

REPUBLIQUE ALGERINNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLEB BLIDA -1-



FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

MÉMOIRE DE FIN D'ETUDES

En vue d'obtention du diplôme De Master Dans le domaine SNV

Filière : Science Biologique

Option : GENETIQUE

Thème

ETUDE COMPARATIVE DES MUTATIONS DE QUELQUES CAS DE CANCER DU SEIN FAMILIAL

Présenté par :

date de soutenance : 12/09/2022

- KERFI-GUETEB RIM
- HAMIDA HOURIA

Devant le jury :

Mme SAADI.L	Pr	USDB1	présidente
Mme AISSANI.R	MCB	USDB1	examinatrice
Mme CAID.N	MCA	USDB1 (fac médecine)	promotrice
Mme GUESSAIBIA.N	MCA	USDB1	co-promotrice
Mme EDDAIKRA.A	MCB	USDB1	Invitée

Promotion: 2021-2022

Remercîment :

*Louange à **DIEU** le tout puissant qui nous a donné la force, la patience et la volonté pour succéder dans ce parcours d'étude et d'achever ce travail et nous lui rendons grâce.*

*En tout premier lieu nous tenons à remercier notre promotrice Madame **CAID NACERA** Professeur dans le service d'oncologie médicale à Blida, et notre Co-promotrice Madame **GUESSAIBIA NADIA** maitre de conférences A à l'université Blida 1 pour l'orientation, la patience et son aide précieuse qui a constitué un apport considérable sans lesquelles ce travail n'aurait pas pu être mené à bon port*

Qu'elles trouvent ici le témoignage de notre profond respect et notre éternelle gratitude.

*Nos sincères remerciements vont aussi à Madame **OUAHIOUNE** chef de service d'anatomopathologie de Blida de nous avoir acceptées au sein de son service pour réaliser notre stage de fin d'études, et à tout le personnel du service pour leur orientation et leur patience.*

*Nous Remercions aussi Madame **EDDAIKRA ATIKA** maitre de conférences B à l'université Blida 1 pour avoir accepté de nous aider pour faire les études statistiques de notre travail*

Nous tenons à remercier également les membres de jury

*Madame **SAADI LEILA** professeur à l'université Blida 1, qui a accepté de présider le jury.*

*Et madame **AISSANI RADIA** maitre de conférences B à l'université Blida 1, qui nous a fait l'honneur d'examiner notre travail.*

*Nous Remercions aussi tous nos enseignants, et tout particulièrement monsieur **MOHAMED SAID** notre chef d'option.*

Nous Remercions nos amies et nos camarades d'option génétique pour leur encouragement.

En fin nous tenons à témoigner nos sincères remerciements à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin au bon déroulement de ce travail.

Dédicace :

Louange à dieu qui nous a guidé à ceci

Je dédie ce modeste travail à ceux qui, quels que soient les termes employés, je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère.

À mes chers parents

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma Considération pour les sacrifices que vous avez consentis pour mon instruction et mon bien Être. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagnera toujours et que vous ne cesserez jamais de formuler des prières à mon égard, de me soutenir, et de m'épauler pour que je puisse atteindre mes objectifs.

À mes chers frères

Seif-eddine, Abderrahmene et abdel-basset qui ont partagé avec moi tous les moments d'émotion lors de la réalisation de ce travail. Ils m'ont chaleureusement supporté et encouragé tout au long de mon parcours. Je les remercie pour leur soutien moral et leurs conseils précieux tout au long de mes études.

À mon adorable petite sœur niama

Qui a su toujours comment procurer la joie et le bonheur pour toute la famille.

À ma chère cousine roumaïssa,

Puisse Dieu vous donne santé, bonheur, courage et surtout réussite.

À mes chères amies intimes,

Hana, Nesrine ,et Serine qui m'ont toujours encouragé, et à qui je souhaite plus de succès.

Sans oublier ma binôme Rim

Pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet.

H . Houria

Dédicace :

*Louange à **DIEU** le tout puissant de m'avoir donné le privilège et la chance d'étudier et de suivre le chemin de science et de la connaissance, aussi le courage et la volonté pour mener à bien ce travail.*

*A mon cher père, **SAMIR**, tu nous as inscrits tous à l'école pour que nous ayons ce privilège d'être instruits. Père, grâce au Tout Puissant et à ta détermination nous voilà au terme de ce travail. Puisse Dieu me donner la force, la chance et le temps de te témoigner toute ma reconnaissance. Tu as inculqué en nous, la cohésion, le travail, le partage, la justice et l'équité. Que Dieu te garde longtemps auprès de nous dans la santé et le bonheur pour récolter les fruits de longues années de sacrifice pour tes enfants. Puisse Dieu nous permettre d'être à la hauteur de ce que tu as toujours souhaité pour nous. Il n'existe point de mots pour te dire merci. Je te rassure de mon amour profond et de ma profonde reconnaissance.*

*A ma très chère mère, **ALILI FETHIA**, Douce mère ; Tendre mère ; Vénérable mère ; Tu as toujours été prête à tout sacrifier pour que nous tes enfants devenions meilleurs. Depuis ma naissance, tu nous as aimés, éduqués, dorlotés, tout en nous apprenant la bonté, la modestie, la tolérance, le pardon et l'amour du prochain. Tu nous as appris à rester unis comme un seul homme. Sois sûre que les leçons dispensées ont été bien apprises.*

*A la mémoire de mon cher frère **KHALED**, que dieu lui accorde son infinie miséricorde et que son âme repose en paix.*

*A mes sœurs : **NOUR, RABIA, SOUNDIOUS, SARAH**, je vous dis que la fraternité est une chose précieuse, et il est de notre devoir de la consolider et de la garder jalousement. Soyons unis pour être un bon exemple à suivre. Ce travail n'est qu'un exemple pour vous, mais faites tous mieux.*

*A mes **GRANDS-PARENTS** pour l'amour qu'ils m'ont toujours donné, leurs conseils, leurs encouragements, que dieu leur procure bonne santé et longue vie.*

*A **TOUT MA FAMILLE** et tout particulièrement ma tante **ZOLA**, que dieu le tout puissant vous comble de santé, de bonheur et vous prouve une longue vie pleine de joie.*

*A ma chère binôme **HOURIA** pour son soutien moral, sa patience, et sur tout sa compréhension tout au long de ce projet, et le plus important pour les années inoubliables à l'université.*

A tous les personnes qui m'ont soutenu tout au long de mes études.

Rim

Résumé :

Le cancer du sein est considéré comme étant un problème de santé publique majeur, il constitue actuellement la première cause de mortalité par cancer chez la femme au niveau mondial. L'hétérogénéité de cette pathologie se rencontre à différents niveaux : aussi bien au niveau histologique que moléculaire.

L'objectif poursuivi dans ce travail est de faire une enquête génétique et épidémiologique sur la base de l'étude de dossiers des malades atteintes d'un " cancer du sein familial", notamment grâce à l'étude généalogique de patiente présentant une éventuelle mutation moléculaire, ainsi que l'étude du profil immunohistochimique de l'oncogène HER2 chez nos patientes.

En ce qui concerne l'étude épidémiologique, nous avons pu montrer que la population la plus touchée présente les caractéristiques suivantes : les femmes mariées ont un haut risque d'être malades (75%), avec une puberté précoce (10%) ; et le type histologique le plus fréquemment retrouvé est le carcinome canalaire infiltrant. L'âge de première grossesse le plus rencontré se situe entre 24 et 30ans (64%). La prise de contraception hormonale est également incriminée avec un taux de (75%). En ce qui concerne le grade histologique de Scaff Bloom Richardson, on retrouve une prédominance pour le grade II(56%), puis le grade III(38%), suivis par le grade I (6%).

Pour l'étude immunohistochimique, selon l'expression du profil HER2, nous avons trouvé que 84% de nos patientes présentent un statut HER2 négatif et 16% un statut HER2 positif.

En fin, grâce à l'étude généalogique, on a pu déterminer que 45% de nos patientes présentent des antécédents familiaux de cancer du sein seul, tandis que 55% d'entre elles ont des antécédents familiaux de cancer du sein associé à d'autres types de cancer.

Le mode de transmission retrouvé dans tous les cas est autosomique dominant.

Par contre, l'étude de la recherche des mutations moléculaires a concerné seulement 7 patientes chez qui 5 mutations ont été retrouvées dans le gène BRCA1 et 2 dans le gène BRCA2.

Le cancer du sein chez la femme est associé à des facteurs de pronostic défavorables, il nécessite un diagnostic précoce. Tous ces résultats nous permettent une prise de conscience de la dangerosité de la pathologie.

Mots clés : Cancer du sein, Mutations, Oncogène HER2, BRCA1 et BRCA2, Généalogie.

Abstract:

Breast cancer is considered a major public health problem and is currently the leading cause of cancer mortality in women worldwide. The heterogeneity of this pathology occurs at different levels: histological as well as molecular.

The objective of this work is to carry out a genetic and epidemiological investigation on the basis of the study of the files of patients with 'cancer' of the family breast", notably through the genealogical study of a patient with a possible molecular mutation, as well as the study of the immunohistochemical profile of oncogene HER2 in our patients.

For the epidemiological study, we were able to show that the most affected population has the following characteristics: married women have a high risk of being sick (75%) with early puberty (10%); and the most frequently found histological type is infiltrating ductal carcinoma. The most common age of first pregnancy is between 24 and 30 years (64%). Taking hormonal contraception is also incriminated with a rate of (75%). For the histological grade of Scaff Bloom Richardson, there is predominance for gradeII (56%), then gradeIII (38%), followed by grade I (6%).

For the immunohistochemical study, based on the expression of the HER2 profile, we found that 84% of our patients have a negative HER2 status and 16% have a positive HER2 status.

Finally, through the genealogical study, we were able to determine that 45% of our patients have a family history of breast cancer alone, while 55% have a family history of breast cancer associated with other types of cancer.

The mode of transmission found in all cases is autosomal dominant.

In contrast, the research study of molecular mutations involved only 7 patients in whom 5 mutations were found in the BRCA1 gene and 2 in the BRCA2 gene.

Breast cancer in women is associated with adverse prognostic factors, it requires early diagnosis. All these results allow us to become aware of the danger of the pathology.

Keywords: Breast cancer, Mutations, Oncogene HER2, BRCA1 and BRCA2, Genealogy.

ملخص

يعتبر سرطان الثدي مشكلة صحية عامة رئيسية وهو حاليًا السبب الرئيسي لوفيات السرطان لدى النساء في جميع أنحاء العالم. يحدث عدم تجانس هذا المرض على مستويات مختلفة: النسيجية والجزئية.

الهدف من هذا العمل هو إجراء تحقيق وراثي ووبائي على أساس دراسة ملفات مرضى "سرطان" ثدي الأسرة"، لا سيما من خلال دراسة الأنساب لمريض لديه طفرة جزئية محتملة، وكذلك دراسة الملف الكيميائي المناعي للهيروجيني مرضانا.

وبالنسبة للدراسة الوبائية، تمكنا من إظهار أن السكان الأكثر تضررا يتمتعون بالخصائص التالية: النساء المتزوجات أكثر عرضة للمرض (75 في المائة) في سن البلوغ المبكر (10 في المائة)؛ والنوع النسيجي الأكثر اكتشافاً هو سرطان القناة. العمر الأكثر شيوعاً في الحمل الأول هو ما بين 24 و30 عاماً (64%). كما يتم تجريم تناول وسائل منع الحمل الهرمونية بمعدل (75%). بالنسبة للدرجة النسيجية، هناك هيمنة على الصف 2 (56%)، ثم الصف 3 (38%)، يليه الصف 1 (6%).

بالنسبة للدراسة الكيميائية الهستوكيميائية المناعية، بناءً على التعبير عن ملف تعريف للهيروجين، وجدنا أن 84% من مرضانا لديهم حالة إيجابية و16% لديهم حالة سلبية.

أخيراً، من خلال دراسة الأنساب، تمكنا من تحديد أن 45% من مرضانا لديهم تاريخ عائلي من سرطان الثدي وحده، بينما 55% لديهم تاريخ عائلي من سرطان الثدي المرتبط بأنواع أخرى من السرطان.

طريقة الانتقال الموجودة في جميع الحالات هي السائدة الجسدية.

في المقابل شملت الدراسة البحثية للطفرات الجزئية 7 مرضى فقط تم العثور على 5 طفرات في جين 1 و2 في جين BRCA2.

يرتبط سرطان الثدي لدى النساء بعوامل التكهن الضارة، ويتطلب تشخيصاً مبكراً. كل هذه النتائج تسمح لنا أن ندرك خطر علم الأمراض.

الكلمات الرئيسية:

BRCA2 و BRCA1، Oncogène HER2، علم الأنساب، سرطان الثدي، الطفرات.

Liste des tableaux :

Tableau I :les grades Scarff-Node-Matastatis.	5
Tableau II: Classification TNM par stade UICC.	5
Tableau III: mutations des gènes impliqués dans le cancer du sein..	18
Les résultats de l'IHC identifient 3 scores de HER2(voir le tableauIII).	22
Tableau V : Interprétation et scores de la surexpression de la protéine HER2 par immunohistochimie..	22
Tableau VI : les différents types de mutations impliquées dans HER2.....	24

Liste des figures :

Figure 1: coupe du sein (A), structure interne de la glande mammaire (B).....	2
Figure 2 : Structure macro et microscopique de glande mammaire humaine..	3
Figure 3 : incidence standardisée du cancer du sein dans le monde en fonction de l'âge pour 100000 habitants.	7
Figure 4: Balance des facteurs modifiables et non modifiable du cancer du sein	8
Figure 5: gènes de prédisposition au cancer	10
Figure 6: localisation chromosomique du gène BRCA1.	11
Figure 7 : localisation chromosomique du gène BRCA2	11
Figure 8: interactions et fonction biologique du BRCA1.....	12
Figure 9: protéine BRCA1 et BRCA2.....	12
Figure 10: localisation chromosomique du gène PALB2.....	14
Figure 11 : Représentation schématique du gène PTEN humain situé sur le chromosome 10q23.	15
Figure 12: Rôle de la phosphatase et de l'homologue de tension (PTEN) dans la réplication et la réparation de l'ADN.	15
Figure 13:Structure de la protéine E-cadhérine (CDH1)	16
Figure 14 : localisation du gène p53 sur le chromosome	17
Figure 15 : Structure de protéine p53– TP53 (protéine tumorale p53).....	17
Figure 16: localisation du gène HER2 sur le chromosome 17	20
Figure 17:structure de la protéine HER2 et ses domaines membranaires	21
Figure 18 : schéma explicatif d'amplification du gène HER2 dans la cellule cancéreuse.....	21
Figure 19 : Exemples de surexpression de la protéine HER2 dans carcinomes du sein par la technique IHC.....	23
Figure 20: schéma représente une description des mutations activatrices de HER2..	23
Figure 21:observation microscopique du statut HER2 dans un carcinome mammaire par la technique IHC.....	31
Figure 22:Répartition selon le statut marital.....	32
Figure 23:Répartition selon la prise de contraception hormonale	33
Figure 24: Répartition selon la fonction de l'âge à la 1ère grossesse	34
Figure 25: Répartition selon Age à la puberté.	35
Figure 26: Répartition selon la localisation de la tumeur.	36
Figure 27: Répartition selon les types histologiques.	37
Figure 28: Répartition selon la durée d'allaitement.	38
Figure 29: Répartition selon le Grade SBR.....	39
Figure 30: Répartition selon l'expression du statut HER2.....	40
Figure 31: Répartition selon l'histoire familiale.....	41

Liste d'abréviations :

AJCC: American Joint Committee on Publications sur le cancer.

BRCA1: breast cancer 1

BRCA2: breast cancer 2

CCI : carcinome mammaire infiltrants

CDH1 : E-cadhérine

CLI : carcinome lobulaire infiltrants

FISH : Hybridation in situ par fluorescence

HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor-2

HR : Récepteurs Hormonaux

IDC :carcinome canalaire invasifs

IHC : Immunohistochimie

ILC : carcinome lobulaire invasifs

IMC : Indice de masse corporelle

INCa : Institut national du cancer.

kDa : kilo-dalton

PALB2: Partner and localizer of Breast Cancer 2

PTEN : tumeur *phosphatase et homologue de la tensine*

SBR : Scarff-Bloom et Richardson

TNM: Tumor-Node-Matastatis

Tp53: protéine tumorale

UICC : Union internationale contre le cancer.

Remerciement.....	
Dédicace	
Résumé	
Liste des tableaux	
Liste de figure	
Liste des abréviations	

SOMMAIRE :

Introduction :	01
-----------------------------	-----------

Chapitre I : synthèse bibliographique

1	Généralités :.....	2
1.1	LE SEIN :	2
1.1.1	Anatomie :	2
1.1.2	Structure de la glande mammaire :	2
1.2	Cancer du sein :.....	3
1.2.1	Classification histologique de cancer du sein :.....	4
1.2.2	Classifications TNM :.....	5
1.3	Diagnostic :	6
1.3.1	L'examen clinique des seins :.....	6
1.3.2	Des examens radiologiques des seins	6
1.4	Epidémiologie :	7
1.4.1	Dans le monde :.....	7
1.4.2	En Algérie :.....	7
1.5	Les Facteurs de Risques :	8
1.5.1	Les facteurs externes :.....	9
1.5.2	Les facteurs liés à la reproduction :	9
1.5.3	Les facteurs génétiques :	9
1.6	Les mutations des gènes causant le cancer du sein :	10
1.6.1	Les gènes BRCA1 et BRCA2 :	10
A-	La protéine BRCA1 :	11
1.6.1.2	<i>Les Mutations du BRCA1 et BRCA2</i> :.....	13

1.6.2	Le gène PALB2 :	13
1.6.3	Le gène PTEN :	14
1.6.4	Le gène CDH1 :	16
1.6.5	Le gène Tp53 :	17
1.6.5.1	<i>La protéine p53</i> :	17
1.7	L'oncogène HER2 :	20
1.7.1	La protéine HER2 :	20
1.7.2	L'amplification du gène HER2 :	21
1.7.3	Détermination du statut de HER2 dans les carcinomes mammaires	22
1.7.4	Mutations de l'oncogène HER2 :	23

Chapitre II: Matériels et méthodes

2	Matériels et méthodes	27
2.1	Matériel :	27
2.1.1	Etude immunohistochimique de l'oncogène HER2	27
2.2	Méthodes :	27
2.2.1	L'étude histologique :	28
2.2.2	La technique :	29
2.2.3	Etude Immunohistochimique :	30
2.2.4	L'observation microscopique :	31

Chapitre III: résultats et discussion

3	Résultats et discussion :	32
3.1	Etude épidémiologique :	32
3.1.1	Répartition selon le statut marital :	32
3.1.2	Répartition selon la prise de contraception hormonale :	33
3.1.3	Répartition selon la fonction de l'âge a la 1ère grossesse :	34
3.1.4	Répartition selon Age à la puberté :	35
3.1.5	Répartition selon la localisation de la tumeur :	36
3.1.6	Répartition selon les types histologiques :	37
3.1.7	Répartition selon la durée d'allaitement :	38
3.1.8	Répartition selon le Grade SBR :	39
3.2	Etude immunohistochimique :	40
3.2.1	Répartition selon l'expression du statut HER2 :	40
3.3	Etude généalogique :	41
3.3.1	Répartition selon l'histoire familiale :	41

3.3.2	Les arbres généalogiques :.....	42
3.3.3	Etude des mutations :.....	43

Chapitre IV: Conclusion et perspectives

4	Conclusion et perspectives :.....	45
	Références bibliographiques :.....	47
	Annexe:.....	57

Introduction :

Le cancer du sein est devenu un problème de santé publique majeur avec une réelle urgence d'intervention et de prise en charge représente la première cause de morbidité et de mortalité par cancer chez la femme. (Tahari *et al*, 2013 ; Hafsi *et al*, 2018)

Le cancer du sein chez la femme est l'un des ceux qui ont suscité le plus de travaux de recherche à travers le monde pour diverses raisons comme une incidence en constante augmentation car c'est le premier cancer chez la femme dans le monde, et une mortalité élevée, malgré un diagnostic de plus en plus précoce et des moyens de lutte sans cesse plus performants. (Forouzanfar *et al*, 2011 ; Ibrahim Khalil *et al*, 2016)

Tous les cancers sont des maladies génétiques. En effet, au niveau cellulaire, elles sont provoquées par l'accumulation de mutations et d'interférences dans l'expression de certains gènes, qui interviennent dans des processus essentiels à la cancérogenèse : contrôle de la prolifération et de la différenciation, acquisition de l'immortalité cellulaires et du potentiel métastatique, invasion. Caractéristique des tissus voisins pour échapper à la réponse immunitaire. Ces gènes modifiés peuvent être grossièrement divisés en trois catégories : les gènes suppresseurs de tumeurs, les proto-oncogènes et les gènes qui assurent le maintien de l'intégrité du génome. (Viassolo V, 2016 ; Odil-cohen ; 2019)

Environ 5% à 10% des cancers du sein apparaissent dans un contexte familial (Odil-cohen ; 2019)

Dans notre contexte on veut savoir des généralités sur le cancer du sein et les mutations les plus connues.

