

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

Université BLIDA 1  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Biologie et Physiologie Cellulaire



Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention  
du diplôme de Master

Option : Biologie Moléculaire et Cellulaire

*Thème*

**ETUDE DU CANCER DU SEIN  
CHEZ UNE POPULATION DE FEMMES  
ALGERIENNES**

*Soutenu le 09-07-2020*

*Présenté par :*  
*M<sup>lle</sup> ELBASYOUNI Amel*

*Devant le jury composé de :*

<i>M<sup>me</sup> HAMZI W.</i>	<i>Maitre Assistante A.</i>	<i>UB1</i>	<i>Présidente</i>
<i>M<sup>me</sup> BOKRETA S.</i>	<i>Maitre Assistante A.</i>	<i>UB1</i>	<i>Examinatrice</i>
<i>M<sup>me</sup> SAADI L.</i>	<i>Maitre de Conférences A.</i>	<i>UB1</i>	<i>Promotrice</i>
<i>Mr BAHJA A.K.</i>	<i>Maitre de Conférences A.</i>	<i>CHU-Alger</i>	<i>Co-promoteur</i>

2019-2020

## **Remerciements**

*Tout d'abord, Je tiens à remercier Dieu, De m'avoir donné la volonté et la puissance pour succéder dans ce parcours envers le savoir scientifiques.*

*J'adresse mes remerciements, ma profonde reconnaissance et tout mon respect à ma promotrice et notre responsable d'option Biologie Moléculaire et Cellulaire, **M<sup>me</sup> Saadi L.**, Maitre de Conférences A à l'université Blida 1, pour sa disponibilité, sa patience et son aide précieuse.*

*Qu'elle trouve ici le témoignage de ma haute considération et de mon profond respect.*

*Mes sincères remerciements vont aussi à **M<sup>r</sup> Baha A.K.**, Maitre de Conférences A et **M<sup>me</sup> Slimani A.** Professeur, au service anatomopathologie au CHU de Béni Messous de m'avoir accepté au sein de leur service et consacré un temps pour réaliser ce travail avec une grande sympathie.*

*Je tiens à remercier également les membres de jury **M<sup>me</sup>Hamzi W.**, Maitre assistante à l'université Blida 1, qui a accepté de présider le jury.*

*Et **M<sup>me</sup> Bokreta S.**, Maitre assistante à l'université Blida 1, qui m'a fait l'honneur d'examiner mon travail.*

*A tous mes enseignants et à mes camarades de l'option biologie moléculaire et cellulaire.*

*A Tout le personnel du service d'anatomopathologie du CHU de Beni Messous pour leur gentillesse.*

*Je remercie aussi tous ceux qui mon aider de près ou de loin dans la réalisation de ce travail.*

## *Dédicaces*

*Je dédie ce modeste travail à*

*A mes parents, Nidhal et Tatiana,*

*Grâce à leurs encouragements et leurs grands sacrifices tout au long de  
mon parcours scolaire et universitaire.*

*A la mémoire de mon frère, Fadi,*

*A mes sœurs, Dounia et Sara,*

*Pour leur soutien moral*

*Je vous remercie du fond du cœur*

## ملخص

على الرغم من تطور تقنيات الوقاية، التشخيص والعلاج إلا أن انتشار الإصابة بسرطان الثدي لازالت تشهد ارتفاعا مستمرا في الجزائر. تهدف الدراسة الحالية إلى تحديد الخصائص الوبائية لمختلف إصابات الثدي وتحليل اختلاف المظهر النسيجي و تقييم المعايير التي تسمح بالتشخيص الإصابة بسرطان الثدي المتغلغل لفئة نسوية بالجزائر و هذا عن طريق دراسة استرجاعية . تم جمع نتائج الفحص النسيجي والكيميائي المناعي لـ 1037 خزعة من التقارير التي أعدها أطباء متخصصون في مختبر التشريح الباطني في المستشفى الجامعي "اسعد حساني" بني مسوس في الجزائر العاصمة.

تشير النتائج إلى أن الأورام الحميدة هي الأكثر شيوعاً (56٪) مقارنة الأورام الخبيثة (44٪)، ومتوسط عمر النساء المشخصة باختلال في الثدي هو  $47.60 \pm 12.12$  عامًا ، حيث تختلف الأعمار من 17 إلى 101 عامًا. الورم اللبني الغدي هو ورم ليفي ظهاري. وهو أكثر أنواع الآفات الحميدة شيوعاً (25.88٪). على العموم يصيب سرطان الثدي النساء في متوسط العمر بين 40 و60 سنة (62٪ حالة). تبلغ الإصابات بأورام خبيثة متغلغلة ذات التمايز الخلوي ذات درجة 2 من سلم (Scarff Bloom et Richardson) بنسبة 69٪. إن السرطان المتغلغل القنوي هو النوع النسيجي الغالب مقارنة بسرطان الثدي المتغلغل ب 81.49٪ حالة. وفقا لنتائج تحليل الكيمياء المناعية، فإن النوع الفرعي "Luminal B" هو الأكثر تطورا عند المرأة ب 81.49% من الحالات. تتمثل معظم الإصابات بسرطان ذات نوع الظاهر الثانوي "luminal B". تتواجد المستقبلات الهرمونية في 82.1% من حالات السرطان المتغلغل. 82.1% من الأورام المتغلغلة إيجابية لمستقبلات الهرمونات. وفقاً لسلسلتنا، يرتبط عمر الإصابة إحصائياً بدرجة التمايز الخلوي ( $p = 0.001$ ) وحالة مستقبلات الهرمون ( $p = 0.001$ ). بالإضافة إلى ذلك ، هناك ارتباط كبير بين درجة التمايز الخلوي والتعبير عن مستقبلات الاستروجين ( $p = 0.000$ ) ومستقبل البروجسترون ( $p = 0.000$ ). تم الإفراط في التعبير عن الجين الورمي Her2 في 22% من الحالات. في حين كان وسم مؤشر تكاثر الخلايا Ki67 إيجابيا في 91٪ حالة. يبدو أن هناك ارتباطاً كبيراً بين تعبير Ki67 ودرجة التمايز الخلوي ( $p = 0.030$ ) مع حالة مستقبل البروجسترون ( $p = 0.029$ ) ومع عامل نمو البشرة Her2 ( $p = 0.023$ ). تعتبر الأورام السرطانية الأقل تمايزاً (الدرجة الثالثة) أكثر شيوعاً (31٪) لدى الشباب تحت سن 40، اللائي يشكلن 17٪ من الفئة المدروسة. تميل هذه الأورام إلى فقدان التعبير عن هرمون الاستروجين والبروجسترون حيث النمط الظاهري RE- / RP- هو الأكثر شيوعاً فيها (35٪).

يعرف سرطان الثدي لدى النساء في الجزائر بعوامل تشخيصية غير محبذة لذلك يتطلب التشخيص المبكر لديهن وإدراج جميع المؤشرات الحيوية في التحليل المناعي الكيميائي سيكون ضروريا لتحليل خزعات الأورام الخبيثة وتحسين التكفل بمرضى سرطان الثدي.

**الكلمات المفتاحية:** سرطان الثدي، الخصائص الوبائية، الفحص النسيجي، المظهر النسيجي، التحليل المناعي الكيميائي.

## Abstract

Although widespread of sensibilisation, early screening and advanced medical therapies, the incidence rate of breast cancer continue to rise+ among Algerian women. This retrospective study is conducted to investigate the epidemiological profile and histopathological characteristics of mammary lesions, and to evaluate prognostic factors of primary invasive breast cancer.

During a period of two months, data were collected from the histopathology examination of 1037 mammary biopsies samples reports and immunostaining process results generated by pathologists in the anatomic pathology laboratory of Isaad Hassani hospital in Algiers.

The histologic findings show that benign lesions occurred predominantly in 56% of breast samples while 44% are breast cancer cases. The mean age of our patients was  $47.60 \pm 12.12$  years with ages ranging from 17 to 101 year. Fibroadenoma, a fibroepithelial tumor, is the most common breast benign lesion and account for 25.88% of cases. The incidence of breast cancer increase (62%) in middle-aged women between [40-60[ years. Scarff Bloom Richardson (SBR) grade II was mostly found in 69% of the invasive breast cancer samples. Infiltrating ductal carcinoma of no special type is the commonest breast cancer morphology and was found in 81.49% of patients. According to immunohistochemical markers, we found a slight predominance of Luminal B molecular subtype of breast cancer among the Algerian women. In the present study, the molecular profiling show that 82.1% of invasive tumors are hormone receptor-positive. A significant correlation is observed between the age of the patient and the SBR grade ( $p=0.001$ ) and with the hormone receptor expression ( $p=0.001$ ). In addition, the tumor grade is significantly correlated to estrogen receptor ( $p=0.000$ ) and to progesterone receptor expression ( $p=0,000$ ). Twenty-two percent of cases were Her2 positive. The Ki67 proliferation index is expressed in 91% of breast cancer patients. Ki67 expression is significantly associated with SBR grade ( $p=0.030$ ), the progesterone receptor expression ( $p=0.029$ ) and with Her2 positivity ( $p=0.023$ ). primary breast Carcinoma with high SBR grade (grade III) are more frequent (31%) in young women under 40 years old witch presents 17 % of our population. Their tumors tend to loose hormone receptor expression. Indeed, 35% of tumors were classified as RE<sup>-</sup>/RP<sup>+</sup> phenotype among young women.

Breast carcinoma in Algerian women is associated with unfavorable prognostic factors. In contrast, earlier cancer detection and treatment is a key element witch may constitute a new challenge to specialists. The immunohistochemistry has played a major pivotal role in the assessment of prognostic and breast cancer biomarkers witch may improve the tumor behavior and response to treatment.

**Keywords:** Breast cancer, epidemiological profile, histopathology examination, prognostic, immunohistochemistry.

## RESUME

Malgré les progrès réalisés en termes de sensibilisation, dépistage et du traitement, l'incidence de cancer du sein dans la population algérienne ne cesse d'augmenter. La présente étude a pour objectif la détermination du profil épidémiologique des lésions mammaires, l'analyse de la distribution de l'aspect histo-pathologique et l'évaluation des critères de pronostic de cancer du sein invasifs à travers une étude rétrospective chez une population de femmes algériennes.

Les résultats de l'examen histologique et immunohistochimique de 1037 biopsies sont recueillis à partir des comptes rendus établis par les médecins spécialistes au laboratoire d'anatomo-pathologie de l'hôpital universitaire Isaad Hassani à Beni-Messous, Alger.

Selon les résultats, les lésions bénignes sont plus fréquentes (56%) par rapport aux carcinomes mammaires (44%). L'âge moyen des femmes diagnostiquées par une pathologie mammaire est de  $47,60 \pm 12,12$  ans avec des extrêmes allant de 17 ans à 101 ans. L'adénofibrome est une tumeur fibroépithéliale. Il constitue le type de lésion bénigne la plus courante (25,88%). Le cancer du sein est plus fréquent chez la femme en moyen d'âge de [40-60[ans (62% des cas). 69% des carcinomes invasifs sont de grade histo-pronostic (Scarff Bloom et Richardson) II. Le carcinome canalaire infiltrant sans autre spécificité est le type histologique majoritaire de cancer du sein invasif avec 81,49% des cas. D'après les résultats de l'étude immunohistochimique, le sous-type intrinsèque « Luminal B » est le plus courant de se développer chez la femme algérienne. 82,1% des tumeurs invasives sont positives aux récepteurs hormonaux. Selon notre série, l'âge est corrélé avec le grade ( $p=0.001$ ) et le statut des récepteurs hormonaux ( $p=0.001$ ). En outre, une corrélation significative existe entre le grade et l'expression de récepteur de l'estrogène ( $p=0.000$ ) et le récepteur de la progestérone ( $p=0.000$ ). L'oncogène Her2 est surexprimé dans 22% des cas. Le marquage de l'indice de prolifération Ki67 est positif dans 91% des cas. Il semble y avoir une corrélation significative entre l'expression de Ki67 avec le grade ( $p=0,030$ ), avec le statut de récepteur de la progestérone ( $p=0.029$ ) et avec le facteur de croissance épidermique Her2 ( $p=0.023$ ). Les carcinomes moins différenciés (grade III) sont plus fréquentes (31%) chez les jeunes femmes, moins de 40 ans, qui constituent 17% de la population. Ces tumeurs tendent à perdre l'expression de l'estrogène et de la progestérone. Le phénotype RE-/RP- est le plus fréquentes chez elles (35%).

En Algérie, le cancer du sein chez la femme est associé à des facteurs de pronostic défavorables. Il nécessite un diagnostic précoce ce qui constitue un nouveau challenge. Tous ces résultats nous laissent suggérer l'implication des biomarqueurs immunohistochimiques dans l'analyse des biopsies mammaires qui serait indispensable pour une meilleure prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein.

**Mots clé :** Cancer du sein, Profil épidémiologique, Examen histologique, Pronostic, Immunohistochimie

# Liste des Figures

<b>Figure 1</b> : Anatomie du sein.	03
<b>Figure 2</b> : Anatomie et structure du sein chez la femme.	04
<b>Figure 3</b> : Ultrastructure des cellules glandulaires du parenchyme mammaire sain chez la femme adulte vu au microscope électronique à transmission (X 26560)	05
<b>Figure 4</b> : Altérations moléculaires dans les types histologiques des carcinomes mammaires.	10
<b>Figure 5</b> : Implication de la voie de signalisation du récepteur de l'œstrogène et son cross-talk avec la voie HER-2, PI3K et d'autres voies oncogéniques	11
<b>Figure 6</b> : Implication de la voie canonique Wnt/ $\beta$ -caténine dans la tumorigénèse mammaire.	15
<b>Figure 7</b> : Voies de signalisation et les facteurs de transcription possibles d'être inhibé par la thérapie ciblée.	16
<b>Figure 8</b> : Illustration du principe de l'immunohistochimie.	20
<b>Figure 9</b> : Répartition de la population selon le sexe des patients..	23
<b>Figure 10</b> : Répartition du nombre et de type des lésions en fonction du	24
<b>Figure 11</b> : Pourcentage des différents types des lésions bénignes chez les femmes atteintes d'un cancer du sein.	25
<b>Figure 12</b> : Répartition des sous types des lésions épithéliales selon les cas.	26
<b>Figure 13</b> : Distribution des lésions bénignes épithéliales selon le risque de développer un carcinome invasif ultérieur.	28
<b>Figure 14</b> : Répartition des lésions mammaires fibroépithéliales.	29
<b>Figure 15</b> : Répartition des lésions inflammatoires mammaires chez la femme	31
<b>Figure 16</b> : Répartition du cancer du sein selon la tranche d'âge.	33
<b>Figure 17</b> : Fréquence des carcinomes mammaires selon l'âge chez la femme.	34
<b>Figure 18</b> : Répartition de la population selon le caractère invasif du cancer du sein.	36
<b>Figure 19</b> : Répartition des cas des carcinomes mammaires invasifs selon le type histologique..	37

<b>Figure 20 :</b> Répartition des cas des carcinomes mammaires invasifs selon le grade SBR	39
<b>Figure 21 :</b> Répartition de grade SBR selon les tranches d'âge.	39
<b>Figure 22 :</b> Répartition des carcinomes mammaires invasifs selon la co-expression des récepteurs hormonaux.	40
<b>Figure 23 :</b> Expression des récepteurs hormonaux selon la tranche d'âge.	42
<b>Figure 24 :</b> Evaluation de grade tumorale en fonction de l'expression de récepteur ostrogénique...	43
<b>Figure 25 :</b> Evaluation de grade tumorale en fonction de l'expression du récepteur de la progestérone	43
<b>Figure 26 :</b> Répartition des carcinomes mammaires invasifs selon le statu Her2	45
<b>Figure 27 :</b> Répartition des carcinomes mammaires invasifs selon l'expression de Ki67	46
<b>Figure 28 :</b> Répartition des carcinomes mammaires selon la classification moléculaire	49

# Liste des tableaux

**Tableau I** : Scores d'Allred .....21

## Liste des tableaux en annexe

**Tableau II** : les pathologies mammaires chez l'homme

**Tableau III** : Lésions bénignes épithéliales

**Tableau IV** : Répartition des lésions mammaire épithéliales bénignes selon le risque de développer en carcinome invasif ultérieur

**Tableau V** : Lésions bénignes fibroépithéliales

**Tableau VI** : Lésions inflammatoires

**Tableau VII** : les carcinomes mammaires *in situ*

**Tableau VIII** : Répartition des cas des carcinomes mammaires invasifs selon le type histologique.

**Tableau IX** : Corrélation entre l'âge et le grade SBR.

**Tableau X** : Corrélation entre l'âge et les récepteurs hormonaux.

**Tableau XI** : Corrélation entre le statu de récepteur ostrogénique et le grade SBR.

**Tableau XII** : Corrélation entre le statu de récepteur de la progestérone et le grade SBR.

**Tableau XIII** : Evaluation des corrélations de l'indice de prolifération Ki67 avec les paramètres de pronostic étudiés.

# *Liste des abréviations*

<b>ADH :</b>	Hyperplasie Canalaire Atypique
<b>ALH :</b>	Hyperplasie lobulaire Atypique
<b>AMPC/PKC :</b>	Adenosine Phosphate Cyclique/Protéine Kinase C
<b>AML :</b>	Actine de Muscle lisse
<b>AKT :</b>	Protéine Kinase B
<b>BRCA1,2 :</b>	Gène 1 et 2 associe au cancer du sein
<b>CDH1 :</b>	Le gène de E-Cadherine
<b>CDK :</b>	Cycline Dépendant Kinase
<b>CSC :</b>	Cellule Souche Cancéreuse
<b>DAB :</b>	Diaminobenzidine
<b>DBD :</b>	DNA binding domaine
<b>E2 :</b>	Œstradiol
<b>EGF :</b>	Epidermal Growth Factor ou facteur de croissance épidermique
<b>EGFR :</b>	Récepteur de facteur de croissance épidermique
<b>ErbB :</b>	Récepteur de facteur de croissance épidermique (EGFR) , homologues Erb de la famille B
<b>ERE :</b>	Elément de Réponse aux œstrogènes
<b>ESR1 :</b>	Le gène de récepteur de l'œstrogène
<b>GPER/ GPR30 :</b>	G-Protein coupled estrogen receptor/ G-Protein coupled receptor 30
<b>GS1 :</b>	Inhibiteur de $\gamma$ sécrétase
<b>GSK3B :</b>	Glycogène Synthase Kinase 3B
<b>HB-EGF :</b>	Heparin-Binding-EGF- like-growth factor
<b>Her2 ou HER2 :</b>	Hercepting ou récepteur de facteur de croissance épidermique2

<b>HRP :</b>	Horserasish peroxidase
<b>HSP :</b>	Heat Shock Protéine
<b>IGF-1 :</b>	facteur de croissance Insuline-like
<b>IHC :</b>	immunohistochimie
<b>Ki67 :</b>	indice de prolifération Ki67
<b>LRP :</b>	Lipoprotéine de basse densité
<b>MAPK :</b>	Mitogen-Activated Protéine Kinase
<b>MED12 :</b>	Sous unité complexe Mediateur12
<b>MNAR :</b>	Modulateur de l'activité non-génomique de récepteur de l'estrogène
<b>OMS :</b>	Organisation mondiale de la santé
<b>PARP :</b>	Poly-ADP- Ribose Polymérase
<b>Phase S :</b>	La phase de Synthèse de l'ADN
<b>PI3K/AKT :</b>	Phosphoinositide-3 Kinase/ protéine kinase B
<b>P63 :</b>	protéine P63
<b>Rb :</b>	Rétinoblastome phosphorylante
<b>RE :</b>	Récepteur de l'estrogène
<b>RH :</b>	Récepteur hormonaux
<b>RP :</b>	Récepteur de la progestérone
<b>SBR :</b>	grade histopronostique Scraff Bloom Richardson
<b>T-DM 1 :</b>	Tratuzumab- emtansine1
<b>TGF<math>\alpha</math> :</b>	Transforming growth factor $\alpha$

# *Sommaire*

<i>Introduction</i>	<i>01</i>
---------------------	-----------

## *Rappels bibliographiques*

I.1.GLANDES MAMMAMAIRES CHEZ LA FEMME ADULTES	<i>03</i>
I.1.1. Anatomie des seins	<i>03</i>
I.1.2. Structure des glandes mammaires	<i>03</i>
I.2. CANCER DU SEIN	<i>06</i>
I.2.1. Facteurs de risque	<i>06</i>
I.2.1.1.Facteurs intrinsèques	<i>06</i>
a. Prédisposition génétique	<i>06</i>
b. Age et Race	<i>07</i>
d. Densité mammaire	<i>07</i>
e. Antécédents personnels	<i>07</i>
f. Facteurs hormonaux	<i>07</i>
g. Facteurs liés à la reproduction	<i>08</i>
I.2.1.2.Facteurs extrinsèques	<i>08</i>
a. Consommation de tabac	<i>08</i>
b. Consommation d'alcool	<i>08</i>
c. Surpoids /Obésité	<i>08</i>
d. Stress et Activité professionnelle	<i>09</i>
e. Alimentation	<i>09</i>
I.2.2. Classification histologique du cancer du sein	<i>09</i>
I.2.3. Voies de signalisations impliquées dans le développement du cancer du sein	<i>11</i>
I.2.3.1. Voie de signalisation de récepteur ostrogénique	<i>11</i>

I.2.3.2. Voie de récepteur de facteur de croissance épidermique	13
I.2.3.3. Voie canonique Wnt/ $\beta$ catenin	14
I.2.4. Thérapies ciblées	14

## *Matériel et méthodes*

II.1. MATERIEL	17
II.2. METHODES	17
II.2.2.4. Confection des coupes	19
II.2.2.5. Déparaffinage et réhydratation	19
II.2.2.6. Coloration par Hématéine- éosine	19
II.2.2.7. Montage et observation	19
II.2.3. Etude immunohistochimique	20
II.2.3.1. Marquage des récepteurs hormonaux	21
II.2.3.2. Marquage de l'Herceptine (Her2)	21
II.2.4. Etude statistique	22

## *Résultats et discussion*

III.1.1. Répartition des cas selon le sexe et l'âge de la population	23
III.1.2. Répartition des cas selon le type des lésions	24
III.1.2.1. Répartition des cas des lésions mammaires bénignes	24
a- Répartition des sous types des lésions mammaires épithéliales	25
b- Répartition des lésions mammaire épithéliales bénignes selon le risque de développer en carcinome invasif ultérieur	27
c- Répartition des cas des lésions mammaires fibro-épithéliales	28
d- Répartition des cas des lésions mammaires inflammatoires	30

III.1.3.Répartition des carcinomes mammaires	33
III.1.3.1.Répartition Selon l'âge	33
III.1.3.2. Répartition des cas selon les caractéristiques histologiques	36
a-Selon le caractère invasif	36
b-Répartition des carcinomes invasifs selon le type histologique	36
III.1.3.3. Répartition des cas selon le grade histopronostique (SBR)	38
Corrélation entre l'âge et le grade	39
III.1.3.4. Répartition des cas selon caractéristiques immunohistochimiques	40
a- Expression des récepteurs hormonaux	40
• Corrélation entre les récepteurs hormonaux et l'âge des patientes	42
• Corrélation entre les récepteurs hormonaux et grade SBR	43
b- Expression de l'oncogène Her2	45
c- Expression de Ki67	46
III.1.3.5. Classification moléculaire des carcinomes mammaires	49

## ***CONCLUSION ET PERSPECTIVES*** 53

### ***Références bibliographiques***

### ***Annexes***

### ***Communications scientifiques***

### ***Travaux réalisés au cours de confinement***

# *Introduction*

# *Introduction*

---

Le cancer du sein est le cancer invasif le plus fréquent chez les femmes et représente la deuxième cause de mortalité par cancer chez celles-ci (Domeyer et Sergentanis, 2020). Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, 2,1 millions de femmes dans le monde sont diagnostiquées par un cancer du sein chaque année (Mei et *al.*, 2020). En 2018, 627 000 décès par cancer du sein sont enregistrés autour de monde et correspondent à 15% des femmes (Negro et *al.*, 2020).

En Algérie, les femmes sont plus touchées par un cancer du sein que par d'autres types de cancers avec 8177 cas diagnostiqués en 2014 et 11847 cas, soit 24% des patients atteint par un cancer en 2018 (Globocan, 2018). Ce cancer est responsable de 13% de la mortalité totale par cancer dans la population algérienne (Tfaily et *al.*, 2020).

Vu l'hétérogénéité du cancer du sein (Vincent-Salomon, 2013), les dernières classifications établies par l'OMS, tiennent en compte la variabilité des données morphologiques, phénotypiques et moléculaires de ce type de cancer (Turashvili et Brogi 2017; Tsang et Tse 2019). La classification histologique des carcinomes mammairesse base principalement sur l'origine des cellules épithéliales, carcinome canalaire ou lobulaire (Makki, 2015). Alors que la classification moléculaire est basée sur l'analyse des statuts d'expression de nombreuses molécules (Testa et *al.*, 2020). Cette analyse est réalisée en routine par l'immunohistochimie (Harbeck et *al.*, 2019) et donne une meilleure prédiction de comportement tumorale afin d'améliorer les stratégies thérapeutiques (Vincent-Salomon, 2013 ; Barzaman et *al.*, 2020). Le statut d'expression des récepteurs hormonaux est devenu un facteur prédictif de réponse à la thérapie antihormonale (Tamoxifene) chez les femmes atteintes de cancer du sein (Davies et *al.*, 2011).

La surexpression de l'oncogène HER2 survient chez 15 à 20% des patientes atteintes d'un cancer du sein (Furrer et *al.*, 2018 ; Barzaman et *al.*, 2020). Ce qui provoque une activation constitutive aberrante de sa voie de signalisation et conduit à une croissance cellulaire non contrôlée (Hsu et Hung 2016). Ainsi, l'HER2 est un marqueur de pronostique du cancer du sein et prédictif de la réponse au médicament ciblant Her2 pour l'administration de Trastuzumab et de Lapatinib (Cesca et *al.*, 2020; Gaibar et *al.*, 2020).

## ***Introduction***

---

Le cancer du sein triple négatif est plus agressif et est associé à un mauvais pronostic (Diana et *al.*, 2020). Les cellules tumorales sont dépourvues des récepteurs aux œstrogènes (ER), à la progestérone (PR) et à HER2 (Li et al. 2019). La chimiothérapie reste le pilier de traitement en cas d'une tumeur triple négative (Barzaman et *al.*, 2020).

Outre que les critères anatomo-histopathologiques et immunohistochimiques, le pronostic du cancer du sein est étroitement lié à la progression de la maladie au moment du diagnostic (Parambil et *al.*, 2019). Plus le diagnostic est précoce, plus la survie est mieux d'où la nécessité d'accrocher sur le dépistage afin de détecter toutes anomalies à un stade plus curable (Shah et Guraya, 2017). En Algérie, l'organisation de dépistage de masse de cancer du sein est l'une des points primordiales du plan cancer 2015-2019 (Terki et *al.*, 2016).

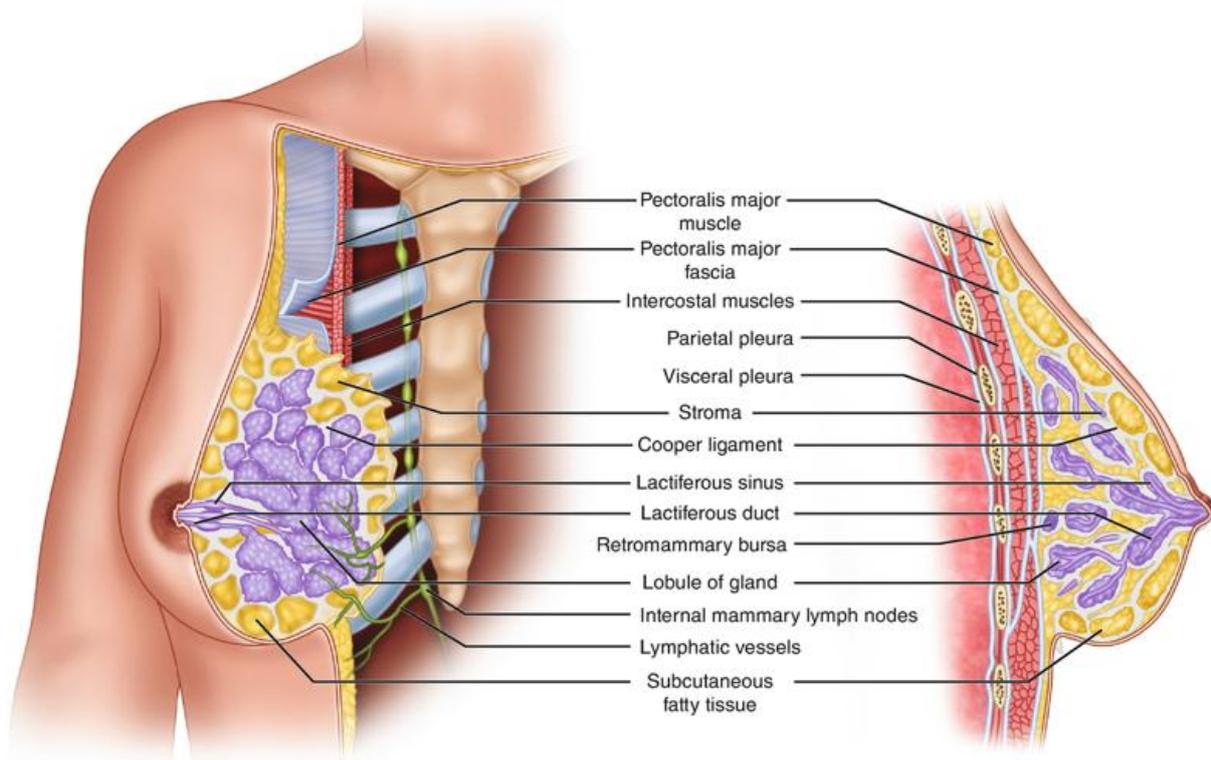
Afin de chercher les biomarqueurs et les cibles thérapeutiques du cancer du sein, nous sommes intéressées par l'étude rétrospective chez une population des femmes algériennes. La présente étude a pour objectifs, d'examiner le profil épidémiologique, d'analyser la distribution de l'aspect histo-pathologique, de chercher les critères de pronostiques des cancers du sein invasifs chez les patientes algériennes.

*Rappels  
bibliographiques*

## I.1.GLANDES MAMMAMAIRES CHEZ LA FEMME ADULTES

### I.1.1. Anatomie des seins

La femme porte deux seins occupant la partie antéro-supérieure du thorax, de part et d'autre du sternum en avant des muscles pectoraux, en regard de l'espace compris entre la 3ème et la 7ème côte (figure 1). Les seins sont fréquemment asymétriques et leur forme est semi-sphérique chez les femmes européennes et asiatiques, plutôt conique chez les femmes africaines. La taille est d'environ 12 cm en hauteur et largeur. Les deux mamelons sont distants d'environ 20 cm (Bistoni et Farhadi, 2015; Bland, 2020).



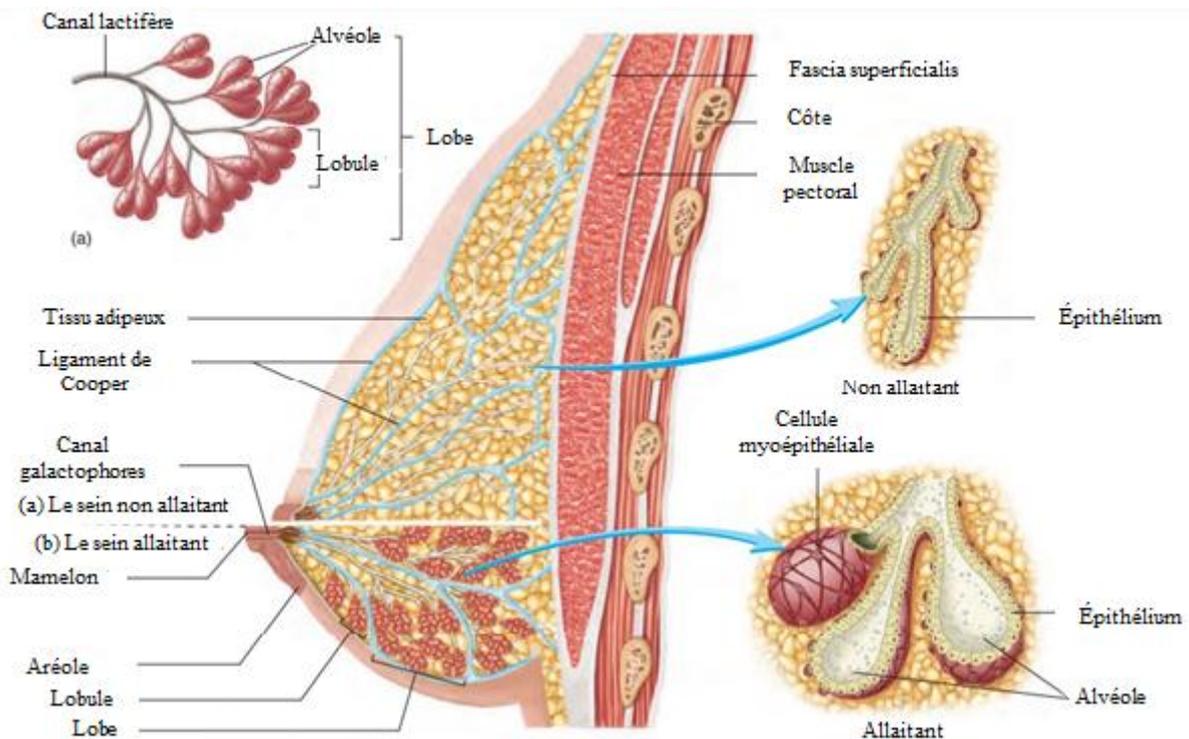
**Figure 1** : Anatomie du sein (Bland, 2020)

### I.1.2. Structure des glandes mammaires

Dans chaque sein, la glande mammaire est une masse de densité variable, discoïde aplatie d'avant en arrière, de contour irrégulier. C'est une glande exocrine, tubulo-alvéolaire composée, à sécrétion mérocrine ou apocrine. Le tissu glandulaire est drainé par des canaux galactophores collecteurs « lactifères » s'ouvrant individuellement à la peau au niveau du mamelon, tissu fibreux dense contient des faisceaux de muscles lisses (figure 2). La glande

mammaire contient 15 à 20 lobes délimités par un tissu conjonctif dense et entourés par du tissu adipeux abondant. Chaque lobe est lui-même constitué de lobules, chaque lobule étant constitué de tubulo-alvéoles ou acini correspondant à la partie sécrétrice de la glande (Nawaz, 2011; McSweeney, 2013 ;Johnson et Cutler, 2016).

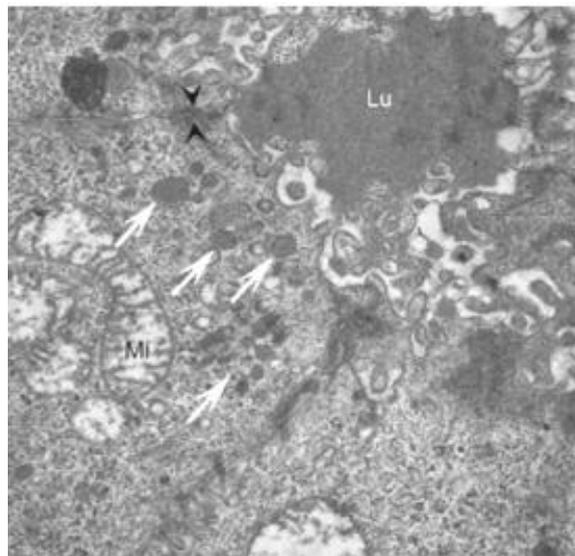
Chaque acinus se draine par un canal intralobulaire ou alvéolaire ou canal de troisième ordre. Les acini et les canaux intralobulaires forment un lobule qui se draine par un canal interlobulaire (canal galactophore de deuxième ordre). Plusieurs lobules se réunissent pour former un lobe glandulaire qui se draine par un canal galactophore de premier ordre. Les canaux galactophores convergent vers le mamelon, ils s'élargissent pour former les sinus lactifères, puis se rétrécissent et débouchent au niveau des pores du mamelon (Ellis et Mahadevan, 2013). Au sein de toutes ces structures circulent les vaisseaux sanguins (artères et veines) et les vaisseaux lymphatiques (Netter, 2007).



**Figure2 :** Anatomie et structure du sein chez la femme (Martini et Bartholomew, 2012 modifié).

La glande mammaire se compose de différentes lignées cellulaires, y compris des cellules épithéliales, hématopoïétiques, endothéliales et stromales (Macias et Hinck, 2012 ; Atashgaran *et al.*, 2016). L'épithélium comprend deux types de cellules, basales et luminales. L'épithélium basal se compose de cellules myoépithéliales qui génèrent la couche externe des alvéoles, isolées ou regroupées en amas, étoilées, et munies de nombreux prolongements. Ces

cellules forment un véritable réseau contractile péri-acineux (Gudjonsson et *al.*, 2005 ; Pellacani et *al.*, 2019). L'épithélium luminal est constitué des cellules glandulaires acineuses, de forme cubique ou prismatique, polarisées avec un noyau basal et une chromatine dense. Leur membrane présente des microvillosités au pôle apical (Pellacani et *al.*, 2019). Le cytoplasme est basophile et riche en réticulum endoplasmique granuleux, en mitochondries, en lysosomes et en inclusions (Figure 3). L'appareil de golgi est supra nucléaire (Macias et Hinck 2012 ; Dzięgelewska et Gajewska 2019 ; Pellacani et *al.*, 2019). L'épithélium luminal forme des conduits et alvéoles sécrétoires et contient des populations cellulaires définies par leur statut de récepteur hormonal (Welsch et *al.*, 2007 ; Macias et Hinck, 2012).



**Figure 3 :** Ultrastructure des cellules glandulaires du parenchyme mammaire sain chez la femme adulte vu au microscope électronique à transmission (X 26560) (Welsch et *al.*, 2007).

Flèches : granules sécrétoires, Mi : mitochondrie, Pointes de flèches : complexe de Junction apical, Lu : Lumière.

## I.2. CANCER DU SEIN

Les cancers du sein sont des tumeurs des glandes mammaires et se définissent comme une prolifération anarchique des cellules épithéliales bordant les canaux ou les lobules. Depuis plusieurs années, les cancers du sein sont devenus un enjeu majeur de santé publique au monde (Nkondjock et Ghadirian, 2005) et sont plus fréquents chez la femme et comptent parmi les principales causes de décès (Globocan, 2018). Les hommes sont aussi touchés par ce type de cancer mais avec une très faible proportion (moins de 1% de l'ensemble des cas) (Feng et *al.*, 2018).

L'incidence du cancer du sein ainsi que le nombre de décès qu'il engendre dans le monde ainsi qu'en Algérie ne cessent d'augmenter ces dernières années. Selon plusieurs études épidémiologiques, ont présenté des chiffres alarmants de nouveaux cas de femmes atteintes de cancer du sein qui varient d'un pays à l'autre ; 10136 nouveaux cas au Maroc, 5141 en Iraq, 13776 à Iran, 14 097 en Afrique de sud, 162468 en India, 71426 en Russie, 55439 au Royaume unis, 26 310 au Nigeria et 11847 en Algérie (Globocan, 2018) avec un taux de mortalité annuel important (Azamjah et *al.*, 2019).

### I.2.1. Facteurs de risque

L'origine multifactorielle du cancer du sein explique la persistance de la problématique étiopathologique de la cancérogénèse mammaire avec l'orientation de plus en plus vers la recherche et l'incrimination de plusieurs facteurs de risque (Harbeck et *al.*, 2019).

#### I.2.1.1. Facteurs intrinsèques

**a. Prédisposition génétique :** les antécédents familiaux constituent un facteur très important du cancer du sein (Ozsoy et *al.*, 2017). Les cancers héréditaires sont rares : Environ 3 à 10% des cas souffrant d'un cancer du sein sont porteuses d'une prédisposition génétique qu'elles transmettent à leurs filles (Feng et *al.*, 2018). 85% d'entre eux sont associés aux mutations du gène 1 et 2 associés au cancer du sein (BRCA1 et BRCA2). Le risque d'atteindre un cancer du sein chez une femme porteuse d'une mutation d'un de ces gènes, varie de 40% à 80% au cours de la vie. Selon les études, le type de gène concerné, l'histoire familiale de cancer du sein et l'âge sont impliqués (Ban et Godellas, 2014 ; Ozsoy et *al.*, 2017 ; Feng et *al.*, 2018).

**b.** Age et Race : d'après plusieurs chercheurs (Nkondjock et Ghadirian, 2005; Sun et *al.*, 2017), plus la femme avance dans l'âge, plus le risque d'avoir un cancer du sein est élevé. L'étude de Kamińska et *al.* (2015) a montré que deux tiers de ces cancers surviennent effectivement après 50 ans. Cependant, les femmes de race noire sont plus susceptibles de développer un cancer du sein que les femmes asiatiques ou de race blanche (Ban et Godellas, 2014).

**c.** Densité mammaire : le risque du cancer du sein augmente de 4 à 6 fois en cas de densité mammaire élevée (Boutet, 2008). En effet, ce type de femmes présentent plus de cellules stromales et épithéliales et moins d'adipocytes (Nazari et Mukherjee, 2018).

**d.** Antécédents personnels

- Antécédent du cancer du sein : en plus du risque de récurrence du cancer au niveau du sein traité, une femme qui a eu un cancer du sein a un risque 2,9% de développer un nouveau cancer du sein si elle a des antécédents familiaux et 1,45% sans antécédents familiaux. Ce risque justifie un suivi régulier et prolongé (Schacht et *al.*, 2014).
- Affections du sein : les lésions non prolifératives ou à prolifération minimale ne sont pas associées à une augmentation accrue du risque de cancer. Comprenant des changements kystiques simples, degrés légers d'hyperplasie ou d'un fibroadénome. Les lésions prolifératives sans atypie augmentent ce risque jusqu'à deux fois. Tandis que les hyperplasies atypiques lobulaires ou canaliculaires sont à risque de 7 à 10 fois (Dyrstad et *al.*, 2015 ; Kamińska et *al.*, 2015 ; Ozsoy et *al.*, 2017).
- Exposition aux radiations médicales : une irradiation thoracique et la répétition d'examen de mammographie augmentent le risque du cancer du sein. L'incidence de ce risque est influencée par l'âge de début de dépistage et sa fréquence. De plus, ce risque est plus élevé chez les femmes avec une densité mammaire importante car elles reçoivent des doses plus grandes (Miglioretti et *al.*, 2016).

**e.** Facteurs hormonaux

- Les contraceptifs oraux : le risque du cancer du sein augmente chez la femme qui consomme les contraceptifs œstro-progestatifs oraux. Cependant, leur effet s'éteint directement lors de l'arrêt de leur utilisation (Sun et *al.*, 2017).
- Les traitements hormonaux substitutifs : l'incidence de développer un cancer du sein est plus élevée en cas de combinaisons œstrogène/progestérone en comparaison avec

les formules œstrogènes seules. Ce risque augmente avec la durée du traitement (Chen, 2008 ; Vaz-Luis et Partridge, 2018).

**f. Facteurs liés à la reproduction :** les facteurs de risque reproductifs associés au risque de cancer du sein comprennent l'âge de la ménarche, le nombre de grossesses, l'âge à la première naissance, la durée de l'allaitement et l'âge à la ménopause (Anstey et *al.*, 2017). La ménarche précoce, une ménopause tardive ou l'absence de l'allaitement est associée à un risque plus élevé de survenue d'un cancer du sein en raison d'une plus longue période d'exposition à l'activité des œstrogènes (Dall et Britt, 2017). Par contre, la carence oestrogénique s'accompagne d'une baisse du risque de cancer du sein. On peut ajouter à cette catégorie : la ménopause prématurée, la castration, la durée d'allaitement, l'âge tardif des premières règles et l'utilisation d'anti-estrogènes (Jamin, 2011). L'exposition hormonale aberrante avant la puberté peut également augmenter le risque, mais les niveaux élevés d'œstrogènes pendant la grossesse le diminuent (Dall et Britt, 2017). L'incidence du cancer du sein était nettement plus faible dans les populations où l'allaitement était fréquent et prolongé (Coutant et *al.*, 2013). Un allaitement qui dure 12 mois peut diminuer le risque de survenue de cancer du sein de 4,3% à 4,5% (Nazari et Mukherjee, 2018) sans différence significative selon l'âge des patientes (Anstey et *al.*, 2017).

### **I.2.1.2.Facteurs extrinsèques**

**a. Consommation de tabac :** le tabagisme à long terme présente un risque de cancer du sein et d'aggravation de la maladie. Une durée plus longue et une augmentation de la quantité sont associées à un risque élevé de cancer du sein. Les composantes carcinogènes de la cigarette favorisent la motilité, la survie, l'expansion clonale des cellules mammaires normales et la transition vers le phénotype mésenchymateux (Kispert et McHowat, 2017).

