur le rôle des A dans ces affections. Les résultats obtenus permettent d'envisager de nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques, ouvrant ainsi des opportunités pour améliorer la prise en charge des patientes atteintes d'anomalies mammaires. Cependant, davantage de recherches sont nécessaires pour approfondir notre compréhension de l'implication des A dans ces pathologies et pour évaluer leur potentiel en tant que cibles thérapeutiques.



**Références  
Bibliographiques**

## Références bibliographiques

---

### Références bibliographiques

- Alex, A., Bhandary, E., McGuire, K. P. Anatomy and Physiology of the Breast during Pregnancy and Lactation. *Diseases of the Breast during Pregnancy and Lactation*, 2020, 3-7.
- American Cancer Society. Breast Cancer Prevention and Early Detection.2021.(Consulté 10 Mars 2023).Url: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/prevention-and-early-detection.html>
- Anatomie du sein - Manuels MSD pour le grand public. (Consulté le 23 juillet 2023). Url : <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/multimedia/figure/anatomie-du-sein>
- Anestis, A., Zoi, I., Papavassiliou, A. G., Karamouzis, M. V. Androgen receptor in breast cancer—clinical and preclinical research insights. *Molecules*, 2020, 25(2),358.
- Asiri, S., Asiri, A., Ulahannan, S., Alanazi, M., Humran, A., Hummadi, A. Incidence rates of breast cancer by age and tumor characteristics among Saudi women: recent trends. *Cureus*, 2020, 12(1).
- Avisek Majumder, Mahavir Singh, Suresh C. Tyagi. Post-menopausalbreastcancer:fromestrogen to androgenreceptor. *Oncotarget*, 2017, 8(60),102739-102758
- Bergaoui, H., Inès, Z., Manel, N., Amira, D., Hajji, A., Hajjaji, A., Raja, F. Le carcinome lobulaire infiltrant du sein: à propos de 30 cas. *The Pan African Medical Journal*, 2019,34.
- Blackmon, M. M., Nguyen, H., Mukherji, P. Acute Mastitis. Study Guide from StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), PMID: 32491714. 2020. (Consulté 10 Mars 2023) Url :<https://europepmc.org/article/nbk/nbk557782>
- Breast Cancer Types & Hormone Receptors. (Consulté le 10 Mars 2023). Url :<https://www.rockymountcancercenters.com/breast-cancer/types-hormone-receptors>
- Carabins Niçois. (consulté 12 Avril 2023). Url :<https://www.carabinsnicois.fr/phpbb/viewtopic.php?f=330&t=33835>
- Coutant, C., Canlorbe, G., Bendifallah, S., Beltjens, F. Prise en charge des proliférations épithéliales du sein avec et sans atypies: hyperplasie canalaire atypique, métaplasie cylindrique avec atypie, néoplasies lobulaires, proliférations épithéliales sans atypie, mastopathie fibrokystique, adénose, cicatrices radiaires, mucocèles, lésions prolifératives