L'étude descriptive que nous avons réalisée au niveau du service d'oncologie médicale du centre de l'EHS en LCC de Blida a comme objectif de décrire les profils épidémiologique, immunohistochimique et généalogique du cancer du sein chez nos patientes, ainsi que de faire une étude bibliographique à la recherche des mutations moléculaires les plus fréquentes touchant les gènes les plus importants occasionnant cette pathologie.

CHAPITRE I :
Synthèse Bibliographique

1 Généralités :

1.1 LE SEIN :

1.1.1 Anatomie :

Le sein féminin est une glande exocrine semi-sphérique ou conique. Sa taille est d'environ 12 cm en hauteur et largeur (Hennighausen et Robinson 2001). Chaque sein contient une glande mammaire composée de 15 à 20 lobes dont chacun est constitué de 20 à 40 lobules et de canaux séparés par du tissu graisseux qui constitue l'essentiel du volume du sein (Bistoni et Farhadi 2015). Le rôle des lobules est de produire du lait en période d'allaitement, les canaux transportent ensuite le lait vers le mamelon, partie externe du sein, situé à l'extrémité antérieure du sein et au centre de l'aréole, (Colleluori *et al.* 2021) les aréoles sont des glandes appelées glandes de Montgomery qui sécrètent une huile lubrifiante. Cette huile protège le mamelon et la peau des frottements pendant l'allaitement (Bistoni et Farhadi 2015).

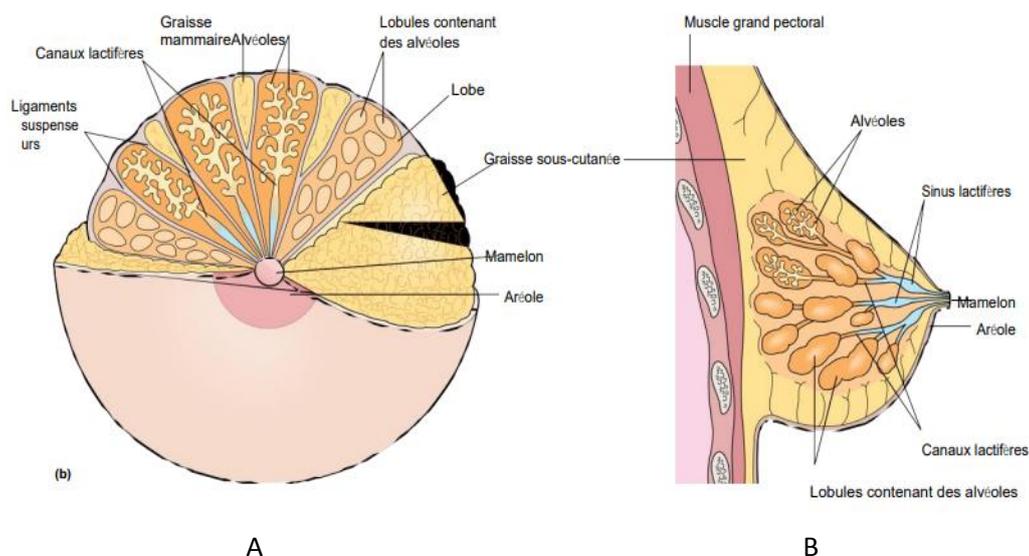


Figure 1: coupe du sein (A), structure interne de la glande mammaire (B). (Bistoni et Farhadi 2015).

1.1.2 Structure de la glande mammaire :

La glande mammaire est un organe reproducteur essentiel (Atashgaran *et al.* 2016) présente chez les mammifères femelles, elle a la capacité à produire et à sécréter du lait pendant le processus de lactation, elle a un rôle crucial qui assure le soutien nutritionnel et la survie des petits de mammifères (Colleluori *et al.* 2021). Il s'agit d'un arbre ramifié continu de conduits qui s'étendent radialement à partir du mamelon et se terminent par des structures alvéolaires élargies fréquemment appelées lobules. Cette structure est enfermée dans une membrane basale et une couche externe de fibroblastes, qui sont tous intégrés dans un stroma riche en collagène contenant des adipocytes, des macrophages, des lymphocytes et des vaisseaux sanguins et lymphatiques. La glande mammaire, elle-même, est constituée de deux couches de cellules. La couche externe « basale » est constituée de cellules myoépithéliales qui sont en contact direct avec la membrane basale. La couche interne "luminale" de la glande contient des cellules avec des caractéristiques épithéliales (Pellacani *et al.* 2019) elle est hautement

hormonodépendante (estrogène - progestérone – prolactine) .(Dzięgielewska et Gajewska 2019).

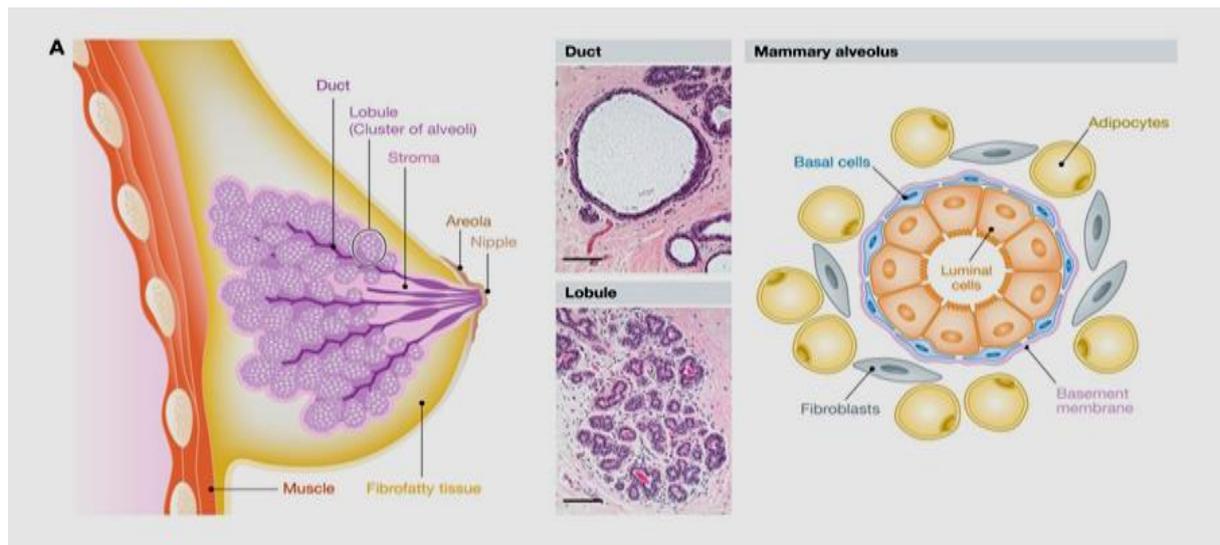


Figure 2 : Structure macro et microscopique de glande mammaire humaine. (Pellacani *et al.* 2019).

1.2 Cancer du sein :

Le cancer du sein est le type de cancer le plus fréquent, il représente une cause majeure de mortalité dans la population féminine au niveau mondial (Mascaraet Constantinou.2021).

Le cancer du sein est une compilation de tumeurs malignes qui se manifestent dans les glandes mammaires (prolifération anormale de cellules). Les carcinomes constituent la majorité des cancers du sein tandis que les sarcomes tels que les tumeurs phyllodes et les angiosarcomes sont rarement observés (Yixiao Feng, *et al.*2018).

1.2.1 Classification histologique de cancer du sein :

Le sein est constitué de différents tissus : épithélial, conjonctif, immunitaire et vasculaire qui peuvent donner tous les types des cancers. Les plus fréquents les cancers épithéliaux, les carcinomes, représentent 98% des tumeurs malignes du sein. se développant dans la lumière des canaux (cancer canalaire) et des lobules (cancer lobulaire) ; On distingue les carcinomes infiltrants (invasifs) et des carcinomes non infiltrants (in situ) (Lamy *et al.* 2010).

1.2.1.1 Les carcinomes non infiltrants (in situ) :

C'est une prolifération de cellules malignes, sans franchir la membrane basale et sans envahir le tissu conjonctif, ils représentent 25% des cas ; On distingue :

- **Les carcinomes non infiltrants lobulaires** : qui désignent 0.8 à 2% des cancers, et se caractérisent par la prolifération des cellules de petites tailles au niveau des canalicules intra-lobulaire et peuvent être accompagnés par des altérations épithéliales extra-lobulaires. (Tan *et al.* 2020).
- **Les carcinomes non infiltrants canaux** : qui représentent 4% des cancers sont observés dans la lumière des canaux galactophores. (Tan *et al.* 2020)

1.2.1.2 Les carcinomes infiltrants (invasifs) :

Ils représentent 75% des cas, se caractérisant par la capacité des cellules cancéreuses à envahir les tissus voisins. Il existe différents sous-types tels que :

- **Le carcinome canalaire infiltrant** : qui forme des lésions tumorales mal délimités et il est le plus fréquent des tumeurs malignes du sein (Vincent-Salomon, 2013) retrouvés chez 70% des cas (Tsang et Tse, 2019).
- **Le carcinome lobulaire infiltrant** représente 5%-15%, se caractérisant par des petites cellules néoplasiques non adhérentes et qui envahissent le stroma (Vincent-Salomon, 2013).

Les carcinomes infiltrants sont ainsi classifiés selon le grade SBR qui se base sur trois critères :

- la formation des glandes.
- le pléomorphisme nucléaire.
- le compte mitotique. (Al-thoubaity 2020).

Tableau I :les grades Scarff-Node-Matastatis(AI-thoubaity 2020).

Grade	Score Totale	la formation de glandes	le pléomorphisme nucléaire	le compte mitotique
I (bas)	3 à 5 tumeur différenciée	Bien marquée	Homogène Bien régulier	1 mitose ou 1 noyau hyper chromatique par champ
II (intermédiaire)	6 ou 7 tumeur moyennement différenciée	Modérée	Inégalités nucléaires modérées	2 mitoses ou 2 noyaux hyper chromatiques par champ
III (haut)	8 ou 9 tumeur indifférenciée	Faible ou nulle	Polymorphisme marqué	3 ou plus

1.2.2 Classifications TNM :

La classification des stades TNM par l'Union internationale contre le cancer (UICC) et l'American Joint Committee on Publications sur le cancer (AJCC), permet d'évaluer l'étendue du cancer.(Cserniet al. 2018). Le stade de la maladie est défini au moment du diagnostic avec la détermination des catégories de TNM.(Sawakiet al 2019).

- **T** signifie la taille et l'infiltration de la tumeur (de T0 àT4). (Sawakiet al2019).
- **N** signifie le degré d'atteinte des ganglions lymphatiques (de N0 àN3) s'il est proche de la tumeur. (Sawakiet al 2019).
- **M** signifie la présence ou pas de la métastase (M0 : absence de métastase ou M1 : présence de métastase. (Sawakiet al2019).

Tableau II: Classification TNM par stade UICC.(Uehiro et al. 2014).

Stade UICC	Classification TNM
Stade 0	Tis N0 M0
Stade I	T1 N0 M0
Stade II A	T0 N1 M0, T1 N1 M0, T2 N0 M0
Stade II B	T2 N1 M0, T3 N0 M0
Stade III A	T0 N2 M0, T1 N2 M0, T2 N2 M0, T3 N1 M0, T3 N2 M0
Stade III B	T4 N0 M0, T4 N1 M0, T4 N2 M0
Stade III C	Tous T N3 M0
Stade IV	Tous T Tous N M1

1.3 Diagnostic :

1.3.1 L'examen clinique des seins :Le médecin, au cours de son entretien avec la patiente, l'interroge sur son passé médical personnel et sur les facteurs de risque, en particulier familiaux. Il procède à un examen minutieux des seins et des creux axillaires à la recherche de ganglions sous les aisselles.(Institut national du cancer (INCa) ; 2017).

1.3.2 Des examens radiologiques des seins :Le médecin a besoin des examens suivants :

1.3.2.1 Mammographie :

Une mammographie est une radiographie à faible dose du tissu mammaire, elle est précise de 85 à 90 %.Lorsqu'une mammographie est visualisée, le tissu mammaire apparaît blanc et opaque (nuageux) et le tissu adipeux apparaît plus foncé et translucide (semi-transparent). (Alcantara *et al.* 2014); Il existe deux types courants, La mammographie diagnostique et la mammographie numérique .(Houssami *et al.*2009).

1.3.2.2 Echographie Mammaire:

L'échographie mammaire n'utilise pas de rayons X mais un faisceau d'ultrasons pour former une image elle est totalement indolore et ne nécessite pas de préparation ; il a une grande sensibilité pour montrer les marges tumorales et les caractéristiques internes des tissus(Alcantara *et al.* 2014).

1.3.2.3 La biopsie mammaire et l'analyse anatomopathologique :

C'est un prélèvement par biopsie au niveau des lésions à travers la peau (biopsie percutanée), elle permet de réaliser un examen anatomopathologique qui permet de déterminer la nature et les caractéristiques de l'anomalie (le type de cancer) ; les caractéristiques des cellules ; la présence de récepteurs hormonaux (œstrogènes et progestérone) sur les cellules cancéreuses ; la présence des récepteurs HER2 . Selon le diamètre de l'aiguille utilisée, on parle de micro ou de macrobiopsie percutanée.Les tissus prélevés sont préparés, découpés et appliqués sur des lames, puis colorés.(Institut national du cancer (INCa) ; 2017).

1.4 Epidémiologie :

1.4.1 Dans le monde :

Le cancer du sein est également la première cause de mortalité chez les femmes dans le monde, il représentait 20% de tous les cancers enregistrés chez les deux sexes et 35,8% des cas enregistrés chez les femmes. La quasi-totalité des patients atteints était de sexe féminin avec une proportion de 99,1%(El Fouhi *et al.*2020). en 2018, on a recensé 2, 088,849 nouveau cas et 625 000 décès par cancer du sein(Bray *et al.* 2018), les incidences varient de 27/100000 en Asie Centrale-Est et en Afrique à 85–94/100000(Australie, Amérique du Nord et Europe de l’Ouest). Les taux d'incidence varient d'une région à l'autre dans le monde et augmente depuis plus de 40 ans.(Garnier et Colonna 2019).

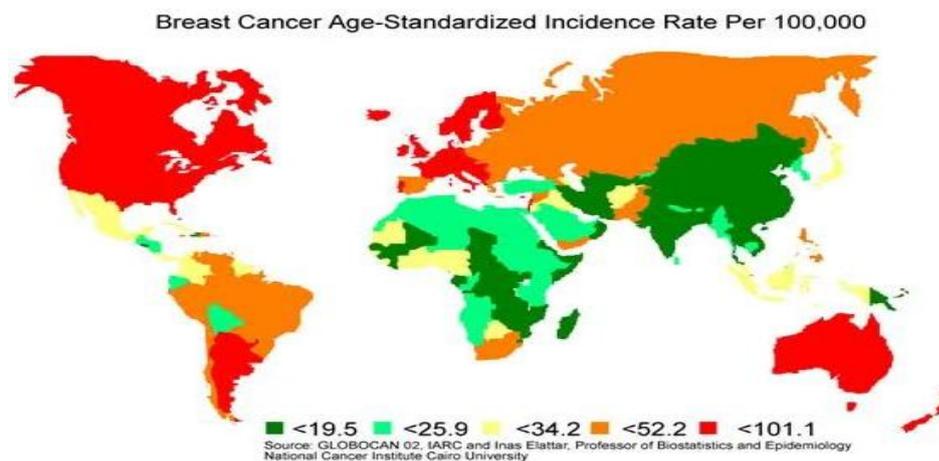


Figure 3 : incidence standardisée du cancer du sein dans le monde en fonction de l'âge pour 100000 habitants.(Mandal 2009).

1.4.2 En Algérie :

Les cancers du sein sont fréquents en Algérie et atteignent surtout le sexe féminin. D'après une étude faite en Algérie sur les caractéristiques épidémiologiques, sur 151 cas de cancers du sein représentant 12,4% de l'ensemble des cancers recensés. L'âge moyen des patients était de 51,67 ans, avec des extrêmes de 25 et 82 ans, répartis entre 149 cas de sexe féminin et 2 cas de sexe masculin. Et sur le plan histologique, ces tumeurs malignes étaient réparties en carcinomes (150cas, 99,34%) et sarcomes (1 cas, 0,66%).(Djounidi *et al.* 2021).