**b. Consommation d'alcool :** la consommation d'alcool augmente les taux d'œstrogène qui joue lui-même un rôle important dans le développement des cellules cancéreuses. Une méta-analyse basée sur 53 études épidémiologiques a indiqué qu'un apport de 35-44 grammes d'alcool par jour peut augmenter le risque de cancer du sein de 32% avec une augmentation de 7,1% du risque pour chaque 10 grammes supplémentaires d'alcool par jour (Sun et *al.*, 2017).

**c. Surpoids /Obésité :** l'obésité est associée à un profil hormonal qui permet de favoriser le développement du cancer du sein. Elle augmenterait d'environ 50 % le risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées, probablement en raison de l'augmentation des concentrations sériques d'œstradiol libre (Nkondjock et Ghadirian, 2005).

d. Stress oxydant et activité professionnelle : l'augmentation de l'incidence du cancer du sein est observée chez les femmes actives à la vie sociale et professionnelle suite au stress accumulé (Momenimovahed et Salehiniya, 2019). Même l'exposition au rayonnement ionisante et certains produits chimique peuvent fonctionner comme des perturbateurs endocriniens en imitant l'action des œstrogènes. À l'inverse, l'activité physique modérée est associée à une diminution de risque de cancer du sein après la ménopause en diminuant la prise de poids (Nkondjock et Ghadirian, 2005).

e. Alimentation : Plusieurs études épidémiologiques ont montré l'incrimination des aliments (consommation du sucre, des viandes ainsi que des aliments contaminés par les xénohormones) dans l'augmentation du risque du cancer du sein avec parfois des résultats contradictoires.

### I.2.2. Classification histologique du cancer du sein

Il existe de nombreux types de cancers du sein qui peuvent apparaître dans des zones distinctes de la glande mammaire, comme les canaux, les lobules, ou dans le tissu entre les deux. Pour cela, Le type de cancer du sein est déterminé par les cellules spécifiques qui sont affectées. Les cancers du sein sont classés en carcinomes et sarcomes (Feng et *al.*, 2018). Les plus fréquentes sont les adénocarcinomes avec 95%. Les carcinomes *in situ* ou non invasifs et invasifs ou infiltrant sont des cancers du sein résultant de l'épithélium mammaire. Tandis que, les sarcomes sont une forme beaucoup plus rare de cancer du sein (<1% du cancer du sein primaire) résultant des altérations et de transformations des cellules stromales, y compris les myofibroblastes et cellules endothéliales. Il existe plus de 20 types histologiques différents de cancers invasifs. Le plus courant est le carcinome intra canalaire de type non spécifique. Ce type représente 70% à 80% de tous les cancers invasifs suivi par les carcinomes lobulaires invasifs (environ 10% de tous les cancers du sein) (Tsang et Tse, 2019). Les autres types histologiques sont moins courants, tels que le mucineux, le cribriforme, le micropapillaire, papillaire, le tubulaire, les carcinomes médullaires, les métaplasiques et les apocrines.

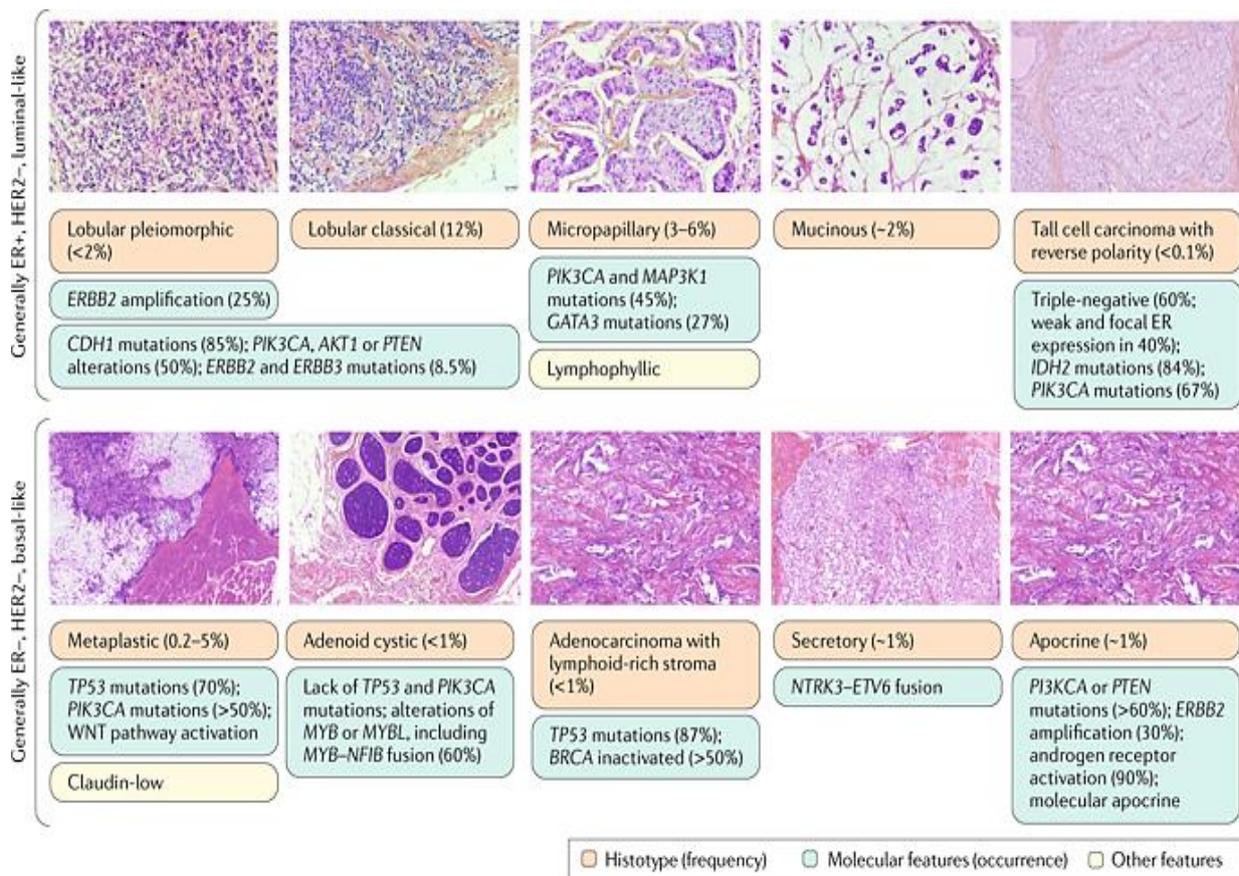
La classification des types histologiques est basée sur un large éventail de critères :

- Le type de la cellule tumorale (par exemple, carcinome avec caractéristiques apocrines),
- Les sécrétions extracellulaires (exemple le carcinome mucineux),
- Les caractéristiques architecturales (exemple le carcinome papillaire),
- Le profil immunohistochimique (exemple le carcinome avec différenciation neuroendocrine) (Makki 2015).

Le carcinome canalaire invasif de type non spécifique ne présente pas des caractéristiques morphologiques bien déterminées comme les autres types histologiques spécifiques. Ainsi, la plupart des cancers du sein tombent dans cette catégorie (par exclusion des critères des autres types spécifiques).

Certains types histologiques sont caractérisés par des altérations moléculaires spécifiques (Figure 4):

- Les carcinomes lobulaires reconnaissent des mutations CDH1 conduisant à la perte de l'expression de l'E-cadhérine dans 85% des cas. De plus, nombreuses autres mutations sont détectées dans les gènes PTEN, AKT1, ERBB2 et ERBB3 et l'amplification du gène ESR1 qui code pour le récepteur de l'œstrogène).
- Les carcinomes sécrétoires possèdent une translocation t (12; 15) conduisant à un gène de fusion NTRK3 – ETV6 alors que le carcinome adénoïde kystique est caractérisé par t (6; 9) et le gène de fusion MYB – NFIB327. La compréhension de ces mécanismes peut aider à la conception de produits thérapeutiques pour des sous-types histologiques (Harbeck et al., 2019).

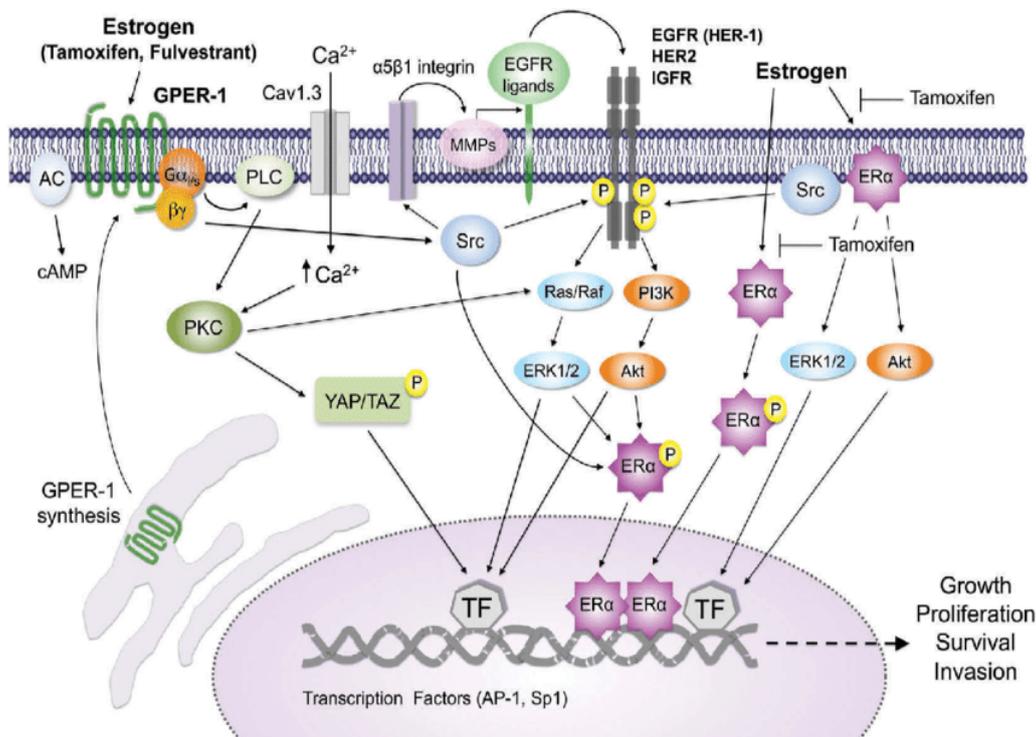


**Figure 4 :** Altérations moléculaires dans les types histologiques des carcinomes mammaires (Harbeck et al., 2019).

I.2.3. Voies de signalisation impliquées dans le développement du cancer du sein

Le développement cellulaire normal est contrôlé par des voies de signalisation complexes. Dans le cas du cancer du sein, ces voies de signalisation sont dérégulées ou détournés par les cellules cancéreuses (figure 5).

Ainsi, l'activation aberrante des mutations au niveau des gènes des protéines proto-oncogènes peut provoquer une hyperactivation de ces voies. Alors que l'inactivation des suppresseurs de tumeurs élimine les régulateurs négatifs critiques de la signalisation (Feng et al., 2018).



**Figure 5** : Implication de la voie de signalisation du récepteur de l'œstrogène et son cross-talk avec la voie HER-2, PI3K et d'autres voies oncogéniques. (Molina et al., 2017).

I.2.3.1. Voie de signalisation de récepteur ostrogénique

Les actions biologiques des œstrogènes, hormones ovariennes stéroïdiennes (Samavat et Kurzer, 2015) sont médiées par l'interaction avec leurs récepteurs nucléaires spécifiques. Les récepteurs aux œstrogènes  $\alpha$  et  $\beta$  sont codés par les gènes ESR1 et ESR2 respectivement (Yaşar et al., 2017 ; Fuentes et Silveyra, 2019). Il existe 3 voies de signalisations liés à l'activation des récepteurs aux œstrogènes et qui régule *in fine* la transcription des gènes cibles (Fuentes et Silveyra, 2019) :

- La voie génomique dépendante des œstrogènes : en absence de l'œstradiol, les récepteurs aux œstrogènes (ER)  $\alpha$  et  $\beta$  sont associés à un complexe multi protéique constitué des protéines chaperonnes heat shock protein (HSP70 et HSP90) (Dhamad et *al.*, 2016). Elles-mêmes, associées à des co-chaperonne (HSP40, P23) (Pratt et *al.*, 2010). Ce complexe est indispensable à la navette nucléocytoplasmique des ER et à la localisation majoritaire nucléaire d'ER  $\alpha$  en absence du ligand. De plus, ce complexe multiprotéique est responsable de changement conformationnel du récepteur nécessaire à la liaison de l'œstradiol E2 (Le Romancer et *al.*, 2011). L'œstradiol peut diffuser passivement la membrane cytoplasmique et se lier à son récepteur. Cette liaison induit la dissociation du complexe inhibiteur et des modifications post-traductionnelles des ER permettant ainsi son homo ou hétéro-dimérisation, sa phosphorylation et sa translocation dans le noyau (Le Romancer et *al.*, 2011). Ainsi, les récepteurs aux œstrogènes  $\alpha$  et  $\beta$  peuvent interagir directement avec l'ADN grâce à leur DNA Binding Domain (DBD) (Zhou et *al.*, 2014). Ce dernier reconnaît une séquence palindromique de 13 paires de bases (5'-GGTCAnnnTGACC-3') (Hua et *al.*, 2018). C'est un élément de réponse à l'œstrogène (ERE), situé dans la région promotrice, en amont du gène cible (Yaşar et *al.*, 2017). Le complexe E2/ER  $\alpha$  peut également interagir avec les facteurs de transcription JUN et FOS pour augmenter la transcription des gènes possédant un site AP1 (Fuentes et Silveyra, 2019).
- La voie non génomique à effets rapide induit via la liaison des œstrogènes aux ER membranaires activant ainsi les voies de signalisation en aval : l'activation de la signalisation ostrogéniques est induite par l'activation des ER exprimé à la membrane et du récepteur GPER/GPR30 (G-protein coupled estrogen receptor/G-protein coupled receptor 30) (Yaşar et *al.*, 2017). Le récepteur aux œstrogènes membranaire (ER  $\alpha$  46 et 36) est localisé en partie dans des microdomaines membranaires appelées cavéoles et riches en cholestérol et en protéines. La cystéine 447 (Pedram et *al.*, 2014 ; Yaşar et *al.*, 2017) est impliquée dans la localisation membranaire d'ER  $\alpha$ , tandis que la sérine 522 est requise pour permettre l'interaction du récepteur avec la cavéoline-1 (Levin, 2009). Les ER membranaires peuvent s'associer aux récepteurs à l'EGF (EGFR et Her2) et à l'IGF ainsi qu'à des protéines d'échafaudages pour permettre l'activation de voies de signalisation tel que la Shc (Src-homology/collagen) (Björnström et Sjöberg, 2005 ; Zhou et *al.*, 2014). Ainsi dans la cellules endothéliales, les ER membranaires activent rapidement les voies de signalisation mitogen-activated protein kinase (MAPK), phosphoinositide-3 kinase/ protéine kinase B (PI3K/AKT), adénosine

monophosphate cyclique/ protéine kinase A (AMPC/PKA) et protéine kinase C (PKC) qui permettent de mobiliser le calcium et libèrent l'oxyde nitrique dans les cellules endothéliales (Li et *al.*, 2014). Le modulateur de l'activité non-génomique de récepteur de l'œstrogène (MNR) est une protéine qui peut interagir avec la sous-unité P60 de la kinase Src et la sous-unité P85 de la PI3K (Pietras et Marquez-Garban, 2007). Le récepteur de l'œstrogène couplé au protéine G (GPER) contrôle notamment le processus de métastase. Ce récepteur à 7 domaines transmembranaires couplé à la protéine G possède une forte affinité pour l'œstradiol. Il assure une réponse rapide en activant l'adénylate cyclase qui synthétise l'AMPc et en mobilisent le calcium intracellulaire (Li et *al.*, 2014). Le GPER permet l'activation de la voie PI3K/AKT et des métalloprotéases. Ces derniers permettent l'activation autocrine des récepteurs de facteur de croissance épidermique EGFR via la libération de Heparinbinding-EGF-like-growth factor (HB-EGF) et ainsi l'activation de la voie MAPK (Saha Roy et Vadlamudi, 2012).

- La voie indépendante du ligand œstrogène où leur activation est induite via l'activation des voies de signalisation des facteurs de croissance. Les récepteurs aux œstrogènes peuvent être activés de façon indépendante du ligand par des phosphorylations. Ces modifications post-traductionnelles sont induites par des facteurs de croissance : le EGF, le facteur de croissance Insuline-like (IGF-1), le transforming growth factor  $\alpha$  (TGF $\alpha$ ) ou la chémokine CXCL12 (Pietras et Marquez-Garban, 2007 ; Saha Roy et Vadlamudi, 2012). Ceci permet d'activer de façon rapide les voies de signalisation et les kinases associées (MAPK, PKA, PKC, PI3K) aboutissant ainsi la phosphorylation activatrice du récepteur de l'œstrogène. De même, l'interaction de la cycline D1 les active et induit par conséquence l'expression des gènes possédant un ERE dans leurs séquences promotrice (Zhou et *al.*, 2014).

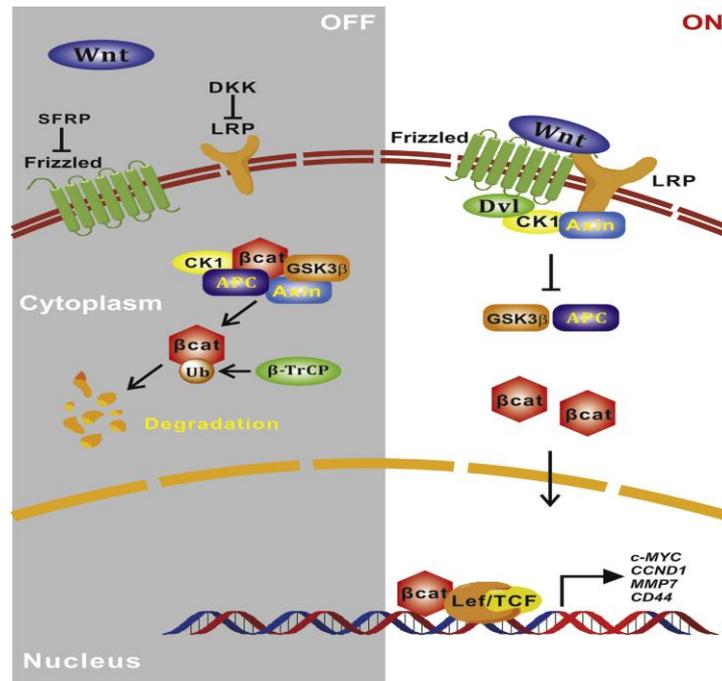
#### I.2.3.2. Voie de récepteur de facteur de croissance épidermique

Les carcinomes mammaires Her2<sup>+</sup> sont associés à l'amplification génique et à la surexpression des protéines du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (Her2/neu), également connu sous le nom d'ErbB2. Ce récepteur appartient à la famille de récepteurs tyrosine kinase. Les autres membres comprennent Her1 (récepteur du facteur de croissance épidermique ou EGFR et ErbB1), Her3 (ErbB3) et Her4 (ErbB4) (Furrer et *al.*, 2018). Les récepteurs Her contiennent un domaine de liaison au ligand extracellulaire contenant deux régions riches en cystéine, un domaine transmembranaire et un domaine

cytoplasmique intracellulaire (Cesca et *al.*, 2020). Le Her2 est un régulateur crucial des cellules mammaires cancéreuses. Cette voie est impliquée dans la survie et la prolifération cellulaire, l'adhésion, la migration, la différenciation et l'apoptose. La réponse biologique dépend du ligand impliqué et du dimère formé (Hsu et Hung, 2016). Il n'y a pas de ligands connus pour Her2 et Her3 dépourvus d'activité intrinsèque de tyrosine kinase et pour la même raison, Her2 et Her3 sont des partenaires de dimérisation préférés (Shah et Osipo, 2016). La fixation du ligand au niveau du domaine extracellulaire conduit à l'homodimérisation ou à l'hétérodimérisation des récepteurs Her. Une autophosphorylation et une transphosphorylation de résidus de tyrosine spécifiques dans le domaine de la tyrosine kinase intracellulaire se manifeste suite à son dimérisation (Moasser, 2007). Selon le ligand impliqué et le dimère Her résultant formé, les résidus de tyrosine phosphorylés recrutent des protéines adaptatrices actives en aval des voies de signalisation. Les effecteurs les plus courants de la signalisation Her comprennent la voie de la protéine kinase activée par un mitogène (MAPK), la voie de signalisation de la phosphoinositide-3-kinase (PI3K)/Akt et l'activation de la protéine kinase C (PKC) (Dedi et *al.*, 2013).

#### I.2.3.3. Voie canonique Wnt/ $\beta$ catenin

Les cellules cancéreuses mammaires montrent également une activation accrue de la voie Wnt (figure 6). Le ligand Wnt peut stimuler la voie canonique (voie dépendante de la Wnt/ $\beta$ -caténine) ou deux voies indépendantes de la  $\beta$ -caténine, la voie Planar Cell Polarity (Wnt/JNK) et la voie Wnt/ $\text{Ca}^{2+}$  (Malhotra et *al.*, 2011 ; Katoh, 2017). Dans la voie canonique, le Wnt extracellulaire se lie à la forme du récepteur hétérodimère qui est constitué de la protéine transmembranaire à sept domaines Frizzled et la lipoprotéine de basse densité LRP 5 ou 6 à un seul domaine (Braune et *al.*, 2018). Cette liaison récepteur-ligand active le complexe composé d'Axin, Adenomatous polyposis coli et le glycogène synthase kinase 3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ). Par la suite, la  $\beta$ -caténine sera libérée du complexe et peut transloquer dans le noyau où elle se lie aux facteurs de transcription TCF/LEF et module l'expression des gènes sensibles au Wnt (cycline D et Myc) (Yang et *al.*, 2020).



**Figure 6 :** Implication de la voie canonique Wnt/  $\beta$ -caténine dans la tumorigénèse mammaire (Feng et al. 2018).

#### I.2.4. Thérapies ciblées (Figure 7)

Les thérapies ciblées sont utilisées pour bloquer certains mécanismes biologiques spécifiques des cellules cancéreuses afin de limiter la croissance tumorale (Harbeck et *al.*, 2019). La thérapie ciblée peut éradiquer les cellules souches cancéreuses (CSC) qui sont considérées comme graine de la tumeur. Cependant, la population de la CSC mammaire est hétérogène, impliquant divers marqueurs cellulaires, différents facteurs de transcription et régulateurs des voies de signalisation. Ce qui rend la thérapie ciblée assez difficile (Zhou et *al.*, 2019).

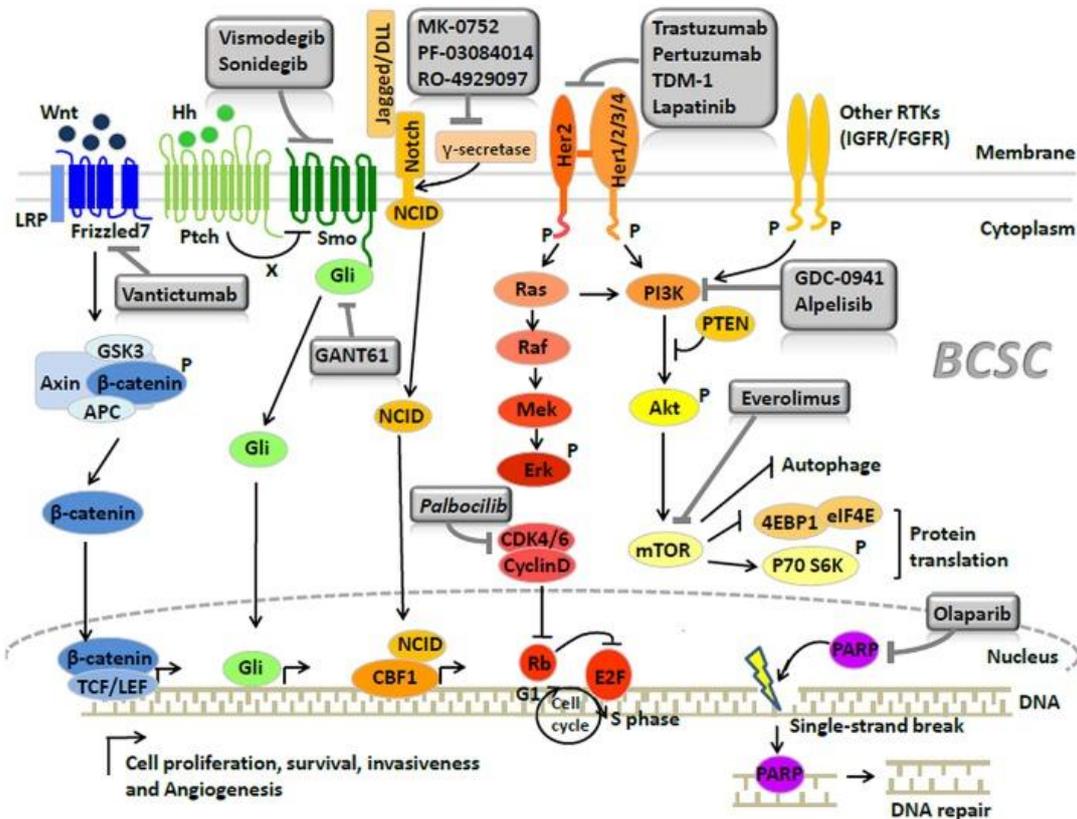
Dans le cancer du sein, l'introduction du trastuzumab a été une véritable révolution pour les patientes sur exprimant le Her2. Le traitement comprend une combinaison d'anticorps monoclonaux Pertuzumab et Trastuzumab en synergie avec la chimiothérapie. En cas de résistance de novo au Trastuzumab ou si une récurrence tumorale est observée dans les 12 mois, le Trastuzumab-emtansine (T-DM1) est utilisé comme deuxième ligne de traitement. Le T-DM1 est un conjugué d'anticorps médicamenteux composé d'anticorps monoclonaux thérapeutiques Trastuzumab liés à l'agent cytotoxique DM1 (Wang et Xu, 2019).

Le traitement de troisième ligne comprend le Lapatinib, un inhibiteur de dimère tyrosine kinase Her2-EGFR (Shah et Guraya, 2017). Alpelisib est un inhibiteur de la PI3K tandis qu'Everolimus est un inhibiteur du mTOR (Cesca et *al.*, 2020).

L'activation aberrante de la signalisation Wnt /  $\beta$ -caténine est impliquée dans la pathogenèse du carcinome mammaire. Elle peut être une cible potentielle pour la prévention et la nouvelle thérapie du cancer du sein humain. Le Vantictumab, un anticorps monoclonal anti-Frizzled, peut être administré en synergie avec des agents chimiothérapeutiques (de Sousa e Melo et Vermeulen, 2016 ; Fischer et al., 2017).

La voie de signalisation Notch induit la transcription des gènes impliqués dans la prolifération et la survie des cellules cancéreuses (Venkatesh et al., 2018). L'inhibition de cette voie à l'aide des inhibiteurs de la  $\gamma$ -sécrétase (GSI), semble une approche pivotante (McDermott et Wicha, 2010 ; Venkatesh et al., 2018). D'autres agents thérapeutiques sont aussi disponibles tel que les inhibiteurs de CDK (Cycline Dependante Kinase) et les inhibiteurs du poly-ADP-ribose-polymérase (PARP).

Le CDK 4/6 agit en formant un complexe avec la cycline D1 et la protéine de rétinoblastome phosphorylante (Rb). La phosphorylation entraîne l'inactivation de Rb et permet aux cellules de passer de la phase G1 à la phase S du cycle cellulaire. Les inhibiteurs de CDK4/6 (Palbociclib, Letrozole, Abemaciclib et LEE01) agissent en empêchant l'interaction entre la cycline D1 et CDK 4/6, et bloquant ainsi l'entrée dans la phase S (Pernas et al., 2018).



**Figure 7 :** Voies de signalisation et les facteurs de transcription possibles d'être inhibé par la thérapie ciblée (Zhou et al., 2019).

*Matériel et  
méthodes*

Notre étude a pour objectifs de chercher les biomarqueurs et les cibles thérapeutiques du cancer du sein chez une population des femmes algériennes à partir de l'analyse du profil épidémiologique, la distribution de l'aspect histo-pathologique des lésions mammaires et de la recherche des critères de pronostic des cancers du sein invasifs.

Il s'agit d'une étude rétrospective au profit des femmes atteintes du cancer du sein recueillis au laboratoire d'anatomopathologie au CHU Isaad Hassani à Beni-Messouss, Alger. L'étude s'étend sur une période de deux mois, de janvier au mars 2020.

Nous signalons que suite à la propagation de la pandémie liée au COVID-19 dans le monde entier et afin d'éviter une réelle contamination mortelle, toutes les mesures de protection sanitaires ont été prises en considération par l'état algérien. Ainsi, tous les stages pratiques ont été annulés ce qui a répercuté négativement sur notre projet de fin d'études. Nous étions dans l'obligation de limiter notre étude autour d'une étude rétrospective. Avant le confinement, nous avons assisté à une seule technique à savoir celle de l'histologie.

## **II.1. MATERIEL**

Mille trente-sept comptes rendus rédigés par les pathologistes à l'issue de l'examen microscopique des biopsies mammaires des femmes ont fait l'objet de notre étude. Ils ont été répertoriés durant une période de 9 ans (2011 à 2019) et archivés au laboratoire pour mettre à l'établissement le diagnostic et à réaliser des enquêtes épidémiologiques.

## **II.2. METHODES**

### **II.2.1. Réception des biopsies**

Les biopsies des glandes mammaires ont été réceptionnées et enregistrées au service d'anatomie pathologique de plusieurs services : gynécologie, chirurgie et radiologie. Ces biopsies ont été accompagnées des fiches portant des renseignements sur les patientes : Nom et prénom, l'âge et la nature de prélèvement.

### **II.2.2. Etude anatomopathologique**

L'examen histologique permet au médecin anatomopathologiste d'identifier le carcinome mammaire : la nature de la lésion, le type histologique et le grade Scarff Bloom

Richardson(SBR).Les types histologiques des cancers ont été déterminés selon la classification de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS).

Pour assurer l'observation microscopique, les coupes des tissus mammaires ont été réalisées suivant la technique d'histologie adoptée de Martoja et Martoja (1967). C'est la seule technique que nous avons pu réaliser au laboratoire avant le confinement.

### **II.2.2.1. Fixation**

Les biopsies ont été fixées immédiatement au formol à 10% pendant 4h à 6h afin de conserver ses structures et le durcissement des tissus. La durée de fixation est variable selon le volume de matériel biologique prélevé et la quantité de fixateur utilisée qui doit être supérieur au moins neuf fois plus que le volume de tissu à fixer. Nos biopsies ont été ensuite incluses dans un papier Joseph puis dans des cassettes spéciales.

### **II.2.2.2. Déshydratation et éclaircissement**

L'alcool éthylique a été utilisé dans la déshydratation afin d'éliminer l'eau des biopsies. Un passage dans 5 bains d'alcool de degré croissant (75°, 80°, 90° et 95°) pendant 1h chacun. L'agitation facilite la déshydratation entière des tissus. L'alcool a été remplacé par un solvant de la paraffine, toluène. Quatre bains successifs du solvant ont été appliqué pour une durée d'une heure chacun avec agitation.

### **II.2.2.3. Inclusion**

L'inclusion à la paraffine a été réalisée par un appareil d'enrobage. Elle consiste, après refroidissement, à la formation de blocs de paraffine où le tissu est inclus pour faciliter l'obtention des coupes histologiques minces au microtome. Pour cela, les moules ont été préchauffés et mis dans une enceinte thermique à 66°C. Le papier Josef a été éliminés et les fragments tissulaires ont été placés et orientés dans les moules, remplis de la paraffine chaude puis transférés sur une plaque froide. Après rigidifiassions, les moules ont été décollé facilement et les blocs ont été ensuite conservé au réfrigérateur à 4°C jusqu'à la réalisation des coupes histologiques.

#### **II.2.2.4. Confection des coupes**

Des coupes fines et régulières, d'épaisseur de 4 µm ont été effectuées à l'aide d'un microtome type Leica. Les rubans de paraffine ont été étalés sur des lames silanisées puis placées sur une plaque chauffante réglée à 40°C pendant quelques minutes afin de liquéfier la paraffine et assurer un bon étalement des coupes dans quelques gouttelettes d'eau.

#### **II.2.2.5. Déparaffinage et réhydratation**

Le déparaffinage a pour but de retirer la paraffine du tissu et la remplacer par l'eau pour permettre la pénétration des colorants. Cette étape consiste à passer les lames dans des bains de xylène pendant 5 minutes. Cette étape a été suivie par une réhydratation des coupes dans des bains d'éthanol de degrés décroissants (100°-90°-80° et 70°).

#### **II.2.2.6. Coloration par Hématéine- éosine**

C'est une coloration topographique qui s'effectue à l'aide de deux colorants : l'hématoxyline qui colore les noyaux en violet et l'éosine qui colore le cytoplasme en rose permettant de se différencier le noyau de cytoplasme et de visualiser la morphologie des cellules, leur architecture et toute anomalie morphologique. D'abord, les lames ont été imprégnées pour une durée de 4 minutes dans un bain d'Hématoxyline afin de colorer les noyaux et rincer à l'eau courante. Puis, plongées dans le bain de l'éosine pour 1 minute afin de colorer le cytoplasme. Les lames ont été ensuite colorées dans un bain d'éosine pendant 1 minute, rincées à l'eau courante et placées dans quatre bains d'alcool croissant puis dans trois bains de toluène pour l'éclaircissement.

#### **II.2.2.7. Montage et observation**

Afin d'assurer une double protection, mécanique pour la coupe et chimique pour les colorants, une lamelle a été fixée sur chaque lame par l'Eukitt. Les lames ont été ensuite nettoyées au xylène puis séchées et observées au microscope photonique aux différents grossissements.

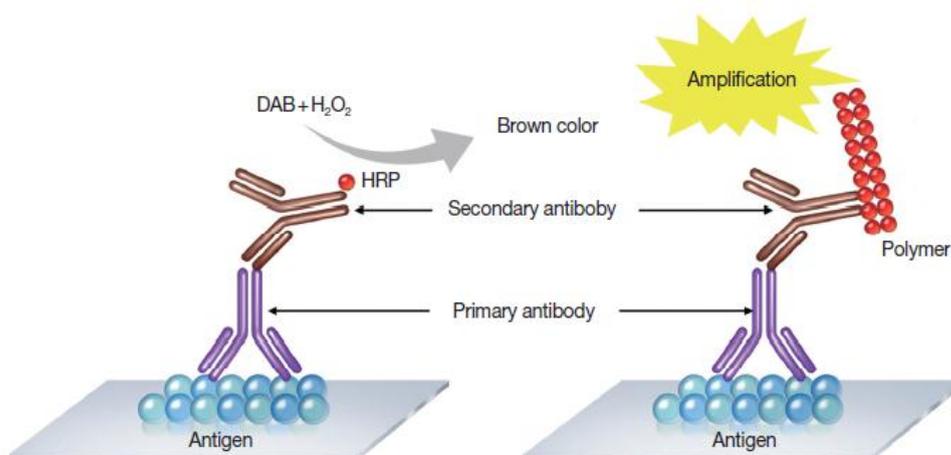
### II.2.3. Etude immunohistochimique

L'immunohistochimie (IHC) est devenue une technique de routine indispensable en anatomopathologie. Elle permet une évaluation semi-quantitative de l'expression d'une protéine au niveau de tissu tumorale. Cette technique est systématiquement réalisée au moment de diagnostic pour les cancers du sein infiltrants (Annexe 1).

L'implication de l'IHC dans les carcinomes mammaires a des intérêts nombreux :

- un intérêt de diagnostic différentiel,
- Elle permet de définir les facteurs de pronostic : Diagnostique de micro infiltration par l'anti cytokératine : permet la mise en évidence des cellules micro infiltrantes et par le marquage de la protéine Actine du muscle lisse (AML) et la protéine myoépithéliale (P63) pour la mise en évidence de l'absence des cellules myoépithéliales autour des glandes micro-infiltrantes.
- Et de définir les facteurs prédictifs de la réponse thérapeutique : à l'hormonothérapie : récepteurs hormonaux (RE et RP), à l'Herceptin : Her2 et à la chimiothérapie néoadjuvante : Ki67 (Kim et *al.*, 2016 ; Barzaman et *al.*, 2020 ; Negro et *al.*, 2020).

Le principe de l'IHC consiste à marquer l'anticorps lié à l'épitope à l'aide d'une enzyme qui en présence du substrat produit des dépôts colorés indicateurs de la formation des complexes anticorps-antigènes (Figure 8) (Kim et *al.*, 2016 ; Syed et *al.*, 2019).



**Figure 8** : Illustration du principe de l'immunohistochimie (Kim et *al.*, 2016).

DAB: diaminobenzidine ; HRP: horseradish peroxidase.

II.2.3.1. Marquage des récepteurs hormonaux : Seul le marquage nucléaire est pris en compte. Ce marquage peut parfois être accompagné d'un léger marquage cytoplasmique. Lorsque le marquage cytoplasmique est prédominant, ou lorsqu'il est intense et étendu, il est recommandé de recommencer la technique. L'analyse des marquages doit aboutir à déterminer le pourcentage de cellules carcinomateuses positives par rapport à l'ensemble des cellules carcinomateuses (positives et négatives). Le résultat s'exprime en pourcentage de cellules et en intensité moyenne de marquage.

Il n'existe pas de système de scoring international. Cependant les résultats d'expression des récepteurs hormonaux sont basé sur le Quick score selon Allred (2010) (Tableau I). Il consiste à la somme de proportion des cellules marquées trouvé et l'intensité de marquage. Un score de 8 est maximal. Un score de 2 ou inférieur reflète à la négativité (Qureshi et Pervez, 2010).

**Tableau I** : Scores d'Allred (2010).

% de cellules marquées	Intensité du marquage
<b>0</b> : 0%	<b>0</b> : absence de marquage <b>1</b> : marquage faible <b>2</b> : marquage modéré <b>3</b> : marquage fort
<b>1</b> : < 1%	
<b>2</b> : de 1 à 10%	
<b>3</b> : de 11 à 33%	
<b>4</b> : de 34 à 66%	
<b>5</b> : > 67%	

II.2.3.2. Marquage de l'Herceptine (Her2) : Seul le marquage membranaire est pris en compte. L'analyse doit préciser la proportion de cellules marquées et l'intensité du marquage selon une échelle de 0 à 3+ (Marchiò et *al.*, 2020).

- Si le marquage membranaire est absent ou faible  $\leq 10\%$  des cellules : score=0 (négatif),
- Si le marquage membranaire est faible  $> 10\%$  des cellules : score=1 (négatif),
- Un marquage membranaire complet, fort  $\leq 10\%$  des cellules (hétérogène) ou modéré  $> 10\%$  des cellules, ou un marquage incomplète modéré à fort  $> 10\%$  : score=2 (équivoque),
- Seul le marquage complet et fort est considéré comme positif : score=3

#### **II.2.4. Etude statistique**

Notre étude s'articule statistiquement sur le calcul des effectifs et des moyennes d'âge des patientes. Nous avons testé les corrélations entre les différents paramètres, tel que l'âge, le grade, l'expression des récepteur hormonaux (RE et RP), le récepteur de facteur épidermique humain (HER2) et l'expression de l'indice de prolifération.

A l'aide de logiciel IBM SPSS Statistics version 25, le test du chi 2 est utilisé pour tester les corrélations significatives entre les différentes variables qualitatives à un seuil de significativité de 5%.

*Résultats et  
discussion*

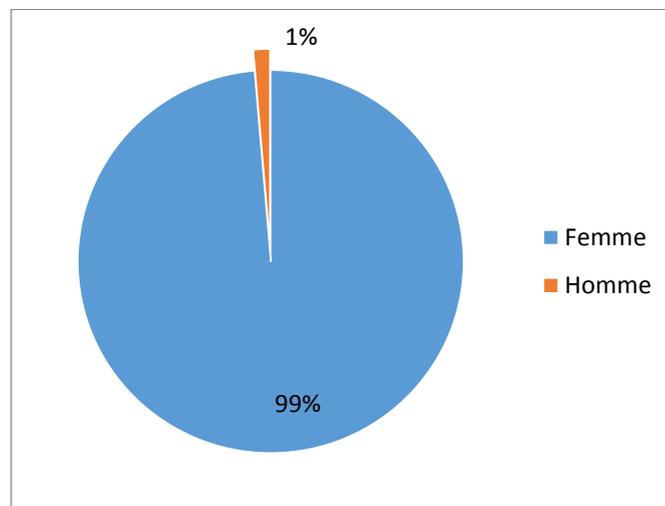
### III.1.RESULTATS

Nous avons conçu ce travail afin de chercher les biomarqueurs et les cibles thérapeutiques dans le cancer du sein invasif chez une population des femmes algériennes ayant consulté le laboratoire d'anatomo-pathologie pour des études histologique et immunohistochimique d'une biopsie ou de mastectomie mammaire.

Les résultats reflètent l'analyse descriptive et statistique des déférentes données collectées à partir des contres rendus archivés par année au laboratoire au profit des femmes atteintes d'un cancer du sein. Ils seront comparés et discutés par rapport aux données de la littérature.

#### III.1.1.Répartition des cas selon le sexe et l'âge de la population

Notre étude a été portée sur une population de 1037 cas dont 1023 femmes (99%) et 14 cas (1%) hommes (Figure 9 et Tableau II dans l'annexe 2) avec un sexe ratio H/F de 0,015. Chez les femmes, 31 comptes rendus n'indiquaient pas l'âge des patientes. Selon les 992 restants, l'âge moyen des femmes atteintes d'une pathologie mammaire est de  $47,60 \pm 12,12$  ans avec des extrêmes allant de 17 ans à 101 ans.

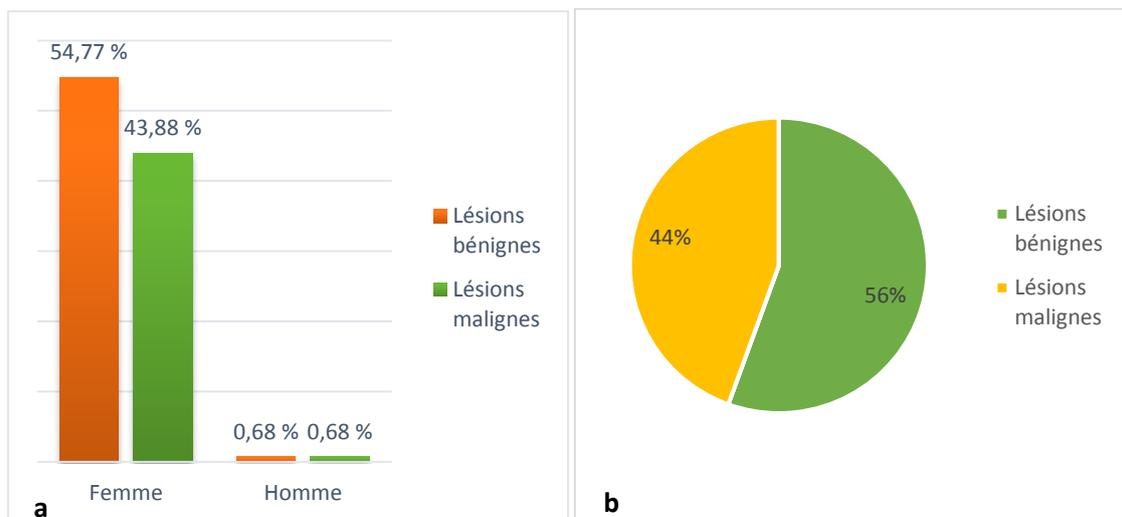


**Figure 9** : Répartition de la population selon le sexe des patients.

Ces résultats corroborent à ceux retrouvés par Harbeck et *al.* (2019). Ces auteurs ont confirmé que moins de 1% de tous les patients atteints de cancer du sein sont des hommes contrairement aux femmes.

### III.1.2. Répartition des cas selon le type des lésions

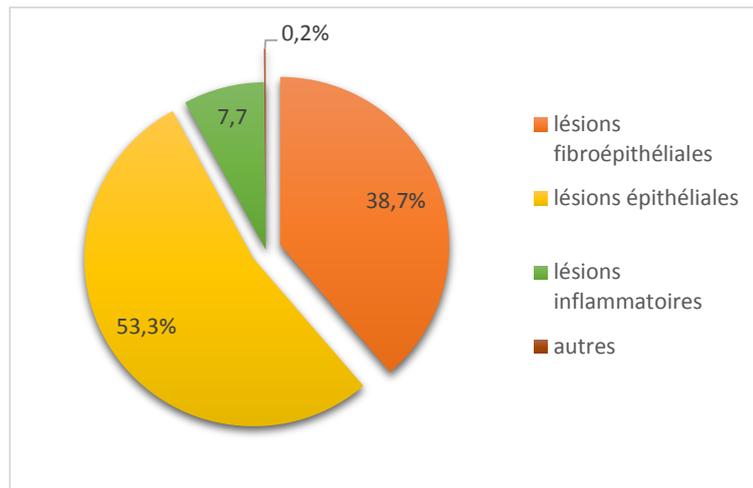
D’après l’analyse des comptes rendus des biopsies effectuées, nous avons collecté 575 (55,45%) des lésions mammaires bénignes retrouvées chez 7 hommes (0,68%) et 568 femmes (54,77%) avec un sexe ratio H/F de 0,012 et 462 (44,55%) des lésions mammaires malignes enregistrés chez 7 hommes (0,68%) et 455 femmes (43,88%) soit un ratio bénigne/maligne de 1,01 :1 (Figure 10.a et tableau II dans l’annexe 2). Chez la femme, les lésions bénignes dominant (56%) par rapport aux lésions malignes (44%) (Figure 10.b).