## Références bibliographiques

---

- apocrines: recommandations pour la pratique clinique. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 2015, 44(10), 980-995.
- Chambers, Ann F., Alan C. Groom., Ian C. MacDonald. "Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites." *Nature Reviews Cancer*, 2002, 563-572.
  - Chavan, S., Ravindra, S. Androgen receptor in breast cancer: A tissue microarray-based study. *Archives of Medicine and Health Sciences*, 2021, 9(1), 76-79.
  - Chemotherapy Benefits in Invasive Lobular Carcinom. (Consulté le 10 Mars 2023).Url : <https://www.rockymountaincancercenters.com/referring-providers-blog/chemotherapy-benefits-in-invasive-lobular-carcinoma>
  - Claessens F, Denayer S, Van Tilborgh N, Kerkhofs S, Helsen C, Haelens A. Diverse roles of androgenreceptor (AR) domains in AR-mediated signaling. *NuclRecept Signal*, 2008.
  - Cuzick, J., Forbes, J. F., Sestak, I., Cawthorn, S., Hamed, H., Holli, K., Howell, A. Long-term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer—96-month follow-up of the randomized IBIS-I trial. *Journal of the National Cancer Institute*, 2007, 99(4), 272-282.
  - DeSantis, C. E., Ma, J., Gaudet, M. M., Newman, L. A., Miller, K. D., Goding Sauer, A., Siegel, R. L. Breast cancer statistics, *CA: a cancer journal for clinicians*, 2019, 69(6), 438-451.
  - De Stavola, B. L., dos Santos Silva, I., McCormack, V., Hardy, R. J., Kuh, D. J., Wadsworth, M. E. J. Childhood growth and breast cancer. *American journal of epidemiology*, 2004, 159(7), 671-682.
  - Faye, M., Ndiaye, B., Diémé, E. G. P. A., Sall, I., Faye, S. T., Fall, O., Sow, A. Abscess du sein: aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques à l' Hôpital Principal de Dakar. *Pan African Medical Journal*, 2020, 37(1).
  - Feng, Y., Spezia, M., Huang, S., Yuan, C., Zeng, Z., Zhang, L., Ren, G. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes & diseases*, 2018, 5(2), 77-106.
  - Fouad, A., Yousra, A., Kaoutar, Z., Afaf, A., Sanae, B. Classification moléculaire du cancer du sein au Maroc. *The Pan African Medical Journal*, 2012, 13.
  - Gajdos, C., Tartter, P. I., Bleiweiss, I. J., Bodian, C., Brower, S. T. Stage 0 to stage III breast cancer in young women. *Journal of the American College of Surgeons*, 2000, 190(5), 523-529.

## Références bibliographiques

---

- Galatoire, O., Hamédani, M., Putterman, M., Berges, O., Morax, S. Adénocarcinome au sein d'un adénome pléomorphe de la glande lacrymale. À propos d'un cas. *Journal français d'ophtalmologie*, 2005,28(8),896-901.
- Gandhi, V. D., Cephus, J. Y., Norlander, A. E., Chowdhury, N. U., Zhang, J., Ceneviva, Z. J., Newcomb, D. C. Androgen receptor signaling promotes Treg suppressive function during allergic airway inflammation. *The Journal of Clinical Investigation*, 2022,132(4).
- Goldhirsch, A., Winer, E. P., Coates, A. S., Gelber, R. D., Piccart-Gebhart, M., Thürlimann, B., Wood, W. C. 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 2013. *Annals of oncology*, 2013, 24(9), 2206-2223.
- Gucalp, Ayca, Tiffany A. Traina. "Targeting the androgenreceptor in triple-negativebreast cancer." *Currentproblems in cancer*, 2016,40.2-4.
- Guinebretiere, J. M., Menet, E., Tardivon, A., Cherel, P., Vanel, D. Normal and pathological breast, the histological basis. *European journal of radiology*, 2005, 54(1), 6-14.
- He, B., Minges, J. T., Lee, L. W., Wilson, E. M. The FXXLF motif mediates androgen receptor-specific interactions with coregulators. *Journal of Biological Chemistry*, 2002, 277(12),10226-10235.
- Hosseini, M. S., Arab, M., Honar, B. N., Noghabaei, G., Safaei, N., Ghasemi, T., Ganjoie, T. A. Age-specific incidence rate change at breast cancer and its different histopathologic subtypes in Iran and Western countries. *Pakistan journal of medical sciences*, 2013,29(6), 1354.
- Hu, Y. C., Yeh, S., Yeh, S. D., Sampson, E. R., Huang, J., Li, P., Chang, C. Functional domain and motif analyses of androgen receptor coregulator ARA70 and its differential expression in prostate cancer. *Journal of Biological Chemistry*, 2004,279(32), 33438-33446.
- Huang, X., Cang, X., Liu, J. Molecular mechanism of Bisphenol A on androgen receptor antagonism. *Toxicology in Vitro*,2019, 61,104621.