1.5 Les Facteurs de Risques :

Un cancer n'est jamais le résultat d'une cause unique. Il résulte d'un ensemble de facteurs susceptibles d'interagir entre eux, pour que la maladie se développe. Un certain nombre de ces facteurs soit externes et/ou internes. Sont représentés ci-dessous. Ils sont répartis en facteurs modifiables, sur lesquels on peut agir en matière de prévention, et en facteurs non modifiables, sur lesquels on ne peut malheureusement pas agir :

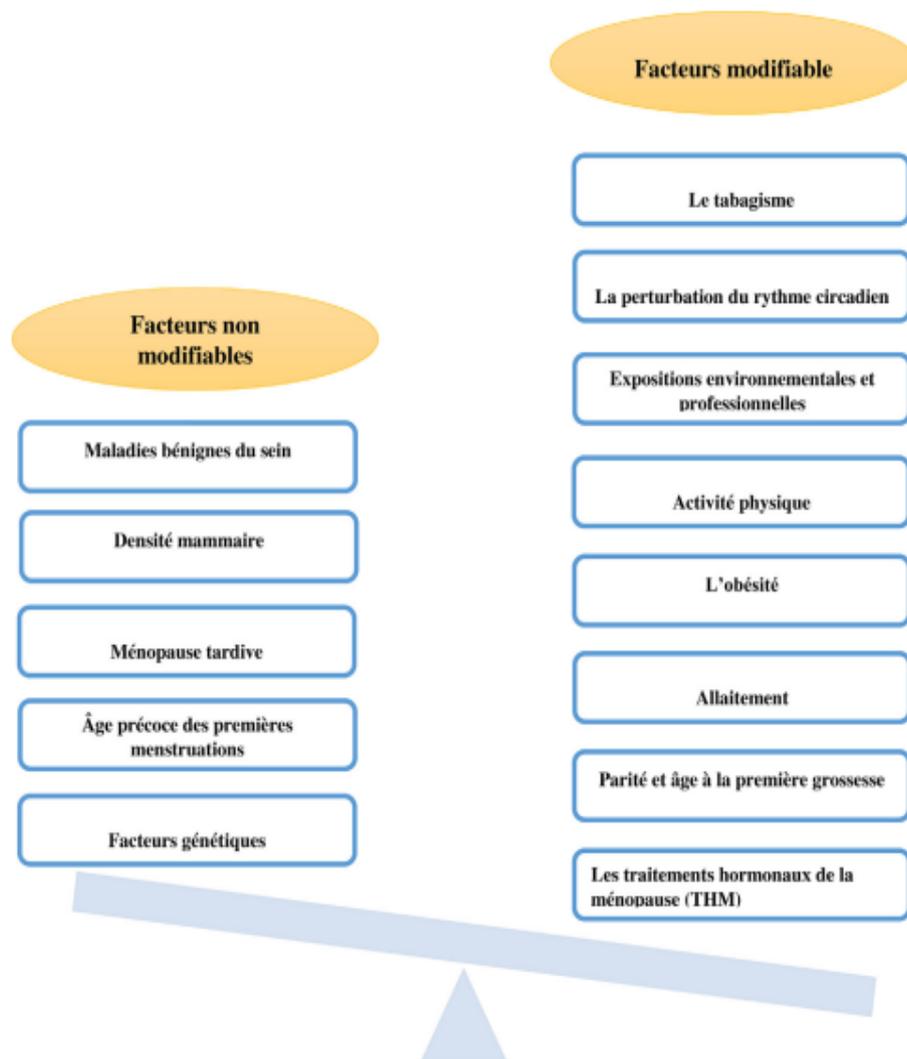


Figure 4: Balance des facteurs modifiables et non modifiable du cancer du sein (Frikha et Chlif 2021)

1.5.1 Les facteurs externes :

Sont liés au mode de vie ou à l'environnement :

-L'obésité est associée à un risque accru de développement du cancer du sein après la ménopause, elle est définie par un IMC supérieur à 30 kg/m². Une expansion pathologique du tissu adipeux blanc se met en place.(Le Guennec *et al.* 2020).

- L'activité physique (limitée ou inexistante) : son impact sur la cancérogenèse est fondé sur la modulation des hormones sexuelles, de l'insuline, des marqueurs inflammatoires et de la fonction immunitaire.(Le Guennec *et al.* 2020).

- les facteurs hormonaux exogènes et endogènes peuvent également être associés au risque du cancer du sein comme les contraceptifs oraux, les hormones pour femmes ménopausées, et l'hormonothérapie substitutive (TSH) exogène.(Sun *et al.* 2017)

-la consommation excessive d'alcool peut élever le niveau d'hormone liée aux œstrogènes dans le sang,et l'apport excessif en graisses alimentaires peuvent également augmenter le risque d'un cancer du sein.(Sun *et al.* 2017)

- le cancer du sein peut être induit après l'exposition aux rayonnements X des femmes de moins de 40 ans. (Frikha et Chlif 2021)

1.5.2 Les facteurs liés à la reproduction :

Les femmes qui ont mené au moins une grossesse à terme avant l'âge de 30 ans présentent, en moyenne, un risque de cancer du sein diminué de 25 % par rapport aux femmes nullipares.(Nkondjock et Ghadirian 2005).

-l'allaitement est un facteur protecteur du cancer du sein, plus la durée de l'allaitement est longue, plus les femmes sont protégées contre le cancer du sein(Frikha et Chlif 2021). Les femmes qui ont allaité pendant une durée totale d'au moins 25 mois présentent un risque réduit de 33 %, par rapport à celles qui n'ont jamais allaité. (Nkondjock et Ghadirian 2005).

1.5.3 Les facteurs génétiques :

- Ils sont parmi les facteurs non modifiables

-La présence d'antécédents familiaux de cancer du sein chez la mère, la sœur ou la fille multiplie par 2 à 3 le risque de cancer du sein. (Frikha et Chlif 2021).

-Les gènes de prédisposition au cancer du sein peuvent être regroupés en trois grandes catégories(Viassolo *et al.* 2016) :

- les gènes avec une pénétrance élevée : leurs allèles à risque ont une fréquence très faible (inférieure à 0,1 %) ; ils confèrent des risques relatifs de cancer mammaire très élevés (supérieurs ou égaux à 5) ; leur mode de transmission est habituellement autosomique dominant.

- les gènes à pénétrance modérée : la prévalence de leurs allèles à risque dans la population générale est relativement faible et ils sont associés à des risques de cancer du sein modérés.
- les gènes à faible pénétrance : dont les allèles à risque sont relativement fréquents dans la population générale (5 à 50 %) ; ces gènes, associés à des facteurs environnementaux, seraient possiblement impliqués dans les agrégations familiales de cancer du sein.

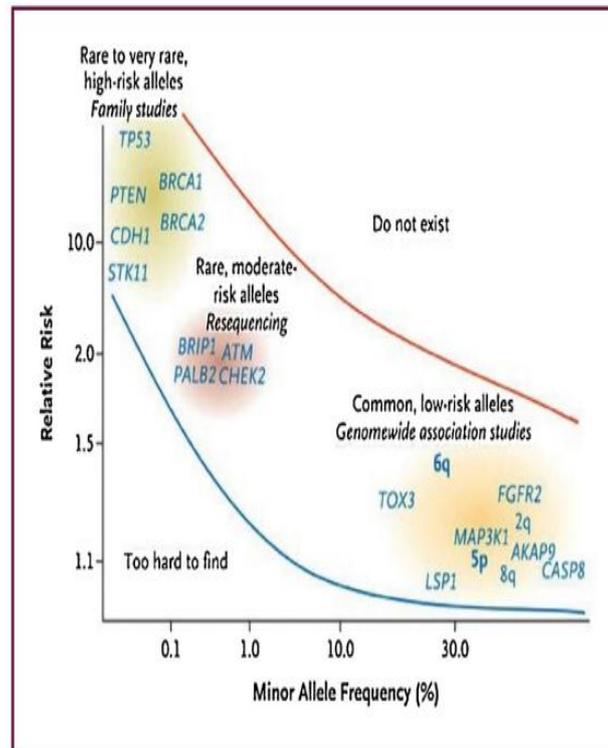


Figure 5: gènes de prédisposition au cancer (Viassolo *et al.* 2016)

-Les gènes à haut risque : les femmes porteuses de mutations sur les gènes breast cancer 1 (BRCA1) et breast cancer 2 (BRCA2) qui sont des gènes suppresseurs de tumeur, ont un risque élevé de développer un cancer du sein. (Frikha et Chlif 2021).

-Les gènes à faible pénétrance : il existe près de 70 variants génétiques communs qui sont faiblement associés au risque de cancer du sein. Malgré le risque peu élevé associé à chacun d'eux, ils contribuent de façon importante au risque héréditaire de cancer du sein (Frikha et Chlif 2021).

1.6 Les mutations des gènes causant le cancer du sein :

1.6.1 Les gènes BRCA1 et BRCA2 :

Les gènes *BRCA* (*breast cancer*) 1 et 2, comme environ 30 000 autres gènes, font partie de notre patrimoine génétique. Les deux gènes contribuent de façon complémentaire à un mécanisme commun de protection du génome. Ils codent des protéines essentiellement impliquées dans la réparation des lésions double brin de l'ADN et de

gènes suppresseurs de tumeurs par recombinaison homologue (Sun *et al.* 2017). Quand l'un des deux est altéré, il est à l'origine, chez les femmes, d'une prédisposition génétique majeure aux cancers du sein à un âge plus précoce que celles de la population générale (Eerola *et al.* 2005) : avant de l'âge de 70 ans, en cas de mutation de *BRCA1* (les risques sont de 65-80 %) et pour *BRCA2* (d'environ 45-60 %). (Angelier *et al.* 2020).

BRCA1 : Breast cancer 1 fut le premier gène identifié comme gène de susceptibilité au cancer du sein. Localisé sur le chromosome 17 en 17q12-2, il compte 83 kilobases (kb) dont 5,7 kb de séquences codantes réparties sur 22 exons. (Cohen-Haguenaer 2019).



Figure 6: localisation chromosomique du gène BRCA1. (Alenezi *et al.* 2022)

L'inactivation du gène *BRCA1* à l'état homozygote aboutit à l'interruption de l'embryogenèse au jour 7,5. Cette létalité est liée à l'inhibition de la prolifération nécessaire au développement des différentes couches embryonnaires, par arrêt de réplication de l'ADN. (Cohen-Haguenaer 2019).

BRCA2 : Breast cancer 2 ; localisé sur le chromosome 13 dans la région q12-13(22), a été cloné en 1995. Il est constitué de 26 exons, avec des séquences codantes représentant 10,2 kb sur un total de 86 kb. (Cohen-Haguenaer 2019).



Figure 7 : localisation chromosomique du gène BRCA2. (Alenezi *et al.* 2022)

1.6.1.1 Les protéines *BRCA1* et *BRCA2* :

A- La protéine *BRCA1* :

Environ 220 kDa formée de 1 863 acides aminés, est constituée d'un domaine RING (*really interesting new gene*) en N-terminal ; de deux domaines BRCT (*BRCA1 C-terminal*) en C-terminal ; et d'un domaine en hélice. (Cohen-Haguenaer 2019). Il a différentes fonctions dans plusieurs processus cellulaires (la réparation de l'ADN, l'activation transcriptionnelle, la régulation du cycle cellulaire et le remodelage chromatinien. (Gorodetska *et al.* 2019).

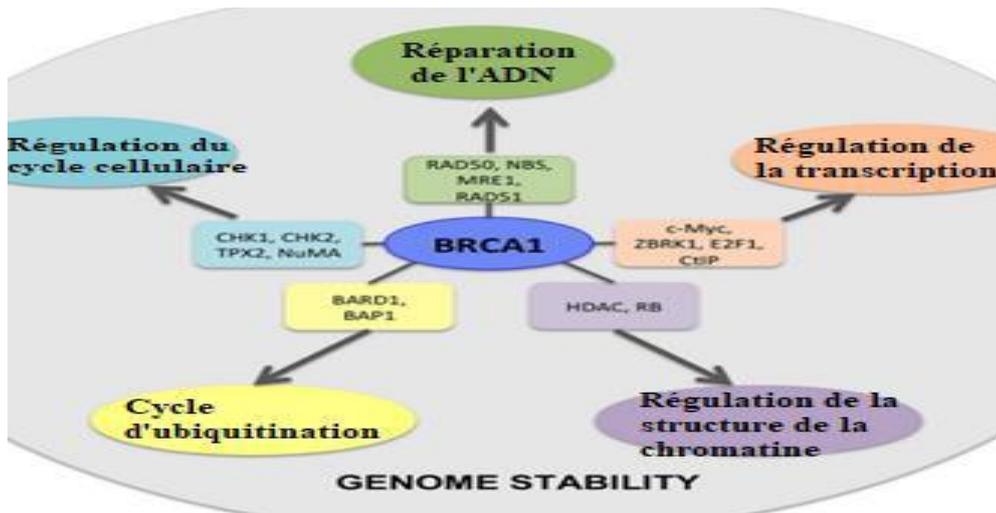


Figure 8: interactions et fonction biologique du BRCA1.(Curtit *et al.* 2015).

La protéine BRCA2 :

De 384 kDa formée de 3 418 acides aminés, sans homologie avec la protéine BRCA1,(Liu et al. 2010) .Comprend huit répétitions BRC, dans sa partie centrale, permettent également son interaction avec RAD51. L'extrémité C-terminale de BRCA2 contient deux NLS. Une molécule de BRCA2 peut lier six molécules RAD51 au niveau de son domaine central et de son domaine C-terminal. Elle joue un rôle dans la régulation transcriptionnelle et du cycle cellulaire, la réparation de l'ADN et la stabilisation de la fourche de réplication L'interaction importante de BRCA2 avec la protéine PALB2 sera développée dans la section relative à ce gène.(Cohen-Haguenauer 2019).

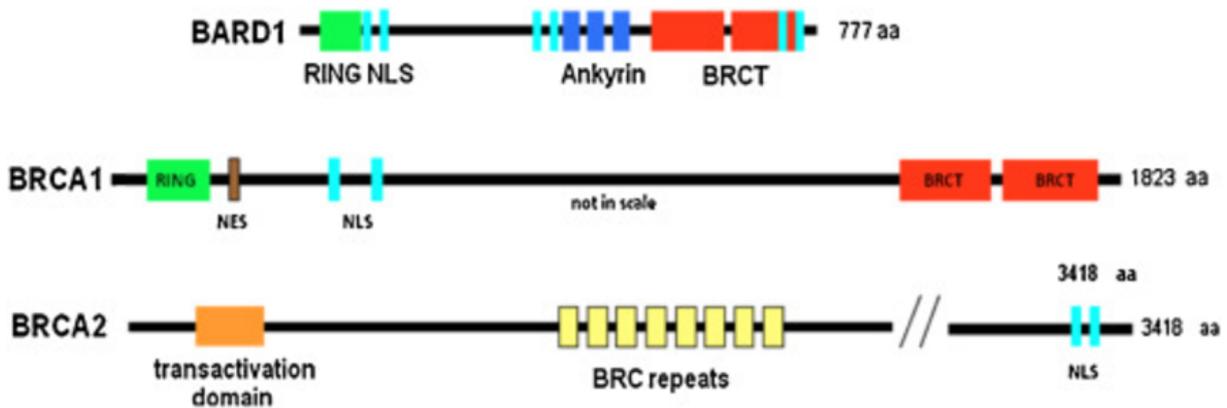


Figure 9: protéine BRCA1 et BRCA2 (Irminger *et al.* 2016).

1.6.1.2 Les Mutations du BRCA1 et BRCA2 :

La majorité des mutations constitutionnelles qui les touchent sont de type « perte de fonction », leur mode de transmission autosomique dominant même si le deuxième allèle est normal. Au total, environ 20 à 25 % des cancers héréditaires du sein et 5 à 10 % de tous les cancers du sein sont causés par des mutations BRCA1/2. (Sun *et al.* 2017)

A- Mutation de BRCA1 : Les femmes porteuses d'une mutation du gène BRCA1 développent des cancers du sein à un âge 44 ans, significativement plus jeune que dans la population générale, et plus de 60 % Le risque augmente entre 30 et 50 ans. Il s'équilibre ensuite. Les tumeurs de ces patientes sont majoritairement des carcinomes canaux infiltrants, de grade élevé (85 % de grade III), avec un important infiltrat lymphocytaire et des foyers de nécrose (Chappuis *et al.* 2000). Plus de 80 % des tumeurs ayant pour origine des mutations de BRCA1 sont de phénotype triple-négatif (n'exprimant ni récepteurs des œstrogènes ni récepteur de la progestérone et ne présentant pas d'amplification du récepteur Her2-neu [ou ErbB-2, *human epidermal growth factor receptor 2*])(Foulkes 2003). Les tumeurs BRCA1 sont plus agressives, elles apparaissent, en revanche, plus sensibles aux agents cytotoxiques, ce qui améliore significativement leur pronostic. (Mavaddat *et al.* 2010).

B- Mutation de BRCA2 : Les femmes porteuses d'une mutation du gène BRCA2 développent également des cancers du sein à un âge de 47 ans, significativement plus jeune que dans la population générale où il est de 56 ans. Les tumeurs des patientes présentant des mutations de BRCA2 sont hétérogènes. Ces tumeurs sont beaucoup moins fréquemment de type triple-négatif. Du fait de la présence de récepteurs hormonaux, elles relèvent le plus souvent d'une hormonothérapie d'entretien. (Copson *et al.* 2018).

1.6.2 Le gène PALB2 :

PALB2 (Partner and localizer of Breast Cancer 2 (BRCA2)) un gène suppresseur de tumeur majeur liée à la susceptibilité au cancer du sein (Nepomuceno *et al.* 2021). PALB2 est codé par un gène de 38 Mb. leur localisation sur le bras court du chromosome (16) 16p12.2, il se compose de 13 exons (Nepomuceno *et al.* 2017) et code pour une protéine de 1186 acides aminés (Nepomuceno *et al.* 2021)

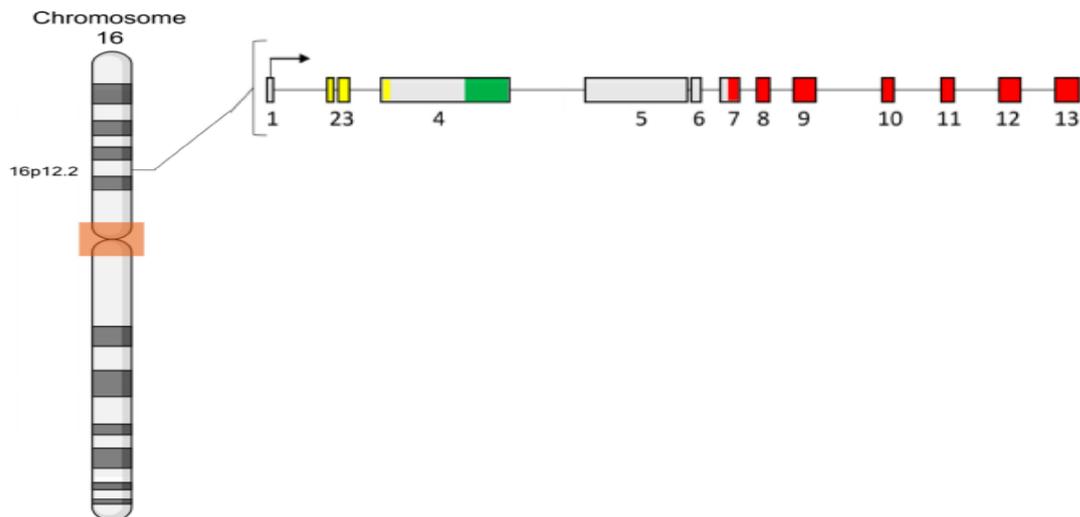


Figure 10: localisation chromosomique du gène PALB2(Nepomuceno *et al.* 2017)

1.6.2.1 La protéine PALB2

La protéine constitue avec BRCA1 un médiateur de la recombinaison homologue contribuant aux mécanismes de la réparation d'ADN (Nepomuceno *et al.* 2021), son rôle est important dans le maintien de l'intégrité du génome(Nepomuceno *et al.* 2017) et dans la réponse aux dommages de l'ADN, reliant les produits de trois autres gènes associés au cancer du sein et de l'ovaire : BRCA 1/2 et RAD51 (Nepomuceno *et al.* 2021).

1.6.2.2 Les mutations PALB2 :

Parmi les mutations les plus courantes associée à un risque très élevé de cancer du sein après BRCA1 et 2, c'est la mutation du gène PALB2 (Kwong *et al.* 2021) . PALB2 a été identifié comme troisième gène de prédispositions au cancer du sein, après l'identification des deux gènes BRCA1/2.(Nepomuceno *et al.* 2021).

Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein, les données montrent que la fréquence de mutation de PALB2 était de 1,6%, tandis que chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, elle était de 1%.(Kwong *et al.* 2021).

1.6.3 Le gène PTEN :

Le PTEN (tumeur *phosphatase et homologue de la tensine*) est l'un des suppresseurs de tumeurs les plus fréquemment perturbés dans le cancer . il est situé sur le chromosome 10q23.31 qui code pour une phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate 3-phosphatase.Son mode de transmission est autosomique dominant et il est caractérisé par un risque au cancers du sein, de la thyroïde, de l'utérus et d'autres cancers.(Angeli *et al.*2020).