**Figure 10** : Répartition du nombre et de type des lésions en fonction du sexe.

#### III.1.2.1. Répartition des cas des lésions mammaires bénignes

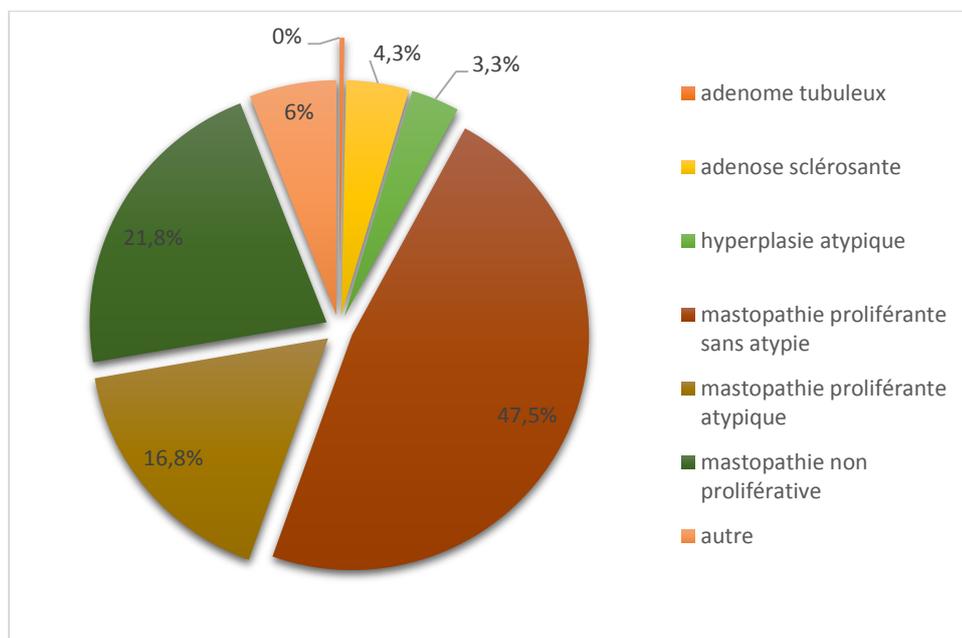
Suite à l’analyse des descriptions histologiques des lésions bénignes dans les comptes rendue, nous avons constaté que la majorité des lésions étaient des mastopathies (lésions épithéliales) (53,3%) suivie par des lésions fibroépithéliales (38,7%) et des lésions inflammatoires (7,7%). Alors que 0,2% des cas a représenté un seul cas d’adénopathie (Figure 11).



**Figure 11** : Pourcentage des différents types des lésions bénignes chez les femmes.

**a- Répartition des sous types des lésions mammaires épithéliales**

Selon nos résultats, les lésions bénignes de type épithélial prenaient le premier rang chez nos patientes avec 53,3% de cas. Ce type a été classé en plusieurs sous-types histologiques dont leur répartition selon les cas étaient comme suit : 47,5% des mastopathies proliférantes sans atypie, 21,8% des mastopathies non proliférantes, 16,8% des mastopathies proliférantes atypiques, 3,3% des hyperplasies atypiques, 4,3% des adénoses sclérosantes et 0,3% d'adénome tubuleux (Figure 12 et Tableau III dans l'annexe 2).



**Figure 12** : Répartition des sous types des lésions épithéliales selon les cas.

Dans notre série, les mastopathies proliférantes sans atypie étaient fréquentes (47,5%). Un pourcentage similaire a été aussi retrouvée en Pakistan (66,3%) (Memon *et al.*, 2007). Par contre, en Italie, la fréquence a été moins faible en 1998(43,2%) (Ciatto *et al.*, 1998) puis faible en 2004 (25,1%). Cette régression revient au développement de programme national de dépistage (Fabbri *et al.*, 2004).

Le pourcentage des mastopathies non prolifératives ont été classé en deuxième position avec 66 cas (21,8%) sur 298. Le nombre de cas apparaît important en comparaison avec celui retrouvé dans d'autres pays. Au Nigeria, 35 (26,3%) sur 135 cas ont été rapporté par l'étude de Eke *et al.* (2017). En Jamaïque, ces mastopathies ont été présentés par 20,1% soit 84 cas sur 417 (Shirley *et al.*, 2008) et par 19% soit 56 cas sur 346 en Tanzanie (Chalya *et al.*, 2016). Par contre, en Iraq, le nombre de cas recensés était réduit (3,2%) soit 16 sur 500 (Yousif *et al.*, 2018).

Les mastopathies proliférantes atypiques surviennent à cause de la présence de l'aneuploïdie, perte et de gain des chromosomes et l'hyperméthylation de promoteurs des gènes suppresseurs de tumeurs suite à l'exposition aux œstrogènes et l'accumulation des endommagements de l'ADN au cours de la vie (Danforth 2018 ; Vogel 2018). 336 patientes parmi 9087 cas étudiés, soit 3,7%, présente une mastopathie proliférante atypique (Hartmann *et al.*, 2005).

D'autre part, nous avons enregistré 3,3% des cas présentant des hyperplasies atypiques, canalaire ou lobulaire et qui correspondait à 1,76% cas parmi toutes les biopsies bénignes examinées. Ce pourcentage reste inférieur à celui trouvé en Tanzanie (2%) dont le nombre de femmes était 346 (Chalya *et al.*, 2016). En Nigeria, le nombre de cas passe de 2,7% dans une population de 2575 femmes (Ugiagbe *et al.*, 2011) à 1,5% dans une population de 135 femmes (Eke *et al.*, 2017). Ce progrès vient suite à l'installation et au développement des équipements de diagnostic précoce (radiologie-mammographie) (Eke *et al.*, 2017 ; Yousif *et al.*, 2018).

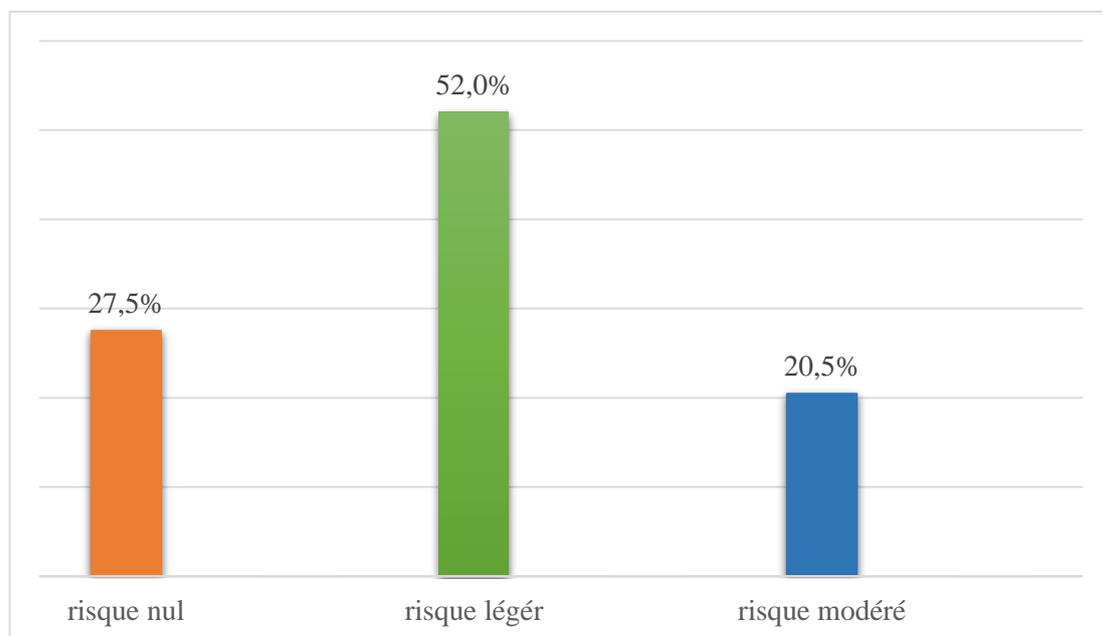
13 (4,3%) de nos patientes ont présenté une adénose sclérosante qui est une lésion bénigne proliférante caractérisée par une augmentation de nombre des acini. Au Nigeria, ces lésions comptaient 137 (7,3%) parmi 1864 cas (Ugiagbe *et al.*, 2011).

Le sous type adénome tubuleux est une tumeur épithéliale rare qui représente 0,13% - 1,7% des tumeurs bénignes du sein. Un seul cas (0,3%) d'adénome tubuleux a été retrouvé dans notre série et revient à une jeune femme âgée de 24 ans. Ce résultat rejoint celui de Barekensabe (2019) qui ont rapporté que le sous type adénome tubuleux survient chez les

femmes jeunes en âge de procréer. Toutefois, les femmes ménopausées sont très rarement touchées.

#### **b- Répartition des lésions mammaire épithéliales bénignes selon le risque de développer en carcinome invasif ultérieur**

La répartition des lésions de cette catégorie selon le risque de développement en carcinome invasif ultérieur a montré que 52% des cas étaient à risque léger et englobent l'adénome tubuleux, l'adénose sclérosante et l'adénose sclérosante associée à une hyperplasie simple. 27,5% des lésions étaient à risque nul comprenant l'adénose simple ou l'hyperplasie simple. Les lésions caractérisées par une prolifération associée à une atypie cellulaire ou nucléaire et l'hyperplasie atypique canalaire ou lobulaire étaient de risque accru présentant 20,5% des cas (Figure 13 et tableau IV dans l'annexe 2).



**Figure 13** : Distribution des lésions bénignes épithéliales selon le risque de développer un carcinome invasif ultérieur.

D'après l'étude de Worsham *et al.*, (2007) réalisé sur 4537 femmes Afro-américaines, les lésions non prolifératives sans aucun risque de développer un carcinome invasif ont constitué 39% de toutes les biopsies bénignes. Alors que 2542 cas (56%) de lésions prolifératives étaient à risque léger et seulement 246 cas (5%) étaient associés à une atypie. 1749 cas (39%) étaient des lésions non prolifératives.

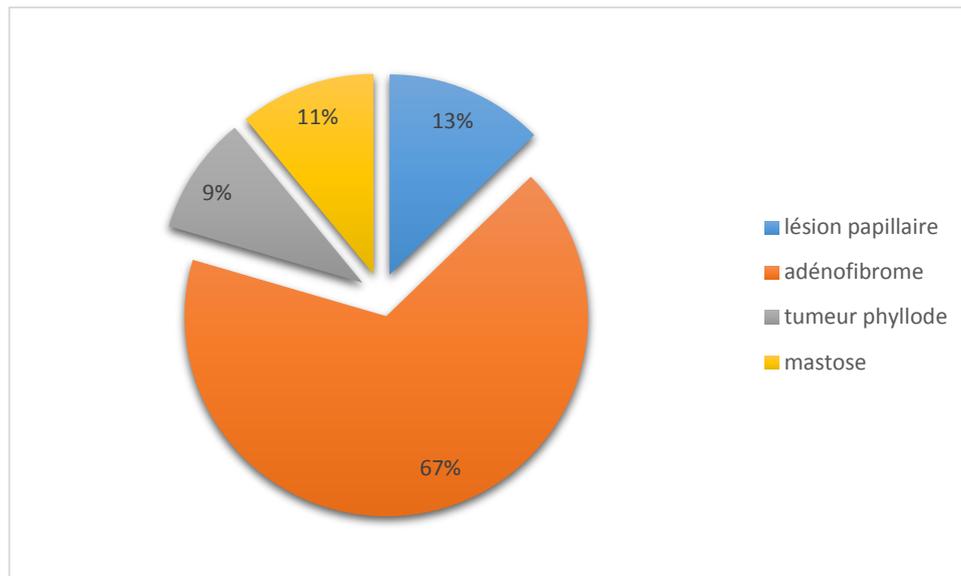
Ces auteurs ont conclu que la race ne change pas le risque médié par des aspects histologiques des lésions mammaires mais plutôt c'est le degré de l'atypie dans chaque cas.

Selon Okoth et *al.* (2013), les lésions prolifératives bénignes ont constitué seulement 18% des cas (35/195) à Uganda. Parmi lesquelles 31,4% (11/35) étaient associées avec une atypie à risque modéré soit 5,64% de toutes les lésions bénignes. 68,6% (24 cas) étaient des lésions prolifératives alors que sans atypie ont un risque léger (12,31%). Tandis que les lésions non prolifératives ont été retrouvées chez 40/195 cas soit 20,51%. La majorité des patients de cette étude étaient des femmes pré ménopausées. Cette catégorie d'âge a généralement des niveaux élevés d'œstrogène sérique.

À New England, Nutter et *al.* (2018) ont trouvé que les patientes atteintes des mastopathies proliférantes atypiques comptent pour 3,2% des cas, soit 113 patientes parmi 3567 cas étudiés. Les chercheurs ont indiqué que la présence de l'atypie est à cause d'une instabilité génomique et cellulaire (Amersi et Calhoun, 2018). De plus, l'exposition à des perturbateurs endocriniens provoque des changements épigénétiques et une instabilité cellulaire et génomique ultérieurement dans tout le tissu mammaire. La présence des facteurs de croissance et de médiateurs de l'inflammation dans les tissus adjacents normaux peut provoquer des altérations de profil de méthylation de certains gènes (Nutter et *al.*, 2018). L'estrogène est aussi impliqué dans l'augmentation de cette instabilité génomique et par conséquent, à l'apparition de l'atypie ce qui prédispose les femmes à l'apparition des carcinomes (Mufudza et *al.*, 2012).

### **c-Répartition des cas des lésions mammaires fibro-épithéliales**

Les lésions fibro-épithéliales ont constitué le deuxième type des lésions mammaires bénignes dans notre population avec 38,7% des cas. 67% de ces lésions sont des adénofibromes, 13% des lésions papillaires. 11% des cas sont des mastoses. 9% des cas ont pu développer une tumeur phyllode (Figure 14 et tableau V dans l'annexe 2).



**Figure 14** : Répartition des lésions mammaires fibroépithéliales.

Les adénofibromes ont été considéré comme le type des lésions le plus courant dans notre série avec 147 cas (25,88%) de toutes les lésions mammaires bénignes et correspondait à 75% des tumeurs fibroépithéliales. Nos résultats concordent avec d'autres études récentes.

A l'Iraq, les adénofibrome sont manifesté chez 26,2% des cas parmi 500 cas étudié (Yousif et Yacoub, 2018). En Yémen, 213 cas (35,8%) parmi 595 ont été atteints d'un adénofibrome (Alsanabani et *al.*, 2015). En Inde, 77,62% parmi 210 cas montrant un adénofibrome (Hatim et *al.*, 2017). Cet aspect histopathologique a touché 76% des cas parmi 48 à Bangladesh (Nahar et *al.*, 2018).

Les pourcentages obtenus restent inférieurs à ceux retrouvés chez les femmes de la race noire en Afrique ou les populations étudiées sont relativement plus jeunes que la nôtre. les adénofibrome sont plus fréquents chez les Afro-Américains, Améri-indienne, que dans la population blanche (Bewtra, 2010) .43,2%(180) cas parmi 417 d'adénofibrome ont été retrouvé en Jamaïque(Shirley et *al.*, 2008), 54,1% (74) parmi 249 à Nigeria (Eke et *al.*, 2017), 48 % (31) parmi 65 à Ghana (Bewtra 2010) et 60 (% 95) parmi 346 en Tanzanie (Chalya et *al.*, 2016). La faible fréquence des adénofibromes dans notre population est due probablement à la race et à la prévention mener par la forte consommation des contraceptifs oraux chez les femmes mariées et/ou à un âge égale ou supérieur à 40 ans (Alipour et *al.*, 2019).

Les tumeurs phyllodes sont des néoplasmes fibroépithéliaux rares qui peuvent se présenter cliniquement sous la forme de fibroadénomes, mais ils diffèrent histologiquement par une augmentation de la cellularité stromales et une atypie accrue (Bandyopadhyay et *al.*, 2010 ; Tan et *al.*, 2016).

Dans notre étude, 9% des patientes ont développé une tumeur phyllode soit 3,69% de toutes les lésions bénignes. Cette fréquence est supérieure par rapport à d'autres études réalisées. 1,2% à Bangladesh (Nahar et *al.*, 2018), 1,4% en Tanzanie (Chalya et *al.*, 2016), 1,8 à Nigeria (Eke et *al.*, 2017) et uniquement 0, 8% à l'Yémen (Alsanabani et *al.*, 2015).

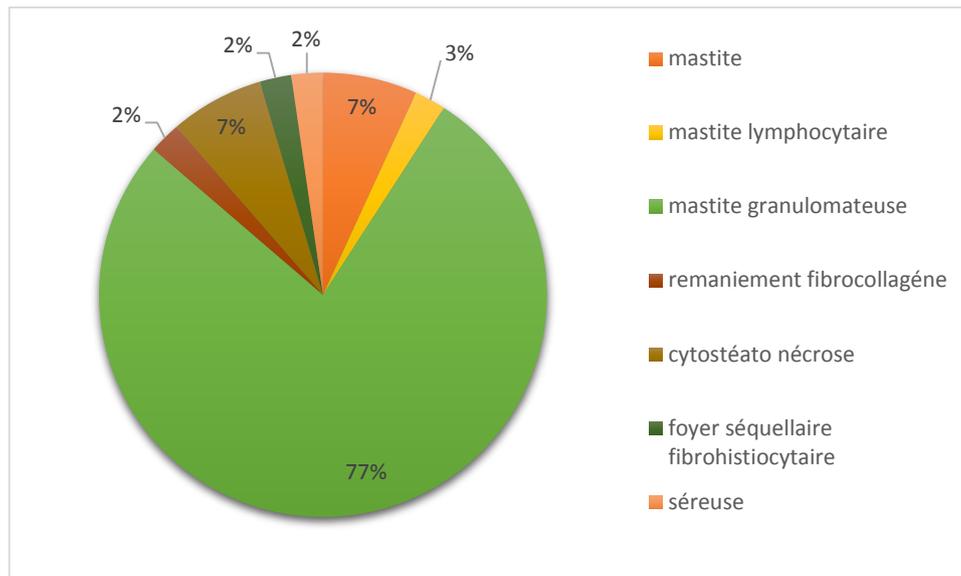
Laé et *al.* (2016) ont pu identifier la présence des mutations somatiques de la sous-unité complexe médiateur 12 (MED12) dans 70% des tumeurs phyllodes. Le MED12 est impliqué dans l'activation des voies de signalisation oncogénique : Wnt/ b catenine, Hedghog et TGF-betta. Les tumeurs phyllodes se développent chez la femme de peau blanche et plus souvent chez la femme de 30 à 55 ans (Ossa Gomez et *al.*, 2015).

Dans notre étude, nous avons enregistré 13% des lésions papillaires parmi les lésions fibroépithéliales, soit 4,92% parmi toutes les lésions bénignes. Eke et *al.* (2017) a reporté que ce type des lésions compte pour 1% parmi 135 cas de lésions bénignes.

Le mastose correspondait à 11% des tumeurs fibroépithéliales, soit 4,22% de toutes les lésions bénignes. Il s'agit d'un sein granuleux à densité élevé. Les kystes seront formées grâce à un déséquilibre hormonal. Ugiagbe et Olu-Eddo (2011) a touché 7 (2,4%) patients parmi 295.

#### **d- Répartition des cas des lésions mammaires inflammatoires**

Les lésions inflammatoires étaient présentées par 7,7% (44 cas) parmi les lésions bénignes. 77% (34 cas) d'entre elles étaient des mastites granulomateuses. Les cytotéato nécroses et les mastites étaient présentées par 7% (3cas chacune). Une seule patiente présentait des foyers séquellaires fibrohistiocytaires (2%). Les mastites lymphocytaires, les remaniements fibro-collagènes et la séreuse ont été présenté chacune par un cas (2%) (Figure 15 et tableau VI dans l'annexe 2).



**Figure 15** : Répartition des lésions inflammatoires mammaires chez la femme.

Dans notre population, la mastite granulomateuse a touché 5,98% (34/568 cas) de toutes les lésions bénignes. Cette fréquence était supérieure à celles présentées dans d'autres études. En Inde, 2,2% (5/210 cas) (Hatim et *al.*, 2017), à Nigeria, 1,3% (25/1864 cas) (Ugiagbe et Olu-Eddo, 2011) et en Chine 3,5% (41/1173 cas) (Jiang et *al.*, 2019). L'étude d'Altintoprak (2014) a signalé que la méditerranée et les pays de l'Asie étaient les plus touchées par les mastites granulomateuses. Ce pourcentage élevé était corrélé avec l'hyperostrogénie qui revient probablement à la consommation accrue des contraceptifs oraux, le tabagisme, l'allaitement et le nombre d'accouchement. Jiang et *al.* (2019) ont rapporté que les mastites granulomateuses survenaient chez les jeunes femmes dans les quelques années qui suivent l'accouchement à cause de l'augmentation de taux de prolactine qui stimule la galactorrhée et l'excrétion des sécrétions (Trabelsi et *al.*, 2006 ; Jiang et *al.*, 2019). La mastopathie granulomateuse survient chez la femme jeune en période d'activité génitale (Jiang et *al.*, 2019) avec un âge moyen de  $40,93 \pm 10,52$  ans.

Chez nos patientes, le pourcentage des mastites était faible, 7% (3/34 cas), par rapport au nombre des lésions inflammatoires diagnostiquées et qui a touché 52% des cas des lésions bénignes. Généralement, les mastites se développent après une infection bactérienne pendant la lactation et sont incisées et drainées sans diagnostic histopathologique justifiant ainsi son incidence faible dans notre population (Ugiagbe et Olu-Eddo, 2011). Bien que des pourcentages plus importants ont été retrouvés dans certains pays, 5,6% (28/500 cas) en Iraq (Yousif et Yacoub, 2018) et 5,4% (16/295 cas) à Tanzanie (Chalya et *al.*, 2016), d'autres pays

ont enregistré par contre de faibles pourcentages, 1% parmi 135 cas à Nigeria (Eke et *al.*, 2017) et 1% (2/210 cas) en Inde (Hatim et *al.*, 2017). Les auteurs ont expliqués ces pourcentages par une meilleure hygiène et le faible taux d'allaitement chez les femmes étudiées (Ugiagbe et Olu-Eddo, 2011). Dans une autre étude rétrospective menée aux l'États-Unis, l'évaluation des facteurs de risque des mastites chez 68 patientes a montré que le développement et la récurrence de cette lésion étaient associées au tabagisme, à un traitement chirurgical et à l'âge (Gollapalli et *al.*, 2010).

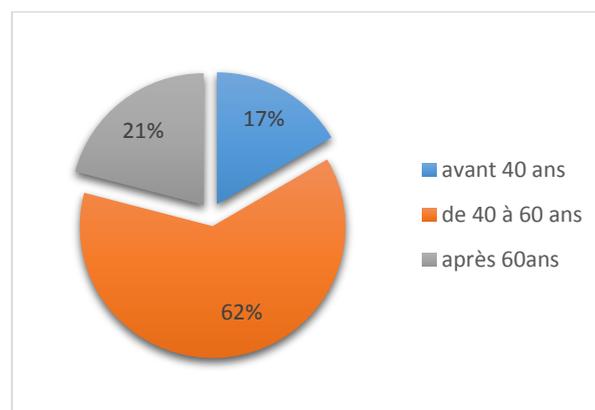
De même, un pourcentage faible chez nos patientes touchées par une cystostéato nécrose, 7% (3/34 cas) a été retrouvé parmi les cas de lésions inflammatoires diagnostiquées et qui correspondait à 0,29% des cas de lésions bénignes. Des pourcentages plus faibles ont été enregistré par d'autres chercheurs, 4,62% (9/195 cas) en Nigeria (Okoth et *al.*, 2013) et 0,4%(1/210cas) en India (Hatim et *al.*, 2017). Selon Kerridge et *al.* (2015), une cystostéato nécrose est un processus inflammatoire au niveau du tissu adipeux apparaît suite au traumatisme chirurgical, d'une radiothérapie, une aspiration des kystes, une biopsie, une tumoro-ectomie, une ablation de l'implant, une reconstruction mammaire avec transfert tissulaire ou une infection.

Nos patientes ont présenté un seul cas (2%) de mastites lymphocytaires qui correspondait à 0,17% des lésions bénignes. Même résultat, un seul cas /210 (0,4%), a été reporté par Hatim et *al.* (2017) en India. Lalloum et *al.* (2016) a rapporté que la mastite lymphocytaire est une entité exclusivement histologique avec présence d'infiltrats lymphocytaires péri lobulaires et péri vasculaires. Elle touche souvent les femmes jeunes, touchées par le diabète de type 1 mal contrôlé (mastopathie diabétique) fréquemment au stade de complications dégénératives (neuropathie diabétique ou rétinopathie diabétique).

### III.1.3. Répartition des carcinomes mammaires

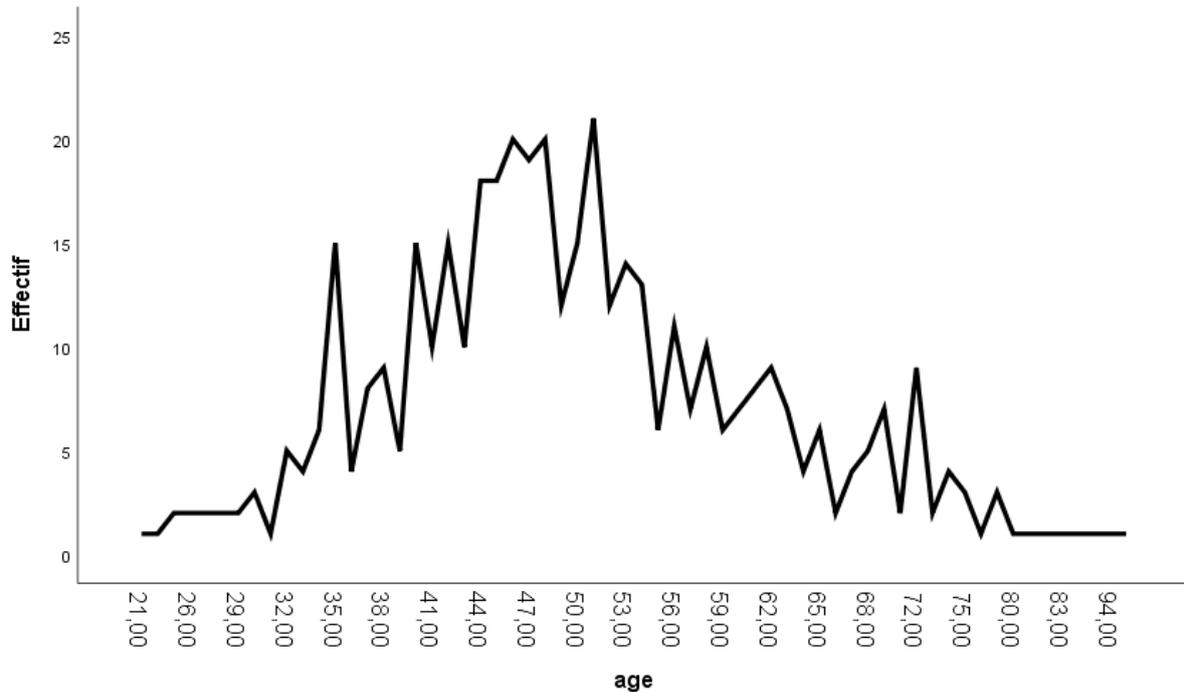
#### III.1.3.1. Répartition Selon l'âge

D'après 435 comptes rendus où le paramètre âge est validé, l'âge moyen de développement d'un carcinome mammaire chez la femme est de 50,29 ans $\pm$ 12,24 avec des extrêmes de 21 ans à 101 ans. Seulement 72 (17%) femmes jeunes de moins de 40 ans étaient atteintes d'un cancer du sein. 272 femmes (62%) étaient âgées entre 40 à 60ans et 91 patientes (21%) plus de 60 ans (Figure 16).



**Figure 16** : Répartition du cancer du sein selon la tranche d'âge.

Les résultats ont indiqué que l'incidence d'avoir un carcinome mammaire augmente avec l'âge avec un pic entre 50 et 53 ans et diminue après 60 ans (Figure 17).



**Figure 17 :** Fréquence des carcinomes mammaires selon l'âge chez la femme.

L'âge moyen au moment du diagnostic de cancer du sein varie considérablement d'une population à l'autre. Dans la présente étude, l'âge moyen était 50,29 ans  $\pm$ 12,24. Cependant, En Arabie Saoudite et au Maroc, il était 46,5 ans (Babiker *et al.*, 2020) et 50,20 ans  $\pm$ 11,34 (Khalil *et al.*, 2016) respectivement. Les femmes de moins de 40 ans ont représenté 17% (72/435 cas), contrairement au résultats reporté dans une étude saoudienne où les femmes âgées  $\leq$  40 ans comptaient 33,2% (288/867 cas) (Elkum *et al.*, 2007). En Egypte, la femme jeune atteinte a présenté 19,2% (181/ 941 cas) étudié (Alieldin *et al.*, 2014). Sahraoui *et al.*, (2017) a enregistré un âge moyen de 51ans chez les femmes à Cap Bon tunisien. Aux États-Unis, une étude rétrospective portant sur large population de 243 012 patientes atteintes d'un cancer du sein diagnostiqué entre 1988 et 2003, a montré que seulement 15 548 cas (6,4%) avaient moins de 40 ans (Gnerlich *et al.*, 2009).

Le cancer du sein à un âge précoce est plus susceptible d'être associé à une prédisposition familiale. Particulièrement chez les femmes porteuses d'une mutation germinale BRCA1 (Anders *et al.* 2009). Il est à noter que dans une étude portant sur des femmes atteintes d'un cancer du sein diagnostiqué avant l'âge de 30 ans, des mutations BRCA1, BRCA2 et TP53 ont été trouvées chez environ la moitié parmi 278 cas étudiés (Laloo *et al.*, 2006).

Shoemaker et *al.*, (2018) a noté que l'incidence du cancer du sein chez la femme jeune varié selon la race avec une fréquence plus élevée chez la race noire puis la latinos. La femme race blanche vient ensuite. Une étude réalisée à Nigeria en 2009 a montré que 221 parmi 763 cas (29,96%) étaient des jeunes femmes moins de 40ans (Ntekim et *al.*, 2009). L'incidence est aussi influencée par la longueur de la période entre l'apparition de premiers symptômes et la date de la première consultation qui diffère entre les patientes et aussi d'un pays à un autre. Ce retard est marqué dans les pays en développement qui présentent un manque de moyens et de ressources médicales et d'accès au centre hospitalier et sanitaire. De plus, cette fréquence tend à augmenter lors de l'absence de sensibilisation de lutter contre le cancer du sein (Fares et *al.*, 2019) d'où la nécessité d'inclure les jeunes femmes de moins de 40 ans dans le programme de dépistage de masse.

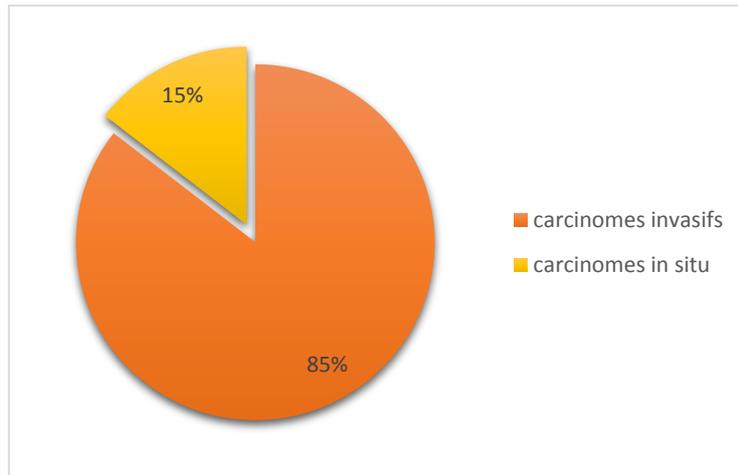
A un âge tardif, de plus de 50 ans, la thérapie hormonale substitutive, la nulliparité, l'âge de la première accouchement supérieur à 30 ans augmentent le risque de l'apparition d'un carcinome mammaire invasif ou *in situ* (Barclay et *al.*, 1997).

La diminution de l'incidence du cancer du sein après 60ans revient peut être à l'effet protecteur antécédent de l'allaitement, l'absence ou la faible prévalence de certains facteurs de risque tels que les traitements hormonaux ainsi de la faible consommation d'alcool. Ainsi, l'âge est un majeur facteur de risque conduisant à l'augmentation de l'incidence du cancer du sein (Brkić, 2018).

### III.1.3.2. Répartition des cas selon les caractéristiques histologiques

#### a-Selon le caractère invasif

L'examen histologique a montré une nette prédominance des carcinomes mammaires invasifs 389 (85%) cas de carcinomes invasifs contre 61(15%) cas de carcinomes *in situ* (Figure 18 et tableau VII de l'annexe 2).



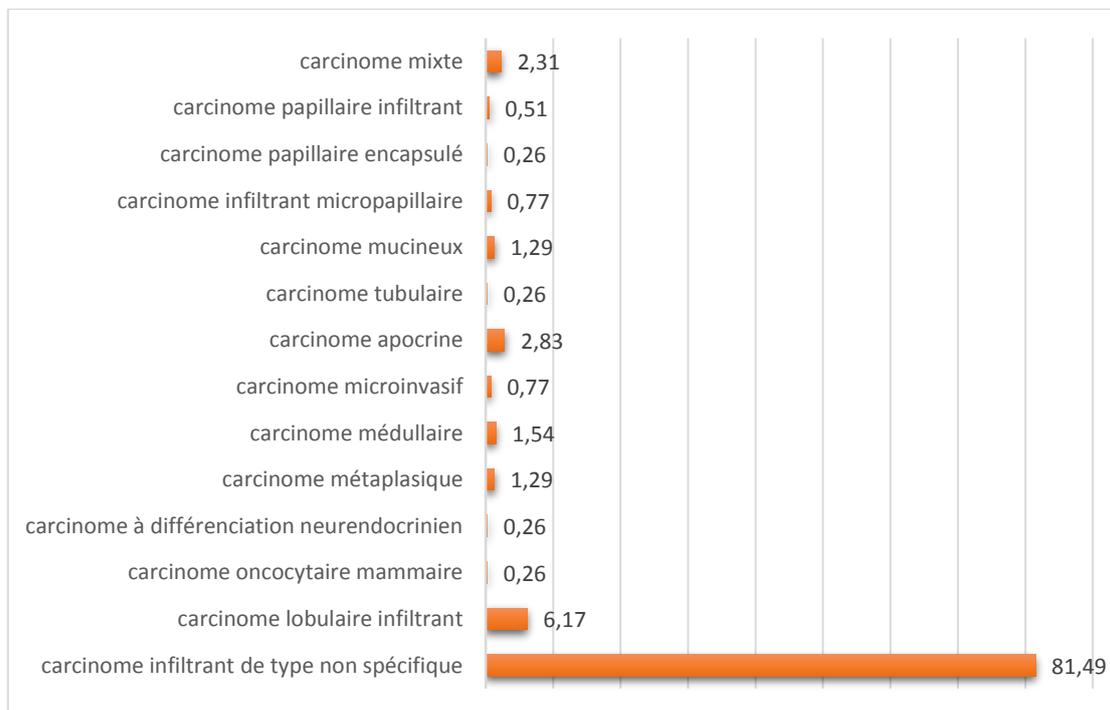
**Figure 18** : Répartition de la population selon le caractère invasif du cancer du sein.

Les carcinomes *in situ* ont été présentés par 4,5% (12/265 cas) au Maroc (Abbass et *al.*, 2011), 84,46% (2049/3044 cas) au Cameroun (Ndamba et *al.*, 2015) et 5,7% (10/174 cas) à Bangui, en Afrique Centrale (Balekouzou et *al.*, 2016). Barclay et *al.* (1997) ont montré que l'occurrence d'un carcinome *in situ* est associée seulement à un antécédent familial justifiant ainsi sa faible fréquence devant des carcinomes mammaires invasifs qui dépendent de l'histoire familiale du cancer du sein, l'âge, la détection d'une masse palpable au niveau du sein.

#### b-Répartition des carcinomes invasifs selon le type histologique

Dans notre étude, le carcinome canalaire infiltrant de type non spécifique (NOS) était le plus répandu chez 317 cas, soit 81,49%, suivi par le carcinome lobulaire chez 24 cas, soit 6,17%. La forme composite (mixte) constituée de deux à plusieurs carcinomes différents en proportions variables était présente dans 9 cas soit (2,31%). Le carcinome apocrine a été classé en troisième position chez 11 cas soit 2,83% suivi par le carcinome médullaire chez 1,54% (9 cas) et le carcinome mucineux et métaplasique avec 1,29% (5 cas) pour chacun (Figure 19 et tableau VIII de l'annexe 2).

3 patientes (0,77%) étaient diagnostiquées par un carcinome micro invasif et 3 autres (0,77%) par un carcinome infiltrant micropapillaire, alors que 2 patientes (0,51%) par un carcinome papillaire infiltrant. Le carcinome oncocytaire, à différenciation neuroendocrinien, tubulaire, papillaire encapsulé étaient des types histologiques rares présentés par une seule patiente (0,26%). L'ensemble de ces types canauxaux infiltrants de types spécifique étaient présentés par 48 cas soit 12,34%.



**Figure 19** : Répartition des cas des carcinomes mammaires invasifs selon le type histologique.

Les fréquences des différentes formes tumorales obtenues dans notre étude étaient similaires à celles retrouvées dans les études citées. En Egypte, 288 cas (83,2%) étaient des carcinomes canauxaux infiltrant et 25 cas (9,1%) des carcinomes invasifs lobulaires. Le carcinome médullaire était présent chez 9 cas soit 3,2%. 5 cas ont été touché par des carcinomes mixtes (1,8%), 4 cas (1,4%) par le carcinome mucineux, 2 cas (0,7%) par un carcinome tubulaire et un seul cas (0,3%) par un carcinome métaplasique (El-Hawary *et al.*, 2012). A Nigeria, 54 cas (85,7%) ont des carcinomes invasifs canauxaux sans autre spécificité. 2 cas (3,2%) ont été touché par un carcinome lobulaire et un seul cas (1,6%) par un carcinome papillaire. Un cas de carcinome tubulaire (1,6%) et 4 cas (6,3%) ont de carcinome mucineux (Emmanuel *et al.*, 2017). Le type histologique des carcinomes infiltrant a une valeur pronostique reconnue. Il est basé sur la structure de la tumeur. La classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) de 2012 a fait sortir une trentaine de types et sous-

types histologiques. Le carcinome lobulaire infiltrant ne présente aucune caractéristique de type histologique défini. Il s'agit donc d'une définition et d'un diagnostic par exclusion, et d'un groupe hétérogène de tumeurs (Harbeck et *al.*, 2019).

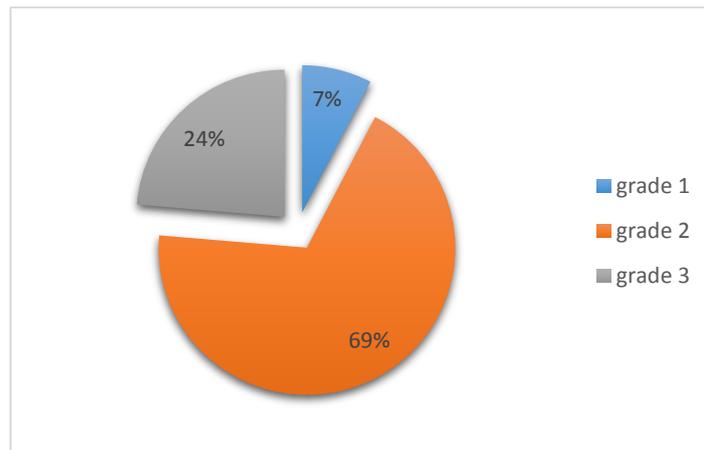
D'après la littérature, le carcinome canalaire infiltrant de type non spécifique représente 80% des cancers invasifs du sein tandis que le carcinome lobulaire infiltrant représente environ 5 à 15% de tous les cancers du sein (Makki, 2015). Le carcinome métaplasique représente environ 1% des cancers mammaires (Luini et *al.*, 2007). Le carcinome colloïde ou mucineux représente approximativement 0,5 à 2 % de l'ensemble des cancers du sein (Selvi, 2015). Le carcinome neuro endocrine est rare avec moins de 0,1% des carcinomes invasifs du sein (Feki et *al.*, 2015). Le carcinome micropapillaire est aussi rare et représente 1% des cancers mammaires (Nassar et *al.*, 2001). Le carcinome médullaire typique du sein est une forme clinique particulière par sa rareté, moins de 5 % de l'ensemble des cancers mammaires (Khomsi et *al.*, 2007).

Le carcinome métaplasique est un cancer du sein invasif agressif, caractérisé par la composante dominante de la différenciation métaplasique (squameux, fuseau et mésenchymateux). Il affecte les femmes pré ménopausée âgées en moyenne de 55 ans (Makki, 2015). Le carcinome mucineux et papillaire touche généralement la femme en post ménopause après 60ans. L'incidence du carcinome papillaire augmente chez la race blanche. Le carcinome médullaire affecte les femmes à l'âge de 50 ans d'environ. Il est particulièrement commun chez les femmes porteuses des mutations de BRCA1(Makki, 2015).

### **III.1.3.3. Répartition des cas selon le grade histopronostique (SBR)**

Les tumeurs de grade histologique II étaient majoritaires (244 cas) et représentent 69% des cas. Le grade III était trouvé chez 84 (24%) des tumeurs suivie par le grade I avec seulement 27 (7%) cas (Figure 20).

Au Maroc, 55,5% d'une population composée de 265 cas ont présenté des tumeurs de grade histologique II (Abbass et *al.*, 2011) alors qu'en Egypte 58% (159/ 274 cas) et en Europe 41% d'une population composée de 16 944 cas étaient des tumeurs moyennement différenciés ( Blamey et *al.*, 2010 ; El-Hawary et *al.*, 2012). Par ailleurs, le pourcentage des tumeurs grade I et III au moment du diagnostic était faible. 7% et 24% contre 14% et 30,5% parmi 265 au Maroc. 12,4% (34 cas) et 29,6% (81 cas) parmi 274 en Egypte et 30% en Europe pour les deux grades.

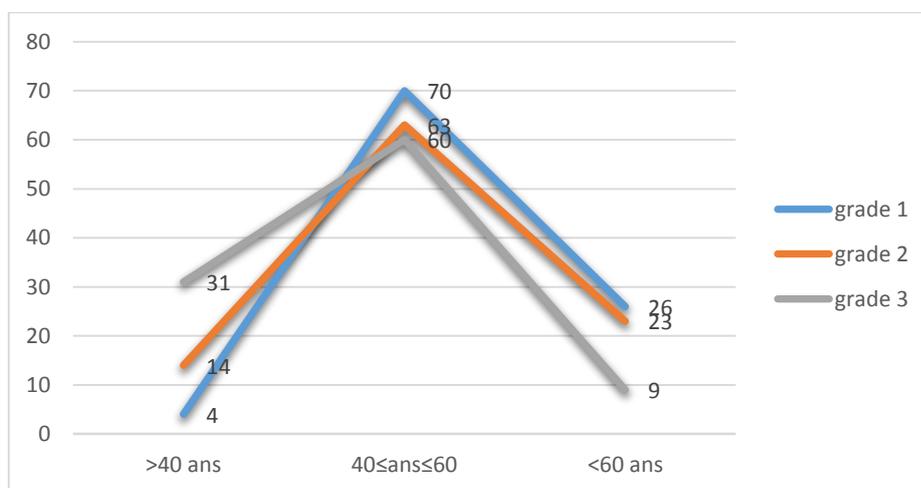


**Figure 20** : Répartition des cas des carcinomes mammaires invasifs selon le grade SBR.

En Iraq, 71 parmi 128 cas étudiés (55,5%) étaient des tumeurs moyennement différenciés (grade II), 56 cas, soit 43,7% étaient de grade III (peu différenciés) et un seul cas (0,8%) correspondait à une tumeur bien différenciée de grade I (Al-Nuaimy et al., 2015). Sofi et al. (2012) ont reporté que parmi 119 cas, 62 (52,1%) des tumeurs ont un grade II, 48 (40,3%) étaient de grade III et seulement 9 (7,6) tumeurs étaient de grade I.

### Corrélation entre l'âge et le grade

La figure 20 présente la répartition de trois modalités de grade sur les trois tranches d'âge. Les trois grades SBR ont été réparti de manière assez équivoque chez les femmes de  $40 \leq \text{ans} \leq 60$ . Nous avons remarqué que chez les patientes de moins de 40 ans, seulement 4% des tumeurs de grade étaient enregistrés. Le grade 3 a été retrouvé chez 31% des femmes dont l'âge est inférieur à 40 ans (le grade majoritaire dans cette classe d'âge) tandis qu'il a constitué un grade minoritaire chez les femmes âgées (Figure 21 et tableau IX de l'annexe 2).