## Références bibliographiques

---

- Image: Cancer inflammatoire du sein. (Consulté le 10 Mars 2023).Url :<https://www.msdmanuals.com/fr/professional/multimedia/image/cancer-inflammatoire-du-sein>
- Issara, K., Houjam, M., Sahraoui, S., Bouchbika, Z., Benchakroun, N., Jouhadi, H., Benider, A. Tumeur phyllode chez une jeune adolescente de 12 ans: à propos d'un cas et revue de la littérature. *Pan African Medical Journal*, 2016, 25(1).
- Kolyvas, E. A., Caldas, C., Kelly, K., Ahmad, S. S. Androgen receptor function and targeted therapeutics across breast cancer subtypes. *Breast Cancer Research*, 2022, 24(1), 1-15.
- Kowalski, A., Okoye, E. Breast Cyst. Study Guide from StatPearls Publishing, Treasure Island (FL) .PMID: 32965867. 2020. (Consulté 25 Avril 2023). Url : <https://europepmc.org/article/NBK/nbk562196>
- Kuchenbaecker, K. B., Hopper, J. L., Barnes, D. R., Phillips, K. A., Mooij, T. M., Roos-Blom, M. J., BRCA1 and BRCA2 Cohort Consortium Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Jama*, 2017,317(23),2402-2416.
- Luu-The, V., Labrie, F. The intracrine sex steroid biosynthesis pathways. *Progress in brain research*, 2010,181,177-192.
- Łukasiewicz, S., Czezelewski, M., Forma, A., Baj, J., Sitarz, R.,Stanisławek, A. Breast cancer—epidemiology, risk factors, classification, prognostic markers, and current treatment strategies—an updated review. *Cancers*, 2021, 13(17), 4287.
- Maki, P. M., Springer, G., Anastos, K., Gustafson, D. R., Weber, K., Vance, D., Rubin, L. H. Cognitive changes during the menopausal transition: a longitudinal study in women with and without HIV. *Menopause (New York, NY)*, 2021, 28(4),360.
- Matias, P. M., Donner, P., Coelho, R., Thomaz, M., Peixoto, C., Macedo, S., Carrondo, M. A. Structural evidence for ligand specificity in the binding domain of the human androgen receptor: implications for pathogenic gene mutations. *Journal of Biological Chemistry*,2000, 275(34),26164-26171.
- Maughan, Karen L., Mark A. Lutterbie, Peter Ham. "Treatment of breast cancer." *American familyphysician*,2010, 81.11, 1339-1346.
- Morère, J. F., Aapro, M. S., Penault-Llorca, F., Salmon, R. *Le cancer du sein*,2007, pp.313.

## Références bibliographiques

---

- Narod, S. A. Epidemiology of breast cancer in youngwomen. *Breast cancer research*,2021, 23(1),1-8.
- Niță, I., Nițipir, C., Toma, Ș. A., Limbău, A. M., Pîrvu, E., Bădărău, I. A., Manolescu, L. S. C. Correlation between Androgen Receptor Expression and Immunohistochemistry Type as Prognostic Factors in a Cohort of Breast Cancer Patients: Result from a Single-Center, Cross Sectional Study. In *Healthcare*, 2021, 9 (3), p. 277.
- National Cancer Institute. Breast Cancer Treatment (PDQ®)–Patient Version, 2019.(Consulté 26 Mars 2023). Url : <https://www.cancer.gov/types/breast/patient/breast-treatment-pdq>
- National Breast Cancer Foundation. Risk Factors for Breast Cancer. (Consulté 20 Mars 2023). Url : <https://www.nationalbreastcancer.org/breast-cancer-risk-factors>
- Nour El Hoda, S. I., Khairy, R. A., Talaat, S. M., Abd El-Fattah, F. A. Immunohistochemical expression of androgen receptors (AR) in various breast cancer subtypes. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 2019,7(8),1259.
- Oeffinger, K. C., Fontham, E. T., Etzioni, R., Herzig, A., Michaelson, J. S., Shih, Y. C. T., Wender, R. Breast cancer screening for women at average risk: 2015 guideline update from the American Cancer Society. *Jama*, 2015,314(15),1599-1614.
- Organisation mondiale de la santé. Cancer du sein. (Consulté 12 juillet 2023). Url : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer#:~:text=L'objectif%20de%20la%20nouvelle,2040%20%C3%A0%20l'%C3%A9chelle%20mondiale.>
- Park, K., Vansteenkiste, J., Lee, K. H., Pentheroudakis, G., Zhou, C., Prabhaskar, K., Douillard, J. Y. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with locally-advanced unresectable non-small-cell lung cancer: a KSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, ISMPO, JSMO, MOS, SSO and TOS. *Annals of Oncology*, 2020,31(2),191-201.
- Perou, C. M., Sørli, T., Eisen, M. B., Van De Rijn, M., Jeffrey, S. S., Rees, C. A., Botstein, D. Molecular portraits of human breast tumours. *nature*, 2000,406(6797),747-752.
- Qu, Q., Mao, Y., Fei, X. C., Shen, K. W. The impact of androgen receptor expression on breast cancer survival: a retrospective study and meta-analysis. *PLoS one*,2013, 8(12),82650.