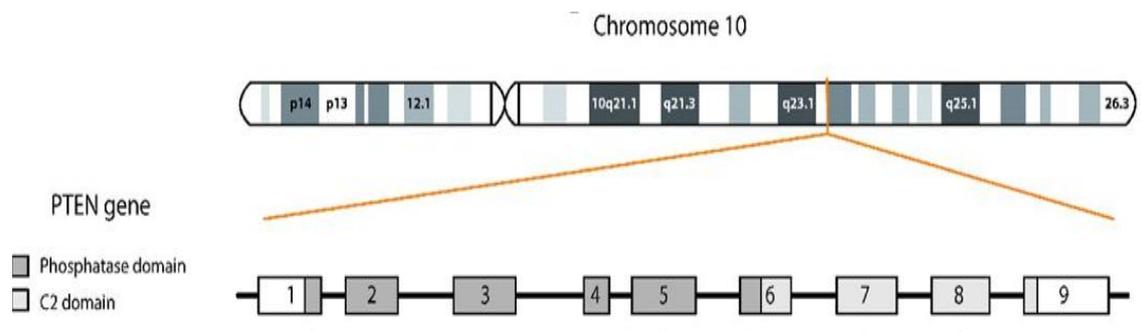


Figure 11 : Représentation schématique du gène PTEN humain situé sur le chromosome 10q23.(Mendes *et al.* 2016).

1.6.3.1 La protéine de PTEN :

la protéine de PTEN contient neuf exons et 403 acides aminés(Ngeow et Eng.2020),ainsi que leur domaines protéiques ont plusieurs fonctions . Par exemple, le domaine de la phosphatase amino-terminale contient deux motifs de liaison à l'ATP, essentiels pour réguler la sortie du PTEN du noyau (Ngeow et Eng.2020).

-Le rôle de PTEN nucléaire protège le génome de multiples façons. il est impliqué dans le maintien de la stabilité du centromère, la progression de la réplication de l'ADN et la réparation de l'ADN par recombinaison homologue par interaction ou régulation de protéines relatives, dépendantes ou indépendantes de son activité protéique kinase(Yang et Yin 2020).

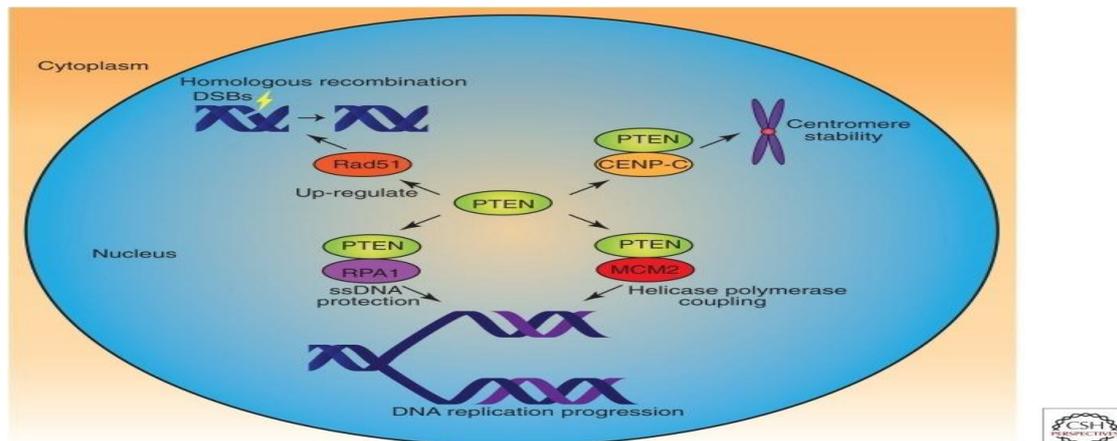


Figure 12: Rôle de la phosphatase et de l'homologue de tension (PTEN) dans la réplication et la réparation de l'ADN(Yang et Yin 2020).

1.6.3.2 Mutations de PTEN :

Il y a des mutations germinales pathogènes dans les neuf exons de la PTEN. Parmi eux des délétions ou des insertions intragéniques, des sites d'épissages et des délétions importantes sont moins fréquentes. (Yehia *et al.* 2020).

En plus, il a été démontré que certaines mutations pathogènes du promoteur affectent la transcription de la PTEN, ainsi que la traduction en raison de l'altération de la structure

secondaire de l'ARN. Des variants introniques de PTEN particulièrement pathogènes peuvent provoquer un saut d'exon. (Yehia *et al.* 2020).

Les exons 5,7 et 8 sont surreprésentés dans les spectres mutations germinales de la PTEN. Trois mutations non-sens communes (R130X, R233X, R335X) ont été bien caractérisées dans ces exons respectivement.(Yehia *et al.* 2020).

1.6.4 Le gène CDH1 :

Le gène CDH1 code pour la protéine d'adhésion intercellulaire E-cadhérine, localisé sur le bras long du chromosome 16 (16q 22.1) de 120-kb , et contient 16 exons codants, la protéine E-cadhérine est constituée de 882 acides aminés.(Shenoy, 2019).

1.6.4.1 La protéine CDH1 :

L'E-cadhérine est une glycoprotéine transmembranaire qui s'exprime à la membrane des cellules épithéliales où elle exerce un rôle dans l'adhésion intercellulaire. Elle joue également un rôle important au niveau de la transduction du signal, de la différenciation cellulaire, de l'expression de gènes et de la mobilité cellulaire, Les complexes E-cadhérinecaténine d'un groupe de cellules voisines dans une membrane donnée s'unissent pour former des jonctions étroites, type le plus fréquent d'adhésion intercellulaire. Aussi la perte de fonction de la protéine induit une perte d'adhésion entre les cellules épithéliales, une dysrégulation des voies de signalisation impliquées dans la prolifération cellulaire, et une invasion des tissus adjacents.(Figueiredo *et al.* 2019).

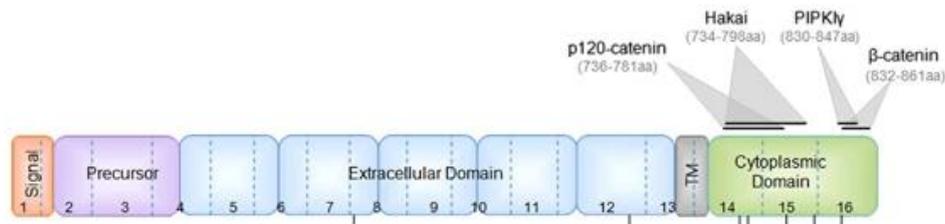


Figure 13:Structure de la protéine E-cadhérine (CDH1).(Figueiredo et al. 2013)

1.6.4.2 Mutations :

Le gène CDH 1 prédispose au carcinome gastrique diffus (CGD) et aussi prédispose également aux cancers du sein dont principalement le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) chez les femmes. La transmission des variants de CDH1 est autosomique dominante.(Corso *et al.* 2016)

Chez les individus porteurs d'un variant constitutionnel qui inactive un allèle du gène CDH1, le défaut d'expression de l'E-Cadhérine qui initie la carcinogenèse, résulte d'une inactivation somatique de l'allèle fonctionnel, le plus souvent par hyperméthylation de son promoteur. Ils correspondent majoritairement à des variants non-sens, provoquant une anomalie de l'épissage et à des délétions ou insertions d'un ou de quelques nucléotides responsables d'un décalage du cadre de lecture. Aussi que les variants de type faux-sens sont plus rares. (Alexander *et al.* 2022).

agents endogènes différent de celles provoquées par les agents environnementaux (Rivlin et al. 2011). les femmes porteuses d'une mutation du gène TP53 développent des cancers du sein après 30 ans (Cohen-Haguenaer .2019).

Tableau III: mutations des gènes impliqués dans le cancer du sein. (Original).

Gène	Exon	Mutation	Modification d'acide aminé	Position	Type de mutation	Références
BRCA1	3	c.83_84delTG	p.Leu28Argfs Ter12	41267793	Délétion	(Habak <i>et al.</i> 2022)
	4	c.181T>G	p.Cys61Gly	41258504	SNV	(Cherbal <i>et al.</i> 2022)
	10	c.2125_2126insA	p.Phe709Tyrfs Ter3	41245423	Insertion	(Cherbal <i>et al.</i> 2022)
	20	c.5309G>T	p.(Gly1770Val)	/	Ms	(Mansouri et al. 2020)
	/	c.798_799del	P.Ser267fs	/	Délétion (décalage de cadre de lecture)	(Laraqui <i>et al.</i> 2021)
	/	c.3279del	P.Tyr1094Ilf	/	Délétion (décalage de cadre de lecture)	(Laraqui <i>et al.</i> 2021)
	/	c.3587C>T	p.Thr1196Ile	/	Substitution (faux sens)	(Laraqui <i>et al.</i> 2021)
	3	c.116G>A	p.(Cys39Tyr)	/	MS	(Mansouri et al. 2020)
BRCA2	10	c.1813dupA	p.Ile605 Asnfs	32907421	Duplication	(Mehemmai <i>et al.</i> 2020)
	16	c.7654dupA	p.Ile2552Asnfs	32931911	Insertion	(Mehemmai <i>et al.</i> 2020)
	19	c.8485C>T	p.Gln2829Ter	32944692	SNV	(Mehemmai <i>et al.</i> 2020)
	22	c.8940delA	p.Glu2981Lysfs Ter7	32953633	Délétion	(Mehemmai <i>et al.</i> 2020)
	/	c.1310_1313del	P.Lys437Ilf	/	Délétion	(Laraqui <i>et al.</i> 2021)
	/	c.1658T>G	p.Leu553Ter	/	Substitution (non sens)	(Laraqui <i>et al.</i> 2021)
	10	c.1800delT	p.Tyr600X	/	Délétion (décalage de cadre de lecture)	(Habak <i>et al.</i> 2022)
	10	c.1815dupA	p.Tyr600fsX10	/	Duplication	(Habak <i>et al.</i> 2022)

PALB2	/	c.1027C>T	P.Gln343*	/	Substitution (Faux sens)	(Catucci <i>et al.</i> 2016)
	/	c.2167_2168delAT		/	Délétion	(Catucci <i>et al.</i> 2016)
	/	c.3290dup	P.Lys1098	/	Duplication (décalage de cadre de lecture)	(Laraqui <i>et al.</i> 2021)
	/	c.15delC	P.Lys7serfs*11	/	Délétion (décalage de cadre de lecture)	(Kwong <i>et al.</i> 2021)
		c.2760dupA	P.Gln921Thrfs*7	/	Duplication (décalage de cadre de lecture)	(Ng <i>et al.</i> 2021)
	3	c.142A>T	p.Ile48Phe	/	Faux sens	(Mehemmai <i>et al.</i> 2020)
PTEN	5	c.158G>C	P.Val158Leu	00383	Substitution	(De Vivo 2000)
	5	c.119G>C	P.Val119Leu	/	Substitution	(De Vivo 2000)
CDH1	2	c.88C>A	p.Pro30Thr	/	Faux sens	(Figueiredo <i>et al.</i> 2019)
	10	c.1404delC	p.Thr468Thrfs*13	/	Délétion	(Figueiredo <i>et al.</i> 2019)
	13	c.1942G>T	p.Glu648Ter	004360	Codon stop	(Corso <i>et al.</i> 2016)
	10	c.1465insC	p.P489fs	/	insertion	(Corso <i>et al.</i> 2016)
Tp53	10	c.1001.1006dupG	p.G334_R335 dup	/	Duplication	(Lee <i>et al.</i> 2012)
	5	c.413C>T	p.A138V	/	SNV	(Lee <i>et al.</i> 2012)
	8	c.853G>A	p.E285K	/	SNV	(Lee <i>et al.</i> 2012)

1.7 L'oncogène HER2 :

Environ 15 % à 20 % des cancers du sein (carcinome canalaire) présentent une quantité plus marquée du gène HER2. Cette amplification du gène est analysée dans les cellules cancéreuses et définie comme une preuve de surexpression de la protéine HER2 mesurée par le statut immunohistochimique. (Loibl et Gianni 2017)

Le gène HER2, qui code pour l'oncogène 2 du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (c-erbB2/neu) est situé sur le bras long du chromosome 17 (en 17q1.2 ; de 35,109 à 35,138 Mb). Ce gène est un membre de la famille des récepteurs transmembranaires à activité tyrosine kinase. (Vincent-Salomon 2015).

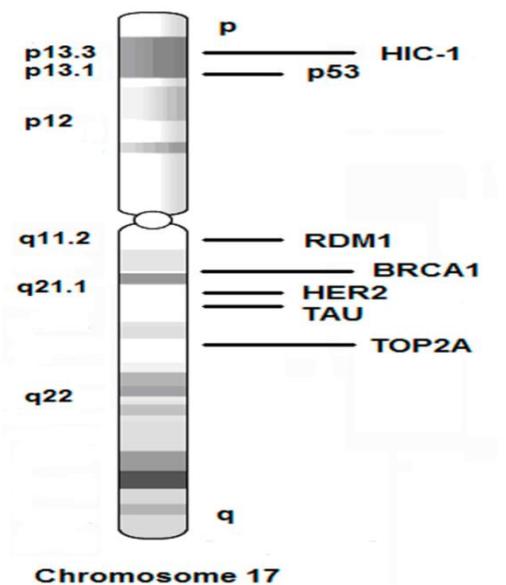


Figure 16: localisation du gène HER2 sur le chromosome 17 (Zhang et Yu 2011).

1.7.1 La protéine HER2 :

HER2 est une glycoprotéine transmembranaire, composée de 1255 acides aminés et pèse 185 kDa, il s'agit d'une oncoprotéine qui fait partie de la famille des récepteurs du facteur de croissance épidermique, elle est composée du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) / HER1, HER2, HER3 et HER4) (Schlam et Swain 2021).

Ce récepteur HER2 n'a pas de domaine de liaison à un ligand. Il est constitué d'un domaine extracellulaire, d'un domaine transmembranaire et d'un domaine intracellulaire comprenant un site d'autophosphorylation riche en résidus tyrosine dont dépend l'activité tyrosine kinase. L'activation de HER2 par amplification entraîne une augmentation de la prolifération et de la survie cellulaires. (Vincent-Salomon 2015). HER2 favorise la stabilisation de la liaison au ligand et l'activation de la transmission du signal intracellulaire, il contrôle aussi la croissance cellulaire et la différenciation de la survie. (Schlam et Swain 2021).

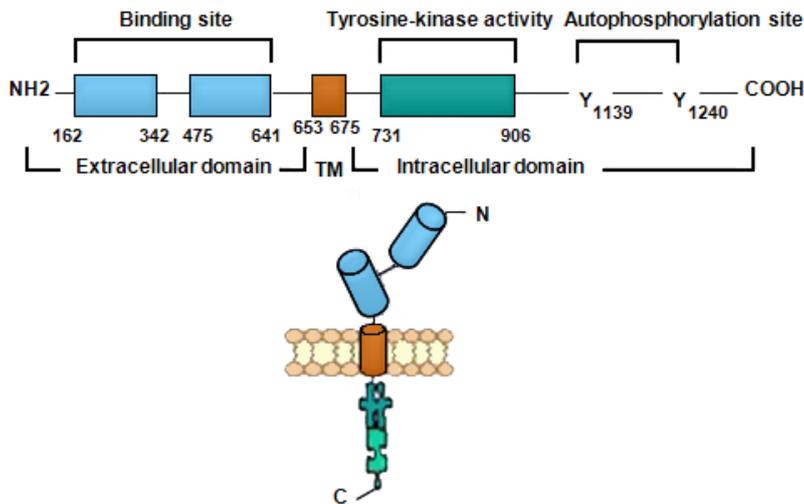


Figure 17: structure de la protéine HER2 et ses domaines membranaires. (Marilena *et al.* 2011)

1.7.2 L'amplification du gène HER2 :

La surexpression de HER2 joue un rôle dans la carcinogenèse et la progression du cancer du sein. Le HER2+ représente 20 à 25% de tous les cancers du sein, environ 360 000 nouveaux cas dans le monde (Schlam et Swain 2021).

Les cellules saines contiennent 2 copies du gène HER2. Dans le cas où il y a une augmentation du nombre de copies dans une région chromosomique spécifique du gène HER2 de la cellule, cela engendre la surproduction de la protéine HER2. La présence d'un trop grand nombre de copies du gène est appelée amplification, et la surproduction de la protéine HER2 est appelée surexpression de HER2. (Yan *et al.* 2015).

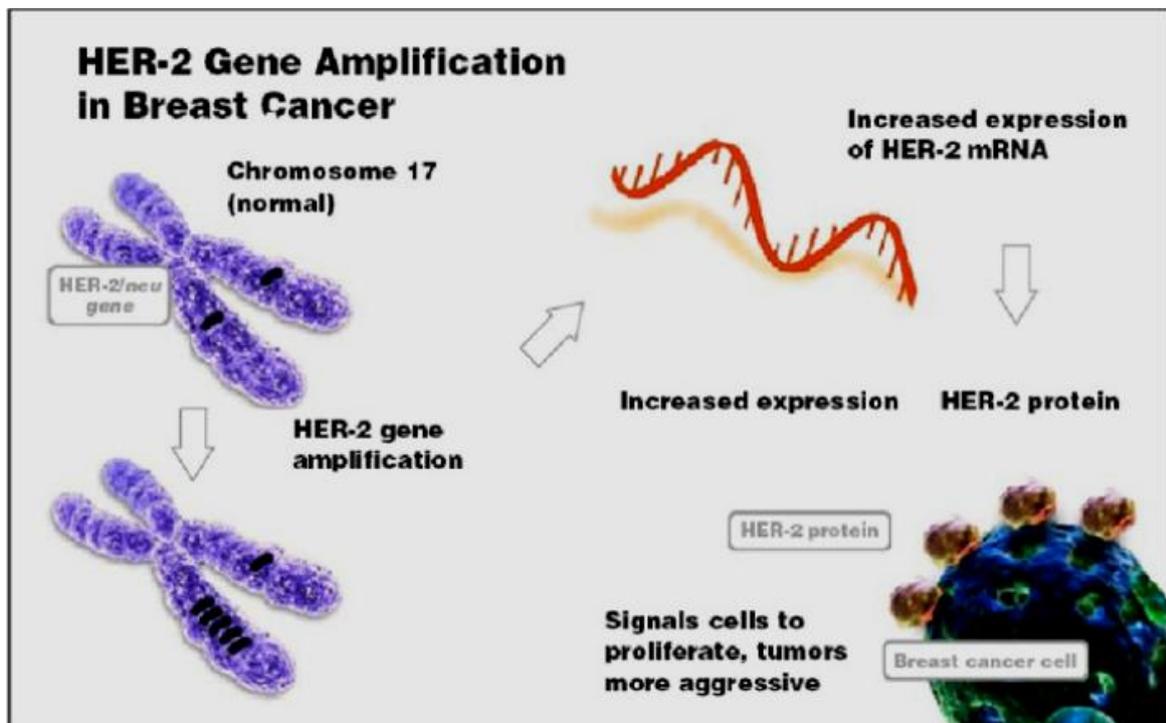


Figure 18 : schéma explicatif d'amplification du gène HER2 dans la cellule cancéreuse. (Sunitha *et al.* 2011).

1.7.3 Détermination du statut de HER2 dans les carcinomes mammaires

La connaissance du statut HER2 est indispensable pour la sélection des patientes atteintes d'un cancer du sein. Pour cela il existe de nombreux tests qui sont disponibles pour évaluer le statut HER2 dans les tumeurs du sein ; les deux tests les plus couramment utilisés sont l'immunohistochimie (IHC) et l'hybridation in situ par fluorescence (FISH).