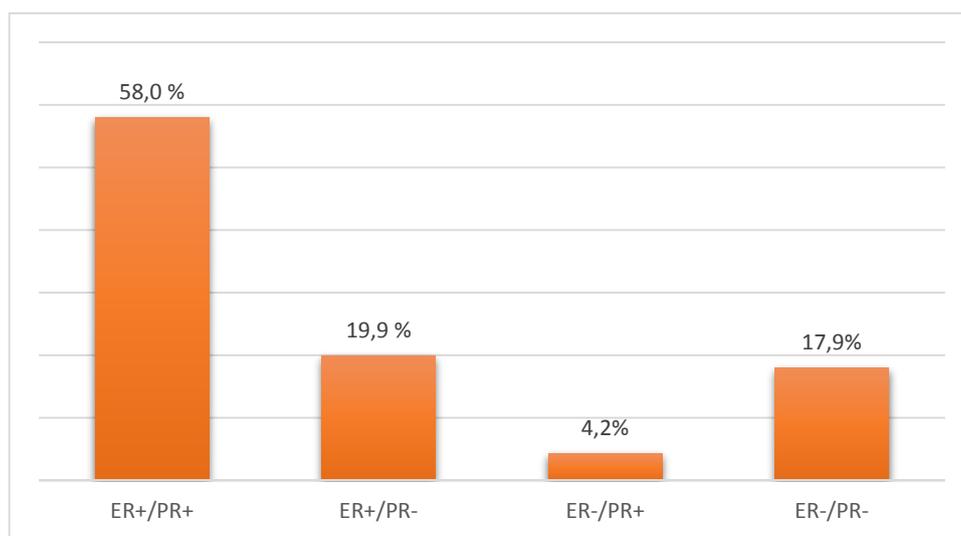
**Figure 21** : Répartition de grade SBR selon les tranches d'âge.

Il est admis qu'un âge jeune au moment du diagnostic reflète un degré de différenciation et un taux mitotique plus élevés, une surexpression de Her2 et une diminution de l'expression des récepteurs hormonaux. Ce qui rend les femmes jeunes moins susceptibles de répondre à un traitement endocrinien adjuvant tel que le Tamoxifène (Assi *et al.*, 2013). Ainsi, la différence de l'expression des gènes à haut pénétrance entre les différents groupes d'âge a un impact sur le pronostic et par conséquent, ces jeunes ont des tumeurs de grade supérieurs qui sont donc plus agressives (Brandt *et al.*, 2015).

#### III.1.3.4. Répartition des cas selon caractéristiques immunohistochimiques

##### a- Expression des récepteurs hormonaux

La méthode Quick score selon Allred (2010) a été utilisé chez toutes les patientes. A partir de 402 comptes rendus, les résultats de l'immunohistochimie (Figure 22) étaient comme suit :



**Figure 22** : Répartition des carcinomes mammaires invasifs selon la co-expression des récepteurs hormonaux.

- 233 tumeurs (58%) de phénotype : ER<sup>+</sup>/PR<sup>+</sup>
- 80 tumeurs (19,9%) de phénotype : ER<sup>+</sup>/PR<sup>-</sup>
- 17 tumeurs (4,2%) de phénotype : ER<sup>-</sup>/PR<sup>+</sup>
- 72 tumeurs (17,9%) de phénotype : ER<sup>-</sup>/PR<sup>-</sup>

Les récepteurs aux œstrogènes étaient exprimés dans 77,9% des tumeurs (233 de phénotype ER<sup>+</sup>/PR<sup>+</sup>, soit 58%, plus 80 tumeurs de phénotype ER<sup>+</sup>/PR<sup>-</sup> soit 19,9%). Tandis

que les récepteurs à la progestérone étaient exprimés dans 62,2% des tumeurs (233 de phénotype ER<sup>+</sup>/PR<sup>+</sup> soit 58%, plus 17 tumeurs de phénotype ER<sup>-</sup>/PR<sup>+</sup> soit 4,2%).

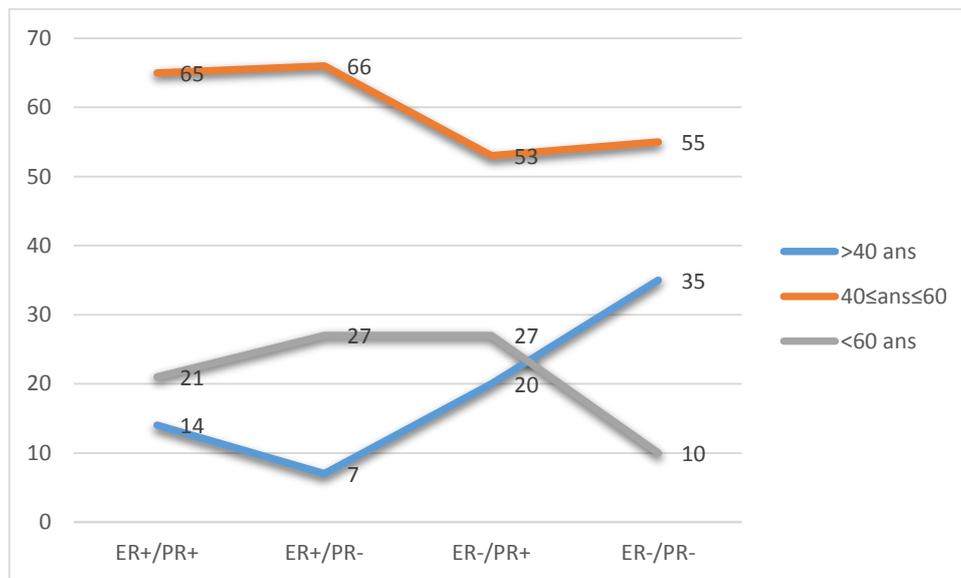
Ces résultats étaient assez proches de ceux de la littérature. En Algérie, Terki et *al.* (2016) ont montré que les récepteurs aux œstrogènes (RE) étaient présents dans 67,40% des cas et que les récepteurs à la progestérone (RP) étaient présents chez 62,30% des cas dans une population composée de 6625 patientes. En Inde, Bansal et *al.*, (2017) ont reporté 218 (42,8%) parmi 509 tumeurs étaient positives aux récepteur de l'œstrogène. 194 (31,8%) tumeurs étaient positives aux récepteurs de la progestérone parmi 509 cas.

L'œstrogène est connu comme un promoteur de cancer du sein (Harbeck et *al.*, 2019). L'expression de RE est retrouvée dans approximativement 70-80% des carcinomes mammaires et chez près de 65% des femmes de moins de 50 ans (Jankowitz et *al.*, 2011 ; Mathieu et *al.*, 2012). L'expression du récepteur de la progestérone est préjudiciable dans les cancers du sein. Une fois actif, il déclenche la prolifération cellulaire. Le récepteur de la progestérone est un facteur prédictif à la réponse thérapeutique, cependant son marquage n'est pas indispensable au pronostic (Gradishar et *al.*, 2015 ; Guiu et *al.*, 2015).

Selon une étude menée au nord de l'Iraq et porté sur 128 cas, les récepteurs hormonaux sont exprimés dans 81 tumeurs soit 63,3% des cas (Al-Nuaimy et *al.*, 2015). Dans une étude asiatique menée par Sofi et *al.* (2012), le marquage de RE était positif dans 67 (66,3%) parmi 101 tumeurs et le RP était positif dans 64 tumeurs (63,4%). 61 tumeurs (60,4%) ont co-exprimé les deux récepteurs et 31 tumeurs (30,7) n'ont pas exprimé les récepteurs hormonaux. D'autres études ont montré des chiffres plus bas. La plus récente, menée en Inde sur 509 patientes, les récepteurs ostrogéniques (RO) étaient exprimés dans 218 tumeurs, soit 42,8%. Le récepteurs à la progestérone (RP) était exprimé chez 194 cas soit 31,8% (Bansal et *al.*, 2017). Cependant, une perte de l'expression du récepteur de l'œstrogène n'est pas un mécanisme courant mais peut justifier la résistance de tumeur au Tamoxifene. L'activation de la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR est responsable à la baisse de l'expression des récepteurs hormonaux (Selli et *al.*, 2016).

- Corrélation entre les récepteurs hormonaux et l'âge des patientes

Les quatre phénotypes étaient exprimés d'une manière équitable chez la femme  $40 \leq \text{ans} \leq 60$ . Alors que chez la femme âgée plus de 60 ans, seuls les 27% des tumeurs ont exprimé équitablement le récepteur de l'œstrogène ou de la progestérone et 21% autres ont exprimé les deux récepteurs au sein de la même tumeur. Tandis que chez la femme jeune moins de 40 ans les tumeurs ont une tendance à perdre l'expression des RH et que le phénotype était RE-/RP- dont le pourcentage était 35. 20% ont un phénotype ER-/PR+, et 7% ont le phénotype ER+/PR- (Figure 23 et tableau X de l'annexe 2).



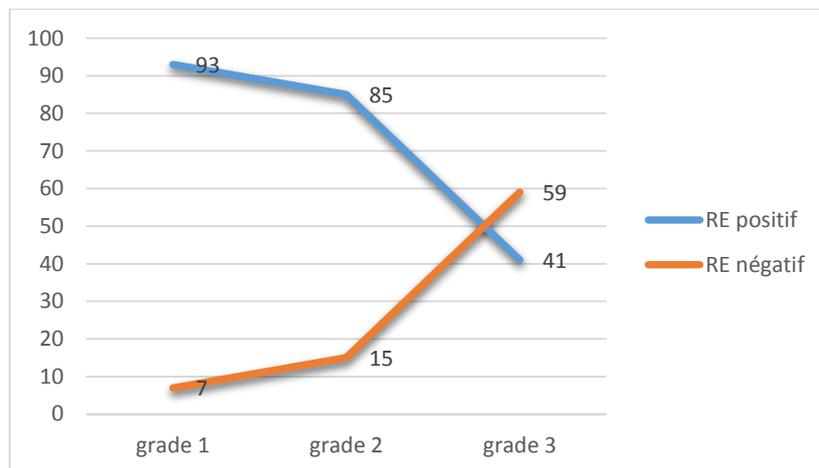
**Figure 23** : Expression des récepteurs hormonaux selon la tranche d'âge.

Il existe une très bonne corrélation entre l'âge de diagnostic et l'expression du récepteur des œstrogènes (McGuire et *al.*, 2015). La fréquence des tumeurs exprimant les récepteurs hormonaux augmente après l'âge de 40 ans ( $p=0,03$ ) (AlZaman et *al.*, 2016). Al-Nuaimy et *al.*, (2015) ajoutent que le phénotype RP-RO- est plus fréquent chez les patientes de moins de 50 ans (68,1%) et le phénotype RP+RO+ est plus présent chez les patientes de 50ans et plus.

En Bahreïn, 55,3% de la population constituée de 109 de jeunes femmes de moins de 40 ans expriment le récepteur de l'œstrogène contre 72,6% de femmes dont l'âge est supérieur de 40 ans. De même, la jeune femme est moins susceptible d'exprimer le récepteur de progestérone (53,2% contre 71%) (AlZaman et *al.*, 2016). Ces auteurs ont prouvé que l'âge est corrélé significativement avec l'expression de l'œstrogène ( $p=0,036$ ) et de la progestérone ( $p=0,034$ ).

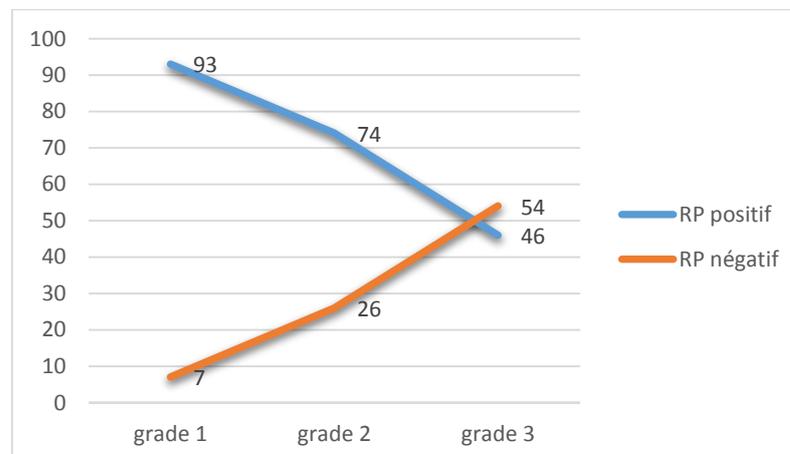
▪ Corrélation entre les récepteurs hormonaux et grade SBR

- Le récepteur ostrogénique (RE) : Dans notre étude, le RE était exprimé fortement dans les tumeurs de grade I (93%) et de grade II (85%). Cette fréquence a diminué jusqu'à 41% dans les tumeurs de grade III. Cependant, dans les tumeurs qui n'expriment pas le récepteur ostrogénique, la fréquence de grade III était plus importante (59%) que celle de grade II (15%) et de grade I (7%) (Figure 24 et tableau XI de l'annexe 2).



**Figure 24** : Evaluation de grade tumorale en fonction de l'expression de récepteur ostrogénique.

-Le récepteur de la progestérone (RP) : le RP était exprimé fortement dans les tumeurs de grade I (93%) et de grade II (74%). 46% des tumeurs exprimaient le récepteur de la progestérone dans les tumeurs de grade III. Dans les tumeurs qui ne s'expriment pas le récepteur P, la fréquence de grade III était importante (54%) que celle de grade II (26%) et de grade I (7%) (Figure 25 et tableau XII de l'annexe 2).



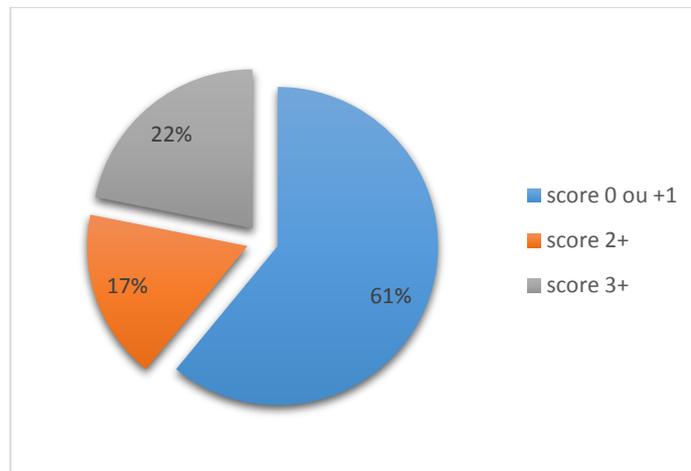
**Figure 25** : Evaluation de grade tumorale en fonction de l'expression du récepteur de la progestérone.

Le grade est le caractère histologique le plus lié au contenu de la tumeur en RH. Lorsque la tumeur devient plus anaplasique, une perte uniforme de contenu RE est observée ce qui indique que le statut des récepteurs hormonaux pourrait représenter un aspect de la différenciation des cellules tumorales. Par conséquent, le grade élevé indique une diminution de la différenciation cellulaire dû à une perte de l'expression des récepteurs hormonaux. Dans une étude récente, en Iraq, portée sur 128 cas, une relation inverse a été établie entre l'expression des récepteurs hormonaux et le grade de la tumeur avec  $P = 0,003$  (Al-Nuaimy et al., 2015). L'étude de Terki et al., (2016) portée sur 6625 cas a montré que le grade SBR est significativement lié à la présence des récepteurs hormonaux ( $p < 10^{-8}$ ). Mahmoud (2014) a trouvé une association inverse statistiquement significative entre les récepteurs hormonaux et le grade histologique chez 138 patientes d'âge moyennes de 47ans. Un pourcentage plus élevé des tumeurs de grade I ont montré une positivité RO/ PR par rapport aux tumeurs de grade III (valeur  $p < 0,001$ ).

Par ailleurs, les récepteurs de la progestérone (A et B) jouent un rôle important dans le développement de l'arbre galactophorique. Dans le cancer du sein, la forme A s'exprime majoritairement surtout dans le grade III et est associée à une survie moindre. Alors que la forme B est surtout retrouvée dans le grade I et le grade II (SgROI et al., 2013 ; Cobain et Hayes, 2015).

### b- Expression de l'oncogène Her2

La recherche de la surexpression d'HER2 a révélé 226 cas négatifs soit 61% de score 0 et 1+. 81 cas (22%) de score 3+ et 64 cas (17%) ont un score 2+ douteux (Figure 26).



**Figure 26** : Répartition des carcinomes mammaires invasifs selon le statut Her2.

Selon les résultats obtenus, la surexpression de l'oncogène Her2 a été retrouvée chez 22% des tumeurs. Ce qui concorde avec ceux retrouvés dans d'autres recherches nationales et internationales. En Algérie, 20% dans une population de 6625 cas (Terki et *al.*, 2016). 19,6% (21/107 tumeurs) en Egypte (Nahed et Shaimaa, 2016). 17,4% (101/599 tumeurs) en Pérou (Yábar et *al.*, 2017). Cependant, cette fréquence était plus importante dans certains d'autres pays et varie au cours des années. En Pakistan, 45,1% (37/82 tumeurs) (Atif et *al.*, 2018), à l'Iran, 44,5% (1350/3033 tumeurs) (Keyhani et *al.*, 2012) et en Inde, 40,7% (203/509 tumeurs) en 2017 (Bansal et *al.*, 2017) et 43,2% (159/368 tumeurs) en 2010 (Somasundaram et *al.*, 2010). A l'ouest Algérienne, le nombre des tumeurs était plus important en 2014 avec 47,50% sur une population de 240 patientes (Guedouar et *al.*, 2014)

Selon Yábar et *al.*, (2017), la variation de l'expression de Her2 est basée sur l'ethnicité et l'âge au moment de diagnostic. Alors que Sinha et *al.* (2016) ont relaté la faible fréquence des tumeurs Her2+ à la faible fréquence de diagnostic due au manque de la sensibilisation sur la nécessité des consultations, la peur, la négligence, le manque d'accès aux médecins et la pauvreté.

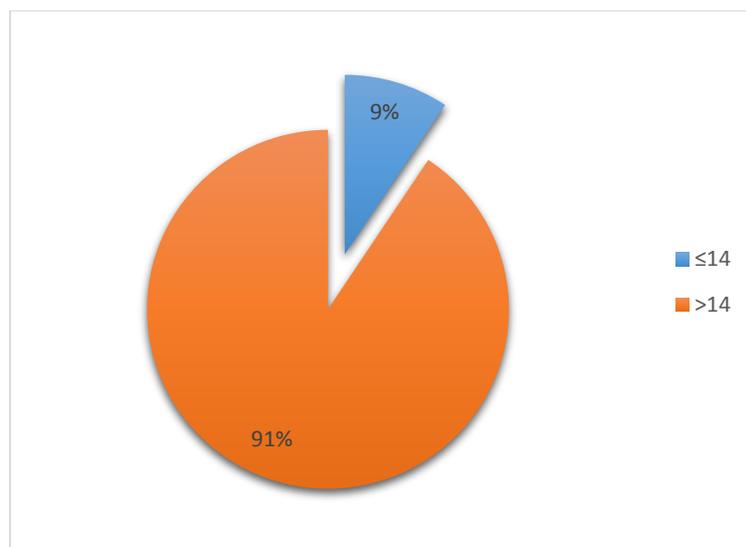
La surexpression et/ou l'amplification de Her2 sont associés à un pronostic défavorable. Les tumeurs sont caractérisées par un grade et un indice de prolifération élevés, une atteinte ganglionnaire plus fréquente, des RH négatifs dans 50% des cas et un risque de récurrence plus important. La surexpression de ce facteur favorise la prolifération, la survie, la

migration et l'angiogenèse par le biais de l'activation des voies de signalisation oncogéniques : PI3K-AKT et RAS/RAF/MEK/ERK (Furrer et *al.*, 2018).

### c- Expression de Ki67

Le Ki-67 est associé à l'activité mitotique du tissu. Les cellules mammaires normales expriment le Ki67 à un taux inférieur à 3% (Mirmalek et *al.*, 2016). Son marquage donne une idée sur l'état actuel et historique de la cellule : plus la cellule a passé longtemps en quiescence, plus le niveau de Ki67 est bas durant le cycle cellulaire (Miller et *al.*, 2018).

Chez nos patientes, le marquage de Ki67 était supérieur à 14% dans 90,6% (310/342 des tumeurs) et inférieur ou égale à 14% dans 9,4% (32 tumeurs restants) (figure 27 et tableau XXII de l'annexe 2). En 2012, Terki et *al.* (2012) ont enregistré 50% des tumeurs parmi 6625 avec un Ki67  $\geq 14\%$ . En Cap Bon tunisien, le Ki67 était  $\geq 14\%$  dans 38% des tumeurs parmi 116 (Sahraoui et *al.*, 2017).



**Figure 27** : Répartition des carcinomes mammaires invasifs selon l'expression de Ki67.

En fonction de l'âge de nos patientes, le Ki-67 était exprimé seulement chez 57 femmes largement post ménopausée (age $\geq 60$ ans), tandis qu'il était exprimé chez 187 femmes à l'âge  $40 \leq \text{ans} < 60$  et chez 54 femmes avant l'âge de 40ans (tableau XIII dans l'annexe 2).

L'expression de Ki-67 chez les patientes atteintes d'un carcinome mammaire invasif était principalement observée chez les femmes pré ménopausées (<50 ans). Ceci est dû à l'effet prolifératif et anti-apoptotique ainsi que d'une « up-régulation » liée à des niveaux d'expression élevé des récepteurs hormonaux pendant cette période d'âge (Mansouri et *al.*, 2019).

Les tumeurs positives à l'œstrogène (76%) et à la progestérone (69%) étaient les plus observées. Les valeurs de Ki-67 des tumeurs avec ER fonctionnel semblent dépendre à la fois de l'exposition aux œstrogènes et du statut de l'expression de Her2 (Kurbel et *al.*, 2017). Cependant, n'existe pas une corrélation significative entre l'expression de Ki67 avec l'âge ( $p=0,406$ ), ni avec l'expression des récepteur de l'estrogène ( $p=0,135$ ). Mais, il existe un lien statistique entre le Ki76 et le grade ( $p=0,030$ ) avec l'expression de récepteur de la progestérone ( $p=0,029$ ) et du facteur de croissance épidermique Her2 ( $p=0,023$ ).

Kurbel et *al.* (2017) ont suggéré que l'expression de PR dans les cellules cancéreuses mammaires est liée à la valeur de Ki-67. Ils ont noté que le manque de PR dans les tumeurs ER + est associé au mauvais pronostic. Alors que Elkablawy et *al.* (2016) ont montré que l'expression de Ki67 est associé significativement à des critères de mauvais pronostique, incluant l'âge avancé ( $p<0.02$ ), le grade tumoral élevé ( $p<0.01$ ) et l'expression de l'Her2 ( $p<0.009$ ). Cependant, Kermani et *al.* (2019) ont trouvé que l'expression de Ki67 était significativement corrélée avec celle du récepteur de l'œstrogène et de la progestérone mais pas avec l'âge ni avec le grade tumoral (Kermani et *al.*, 2019). Dans autre étude réalisée au Japon sur 3652 patientes, le chercheurs ont révélé que la surexpression de Ki67 dans les carcinomes mammaires était significativement corrélée avec un grade SBR élevé (grade3, tumeur peu différenciée) ( $p< 0,0001$ ). Une corrélation significative était aussi trouvée entre l'expression de Ki67 et l'âge ( $p=0,0001$ ). La fréquence de l'expression de Ki67 était plus importante chez la femme à un âge > à 50 ans que chez les jeunes femmes moins de 30ans (Nishimura et *al.*, 2010).

En Chine, dans une rétrospective réalisée par Ding et *al.*, 2017 sur 260 patientes, les Her-2, Ki-67 et les caractéristiques cliniques ont été étudiées. Selon les résultats obtenus, une expression élevée de Ki-67 a aidé à classer histologiquement les tumeurs en grade supérieur ( $p= 0,001$ ). Alors que les tumeurs Her-2 positif étaient plus susceptibles de récidiver et de métastaser à celles Her-2 négatif. Ce qui mené les chercheurs à suggérer l'utilisation du Ki-67 comme biomarqueur pronostique du cancer du sein. L'étude de Kang et *al.* (2019) portée sur

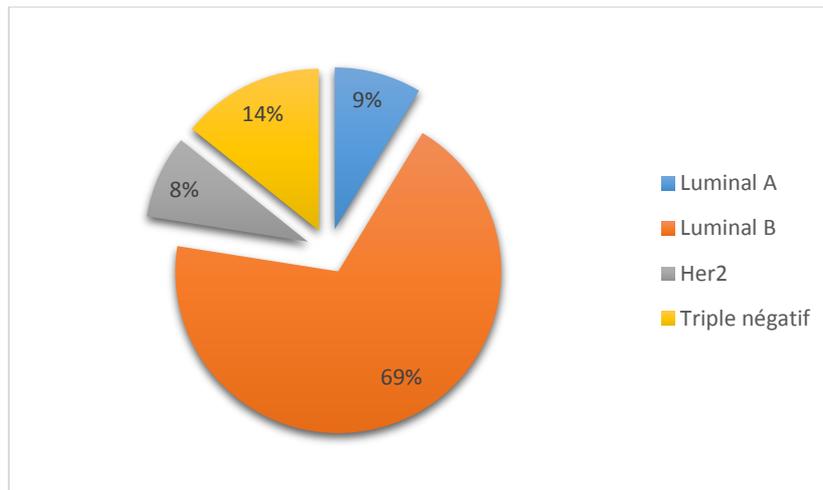
1848 patientes en Korè vient après pour montrer que l'expression de Ki67 est un facteur de pronostic seulement dans les tumeurs qui sont négatives au marquage de Her2 et expriment faiblement le récepteur de la progestérone mais fortement celui des œstrogènes. Chen et *al.* (2015) et Varga et *al.* (2019) ont confirmé l'importance du Ki-67 comme outil de diagnostic important dans la planification d'un traitement adjuvant, en particulier pour l'administration de la chimiothérapie supplémentaire à des patientes du cancer du sein sensibles à l'hormonothérapie.

Le classement des tumeurs 297 tumeurs immunoréactives au ki67 chez nos patientes a donné différents pourcentages (tableau XIII dans l'annexe 2) : 18 (6%) de grade 1, 205 (69%) de grade 2 et 74 (25%) de grade 3. Des résultats similaires ont été rapportés (Mansouri et *al.* (2019) en Tanzanie : 8(12,5%) des tumeurs en grade1, 32(50%) en grade2 et 24 (37,5%) en grade 3 dans une population composée de 775 patientes.

Kurbel et *al.* (2017) ont constaté que les niveaux les plus élevés de Ki-67 se trouvent dans les tumeurs à Her2 négatif. Le même résultat a été obtenu dans notre étude ou 25(78%) tumeurs étaient Her2 négatif et un seul cas (3%) Her2 positif (Tableau XIII dans l'annexe 2).

### III.1.3.4. Classification moléculaire des carcinomes mammaires

Après exclusion des comptes rendus qui ne possèdent pas les résultats de l'immunohistochimie de tous les marqueurs à la fois, la classification moléculaire a indiqué que le phénotype Luminal B prédomine avec 199 tumeurs (69%) suivi par le phénotype triple négatif avec 41 tumeurs (14%). 25 tumeurs (9%) étaient de phénotype Luminal A et 24 (8%) avec RH<sup>-</sup> et un score Her2 +3 (Figure 28).



**Figure 28** : Répartition des carcinomes mammaires selon la classification moléculaire.

Le cancer du sein présente une hétérogénéité inter et intra-tumorale. Cette hétérogénéité résulte de la combinaison de différentes variables : l'origine cellulaire, des changements génétiques et épigénétiques et du contexte environnemental (Anstine et Keri, 2019). De plus, les facteurs influençant le risque de développer un cancer du sein sont liés aux profils moléculaires des tumeurs. Ils affectent la biologie et le comportement clinique des tumeurs qui surviennent plus tard. Par conséquent, les profils moléculaires des carcinomes mammaires sont fixes dès l'apparition du processus tumorale (Yang *et al.*, 2007).

Plusieurs études ont évalué l'association entre les facteurs de risque de cancer du sein et les sous-types moléculaires. Les cancers du sein Luminal A et B sont associés avec la plupart des facteurs de risque classiques justifiant ainsi ses incidences élevées dans la plupart des populations étudiées autour du monde (Turkoz *et al.* 2013 ; Sisti *et al.*, 2016 ; Park *et al.*, 2016 ; Zhang *et al.*, 2019). Dans notre étude, le sous-type luminal B a prédominé les autres sous types. Le même résultat a été retrouvé au paravent en Algérie par Gaceb *et al.* (2018) ou le sous-type luminal B a prédominé avec 42,3% d'une population de 877 patientes diagnostiquées. Le Luminal A é été enregistré chez 31,81% des cas. Les 19,95% étaient des tumeurs triples négatives et 5,93% étaient des tumeurs Her2 enrichie.

En Pakistan, 62,7% (224/1951 tumeurs) étant des tumeurs lumineales, 69% (845 tumeurs) parmi elles étaient de sous-type B et 31% (379 tumeurs) de type A (Hashmi et *al.*, 2018). Plusieurs chercheurs ont rejoint ce résultat dans différents pays (San et *al.*, 2017 ;Kondov et *al.*, 2018). En Soudan, la fréquence du sous-type Luminal B était inférieure, 34,9% (89/255 tumeurs), suivi par le sous-type triple négatif, 31,4% (80 tumeurs) puis le sous-type Her2, 19,2% (49 tumeurs), et le sous-type Luminal A, 14,5% (37 tumeurs). La variation des fréquences peut être due à la différence de distribution des tranches d'âge (Elawad et *al.*, 2019). En Chine, parmi 3792 tumeurs, 420 (58,6%) étaient des tumeurs luminal B, 136 (19%) des tumeurs triples négatifs, 86 (12%) de sous-type luminal A et 75 (10,4%) de sous-type Her2 (Wang et *al.*, 2020). En Arabie Saoudite, le sous-type le plus répandu était le luminal A (58,5%) suivi par triple négatif (14,8%), le luminal B (14,5%) et le Her2-positif (12,3%) dans une population de 359 patientes (Alnegheimish et *al.*, 2016). En Pérou, la répartition des sous-types était comme suit : 35%(n = 201) luminal B, 31,9% (183) Luminal A, 12,1% (70) Her2 et 20,9% (120) triple négatif (Yábar et *al.*, 2017). En Tunisie, Fourati et *al.* (2014) ont classé les tumeurs étudiées en Luminal A (50,7%), triple négatif (22,5%), luminal B (13,4%) et Her2<sup>+</sup> (13,4%). Les sous types ont été classé aussi 4 sous-types moléculaires selon le statut ER, PR et Her2 : Luminal A (ER et/ou PR positif et Her2 / neu négatif), Luminal B (ER et / ou PR positif et Her2 / neu positif), Her2 positif (ER et PR négatif et Her2 / neu positif) et Triple négatif (ER, PR et Her2 / neu négatif). Gao et Swain (2018) ont confirmé que l'administration de la thérapie hormonale seule est suffisante. Elle doit être associée à l'utilisation des biomarqueurs immunohistochimiques qui guident les médecins pour prendre les bonnes décisions. Viale et *al.* (2019) ont montré que l'inclusion de Ki-67 dans le panel des biomarqueurs est importante pour distinguer les tumeurs lumineales B qui manquent d'expression de Her2.

Des résultats controversés ont été retrouvé dans d'autres pays. Au Maroc, l'analyse du profil immunohistochimique dans l'étude de Khalil et *al.* (2016) a révélé que 41,4% (529/1277) étaient de type luminal A, 10,4% (133/1277) de type luminal B, 6,3% (81/1277) de type HER2 positif, 11,4% (146/1277) triple négatif et 30,4% (388) non classés. En Egypte, sur 107 tumeurs, 41,1% étaient de type luminal A, 21,5% de type luminal B, 14% de type Her2 enrichie et 23% des tumeurs ont un phénotype triple négatif parmi les cas étudiés (Nahed et Shaimaa, 2016). En Italie, sur un total de 1,478 patientes 34,1% portaient une tumeur luminal A qui a constitué le type prédominant (Caldarella et *al.*, 2013). En Allemand, parmi 3,454 patientes, le luminal A était le type tumorale le plus courant avec

44,7% des cas (Hennigs et *al.*, 2016). En Belgique, les 4318 tumeurs ont été classé comme suit : 2308 (56,3%) de type Luminal A, 1248 (29,5%) de type luminal B, 419 (9,9%) triples négatifs et 177 (4,2%) des tumeurs Her2 enrichie (Brouckaert et *al.*, 2012). En Indonésie, les 247 tumeurs ont été réparti en 102 (41,3%) de type luminal A suivie par 63 (25,5%) triples négatifs, 48 (19,4%) de type Her2 enrichie et 34 (13,8%) de type luminal B (Setyawati et *al.*, 2018).

La fréquence de type luminal A est favorisée par plusieurs facteurs y compris la race, l'ethnicité, les facteurs génétiques, l'indice de masse corporelle élevée, l'absence de l'allaitement, l'âge précoce de la ménarche, l'obésité et un style de vie sédentaire (Islam et *al.*, 2012 ; Li et *al.*, 2017 ; Setyawati et *al.*, 2018).

Dans une étude récente réalisée en chine sur 8067 patientes atteintes d'un cancer du sein, les chercheurs ont trouvé que le surpoids et l'obésité est plus fréquents chez les femmes souffrant des carcinomes de type lumineuse (Zhang et *al.*, 2019). Ceci montre que l'indice de masse corporelle ou une densité mammaire élevée influence l'étiologie et le profil moléculaire des tumeurs mammaires (Li et *al.*, 2017 ; Zhang et *al.*, 2019).

Par ailleurs, l'absence de l'allaitement chez les femmes nullipares augmente seulement le risque d'un cancer du sein de type basal (triple négatif) (Holm et *al.*, 2017). Ainsi, les femmes nullipares qui ont eu leur première grossesse à l'âge de 30 ans ou plus présentent un risque accru de cancer du sein luminal. Chez les femmes parées, l'allaitement maternel diminue le risque de survenue des sous-types luminal A, B et triple négatif mais il n'est pas associé au sous-type HER2 (Nafissi et *al.*, 2018). Parmi les facteurs de risque reproductifs évalués, l'âge jeune de la femme qui est associé au profil HER-2 enrichie. L'âge précoce à la première grossesse est associé au sous-type luminal A. Une faible parité et durée d'allaitement plus courte avec le triple négatif. L'histoire familiale avec le sous-type luminal B (Nafissi et *al.*, 2018). Des mutations de BRCA1 contribuent à l'accumulation des cellules lumineuses progénitrices indifférenciés des cancers du sein triples négatifs (Jitariu et *al.*, 2017).

Les sous types des carcinomes mammaires dépendent aussi du facteur race. Selon plusieurs recherches, les tumeurs de type basal sont plus fréquentes chez les femmes afro-américaines que les femmes de la race blanche, ce qui suggère que ces tumeurs ont une étiologie distincte (Siddharth et Sharma, 2018). En Afrique, les femmes de la race noir atteintes d'un cancer du sein sont caractérisées par un âge plus précoce au moment de diagnostic, une tumeur de taille plus grande, un grade tumoral élevé ce qui correspond à un mauvais pronostic par rapport à la femme de la race caucasienne (Co et *al.*, 2017).

Dans une étude réalisée à Nigeria, le triple négatifs prédomine avec 46,6% dans une population de 478 femmes (Usman et *al.*, 2019). En Ghana, presque la moitié de la population atteintes d'un cancer du sein (49,4%) ont un carcinome invasif triple négatif (Seshie et *al.*, 2015).

La mutation pathologique de gène BRCA1 est plus représentative chez les femmes afro-américaines que les caucasiens non hispaniques (Nanda et *al.*, 2005). Alors que la mutation germinale BRCA1 est plus élevée chez les femmes européennes (Stewart et *al.*, 2013 ; Siddharth et Sharma, 2018).

*Conclusion et  
perspectives*

## CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Le cancer du sein est devenu un problème de santé publique majeure avec une réelle urgence d'intervention et de prise en charge. Ce travail nous a permis de connaître le profil épidémiologique des pathologies mammaires, les aspects histopathologiques et les facteurs de pronostique chez la femme Algérienne.

D'après les résultats, nous avons constaté que

- l'adénofibrome est la tumeur fibroépithéliales la plus fréquentes parmi tous les cas bénins avec une fréquence de 25,88%. La femme algérienne est plus susceptible d'être diagnostiquée par une lésion épithéliale bénigne proliférative sans atypie.
- le cancer du sein en Algérie touche les femmes en moyen âge (50,29 ans  $\pm$  12,24) avec un pic d'incidence entre 45 et 50 ans et diminue après 60 ans.
- Les patientes algériennes souffrent le plus d'un cancer du sein invasif (85%) dont l'aspect histologique canalaire infiltrant de type non spécifique est plus répandu (81,49%).
- Les carcinomes mammaires invasifs moyennement différenciés (de grade SBR II) prédominent avec 69% des cas.
- une prédominance des tumeurs positives à l'estrogène (77,9%) et à la progestérone (62,2%).
- Le grade histopronostique III est majoritaire chez la jeune femme à l'âge moins de 40 ans.
- une prédominance des tumeurs négatives aux Her2 de score 0 ou +1 (61%).

Cette étude analytique et descriptive nous a permis de déduire que les femmes algériennes atteintes d'un cancer du sein sont caractérisées par un pronostique défavorable. Le sous-type luminal B prédomine chez nos patientes (69%) et la majorité des tumeurs (91%) sont agressives et présentent un indice de prolifération Ki-67 élevé. Ce qui nécessite une thérapie plus performante pour une meilleure efficacité du traitement.

À l'heure actuelle, le traitement et les soins des patients atteints de cancer du sein sont arrivés à un niveau de qualité élevée, l'enjeu majeur réside dans la distinction des tumeurs qui doivent être traitées de manière plus agressive et d'identifier la meilleure option thérapeutique adaptée à chaque patiente.

Cet objectif ne pourra être atteint que si les informations clarifiant la biologie du cancer du sein peuvent être transférées complètement avec succès à la clinique. Pour cela, nous sommes convaincus que les études immunohistochimiques assurent l'identification du profil d'expression et la signature génique qui sont indispensables pour identifier avec précision les gènes et les voies de signalisation à laquelle chaque type de tumeur est dépendant.

*Références  
bibliographiques*

## Références bibliographiques

---

- Abbass, F., S. Bennis, K. Znati, Y. Akasbi, J.K. Amrani, O. El Mesbahi, et A. Amarti. 2011. « Le profil épidémiologique et biologique du cancer du sein à Fès-Boulemane (Maroc) ». *Eastern Mediterranean Health Journal* 17 (11): 930-36. <https://doi.org/10.26719/2011.17.12.930>.
- Alieldin, N H., Omnia M. Abo-Elazm, Dalia B, Salem E.S, Eman G, Magda E, et Amal S. Ibrahim. 2014. « Age at Diagnosis in Women with Non-Metastatic Breast Cancer: Is It Related to Prognosis? » *Journal of the Egyptian National Cancer Institute* 26 (1): 23-30. <https://doi.org/10.1016/j.jnci.2013.08.005>.
- Alipour S, Eskandari A. 2019. Prescribing Oral Contraceptives in Women With Breast Diseases: A Matter of Concern for the Gynecologist. *Arch Breast Cancer*:55-66.
- Alnegheimish, N., Alshatwi R, Alhefdhi R, Arafah M, AlRikabi A., et Sufia Husain. 2016. « Molecular Subtypes of Breast Carcinoma in Saudi Arabia. A Retrospective Study ». *Saudi Medical Journal* 37 (5): 506-12. <https://doi.org/10.15537/smj.2016.5.15000>.
- Al-Nuaimy, Wahda M. T, Abeer H. A., et Hatim A.A. Al-Nuaimy. s. d. « Immunohistochemical Evaluation of Triple Markers (ER, PR and HER-2/Neu) in Carcinoma of the Breast in the North of Iraq. », 9.
- Alsanabani, Jamila A, Waleed G, et Azzan A. 2015. « Incidence Data for Breast Cancer among Yemeni Female Patients with Palpable Breast Lumps ». *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 16 (1): 191-94. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2015.16.1.191>.
- AlZaman, A., Saad M, Yahya AlZaman, et AlZaman E. 2016. « Correlation between Hormone Receptor Status and Age, and Its Prognostic Implications in Breast Cancer Patients in Bahrain ». *Saudi Medical Journal* 37 (1): 37-42. <https://doi.org/10.15537/smj.2016.1.13016>.
- Amersi F., Calhoun K. 2018. *Atypical Breast Proliferative Lesions and Benign Breast Disease*. Springer International Publishing. 197. 10.1007/978-3-319-92657-5.
- Anders, Carey K., Johnson R., Litton J., Phillips M, et Bleyer B. 2009. « Breast Cancer Before Age 40 Years ». *Seminars in Oncology* 36 (3): 237-49. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2009.03.001>.
- Anstey, Erica H., Meredith L. Shoemaker, Chloe M. Barrera, Mary Elizabeth O'Neil, Ashley B. Verma, et Dawn M. Holman. 2017. « Breastfeeding and Breast Cancer Risk Reduction: Implications for Black Mothers ». *American Journal of Preventive Medicine* 53 (3): S40-46. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2017.04.024>.
- Anstine, Lindsey J., et Ruth Keri. 2019. « A New View of the Mammary Epithelial Hierarchy and Its Implications for Breast Cancer Initiation and Metastasis ». *Journal of Cancer Metastasis and Treatment* 2019 (juin). <https://doi.org/10.20517/2394-4722.2019.24>.
- Assi, Hussein A, Katia E Khoury, Haifa Dbouk, Lana E Khalil, Tarek H Mouhieddine, et Nagi S El Saghir. 2013. « Epidemiology and Prognosis of Breast Cancer in Young Women ». *Journal of Thoracic Disease* 5: 7.
- Atashgaran, V., Joseph W., Charles Barry S., Pallave Dasari, et Wendy V. Ingman. 2016. « Dissecting the Biology of Menstrual Cycle-Associated Breast Cancer Risk ». *Frontiers in Oncology* 6 (décembre). <https://doi.org/10.3389/fonc.2016.00267>.
- Azamjah, Nasrindokht, Yasaman S.Z., et Zayeri F.. 2019. « Global Trend of Breast Cancer Mortality Rate: A 25-Year Study ». *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 20 (7): 2015-20. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2019.20.7.2015>.
- Babiker, S., Omaima N., S.H. Alotaibi, Alaa M. Mohammad Bogari, et Tahani Alghamdi. 2020. « Prospective Breast Cancer Risk Factors Prediction in Saudi Women ». *Saudi Journal of Biological Sciences* 27 (6): 1624-31. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.02.012>.

## Références bibliographiques

---

- Balekouzou, Augustin, Ping Yin, Christian Maucler Pamatika, Ghose Bishwajit, Sylvain Wilfrid Nambei, Marceline Djeintote, Barbara Esther Ouansaba, et al. 2016. « Epidemiology of Breast Cancer: Retrospective Study in the Central African Republic ». *BMC Public Health* 16 (1): 1230. <https://doi.org/10.1186/s12889-016-3863-6>.
- Ban, Kristen A., et Constantine V. Godellas. 2014. « Epidemiology of Breast Cancer ». *Surgical Oncology Clinics of North America* 23 (3): 409-22. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2014.03.011>.
- Bandyopadhyay R. 2020. patient setup variations for treatment planning for breast cancer. *J Mar Med Soc*;22:73-4
- Bansal, Cherry, Aarti Sharma, Mukta Pujani, Meenu Pujani, KiranLata Sharma, An Srivastava, et Us Singh. 2017. « Correlation of Hormone Receptor and Human Epidermal Growth Factor Receptor-2/Neu Expression in Breast Cancer with Various Clinicopathologic Factors ». *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology* 38 (4): 483. [https://doi.org/10.4103/ijmpo.ijmpo\\_98\\_16](https://doi.org/10.4103/ijmpo.ijmpo_98_16).
- Barekensabe, Ernest. 2019. « ADENOMETUBULEUX DU SEIN : A PROPOS DE TROIS CAS », 5.
- Barclay, J., V. Ernster, K. Kerlikowske, D. Grady, et E. A. Sickles. 1997. « Comparison of Risk Factors for Ductal Carcinoma In Situ and Invasive Breast Cancer ». *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 89 (1): 76-82. <https://doi.org/10.1093/jnci/89.1.76>.
- Barzaman, Khadijeh, Jafar Karami, Zeinab Zarei, Aysooda Hosseinzadeh, Mohammad Hossein Kazemi, Shima Moradi-Kalbolandi, Elahe Safari, et Leila Farahmand. 2020. « Breast Cancer: Biology, Biomarkers, and Treatments ». *International Immunopharmacology* 84 (juillet): 106535. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106535>.
- Bewtra, C. 2010. « Fibroadenoma in Women in Ghana ». *Pan African Medical Journal* 2 (1). <https://doi.org/10.4314/pamj.v2i1.51710>.
- Blamey, R.W., B. Hornmark-Stenstam, G. Ball, M. Blichert-Toft, L. Cataliotti, A. Fourquet, J. Gee, et al. 2010. « ONCOPOOL – A European Database for 16,944 Cases of Breast Cancer ». *European Journal of Cancer* 46 (1): 56-71. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2009.09.009>.
- Bistoni, Giovanni, et Jian Farhadi. 2015. « Anatomy and Physiology of the Breast ». In *Plastic and Reconstructive Surgery*, édité par Ross D. Farhadieh, Neil W. Bulstrode, et Sabrina Cugno, 477-85. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9781118655412.ch37>.
- Björnström, Linda, et Maria Sjöberg. 2005. « Mechanisms of Estrogen Receptor Signaling: Convergence of Genomic and Nongenomic Actions on Target Genes ». *Molecular Endocrinology* 19 (4): 833-42. <https://doi.org/10.1210/me.2004-0486>.
- Bland K.I. (2020) Topographic Anatomical Relationships of the Breast, Chest Wall, Axilla, and Related Sites of Metastases. In: Klimberg V., Kovacs T., Rubio I. (eds) *Oncoplastic Breast Surgery Techniques for the General Surgeon*. Springer, Cham
- Boutet, G. 2008. « La densité mammaire : un facteur établi de risque de cancer du sein ? » *Journal de Radiologie* 89 (9): 1140-50. [https://doi.org/10.1016/S0221-0363\(08\)73924-6](https://doi.org/10.1016/S0221-0363(08)73924-6).
- Brandt, Jasmine, Jens Garne, Ingrid Tengrup, et Jonas Manjer. 2015. « Age at Diagnosis in Relation to Survival Following Breast Cancer: A Cohort Study ». *World Journal of Surgical Oncology* 13 (1): 33. <https://doi.org/10.1186/s12957-014-0429-x>.
- Braune, Eike-Benjamin, Anita Seshire, et Urban Lendahl. 2018. « Notch and Wnt Dysregulation and Its Relevance for Breast Cancer and Tumor Initiation ». *Biomedicines* 6 (4): 101. <https://doi.org/10.3390/biomedicines6040101>.