## Références bibliographiques

---

- Raiah, M., Terki, K., Benrabah, L., Ammour, F., Lounis, A., Fouatih, Z. A. Épidémiologie des cancers en Algérie, 1996–2019. *Bulletin du Cancer*, 2022,109(9),909-915.
- Rakha, E. A., Reis-Filho, J. S., Baehner, F., Dabbs, D. J., Decker, T., Eusebi, V., Ellis, I. O. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast cancer research*, 2010, 12(4),1-12.
- Rivard, A. B., Galarza-Paez, L., Peterson, D. C. Anatomy, thorax, breast.Study Guide from StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). PMID: 30137859. 2018. (consulté 02 Avril 2023). Url : <https://europepmc.org/article/NBK/nbk519575>
- Russo, J. I. H. R., Irma H. "The role of estrogen in the initiation of breast cancer." *The Journal of steroidbiochemistry and molecularbiology*,2006,1-5 ,89-96.
- Shachar, S. S., Hurria, A., & Muss, H. B. . Breast cancer in women older than 80 years. *Journal of oncology practice*,2016, 12(2),123-132.
- Schreyer E., (2018).Rôle du récepteur des androgènes dans la communication cellulaire au sein du cancer de la prostate. Thèse de doctorat en biologie cellulaire et moléculaire, Université de Strasbourg, Toulouse. P.153.
- Schünemann, H. J., Lerda, D., Quinn, C., Follmann, M., Alonso-Coello, P., Rossi, P. G., European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC) Contributor Group\*. Breast cancer screening and diagnosis: a synopsis of the European Breast Guidelines. *Annals of internal medicine*, 2020,172(1),46-56.
- Sheth, M., Lodhi, U., Chen, B., Park, Y., McElligott, S. Initial Institutional Experience With Cryoablation Therapy for Breast Fibroadenomas: Technique, Molecular Science, and Post-Therapy Imaging Follow-up. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 2019, 38(10), 2769-2776.
- Steeg, P. S.Tumor metastasis: mechanistic insights and clinical challenges. *Nature medicine*,2006, 12(8),895-904.
- Sun, Y. S., Zhao, Z., Yang, Z. N., Xu, F., Lu, H. J., Zhu, Z. Y., Zhu, H. P. Risk factors and preventions of breast cancer. *International journal of biological sciences*, 2017, 13(11),1387.
- Weigelt, B., Reis-Filho, J. S. Histological and molecular types of breast cancer: is there a unifying taxonomy?. *Nature reviews Clinical oncology*, 2009,6(12),718-730.
- World Health Organization. Breast Cancer 2021.(Consulté le 26 juin 2023).Url : <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>

## Références bibliographiques

---

- Yu, Q., Niu, Y., Liu, N., Zhang, J. Z., Liu, T. J., Zhang, R. J., Xiao, X. Q. Expression of androgen receptor in breast cancer and its significance as a prognostic factor. *Annals of oncology*, 2011,22(6) ,1288-1294.