L'**immunohistochimie (IHC)** est une technique basée sur la réaction spécifique Antigène-Anticorps qui permet d'évaluer le niveau d'expression de la protéine Her2 au niveau de la membrane cytoplasmique dans les cellules cancéreuses. (MacGrogan *et al*, 2015).

Les résultats de l'IHC identifient 3 scores de HER2 (voir le tableau IV). (Salomon, 2015).

Tableau V : Interprétation et scores de la surexpression de la protéine HER2 par immunohistochimie. (Vincent-Salomon 2015).

Score	Signification
0 et + 1	-Le taux HER2 est normal. -absence de cellules marquées moins de 10%. -la tumeur est HER2 négative.
2+	-HER2 est légèrement surexprimée. - au moins 10 % de cellules marquées. -cas équivoque à confirmer par FISH.
3+	-le taux de HER2 est plus élevé que la normal. - plus de 10 % de cellules marquées. - la tumeur est HER2 positive.

L'**hybridation in situ par fluorescence (FISH)** qui permet de compter le nombre de copies du gène HER2 au niveau du noyau des cellules tumorales. (MacGrogan *et al*.2015)

Ce qui rend ces deux technique plus couramment utilisées c'est principalement à cause de leur facilité de mise en œuvre dans les laboratoires de pathologie et de cytogénétique, mais aussi parce que ce sont des techniques morphologiques offrant la possibilité de cibler précisément les cellules tumorales. (MacGrogan *et al*.2015).

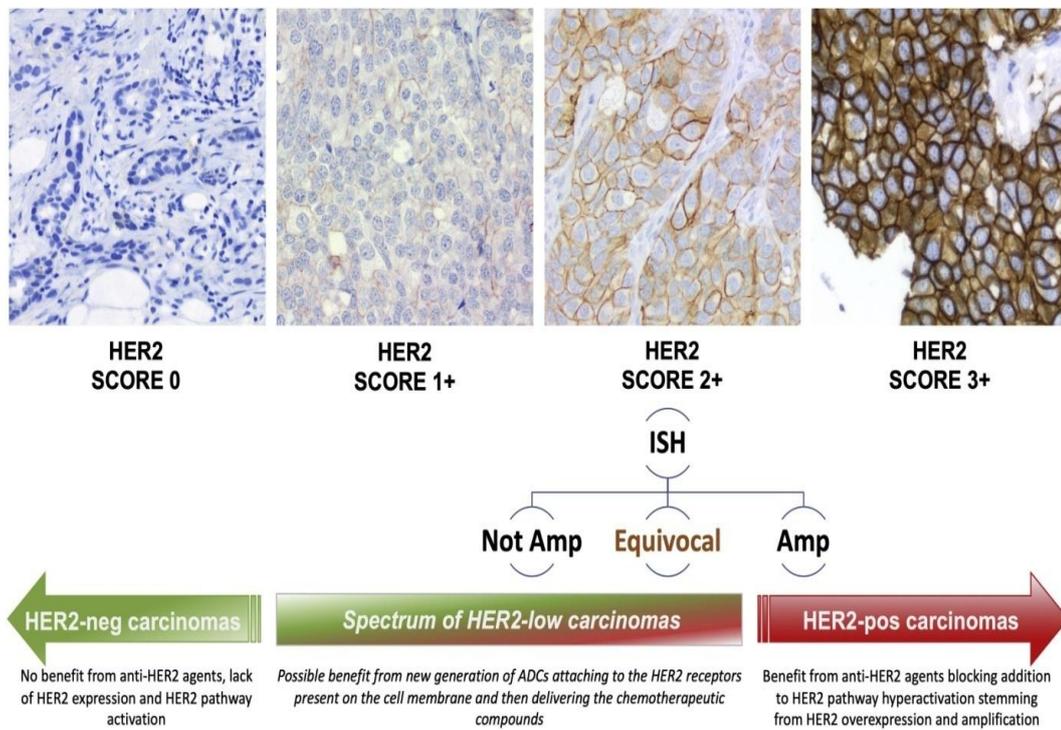


Figure 19 : Exemples de surexpression de la protéine HER2 dans carcinomes du sein par la technique IHC. (Marchiò *et al.* 2021).

1.7.4 Mutations de l'oncogène HER2 :

Les mutations HER2 représentent environ 4 % chez des patientes atteintes d'un cancer du sein, elles sont associées indépendamment du statut d'amplification HER2. La prévalence des mutations *HER2* change en fonction de certains sous-types histologiques dans le cancer du sein (Gaibar *et al.* 2020).

Les mutations activatrices de HER2 sont de deux grands types, ayant été mises en évidence en cancérologie humaine. Elles peuvent soit des mutations du domaine extracellulaire du HER2 soit des mutations du domaine tyrosine kinase. (WATSON et LOUVET 2016). En plus de ces mutations il existe d'autres types de mutations dans le domaine juxtamembranaire (entre le domaine transmembranaire et le domaine tyrosine kinase) et dans le domaine transmembranaire .(Gaibar *et al.* 2020).

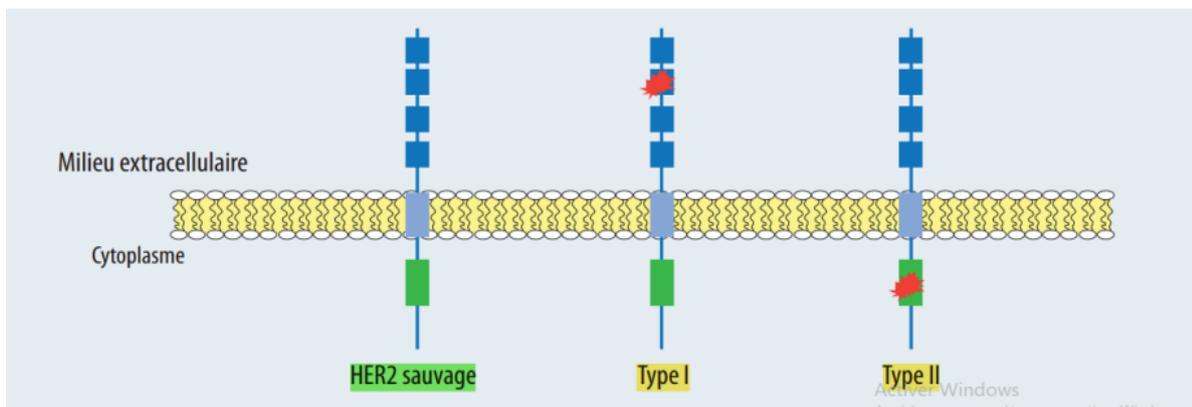


Figure 20: schéma représente une description des mutations activatrices de HER2. (WATSON et LOUVET 2016).

Tableau VI : les différents types de mutations impliquées dans HER2. (Gaibar *et al.* 2020).

Type de mutation	Conséquences	Exemple de mutations
mutations de domaine extracellulaire	-les mutations ont été liées à l'augmentation de la dimérisation du récepteur. - l'activation des kinases et à la transformation des cellules malignes	-S310F et S310Y dans exon 8 - dans le carcinome lobulaire invasif (ILC) et le carcinome canalaire invasif (IDC)
Mutation de domaine transmembranaire	- ce domaine joue un rôle actif dans l'activité des kinases et la promotion des voies de signalisation responsables de la croissance des cellules tumorales.	-1655V dans exon 16 -IDC
mutations de domaine tyrosine kinase	-La plupart des mutations ont été détectées dans les exons 19 et 20. - favorisent l'activation de la fonctionnalité de la protéine et augmentent l'oncogénicité de HER2. - Les substitutions de faux-sens sont essentielles pour l'activation de la protéine HER2. Ces altérations peuvent favoriser la tumorigénèse.	-L755S exon 19 (IDC) et (ILC). -V777L exon 20 (IDC) et (ILC). - V842I exon 21 (IDC) et (ILC). -D769Y exon 19 (IDC) et (ILC).

CHAPITRE II :

Matériels et méthodes

2 Matériels et méthodes

Notre stage a été réalisé au niveau de l'hôpital Frantz Fanon (CHU Blida) dans les services d'oncologie médicale (CAC) et d'anatomie pathologique pour une durée s'étalant du 19/05/2022 au 20/07/2022 (ELCC)

Notre étude a été effectuée sur 20 patientes atteintes d'un cancer du sein familial. Dans un premier temps le travail d'étude des dossiers a été consacré à la préparation des fiches techniques en vue de la collecte des informations concernant chaque patiente (voir annexe3). Enquête génétique basée sur la recherche des mutations génétiques (BRCA1- BRCA2) de certaines patientes. Etablissement des arbres généalogiques est basée sur l'histoire familiale et prenant en compte la notion de cancer quel que soit son type, la notion de cancer du sein, le nombre de personne atteinte. Modes de transmission.

- Objectif :

L'objectif poursuivi dans ce travail est de faire une enquête génétique sur la base de l'étude de dossiers des malades atteintes d'un " cancer du sein familial", notamment grâce à l'étude généalogique des patientes présentant une éventuelle mutation moléculaire, ainsi que l'étude du profil immunohistochimique de l'oncogène HER2 chez nos patientes.

2.1 Matériel :

2.1.1 Etude immunohistochimique de l'oncogène HER2

2.1.1.1 *Matériel biologique :*

- Pièces mastectomie.(voir annexe 14)
- Biopsies Mammaires. (voir annexe 13)

2.1.1.2 *Matériel Non Biologique :*

Matériels de laboratoire et réactifs (voir annexe 12)

2.2 Méthodes :

La partie étude des dossiers et enquête génétique a été effectuée au niveau du service d'oncologie médicale du centre en lutte contre le cancer, tandis que l'étude IHC a été réalisée dans le service d'anatomie pathologique du CHU FRANTZ FANON

Pour nous permettre de réaliser ce travail, nous nous sommes présentées à trois unités du laboratoire d'anatomie pathologique en suivant, l'ordre chronologique, des étapes suivantes : l'étude histologique, la technique utilisée, et en dernier lieu l'étude immunohistochimique.

2.2.1 L'étude histologique :**- Le prélèvement :**

Les pièces récupérées que ce soit une biopsie ou une mastectomie sont aléatoirement plongée dans du formol. Si la pièce est une mastectomie, on garde sa dimension initiale ainsi que la localisation de la tumeur. On coupe cette dernière pour obtenir un tissu de petitetaille tout en faisant attention pour garder l'emplacement de chaque partie de la pièce coupée.

- La fixation :

Le tissu (biopsie – mastectomie) et mise dans des cassettes d'inclusion et fixé dans du formol minimum 18heures pour la suite des manipulations.

2.2.2 La technique :

- La Déshydratation :

Est réalisée par automate. Ce dernier contient un mélange de formol et d'eau de traitement pour le rinçage. L'étape suivante consiste, durant une heure, par un passage de 6 bains d'alcool (Ethanol) de concentration croissante (70°C, 80°C, 95°C, 100°C) et 3 bains de xylène. (Voir annexe4)

- L'inclusion :

Est réalisée par un appareil d'enrobage, le tissu est inclus dans des moules préchauffés et remplis de la paraffine chaude puis transférés dans une plaque froide ce qui formera un bloc où le tissu est inclus pour faciliter l'obtention des coupes histologiques minces. Les blocs sont conservés au réfrigérateur à 4°C. (Voir annexe 5)

- La coupe :

Les blocs de tissus sont coupés de 5 micromètre à l'aide d'un microtome type Leica semi-automatique. Elles sont étalées sur des lames silanisées à l'aide d'un bain marie. (Voir annexe 6)

- Le déparaffinage :

Consiste à mettre les lames dans l'étuve d'incubation pendant 20 min à 100°C ou bien 24h à 35°C.(Voir annexe7)

- La coloration :

Se faite dans un appareil par hématoxyline et l'éosine pour colorer les lames.(Voir annexe8)

- Le montage :

Se fait par le milieu de montage alcoolique (Eukitt), on ajoute une goutte d'EUKITT sur la lamelle et on la dispose sur la lame.

2.2.3 Etude Immunohistochimique :

- L'**immunohistochimie (IHC)** est une technique basée sur la réaction spécifique Antigène-Anticorps qui permet d'évaluer le niveau d'expression de la protéine Her2 au niveau de la membrane cytoplasmique dans les cellules cancéreuses
- La technique de cette étude s'effectue de manière automatisée par l'appareil VENTANA, (qui durera 4 heures) (voir annexe 11) ou bien par une technique manuelle plus longue (6 à 7H).

-Mode opératoire :

- **La coupe :**
5 micromètres de tissu effectuées à l'aide d'un microtome semi-automatique et sont étalé sur des lame silanisées à l'aide d'un bain marie. (Voir annexe 6)
- **Le déparaffinage :**
Les lames sont plongées dans différents bains (Xylène 2X10min) ensuite dans des bains d'alcool (Ethanol) de concentration décroissante (Alcool 100°C 2X10min – Alcool 95°C 1X5min – Alcool 70°C 1X5min - Alcool 50°C 1X5min). (Voir annexe 10)
- **Le démasquage :**
Est une restauration antigénique par chaleur (bain marie), les lames sont plongées dans une solution tampon pour l'incubation (pH 9 – pH 6) ensuite les mettre dans le bain marie, plus la température est élevée plus la durée du démasquage est rapide 40min à 60min à 97°, puis 20min dans le tampon sur la paillasse pour refroidir. (Voir annexe 9)
- **Inhibition des molécules endogènes :**
Les lames sont déposées dans une chambre Sombre et humide après cerclage des prélèvements avec un crayon hydrophobe qui permet l'inhibition des peroxydases endogènes, on ajoute 100µl de peroxydase 5 à 10min, puis rincer deux fois pendant 5min avec la solution de lavage TBS.
- **Déposer les anticorps :**
 - Appliquer des gouttes de l'anticorps primaire sur les fragments (chaque fragment a un anticorps spécifique) reste incubé 40min à 25°C, Rincer les lames deux fois pendant 5min avec solution de lavage TBS et sécher avec une compresse.
 - Application des gouttes de l'anticorps secondaire "post primary" sur les lames et reste incubé 20min à 25°C, Rincer les lames deux fois pendant 5min avec solution de lavage TBS et sécher avec une compresse.
 - Application de polymer rester incubé 20min à 25°C, Rincer les lames deux fois pendant 5min avec solution de lavage TBS et sécher avec une compresse.

- **Coloration :**
Ajouter la chromogène diluée (1000µl diluent + 50µl chromogène) sur les lames pendant 5min (la présence de chromogène donne une coloration marron). Ensuite rincer les lames trois fois pendant 5min avec solution de lavage TBS et séché avec une compresse.
- **Contre coloration :**
Par l'hématoxyline pendant 5min dans les lames, Puis effectuer trois lavages (l'eau de robinet, solution de lavage TBS 3min et l'eau distillée 5min).
- **Déshydratation :**
Mettre les lames dans des bacs d'alcool(Ethanol) avec une concentration croissante (70°C pendant 3min, 95°C pendant 3min, 100°C pendant 3min) puis dans deux bacs de xylène différents pendant 3min.
- **Le montage :**
Se fait pour observation microscopique, par le milieu de montage alcoolique (Eukitt), on ajoute une goutte d'EUKITT sur la lamelle et on la dispose sur la lame avec une petite pression pour éliminer les bulles d'air.

2.2.4 L'observation microscopique :

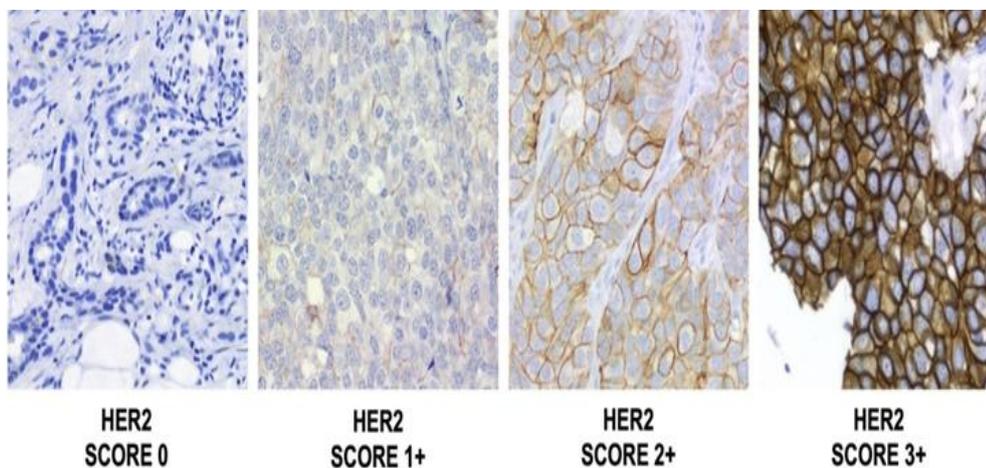


Figure 21: observation microscopique du statut HER2 dans un carcinome mammaire par la technique IHC. (Marchiò *et al.* 2021).

ChapitreIII :

Résultats et Discussion

3 Résultats et discussion :

Les résultats obtenus sont représentés selon 3 études : étude épidémiologique, immunohistochimique et généalogique.

3.1 Etude épidémiologique :

3.1.1 Répartition selon le statut marital :

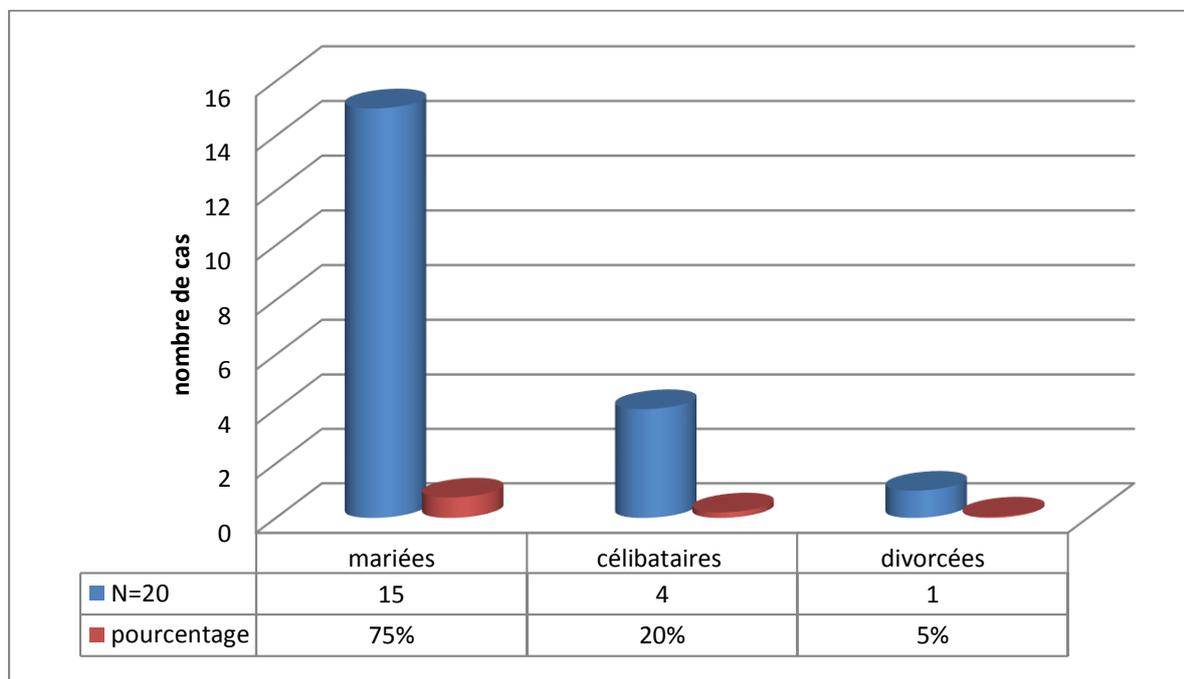


Figure 22: Répartition selon le statut marital.