## Références bibliographiques

---

- Brkić, Milena. 2018. « The Role of E2/P Ratio in the Etiology of Fibrocystic Breast Disease, Mastalgia and Mastodynia ». *Acta Clinica Croatica*. <https://doi.org/10.20471/acc.2018.57.04.18>.
- Brouckaert, O., A. Laenen, J. Vanderhaegen, H. Wildiers, K. Leunen, F. Amant, P. Berteloot, et al. 2012. « Applying the 2011 St Gallen Panel of Prognostic Markers on a Large Single Hospital Cohort of Consecutively Treated Primary Operable Breast Cancers ». *Annals of Oncology* 23 (10): 2578-84. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds062>.
- Caldarella, A., C. Buzzoni, E. Crocetti, S. Bianchi, V. Vezzosi, P. Apicella, M. Biancalani, et al. 2013. « Invasive Breast Cancer: A Significant Correlation between Histological Types and Molecular Subgroups ». *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 139 (4): 617-23. <https://doi.org/10.1007/s00432-012-1365-1>.
- Cesca, Marcelle G., Lucas Vian, Sofia Cristóvão-Ferreira, Noam Pondé, et Evandro de Azambuja. 2020. « HER2-Positive Advanced Breast Cancer Treatment in 2020 ». *Cancer Treatment Reviews* 88 (août): 102033. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102033>.
- Chalya, Phillip L, Mange Manyama, Peter F Rambau, Anthony Kapesa, Nestory Masalu, et Joseph B Mabula. 2016. « Clinicopathological Pattern of Benign Breast Diseases among Female Patients at a Tertiary Health Institution in Tanzania ». *Tanzania Journal of Health Research* 18 (1): 9.
- Chen, Wendy Y. 2008. « Exogenous and Endogenous Hormones and Breast Cancer ». *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 22 (4): 573-85. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2008.08.001>.
- Ciatto, Stefano, Rita Bonardi, Alberto Ravaioli, Debora Canuti, Flavia Foglietta, Stefano Modena, Fabrizio Zanconati, Cristina Cressa, Paola Ferrara, et Antonio Marrazzo. 1998. « Benign Breast Surgical Biopsies: Are They Always Justified? » *Tumori Journal* 84 (5): 521-24. <https://doi.org/10.1177/030089169808400502>.
- Co, Ukah. 2017. « The Immunohistochemical Profile of Breast Cancer in Indigenous Women of Southeast Nigeria ». *Annals of Medical and Health Sciences Research* 7 (2): 5.
- Cobain, Erin F., et Daniel F. Hayes. 2015. « Indications for Prognostic Gene Expression Profiling in Early Breast Cancer ». *Current Treatment Options in Oncology* 16 (5): 23. <https://doi.org/10.1007/s11864-015-0340-x>.
- Coutant, C., D. Hudry, S. Sabrina Dridi, L. Bergogne, et C. Loustalot. 2013. « La lactation protège-t-elle le sein du cancer ? » In *Acquis et limites en sénologie / Assets and limits in breast diseases*, par Alain Fourquet, Joseph Gligorov, Anne Gompel, Jean-Marc Guinebretière, Jean-Yves Seror, Marc Spielmann, Richard Villet, et Anne Lesur, 248-51. Paris: Springer Paris. [https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0396-8\\_35](https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0396-8_35).
- Dall, Genevieve Victoria, et Kara Louise Britt. 2017. « Estrogen Effects on the Mammary Gland in Early and Late Life and Breast Cancer Risk ». *Frontiers in Oncology* 7 (mai): 110. <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00110>.
- Danforth, David N. 2018. « Molecular Profile of Atypical Hyperplasia of the Breast ». *Breast Cancer Research and Treatment* 167 (1): 9-29. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4488-x>.
- Davies C, Godwin J, Gray R, et al. (2011) Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 378:771-784. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60993-8
- Dedi, Natalija, Ana Kuli, et Damir Vrbanc. s. d. « Role of HER2 Signaling Pathway in Breast Cancer: Biology, Detection and Therapeutical Implications ». *Period Biol* 114 (4): 6.
- De Sousa E Melo F, Vermeulen L. Wnt Signaling in Cancer Stem Cell Biology. *Cancers (Basel)*. 2016;8(7):60. Published 2016 Jun 27. doi:10.3390/cancers8070060

## Références bibliographiques

---

- Dhamad, Ahmed E., Zhenqi Zhou, Jianhong Zhou, et Yuchun Du. 2016. « Systematic Proteomic Identification of the Heat Shock Proteins (Hsp) That Interact with Estrogen Receptor Alpha (ER $\alpha$ ) and Biochemical Characterization of the ER $\alpha$ -Hsp70 Interaction ». Édité par Didier Picard. *PLOS ONE* 11 (8): e0160312. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160312>.
- Diana, Anna, Francesca Carlino, Elisena Franzese, Olga Oikonomidou, Carmen Criscitiello, Ferdinando De Vita, Fortunato Ciardiello, et Michele Orditura. 2020. « Early Triple Negative Breast Cancer: Conventional Treatment and Emerging Therapeutic Landscapes ». *Cancers* 12 (4): 819. <https://doi.org/10.3390/cancers12040819>.
- Ding, Li, Zijin Zhang, Yan Xu, et Yongqiang Zhang. 2017. « Comparative Study of Her-2, P53, Ki-67 Expression and Clinicopathological Characteristics of Breast Cancer in a Cohort of Northern China Female Patients ». *Bioengineered* 8 (4): 383-92. <https://doi.org/10.1080/21655979.2016.1235101>.
- Domeyer, Philippe-Richard J., et Theodoros N. Sergentanis. 2020. « New Insights into the Screening, Prompt Diagnosis, Management, and Prognosis of Breast Cancer ». *Journal of Oncology* 2020 (janvier): 1-2. <https://doi.org/10.1155/2020/8597892>.
- Dyrstad, Sara W., Yan Yan, Amy M. Fowler, et Graham A. Colditz. 2015. « Breast Cancer Risk Associated with Benign Breast Disease: Systematic Review and Meta-Analysis ». *Breast Cancer Research and Treatment* 149 (3): 569-75. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-3254-6>.
- Dzięgielewska, Żaneta, et Małgorzata Gajewska. 2019. « Stromal-Epithelial Interactions during Mammary Gland Development ». In *Stromal Cells - Structure, Function, and Therapeutic Implications*, édité par Mani T. Valarmathi. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.80405>.
- Elawad, Mawahib & Elgasim, Elawad & Abusin, Heba & Nouri, Manahil. (2019). Breast Cancer Molecular Subtypes in Relation to Age, Stage and Grade among Sudanese Women Patients in Khartoum Oncology Hospital.
- Eke, B, B Ojo, C Okonkwo, I Mba, J Ngbea, et R Vhritherhire. 2017. « Benign Breast Diseases in Makurdi, North Central Nigeria: A Retrospective Review of One Hundred and Thirty Five (135) Cases ». *Asian Journal of Medicine and Health* 4 (2): 1-6. <https://doi.org/10.9734/AJMAH/2017/32367>.
- El-Hawary, Amira K., Ahmed S. Abbas, Ahmed A. Elsayed, et Khaled R. Zalata. 2012. « Molecular Subtypes of Breast Carcinoma in Egyptian Women: Clinicopathological Features ». *Pathology - Research and Practice* 208 (7): 382-86. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2012.03.011>.
- Elkablawy, Mohamed, Abdulkader Albasri, Rabab Mohammed, Akbar Hussainy, Magdy Noh, et Ahmed Alhujaily. 2016. « Ki67 Expression in Breast Cancer. Correlation with Prognostic Markers and Clinicopathological Parameters in Saudi Patients ». *Saudi Medical Journal* 37 (2): 137-41. <https://doi.org/10.15537/smj.2016.2.12285>.
- Elkum, Naser, Said Dermime, Dahish Ajarim, Ali Al-Zahrani, Adher Alsayed, Asma Tulbah, Osama Al Malik, Mohamed Alshabanah, Adnan Ezzat, et Taher Al-Tweigeri. 2007. « Being 40 or Younger Is an Independent Risk Factor for Relapse in Operable Breast Cancer Patients: The Saudi Arabia Experience ». *BMC Cancer* 7 (1): 222. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-7-222>.
- Ellis, Harold, et Vishy Mahadevan. 2013. « Anatomy and Physiology of the Breast ». *Surgery (Oxford)* 31 (1): 11-14. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2012.10.018>.
- Emmanuel, Innocent, Barnabas M Mandong, Barka V Kwaghe, et Daniel Yakubu. 2017. « Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, and Human Epidermal Growth Factor

## Références bibliographiques

---

- Receptor-2 Status of Breast Cancers in Women Visiting the Jos University Teaching Hospital ». *Annals of Nigerian Medicine* 11 (1): 5.
- Fabbri, Sandra, Elisa Perfetti, Deanna Govoni, Simonetta Bianchi, Beniamino Brancato, Eugenio Paci, GISMa Working Group, et al. 2004. « Benign Breast Diseases in Breast Cancer Screening Programs in Italy (2000-2001) ». *Tumori Journal* 90 (6): 547-49. <https://doi.org/10.1177/030089160409000602>.
- Fares, Mohamad Y., Hamza A. Salhab, Hussein H. Khachfe, et Hassan M. Khachfe. 2019. « Breast Cancer Epidemiology among Lebanese Women: An 11-Year Analysis ». *Medicina* 55 (8): 463. <https://doi.org/10.3390/medicina55080463>.
- Feki, J., N. Fourati, H. Mnif, A. Khabir, N. Toumi, A. Khanfir, T. Boudawara, H. Amouri, J. Daoud, et M. Frikha. 2015. « Tumeurs neuroendocrines primitives du sein : étude rétrospective de 21 cas et revue de la littérature ». *Cancer/Radiothérapie* 19 (5): 308-12. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2015.04.003>.
- Feng, Yixiao, Mia Spezia, Shifeng Huang, Chengfu Yuan, Zongyue Zeng, Linghuan Zhang, Xiaojuan Ji, et al. 2018. « Breast Cancer Development and Progression: Risk Factors, Cancer Stem Cells, Signaling Pathways, Genomics, and Molecular Pathogenesis ». *Genes & Diseases* 5 (2): 77-106. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2018.05.001>.
- Fischer, Marcus M., Belinda Cancilla, V. Pete Yeung, Fiore Cattaruzza, Cecile Chartier, Christopher L. Murriel, Jennifer Cain, et al. 2017. « WNT Antagonists Exhibit Unique Combinatorial Antitumor Activity with Taxanes by Potentiating Mitotic Cell Death ». *Science Advances* 3 (6): e1700090. <https://doi.org/10.1126/sciadv.1700090>.
- Fourati, Asma, Hamouda Boussen, Michèle V El May, Aida Goucha, Bouthaina Dabbabi, Amor Gamoudi, Rachida Sfar, Khaled Rahal, Ahmed El May, et Mansour Ben Abdallah. 2014. « Descriptive Analysis of Molecular Subtypes in Tunisian Breast Cancer: Biomarkers and Breast Cancer ». *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology* 10 (2): e69-74. <https://doi.org/10.1111/ajco.12034>.
- Fuentes, Nathalie, et Patricia Silveyra. 2019. « Estrogen Receptor Signaling Mechanisms ». In *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*, 116:135-70. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2019.01.001>.
- Furrer, Daniela, Claudie Paquet, Simon Jacob, et Caroline Diorio. 2018a. « The Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) as a Prognostic and Predictive Biomarker: Molecular Insights into HER2 Activation and Diagnostic Implications ». In *Cancer Prognosis*, édité par Guy-Joseph Lemamy. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.78271>.
- . 2018b. « The Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) as a Prognostic and Predictive Biomarker: Molecular Insights into HER2 Activation and Diagnostic Implications ». In *Cancer Prognosis*, édité par Guy-Joseph Lemamy. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.78271>.
- Gaibar, Maria, Laura Beltrán, Alicia Romero-Lorca, Ana Fernández-Santander, et Apolonia Novillo. 2020. « Somatic Mutations in *HER2* and Implications for Current Treatment Paradigms in *HER2* -Positive Breast Cancer ». *Journal of Oncology* 2020 (mars): 1-13. <https://doi.org/10.1155/2020/6375956>.
- Gaceb, Hadjer, Farid Cherbal, Rabah Bakour, Abdelhalim Ould-Rouis, et Hassen Mahfouf. 2018. « Clinicopathological and Molecular Study of Triple-Negative Breast Cancer in Algerian Patients ». *Pathology & Oncology Research* 24 (2): 297-308. <https://doi.org/10.1007/s12253-017-0242-2>.
- Gao, Jennifer J., et Sandra M. Swain. 2018. « Luminal A Breast Cancer and Molecular Assays: A Review ». *The Oncologist* 23 (5): 556-65. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0535>.

## Références bibliographiques

---

- Gnerlich, Jennifer L., Anjali D. Deshpande, Donna B. Jeffe, Allison Sweet, Nick White, et Julie A. Margenthaler. 2009. « Elevated Breast Cancer Mortality in Women Younger than Age 40 Years Compared with Older Women Is Attributed to Poorer Survival in Early-Stage Disease ». *Journal of the American College of Surgeons* 208 (3): 341-47. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2008.12.001>.
- Gollapalli, Vinod, Junlin Liao, Amela Dudakovic, Sonia L. Sugg, Carol E.H. Scott-Conner, et Ronald J. Weigel. 2010. « Risk Factors for Development and Recurrence of Primary Breast Abscesses ». *Journal of the American College of Surgeons* 211 (1): 41-48. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2010.04.007>.
- Gradishar, William J, Benjamin O Anderson, Ron Balassanian, Sarah L Blair, Harold J Burstein, Amy Cyr, Anthony D Elias, et al. 2015. « Breast Cancer Version 2.2015 ». *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 13 (4): 28.
- GUDJONSSON, T. and MAGNUSSON, M.K. (2005), Stem cell biology and the cellular pathways of carcinogenesis. *APMIS*, 113: 922-929. doi:10.1111/j.1600-0463.2005.apm\_371.x
- Guedouar, Y., Z. Bekkouche, F. Ben Ali, et F. Z. El Kebir. 2014. « Évaluation phénotypique des sous-types moléculaires en carcinologie mammaire dans une population de l'Ouest algérien ». *Journal Africain du Cancer / African Journal of Cancer*, janvier. <https://doi.org/10.1007/s12558-014-0318-1>.
- Guiu, Séverine, Céline Charon-Barra, Déwi Vernerey, Pierre Fumoleau, Mario Campone, Marc Spielmann, Henri Roché, et al. 2015. « Coexpression of Androgen Receptor and FOXA1 in Nonmetastatic Triple-Negative Breast Cancer: Ancillary Study from PACS08 Trial ». *Future Oncology* 11 (16): 2283-97. <https://doi.org/10.2217/fon.15.102>.
- Harbeck, Nadia, Frédérique Penault-Llorca, Javier Cortes, Michael Gnant, Nehmat Houssami, Philip Poortmans, Kathryn Ruddy, Janice Tsang, et Fatima Cardoso. 2019. « Breast Cancer ». *Nature Reviews Disease Primers* 5 (1): 66. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0111-2>.
- Hartmann, Lynn C, Amy C Degnim, V Shane Pankratz, Cassann Blake, et L Joseph Melton Iii. 2005. « Benign Breast Disease and the Risk of Breast Cancer ». *The New England Journal of Medicine*, 9.
- Hashmi, Atif Ali, Saher Aijaz, Saadia Mehmood Khan, Raesa Mahboob, Muhammad Irfan, Narisa Iftikhar Zafar, Mariam Nisar, et al. 2018. « Prognostic Parameters of Luminal A and Luminal B Intrinsic Breast Cancer Subtypes of Pakistani Patients ». *World Journal of Surgical Oncology* 16 (1): 1. <https://doi.org/10.1186/s12957-017-1299-9>.
- Hatim, Kanpurwala Shaheen, Narayankar Shilpa Laxmikant, et Tosif Mulla. 2017. « Patterns and Prevalence of Benign Breast Disease in Western India ». *International Journal of Research in Medical Sciences* 5 (2): 684. <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20170174>.
- Hennigs, André, Fabian Riedel, Adam Gondos, Peter Sinn, Peter Schirmacher, Frederik Marmé, Dirk Jäger, et al. 2016. « Prognosis of Breast Cancer Molecular Subtypes in Routine Clinical Care: A Large Prospective Cohort Study ». *BMC Cancer* 16 (1): 734. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2766-3>.
- Holm, Johanna, Louise Eriksson, Alexander Ploner, Mikael Eriksson, Mattias Rantalainen, Jingmei Li, Per Hall, et Kamila Czene. 2017. « Assessment of Breast Cancer Risk Factors Reveals Subtype Heterogeneity ». *Cancer Research* 77 (13): 3708-17. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-2574>.

## Références bibliographiques

---

- Hsu, Jennifer L., et Mien-Chie Hung. 2016. « The Role of HER2, EGFR, and Other Receptor Tyrosine Kinases in Breast Cancer ». *Cancer and Metastasis Reviews* 35 (4): 575-88. <https://doi.org/10.1007/s10555-016-9649-6>.
- Hua, Hui, Hongying Zhang, Qingbin Kong, et Yangfu Jiang. 2018. « Mechanisms for Estrogen Receptor Expression in Human Cancer ». *Experimental Hematology & Oncology* 7 (1): 24. <https://doi.org/10.1186/s40164-018-0116-7>.
- Islam, T., K. Matsuo, H. Ito, S. Hosono, M. Watanabe, H. Iwata, K. Tajima, et H. Tanaka. 2012. « Reproductive and Hormonal Risk Factors for Luminal, HER2-Overexpressing, and Triple-Negative Breast Cancer in Japanese Women ». *Annals of Oncology* 23 (9): 2435-41. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr613>.
- Jamin, C. 2011. « Effets des facteurs de reproduction sur le risque de cancer du sein : revoir les croyances », 5.
- Jankowitz, Rachel C, Kristine Cooper, Mark G Erlander, Xiao-Jun Ma, Nicole C Kesty, Hongying Li, Mamatha Chivukula, et Adam Brufsky. 2011. « Prognostic Utility of the Breast Cancer Index and Comparison to Adjuvant! Online in a Clinical Case Series of Early Breast Cancer ». *Breast Cancer Research* 13 (5): R98. <https://doi.org/10.1186/bcr3038>.
- Jiang, Liyu, Xiaoyan Li, Borui Sun, Tingting Ma, Xiaoli Kong, et Qifeng Yang. 2019. « Clinicopathological Features of Granulomatous Lobular Mastitis and Mammary Duct Ectasia ». *Oncology Letters*, novembre. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.11156>.
- Jitariu, Adriana-Andreea, Anca Maria Cîmpean, Domenico Ribatti, et Marius Raica. 2017. « Triple Negative Breast Cancer: The Kiss of Death ». *Oncotarget* 8 (28): 46652-62. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16938>.
- Johnson, Martha C., et Mary L. Cutler. 2016. « Anatomy and Physiology of the Breast ». In *Management of Breast Diseases*, édité par Ismail Jatoi et Achim Rody, 1-39. Cham: Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-46356-8\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-46356-8_1).
- Kamińska, Marzena, Tomasz Ciszewski, Karolina Łopacka-Szatan, Paweł Miotła, et Elżbieta Starosławska. 2015. « Breast Cancer Risk Factors ». *Menopausal Review* 3: 196-202. <https://doi.org/10.5114/pm.2015.54346>.
- Kang, D., Kim, I. R., Choi, E. K., Im, Y. H., Park, Y. H., Ahn, J. S., Lee, J. E., Nam, S. J., Lee, H. K., Park, J. H., Lee, D. Y., Lacouture, M. E., Guallar, E., & Cho, J. (2019). Permanent Chemotherapy-Induced Alopecia in Patients with Breast Cancer: A 3-Year Prospective Cohort Study. *The oncologist*, 24(3), 414-420. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0184>
- Katoh, Masaru. 2017. « Canonical and Non-Canonical WNT Signaling in Cancer Stem Cells and Their Niches: Cellular Heterogeneity, Omics Reprogramming, Targeted Therapy and Tumor Plasticity (Review) ». *International Journal of Oncology* 51 (5): 1357-69. <https://doi.org/10.3892/ijo.2017.4129>.
- Kermani, Touraj Asvadi, Iraj Asvadi Kermani, Zhaleh Faham, et Roya Dolatkhah. 2019. « Ki-67 Status in Patients with Primary Breast Cancer and Its Relationship with Other Prognostic Factors ». *Biomedical Research and Therapy* 6 (2): 2986-91. <https://doi.org/10.15419/bmrat.v6i2.520>.
- Kerridge, W. D., Kryvenko, O. N., Thompson, A., & Shah, B. A. (2015). Fat Necrosis of the Breast: A Pictorial Review of the Mammographic, Ultrasound, CT, and MRI Findings with Histopathologic Correlation. *Radiology research and practice*, 2015, 613139. <https://doi.org/10.1155/2015/613139>
- Keyhani, Elahe, Ahad Muhammadnejad, et Masoud Karimlou. 2012. « Prevalence of HER-2-Positive Invasive Breast Cancer: A Systematic Review from Iran ». *Asian Pacific*

## Références bibliographiques

---

- Journal of Cancer Prevention* 13 (11): 5477-82.  
<https://doi.org/10.7314/APJCP.2012.13.11.5477>.
- Kerridge, William D., Oleksandr N. Kryvenko, Afua Thompson, et Biren A. Shah. 2015. « Fat Necrosis of the Breast: A Pictorial Review of the Mammographic, Ultrasound, CT, and MRI Findings with Histopathologic Correlation ». *Radiology Research and Practice* 2015: 1-8. <https://doi.org/10.1155/2015/613139>.
- Khalil, Ahmadaye Ibrahim, Karima Bendahhou, Houriya Mestaghanmi, Rachid Saile, et Abdellatif Benider. 2016. « Cancer du sein au Maroc: profil phénotypique des tumeurs ». *Pan African Medical Journal* 25. <https://doi.org/10.11604/pamj.2016.25.74.9966>.
- Khomsî, F., W. Ben Bachouche, H. Bouzaiene, R. Chargui, J. Ben Hassouna, M.H. Mtaalah, T. Dhiab, et al. 2007. « Carcinome médullaire typique du sein : étude rétrospective à propos de 33 cas ». *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 35 (11): 1117-22. <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2007.08.022>.
- Kim, So-Woon, Jin Roh, et Chan-Sik Park. 2016. « Immunohistochemistry for Pathologists: Protocols, Pitfalls, and Tips ». *Journal of Pathology and Translational Medicine* 50 (6): 411-18. <https://doi.org/10.4132/jptm.2016.08.08>.
- Kispert, Shannon, et Jane McHowat. 2017. « Recent Insights into Cigarette Smoking as a Lifestyle Risk Factor for Breast Cancer ». *Breast Cancer: Targets and Therapy* Volume 9 (mars): 127-32. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S129746>.
- Kondov, Borislav, Zvonko Milenković, Goran Kondov, Gordana Petrushevska, Neli Basheska, Magdalena Bogdanovska-Todorovska, Natasha Tolevska, et Ljube Ivkovski. 2018. « Presentation of the Molecular Subtypes of Breast Cancer Detected By Immunohistochemistry in Surgically Treated Patients ». *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences* 6 (6): 961-67. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2018.231>.
- Kurbel, Sven, Branko Dmitrović, Ksenija Marjanović, Damir Vrbanec, et Antonije Juretić. 2017. « Distribution of Ki-67 Values within HER2 & ER/PgR Expression Variants of Ductal Breast Cancers as a Potential Link between IHC Features and Breast Cancer Biology ». *BMC Cancer* 17 (1): 231. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3212-x>.
- Laloo, Fiona, Jennifer Varley, Anthony Moran, David Ellis, Lindsay O'Dair, Paul Pharoah, Antonis Antoniou, et al. 2006. « BRCA1, BRCA2 and TP53 Mutations in Very Early-Onset Breast Cancer with Associated Risks to Relatives ». *European Journal of Cancer* 42 (8): 1143-50. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.11.032>.
- Lalloum, M, B Tournant, et M Espié. s. d. « Les mastites inflammatoires », 3.
- Le Romancer, Muriel, Coralie Poulard, Pascale Cohen, Stéphanie Sentis, Jack-Michel Renoir, et Laura Corbo. 2011. « Cracking the Estrogen Receptor's Posttranslational Code in Breast Tumors ». *Endocrine Reviews* 32 (5): 597-622. <https://doi.org/10.1210/er.2010-0016>.
- Levin, Ellis R. 2009. « Plasma Membrane Estrogen Receptors ». *Trends in Endocrinology & Metabolism* 20 (10): 477-82. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2009.06.009>.
- Li, Claire H., Vassiliki Karantza, Gursel Aktan, et Mallika Lala. 2019. « Current Treatment Landscape for Patients with Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: A Systematic Literature Review ». *Breast Cancer Research* 21 (1): 143. <https://doi.org/10.1186/s13058-019-1210-4>.
- Li, Hui, Xuezheng Sun, Erlene Miller, Qiong Wang, Ping Tao, Li Liu, Ying Zhao, Mengjie Wang, Yana Qi, et Jiayuan Li. 2017. « BMI, Reproductive Factors, and Breast Cancer Molecular Subtypes: A Case-Control Study and Meta-Analysis ». *Journal of Epidemiology* 27 (4): 143-51. <https://doi.org/10.1016/j.je.2016.05.002>.

## Références bibliographiques

---

- Li, Jun, Yujia Kang, Longgang Wei, Wenjie Liu, Yingpu Tian, Baozhen Chen, Xiandong Lin, Yang Li, Gen-Sheng Feng, et Zhongxian Lu. 2014. « Tyrosine Phosphatase Shp2 Mediates the Estrogen Biological Action in Breast Cancer via Interaction with the Estrogen Extranuclear Receptor ». Édité par Haibin Wang. *PLoS ONE* 9 (7): e102847. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102847>.
- Luini, Alberto, Marisel Aguilar, Giovanna Gatti, Roberta Fasani, Edoardo Botteri, Jack Antonio Diaz Brito, Patrick Maisonneuve, Anna Rita Vento, et Giuseppe Viale. 2007. « Metaplastic Carcinoma of the Breast, an Unusual Disease with Worse Prognosis: The Experience of the European Institute of Oncology and Review of the Literature ». *Breast Cancer Research and Treatment* 101 (3): 349-53. <https://doi.org/10.1007/s10549-006-9301-1>.
- Macias, Hector, et Lindsay Hinck. 2012. « Mammary Gland Development: Mammary Gland Development ». *Wiley Interdisciplinary Reviews: Developmental Biology* 1 (4): 533-57. <https://doi.org/10.1002/wdev.35>.
- Makki, Jaafar. 2015. « Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance ». *Clinical Medicine Insights: Pathology* 8 (janvier): CPath.S31563. <https://doi.org/10.4137/CPath.S31563>.
- Malhotra, G. K., Zhao, X., Band, H., & Band, V. (2010). Histological, molecular and functional subtypes of breast cancers. *Cancer biology & therapy*, 10(10), 955-960. <https://doi.org/10.4161/cbt.10.10.13879>
- Mansouri, Hidayat, Leah F. Mnango, Erick P. Magorosa, Elingarami Sauli, et Emmanuel A. Mpolya. 2019. « Ki-67, P53 and BCL-2 Expressions and Their Association with Clinical Histopathology of Breast Cancer among Women in Tanzania ». *Scientific Reports* 9 (1): 9918. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46184-x>.
- Marchiò, Caterina, Laura Annaratone, Ana Marques, Laura Casorzo, Enrico Berrino, et Anna Sapino. 2020. « Evolving Concepts in HER2 Evaluation in Breast Cancer: Heterogeneity, HER2-Low Carcinomas and Beyond ». *Seminars in Cancer Biology*, février, S1044579X20300493. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.02.016>.
- Martini F., Bartholomew E. Reproductive System, Mammary Glands and Anatomy of the Breast - Female Reproductive System. In : *Essentials of Anatomy&Physiology*. 6th edition. Pearson Education, 2012. P808
- Mathieu, M.C., C. Mazouni, N.C. Kesty, Y. Zhang, V. Scott, J. Passeron, M. Arnedos, et al. 2012. « Breast Cancer Index Predicts Pathological Complete Response and Eligibility for Breast Conserving Surgery in Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy ». *Annals of Oncology* 23 (8): 2046-52. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr550>.
- McDermott, Sean P., et Max S. Wicha. 2010. « Targeting Breast Cancer Stem Cells ». *Molecular Oncology* 4 (5): 404-19. <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2010.06.005>.
- McGuire, Andrew, James Brown, Carmel Malone, Ray McLaughlin, et Michael Kerin. 2015. « Effects of Age on the Detection and Management of Breast Cancer ». *Cancers* 7 (2): 908-29. <https://doi.org/10.3390/cancers7020815>.
- McSweeney P., Fox P. *Advanced Dairy Chemistry: Volume 1A: Proteins: Basic Aspects*, 4th Edition. Springer Science & Business Media, 2013. P548.
- Mei, Juan, Ji Zhao, et Yi Fu. 2020. « Molecular Classification of Breast Cancer Using the mRNA Expression Profiles of Immune-Related Genes ». *Scientific Reports* 10 (1): 4800. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61710-y>.
- Memon, Aisha, Shahida Parveen, A K Sangrarasi, Arshad M Malik, Aziz Laghari, et K Altaf Hussain Talpur. 2007. « Changing Pattern of Benign Breast Lumps in Young Females », 4.

## Références bibliographiques

---

- Miglioretti, Diana L., Jane Lange, Jeroen J. van den Broek, Christoph I. Lee, Nicolien T. van Ravesteyn, Dominique Ritley, Karla Kerlikowske, et al. 2016. « Radiation-Induced Breast Cancer Incidence and Mortality From Digital Mammography Screening: A Modeling Study ». *Annals of Internal Medicine* 164 (4): 205. <https://doi.org/10.7326/M15-1241>.
- Miller, Iain, Mingwei Min, Chen Yang, Chengzhe Tian, Sara Gookin, Dylan Carter, et Sabrina L. Spencer. 2018. « Ki67 Is a Graded Rather than a Binary Marker of Proliferation versus Quiescence ». *Cell Reports* 24 (5): 1105-1112.e5. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.06.110>.
- Moasser, M M. 2007. « The Oncogene HER2: Its Signaling and Transforming Functions and Its Role in Human Cancer Pathogenesis ». *Oncogene* 26 (45): 6469-87. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210477>.
- Molina, Luis & Figueroa, Carlos & Bhoola, Kanti & Ehrenfeld, Pamela. (2017). GPER-1/GPR30 a novel estrogen receptor sited in the cell membrane: therapeutic coupling to breast cancer. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 21. 10.1080/14728222.2017.1350264.
- Momenimovahed, Zohre, et Hamid Salehiniya. 2019. « Epidemiological Characteristics of and Risk Factors for Breast Cancer in the World ». *Breast Cancer: Targets and Therapy* Volume 11 (avril): 151-64. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S176070>.
- Mufudza, Chipso, Walter Sorofa, et Edward T. Chiyaka. 2012. « Assessing the Effects of Estrogen on the Dynamics of Breast Cancer ». *Computational and Mathematical Methods in Medicine* 2012: 1-14. <https://doi.org/10.1155/2012/473572>.
- Nafissi, Nahid, Maryam Faraji, Mostafa Hosseini, Leyla Shojaee, Fatane Ziaee, Mohamad Esmail Akbari, et Seyed Hamzeh Mousavie. 2018. « Relationships between Reproductive Risk Factors for Breast Cancer and Tumor Molecular Subtypes ». *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 19 (7). <https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.7.1767>.
- Nahar, Nazmun, Mohammed Iqbal, Kazi Md Shahidur Rahman, Sabrina Razzaque, Farida Yeasmin, Urme Alam, et Md Abbas Uddin. 2018. « Age and Gender Distribution of Benign Breast Lesions of Women at Port City of Bangladesh ». *Journal of Science Foundation* 16 (1): 27-31. <https://doi.org/10.3329/jsf.v16i1.38176>.
- Nahed, A. Soliman, et M. Yussif Shaimaa. 2016. « Ki-67 as a Prognostic Marker According to Breast Cancer Molecular Subtype ». *Cancer Biology & Medicine* 13 (4): 496. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0066>.
- Nanda, Rita, L. Philip Schumm, Shelly Cummings, James D. Fackenthal, Lise Sveen, Foluso Ademuyiwa, Melody Cobleigh, et al. 2005. « Genetic Testing in an Ethnically Diverse Cohort of High-Risk Women: A Comparative Analysis of BRCA1 and BRCA2 Mutations in American Families of European and African Ancestry ». *JAMA* 294 (15): 1925. <https://doi.org/10.1001/jama.294.15.1925>.
- Nassar, Hind, Tracy Wallis, Aleodor Andea, Jyotirmoy Dey, Volkan Adsay, et Daniel Visscher. 2001. « Clinicopathologic Analysis of Invasive Micropapillary Differentiation in Breast Carcinoma ». *Modern Pathology* 14 (9): 836-41. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3880399>.
- Nawaz, Samia. 2011. « The Normal Breast and Benign Diseases of the Breast ». In *Early Diagnosis and Treatment of Cancer Series: Breast Cancer*, 1-10. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-4932-6.50006-8>.
- Nazari, Shayan Shaghayeq, et Pinku Mukherjee. 2018. « An Overview of Mammographic Density and Its Association with Breast Cancer ». *Breast Cancer* 25 (3): 259-67. <https://doi.org/10.1007/s12282-018-0857-5>.

## Références bibliographiques

---

- Ndamba, Jean Paul, Henri Essome, Valère Mve Koh, Godefroy Simo, Jean Daniel Sime, Albert Sone Mouelle, et Jean Louis Oyono. 2015. « Cancer du sein au Cameroun, profil histo-épidémiologique: à propos de 3044 cas ». *Pan African Medical Journal* 21. <https://doi.org/10.11604/pamj.2015.21.242.7269>.
- Negro, Giulia, Bertram Aschenbrenner, Simona Kranjc Brezar, Maja Cemazar, Andrej Coer, Gorana Gasljevic, Dragana Savic, et al. 2020. « Molecular Heterogeneity in Breast Carcinoma Cells with Increased Invasive Capacities ». *Radiology and Oncology* 54 (1): 103-18. <https://doi.org/10.2478/raon-2020-0007>.
- NETTER, Franck. Atlas d'anatomie humaine. 4e édition. Issy-les-Moulineaux : Masson, 2007. P548.
- Nishimura, Reiki, Tomofumi Osako, Yasuhiro Okumura, Mitsuhiro Hayashi, Yasuo Toyozumi, et Nobuyuki Arima. 2010. « Ki-67 as a Prognostic Marker According to Breast Cancer Subtype and a Predictor of Recurrence Time in Primary Breast Cancer ». *Experimental and Therapeutic Medicine* 1 (5): 747-54. <https://doi.org/10.3892/etm.2010.133>.
- Nkondjock, André, et Parviz Ghadirian. 2005a. « Facteurs de risque du cancer du sein ». *médecine/sciences* 21 (2): 175-80. <https://doi.org/10.1051/medsci/2005212175>.
- . 2005b. « Facteurs de risque du cancer du sein ». *médecine/sciences* 21 (2): 175-80. <https://doi.org/10.1051/medsci/2005212175>.
- Nutter, Ellen L., Julia E. Weiss, Jonathan D. Marotti, Richard J. Barth, M. Scottie Eliassen, Martha E. Goodrich, Curtis L. Petersen, et Tracy Onega. 2018. « Personal History of Proliferative Breast Disease with Atypia and Risk of Multifocal Breast Cancer: Personal History of BBD and Risk of MFBC ». *Cancer* 124 (7): 1350-57. <https://doi.org/10.1002/cncr.31202>.
- Ntekim, A., Nufu, F. T., & Campbell, O. B. (2009). Breast cancer in young women in Ibadan, Nigeria. *African health sciences*, 9(4), 242-246.
- Okoth, Christopher, Moses Galukande, Josephat Jombwe, et Dan Wamala. 2013. « Benign Proliferative Breast Diseases among Female Patients at a Sub Saharan Africa Tertiary Hospital: A Cross Sectional Study ». *BMC Surgery* 13 (1): 9. <https://doi.org/10.1186/1471-2482-13-9>.
- Ossa Gomez, Carlos Andres, Fernando Herazo, Monica Gil, Carolina Echeverry, Gonzalo Angel, Mauricio Borrero, Jorge Madrid, et Ricardo Jaramillo. 2015. « Phyllodes Tumor of the Breast: A Clinic-Pathologic Study of 77 Cases in a Hispanic Cohort ». *Colombia Medica*, septembre, 104-8. <https://doi.org/10.25100/cm.v46i3.1595>.
- Ozsoy, Arzu, Nurdan Barca, Betul Akdal Dolek, Hafize Aktas, Eda Elverici, Levent Araz, et Ozlen Ozkaraoglu. 2017. « The Relationship Between Breast Cancer and Risk Factors: A Single-Center Study ». *European Journal of Breast Health* 13 (3): 145-49. <https://doi.org/10.5152/tjbh.2017.3180>.
- Parambil NA, Philip S, Tripathy JP, Philip PM, Duraisamy K, Balasubramanian S. Community engaged breast cancer screening program in Kannur District, Kerala, India: A ray of hope for early diagnosis and treatment. *Indian J Cancer* 2019;56:222-7
- Park, Boyoung, Ji-Yeob Choi, Ho Kyung Sung, Choonghyun Ahn, Yunji Hwang, Jieun Jang, Juyeon Lee, et al. 2016. « Attribution to Heterogeneous Risk Factors for Breast Cancer Subtypes Based on Hormone Receptor and Human Epidermal Growth Factor 2 Receptor Expression in Korea ». *Medicine* 95 (14): e3063. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003063>.
- Pedram, Ali, Mahnaz Razandi, Michael Lewis, Stephen Hammes, et Ellis R. Levin. 2014. « Membrane-Localized Estrogen Receptor  $\alpha$  Is Required for Normal Organ Development and Function ». *Developmental Cell* 29 (4): 482-90. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2014.04.016>.

## Références bibliographiques

---

- Pellacani, Davide, Susanna Tan, Sylvain Lefort, et Connie J Eaves. 2019. « Transcriptional Regulation of Normal Human Mammary Cell Heterogeneity and Its Perturbation in Breast Cancer ». *The EMBO Journal* 38 (14). <https://doi.org/10.15252/embj.2018100330>.
- Pernas, Sonia, Sara M. Tolaney, Eric P. Winer, et Shom Goel. 2018. « CDK4/6 Inhibition in Breast Cancer: Current Practice and Future Directions ». *Therapeutic Advances in Medical Oncology* 10 (janvier): 175883591878645. <https://doi.org/10.1177/1758835918786451>.
- Pietras, R. J., et D. C. Marquez-Garban. 2007. « Membrane-Associated Estrogen Receptor Signaling Pathways in Human Cancers ». *Clinical Cancer Research* 13 (16): 4672-76. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-1373>.
- Pratt, William B, Yoshihiro Morishima, Hwei-Ming Peng, et Yoichi Osawa. 2010. « Proposal for a Role of the Hsp90/Hsp70-Based Chaperone Machinery in Making Triage Decisions When Proteins Undergo Oxidative and Toxic Damage ». *Experimental Biology and Medicine* 235 (3): 278-89. <https://doi.org/10.1258/ebm.2009.009250>.
- Qureshi, Asim, et Shahid Pervez. 2010. « Allred Scoring for ER Reporting and It's Impact in Clearly Distinguishing ER Negative from ER Positive Breast Cancers ». *J Pak Med Assoc* 60 (5): 5.
- Sinha, et Nath J. 2016. « Predictive and Prognostic Factors in Breast Cancer and Their Association with ER PR HER2/Neu Expression ». *Journal of Carcinogenesis & Mutagenesis* 07 (02). <https://doi.org/10.4172/2157-2518.1000263>.
- Saha Roy, Sudipa, et Ratna K. Vadlamudi. 2012. « Role of Estrogen Receptor Signaling in Breast Cancer Metastasis ». *International Journal of Breast Cancer* 2012: 1-8. <https://doi.org/10.1155/2012/654698>.
- Sahraoui, Ghada, Fatma Khanchel, et Emna Chelbi. 2017. « Profil anatomopathologique du cancer du sein dans le cap bon tunisien ». *Pan African Medical Journal* 26. <https://doi.org/10.11604/pamj.2017.26.11.11382>.
- Samavat, Hamed, et Mindy S. Kurzer. 2015. « Estrogen Metabolism and Breast Cancer ». *Cancer Letters* 356 (2): 231-43. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2014.04.018>.
- San, Thar Htet, Masayoshi Fujisawa, Soichiro Fushimi, Lamin Soe, Ngu Wah Min, Teizo Yoshimura, Toshiaki Ohara, Myint Myint Yee, Shinsuke Oda, et Akihiro Matsukawa. 2017. « Molecular Subtypes of Breast Cancers from Myanmar Women: A Study of 91 Cases at Two Pathology Centers ». *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 18 (6). <https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.6.1617>.
- Schacht, David V., Ken Yamaguchi, Jessica Lai, Kirti Kulkarni, Charlene A. Sennett, et Hiroyuki Abe. 2014. « Importance of a Personal History of Breast Cancer as a Risk Factor for the Development of Subsequent Breast Cancer: Results From Screening Breast MRI ». *American Journal of Roentgenology* 202 (2): 289-92. <https://doi.org/10.2214/AJR.13.11553>.
- Selli, Cigdem, J. Michael Dixon, et Andrew H. Sims. 2016. « Accurate Prediction of Response to Endocrine Therapy in Breast Cancer Patients: Current and Future Biomarkers ». *Breast Cancer Research* 18 (1): 118. <https://doi.org/10.1186/s13058-016-0779-0>.
- Selvi R. Mucinous Carcinoma of the Breast. *Breast Diseases*: Springer; 2015. p. 291- 4.
- Seshie, Bernard, Nii Armah Adu-Aryee, Florence Dedey, Benedict Calys-Tagoe, et Joe-Nat Clegg-Lampsey. 2015. « A Retrospective Analysis of Breast Cancer Subtype Based on ER/PR and HER2 Status in Ghanaian Patients at the Korle Bu Teaching Hospital, Ghana ». *BMC Clinical Pathology* 15 (1): 14. <https://doi.org/10.1186/s12907-015-0014-4>.

## Références bibliographiques

---

- Setyawati, Yunita, Yeni Rahmawati, Irianiwati Widodo, Ahmad Ghozali, et Dewajani Purnomosari. 2018. « The Association between Molecular Subtypes of Breast Cancer with Histological Grade and Lymph Node Metastases in Indonesian Woman ». *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 19 (5). <https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.5.1263>.
- Sgroi, Dennis C, Ivana Sestak, Jack Cuzick, Yi Zhang, Catherine A Schnabel, Brock Schroeder, Mark G Erlander, et al. 2013. « Prediction of Late Distant Recurrence in Patients with Oestrogen-Receptor-Positive Breast Cancer: A Prospective Comparison of the Breast-Cancer Index (BCI) Assay, 21-Gene Recurrence Score, and IHC4 in the TransATAC Study Population ». *The Lancet Oncology* 14 (11): 1067-76. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70387-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70387-5).
- Shah, Deep, et Clodia Osipo. 2016. « Cancer Stem Cells and HER2 Positive Breast Cancer: The Story so Far ». *Genes & Diseases* 3 (2): 114-23. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2016.02.002>.
- Shah, TajammalAbbas, et ShaistaSalman Guraya. 2017. « Breast Cancer Screening Programs: Review of Merits, Demerits, and Recent Recommendations Practiced across the World ». *Journal of Microscopy and Ultrastructure* 5 (2): 59. <https://doi.org/10.1016/j.jmau.2016.10.002>.
- Shirley, SE, DIG Mitchell, DP Soares, M James, CT Escoffery, AM Rhoden, C Wolff, L Choy, et RJ Wilks. s. d. « Clinicopathologic Features of Breast Disease in Jamaica: Findings of The Jamaican Breast Disease Study, 2000–2002 ». *Breast Disease*, 5.
- Shoemaker, Meredith L., Mary C. White, Manxia Wu, Hannah K. Weir, et Isabelle Romieu. 2018. « Differences in Breast Cancer Incidence among Young Women Aged 20–49 Years by Stage and Tumor Characteristics, Age, Race, and Ethnicity, 2004–2013 ». *Breast Cancer Research and Treatment* 169 (3): 595-606. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4699-9>.
- Siddharth, Sumit, et Dipali Sharma. 2018a. « Racial Disparity and Triple-Negative Breast Cancer in African-American Women: A Multifaceted Affair between Obesity, Biology, and Socioeconomic Determinants ». *Cancers* 10 (12): 514. <https://doi.org/10.3390/cancers10120514>.
- . 2018b. « Racial Disparity and Triple-Negative Breast Cancer in African-American Women: A Multifaceted Affair between Obesity, Biology, and Socioeconomic Determinants ». *Cancers* 10 (12): 514. <https://doi.org/10.3390/cancers10120514>.
- Sisti, Julia S., Laura C. Collins, Andrew H. Beck, Rulla M. Tamimi, Bernard A. Rosner, et A. Heather Eliassen. 2016. « Reproductive Risk Factors in Relation to Molecular Subtypes of Breast Cancer: Results from the Nurses' Health Studies: Reproductive Factors and Molecular Subtypes of Breast Cancer ». *International Journal of Cancer* 138 (10): 2346-56. <https://doi.org/10.1002/ijc.29968>.
- Somasundaram, K, G Mukherjee, K Vaidyanathan, P Kumar, Co Reddy, et V Deshmane. 2010. « ErbB-2 Expression and Its Association with Other Biological Parameters of Breast Cancer among Indian Women ». *Indian Journal of Cancer* 47 (1): 8. <https://doi.org/10.4103/0019-509X.58852>.
- Sousa e Melo, Felipe de, et Louis Vermeulen. 2016. « Wnt Signaling in Cancer Stem Cell Biology ». *Cancers* 8 (7): 60. <https://doi.org/10.3390/cancers8070060>.
- Sofi, Gulam Nabi, Junaid Nabi Sofi, Raja Nadeem, Rayees Yousuf Shiekh, Faroze Ahmad Khan, Abid Ahmad Sofi, Hillal Ahmad Bhat, et Rayees Ahmad Bhat. 2012. « Estrogen Receptor and Progesterone Receptor Status in Breast Cancer in Relation to Age, Histological Grade, Size of Lesion and Lymph Node Involvement ». *Asian Pacific*

## Références bibliographiques

---

- Journal of Cancer Prevention* 13 (10): 5047-52.  
<https://doi.org/10.7314/APJCP.2012.13.10.5047>.
- Stewart, Paul A., Jennifer Luks, Mark D. Roycik, Qing-Xiang Amy Sang, et Jinfeng Zhang. 2013. « Differentially Expressed Transcripts and Dysregulated Signaling Pathways and Networks in African American Breast Cancer ». Édité par Jian Cao. *PLoS ONE* 8 (12): e82460. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082460>.
- Sun, Yi-Sheng, Zhao Zhao, Zhang-Nv Yang, Fang Xu, Hang-Jing Lu, Zhi-Yong Zhu, Wen Shi, Jianmin Jiang, Ping-Ping Yao, et Han-Ping Zhu. 2017. « Risk Factors and Preventions of Breast Cancer ». *International Journal of Biological Sciences* 13 (11): 1387-97. <https://doi.org/10.7150/ijbs.21635>.
- Syed, Jihad, Jack Ashton, Jesuchristopher Joseph, Gemma N Jones, Christian Slater, Alan Sharpe, Garry Ashton, William Howat, Richard Byers, et Helen K Angell. s. d. « Multiplex Immunohistochemistry: The Importance of Staining Order When Producing a Validated Protocol », 9.
- Tan, Benjamin Y, Geza Acs, Sophia K Apple, Sunil Badve, Ira J Bleiweiss, Edi Brogi, José P Calvo, et al. 2016. « Phyllodes Tumours of the Breast: A Consensus Review ». *Histopathology* 68 (1): 5-21. <https://doi.org/10.1111/his.12876>.
- Terki N. Incidence annuelle du cancer du sein dans la population algérienne diagnostiquée au niveau des centres de référence d'anatomopathologie en Algérie. le fascicule de la santé. 2016;19.
- Testa, Ugo, Germana Castelli, et Elvira Pelosi. 2020. « Breast Cancer: A Molecularly Heterogenous Disease Needing Subtype-Specific Treatments ». *Medical Sciences* 8 (1): 18. <https://doi.org/10.3390/medsci8010018>.
- Trabelsi, K, H Amouri, W Abdennadheur, D Louati, H Hadjtaib, S Makni, et M Guermazi. s. d. « MASTITE GRANULOMATEUSE IDIOPATHIQUE AU COURS DE LA GROSSESSE A PROPOS D'UN CAS ET REVUE DE LA LITTERATURE », 3.
- Tsang, Julia Y S, et Gary M Tse. 2019. « Molecular Classification of Breast Cancer ». *Adv Anat Pathol* 27 (1): 9.
- Turashvili, Gulisa, et Edi Brogi. 2017. « Tumor Heterogeneity in Breast Cancer ». *Frontiers in Medicine* 4 (décembre): 227. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00227>.
- Ugiagbe, EzekielEnoghama, et An Olu-Eddo. 2011. « Benign Breast Lesions in an African Population: A 25-Year Histopathological Review of 1864 Cases ». *Nigerian Medical Journal* 52 (4): 211. <https://doi.org/10.4103/0300-1652.93790>.
- Usman, Asma'u, Yawale Iliyasu, et AkinfenwaTaoheed Atanda. 2019. « Molecular Subtyping of Carcinoma of the Female Breast in a Tertiary Teaching Hospital in Northern Nigeria ». *Annals of Tropical Pathology* 10 (1): 20. [https://doi.org/10.4103/atp.atp\\_51\\_18](https://doi.org/10.4103/atp.atp_51_18).
- Varga, Zsuzsanna, Qiyu Li, Wolfram Jochum, Ulrike Perriard, Tilman Rau, Jean-Christoph Tille, Hanne Hawle, Dirk Klingbiel, Beat Thuerlimann, et Thomas Ruhstaller. 2019. « Ki-67 Assessment in Early Breast Cancer: SAKK28/12 Validation Study on the IBCSG VIII and IBCSG IX Cohort ». *Scientific Reports* 9 (1): 13534. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49638-4>.
- Vaz-Luis, Ines, et Ann H. Partridge. 2018. « Exogenous Reproductive Hormone Use in Breast Cancer Survivors and Preivors ». *Nature Reviews Clinical Oncology* 15 (4): 249-61. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.207>.
- Venkatesh, V., Nataraj, R., Thangaraj, G. S., Karthikeyan, M., Gnanasekaran, A., Kaginelli, S. B., Kuppanna, G., Kallappa, C. G., & Basalingappa, K. M. (2018). Targeting Notch signalling pathway of cancer stem cells. *Stem cell investigation*, 5, 5. <https://doi.org/10.21037/sci.2018.02.02>

## Références bibliographiques

---

- Viale, Giuseppe, Amy E. Hanlon Newell, Espen Walker, Greg Harlow, Isaac Bai, Leila Russo, Patrizia Dell'Orto, et Patrick Maisonneuve. 2019. « Ki-67 (30-9) Scoring and Differentiation of Luminal A- and Luminal B-like Breast Cancer Subtypes ». *Breast Cancer Research and Treatment* 178 (2): 451-58. <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05402-w>.
- Vogel, Victor G. 2018. « Epidemiology of Breast Cancer ». In *The Breast*, 207-218.e4. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-35955-9.00015-5>.
- Wang, Jian Ming, Jun Wang, Hong Guang Zhao, Tong Tong Liu, et Fei Yang Wang. 2020. « Reproductive Risk Factors Associated with Breast Cancer Molecular Subtypes among Young Women in Northern China ». *BioMed Research International* 2020 (avril): 1-9. <https://doi.org/10.1155/2020/5931529>.
- Wang, Jiani, et Binghe Xu. 2019. « Targeted Therapeutic Options and Future Perspectives for HER2-Positive Breast Cancer ». *Signal Transduction and Targeted Therapy* 4 (1): 34. <https://doi.org/10.1038/s41392-019-0069-2>.
- Welsch, Ulrich & Oppermann, Till & Morteza, Mehdi & Höfter, Eugen & Unterberger, Pia. (2007). Secretory phenomena in the non-lactating human mammary gland. *Annals of anatomy = Anatomischer Anzeiger : official organ of the Anatomische Gesellschaft*. 189. 131-41. [10.1016/j.aanat.2006.09.010](https://doi.org/10.1016/j.aanat.2006.09.010).
- Yábar, Alejandro, Rosa Meléndez, Silvia Muñoz, Hugo Deneo, Jimena Freire, Viviana Domínguez, Roberto M. Carrasco-Navarro, Maria E. Diaz, et Raúl E. Velarde-López. 2017. « Effect of Ki-67 Assessment in the Distribution of Breast Cancer Subtypes: Evaluation in a Cohort of Latin American Patients ». *Molecular and Clinical Oncology* 6 (4): 503-9. <https://doi.org/10.3892/mco.2017.1185>.
- Yang, Liqun, Pengfei Shi, Gaichao Zhao, Jie Xu, Wen Peng, Jiayi Zhang, Guanghui Zhang, et al. 2020. « Targeting Cancer Stem Cell Pathways for Cancer Therapy ». *Signal Transduction and Targeted Therapy* 5 (1): 8. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0110-5>.
- Yang, X. R., M. E. Sherman, D. L. Rimm, J. Lissowska, L. A. Brinton, B. Peplonska, S. M. Hewitt, et al. 2007. « Differences in Risk Factors for Breast Cancer Molecular Subtypes in a Population-Based Study ». *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 16 (3): 439-43. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0806>.
- Yaşar, Pelin, Gamze Ayaz, Sırma Damla User, Gizem Güpür, et Mesut Muyan. 2017. « Molecular Mechanism of Estrogen-Estrogen Receptor Signaling ». *Reproductive Medicine and Biology* 16 (1): 4-20. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12006>.
- Yousif, Zena Habeeb, et Selwa Elias Yacoub. 2018. « Patterns of Breast Diseases Among Women Attending Breast Diseases Diagnosing Center in Erbil City/Iraq ». *Global Journal of Health Science* 10 (4): 114. <https://doi.org/10.5539/gjhs.v10n4p114>.
- Zhang, Liwen, Yubei Huang, Ziwei Feng, Xin Wang, Haixin Li, Fangfang Song, Luyang Liu, et al. 2019. « Comparison of Breast Cancer Risk Factors among Molecular Subtypes: A Case-only Study ». *Cancer Medicine* 8 (4): 1882-92. <https://doi.org/10.1002/cam4.2012>.
- Zhou, Jiaojiao, Qishan Chen, Yiheng Zou, Huihui Chen, Lina Qi, et Yiding Chen. 2019. « Stem Cells and Cellular Origins of Breast Cancer: Updates in the Rationale, Controversies, and Therapeutic Implications ». *Frontiers in Oncology* 9 (août): 820. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00820>.

# *Annexes*

# *Annexe 1*

## **Mode opératoire de l'immunohistochimie**

### 1. Coupes tissulaires :

Des coupes de 2 à 4 micromètre sont réalisées à partir des biopsies mammaires à l'aide d'un microtome et sont étalés sur des lames silanisées.

### 2. Séchage :

On met les lames à chauffer sur plaque chauffante à 70°C pendant 1h30 la veille pour éviter les décollements, ensuite laisser refroidir. Remettre à chauffer pendant 1h30 à 70°C le lendemain pendant 24h pour une meilleure adhésion des tissus sur les lames.

### 3. Déparaffinage et réhydratation :

Les lames sont plongées dans 3 bains de xylène (10 min pour chacun) pour assurer le déparaffinage. Puis dans les bains d'alcool, de concentration décroissante pour réhydrater

- Alcool (100%) 5min
- Alcool (90%) 5min
- Alcool (70%) 5min

Les lames sont lavées par l'eau de robinet pendant 5minutes.

### 4. Démasquage antigénique :

Les lames sont plongées dans une solution de démasquage à PH=9, préchauffée dans un bain marie, entre 95 à 98°C pendant 30 à 40 min. Ceci permet de remédier aux effets secondaires de la fixation formolée.

### 5. Refroidissement :

Les lames sont refroidies à température ambiante pendant 20 min. Puis les lames sont mises dans de l'eau distillée pendant 5 min puis laver par l'eau distillé. Ensuite, les lames sont lavées par le TBS.

### 6. Blocage des peroxydases endogènes :

Sur une compresse humide, les lames sont incubées avec l'eau oxygénée à 3% (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) pour 10 minutes, ensuite rincé à l'eau distillée puis plonger les lames dans un bain de TBS (5min).

Les lames sont encerclées avec le Dakopen, un gel hydrophobe qui permet de sélectionner et limiter le siège de diffusion des anticorps sur la lame.

#### 7. Immunomarquage :

- Application suffisante des gouttes de l'anticorps primaire pour une durée de 20 minutes
- Rinçage dans l'eau distillé et deux bains de tampon TBS.
- Tapotage des lames pour éliminer le tampon en excès.
- Incubation avec l'anticorps secondaire pendant 15 min.
- Rinçage dans de deux bains de tampon TBS (5min).
- 

#### 8. Incubation avec le chromogène et révélation :

Révélation est grâce à utilisant le chromogène de la peroxydase : le DAB (3,3Diaminobenzidine). L'enzyme dégrade le substrat DAB, le produit qui en résulte en présence de la chromogène donne une coloration marron. Ensuite, on rince à l'eau distillé et on applique une contre coloration à l'Hématoxylène de Meyer aqueuse pendant 5 minutes afin de colorer le noyau en bleu. Les lames sont rincées avec l'eau du robinet. L'impression est effectuée dans l'ammoniaque.

#### 9. Déshydratation et éclaircissement

On met les lames dans une concentration croissante d'alcool.

- Alcool 70° pendant 5min,
- Alcool 90° pendant 5min
- Alcool 100° pendant 5 min. Ensuite dans un bain de xylène pendant 5 min (éclaircissement).

#### 10. Montage :

On ajoute une goutte de milieu de montage alcoolique (EUKITT) sur la lamette et on la dispose sur la lame.

## *Annexe 2*

**Tableau II** : les pathologies mammaires chez l'homme

	Matricule	Age	Conclusion de compte rendue
Lésions malignes	121695	55	carcinome canalaire infiltrant
	17 8191		aspect d'un carcinome mammaire infiltrant de type non spécifique
	138629	36	carcinome lobulaire infiltrant squirrheux
	13 3754	48	carcinome canalaire infiltrant
	18 11083	55	carcinome canalaire infiltrant
	18 4299	64	carcinome mammaire infiltrant canalaire
	198556	80	carcinome mammaire infiltrant de type non spécifique
Lésions bénignes	137807	35	tissu fibreux colligé hyalinisé avec dépôt calcique
	18 9613	38	mastopathie proliférante atypique
	18 4800	49	adénose sclérosante sur un fragment et une lésion fibrozytomeuse sur d'autres fragments
	188 649	53	mastopathie proliférante sans atypie
	169768	40	fibromastose
	17 6908	60	adénite chronique réactionnelle
	17 9110	68	fibromatose

**Tableau III** : Lésions bénignes épithéliales

	<b>Matricule</b>	<b>Age</b>	<b>Conclusion de compte rendu</b>
pat 1	195501	24	adénome tubuleux du sein
pat 2	137773	28	mastopathie fibreuse avec foyer adenofibreumateuse et hyperplasie épithéliale
pat 3	145320	35	adénose sclérosante
pat 4	143392	42	adénose sclérosante
pat 5	1510552	44	adénose sclérosante
pat 6	149602	46	adénose sclérosante avec un petit foyer d'hyperplasie myoépithéliale
pat 7	166381	46	mastopathie proliférant sans atypie (adénose sclérosante)
pat 8	183654	46	aspect d'une adénose sclérosante
pat 9	141225	48	adénose sclérosante
pat 10	142628	49	aspect d'adénose avec métaplasie cylindrique et hyperplasie canalaire simple
pat 11	146092	49	adénose sclérosante
pat 12	1610508	50	adénose sclérosante
pat 13	1610777	51	adénose sclérosante
pat 14	149035	53	adénose sclérosante
pat 15	15926	53	un lobule hyperplasique siégé d'une hyperplasie Floride
pat 16	1410196	62	foyer d'adénose sclérosante et du foyer d'hyperplasie canalaire simple
pat 17	168417	43	adénose sclérosante avec métaplasie cylindrique atypique
pat 18	149714	43	hyperplasie canalaire atypique versus carcinome canalaire in situ de bas grade
pat 19	1410739	45	aspect d'une hyperplasie canalaire atypique
pat 20	133388	46	hyperplasie canalaire atypique
pat 21	162828	48	hyperplasie lobulaire atypique
pat 22	1410279	49	hyperplasie canalaire atypique
pat 23	15498	56	hyperplasie lobulaire atypique
pat 24	147199	61	hyperplasie canalaire atypique
pat 25	1410973	64	hyperplasie canalaire atypique
pat 26	178366	78	hyperplasie canalaire atypique
pat 27	166891	19	hyperplasie lobulaire simple
pat 28	179664	20	adénose mammaire
pat 29	1710806	22	aspect d'une adénose
pat 30	159506	26	adénose dans le cadre d'une mastopathie
pat 31	159160	30	adénome lactant sur mastopathie fibro kystique simple
pat 32	183246	36	adénose simple
pat 33	151342	41	histopathologie d'une adénose
pat 34	188846	41	adénose
pat 35	175663	42	aspect d'une mastose (adénose)

pat 36	188169	43	adénose
pat 37	177913	47	hyperplasie lobulaire simple
pat 38	17772	50	myofibroblastome
pat 39	166037	51	adénose
pat 40	188650	51	mastopathie, adénose
pat 41	152760	54	foyer d'adénose
pat 42	1410473	68	adénose avec hyperplasie des cellules myoépithéliales
pat 43	181043	17	mastopathie proliférant sans atypie
pat 44	186072	17	mastopathie non proliférant sans atypie
pat 45	138275	23	mastopathie fibro kytique proliférante sans atypie
pat 46	133587	25	mastopathie fibrokystique dans atypie, aspect d'une adénite réactionnelle
pat 47	15811	25	mastopathie proliférant sans atypie
pat 48	192137	25	mastopathie fibrokystique proliférant sans atypie
pat 49	181082	26	mastopathie proliférant
pat 50	169298	28	mastopathie proliférant sans atypie
pat 51	19773	29	mastopathie fibrokystique proliférant sans atypie
pat 52	141791	30	mastopathie proliférant sans atypie
pat 53	1710507	30	mastopathie proliférant sans atypie
pat 54	173041	31	aspect d'une mastopathie proliférant sans atypie
pat 55	181008	33	mastopathie fibro kystique proliférant sans atypie
pat 56	192688	33	mastopathie proliférant sans atypie avec foyer de mastite granulomateuse
pat 57	189378	34	mastopathie fibro kystique proliférant sans atypie
pat 58	143826	34	mastopathie proliférant atypique
pat 59	152763	35	mastopathie proliférant sans atypie
pat 60	18970	35	mastopathie fibro kystique proliférant sans atypie
pat 61	187915	35	mastopathie proliférant sans atypie
pat 62	179979	35	mastopathie proliférant : foyer adénomateuse d'aspect lactescent
pat 63	188115	36	mastose sclérokystique proliférant sans atypie
pat 64	189532	37	mastopathie proliférant sans atypie
pat 65	145141	38	mastopathie proliférant sans atypie
pat 66	15833	38	mastopathie proliférant sans atypie
pat 67	174095	38	mastopathie proliférant simple
pat 68	185075	39	mastopathie proliférant sans atypie avec papillome
pat 69	188839	39	mastopathie proliférant sans atypie
pat 70	149005	40	mastopathie fibrokystique proliférant sans atypie
pat 71	141213	40	mastopathie fibrokystique proliférant
pat 72	173513	40	mastopathie proliférant sans atypie
pat 73	174344	40	mastopathie fibro kystique sans atypie
pat 74	181727	40	mastopathie proliférant sans atypie

pat 75	182296	40	lésion fibroépithéliale benigne associé à une mastite péri canalaire et mastopathie fibro kystique proliférant sans atypie
pat 76	133185	41	mastopathie proliférante sans atypie
pat 77	1610055	41	mastopathie proliférante sans atypie
pat 78	161867	41	mastopathie proliférante sans atypie
pat 79	175419	41	mastopathie proliférante sans atypie
pat 80	188314	41	mastopathie fibro kystique proliférative sans atypie
pat 81	192779	41	mastopathie proliférante sans atypie
pat 82	197404	41	mastopathie proliférante sans atypie
pat 83	1210426	41	lésion adenofibromateuse associé à des foyer de mastopathie proliférante sans atypie
pat 84	149441	42	mastopathie fibrokystique proliférante sans atypie
pat 85	171704	42	mastopathie proliférante sans atypie
pat 86	18812	42	mastopathie fibro kystique proliférante sans atypie
pat 87	193336	42	mastopathie fibrokystique proliférante sans atypie
pat 88	182792	42	une mastopathie proliférante (papillome) et d'une métaplasie cylindrique (papillome)
pat 89	154200	42	aspect d'un papillome sur mastopathie proliférante sans atypie
pat 90	176190	43	mastopathie proliférant sans atypie
pat 91	184696	43	mastopathie fibro kystique proliférant sans atypie
pat 92	187597	43	mastopathie fibro kystique proliférant sans atypie
pat 93	187769	43	mastopathie proliférant sans atypie associé à une lésion fibroépithéliale
pat 94	198032	43	mastopathie proliférant non atypique
pat 95	19771	43	mastopathie fibrokystique proliférant sans atypie
pat 96	148671	44	mastopathie fibrokystique proliférant
pat 97	141666	44	mastopathie fibrokystique proliférant sans atypie
pat 98	18733	44	mastopathie fibro kystique proliférant sans atypie
pat 99	19686	44	mastopathie proliférative sans atypie
pat 100	149034	45	mastopathie fibrokystique proliférant sans atypie
pat 101	1411034	45	mastopathie fibrokystique proliférant sans atypie
pat 102	169047	45	mastopathie proliférant sans atypie
pat 103	165498	45	mastopathie proliférant sans atypie
pat 104	174090	45	aspect d'une mastopathie proliférant sans atypie
pat 105	1711051	45	mastopathie proliférant sans atypie
pat 106	192819	45	mastopathie proliférant sans atypie
pat 107	19339	45	mastopathie fibrokystique proliférant sans atypie
pat 108	168178	46	mastopathie proliférant sans atypie
pat 109	179244	46	mastopathie proliférant p63+
pat 110	179929	46	mastopathie proliférant sans atypie
pat 111	1711021	46	mastopathie proliférant sans atypie
pat 112	1810137	46	mastopathie fibro kystique proliférant sans atypie

pat 113	19885	46	mastopathie fibrokystique proliférant sans atypie
pat 114	161655	47	mastopathie proliférant sans atypie
pat 115	163491	47	mastopathie proliférant sans atypie avec foyer Adeno fibromateux
pat 116	174838	47	mastopathie proliférant sans atypie
pat 117	1710665	47	mastopathie proliférant sans atypie
pat 118	186156	48	mastopathie fibro kystique proliférant sans atypie
pat 119	1810297	48	mastopathie proliférant sans atypie
pat 120	192316	48	mastopathie proliférant sans atypie
pat 121	19685	48	mastopathie fibrokystique proliférant sans atypie
pat 122	165053	49	mastopathie proliférant
pat 123	123185	49	une mastopathie fibro kystique proliférant sans atypie
pat 124	172597	49	aspect d'une mastopathie proliférant sans atypie
pat 125	1810083	49	mastopathie fibro kystique proliférant sans atypie
pat 126	143759	50	mastopathie proliférant sans atypie
pat 127	152569	50	mastopathie proliférant sans atypie
pat 128	159683	50	mastopathie fibro kystique proliférant
pat 129	159683	50	mastopathie fibro kystique proliférant
pat 130	168813	50	mastopathie proliférant sans atypie
pat 131	177900	50	mastectomie siégé d'une mastopathie proliférant sans atypie associé à une lésion papillaire bénigne
pat 132	17770	50	lésion fibroépithéliale peut correspond à une mastopathie fibro kystique proliférant sans atypie
pat 133	18732	51	mastopathie proliférant sans atypie
pat 134	181264	51	mastopathie proliférant sans atypie
pat 135	1810812	51	mastopathie proliférant sans atypie
pat 136	1810913	51	mastopathie proliférant sans atypie
pat 137	189481	51	mastopathie proliférant sans atypies
pat 138	193337	51	mastopathie proliférant sans atypie
pat 139	1710424	52	mastopathie proliférant sans atypie
pat 140	183810	52	mastopathie fibro kystique proliférant sans atypie
pat 141	187692	52	mastopathie fibrokystique sans atypie
pat 142	1810698	52	mastopathie proliférant sans atypie
pat 143	192424	52	mastopathie proliférant sans atypie
pat 144	152361	53	mastopathie proliférant sans atypie
pat 145	165686	53	mastopathie proliférant sans atypie
pat 146	179243	53	mastopathie proliférant sans atypie
pat 147	185084	53	mastopathie fibro kystique sans atypie
pat 148	1810813	53	mastopathie fibro kystique proliférant sans atypie
pat 149	188484	53	mastopathie proliférant sans atypie
pat 150	188649	53	mastopathie proliférant sans atypie
pat 151	188 649	53	mastopathie proliférant sans atypie
pat 152	153011	55	mastopathie proliférant sans atypie

pat 153	149420	56	mastopathie proliférant sans atypie
pat 154	151570	56	mastopathie proliférant sans atypie
pat 155	161124	56	mastopathie fibrokystique proliférant sans atypie
pat 156	172999	56	mastopathie proliférant sans atypie
pat 157	186136	56	mastopathie proliférant sans atypie
pat 158	146125	58	mastopathie fibrokystique proliférant sans atypie
pat 159	1710465	58	mastopathie fibrokystique proliférant sans atypie
pat 160	181407	58	mastopathie proliférant sans atypie
pat 161	185083	58	mastopathie non proliférant sans atypie
pat 162	165856	59	mastopathie proliférant
pat 163	187603	59	mastopathie proliférant sans atypie
pat 164	184626	60	mastopathie proliférant sans atypie
pat 165	1610321	61	mastopathie proliférant sans atypie
pat 166	183008	62	mastopathie fibreuse non proliférant sans atypie
pat 167	179437	62	mastopathie proliférant sans atypie
pat 168	146326	63	mastopathie proliférant sans atypie
pat 169	187902	63	mastopathie fibro kystique proliférant sans atypie
pat 170	147198	65	mastopathie fibrokystique proliférant
pat 171	145787	66	mastopathie proliférant allergique
pat 172	141390	68	mastopathie fibrokystique proliférant
pat 173	146333	73	mastopathie fibro kystique proliférant sans atypie
pat 174	198038	74	mastopathie proliférant sans atypie
pat 175	159395	75	mastopathie fibro kystique sans atypie
pat 176	184186	80	mastopathie proliférant sans atypie
pat 177	144953		mastopathie fibrokystique sans atypie
pat 178	158792		mastopathie fibro kystique proliférant sans atypie
pat 179	176376		mastopathie proliférant sans atypie
pat 180	178129		mastopathie proliférant sans atypie
pat 181	1710222		mastopathie proliférant sans atypie
pat 182	149460	27	mastopathie proliférant avec atypie (adénose proliférant Floride, hyperplasie canalaire Floride papillome et hyperplasie canalaire atypique)
pat 183	184565	34	lésion fibroépithéliale évoquant d'une adénopathie avec hyperplasie épithéliale- lésion de mastopathie proliférant avec atypie
pat 184	1411194	36	mastopathie proliférant avec atypie
pat 185	1411465	39	mastopathie proliférant atypique
pat 186	164144	40	mastopathie proliférant avec atypie
pat 187	162584	42	mastopathie proliférant atypique aspect d'une hyperplasie canalaire atypique
pat 188	188313	42	mastopathie proliférant avec atypie
pat 189	198092	42	mastopathie proliférant avec atypie
pat 190	174092	42	aspect d'une mastopathie proliférant associé à un amas de cellules en métaplasie apocrine siège d'atypies

pat 191	169506	43	mastopathie proliférant avec atypie
pat 192	183812	43	mastopathie proliférant avec atypie
pat 193	148518	44	mastopathie proliférant avec atypie (hyperplasie canalaire atypique)
pat 194	1411276	45	mastopathie proliférant avec atypie
pat 195	141838	45	mastopathie fibrokystique proliférant avec atypie
pat 196	178697	45	mastopathie fibro kystique proliférant avec atypie
pat 197	188759	45	mastopathie fibro kystique proliférant atypique
pat 198	173200	46	mastopathie proliférant atypique
pat 199	176374	46	mastopathie proliférant avec atypie
pat 200	182917	46	mastopathie proliférant avec atypie
pat 201	184720	46	mastopathie proliférante avec atypie
pat 202	163756	47	mastopathie proliférante sans atypie associé à une hyperplasie lobulaire atypique
pat 203	149004	47	mastopathie proliférante atypique
pat 204	15801	48	mastopathie proliférante avec atypie
pat 205	165052	48	mastopathie proliférante atypique
pat 206	188757	48	mastopathie proliférante avec atypie
pat 207	146011	49	mastopathie proliférante avec atypie, hyperplasie canalaire simple et atypique, métaplasie apocrine
pat 208	148798	50	mastopathie fibrokystique proliférante avec atypie
pat 209	172787	50	aspect d'une mastopathie proliférante atypique
pat 210	1710663	50	mastopathie proliférant avec atypie
pat 211	146552	50	tumeur fibroépithéliale avec des foyers d'hyperplasie canalaire simple et hyperplasie canalaire atypique
pat 212	146336	52	mastopathie proliférante avec atypie
pat 213	158576	52	mastopathie proliférante avec atypie
pat 214	178575	52	mastopathie proliférante atypique (hyperplasie lobulaire atypique)
pat 215	179645	52	mastopathie proliférante atypique
pat 216	187939	52	mastopathie fibro kystique proliférante atypique p63 positif
pat 217	149584	53	mastopathie proliférante avec atypie (métaplasie canalaire simple, métaplasie cylindrique atypique)
pat 218	1811259	53	mastopathie proliférante sans atypie avec lésion papillaire
pat 219	188358	53	mastopathie proliférante avec atypie
pat 220	168974	54	mastopathie proliférante avec atypie
pat 221	178130	54	hyperplasie canalaire atypique / carcinome canalaire in situ de bas grade
pat 222	188574	54	mastopathie fibro kystique proliférante avec atypie
pat 223	176554	55	mastopathie proliférante avec atypie
pat 224	164198	59	mastopathie proliférante avec atypie
pat 225	1810814	60	mastopathie proliférative avec atypie

pat 226	171554	62	aspect d'une mastopathie fibro kystique proliférante atypique avec lésion papillaire
pat 227	144256	64	mastopathie fibrokystique proliférante avec atypie
pat 228	1411196	65	mastopathie proliférante avec atypie
pat 229	195105	66	mastopathie proliférante sans atypie
pat 230	149585	67	mastopathie proliférante avec atypie
pat 231	192519	72	hyperplasie canalaire atypique
pat 232	1410281		mastopathie proliférante atypique
pat 233	143178	25	mastopathie avec hyperplasie canalaire simple
pat 234	171705	31	mastopathie fibro kystique non proliférante
pat 235	158050	36	mastopathie fibro kystique non proliférant
pat 236	198353	36	dystrophie fibrokystique mammaire bilatérale
pat 237	141072	37	mastose non proliférant
pat 238	161679	37	mastopathie fibrokystique
pat 239	172764	37	mastopathie fobro kystique
pat 240	197787	37	mastopathie fibrokystique
pat 241	181645	38	mastopathie fibro kystique non proliférant
pat 242	181649	38	mastopathie fibro kystique non proliférant
pat 243	181645	38	mastopathie fibro kystique non proliférante
pat 244	141843	39	mastopathie non proliférante
pat 245	142106	39	mastopathie fibrokystique
pat 246	14956	39	métaplasie cylindrique simple
pat 247	1810084	40	mastopathie
pat 248	143177	41	mastopathie fibrokystique
pat 249	188756	41	mastopathie fibro kystique
pat 250	159684	41	mastopathie proliférante avec atypie
pat 251	176340	41	mastopathie prliférante avec atypie
pat 252	1710662	41	micro calcification en foyer
pat 253	15688	42	mastopathie proliférant
pat 254	1810025	43	mastopathie fibro kystique
pat 255	152362	44	mastopathie
pat 256	171703	44	mastopathie fibro kystique du sein
pat 257	179646	45	mastopathie fibro kystique
pat 258	188617	45	mastopathie fibro dystrophique
pat 259	169567	46	mastopathie fibrokystique
pat 260	188692	46	mastopathie non proliférante
pat 261	166755	47	mastopathie fibrokystique
pat 262	189483	47	mastopathie
pat 263	189867	47	mastopathie non proliférante
pat 264	194386	47	mastopathie fibrokystique
pat 265	194386	47	mastopathie fibrokystique
pat 266	189775	48	mastopathie fibrosante non proliférante

pat 267	133874	49	mastopathie fibrokystique non proliférante
pat 268	17505	49	mastose fibre kystique non proliférente
pat 269	192742	49	mastopathie fibrokystique non proliférante
pat 270	176254	50	aspect d'une mastopathie fibro kystique
pat 271	1810855	50	mastopathie fibro kystique non proliférative
pat 272	183060	51	mastopathie fibro kystique
pat 273	188485	51	mastopathie fibro kystique
pat 274	169254	52	mastopathie
pat 275	171550	52	mastopathie fibro kystique
pat 276	179930	53	mastopathie fibrokystique
pat 277	198037	53	mastopathie fibrokystique non prolifératif
pat 278	1811267	53	mastopathie fibro kystique
pat 279	181600	54	mastopathie fibro kystique non proliférante
pat 280	171246	55	aspect d'une mastopathie fibrokystique, absence de lésion néoplasique
pat 281	173042	55	mastopathie fibro kystique
pat 282	175906	55	mastopathie fibro kystique
pat 283	152568	56	l'étude microscopique montre un tissu fibro graisseux comportant un lobule dystrophique
pat 284	159719	56	foyer de micro calcification
pat 285	143761	57	mastopathie fibro kystique
pat 286	17771	57	fibrose modérée
pat 287	1710661	58	foyer de micro calcification
pat 288	141 684	59	mastopathie fibrokystique
pat 289	1811271	59	mastopathie fibro kystique
pat 290	183747	60	mastopathie fibro kystique non proliférante
pat 291	1811414	60	mastopathie fibro kystique
pat 292	1410058	64	foyer dystrophique
pat 293	184749	64	hyperplasie adénomateuse
pat 294	163038	65	mastopathie fibrokystique
pat 295	177915	66	mastopathie fibrokystique
pat 296	178365	67	mastopathie
pat 297	1410280	69	mastopathie fibrokystique simple
pat 298	145527	75	kyste mammaire
pat 299	183247	75	mastopathie fibro kystique avec mastite aigue
pat 300	163467	21	adenomyoépithélium
pat 301	147725	40	adenome
pat 302	1410056	41	Adenome avec mastite
pat 303	181599	42	adénome
pat 304	183007	62	adénome

**Tableau IV** : Répartition des lésions mammaire épithéliales bénignes selon le risque de développer en carcinome invasif ultérieur

	Age	Conclusion de compte rendu
<b>A risque léger</b>		
pat 1	25	mastopathie avec hyperplasie canalaire simple
pat 2	31	mastopathie fibro kystique non proliférante
pat 3	36	mstopathie fibro kystique non proliférante
pat 4	36	dystrophie fibrokystique mammaire bilaterale
pat 5	37	mastose non proliférante
pat 6	37	mastopathie fibrokystique
pat 7	37	mastopthie fobro kystique
pat 8	37	mastopathie fibrokystique
pat 9	38	mastopathie fibro kystique non proliférante
pat 10	38	mastopathie fibro kystique non proliférante
pat 11	38	mastopathie fibro kystique non proliférante
pat 12	39	mastopathie non proliférante
pat 13	39	mastopathie fibrokystique
pat 14	39	metaplasie cylindrique simple
pat 15	40	mastopathie
pat 16	41	mastopathie fibrokystique
pat 17	41	mastopathie fibro kystique
pat 18	41	mastopathie proliférante avec atypie
pat 19	41	mastopathie prliférante avec atypie
pat 20	41	microcalcification en foyer
pat 21	42	mastopathie proliférante
pat 22	43	mastopathie fibro kystique
pat 23	44	mastopathie
pat 24	44	mastopathie fibro kystique du sein
pat 25	45	mastopathie fibro kystique
pat 26	45	mastopathie fibro dystrophyque
pat 27	46	mastopathie fibrokystique
pat 28	46	mastopathie non proliférante
pat 29	47	mastopathie fibrokystique
pat 30	47	mastopathie
pat 31	47	mastopathie non proliférante
pat 32	47	mastopathie fibrokystique
pat 33	47	mastopathie fibrokystique
pat 34	48	mastopathir fibrosante non proliférante
pat 35	49	mastopathie fibrokystique non proliférante
pat 36	49	mastose fibre kystique non proliférente
pat 37	49	mastopathie fibrokystique non proliférante
pat 38	50	aspect d'une mastopathie fibro kystique
pat 39	50	mastopathie fibro kystique non proliférative

pat 40	51	mastopathie fibro kystique
pat 41	51	mastopathie fibro kystique
pat 42	52	mastopathie
pat 43	52	mastopathie fibro kystique
pat 44	53	mastopathie fibrokystique
pat 45	53	mastopathie fibrokystique non prolifératif
pat 46	53	mastopathie fibro kystique
pat 47	54	mastopathie fibro kystique non proliférante
pat 48	55	aspect d'une mastopathie fibrokystique, absence de lésion néoplasique
pat 49	55	mastopathie fibro kystique
pat 50	55	mastopathie fibro kystique
pat 51	56	l'étude microscopique montre un tissu fibro graisseux comportant un lobule dystrophique
pat 52	56	foyer de microcalcification
pat 53	57	mastopathie fibro kystique
pat 54	57	fibrose modérée
pat 55	58	foyer de microcalcification
pat 56	59	mastopathie fibrokystique
pat 57	59	mastopathie fibro kystique
pat 58	60	mastopathie fibro kystique non proliférante
pat 59	60	mastopathie fibro kystique
pat 60	64	foyer dystrophique
pat 61	64	hyperplasie adénomateuse
pat 62	65	mastopathie fibrokystique
pat 63	66	mastopathie fibrokystique
pat 64	67	mastopathie
pat 65	69	mastopathie fibrokystique simple
pat 66	75	mastopathie non prolifératif
pat 67	75	mastopathie fibro kystique avec mastite aiguë
pat 68	19	hyperplasie lobulaire simple
pat 69	20	adénose mammaire
pat 70	22	aspect histopath d'une adénose
pat 71	26	adénose dans le cadre d'une mastopathie
pat 72	30	adénome lactant sur mastopathie fibro kystique simple
pat 73	36	adénose simple
pat 74	41	histopathologie d'une adénose
pat 75	41	adénose
pat 76	42	aspect d'une mastose (adénose)
pat 77	43	adénose
pat 78	47	hyperplasie lobulaire simple
pat 79	50	myofibroblastome
pat 80	51	adénose
pat 81	51	mastopathie , adénose
pat 82	54	foyer d'adénose
pat 83	68	adénose avec hyperplasie des cellule myoépithéliale