Dans notre étude, le cancer du sein touche les femmes mariées plus que les femmes célibataires et divorcées. Cette série de l'état civil était composée de 75% femmes mariées (n=15), 20% femmes célibataires (n=4), et 5% femmes divorcées (n=1).

D'après une étude de Henaoui et Meguenni (2020) sur une population de femmes algériennes atteintes d'un cancer du sein, les femmes célibataires représentent 11,6 % et les deux tiers de la population d'étude sont représentées par les femmes mariées, constituant ainsi la catégorie prédominante.

Au Brésil en 2022, selon Silva et ses collègues son étude est presque similaire à notre étude, leur résultat est de, 40% étaient de femmes mariées, 10% de femmes célibataires et 10% de femme n'ont pas précisé leur état civil.

Selon Benbakhta et al (2015), une étude a été réalisée sur une population des femmes marocaines atteintes d'un cancer du sein familial, ayant trouvé 67% femmes mariées, 13,5% femmes célibataires et 8,5% femmes divorcées.

3.1.2 Répartition selon la prise de contraception hormonale :

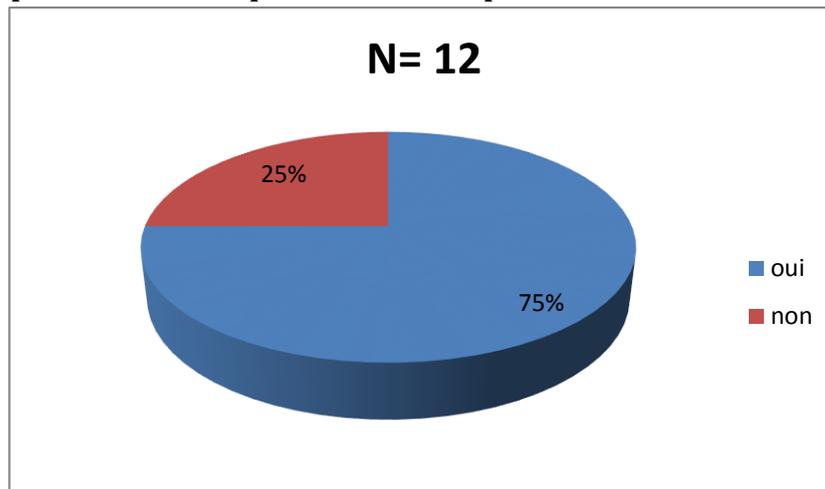


Figure 23: Répartition selon la prise de contraception hormonale

Nos résultats montrent que la majorité de nos patients ont pris un contraceptif hormonal (75%) et (25%) ne l'ont pas pris. Avec une durée moyenne d'utilisation de 11 ans.

On peut donc supposer que la prise de contraception hormonale augmente le risque de cancer du sein.

Selon les résultats de l'étude de Guendouz et ses collègues sur une population algérienne, la contraception a été utilisée dans 49,7% des cas avec une durée moyenne d'utilisation de 4 ans.

Une autre étude sur une population française, montre que la plupart des cancers du sein sont hormonodépendants. La contraception hormonale augmente un peu le risque. (Gompel, 2019).

Au contraire dans l'étude française de Pragout et al (2018) il n'y a pas d'augmentation de l'incidence du cancer du sein ni de la mortalité chez les utilisatrices de contraceptifs hormonaux.

3.1.3 Répartition selon la fonction de l'âge à la 1ère grossesse :

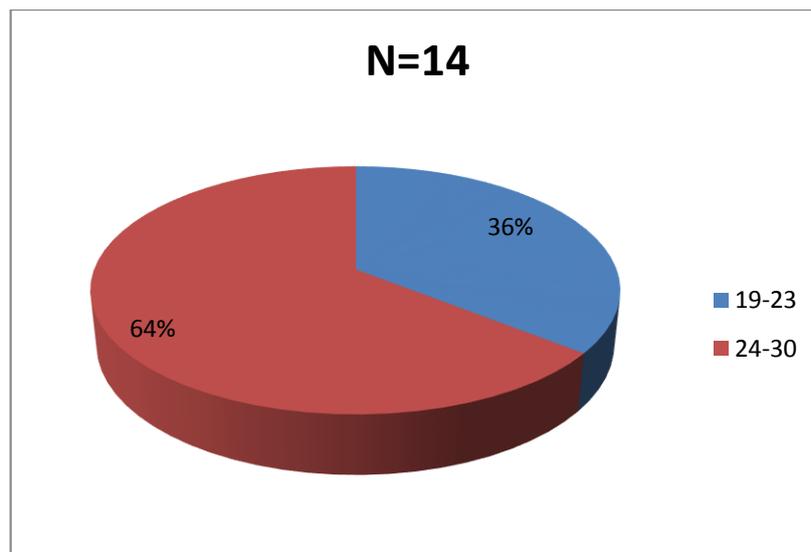


Figure 24: Répartition selon la fonction de l'âge à la 1ère grossesse

Dans notre étude la moyenne d'âge à la première grossesse était 24.35 ± 0.89 , 36 % des cas ont un âge de première grossesse entre (19-23) ans alors que les patientes ayant eu leurs premiers enfants entre (24-30) ans représentent 64 %.

La majorité des études considèrent que l'âge précoce de première grossesse est un facteur protecteur contre le cancer du sein, Il a été fortement prouvé que les femmes ayant leur première naissance avant l'âge de 18 ans ont seulement environ un tiers du risque de cancer du sein. (Almutlaq et al. 2017) .

Selon Cardenas (2020), les patientes qui ont leurs premiers enfants après 30 ans sont deux fois plus susceptibles de développer un cancer du sein, comparativement à une femme qui avait un enfant avant ses 20 ans. L'augmentation du risque est plus importante pour les femmes ayant plus de 35 ans lors de leur première grossesse.

3.1.4 Répartition selon Age à la puberté :

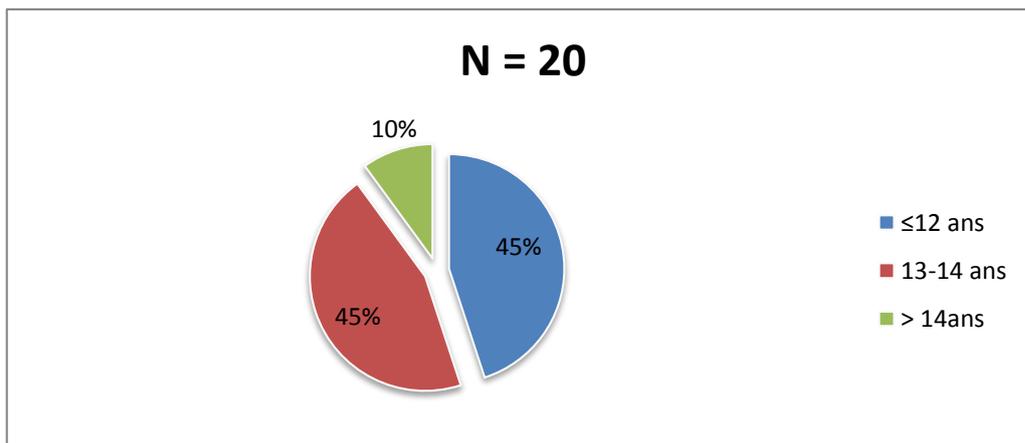


Figure 25: Répartition selon Age à la puberté.

Nos résultats montrent que la moyenne d'âge de la puberté est (12.7 ± 0.31). Ceci démontre que la puberté précoce ≤ 12 ans a été retrouvée chez (45%) des patientes, avec une valeur similaire pour celles qui ont présenté une puberté entre 13 et 14 ans, ainsi que (10%) pour celles qui ont présenté une puberté à un âge >14 ans.

Selon l'étude de (Mesli Taleb-Bendiab et El Kebir 2013) sur une population algérienne, il y a une augmentation de la fréquence chez les femmes ayant une ménarchie entre 13 et 14 ans. La fréquence diminue à une ménarchie située à moins de 12 ans.

La puberté avant 12 ans augmente le risque de cancer du sein à l'âge adulte par une exposition plus prolongée aux œstrogènes. (Fouhi et al. 2020).

Des études épidémiologiques ont trouvé une augmentation du risque de cancer du sein associé à un âge tardif aux premières règles parmi les femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein. (Malone et al. 2000).

3.1.5 Répartition selon la localisation de la tumeur :

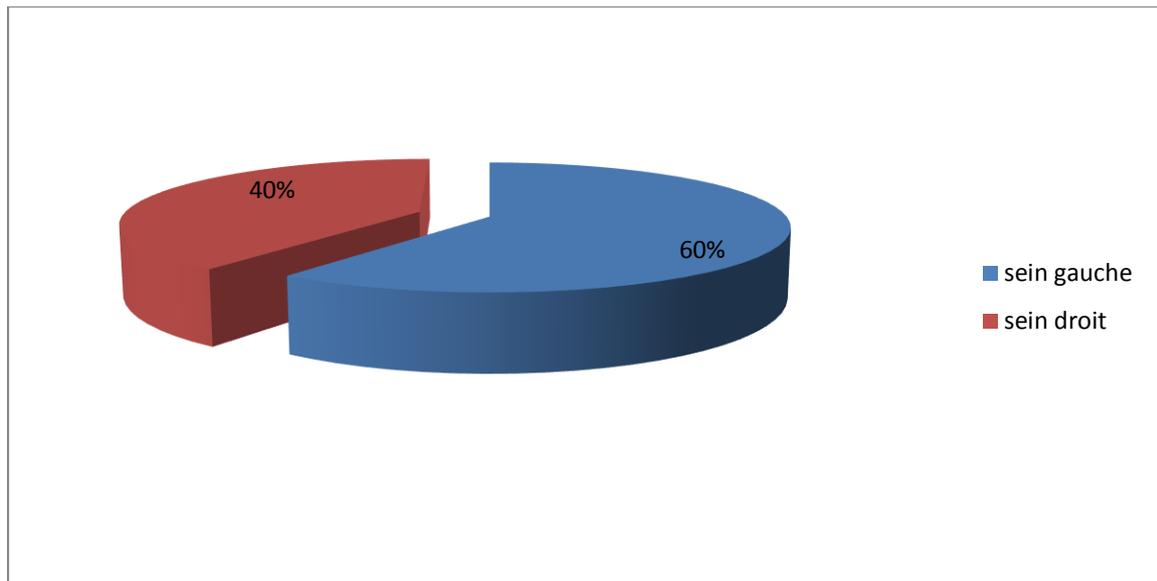


Figure 26: Répartition selon la localisation de la tumeur.

D'après la description histologique présentée dans les rapports, nous avons constaté que la majorité des tumeurs étaient localisées dans le sein gauche : 12 patientes (60%) ayant la tumeur dans le sein gauche, et 8 patientes (40%) ayant la tumeur dans le sein droit.

Nos résultats sont similaires à ceux de l'étude de Taleb-Bendiab et El Kebir (2013) sur une population algérienne à l'Ouest, ils ont montré que plus de la moitié des cas de cancers mammaires touchent le sein gauche, avec des fréquences allant de 55,4 % par rapport au sein droit 39,5 %. Une autre étude de Fouhi et al (2020) sur une population marocaine, a montré que le côté gauche était le plus fréquemment concerné avec (50,2%) suivi par le sein droit (44,7%) et la localisation bilatérale (1,3%).

3.1.6 Répartition selon les types histologiques :

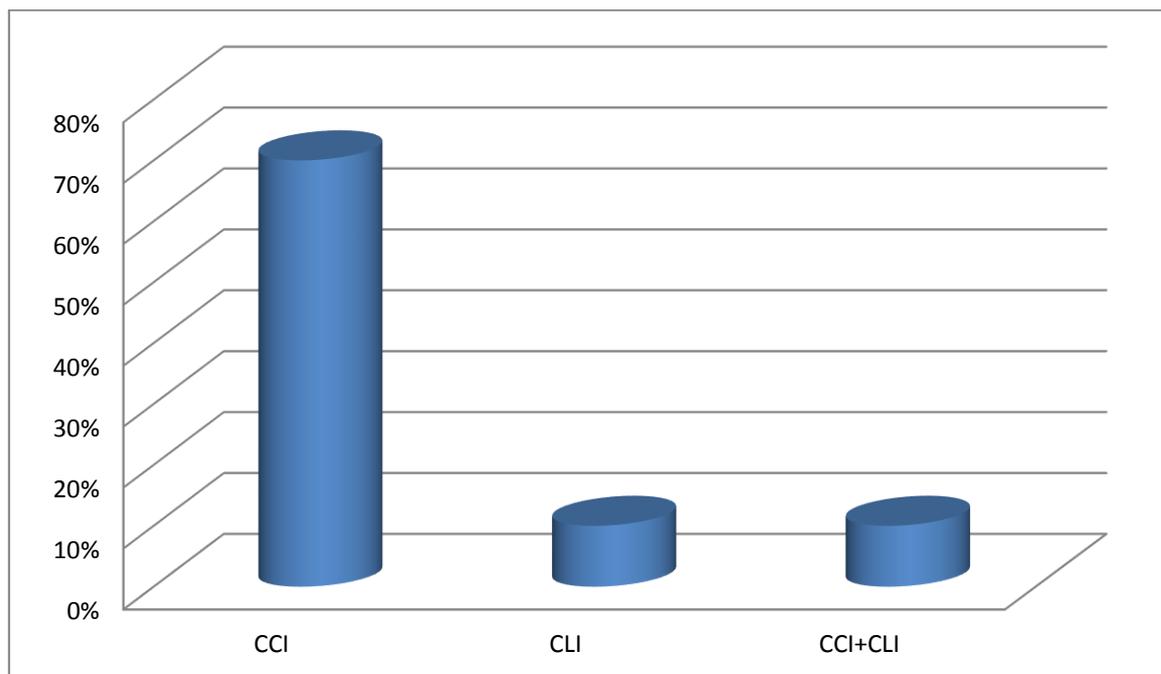


Figure 27: Répartition selon les types histologiques.

Dans notre étude, le carcinome canalaire infiltrant était le type histologique le plus représenté avec un taux de 70% (14 patientes), suivi par le carcinome lobulaire invasif avec un taux de 10% (2 patientes). Le pourcentage (10 %) qui reste est par rapport aux cas ayant les deux types histologiques en même temps.

Selon l'étude de Cherbal et ses collègues (2021), les données pour le type de tumeur histologique étaient disponibles pour 6145 cas. 84,28 % des patients avaient un carcinome canalaire invasif suivi de 8,84 % d'un carcinome lobulaire invasif.

Une étude sur une population de femmes marocaines se rapproche aussi de notre étude d'après Fouhi et ses collègues (2020), le type histologique le plus fréquent était le carcinome canalaire infiltrant, 73,2% des cas.

En Tunisie, une étude a été réalisée sur une population de femmes tunisiennes par Mahjoub et al (2021) ayant constaté que le carcinome mammaire invasif était le type histologique le plus fréquent (95,6 %).

3.1.7 Répartition selon la durée d'allaitement :

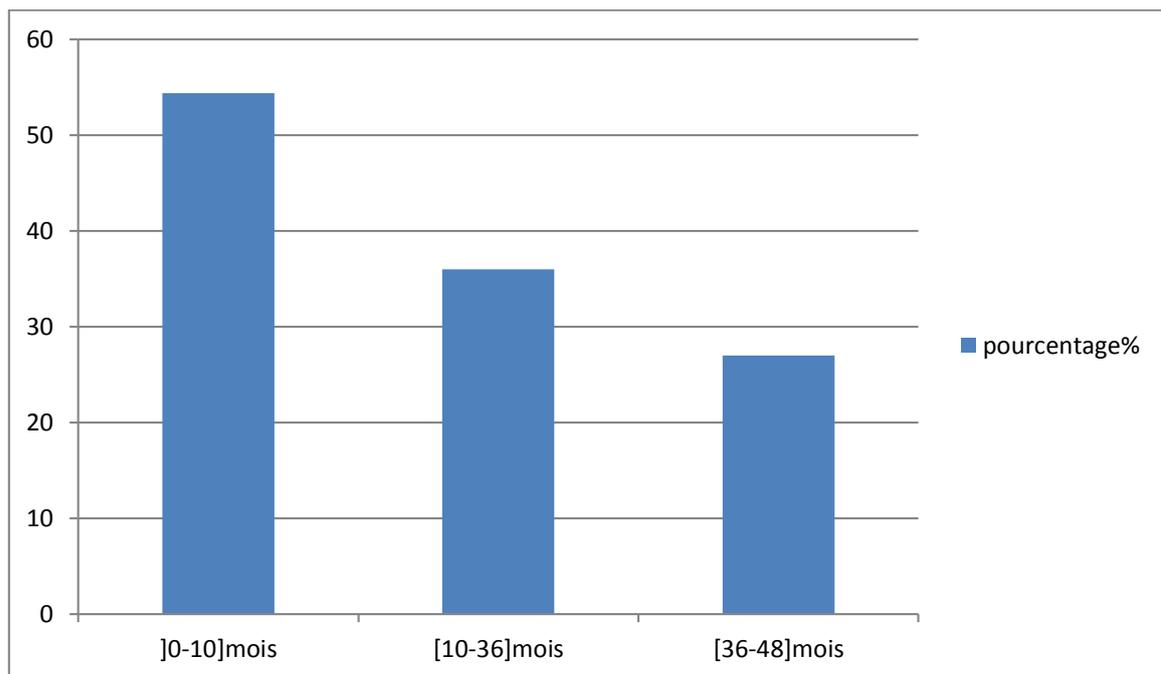


Figure 28: Répartition selon la durée d'allaitement.

La moyenne de la durée d'allaitement dans notre étude, est de 20.6 ± 5.89 (en mois). On a trouvé un taux de 64% dans les cas des patientes qui ont allaité pendant moins de 2 ans, et de 36% pour les patientes qui ont allaité plus de 2 ans.

Une étude sur une population Malaisiennes, selon Tan et ses collègues (2018) montre que, l'allaitement maternel a eu le plus fort effet protecteur contre le cancer du sein. Chez les femmes pareuses, celles qui ont déjà allaité avaient un risque 35% plus faible dans les modèles entièrement ajustés ; comparativement à celles qui n'allaitaient pas, la réduction du risque chez celles qui allaitaient entre 1 et 12 mois et celles qui allaitaient plus de 12 mois était de 30 % et 70 % respectivement.

3.1.8 Répartition selon le Grade SBR :

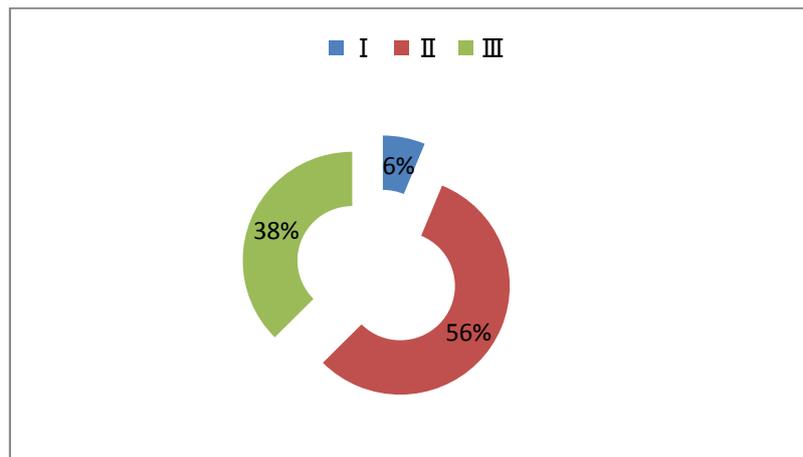


Figure 29: Répartition selon le Grade SBR.