Pat 84	21	adenomyoepithélium
Pat 85	40	adenome
Pat 86	41	Adenome avec mastite
Pat 87	42	adénome
Pat 88	62	adénome
<b>A risque modéré</b>		
pat 1	24	adenome tubuleux du sein
pat 2	28	mastopathie fibreuse avec foyer adenofibreumateuse et hyperplasie epithéliale
pat 3	35	adenose sclérosante
pat 4	42	adénose sclérosante
pat 5	44	adénose sclérosante
pat 6	46	adenose sclérosante avec un petite foyer d'hyperplasie myoépithéliale
pat 7	46	mastopathie proliférante sans atypie (adenose sclérosante)
pat 8	46	aspect d'une adenose sclérosante
pat 9	48	adenose sclérosante
pat 10	49	aspect d'adenose avec metaplasie cylindrique et hyperplasie canalaire simple
pat 11	49	adenose sclérosante
pat 12	50	adenose sclérosante
pat 13	51	adenose scléroscant
pat 14	53	adenose sclérosante
pat 15	53	un lobule hypeerplasique siège d'une hypeplasie floride
pat 16	62	foyer d'adenose sclérosante et des foyer d'hyperplasie canalaire simple
pat 17	17	mastopathie proliférante sans atypie
pat 18	17	mastopathie non proliférante sans atypie
pat 19	23	mastopathie fibro kytique proliférante sans atypie
pat 20	25	mastopathie fibrokystique dans atypie, aspect d'un adenite reactionnelle
pat 21	25	mastopathie proliférante sans atypie
pat 22	25	mastopathie fibrokystique proliférante sans atypie
pat 23	26	mastopathie proliférante
pat 24	28	mastopathie proliférante sans atypie
pat 25	29	mastopathie fibrokystique proliférante sans atypie
pat 26	30	mastopathie proliférante sans atypie
pat 27	30	mstopathie proliférante sans atypie
pat 28	31	aspect d'une mastopathie proliférante sans atypie
pat 29	33	mastopathie fibro kystique proliférante sans atypie
pat 30	33	mastopathie proliférante sans atypie avec foyer de mastite granuleumateuse
pat 31	34	mastopathie fibro kystique proliférante sans atypie
pat 32	34	mastopathie proliférante atypique
pat 33	35	mastopathie proliférante sans atypie
pat 34	35	mastopathie fibro kystique proliférante sans atypie

pat 35	35	mastopathie proliférante sans atypie
pat 36	35	mastopathie proliférante: foyer adenomateuse d'aspect lactescent
pat 37	36	mastose sclérokystique proliférante sans atypie
pat 38	37	mastopathie proliférante sans atypie
pat 39	38	mastopathie proliférante sans atypie
pat 40	38	mastopathie proliférante sans atypie
pat 41	38	mastopathie proliférante simple
pat 42	39	mastopathie proliférante sans atypie avec papillome
pat 43	39	mastopathie proliférante sans atypie
pat 44	40	mastopathie fibrokystique proliférante sans atypie
pat 45	40	mastopathie fibrokystique proliférante
pat 46	40	mastopathie proliférante sans atypie
pat 47	40	mastopathie fibro kystique sans atypie
pat 48	40	mastopathie proliférante sans atypie
pat 49	40	lesion fibro épithéliale bénigne associé à une mastite péri canalaire et mastopathie fibro kystique proliférante sans atypie
pat 50	41	mastopathie proliférante sans atypie
pat 51	41	mastopathie proliférante sans atypie
pat 52	41	mastopathie proliférante sans atypie
pat 53	41	mastopathie proliférante sans atypie
pat 54	41	mastopathie fibro kystique proliférative sans atypie
pat 55	41	mastopathie proliférante sans atypie
pat 56	41	mastopathie proliférante sans atypie
pat 57	41	lesion adeno fibromateuse associé à des foyer de mastopathie proliférante sans atypie
pat 58	42	mastopathie fibrokystique proliférante sans atypie
pat 59	42	mastopathie proliférante sans atypie
pat 60	42	mastopathie fibro kystique proliférante sans atypie
pat 61	42	mastopathie fibrokystique proliférante sans atypie
pat 62	42	une mastopathie proliférante (papillome) et d'une métaplasie cylindrique (papillome)
pat 63	42	aspect d'un papillome sur mastopathie proliférante sans atypie
pat 64	43	mastopathie proliférante sans atypie
pat 65	43	mastopathie fibro kystique proliférante sans atypie
pat 66	43	mastopathie fibro kystique proliférante sans atypie
pat 67	43	mastopathie proliférante sans atypie associé à une lésion fibro épithéliale
pat 68	43	mastopathie proliférante non atypique
pat 69	43	mastopathie fibrokystique proliférante sans atypie
pat 70	44	mastopathie fibrokystique proliférante
pat 71	44	mastopathie fibrokystique proliférante sans atypie
pat 72	44	mastopathie fibro kystique proliférante sans atypie
pat 73	44	mastopathie proliférative sans atypie
pat 74	45	mastopathie fibrokystique proliférante sans atypie

pat 75	45	mastopathie fibrokystique proliférante sans atypie
pat 76	45	mastopathie proliférante sans atypie
pat 77	45	mastopathie proliférante sans atypie
pat 78	45	aspect d'une mastopathie proliférante sans atypie
pat 79	45	mastopathie proliférante sans atypie
pat 80	45	mastopathie proliférante sans atypie
pat 81	45	mastopathie fibrokystique proliférante sans atypie
pat 82	46	mastopathie proliférante sans atypie
pat 83	46	mastopathie proliférante p63+
pat 84	46	mastopathie proliférante sans atypie
pat 85	46	mastopathie proliférante sans atypie
pat 86	46	mastopathie fibro kystique proliférante sans atypie
pat 87	46	mastopathie fibrokystique proliférante sans atypie
pat 88	47	mastopathie proliférante sans atypie
pat 89	47	mastopathie proliférante sans atypie avec foyer adénofibromateux
pat 90	47	mastopathie proliférante sans atypie
pat 91	47	mastopathie proliférante sans atypie
pat 92	48	mastopathie fibro kystique proliférante sans atypie ....., p63 pos
pat 93	48	mastopathie proliférante sans atypie
pat 94	48	mastopathie proliférante sans atypie
pat 95	48	mastopathie fibrokystique proliférante sans atypie
pat 96	49	mastopathie proliférante
pat 97	49	une mastopathie fibro kystique proliférante sans atypie
pat 98	49	aspect d'une mastopathie proliférante sans atypie
pat 99	49	mastopathie fibro kystique proliférante sans atypie
pat 100	50	mastopathie proliférante sans atypie
pat 101	50	mastopathie proliférante sans atypie
pat 102	50	mastopathie fibro kystique proliférante
pat 103	50	mastopathie fibro kystique proliférante
pat 104	50	mastopathie proliférante sans atypie
pat 105	50	mastectomie siège d'une mastopathie proliférante sans atypie associée à une lésion papillaire bénigne
pat 106	50	lésion fibro épithéliale peut correspondre à une mastopathie fibro kystique proliférante sans atypie
pat 107	51	mastopathie proliférante sans atypie
pat 108	51	mastopathie proliférante sans atypie
pat 109	51	mastopathie proliférante sans atypie
pat 110	51	mastopathie proliférante sans atypie
pat 111	51	mastopathie proliférante sans atypies
pat 112	51	mastopathie proliférante sans atypie
pat 113	52	mastopathie proliférante sans atypie
pat 114	52	mastopathie fibro kystique proliférante sans atypie
pat 115	52	mastopathie fibrokystique sans atypie

pat 116	52	mastopathie proliférante sans atypie
pat 117	52	mastopathie proliférante sans atypie
pat 118	53	mastopathie proliférante sans atypie
pat 119	53	mastopathie proliférante sans atypie
pat 120	53	mastopathie proliférante sans atypie
pat 121	53	mastopathie fibro kystique sans atypie
pat 122	53	mastopathie fibro kystique proliférante sans atypie
pat 123	53	mastopathie proliférante sans atypie
pat 124	53	mastopathie proliférante sans atypie
pat 125	53	mastopathie proliférante sans atypie
pat 126	55	mastopathie proliférante sans atypie
pat 127	56	mastopathie proliférante sans atypie
pat 128	56	mastopathie proliférante sans atypie
pat 129	56	mastopathie fibrokystique proliférante sans atypie
pat 130	56	mastopathie proliférante sans atypie
pat 131	56	mastopathie proliférante sans atypie
pat 132	58	mastopathie fibrokystique proliférante sans atypie
pat 133	58	mastopathie fibrokystique proliférante sans atypie
pat 134	58	mastopathie proliférante sans atypie
pat 135	58	mastopathie non proliférante sans atypie
pat 136	59	mastopathie proliférante
pat 137	59	mastopathie proliférante sans atypie
pat 138	60	mastopathie proliférante sans atypie
pat 139	61	mastopathie proliférante sans atypie
pat 140	62	mastopathie fibreuse non proliférante sans atypie
pat 141	62	mastopathie proliférante sans atypie
pat 142	63	mastopathie proliférante sans atypie
pat 143	63	mastopathie fibro kystique proliférante sans atypie
pat 144	65	mastopathie fibrokystique proliférante
pat 145	66	mastopathie proliférante allergique
pat 146	68	mastopathie fibrokystique proliférante
pat 147	73	mastopathie fibro kystique proliférante sans atypie
pat 148	74	mastopathie proliférante sans atypie
pat 149	75	mastopathie fibro kystique sans atypie
pat 150	80	mastopathie proliférante sans atypie
pat 151		mastopathie fibrokystique sans atypie
pat 152		mastopathie fibro kystique proliférante sans atypie
pat 153		mastopathie proliférante sans atypie
pat 154		mastopathie proliférante sans atypie
pat 155		mastopathie proliférante sans atypie
<b>A risque accru</b>		
pat 1	43	adenose sclérosante avec métaplasie cylindrique atypique
pat 2	43	hyperplasie canalaire atypique versus carcinome canalaire in situ de bas grade
pat 3	45	aspect d un hyperplasie canalaire atypique

pat 4	46	hyperplasie canalaire atypique
pat 5	48	hyperplasie lobulaire atypique
pat 6	49	hyperplasie canalaire atypique
pat 7	56	hyperplasie lobulaire atypique
pat 8	61	hyperplasie canalaire atypique
pat 9	64	hyperplasie canalaire atypique
pat 10	78	hyperplasie canalaire atypique
pat 11	27	mastopathie proliférante avec atypie (adenose proliférante folrude, hyperplasie canalaire floride papillome et hyperplasie canalaire atypique)
pat 12	34	lesion fibro épithéliale évoquant d'un adenopathie avec hyperplasie épithéliale- lésion de mastopathie proliférante avec atypie
pat 13	36	mastopathie proliférante avec atypie
pat 14	39	mastopathie proliférante atypique
pat 15	40	mastopathie proliférante avec atypie
pat 16	42	mastopathie proliférante atypique aspect d'une hyperplasie canalaire atypique
pat 17	42	mastopathie proliférante avec atypie
pat 18	42	mastopathie proliférante avec atypie
pat 19	42	aspect d'une mastopathie proliférante associé à un amas de cellules en métaplasie apocrine siège d'atypies
pat 20	43	mastopathie proliférante avec atypie
pat 21	43	mastopathie proliférante avec atypie
pat 22	44	mastopathie proliférante avec atypie (hyperplasie canalaire atypique)
pat 23	45	mastopathie proliférante avec atypie
pat 24	45	mastopathie fibrokystique proliférante avec atypie
pat 25	45	mastopathie fibro kystique proliférante avec atypie
pat 26	45	mastopathie fibro kystique proliférante atypique
pat 27	46	mastopathie proliférante atypique
pat 28	46	mastopathie proliférante avec atypie
pat 29	46	mastopathie proliférante avec atypie
pat 30	46	mastopathie proliférante avec atypie
pat 31	47	mastopathie proliférante sans atypie associé à une hyperplasie lobulaire atypique
pat 32	47	mastopathie proliférante atypique
pat 33	48	mastopathie proliférante avec atypie
pat 34	48	mastopathie proliférante atypique
pat 35	48	mastopathie proliférante avec atypie
pat 36	49	mastopathie proliférante avec atypie , hyperplasie canalaire simple et atypique, métaplasie apocrine
pat 37	50	mastopathie fibrokystique proliférante avec atypie
pat 38	50	aspect d'une mastopathie proliférante atypique
pat 39	50	mastopathie proliférante avec atypie
pat 40	50	tumeur fibro épithéliale avec des foyers d'hyperplasie canalaire simple et hyperplasie canalaire atypique

pat 41	52	mastopathie proliférante avec atypie
pat 42	52	mastopathie proliférante avec atypie
pat 43	52	mastopathie proliférante atypique ( hyperplasie lobulaire atypique)
pat 44	52	mastopathie poliférante atypique
pat 45	52	mastopathie fibro kystique proliférante atypique p63 positif
pat 46	53	mastopathie proliférante avec atypie (metaplasie canalaire simple, metaplasie cylindrique atypique)
pat 47	53	mastopathie proliférante sans atypie avec lesion papillaire
pat 48	53	mastopathie proliférante avec atypie
pat 49	54	mastopathie proliférante avec atypie
pat 50	54	hyperplasie canalaire atypique / carcinome canalaire in situ de bas grade
pat 51	54	mastopathie fibro kystique proliférante avec atypie
pat 52	55	mastopathie proliférante avec atypie
pat 53	59	mastopathie proliférante avec atypie
pat 54	60	mastopathie proliférative avec atypie
pat 55	62	aspect d'une mastopathie fibro kystique proliférante atypique avec lesion papillaire
pat 56	64	mastopathie fibrokystique proliférante avec atypie
pat 57	65	mastopathie proliférante avec atypie
pat 58	66	mastopathie proliférante sans atypie
pat 59	67	mastopathie proliférante avec atypie
pat 60	72	hyperplasie canalaire atypique
pat 61		mastopathie proliférante atypique

**Tableau V : Lésions bénignes fibroépithéliales**

pat 1	137920	21	adénofibrome complexe (métaplasie apocrine, métaplasie cylindrique simple et hyperplasie épithéliale simple)
pat 2	1510139	21	adénofibrome complexe
pat 3	153227	25	adénofibrome complexe
pat 4	149713	30	adénofibrome associé à un foyer adénose sécrétant
pat 5	192317	32	lésion fibroépithéliale en faveur d'un adénofibrome complexe
pat 6	165000	40	adénofibrome complexe
pat 7	149856	41	tumeur fibroépithéliale évoquant un adénofibrome avec hyperplasie canalaire simple et métaplasie cylindrique simple
pat 8	148596	41	tumeur fibroépithéliale avouant un adénofibrome avec hyperplasie canalaire Floride
pat 9	152079	42	aspect d'un adénofibrome complexe
pat 10	1811297	44	lésion fibroépithéliale avec hyperplasie canalaire simple
pat 11	15925	46	tumeur fibroépithéliale avec hyperplasie canalaire simple
pat 12	1556	48	hyperplasie lobulaire simple associé à une adénose sclérosante
pat 13	131923	50	adénofibrome complexe
pat 14	173514	50	lésion fibroépithéliale peut correspond à un adénofibrome complexe
pat 15	153470	54	adénofibrome complexe
pat 16	1610776	55	adénofibrome complexe
pat 17	174625	59	aspect d'un adénofibrome complexe
pat 18	152570	60	adénofibrome complexe
pat 19	189800	68	adénofibrome complexe
pat 20	173785		lésion fibroépithéliale peut correspond à un adénofibrome complexe
pat 21	144 767	51	tumeur fibroadénome avec un foyer d'hyperplasie atypique
pat 22	165516	55	lésion fibroépithéliale avec foyer d'hyperplasie canalaire atypique
pat 23	1811268	17	lésion fibroépithéliale adénofibrome
pat 24	189750	17	lésion fibroépithéliale, adénofibrome
pat 25	183811	18	adénofibrome
pat 26	174278	18	lésion fibroépithéliale correspond à une tumeur phyllode
pat 27	169815	19	adénofibrome
pat 28	186710	19	lésion fibroépithéliale adénofibrome , p63 : expression nucléaire des cellules myoépithéliale

pat 29	175641	20	tumeur phyllode de grade intermédiaire
pat 30	137941	21	adénofibrome
pat 31	179685	21	tumeur fibroépithéliale
pat 32	186073	21	lésion fibroépithéliale
pat 33	153990	23	adénofibrome
pat 34	1124	24	adénofibrome
pat 35	18811	24	adénofibrome
pat 36	182791	25	lésion fibroépithéliale en faveur d'une adénofibrome simple
pat 37	152288	25	tumeur phyllode
pat 38	166133	25	aspect diphasique de la tumeur évoque un adénofibrome cellulaire, une tumeur phyllode
pat 39	17508	26	aspect d'une lésion fibroépithéliale
pat 40	164053	26	tumeur fibroépithéliale associé à une lésion papillaire
pat 41	1710805	27	tumeur fibroépithéliale
pat 42	149108	27	adénofibrome avec hyperplasie épithéliale simple
pat 43	153255	27	tumeur phyllode de grade1 (ki67 négative= absence de mitose)
pat 44	172998	29	adénofibrome
pat 45	1710095	29	lésion fibroépithéliale bénigne
pat 46	169299	30	lésion fibroépithéliale adénofibrome
pat 47	174767	30	aspect d'un adénofibrome mammaire
pat 48	183494	30	adénofibrome simple
pat 49	193334	30	lésion fibroépithéliale bénigne avec foyer d'adénose
pat 50	176377	30	une lésion fibroépithéliale en faveur d'une tumeur phyllode
pat 51	192521	30	tumeur phyllode
pat 52	1 310 062	31	adénofibrome
pat 53	1411193	31	adénofibrome
pat 54	1710664	31	lésion fibroépithéliale bénigne
pat 55	197739	31	adénofibrome
pat 56	148435	32	tumeur fibroépithéliale
pat 57	183655	32	lésion fibroépithéliale en faveur d'un adénofibrome
pat 58	186253	32	lésion fibroépithéliale adénofibrome
pat 59	17938	33	aspect d'une tumeur fibroépithéliale évoquant un adénofibrome
pat 60	187872	33	tumeur fibroépithéliale adénofibrome
pat 61	1810299	33	prolifération fibroépithéliale en faveur d'adénofibrome
pat 62	1810723	33	lésion fibroépithéliale adénofibrome
pat 63	1810815	33	lésion fibroépithéliale adénofibrome

pat 64	197451	33	lésion fibroépithéliale
pat 65	161433	33	lésion fibroépithéliale évoquant d'une tumeur phyllode
pat 66	171242	34	aspect d'une tumeur fibroépithéliale évoquant un adénofibrome
pat 67	1711052	34	tumeur bénigne fibroépithéliale
pat 68	15227	35	tumeur fibroépithéliale (évoquant un adénofibrome)
pat 69	163492	35	tumeur fibroépithéliale
pat 70	178363	35	lésion fibroépithéliale
pat 71	152078	36	aspect d'un adénofibrome simple
pat 72	1611037	36	adénofibrome
pat 73	166088	36	tumeur fibroépithéliale
pat 74	183009	36	tumeur bénigne fibroépithéliale
pat 75	183248	36	adénofibrome avec mastopathie fibro kystique
pat 76	189379	36	lésion fibroépithéliale, adénofibrome
pat 77	168816	36	tumeur phyllode
pat 78	1810265	37	lésion fibroépithéliale
pat 79	192522	37	adénofibrome simple
pat 80	149855	37	tumeur fibroépithéliale évoquant un adénofibrome
pat 81	159663	37	tumeur fibroépithéliale évoquant d'une tumeur phyllode
pat 82	186135	38	lésion fibroépithéliale, adénofibrome
pat 83	141399	38	adénofibrome associé à une mastose
pat 84	161627	38	tumeur phyllode
pat 85	175558	38	aspect une lésion fibroépithéliale avec lésion papillaire
pat 86	184799	38	tumeur fibroépithéliale en faveur d'une tumeur phyllode
pat 87	178131	39	tumeur fibroépithéliale
pat 88	183809	39	tumeur fibroépithéliale
pat 89	189255	39	lésion fibroépithéliale, adénofibrome
pat 90	171245	39	aspect d'une tumeur fibroépithéliale évoquant une tumeur phyllode
pat 91	147588	39	tumeur fibroépithéliale évoquant une tumeur phyllode
pat 92	188078	40	tumeur fibroépithéliale
pat 93	184815	40	tumeur phyllode
pat 94	1411400	41	adénofibrome
pat 95	15221	41	adénofibrome
pat 96	1810085	41	lésion fibroépithéliale
pat 97	161866	41	tumeur fibroépithéliale (adénofibrome/phyllode)

pat 98	146553	42	tumeur fibroépithéliale équivoque un adénofibrome
pat 99	146770	42	tumeur fibroépithéliale équivoque un adénofibrome
pat 100	147030	42	tumeur fibroépithéliale équivoque d'un adénofibrome
pat 101	147030	42	tumeur fibroépithéliale équivoque d'un adénofibrome
pat 102	1811526	42	lésion fibroépithéliale associé à une mastite
pat 103	1780320	43	tumeur fibroépithéliale
pat 104	183340	43	lésion fibroépithéliale
pat 105	198093	43	aspect d'un adénofibrome
pat 106	142629	43	Lésion fibreux adénomateuse
pat 107	153716	43	lésion fibroadénomateuse
pat 108	149857	44	tumeur fibroépithéliale évoquant un adénofibrome
pat 109	146044	44	tumeur fibroépithéliale évoquant un adénofibrome
pat 110	153507	44	adénofibrome
pat 111	169814	44	lésion fibroépithéliale mastopathie fibrokystique
pat 112	163718	44	aspect d'une tumeur fibroépithéliale (adénofibrome/phyllode)
pat 113	172025	44	tumeur fibroépithéliale avec foyer de mastopathie
pat 114	183059	44	lésion fibroépithéliale
pat 115	188758	44	lésion fibroépithéliale
pat 116	152762	45	adénofibrome simple
pat 117	147297	45	tumeur fibroépithéliale évoquant une tumeur phyllode avec un foyer mastosique
pat 118	159690	46	tumeur fibroépithéliale évoquant d'un adénofibrome
pat 119	1610320	46	adénofibrome du sein mastosique
pat 120	166134	46	aspect d'un adénofibrome
pat 121	144764	46	tumeur fibroademateuse
pat 122	184011	47	prolifération fibroépithéliale en faveur d'adénofibrome
pat 123	181056	47	lésion fibroépithéliale
pat 124	1811036	47	adénofibrome
pat 125	1811269	47	lésion fibroépithéliale adénofibrome
pat 126	148436	48	tumeur fibroépithéliale évoquant un adénofibrome
pat 127	1810912	48	tumeur fibroépithéliale
pat 128	164518	48	lésion fibroépithéliale évoquant un adénofibrome
pat 129	153717	48	une lésion fibroadénomateuse
pat 130	189896	48	lésion fibroépithéliale sur sein mastosique

pat 131	141389	49	adénofibrome, hyperplasie myoépithéliale
pat 132	186027	49	lésion fibroépithéliale en faveur d'un adénofibrome
pat 133	1810087	49	lésion fibroépithéliale sur parenchyme mastosique
pat 134	19772	49	tumeur fibroépithéliale
pat 135	198035	49	lésion fibroépithéliale
pat 136	153954	50	adénofibrome
pat 137	175927	50	aspect d'une adénofibrome du sein droit
pat 138	155525	50	tumeur fibroépithéliale (tumeur phyllode)
pat 139	183808	50	lésion fibroépithéliale en faveur d'une tumeur phyllode
pat 140	16100509	52	lésion fibroépithéliale
pat 141	157418	52	lésion fibroépithéliale correspond à une tumeur phyllode
pat 142	1711194	53	adénofibrome mammaire
pat 143	1410057	53	remaniement fibroadénomateux évoquant un adénofibrome
pat 144	176375	53	lésion fibroépithéliale en faveur d'un adénofibrome
pat 145	1811415	53	lésion fibroépithéliale pouvant correspond à une tumeur phyllode
pat 146	149109	54	tumeur phyllode de grad"2
pat 147	188693	54	adénofibrome simple
pat 148	166316	55	lésion fibroépithéliale
pat 149	189656	55	lésion fibroépithéliale avec lésion de mastose
pat 150	164143	55	tumeur fibroépithéliale (adénofibrome/phyllode)
pat 151	1711022	55	lésion fibroépithéliale en faveur d'une adénofibrome avec hyperplasie canalaire simple
pat 152	1810816	55	lésion fibroépithéliale sur sein mastosique
pat 153	199458	56	lésion fibroépithéliale en faveur d'adénofibrome
pat 154	197744	57	lésion fibroépithéliale
pat 155	1811035	58	lésion fibroépithéliale adénofibrome
pat 156	187476	59	lésion fibroépithéliale en faveur d'une tumeur phyllode
pat 157	145789	60	tumeur fibroépithéliale avec hyperplasie canalaire simple
pat 158	147031	60	tumeur fibroépithéliale
pat 159	189897	60	lésion fibroépithéliale avec micro calcification
pat 160	144840	61	lésion fibroépithéliale compatible avec une mastopathie
pat 161	14957	63	lésion fibroadénomateuse

pat 162	165255	64	lésion fibroépithéliale
pat 163	198033	65	lésion fibroépithéliale en faveur d'hamartome
pat 164	15924	67	tumeur fibroépithéliale évoquant un adénofibrome
pat 165	182974	71	lésion fibroépithéliale
pat 166	176555		lésion bénigne fibroépithéliale évoquant un adénofibrome
pat 167	192069		tumeur fibroépithéliale
pat 168	137801		adénofibrome complexe
pat 169	153991	38	papillome intra canalaire
pat 170	184288	42	lésion intra canalaire papillaire
pat 171	193335	42	papillome avec adénose sclérosante
pat 172	163755	59	mastopathie proliférante sans atypie avec un papillome
pat 173	171243	67	aspect d'un papillome intra canalaire
pat 174	155915	69	papillome intra canalaire
pat 175	155915	69	papillome intra canalaire
pat 176	15425	45	papillome avec petite foyer d'hyperplasie canalaire atypique
pat 177	148875	45	lésion papillaire avec des foyers de métaplasie cylindrique atypique et des foyers d'hyperplasie canalaire atypique
pat 178	145321	51	aspect histologique d'un papillome siège d'un petit foyer d'hyperplasie canalaire atypique
pat 179	145323	57	une lésion papillaire siège d'une hyperplasie canalaire atypique
pat 180	1410472	67	lésion papillaire atypique
pat 181	177914	30	lésion papillaire d'allure bénigne sur un foyer mastosique
pat 182	181042	44	lésion papillaire
pat 183	188848	45	lésion papillomateuse
pat 184	176367	46	aspect d'une lésion papillaire
pat 185	125307	47	papillome
pat 186	1610317	47	lésion papillaire
pat 187	189801	49	lésion papillaire
pat 188	154274	51	aspect d'un papillome
pat 189	184880	53	papillome mammaire
pat 190	177887	59	lésion papillaire évoquant d'un papillome avec des foyers de métaplasie cylindrique
pat 191	178141	59	lésion papillaire évoquant d'un papillome avec des foyers de métaplasie cylindrique
pat 192	19378	60	lésion papillaire sur foyer mastosique
pat 193	178698	60	lésion papillaire évoquant un papillome
pat 194	174094	61	lésion papillomateuse

pat 195	176553	61	lésion papillaire d'allure bénigne
pat 196	181409	66	micro papillaire fibro kystique
pat 197			
pat 198	18511	26	aspect d'un foyer mastosique
pat 199	148108	32	parenchyme mammaire mastosique
pat 200	191054	35	mastose
pat 201	153715	35	parenchyme mammaire mastosique
pat 202	198716	44	parenchyme mastosique
pat 203	152761	45	mastose
pat 204	1810817	45	foyer mastosique
pat 205	176744	46	foyer mastosique et fibroadénomateuse
pat 206	17507	49	aspect d'une mastose
pat 207	145526	50	aspect d'un foyer mastosique
pat 208	147518	50	parenchyme mammaire dystrophique
pat 209	188618	50	parenchyme mammaire mastosique
pat 210	184066	51	mastose simple
pat 211	187901	51	parenchyme mammaire mastosique
pat 212	189482	51	parenchyme mammaire mastosique
pat 213	17937	52	mastose simple
pat 214	148595	54	parenchyme mastosique
pat 215	173515	55	parenchyme mammaire mastosique
pat 216	144255	60	foyer mastosique
pat 217	1810298	61	parenchyme mammaire mastosique
pat 218	147298	61	aspect mastosique
pat 219	153955	66	foyer mastosique
pat 220	1810699	78	tissu mammaire mastosique

**Tableau VI** : Lésions inflammatoires

	matricule	Age	Conclusion de compte rendu
pat 1	152567	22	mastite granulomateuse
pat 2	183653	25	mastite granulomateuse sur dystrophie fibro kystique
pat 3	174879	25	mastite chronique granulomateuse
pat 4	166382	27	mastite granulomateuse
pat 5	184695	31	mastite granulomateuse
pat 6	186557	32	mastite chronique granulomateuse
pat 7	164178	34	mastite granulomateuse
pat 8	186360	34	mastite granulomateuse
pat 9	19306	34	mastite chronique granulomateuse
pat 10	1743	35	mastite granulomateuse
pat 11	171552	37	mastite granulomateuse
pat 12	172765	37	aspect d'une mastite granulomateuse sur infecté
pat 13	141071	38	mastite granulomateuse
pat 14	176191	39	mastite granulomateuse
pat 15	183118	39	mastite chronique granulomateuse
pat 16	183504	39	mastite granulomateuse
pat 17	151569	40	mastite granulomateuse
pat 18	18661	40	mastite granulomateuse
pat 19	18551	41	mastite chronique en poussée aigue granulomateuse
pat 20	188312	42	mastite lymphocytaire
pat 21	168221	42	mastite granulomateuse
pat 22	154160	44	mastite chronique granulomateuse
pat 23	14 4763	45	remaniement fibro collagène
pat 24	188269	45	mastite granulomateuse
pat 25	17506	46	mastite granulomateuse
pat 26	184067	46	mastite granulomateuse
pat 27	183249	46	processus inflammatoire sans signature étiologique
pat 28	175226	46	aspect d'une mastite granulomateuse
pat 29	18325	47	mastopathie avec lésion focale de mastite

pat 30	186361	47	mastite granulomateuse
pat 31	142881	48	cytostéato nécrose mammaire
pat 32	188116	48	lésion inflammatoire granulomateuse à corps étrangers
Pat 33	188441	48	allure subnormale
pat 34	188616	49	parenchyme mammaire d'aspect graisseux
pat 35	178364	50	mastite granulomateuse
pat 36	152363	50	séreuse
pat 37	183339	53	mastite chronique granulomateuse
pat 38	188651	53	parenchyme mammaire d'aspect graisseux
pat 39	153226	55	mastite granulomateuse - hyperplasie des cellules myoépithéliales
pat 40	1810300	60	mastite granulomateuse
pat 41	188425	61	mastite granulomateuse
pat 42	1810854	61	foyer séquellaire fibro histiocytaire
pat 43	154870	66	mastite granulomateuse
pat 44	178336		mastite granulomateuse

**Tableau VII** : les carcinomes mammaires *in situ*

pat 1	149461	25	lésion in situ (hyperplasie canalaire atypique versus carcinome canalaire in situ) associé à des foyers de tumeur phyllode
pat 2	142626	28	carcinome lobulaire in situ
pat 3	189698	34	carcinome canalaire in situ de grade intermédiaire
pat 4	181598	35	carcinome canalaire in situ de haut grade sur mastopathie fibro kystique proliférant sans atypie
pat 5	172802	36	un carcinome in situ de grade intermédiaire
pat 6	1619	37	carcinome intra canalaire de haut grade avec un petit foyer de carcinome canalaire infiltrant
pat 7	181410	38	carcinome canalaire in situ de haut grade avec un foyer suspect d'infiltration
pat 8	196823	39	carcinome papillaire intra kystique
pat 9	124432	41	carcinome lobulaire ?
pat 10	141430	42	carcinome canalaire in situ de haut grade
pat 11	1710221	42	carcinome in situ de haut grade
pat 12	18550	42	hyperplasie canalaire atypique versus carcinome canalaire in situ de bas grade
pat 13	169098	43	carcinome canalaire in situ
pat 14	141214	44	carcinome intra canalaire de haut grade sans foyer d'infiltration
pat 15	145796	44	un carcinome mammaire de grade 2 de type lobulaire
pat 16	141214	44	carcinome intra canalaire de haut grade
pat 17	15276	44	carcinome canalaire in situ de grade intermédiaire et de haut grade
pat 18	174093	44	aspect d'un carcinome canalaire in situ de haut grade avec foyer de micro invasion
pat 19	1510307	45	un carcinome lobulaire infiltrant de grade 2 avec foyer de carcinome lobulaire in situ et d'hyperplasie lobulaire atypique
pat 20	1610307	45	aspect d'un carcinome lobulaire in situ et d'une hyperplasie lobulaire atypique
pat 21	182555	45	une mastopathie fibro kystique proliférant avec atypie versus carcinome intra canalaire de bas grade associé à des lésions de papillome intra canalaire
pat 22	183559	45	carcinome canalaire in situ de haut grade avec un foyer suspect d'infiltration

pat 23	165695	46	carcinome intra canalaire in situ de grade intermédiaire
pat 24	165517	46	carcinome canalaire in situ de grade intermédiaire
pat 25	176409	46	carcinome canalaire in situ de grade intermédiaire
pat 26	186026	46	carcinome canalaire in situ de haut grade
pat 27	1811412	46	carcinome canalaire in situ
pat 28	169296	47	carcinome in situ
pat 29	176015	47	mastopathie proliférante avec atypie versus carcinome in situ de bas grade
pat 30	183376	47	hyperplasie canalaire atypique versus carcinome canalaire in situ de bas grade
pat 31	18731	47	carcinome in situ de haut grade. p63 : expression positive de la couche myoépithéliale
pat 32	1911540	47	carcinome in situ de haut grade ou intermédiaire colonisant un papillome
pat 33	142104	48	carcinome canalaire in situ (comédon carcinome de haut grade)
pat 34	125257	49	carcinome canalaire in situ de haut grade avec foyer de métaplasie cylindrique atypique
pat 35	161676	49	carcinome canalaire in situ de grade intermédiaire et un petit foyer d'hyperplasie lobulaire simple
pat 36	188845	49	carcinome mammaire in situ de bas grade associé à des foyers mastosique
pat 37	149033	50	aspect d'un carcinome canalaire in situ de grade variable intermédiaire et de haut grade
pat 38	153268	50	carcinome canalaire in situ de grade intermédiaire à haut grade
pat 39	163716	50	carcinome in situ de haut grade
pat 40	19884	50	carcinome canalaire
pat 41	15499	51	hyperplasie lobulaire atypique versus carcinome lobulaire in situ anciennement appelé LIN2
pat 42	1710423	51	carcinome canalaire in situ correspondant à un carcinome de grade intermédiaire
pat 43	143171	54	carcinome intra canalaire de haut grade
pat 44	164785	54	carcinome canalaire in situ de haut grade sur mastopathie proliférante sans atypie
pat 45	171551	54	carcinome canalaire in situ mammaire
pat 46	183554	55	foyer mastosique, foyer de métaplasie cylindrique simple et atypique, hyperplasie canalaire atypique, foyer de carcinome canalaire in situ de bas grade

pat 47	153010	55	carcinome canalaire in situ de grade intermédiaire à haut grade avec petit foyer suspect d'infiltration
pat 48	155611	55	comédo carcinome avec foyer de micro infiltration et de micro calcification
pat 49	144766	58	carcinome canalaire in situ de haut grade
pat 50	1411466	59	carcinome canalaire in situ de grade intermédiaire
pat 51	172598	60	aspect d'un carcinome in situ de haut grade
pat 52	17473	60	carcinome in situ de haut grade avec foyer suspect d'infiltration
pat 53	174097	62	aspect d'un carcinome in situ de grade intermédiaire associé à des foyers de cellules atypique
pat 54	176192	62	carcinome canalaire in situ de haut grade
pat 55	164786	63	carcinome canalaire in situ de grade intermédiaire
pat 56	175554	64	aspect de carcinome in situ de haut grade
pat 57	179438	65	carcinome in situ associé à des foyers de mastose proliférant avec atypie
pat 58	181408	65	carcinome canalaire in situ de grade intermédiaire. expression nucléaire péricanalaire au p63
pat 59	148672	67	hyperplasie canalaire atypique versus carcinome canalaire in situ de bas grade
pat 60	145529	68	hyperplasie canalaire infiltrant
pat 61	173516	72	hyperplasie lobulaire atypique versus carcinome lobulaire in situ anciennement appelé LIN2
pat 62	193521	72	carcinome canalaire in situ de haut grade
pat 63	1710223	73	carcinome canalaire in situ de grade intermédiaire
pat 64	168189	74	carcinome canalaire in situ
pat 65	146790	83	foyer suspecte de malignité
pat 66	148351		carcinome canalaire in situ de grade intermédiaire

**Tableau VIII** : Répartition des cas des carcinomes mammaires invasifs selon le type histologique.

	Matricules	Age	Conclusion de compte rendu	Grade	RE	RP	Her2	Ki67
<b>les carcinomes mammaires invasifs canalaire NOS</b>								
pat 1	1510080	21	carcinome mammaire infiltrant	3	N	P	P	50
pat 2	187869	23	carcinome mammaire infiltrant	2	P	P	P	60
pat 3	112771	25	carcinome canalaire		P	P	P	
pat 4	196790	26	carcinome mammaire infiltrant de type non spécifique	2	P	P	W	30
pat 5	127858	26	carcinome canalaire infiltrant	2	P	N	N	pos 70
pat 6	1487 99	27	carcinome canalaire infiltrant de grade 2 avec foyer de carcinomes canalaire in situ de grade variable	2	P	P	N	20
pat 7	199367	27	carcinome mammaire infiltrant de type non spécifique	2	P	P	W	60
pat 8	1410590	28	carcinome canalaire infiltrant	3	P	P	W	30
pat 9	18380	29	carcinome canalaire infiltrant de grade 2 avec foyer de carcinome in situ de haut grade	2	P	P	P	35
pat 10	1711472	29	un carcinome mammaire infiltrant sans autre spécificité	2	P	P	W	70
pat 11	1710723	30	carcinome canalaire infiltrant	2	N	N	N	40
pat 12	17809	30	carcinome canalaire infiltrant	2	N	N	P	40
pat 13	177190	31	carcinome canalaire infiltrant	3	N	N	N	>20
pat 14	16526	32	carcinome canalaire infiltrant	2	N	N	P	30
pat 15	132633	32	carcinome canalaire infiltrant	3	N	N	N	65
pat 16	138844	32	carcinome canalaire infiltrant	3	N	N	N	70
pat 17	126164	32	carcinome canalaire de grade2	2	P	P	W	<20
pat 18	172781	32	aspect d'un carcinome infiltrant de type non spécifique variante pléomorphe	3	N	N	N	plus de 70
pat 19	152566	33	carcinome canalaire infiltrant	2	P	P	non contributif	30

pat 20	1710056	33	carcinome mammaire infiltrant de type non spécifique multifocal et multicentrique	2	N	N	P	50
pat 21	1911521	33	carcinome mammaire infiltrant de type non spécifique	2	P	P	N	60
pat 22	198031	33	carcinome mammaire infiltrant nos	3	P	P	N	90
pat 23	173101	34	carcinome canalaire infiltrant sans embole vasculaire avec infiltration des lobules et aspect comédon périphérique	2	P	P	N	40
pat 24	184374	34	carcinome canalaire infiltrant		P	P	P	40
pat 25	183557	34	carcinome canalaire infiltrant	2	P	P	P	60
pat 26	1711570	34	carcinome canalaire infiltrant mammaire	2	N	N	N	>14%
pat 27	145428	34	carcinome mammaire infiltrant	2	N	N	P	
pat 28	179683	35	carcinome infiltrant sans autre spécifié	2	P	P	P	30
pat 29	18311	35	carcinome canalaire infiltrant	2	P	P	N	40
pat 30	186687	35	carcinome canalaire infiltrant	2	P	P	N	50
pat 31	1311025	35	carcinome mammaire infiltrant	3	N	N	P	50
pat 32	169490	35	carcinome mammaire infiltrant de type non spécifique	2	N	N	N	60
pat 33	148399	35	carcinome canalaire infiltrant de grade 3	3	P	P	N	60
pat 34	146043	35	un carcinome canalaire infiltrant de grade 3	3	N	N	N	85
pat 35	12375	35	carcinome canalaire infiltrant	2	P	P	N	
pat 36	12375	35	carcinome canalaire infiltrant de grade intermédiaire	2				
pat 37	183604	36	carcinome canalaire infiltrant		P	P	W	50
pat 38	15494	36	carcinome canalaire infiltrant	3	N	N	P	70
pat 39	155949	37	carcinome canalaire infiltrant	2	N	P	N	20
pat 40	179978	37	carcinome mammaire infiltrant avec composant in situ	1	P	P	N	40
pat 41	155962	37	carcinome canalaire infiltrant	3	P	N	N	60
pat 42	189739	37	carcinome canalaire infiltrant	2	P	P	P	60
pat 43	129592	37	carcinome canalaire infiltrant	2	N	N	N	90
pat 44	17273	37	carcinome infiltrant pas autre spécifié	2	N	N	P	non contributif

pat 45	199190	38	carcinome mammaire infiltrant de type non spécifique	2	P	P	N	15
pat 46	126906	38	carcinome canalaire infiltrant	3	P	P	P	20
pat 47	136599	38	carcinome canalaire infiltrant	2	P	N	P	30
pat 48	1410153	38	carcinome canalaire infiltrant de grade 3 avec un carcinome in situ de haut grade	3	P	P	P	30
pat 49	177011	38	carcinome canalaire infiltrant	3	P	P	P	>80
pat 50	127767	38	carcinome canalaire infiltrant	3	N	N	N	
pat 51	1611000	39	carcinome canalaire infiltrant	2	N	N	N	30
pat 52	147519	39	carcinome mammaire infiltrant de grade 3 avec fluctuation médullaire	3	N	N	P	50
pat 53	172952	39	carcinome canalaire infiltrant	2	P	P	N	60
pat 54	15813	39	carcinome canalaire infiltrant		P	P	W	60
pat 55	123929	40	carcinome canalaire infiltrant	2	P		N	20
pat 56	198397	40	carcinome mammaire infiltrant de type non spécifique	3	P		N	40
pat 57	198397	40	carcinome mammaire infiltrant de type non spécifique	3	P		N	40
pat 58	183495	40	carcinome canalaire infiltrant	2	P		P	40
pat 59	1410947	40	carcinome canalaire infiltrant	2	P		N	60
pat 60	175228	40	aspect d'un carcinome canalaire infiltrant	2	P		P	60
pat 61	188266	40	carcinome mammaire infiltrant de type NOS	2	P		W	60
pat 62	176954	40	carcinome mammaire infiltrant	2	N	N	P	70
pat 63	149107	40	carcinome canalaire infiltrant de grade 2	2	N	N	W	80
pat 64	148691	41	carcinome canalaire infiltrant de grade 1	1	N	N	P	20
pat 65	123696	41	carcinome canalaire infiltrant	2	P		W	20
pat 66	171244	41	aspect d'un carcinome mammaire sans autre spécificité infiltrant	2	P		N	30
pat 67	141223	41	carcinome mammaire infiltrant	2	P	N	W	30
pat 68	1610319	41	carcinome infiltrant sans autre spécificité	1	P		W	30
pat 69	19899	41	carcinome mammaire infiltrant nos	2	P		W	35
pat 70	129576	41	carcinome canalaire infiltrant	2	P		W	60

pat 71	148773	42	carcinome canalaire infiltrant de grade 2 à stroma fibreux	2	P		N	20
pat 72	188265	42	carcinome canalaire infiltrant	2	P		P	35
pat 73	169568	42	carcinome canalaire infiltrant associé à une composante intra canalaire de grade intermédiaire	2	P		N	50
pat 74	134028	42	carcinome canalaire infiltrant	2	P		N	70
pat 75	188268	42	carcinome canalaire infiltrant	2	P		W	80
pat 76	157928	42	carcinome canalaire infiltrant	1	P		N	< 20%
pat 77	168910	42	foyer de carcinome canalaire infiltrant de grade 2 avec composant de carcinome in situ	2	P		N	<20%
pat 78	125005	42	carcinome canalaire infiltrant de grade 2	2	P		N	14
pat 79	123442	42	carcinome canalaire infiltrant	2	N	P	N	pos
pat 80	125005	42	carcinome canalaire infiltrant		P		N	positif
pat 81	178909	43	aspect d'un carcinome mammaire infiltrant de type non spécifique	2	N			40
pat 82	1410740	43	carcinome canalaire infiltrant	2	P		W	40
pat 83	148877	43	carcinome canalaire infiltrant grade2 associé à un foyer de carcinome mucineux avec un foyer de carcinome canalaire in situ de haut grade	2	P	N	N	50
pat 84	145594	43	carcinome canalaire infiltrant	2	P		W	50
pat 85	141073	43	carcinome mammaire infiltrant de grade 3	3	N			60
pat 86	165624	43	carcinome infiltrant	2	P		N	80
pat 87	123861	43	carcinome canalaire infiltrant	3	P		W	pos
pat 88	146331	43	carcinome canalaire infiltrant de grade 2 à stroma fibreux	2				
pat 89	173106	44	carcinome canalaire infiltrant		P		N	20
pat 90	139472	44	carcinome canalaire infiltrant	2	P		N	35
pat 91	188546	44	carcinome canalaire infiltrant	2	P		W	40
pat 92	136867	44	carcinome canalaire infiltrant de grade 2 avec composante colloïde muqueuse 10%	2	N	N	P	50
pat 93	141148	44	carcinome mammaire infiltrant	3	N			70

pat 94	141842	44	carcinome mammaire infiltrant de grade 2	2	P		N	70
pat 95	14958	44	carcinome mammaire infiltrant	3	P		N	70
pat 96	149812	44	carcinome canalaire infiltrant de grade 3	3	N	N	P	80
pat 97	12605	44	carcinome canalaire infiltrant	2	N			Négatif
pat 98	129646	44	carcinome canalaire infiltrant	3	N			
pat 99	113119	44	carcinome canalaire infiltrant		P		N	
pat 100	156387	45	carcinome canalaire infiltrant	2	P	N	W	0,4
pat 101	131734	45	carcinome canalaire infiltrant	1	P		N	20
pat 102	181385	45	carcinome mammaire infiltrant	2	P		N	20
pat 103	123229	45	carcinome canalaire infiltrant	3	P		N	20
pat 104	146707	45	carcinome canalaire infiltrant	2	P		N	25
pat 105	163090	45	carcinome mammaire infiltrant sans autre spécificité	2	P		N	30
pat 106	167944	45	carcinome canalaire infiltrant	2	P		N	40
pat 107	1710754	45	carcinome mammaire infiltrant de type non spécifique	2	P		N	40
pat 108	183338	45	carcinome canalaire infiltrant	2	P		N	50
pat 109	192520	45	carcinome mammaire de type non spécifique	3	P		W	60
pat 110	154750	45	carcinome canalaire infiltrant	2	P		N	70
pat 111	115097	45	carcinome canalaire infiltrant		P	N	N	
pat 112	147724	46	carcinome canalaire infiltrant de grade 1	1	N	P	N	20
pat 113	144597	46	carcinome canalaire infiltrant de grade 2	2	P		N	20
pat 114	155352	46	carcinome canalaire infiltrant	2	P		N	20
pat 115	181265	46	carcinome infiltrant	2	N	P	N	30
pat 116	169769	46	carcinome mammaire	2	P		N	40
pat 117	148430	46	carcinome tubulo canalaire de grade 2 avec composante de carcinome canalaire in situ de haut grade	2	P		N	40
pat 118	17939	46	carcinome mammaire infiltrant sans autre spécificité	2	P		N	<20
pat 119	124152	46	carcinome canalaire infiltrant sur placard mastosique	2	N			Négatif

pat 120	1410489	46	carcinome canalaire infiltrant	3	P		N	Négatif
pat 121	11748	46	carcinome canalaire infiltrant	2	P		N	
pat 122	176014	47	aspect d'un carcinome mammaire infiltrant de type non spécifique	2	P		N	20
pat 123	1610510	47	carcinome mammaire infiltrant de type non spécifique	2	P		N	30
pat 124	136129	47	carcinome canalaire infiltrant	2	P	N	N	40
pat 125	144253	47	carcinome infiltrant	3	N	N	P	40
pat 126	169297	47	carcinome mammaire infiltrant de type non spécifique	2	P		P	50
pat 127	148575	47	carcinome canalaire infiltrant de grade 2	2	P	N	N	80
pat 128	175664	47	aspect d'un carcinome mammaire infiltrant droit	2	P		non contributif	80
pat 129	176877	47	carcinome canalaire infiltrant	2	P		P	80
pat 130	128630	47	carcinome canalaire infiltrant de grade 3 avec carcinome intra canalaire de haut grade avec métastase ganglionnaire	3	N			90
pat 131	198091	47	carcinome mammaire infiltrant sans autre spécificité	3	P	N	P	90
pat 132	165497	48	carcinome mammaire infiltrant	1	P		N	10
pat 133	179505	48	carcinome mammaire infiltrant de type non spécifique	2	P		N	16
pat 134	136844	48	carcinome canalaire infiltrant	2	P	N	N	20
pat 135	127414	48	carcinome canalaire infiltrant	1	P		N	20
pat 136	123536	48	NOS	1	P		N	20
pat 137	141225	48	carcinome mammaire infiltrant de grade 2	2	P		N	30
pat 138	176410	48	aspect d'un carcinome mammaire infiltrant de type non spécifique	2	P		non contributif	30
pat 139	197403	48	carcinome mammaire infiltrant de type non spécifique	2	P		W	30
pat 140	199673	48	carcinome canalaire infiltrant de type nos	2	P		N	35
pat 141	194129	48	aspect d'un carcinome mammaire infiltrant	2	P		P	40
pat 142	194129	48	carcinome mammaire infiltrant nos	1	P		P	45
pat 143	123381	48	carcinome canalaire infiltrant	2	N	N	P	50

pat 144	134754	48	carcinome canalaire infiltrant	2	P		N	60
pat 145	152317	48	carcinome canalaire infiltrant	2	P	N	N	difficile à interpréter
pat 146	121810	48	carcinome canalaire infiltrant de grade 2 associé à un carcinome canalaire de haut grade avec probablement de carcinome lobulaire	2	P	N	N	
pat 147	1911314	48	carcinome mammaire infiltrant sans autre spécificité					
pat 148	186134	49	carcinome canalaire infiltrant	2	P		P	25
pat 149	197231	49	carcinome mammaire infiltrant de type non spécifique	3	P		N	30
pat 150	19687	49	carcinome mammaire infiltrant sans autre spécificité	2	P		W	30
pat 151	148594	49	carcinome canalaire infiltrant de grade 2	2	P		W	40
pat 152	147029	49	carcinome canalaire infiltrant de grade 2	2	P		N	70
pat 153	192070	49	carcinome mammaire infiltrant de type non spécifique	2	P		W	<10
pat 154	1510484	49	carcinome canalaire infiltrant	1	P		N	<20
pat 155	172023	49	carcinome infiltrant de type non spécifique	1	P		N	non contributif
pat 156	134685	49	carcinome canalaire infiltrant	2	P	N	N	positif
pat 157	173493	50	aspect d'un carcinome mammaire infiltrant sans autre spécificité	2	P		N	20
pat 158	142105	50	carcinome canalaire infiltrant de grade 2	2	P		P	20
pat 159	174620	50	aspect d'un carcinome mammaire infiltrant de type non spécifique	2	P		N	25
pat 160	145528	50	carcinome canalaire infiltrant	2	P		N	30
pat 161	1410972	50	carcinome canalaire infiltrant	2	P		W	30
pat 162	162831	50	carcinome infiltrant sans autre spécificité	2	P		N	32
pat 163	172049	50	carcinome mammaire infiltrant sans autre spécificité	2	P		W	40
pat 164	197710	50	carcinome mammaire infiltrant de grade 2 avec une composante in situ de haut grade	2	P		N	50

pat 165	164745	50	carcinome mammaire infiltrant sans autre spécificité	2	P	N	P	50
pat 166	187188	50	carcinome mammaire infiltrant	3	P		W	70
pat 167	176411	50	carcinome mammaire infiltrant bien différencié	1	P		N	<10
pat 168	149166	51	carcinome canalaire infiltrant	2	N			20
pat 169	149166	51	carcinome canalaire infiltrant de grade 2	2	N			20
pat 170	144765	51	carcinome canalaire infiltrant grade 2 associé à une composante de carcinome canalaire in situ de grade intermédiaire et de haut grade	2	P		N	20
pat 171	17802	51	carcinome canalaire infiltrant avec embolies carcinomateuse intravasculaire	2	P		P	35
pat 172	1510027	51	carcinome canalaire infiltrant		P		N	40
pat 173	172022	51	carcinome infiltrant de type non spécifique	3	N	N	non contributif	50
pat 174	19673	51	carcinome mammaire infiltrant de type non spécifique	3	N	P	P	55
pat 175	187338	51	carcinome canalaire infiltrant	2	P		P	60
pat 176	187871	51	carcinome canalaire infiltrant	3	P		P	60
pat 177	1410744	51	carcinome mammaire infiltrant	3	N			67
pat 178	1711046	51	un carcinome mammaire infiltrant sans autre spécificité	3	P	N	N	70
pat 179	168574	51	carcinome canalaire infiltrant	2	P		N	70
pat 180	159691	51	carcinome canalaire infiltrant	3	P		P	70
pat 181	198305	51	carcinome mammaire infiltrant nos	3	N			80
pat 182	137858	51	carcinome canalaire infiltrant	1	P		N	
pat 183	128811	52	carcinome canalaire infiltrant	2	P		P	14
pat 184	147438	52	carcinome canalaire infiltrant de grade 2 associé à un composante de carcinome canalaire in situ de grade intermédiaire et de haut grade	2	P		N	20
pat 185	1610056	52	carcinome mammaire infiltrant sans autre spécificité	2	P	N	N	30

pat 186	183049	52	carcinome infiltrant du sein droit	2	P	N	N	30
pat 187	186254	52	carcinome mammaire infiltrant	2	P		P	30
pat 188	166170	52	carcinome mammaire infiltrant sans autre spécificité	2	P		N	40
pat 189	132882	52	carcinome canalaire infiltrant	3	N			50
pat 190	144585	52	carcinome canalaire infiltrant	3	N			50
pat 191	14575	52	carcinome mammaire infiltrant	3	N			50
pat 192	1610157	52	carcinome mammaire infiltrant de type non spécifique	2	P		N	65
pat 193	123379	52	carcinome canalaire infiltrant	1	P	N	P	non contributif
pat 194	114634	52	carcinome canalaire		N			
pat 195	1912794	53	carcinome mammaire infiltrant non spécifique	2	P		W	10
pat 196	1912794	53	carcinome mammaire infiltrant de type non spécifique	2	P		W	10
pat 197	198770	53	carcinome mammaire infiltrant de type non spécifique	2	P	N	N	20
pat 198	175536	53	carcinome mammaire infiltrant de type non spécifique avec de large foyer de carcinome canalaire in situ de haut grade	2	P		P	40
pat 199	189244	53	carcinome canalaire infiltrant	3	N	P	P	50
pat 200	152077	53	carcinome canalaire infiltrant de grade 2 avec une composante du carcinome canalaire in situ de grade intermédiaire	2	P		W	50
pat 201	169388	53	carcinome mammaire infiltrant		N			60
pat 202	1811413	53	carcinome canalaire infiltrant	3	N	P	N	75
pat 203	196184	53	carcinome mammaire infiltrant de type non spécifique	2	P		P	90
pat 204	115363	53	carcinome canalaire infiltrant	3	N	N	P	
pat 205	152558	54	carcinome canalaire infiltrant	2	P		W	20
pat 206	189774	54	carcinome canalaire infiltrant	2	P		N	30
pat 207	1911488	54	carcinome mammaire infiltrant de type non spécifique	2	P		W	40

pat 208	143390	54	carcinome canalaire peu différencié	3	P	N	N	60
pat 209	174839	54	aspect d'un carcinome mammaire infiltrant de type non spécifique	2	P		P	60
pat 210	186453	54	carcinome canalaire infiltrant	3	P		P	70
pat 211	197970	55	carcinome mammaire infiltrant de type non spécifique	2	P	N	P	60
pat 212	148777	55	carcinome canalaire infiltrant					
pat 213	1910590	56	carcinome mammaire infiltrant sans autre spécificité	2	P		W	10
pat 214	147726	56	carcinome canalaire infiltrant de grade 2	2	P	N	W	20
pat 215	136718	56	carcinome canalaire infiltrant		P		N	40
pat 216	174091	56	aspect d'un carcinome infiltrant de type non spécifique		P		N	60
pat 217	156807	56	aspect de carcinome infiltrant	3	P		P	60
pat 218	1810266	56	carcinome canalaire infiltrant	3	N	P	P	70
pat 219	196492	56	carcinome mammaire infiltrant de type non spécifique	2	P		W	70
pat 220	115224	56	adénocarcinome canalaire infiltrant de grade intermédiaire	2	P		P	
pat 221	192318	57	carcinome mammaire infiltrant	2	P		W	20
pat 222	188267	57	carcinome mammaire infiltrant	2	P		N	30
pat 223	188694	57	carcinome canalaire infiltrant	1	P		W	60
pat 224	198742	57	carcinome mammaire infiltrant de type non spécifique	2	N			50 à 60
pat 225	198399	58	carcinome mammaire infiltrant de type non spécifique	2	P	N	N	20
pat 226	172024	58	carcinome canalaire infiltrant	2	P		P	40
pat 227	188074	58	carcinome canalaire infiltrant	3	P		N	50
pat 228	193294	58	carcinome mammaire infiltrant sans autre spécificité	2	N	P	W	50
pat 229	155775	58	carcinome canalaire infiltrant	3	P		N	70
pat 230	144254	58	carcinome canalaire infiltrant très bien différencié	1	P		N	
pat 231	157901	59	carcinome canalaire infiltrant	2	P		N	20

pat 232	16857	59	carcinome mammaire infiltrant de type non spécifique	2	P	N	W	30
pat 233	168579	59	aspect d'un carcinome mammaire infiltrant de type non spécifique	2	P	N	W	30
pat 234	147589	59	carcinome canalaire infiltrant de grade 2 et d'une composante de carcinome canalaire in situ de haut grade	2	P		N	60
pat 235	112734	59	carcinome canalaire infiltrant		P		N	
pat 236	143172	60	carcinome canalaire	2	P		N	20
pat 237	148434	60	carcinome canalaire infiltrant de grade 2 avec foyer de carcinome canalaire in situ	2	P		N	20
pat 238	182871	60	carcinome canalaire infiltrant	2	P		W	30
pat 239	189802	61	carcinome canalaire infiltrant	2	P	P	N	20
pat 240	1811643	61	carcinome canalaire infiltrant	2	P	P	P	20
pat 241	19703	61	carcinome mammaire infiltrant de type non spécifique	2	P	P	P	20
pat 242	189803	61	carcinome canalaire infiltrant	2	P	P	N	25
pat 243	1411195	61	carcinome canalaire infiltrant	2	P	P	N	30
pat 244	159645	61	carcinome canalaire infiltrant	2	P	P	W	50
pat 245	174096	62	aspect d'un carcinome mammaire infiltrant sans autre spécificité	2	P	P	N	10
pat 246	144012	62	carcinome infiltrant	2	P	P	N	20
pat 247	141149	62	carcinome canalaire infiltrant	1	P	P	N	30
pat 248	196855	62	carcinome mammaire infiltrant de type non spécifique	2	P	N	W	35
pat 249	174769	62	aspect d'un carcinome mammaire infiltrant de type non spécifique	2	P	P	N	70
pat 250	171553	62	carcinome mammaire infiltrant de type non spécifique	2	P	N	P	70
pat 251	14411	62	carcinome infiltrant	2	N	P	P	non contributif
pat 252	192741	63	carcinome mammaire non spécifique		P	P	N	10
pat 253	192741	63	carcinome mammaire NOS infiltrant		P	P	N	10
pat 254	17773	63	carcinome infiltrant sans autre spécificité	2	N	P	W	85

pat 255	154858	63	carcinome mammaire canalaire infiltrant	2	P	P	N	<20%
pat 256	154858	63	carcinome canalaire infiltrant	2	P	P	N	<20%
pat 257	124577	63	carcinome canalaire infiltrant	2	P	P	N	Négatif
pat 258	162067	64	carcinome mammaire infiltrant sans autre spécificité	3	N	N	N	30
pat 259	1742	64	carcinomes mammaire infiltrant sans autre spécificité	2	P	N	N	30
pat 260	179684	64	carcinome mammaire infiltrant sans composante in situ avec présence d'emboles vasculaire	2	P	P	P	40
pat 261	141226	65	carcinome canalaire infiltrant de grade 2	2	P	P	N	20
pat 262	145322	65	carcinome canalaire infiltrant	2	N	N	P	40
pat 263	182846	65	carcinome infiltrant	2	P	P	W	50
pat 264	196491	65	carcinome mammaire infiltrant de type non spécifique	2	P	N	P	70
pat 265	1410053	66	carcinome canalaire infiltrant	1	P	P	N	20
pat 266	128980	66	carcinome canalaire infiltrant	2	P	P	N	90
pat 267	123691	67	carcinome canalaire infiltrant	2	N	N	P	20
pat 268	123691	67	carcinome canalaire infiltrant	2	N	N	P	20
pat 269	19267	68	carcinome mammaire infiltrant de type non spécifique	2	P	P	P	20
pat 270	113159	68	carcinome canalaire infiltrant	3	P	P	N	
pat 271	182506	68	carcinome canalaire infiltrant		P	P	P	
pat 272	136385	70	carcinome canalaire infiltrant de grade 2 à stroma fibreux	2	P	N	N	20
pat 273	165518	70	carcinome mammaire infiltrant	2	P	P	N	20
pat 274	169838	70	carcinome mammaire infiltrant sans autre spécificité	2	P	P	N	30
pat 275	186506	70	carcinome canalaire infiltrant	2	P	P	W	60
pat 276	189258	70	carcinome canalaire infiltrant	2	P	P	W	60
pat 277	136708	70	carcinome canalaire infiltrant	2	P	P	N	positive
pat 278	187136	70	carcinome canalaire infiltrant	2				
pat 279	186123	71	carcinome canalaire infiltrant	2	P	N	N	60

pat 280	1810501	72	carcinome canalaire infiltrant	2	P	N	W	17
pat 281	145788	72	carcinome canalaire infiltrant de grade 1	1	P	P	N	20
pat 282	172838	72	aspect d'un carcinome mammaire infiltrant sans autre spécificité	2	P	P	non contributif	20
pat 283	199389	72	carcinome mammaire infiltrant sans autre spécificité	2	P	N	P	40
pat 284	199153	72	carcinome mammaire infiltrant de type non spécifique	2	N	N	P	70
pat 285	176412	72	aspect d'un carcinome mammaire infiltrant	3	N	P	N	80
pat 286	149176	72	carcinome canalaire infiltrant	2	N	N	W	non contributif
pat 287	135319	73	carcinome canalaire infiltrant de grade 2	2	P	P	W	15
pat 288	152591	74	carcinome canalaire infiltrant de grade 1	1	P	P	N	25
pat 289	181728	74	carcinome canalaire infiltrant		P	P	N	35
pat 290	113248	74	carcinome canalaire infiltrant	2	N	N	N	
pat 291	159600	75	carcinome canalaire infiltrant avec des composants in situ de haut grade	3	N	P	P	30
pat 292	159073	75	carcinome infiltrant sans autre précision avec composant de carcinome in situ de type canalaire	2	P	N	P	30
pat 293	113756	75	carcinome canalaire infiltrant		P	P	N	
pat 294	14576	78	carcinome mammaire infiltrant	2	P	P	N	30
pat 295	198036	78	carcinome mammaire infiltrant sans autre spécificité	1	P	P	N	38
pat 296	198556	80	carcinome mammaire infiltrant de type non spécifique	2	P	P	W	15
pat 297	17477	82	carcinome infiltrant sans autre spécificité	3	P	N	N	
pat 298	169631	85	carcinome mammaire infiltrant	2	P	P	N	inférieur à 20
pat 299	168395	88	carcinome mammaire non spécifique infiltrant	1	P	P	N	Inferieur à 20
pat 300	157854	101	carcinome canalaire infiltrant	3	P	P	N	40
pat 301	19857		carcinome canalaire infiltrant		P	P	N	20

pat 302	169095		carcinome mammaire infiltrant de type non spécifique	2	P	P	N	25
pat 303	19855		carcinome mammaire infiltrant de type non spécifique	2	P	P	P	25
pat 304	177108		carcinome canalaire infiltrant	3	N	P	N	30
pat 305	149515		carcinome canalaire infiltrant		P	P	N	40
pat 306	182760		carcinome infiltrant de type non spécifique	2	P	P	N	60
pat 307	172702		carcinome mammaire infiltrant non spécifique	3	P	P	W	60
pat 308	19856		carcinome mammaire infiltrant de type non spécifique	3	N	P	P	65
pat 309	198697		carcinome mammaire infiltrant de type non spécifique	3	N	N	N	70
pat 310	135108		carcinome canalaire infiltrant de grade 2 avec composante intra canalaire	2	P	N	N	70
pat 311	129592		carcinome canalaire infiltrant	2	N	N	N	90
pat 312	1610533		carcinome mammaire infiltrant sans autre spécificité	2	P	P	N	inf20
pat 313	127542		carcinome canalaire infiltrant	2	P	P	N	pos 50
pat 314	122699		carcinome canalaire infiltrant		N	N	N	
pat 315	112800		carcinome canalaire	2	P	P	N	
pat 316	113778		carcinome canalaire infiltrant	2	P	P	N	
pat 317	123223		carcinome canalaire		P	P	N	

<b>Les carcinomes mammaires invasifs canalaire à différenciation médullaire</b>								
pat 318	163039	40	carcinome médullaire	3	N	N	N	60
pat 319	138545	46	infiltration médullaire massive par carcinome canalaire	3	N	N	N	60
pat 320	149213	51	carcinome peu différencié grade 2 à fluctuation médullaire	2	N	N	N	50
pat 321	163717	56	carcinome mammaire infiltrant à fluctuation médullaire	2	P	P	N	25

pat 322	166041	56	carcinome infiltrant médullaire	3	N	N	N	80
pat 323	145982	58	carcinome canalaire infiltrant de grade 3 à différenciation médullaire	3	N	N	N	80

<b>Les carcinomes mammaires invasifs canalaire à différenciation apocrine</b>								
pat 324	165857	35	carcinome apocrine	3	N	N	P	70
pat 325	145728	35	carcinome mammaire à différenciation apocrine	3	N	N	N	70
pat 326	165499	40	carcinome apocrine	2	P	N	P	40
pat 327	14 409	47	carcinome apocrine infiltrant de grade 3	3	N	N	P	70
pat 328	166383	51	carcinome mammaire infiltrant avec différenciation apocrine	3	P	N	P	40
pat 329	1510545	54	carcinome canalaire infiltrant de grade 3 avec différenciation apocrine	3	N	N	P	50
pat 330	146045	57	carcinome canalaire infiltrant de grade 3 à stroma inflammatoire avec différenciation apocrine	3	N	N	P	60
pat 331	178031	58	carcinome mammaire infiltrant de type apocrine	2	P	P	N	70
pat 332	17769	60	carcinome mammaire apocrine infiltrant	3	P	N	N	50
pat 333	1710738	61	carcinome mammaire infiltrant de type apocrine	2	P	P	W	60
pat 334	176253	94	carcinome mammaire infiltrant de type apocrine	2	P	P	N	30

<b>les carcinomes mammaires invasifs canalaire mucineux</b>								
pat 335	189533	45	carcinome mucineux	2	P	P	N	35
pat 336	199124	53	carcinome mammaire infiltrant de type mucineux avec composante in situ prédominante	2	P	N	N	40
pat 337	136218	67	carcinome mucineux	1	P	N	N	POS
pat 338	163280	76	carcinome mucineux	1	P	P	N	30
pat 339	18221	54	carcinome mucineux infiltrant	1	P	P	N	40

<b>les carcinomes mammaires invasifs canalaire métaplasique</b>								
pat 340	131092	30	carcinome métaplasique	3	N	N	N	95
pat 341	1210661	35	carcinome métaplasique de type épidermoïde avec métastase ganglionnaire	3				
pat 342	192071	36	carcinome métaplasique avec différenciation mésenchymateuse	3	N	P	N	80
pat 343	1210146	56	carcinome métaplasique diphasique	3	N	N	W	95
pat 344	132387		carcinome métaplasique	3	N	N	N	

<b>les carcinomes mammaires invasifs canalaire tubulaire</b>								
Pat 345	174437	44	carcinome mammaire infiltrant évoquant un carcinome de type tubulaire	1	P	P	N	60

#### **Les carcinomes mammaires invasifs canalaire micro infiltrant**

Pat 346	172599	46	aspect d'un carcinome micro infiltrant
Pat 347	172594	46	aspect d'un carcinome micro infiltrant
Pat 348	178574	51	carcinome micro infiltrant

<b>les carcinomes mammaires invasifs mixtes</b>								
Pat 349	148666	35	carcinome mammaire infiltrant mixte de type micropapillaire 80% associé à un carcinome apocrine 20%	3	N	N	N	50
Pat 350	13080	37	carcinome mixte canalaire et mucineux	2	P	P	N	60
Pat 351	1411093	40	carcinome infiltrant mixte lobulaire composante prédominante et canalaire	2	P	P	N	40
Pat 352	182641	40	carcinome infiltrant mixte à prédominance lobulaire	2	P	P	N	20
Pat 353	1710800	48	adénocarcinome mammaire canalaire et lobulaire (mixte) E-cadherin négative en plusieurs foyer et positive d'un foyer	3	P	P	N	<20
Pat 354	153414	51	carcinome lobulaire et canalaire infiltrant de grade 2 avec composant in situ	2	P	P	N	40

Pat 355	182556	57	carcinome infiltrant mixte canalaire et lobulaire	2	P	P	N	30
Pat 356	184878	68	aspect d'un carcinome infiltrant mixte canalaire et colloïde	2	P	P	N	20
Pat 357	149729	81	carcinome mixte canalaire et lobulaire infiltrant de grade 2	2	P	P	W	20

**Les carcinomes mammaires invasifs canalaire micro papillaire**

Pat 358	1410857	55	carcinome micro papillaire	3	P	N	W	50
Pat 359	134919		carcinome micro papillaire infiltrant associé très probablement à un carcinome lobulaire infiltrant de grade 3	3	N	N	N	non contributif
Pat 360	145749	57	carcinome micro infiltrant papillaire de grade 2 associé à une composante de carcinome canalaire in situ de haut grade et un carcinome lobulaire in situ	2	P	P	N	20

**Les carcinomes mammaires invasifs canalaire papillaire**

Pat 361	198807	78	carcinome papillaire encapsulé					
Pat 362	1410586	40	carcinome papillaire infiltrant		N	N	P	50
Pat 363	196691	71	carcinome papillaire infiltrant		N	N	P	pos

**Les carcinomes mammaires invasifs oncocytaire**

Pat 364	136989	38	carcinome oncocytaire mammaire	3	N	N	P	40
---------	--------	----	--------------------------------	---	---	---	---	----

**Les carcinomes mammaires invasifs neuroendocriniens**

Pat 365	175535	46	carcinome mammaire infiltrant avec différenciation neuroendocrine	2	N	N	W	80
---------	--------	----	---	---	---	---	---	----

**les carcinomes mammaires invasifs lobulaires**

Pat 366	1210588	35	carcinome lobulaire ?	3	P	P	N	80
Pat 367	187768	38	carcinome lobulaire infiltrant	2	P	P	N	18
Pat 368	155802	40	carcinome lobulaire infiltrant	2	P	P	N	10

Pat 369	158271	41	carcinome lobulaire in filtrant	2	P	P	N	<20
Pat 370	169046	41	carcinome mammaire lobulaire infiltrant	3	P	P	N	40
Pat 371	145779	42	carcinome lobulaire infiltrant	1	P	P	N	30
Pat 372	147535	42	carcinome lobulaire infiltrant de grade 2	2	P	P	N	20
Pat 373	1411072	43	carcinome lobulaire infiltrant	2	N	N	W	3
Pat 374	137793	44	carcinome lobulaire infiltrant à stroma fibreux	2	P	P	W	
Pat 375	1510111	45	carcinome lobulaire infiltrant	2	P	P	N	60
Pat 376	187642	46	carcinome mammaire lobulaire infiltrant	2	P	P	N	30
Pat 377	175844	47	carcinome mammaire infiltrant de type lobulaire	2	P	P	N	20
Pat 378	1411072	47	carcinome lobulaire infiltrant	2	N	N	W	30
Pat 379	163504	47	carcinome lobulaire infiltrant	2	P	P	W	15
Pat 380	147349	48	carcinome lobulaire infiltrant	2	P	P	W	30
Pat 381	169507	48	carcinome mammaire lobulaire infiltrant	2	P	P	N	30
Pat 382	173000	53	carcinome lobulaire infiltrant	2	P	P	W	<20
Pat 383	152075	53	carcinome lobulaire infiltrant	2	P	P	N	20
Pat 384	1912759	53	carcinome mammaire infiltrant lobulaire	2	P	P	N	
Pat 385	145729	54	carcinome lobulaire infiltrant de grade 2	2	P	P	N	20
Pat 386	1610736	54	carcinome lobulaire infiltrant	2	P	P	N	< 20
Pat 387	175559	58	aspect d'un carcinome mammaire lobulaire infiltrant	3	P	P	N	30
Pat 388	1410680	60	carcinome lobulaire infiltrant	2	P	P	N	70
Pat 389	1310 559	61	carcinome lobulaire infiltrant	2	P	P	N	70

**Tableau IX** : Corrélation entre l'âge et le grade SBR.

	Grade 1		Grade 2		Grade 3		<i>p</i>
	Effectif	Fréquence %	Effectif	Fréquence %	Effectif	Fréquence %	
>40 ans	1	4	34	14	24	31	0,001
40≤ans≤60	19	70	147	63	47	60	
<60 ans	7	26	54	23	7	9	
Totale	27	100	235	100	78	100	

**Tableau X** : Corrélation entre l'âge et les récepteurs hormonaux.

	ER+/PR+		ER+/PR-		ER-/PR+		ER-/PR-		<i>P</i>
	Effectif	Fréquence %							
>40 ans	32	14	3	7	3	20	24	35	0,001
40≤ans≤60	150	65	27	66	8	53	38	55	
<60 ans	50	21	11	27	4	27	7	10	
Totale	232	100	41	100	15	100	69	100	

**Tableau XI** : Corrélation entre le statu de récepteur ostrogénique et le grade SBR.

	Grade 1		Grade 2		Grade 3		<i>P</i>
	Effectif	Fréquence %	Effectif	Fréquence %	Effectif	Fréquence %	
RE positive	25	93	204	85	34	41	0,000
RE négative	2	7	37	15	48	59	
Totale	27	100	241	100	82	100	

**Tableau XII** : Corrélation entre le statu de récepteur de la progestérone et le grade SBR.

	Grade 1		Grade 2		Grade 3		<i>P</i>
	Effectif	Fréquence %	Effectif	Fréquence %	Effectif	Fréquence %	
RP positive	25	93	178	74	38	46	0,000
RP négative	2	7	63	26	45	54	
Totale	27	100	241	100	83	100	

**Tableau XIII** : Evaluation des corrélations de l'indice de prolifération Ki67 avec les paramètres de pronostic étudiés.

Caractéristiques tumorales		Ki-67 négatif		Ki-67 positif		P value
		effectif	Fréquence %	effectif	Fréquence %	
âge	<40 ans	3	10	54	18	0,406
	40≥ ans< 60	20	64	187	63	
	≥60	8	26	57	19	
	<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100</b>	<b>298</b>	<b>100</b>	
grade	I	5	17	18	6	<b>0,030</b>
	II	22	73	205	69	
	III	3	10	74	25	
	<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>100</b>	<b>297</b>	<b>100</b>	
RE	Négatif	4	12,5	75	24	0,135
	Positif	28	87,5	235	76	
	<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>100</b>	<b>310</b>	<b>100</b>	
RP	Négatif	4	12,5	96	31	<b>0,029</b>
	Positif	28	87,5	214	69	
	<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>100</b>	<b>310</b>	<b>100</b>	
Her2	Négatif	25	78	177	58	<b>0,023</b>
	<b>douteux</b>	6	19	56	18	
	Positif	1	3	72	24	
	<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>100</b>	<b>305</b>	<b>100</b>	

*Communications  
scientifiques*



**VIGNAN'S**

Foundation for Science, Technology & Research

(Deemed to be University)

-Estd. u/s 3 of UGC Act 1956

<https://vignan.ac.in>

International E-conference  
on  
Recent Trends in  
Drug Discovery, Diagnostics and Therapeutics

A special emphasis on COVID-19

July 2nd – July 4th, 2020

*Certificate of Presentation*



This is to certify that **Elbasyouni Amel** from **Blida 1 University** has given an **ORAL PRESENTATION** titled “**Epitope-based vaccine designing against SARS-CoV-2 infection using reverse vaccinology approach: an *in-silico* study**” in the International E-conference on “**Recent Trends in Drug Discovery, Diagnostics and Therapeutics: A special emphasis on COVID19**” organized by the Department of Biotechnology, VIGNAN’s Foundation for Science, Technology & Research in association with Kansas State University, LLB School, AP Akademi of Sciences and Al-Quds University.

Convener

**Prof. S. Krupanidhi**

Professor & Head

Department of Biotechnology, VFSTR

Convener

**Prof. T. C. Venkateswarulu**

Professor & Dy. Head

Department of Biotechnology, VFSTR

Organizing Secretary

**Dr. K. Abraham Peele**

Assistant Professor

Department of Biotechnology, VFSTR

Founders

**Dr. V. Mahesh & Dr. C. N. Divyashree**

LLB School



About LLB School

LLB-School is an online tutoring platform that primarily aims to bridge Biotechnologists and Bioinformaticians all over the globe to educate and innovate ideas. We offer a unique telegram app-based platform for healthy scientific discussion and also to share scientific updates in the field. Join our Vision.

LLBiotech: <https://t.me/LetsLearnBiotech>

LLBioinfo: <https://t.me/LetsLearnBioinformatics>





## Webinaire

### ATTESTATION DE PARTICIPATION

Le président de la 1<sup>ère</sup> Conférence Nationale Virtuelle (Webinaire) **Les Objectifs de Développement Durable après la Pandémie du COVID-19**, Organisée les journées de **13 et 14 Mai 2020**, par l'Association nationale, Eco-conception , Analyse de Cycle de Vie et Développement Durable (ANEADD) affiliée au Réseau des Clubs UNESCO en Algérie en partenariat avec le Laboratoire de recherche en technologie alimentaire (LRTA), université de Boumerdes, le Centre National des Technologies de Production plus Propre et le Conservatoire national des formations à l'environnement (CNFE), atteste que :

**Mme. ELBASYOUNI Amel**

A présenté une communication affichée intitulée : *La prise en charge des patientes atteintes du cancer du sein durant la pandémie de COVID-19.*

**Co-auteurs:** SAADI Leila

Présidente comité d'organisation  
Dr BOUGHERARA Saliha

Présidente comité scientifique  
Dr YAHIAOUI Karima

Président de l'association ANEADD  
Professeur : LOUHAB Krim



**Webinaire**  
— COVID-19 —





## Webinaire

# ATTESTATION DE PARTICIPATION

Le président de la 1<sup>ère</sup> Conférence Nationale Virtuelle (Webinaire) **Les Objectifs de Développement Durable après la Pandémie du COVID-19**, Organisée les journées de 13 et 14 Mai 2020, par l'Association nationale, Eco-conception, Analyse de Cycle de Vie et Développement Durable (ANEADD) affiliée au Réseau des Clubs UNESCO en Algérie en partenariat avec le Laboratoire de recherche en technologie alimentaire (LRTA), université de Boumerdes, le Centre National des Technologies de Production plus Propre et le Conservatoire national des formations à l'environnement (CNFE), atteste que :

La communication affichée intitulée: **La prise en charge des patientes atteintes du cancer du sein durant la pandémie de COVID-19**, présentée par :

**Mme. ELBASYOUNI Amel**

A été sélectionnée comme meilleure présentation affichée

**Thème:** Microbiologie et santé

Présidente comité d'organisation  
Dr BOUGHERARA Saliha

Présidente comité scientifique  
Dr YAHIAOUI Karima

Président de l'association ANEADD  
Professeur : LOUHAB Krim



**Webinaire**  
— COVID-19 —





RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITÉ SAAD DAHALB BLIDA 1  
FACULTÉ DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE  
LABORATOIRE DE RECHERCHE PLANTES MEDICINALES ET AROMATIQUES



# Attestation de participation

1<sup>er</sup> Symposium National Biomolécules & Biotechnologies  
Blida, 18 - 19 Décembre 2019

Le comité d'organisation atteste que **ELBASYOUNI Amel** a participé aux travaux du symposium SyNaBio avec une **communication affichée** intitulée :

**Molecular docking: An insilico study of BRCA1 & BRCA2 involved in breast cancers in the Algerian population**  
*ELBASYOUNI Amel, SAADI Leila ,Alia S. Abdul Hussain*

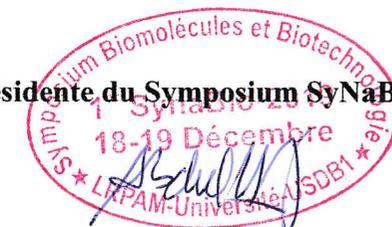
La Doyenne

عميدة الكلية  
الأستاذة: بن ريمة عتيقة

Directrice LRPMA

مديرة مختبر النباتات الطبية  
والعشرية  
بن ربيعة  
علال ليلي

Présidente du Symposium SyNaBio





Université Blida 1  
Faculté des Sciences de la Nature et de Vie  
Département de Biologie et Physiologie Cellulaire  
Option Biologie moléculaire et Cellulaire



*Atelier Bioinformatique*  
*08 – 09 Décembre 2019*

# *Attestation de participation*

*Nous soussignons, organisateurs, attestons que :*

***Mme EL Basyouni Amel***

*À participer comme animatrice à l'atelier bioinformatique*  
*Les 08 -09 Décembre 2019 à L'université Blida1*

Présidente de L'atelier

**Dr. Saadi L**



Coordinatrice Atelier

**Dr. Abdul Hussain A.S**

# Attestation

## DE PARTICIPATION

Le comité Scientifique, atteste que **Mme Amel Elbasyouni**  
a participé aux 1<sup>ères</sup> Journées Nationales "**Stress Oxydant et Maladies du Siècle**"  
et aux Doctoriales de Biologie et Santé, par une communication affichée intitulée  
: **Stress oxydant et diabète.**

**Co-auteurs : Saadi L.**

Présidente des journées



12-13 JUIN 2019

Présidente du comité scientifique





**Université Blida 1**  
**Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie**  
**Département de Biologie et Physiologie Cellulaire**



**1<sup>ères</sup> journées nationales «STRESS OXYDANT ET MALADIES DU SIECLE »**  
**Blida, 12-13 Juin 2019**

## ***Attestation De Participation***

Nous soussignons, Organismateurs,  
Attestant que :

***Elbasyouni Amel***

A participé au 1<sup>ere</sup> **Atelier en Bioinformatique « Interaction Proteines-Proteines »**  
Les 12-13 Juin 2019 , à l'Université Sâad Dahlab Blida-1

**Présidente des journées**



**Coordinateur de l'atelier**

***Seninet Mohamed El-Hadi***

**Membre du groupe de recherche BHK**  
**Bioinformatics & Génomics**





République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Société Par Action du  
Centre de Recherche Scientifique et Technique en Analyses Physico-  
Chimiques Expertise, Filiale 100% du CRAPC (MESRS)

# ATTESTATION DE PARTICIPATION

Nous attestons par la présente, que M<sup>R</sup> /M<sup>me</sup> /M<sup>lle</sup> : **EL BASYOUNI AMEL**

Né(e) le : **22/03/1998** à : **Kolea** ; A suivi avec succès une session d'Assistance Technique sur le thème « **La Chromatographie en Phase Liquide à Haute Performance (HPLC)** », qui s'est déroulée au sein du **Centre de Recherche Scientifique et Technique en Analyses Physico-Chimiques (CRAPC)**

- Bou-Ismaïl - W.Tipasa, du 22/07/2019 ou 23/07/2019.

La présente attestation est délivrée à l'intéressé pour valoir et servir ce que de droit.

Directeur du CRAPC Expertise SPA



Fait à Bou-Ismaïl, le : **23 / 07 / 2019**

Formateurs :

M<sup>me</sup> BOUTAIBA Zahra-Mouna *Zuf*  
M<sup>r</sup> HADJADJ Mohamed *Hadj*



# Attestation de formation

Scandinavia  
Center

**SCANDINAVIA CENTER** atteste que

## ELBASYOUNI Amel

A suivie avec succès une formation accélérée de deux jours en :

### Biostatistiques et traitement de données

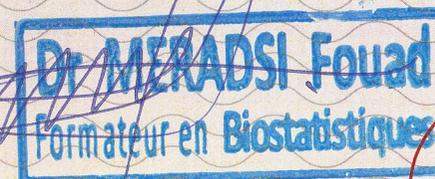
Date

02 JAN 2020

**NIVEAU 1**



Formateur





## CERTIFICAT DE FORMATION

Le centre de formation Tunisien Spectrum Training Center STC, atteste par la présente que:

**Madame ELBASYOUNI AMEL**

A participé avec assiduité pendant un mois, **du 20 mai 2020 au 20 juin 2020,**

Au séminaire de formation ayant pour thème :

**METHODOLOGIE DE REDACTION SCIENTIFIQUE ET PUBLICATION ACADEMIQUE**

Le présent certificat est délivré pour servir et valoir ce que de droit.

Réf certificat : RS67

Numéro d'enregistrement : 20/06/67



Tunis, le 20/06/2020

**Le Directeur Général  
Dr. Aymen CHAABANI**

*Travaux réalisés*  
*au cours de*  
*confinement de*  
*la pandémie*  
**COVID-19**

# Epitope-based vaccine designing against SARS-CoV-2 infection using reverse vaccinology approach: an *in silico* study

<sup>1</sup>Elbasyouni Amel and Saadi Leila<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Laboratoire de Biologie cellulaire et moléculaire, Département de Biologie et de Physiologie Cellulaire, Faculté SNV, Université Blida 1.

<sup>2</sup>Laboratoire d'Ecobiologie Animale, Ecole Normale Supérieure, Kouba, Alger

Correspondance : [elbasyouni.amel@hotmail.com](mailto:elbasyouni.amel@hotmail.com)

## Abstract

**Introduction:** Covid-19 is a contagious disease associated with a decreasing in the hemoglobin and neutrophil counts which increased the risk for venous thromboembolism. Corona virus starts replicating rapidly upon penetrating to the alveolar epithelial cells of host and lead to a hyper cytokinaemia, proinflammatory and hypercoagulable state. The current knowledge of its pathogenicity revealed that the spike surface glycoprotein could lead to an abnormal hemoglobin metabolism. However, no drugs or vaccines are currently approved for corona virus infection. The main purpose of this study is to use reverse vaccinology approach to construct an epitopes-based vaccine against the Spike glycoprotein of the SARS-CoV-2.

**Methods:** The Spike glycoprotein, potentially antigenic, was submitted to predict B-cell and T-cell epitopes. Antigenicity, allergenicity and toxicity were analyzed. The selected epitopes were joined using linker and added to an adjuvant to increase and trigger an intrinsic immunogenicity of the constructed vaccine. The molecular weight, estimated half time, instability and aliphatic index were analyzed. The 3D-structure was predicted, refined and stabilized by disulfide bonds. The binding affinity of the vaccine protein with Toll-Like receptors 3 and 8 by molecular docking was tested in order to evaluate its capacity to induce an innate immune response. The codons sequence of the final construct for *E.coli* system was optimized. An *in silico* cloning into a plasmid vector was performed in order to find an effective vaccine that may fight against the SARS-CoV-2 infection.

**Results:** sixteen selected epitopes used for the sequence construction of the vaccine containing linear B-cell epitopes and T-cell epitopes. The vaccine construct comprises 464 amino acid residues. The epitope-based vaccine sequence is antigenic (0.4583 at 0.4 threshold), non-allergenic (-0.5010 at a threshold of -0.4) and non-toxic. Molecular weight and Physico-chemical properties show that the designed vaccine is immunogenic, thermostable and hydrophilic in nature. Only two pairs of amino acid residues are mutated to cysteine to form disulfide bonds. Ramachandran plot, ERRAT factor and Z-score indicate that the designed vaccine is of a good quality. Molecular docking show lowest energy score of -1405.3 KJ/mol with TLR-8 and -1335.0 KJ/mol with TLR-3.

**Conclusion:** The designed epitope-based vaccine against the spike surface glycoprotein is of good quality, immunogenic, non-allergenic and non-toxic. It can induce an effective and persistent immune response against the SARS-CoV-2 infection due to the presence of the adjuvant subunit and their affinity to toll-like receptors.

**Keywords:** Covid-19, SARS-CoV-2, Spike protein, Antigenic, Epitope-based vaccine.



**VIGNAN'S**

Foundation for Science, Technology & Research

(Deemed to be University)

-Estd. u/s 3 of UGC Act 1956

<https://vignan.ac.in>

International E-conference  
on  
Recent Trends in  
Drug Discovery, Diagnostics and Therapeutics

A special emphasis on COVID-19

July 2nd – July 4th, 2020

*Certificate of Presentation*



This is to certify that **Elbasyouni Amel** from **Blida 1 University** has given an **ORAL PRESENTATION** titled “**Epitope-based vaccine designing against SARS-CoV-2 infection using reverse vaccinology approach: an *in-silico* study**” in the International E-conference on “**Recent Trends in Drug Discovery, Diagnostics and Therapeutics: A special emphasis on COVID19**” organized by the Department of Biotechnology, VIGNAN’s Foundation for Science, Technology & Research in association with Kansas State University, LLB School, AP Akademi of Sciences and Al-Quds University.

Convener

**Prof. S. Krupanidhi**

Professor & Head

Department of Biotechnology, VFSTR

Convener

**Prof. T. C. Venkateswarulu**

Professor & Dy. Head

Department of Biotechnology, VFSTR

Organizing Secretary

**Dr. K. Abraham Peele**

Assistant Professor

Department of Biotechnology, VFSTR

Founders

**Dr. V. Mahesh & Dr. C. N. Divyashree**

LLB School



About LLB School

LLB-School is an online tutoring platform that primarily aims to bridge Biotechnologists and Bioinformaticians all over the globe to educate and innovate ideas. We offer a unique telegram app-based platform for healthy scientific discussion and also to share scientific updates in the field. Join our Vision.

LLBiotech: <https://t.me/LetsLearnBiotech>

LLBioinfo: <https://t.me/LetsLearnBioinformatics>



# **La prise en charge des patientes atteintes du cancer du sein durant la pandémie de COVID-19**

*<sup>1</sup>Elbasyouni Amel et Saadi Leila<sup>1,2</sup>*

*<sup>1</sup>Laboratoire de Biologie cellulaire et moléculaire, Département de Biologie et de Physiologie Cellulaire, Faculté SNV, Université Blida 1.*

*<sup>2</sup>Laboratoire d'Ecobiologie Animale, Ecole Normale Supérieure, Kouba, Alger*

*Correspondance : [elbasyouni.amel@hotmail.com](mailto:elbasyouni.amel@hotmail.com)*

## **Résumé :**

La pandémie de COVID-19 a entraîné une interruption soudaine des soins médicaux de routine, y compris le traitement des patientes atteintes du cancer du sein, dont les résultats dépendent d'une intervention multidisciplinaire rapide et de haute qualité. Les restrictions de voyage et la peur d'être infecté ont rendu difficile pour certaines patientes d'atteindre les hôpitaux ce qui a causé l'annulation des rendez-vous. Des mesures doivent être mises en place pour protéger les patientes et créer un circuit sûr pour traiter les patientes infectées ou non par le SARS-COV-2. Dans ce contexte, nous allons discuter certains des défis actuels associés à la gestion des patientes atteintes de cancer du sein au cours de cette pandémie et à fournir quelques orientations et approches pour une meilleure protection et traitement.

**Mots clés :** COVID-19, Pandémie, Cancer du sein, Protection.



## Webinaire

### ATTESTATION DE PARTICIPATION

Le président de la 1<sup>ère</sup> Conférence Nationale Virtuelle (Webinaire) **Les Objectifs de Développement Durable après la Pandémie du COVID-19**, Organisée les journées de **13 et 14 Mai 2020**, par l'Association nationale, Eco-conception , Analyse de Cycle de Vie et Développement Durable (ANEADD) affiliée au Réseau des Clubs UNESCO en Algérie en partenariat avec le Laboratoire de recherche en technologie alimentaire (LRTA), université de Boumerdes, le Centre National des Technologies de Production plus Propre et le Conservatoire national des formations à l'environnement (CNFE), atteste que :

**Mme. ELBASYOUNI Amel**

A présenté une communication affichée intitulée : *La prise en charge des patientes atteintes du cancer du sein durant la pandémie de COVID-19.*

**Co-auteurs:** SAADI Leila

Présidente comité d'organisation  
Dr BOUGHERARA Saliha

Présidente comité scientifique  
Dr YAHIAOUI Karima

Président de l'association ANEADD  
Professeur : LOUHAB Krim



**Webinaire**  
— COVID-19 —





## Webinaire

# ATTESTATION DE PARTICIPATION

Le président de la 1<sup>ère</sup> Conférence Nationale Virtuelle (Webinaire) **Les Objectifs de Développement Durable après la Pandémie du COVID-19**, Organisée les journées de 13 et 14 Mai 2020, par l'Association nationale, Eco-conception, Analyse de Cycle de Vie et Développement Durable (ANEADD) affiliée au Réseau des Clubs UNESCO en Algérie en partenariat avec le Laboratoire de recherche en technologie alimentaire (LRTA), université de Boumerdes, le Centre National des Technologies de Production plus Propre et le Conservatoire national des formations à l'environnement (CNFE), atteste que :

La communication affichée intitulée: **La prise en charge des patientes atteintes du cancer du sein durant la pandémie de COVID-19**, présentée par :

**Mme. ELBASYOUNI Amel**

A été sélectionnée comme meilleure présentation affichée

**Thème:** Microbiologie et santé

Présidente comité d'organisation  
Dr BOUGHERARA Saliha

Présidente comité scientifique  
Dr YAHIAOUI Karima

Président de l'association ANEADD  
Professeur : LOUHAB Krim



**Webinaire**  
— COVID-19 —