Dans notre étude, les grades SBR sont de 56% pour le grade II, 38% pour le grade III et 6% pour le grade I.

Nos résultats sont en accord avec les résultats tunisiens, le grade histologique II correspond à 57%, III correspond à 35,2% et I correspond à 7,8%. (Mahjoub et al. 2021).

Selon une étude marocaine Le grade SBR le plus fréquent était le grade II (54,0% des cas), suivis du grade III (31,9% des cas), et le grade I qui était observé dans 3,9% des cas. (Khalil et al. 2016).

3.2 Etude immunohistochimique :

3.2.1 Répartition selon l'expression du statut HER2 :

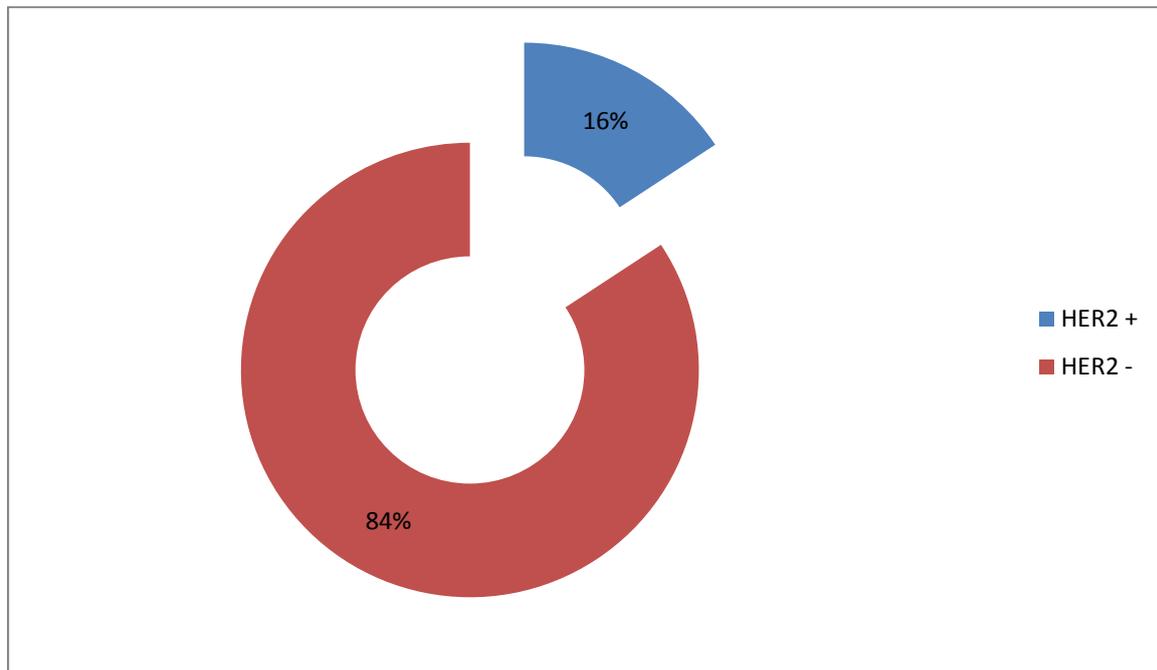


Figure 30: Répartition selon l'expression du statut HER2.

L'analyse des comptes rendus des patientes nous permet de préciser le type moléculaire du statut HER2 si positif ou bien négatif, HER2 négatif est le plus fréquent dans notre étude avec 16 cas (84,21%), suivi par le HER2 positif avec 3 cas (15,7%).

L'impact de statut HER2 sur la survenue des cancers du sein est retrouvé presque dans toutes les études épidémiologiques, les résultats obtenus dans cette étude montrent que 15,7% des cas sont positifs. ces résultats sont semblables aux résultats de la population algérienne de (Mehemmai et al. 2020) avec un pourcentage de 9,52% dans 109 cas, et moyennement supérieurs aux résultats d'une population marocaine (Fouhi et al. 2020) ont montré que les cas positifs représentent 7,4%. aussi tous d'accords avec les travaux de (Weymuller et al. 2019) sur une population française qui a publié que des patientes avec un cancer du sein présentaient 72 cas (5.0%) avec une tumeur HER2 positive. Un autre travail sur une population tunisienne (Mahjoub et al. 2021), l'étude du statut de l'oncoprotéine HER2 était réalisée chez 111 patientes. Elle était surexprimée (positive) dans 26,3% des cas.

3.3 Etude généalogique :

3.3.1 Répartition selon l'histoire familiale :

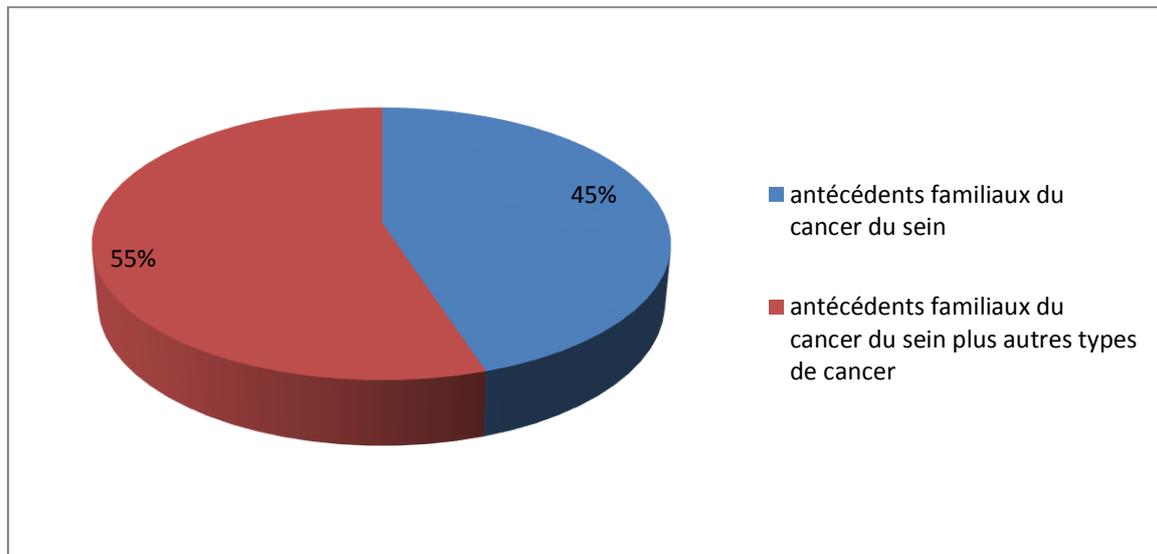


Figure 31: Répartition selon l'histoire familiale.

Notre étude concernait 20 patientes traitées pour un cancer du sein familial. À partir de l'arbre généalogique de chaque patiente, nous comptons 9 patientes avec des antécédents familiaux de cancer du sein seul et 11 patientes avec des antécédents familiaux de cancer du sein associés à d'autres types de cancers.

Ce qui résume au total des 20 patientes nous avons 9 cas (45%) ayant des antécédents familiaux du cancer du sein, et 11 cas (55%) ayant des antécédents familiaux de cancer de sein avec autre type de cancer.

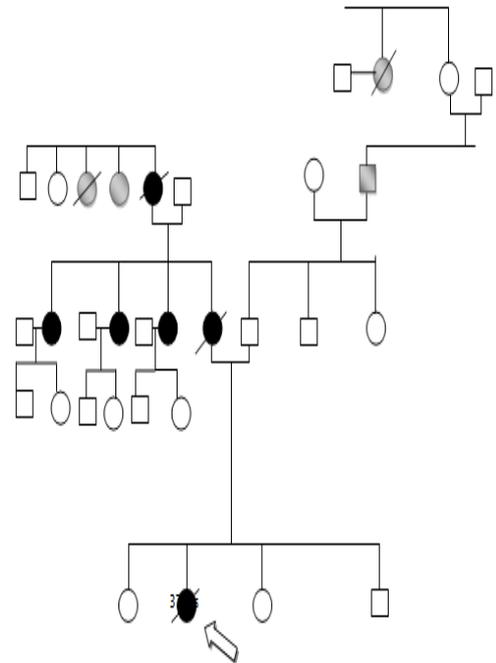
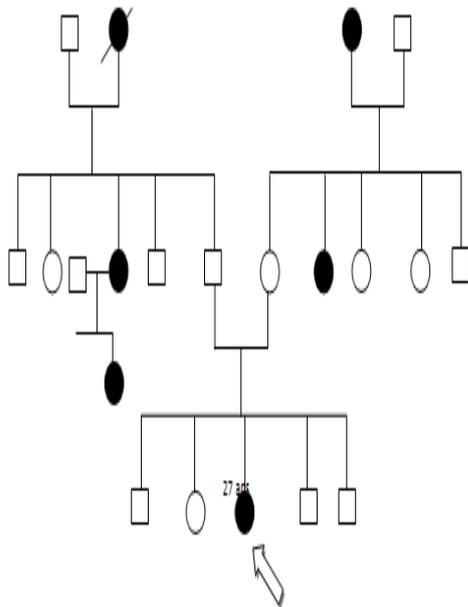
Une étude réalisée sur une population de femmes algériennes par Habak et al (2022), a recensé 102 patientes atteintes, de cancer du sein et /ou de l'ovaire avec des antécédents familiaux de cancer du sein et /ou de l'ovaire, dont environ (55 %) des cas indices présentent des antécédents familiaux de cancer du sein seul.

Ainsi qu'une autre étude a été réalisée sur une population de femmes algériennes dans l'Ouest par Taleb-Bendiab et El Kebir (2013), 993 femmes atteintes de cancer du sein, la fréquence des patients avec antécédents familiaux représente (26,3 %) de la population générale.

Nos résultats sont proches de ceux de l'étude réalisée sur une population des femmes chinoises par Liu et al (2021), leurs résultats représentent (6,7%) ont des antécédents familiaux du cancer du sein et (17,7 %) ont des antécédents familiaux de cancer de sein avec autre type de cancer.

3.3.2 Les arbres généalogiques :

Ci-dessous sont représentés deux arbres généalogiques constituant chacun un exemple de : une famille avec cancer du sein seul et une famille s'associe à un autre type du cancer. Les arbres de toutes les familles sont représentés dans les annexes (Annexe)



Le mode de transmission qui ressort de tous ces arbres généalogiques est autosomique dominant le fait de trouver des familles où le cancer du sein peut être associé à d'autres types de cancer chez une prédisposition génétique due à une mutation de certains gènes connus comme étant liés à d'autres cancers du sein, de l'ovaire, de la prostate, du pancréas et la leucémie. (Caïd N, 2018)

3.3.3 Etude des mutations :

En ce qui concerne nos patientes (N=20) qui présentaient un cancer du sein familial, l'étude moléculaire a concerné 7 patientes (soit 35%).

Parmi elles, 5 mutations différentes ont été diagnostiquées dans le gène BRCA1, et 2 dans le gène BRCA2.

On ne peut pas mettre les résultats de nos recherches sur les mutations parce que l'article n'est pas encore publié.

ChapitreIV :
Conclusion et perspectives

4 Conclusion et perspectives :

Le cancer du sein représente actuellement la tumeur maligne la plus fréquente chez la femme dans le monde. Au terme de cette étude, nous pouvons dire que le cancer du sein est un problème majeur de santé publique qui représente un drame dans la vie d'une femme, de sa famille et de sa communauté.

L'objectif général de notre travail était d'analyser les paramètres cliniques, immunohistochimiques, généalogiques et éventuellement, moléculaires.

Cette étude chez des femmes de moins de 40 ans, nous a permis de sortir les résultats suivants:

- Concernant le facteur d'âge (âge à la puberté et âge à la 1^{ère} grossesse), il est trouvé que 45% des cas avaient une puberté précoce avant 12 ans, et une première grossesse tardive (entre 24 et 30 ans) présentent 64 %.
- Pour le statut marital, nous avons trouvé que 75 % des femmes atteintes étaient mariées.
- Concernant la prise de contraception hormonale, elle est de (75%).
- Dans l'étude généalogique, on a pu déterminer que 45% de nos patientes présentent des antécédents familiaux de cancer du sein seul, tandis que 55% d'entre elles ont des antécédents familiaux de cancer du sein associé à d'autres types de cancer. Le mode de transmission des arbres généalogiques est autosomique dominant.
- L'analyse des bilans histo-pathologiques a montré que la majorité des tumeurs sont des carcinomes canaux infiltrants (70%), par rapport aux carcinomes lobulaires invasifs chez les patientes étudiées.
- En ce qui concerne l'étude des mutations, elle a concerné 7 patientes chez qui on a trouvé 5 mutations dans le gène BRCA1 et 2 dans le gène BRCA2.
- L'analyse du profil d'expression de statut HER2 : 16% HER2+ et 84% HER2-.
- Le grade SBR : 56% pour le grade II, 38% pour le grade III et 6% pour le grade I.

En perspectives, il serait intéressant de poursuivre ce travail en recherchant, chez les familles à risque, une possible mutation des gènes de susceptibilité les plus connus comme BRCA1, BRCA2, PALB2..., en utilisant des techniques de biologie moléculaire comme le génotypage et le séquençage automatique, afin de détecter les membres porteurs de l'allèle muté, pour une surveillance et une prise en charge rapides, afin d'instaurer une stratégie thérapeutique plus efficace puisqu'il est connu que plus le diagnostic est précoce, et plus les chances de guérison sont grandes.

Références bibliographiques

Références bibliographiques :

- Alcantara, David, Manuel Pernia Leal, Irene García-a-Bocanegra, et Maria L. García-a-Martín. « Molecular imaging of breast cancer: present and future directions ». *Frontiers in Chemistry* 2 (18 décembre 2014). <https://doi.org/10.3389/fchem.2014.00112>.
- Alenezi, Wejdan M., Caitlin T. Fierheller, Timothée Revil, Corinne Serruya, Anne-Marie Mes-Masson, William D. Foulkes, Diane Provencher, Zaki El Haffaf, Jiannis Ragoussis, et Patricia N. Tonin. « Case Review: Whole-Exome Sequencing Analyses Identify Carriers of a Known Likely Pathogenic Intronic BRCA1 Variant in Ovarian Cancer Cases Clinically Negative for Pathogenic BRCA1 and BRCA2 Variants ». *Genes* 13, n  4 (avril 2022): 697. <https://doi.org/10.3390/genes13040697>.
- Alexander, John, Odette Mariani, Celine Meaudre, Laetitia Fuhrmann, Hui Xiao, Kalnisha Naidoo, Andrea Gillespie, et al. « Assessment of the Molecular Heterogeneity of E-Cadherin Expression in Invasive Lobular Breast Cancer ». *Cancers* 14, n  2 (7 janvier 2022): 295. <https://doi.org/10.3390/cancers14020295>.
- Almutlaq, Bassam Ahmed, Rakan Fraih Almuazzi, Ahmed Abdullah Almuhayfir, Abdulrhman Mutlaq Alfouzan, Bandar Turqi Alshammari, Haitham Samear AlAnzi, et Hussain Gadelkarim Ahmed. « Breast Cancer in Saudi Arabia and Its Possible Risk Factors ». *Journal of Cancer Policy* 12 (juin 2017): 83- 89. <https://doi.org/10.1016/j.jcpo.2017.03.004>.
- Al-thoubaity, Fatma Khinaifis. « Molecular Classification of Breast Cancer: A Retrospective Cohort Study ». *Annals of Medicine and Surgery* 49 (janvier 2020): 44- 48. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2019.11.021>.
- Angeli, Davide, Samanta Salvi, et Gianluca Tedaldi. « Genetic Predisposition to Breast and Ovarian Cancers: How Many and Which Genes to Test? » *International Journal of Molecular Sciences* 21, n  3 (8 février 2020): 1128. <https://doi.org/10.3390/ijms21031128>.
- Atashgaran, Vahid, Joseph Wrin, Simon Charles Barry, Pallave Dasari, et Wendy V. Ingman. « Dissecting the Biology of Menstrual Cycle-Associated Breast Cancer Risk ». *Frontiers in Oncology* 6 (26 décembre 2016). <https://doi.org/10.3389/fonc.2016.00267>.
- Benbakhta, B., M. Tazi, N. Benjaafar, A. Khattabi, et A. Maaroufi. « Déterminants des délais patient et système de santé des femmes atteintes d'un cancer du sein au Maroc, 2013 ». *Revue d'épidémiologie et de Santé Publique* 63, n  3 (1 juin 2015): 191- 201. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2015.03.121>.
- Bistoni, Giovanni, et Jian Farhadi. « Anatomy and Physiology of the Breast ». In *Plastic and Reconstructive Surgery*,  dit  par Ross D. Farhadieh, Neil W. Bulstrode, et Sabrina Cugno, 477- 85. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2015. <https://doi.org/10.1002/9781118655412.ch37>.
- Bose, K. S., et R. H. Sarma. « Delineation of the Intimate Details of the Backbone Conformation of Pyridine Nucleotide Coenzymes in Aqueous Solution ». *Biochemical and Biophysical Research Communications* 66, n  4 (27 octobre 1975): 1173- 79. [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(75\)90482-9](https://doi.org/10.1016/0006-291x(75)90482-9).
- Boumansour, N., N. Midoun, et M. Megueni. « Vécu des femmes ayant subi une mastectomie, Oran, Algérie ». *Revue d'épidémiologie et de Santé Publique*, VIe Congrès International d'épidémiologie, organisé conjointement par l'Association des épidémiologistes de langue française (Adelf) et par l'Association pour le développement de l'EPIdémiologie de TERRain (EPITER), Nice, 10-12 septembre 2014, 62 (1 septembre 2014): S214. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2014.06.138>.
- Bray, Freddie, Jacques Ferlay, Isabelle Soerjomataram, Rebecca L. Siegel, Lindsey A. Torre, et Ahmedin Jemal. « Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence

- and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries ». *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 68, n° 6 (novembre 2018): 394- 424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
- Buisson, Rémi, et Jean-Yves Masson. « Fonction des supprimeurs de tumeur PALB2 et BRCA2 dans la réparation des cassures double-brin de l'ADN ». *médecine/sciences* 29, n° 3 (mars 2013): 301- 7. <https://doi.org/10.1051/medsci/2013293017>.
- Catucci, Irene, Silvia Casadei, Yuan Chun Ding, Sara Volorio, Filomena Ficarazzi, Anna Falanga, Marina Marchetti, et al. « Haplotype Analyses of the c.1027C>T and c.2167_2168delAT Recurrent Truncating Mutations in the Breast Cancer-Predisposing Gene PALB2 ». *Breast Cancer Research and Treatment* 160, n° 1 (novembre 2016): 121- 29. <https://doi.org/10.1007/s10549-016-3981-y>.
- Chappuis, Pierre O., Victoria Nethercot, et William D. Foulkes. « Clinico-Pathological Characteristics of BRCA1- and BRCA2-Related Breast Cancer ». *Seminars in Surgical Oncology* 18, n° 4 (juin 2000): 287- 95. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2388\(200006\)18:4<287::AID-SSU3>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2388(200006)18:4<287::AID-SSU3>3.0.CO;2-5).
- Chen, Xiang, Armita Bahrami, Alberto Pappo, John Easton, James Dalton, Erin Hedlund, David Ellison, et al. « Recurrent Somatic Structural Variations Contribute to Tumorigenesis in Pediatric Osteosarcoma ». *Cell reports* 7, n° 1 (10 avril 2014): 104- 12. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.03.003>.
- Cherbal, Farid, Chiraz Mehemmai, Hadjer Gaceb, Hassen Mahfouf, et Kada Boualga. « Abstract 1451: BRCA1 and BRCA2 germline mutational spectrum in Algerian triple negative breast cancer (TNBC) patients ». *Cancer Research* 82, n° 12_Supplement (15 juin 2022): 1451. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2022-1451>.
- Cherbal, Farid, Leticia Ledmila Saada, Massila Nehar, Kamelia Yatta, Lydia Souha Zerrouki, Wafa Abdou, Chiraz Mehemmai, et al. « Abstract 887: Clinicopathological and genetic features of breast cancer in Algerian population: A multicenter study ». *Cancer Research* 81, n° 13_Supplement (1 juillet 2021): 887. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2021-887>.
- Cohen-Haguenaer, Odile. « Prédilection héréditaire au cancer du sein (1): Génétique ». *médecine/sciences* 35, n° 2 (février 2019): 138- 51. <https://doi.org/10.1051/medsci/2019003>.
- Colleluori, Georgia, Jessica Perugini, Giorgio Barbatelli, et Saverio Cinti. « Mammary Gland Adipocytes in Lactation Cycle, Obesity and Breast Cancer ». *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 22, n° 2 (juin 2021): 241- 55. <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09633-5>.
- Copson, Ellen R, Tom C Maishman, Will J Tapper, Ramsey I Cutress, Stephanie Greville-Heygate, Douglas G Altman, Bryony Eccles, et al. « Germline BRCA Mutation and Outcome in Young-Onset Breast Cancer (POSH): A Prospective Cohort Study ». *The Lancet Oncology* 19, n° 2 (février 2018): 169- 80. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30891-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30891-4).
- Corso, Giovanni, Mattia Intra, Chiara Trentin, Paolo Veronesi, et Viviana Galimberti. « CDH1 Germline Mutations and Hereditary Lobular Breast Cancer ». *Familial Cancer* 15, n° 2 (avril 2016): 215- 19. <https://doi.org/10.1007/s10689-016-9869-5>.
- Cserni, Gábor, Ewa Chmielik, Bálint Cserni, et Tibor Tot. « The New TNM-Based Staging of Breast Cancer ». *Virchows Archiv* 472, n° 5 (mai 2018): 697- 703. <https://doi.org/10.1007/s00428-018-2301-9>.
- Curtit, Elsa, Vanessa Benhamo, Nadège Gruel, Tatiana Popova, Elodie Manie, Paul Cottu, Odette Mariani, et al. « First Description of a Sporadic Breast Cancer in a Woman with BRCA1 Germline Mutation ». *Oncotarget* 6, n° 34 (29 septembre 2015): 35616- 24. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5348>.
- De Vivo, I. « Novel germline mutations in the PTEN tumour suppressor gene found in women

- with multiple cancers ». *Journal of Medical Genetics* 37, n° 5 (1 mai 2000): 336- 41. <https://doi.org/10.1136/jmg.37.5.336>.
- Demba, Diaga. « TP53 Gene Signaling Pathways and Protein Interactions with MDM2 and HPV in Oral Cancers – A Review ». *J Mol Genet Med* 15 (2021): 11.
- Djounidi, AZ, N Merair, H Allam, A Gaid, K Meziane, I Drizi, MO Kaaloul, L Bouhrich, A Belhadj, et A Chorfi. « Profil histo-épidémiologique des cancers du sein : j propos de 151 cas observés au niveau de l’Hôpital Militaire Régional d’Oran 8niversitaire d’Oran (HMRUO) », s. d., 4.
- Doctissimo. « Les facteurs de risque du cancer du sein ». Doctissimo, 14 octobre 2020. https://www.doctissimo.fr/html/sante/mag_2000/mag1013/dossier/sa_2721_cancer_sein_risques.htm.
- Dzięgielewska, Żaneta, et Małgorzata Gajewska. « Stromal-Epithelial Interactions during Mammary Gland Development ». In *Stromal Cells - Structure, Function, and Therapeutic Implications*, édité par Mani T. Valarmathi. IntechOpen, 2019. <https://doi.org/10.5772/intechopen.80405>.
- Eerola, Hannaleena, Päivi Heikkilä, Anitta Tamminen, Kristiina Aittomäki, Carl Blomqvist, et Heli Nevanlinna. « Relationship of Patients’ Age to Histopathological Features of Breast Tumours in BRCA1 and BRCA2and Mutation-Negative Breast Cancer Families ». *Breast Cancer Research* 7, n° 4 (août 2005): R465. <https://doi.org/10.1186/bcr1025>.
- El Ajmi, W., O. Ben Hmida, K. Limam, H. Hammami, et A. Sellem. « Cancer du sein en Tunisie : profil épidémiologique et dépistage des métastases osseuses ». *Médecine Nucléaire*, 6èmes Journées Francophones de Médecine Nucléaire - Paris, 44, n° 2 (1 mars 2020): 120. <https://doi.org/10.1016/j.mednuc.2020.01.046>.
- Figueiredo, Joana, Soraia Melo, Patrícia Carneiro, Ana Margarida Moreira, Maria Sofia Fernandes, Ana Sofia Ribeiro, Parry Guilford, Joana Paredes, et Raquel Seruca. « Clinical Spectrum and Pleiotropic Nature of *CDH1* Germline Mutations ». *Journal of Medical Genetics* 56, n° 4 (avril 2019): 199- 208. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2018-105807>.
- Figueiredo, Joana, Ola Söderberg, Joana Simões-Correia, Karin Grannas, Gianpaolo Suriano, et Raquel Seruca. « The Importance of E-Cadherin Binding Partners to Evaluate the Pathogenicity of E-Cadherin Missense Mutations Associated to HDGC ». *European Journal of Human Genetics* 21, n° 3 (mars 2013): 301 - 9. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2012.159>.
- Forouzanfar, Mohammad H, Kyle J Foreman, Allyne M Delossantos, Rafael Lozano, Alan D Lopez, Christopher J L Murray, et Mohsen Naghavi. « Breast and Cervical Cancer in 187 Countries between 1980 and 2010: A Systematic Analysis ». *The Lancet* 378, n° 9801 (octobre 2011): 1461 - 84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61351-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61351-2).
- Fouhi, Majdouline El, Abdellatif Benider, Kagambega Zoewendbem Arsène Gaëtan, et Abdelhalim Mesfioui. « Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer de sein au CHU Ibn Rochd, Casablanca ». *The Pan African Medical Journal* 37 (9 septembre 2020): 41. <https://doi.org/10.11604/pamj.2020.37.41.21336>.
- Foulkes, W. D. « Germline BRCA1 Mutations and a Basal Epithelial Phenotype in Breast Cancer ». *CancerSpectrum Knowledge Environment* 95, n° 19 (1 octobre 2003): 1482- 85. <https://doi.org/10.1093/jnci/djg050>.
- Frikha, Nadia, et Mehdi Chlif. « Un aperçu des facteurs de risque du cancer du sein ». *Bulletin de l’Académie Nationale de Médecine* 205, n° 5 (mai 2021): 519- 27. <https://doi.org/10.1016/j.banm.2020.10.018>.

Gaibar, Maria, Laura Beltrán, Alicia Romero-Lorca, Ana Fernández-Santander, et Apolonia

- Novillo. « Somatic Mutations in HER2 and Implications for Current Treatment Paradigms in HER2-Positive Breast Cancer ». *Journal of Oncology* 2020 (7 mars 2020): 6375956. <https://doi.org/10.1155/2020/6375956>.
- Gompel, Anne. « Hormones et cancers du sein ». *La Presse Médicale* 48, n° 10 (1 octobre 2019): 1085- 91. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.09.021>.
- Gorodetska, Ielizaveta, Iryna Kozeretska, et Anna Dubrovska. « BRCA Genes: The Role in Genome Stability, Cancer Stemness and Therapy Resistance ». *Journal of Cancer* 10, n° 9 (2019): 2109- 27. <https://doi.org/10.7150/jca.30410>.
- Guendouz, H, W Chetibi, A Abdelouahab, et A Bendib. « Cancer du sein de la femme de moins de 35 ans : étude rétrospective à propos de 612 cas », 2012, 4.
- Habak, N, M Ait Abdallah, A Chikouche, B Ait Abdelkader, et L Griene. « Prévalence des mutations germinales BRCA1/2 dans une population algérienne atteinte de cancer du sein et / ou de l’ovaire. Prevalence of BRCA1/2 germinal mutations in an Algerian population with breast and/or ovarian cancer. », 2022, 8.
- Habak, Nawal, Malika AIT Abdallah, Ammar Chikouche, Belaid AIT Abdelkader, et Lakhdar Griene. « Deux nouvelles mutations BRCA2 identifiées dans une population algérienne de cancer du sein et/ou de l’ovaire familiaux. », 2022, 5.
- Hanahan, Douglas, et Robert A. Weinberg. « Hallmarks of Cancer: The Next Generation ». *Cell* 144, n° 5 (mars 2011): 646- 74. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>.
- Henaoui, L., et K. Meguenni. « Facteurs de risque du cancer du sein - Étude cas-témoins Wilaya de Tlemcen, 2015–2017 ». *Revue d’Épidémiologie et de Santé Publique*, 15-16 septembre, 68 (1 septembre 2020): S139. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2020.03.079>.
- Hennighausen, Lothar, et Gertraud W. Robinson. « Signaling Pathways in Mammary Gland Development ». *Developmental Cell* 1, n° 4 (octobre 2001): 467- 75. [https://doi.org/10.1016/S1534-5807\(01\)00064-8](https://doi.org/10.1016/S1534-5807(01)00064-8).
- Houssami, N, R Given-Wilson, et S Ciatto. « Early Detection of Breast Cancer: Overview of the Evidence on Computer-Aided Detection in Mammography Screening ». *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology* 53, n° 2 (avril 2009): 171- 76. <https://doi.org/10.1111/j.1754-9485.2009.02062.x>.
- Irminger-Finger, Irmgard, Magdalena Ratajska, et Maxim Pilyugin. « New concepts on BARD1: regulator of BRCA pathways and beyond ». *The international journal of biochemistry & cell biology* 72 (7 janvier 2016). <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2015.12.008>.
- Jia, Wan-Ru, Wei-Min Chai, Lei Tang, Yi Wang, Xiao-Chun Fei, Bao-San Han, et Man Chen. « Three-Dimensional Contrast Enhanced Ultrasound Score and Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging Score in Evaluating Breast Tumor Angiogenesis: Correlation with Biological Factors ». *European Journal of Radiology* 83, n° 7 (juillet 2014): 1098- 1105. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2014.03.027>.
- Joerger, Andreas C., et Alan R. Fersht. « Structural Biology of the Tumor Suppressor P53 ». *Annual Review of Biochemistry* 77, n° 1 (1 juin 2008): 557- 82. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.77.060806.091238>.
- Khalil, Ahmadaye Ibrahim, Karima Bendahhou, Houriya Mestaghanmi, Rachid Saile, et Abdellatif Benider. « Cancer du sein au Maroc: profil phénotypique des tumeurs ». *The Pan African Medical Journal* 25, n° 74 (6 octobre 2016). <https://doi.org/10.11604/pamj.2016.25.74.9966>.
- Kumar, Sumit. « P53 in Breast Cancer: Mutation and Countermeasures ». *Frontiers in Bioscience* 12, n° 8- 12 (2007): 4168. <https://doi.org/10.2741/2378>.
- Kwong, Ava, Vivian Y. Shin, Cecilia Y. S. Ho, Aleena Khalid, Chun Hang Au, Karen K. L. Chan, Hextan Y. S. Ngan, Tsun-Leung Chan, et Edmond S. K. Ma. « Germline PALB2 Mutation in High-Risk Chinese Breast and/or Ovarian Cancer Patients ». *Cancers* 13,

n°16 (20 août 2021): 4195. <https://doi.org/10.3390/cancers13164195>.

- Lamy, P.-J., G. Romieu, P. Rouanet, et W. Jacot. « Classification moléculaire des cancers du sein : utilité en clinique ». *Médecine Nucléaire* 34, n° 1 (janvier 2010): 32- 43. <https://doi.org/10.1016/j.mednuc.2009.11.004>.
- Laraoui, Abdelilah, Mathias Cavaillé, Nancy Uhrhammer, Oubaida ElBiad, Yannick Bidet, Hicham El Rhaffouli, Hicham El Anaz, et al. « Identification of a Novel Pathogenic Variant in *PALB2* and *BARD1* Genes by a Multigene Sequencing Panel in Triple Negative Breast Cancer in Morocco ». *Journal of Genomics* 9 (2021): 43- 54. <https://doi.org/10.7150/jgen.61713>.
- Le Guennec, Delphine, Stéphanie Rougé, Florence Caldefie-Chézet, Marie-Paule Vasson, et Adrien Rossary. « Obésité et cancer du sein: Deux maladies du vieillissement limitées par l'activité physique ». *médecine/sciences* 36 (octobre 2020): 28- 32. <https://doi.org/10.1051/medsci/2020198>.
- Lee, Daphne SC, Sook-Yee Yoon, Lai Meng Looi, Peter Kang, In Nee Kang, Kavitta Sivanandan, Hany Ariffin, et al. « Comparable Frequency of BRCA1, BRCA2 and TP53 Germline Mutations in a Multi-Ethnic Asian Cohort Suggests TP53 Screening Should Be Offered Together with BRCA1/2 Screening to Early-Onset Breast Cancer Patients ». *Breast Cancer Research* 14, n° 2 (avril 2012): R66. <https://doi.org/10.1186/bcr3172>.
- Lee, Sid. « Analyse du statut HER2 ». Société canadienne du cancer. Consulté le 8 juin 2022. <https://cancer.ca/fr/treatments/tests-and-procedures/her2-status-test>.
- Liu, Jie, Tammy Doty, Bryan Gibson, et Wolf-Dietrich Heyer. « Human BRCA2 Protein Promotes RAD51 Filament Formation on RPA-Covered Single-Stranded DNA ». *Nature Structural & Molecular Biology* 17, n° 10 (octobre 2010): 1260- 62. <https://doi.org/10.1038/nsmb.1904>.
- Liu, Lei, Xiaomeng Hao, Zian Song, Xiangcheng Zhi, Sheng Zhang, et Jin Zhang. « Correlation between family history and characteristics of breast cancer ». *Scientific Reports* 11 (18 mars 2021): 6360. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85899-8>.
- Loibl, Sibylle, et Luca Gianni. « HER2-Positive Breast Cancer ». *The Lancet* 389, n° 10087 (juin 2017): 2415- 29. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32417-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32417-5).
- MacGrogan, G, G Pérot, et H Bonnefoi. « Détermination du statut de Her2 dans le cancer du sein : état des lieux en 2014 ». *MISE AU POINT*, 2015, 7.
- Mahjoub, Najet, Ben Salem Kamel, Amina Mokrani, Houyem Mansouri, Leila Achour, Nesrine Chraïet, et Rania Fehri. « Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer du sein dans la région du Nord-Ouest de la Tunisie ». *La Tunisie Médicale* 99, n° 4 (avril 2021): 441- 48.
- Malone, K. E., J. R. Daling, C. Neal, N. M. Suter, C. O'Brien, K. Cushing-Haugen, T. J. Jonasdottir, J. D. Thompson, et E. A. Ostrander. « Frequency of BRCA1/BRCA2 Mutations in a Population-Based Sample of Young Breast Carcinoma Cases ». *Cancer* 88, n° 6 (15 mars 2000): 1393- 1402. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(20000315\)88:6<1393::aid-cnrc17>3.0.co;2-p](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(20000315)88:6<1393::aid-cnrc17>3.0.co;2-p).
- Mandal, Ananya. « Breast Cancer Epidemiology ». News-Medical.net, 11 décembre 2009. <https://www.news-medical.net/health/Breast-Cancer-Epidemiology.aspx>.
- Mansouri, Mohammed, Touria Derkaoui, Joaira Bakkach, Ali Loudiyi, Naima Ghailani Nourouti, Amina Barakat, Jaime Martínez de Villarreal, Carlos Cortijo Bringas, et Mohcine Bennani Mechita. « Screening of BRCA1 and BRCA2 Germline Mutations in Unselected Triple-Negative Breast Cancer Patients: A Series from North of Morocco ». *Precision Medical Sciences* 9, n° 1 (2020): 43- 48. <https://doi.org/10.1002/prm2.12009>.
- Marchiò, Caterina, Laura Annaratone, Ana Marques, Laura Casorzo, Enrico Berrino, et Anna Sapino. « Evolving Concepts in HER2 Evaluation in Breast Cancer: Heterogeneity,

- HER2-Low Carcinomas and Beyond ». *Seminars in Cancer Biology*, Precision Medicine in Breast Cancer, 72 (1 juillet 2021): 123- 35.
<https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.02.016>.
- Marilena, V Iorio, Casalini Patrizia, et Braccioli Luca. « ERBB2 (v-erb-b2 erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2, neuro/glioblastoma derived oncogene homolog (avian)) », 2011. <https://atlasgeneticsoncology.org/gene/162/erbb2-%28v-erb-b2-erythroblastic-leukemia-viral-oncogene-homolog-2-neuro-glioblastoma-derived-oncogene-homolog-%28avian%29%29>.
- Mascara, Mariah, et Constantina Constantinou. « Global Perceptions of Women on Breast Cancer and Barriers to Screening ». *Current Oncology Reports* 23, n° 7 (juillet 2021): 74.
<https://doi.org/10.1007/s11912-021-01069-z>.
- Mavaddat Nassim, Nasim Mavaddat, Paul D Pharoah, Fiona Blows, Kristy E Driver, Elena Provenzano, Deborah Thompson, et al. « Familial Relative Risks for Breast Cancer by Pathological Subtype: A Population-Based Cohort Study ». *Breast Cancer Research* 12, n° 1 (février 2010): R10. <https://doi.org/10.1186/bcr2476>.
- Mehemmai, Chiraz, Farid Cherbal, Yosr Hamdi, Abdelmoumene Guedioura, Wassila Benbrahim, Rabah Bakour, et Sonia Abdelhak. « BRCA1 and BRCA2 Germline Mutation Analysis in Hereditary Breast/Ovarian Cancer Families from the Aures Region (Eastern Algeria): First Report ». *Pathology & Oncology Research* 26, n° 2 (1 avril 2020): 715- 26. <https://doi.org/10.1007/s12253-019-00586-4>.
- Mendes, R. D., K. Cante-Barrett, R. Pieters, et J. P. P. Meijerink. « The Relevance of PTEN-AKT in Relation to NOTCH1-Directed Treatment Strategies in T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia ». *Haematologica* 101, n° 9 (1 septembre 2016): 1010- 17.
<https://doi.org/10.3324/haematol.2016.146381>.
- Mesli Taleb-Bendiab, F., et F. Z. El Kebir. « Histoire familiale du cancer du sein dans l'Ouest algérien : état des lieux ». *Journal Africain du Cancer / African Journal of Cancer* 5, n° 1 (1 février 2013): 27- 31. <https://doi.org/10.1007/s12558-012-0243-8>.
- Moroi, K., et T. Sato. « Comparison between Procaine and Isocarboxazid Metabolism in Vitro by a Liver Microsomal Amidase-Esterase ». *Biochemical Pharmacology* 24, n° 16 (15 août 1975): 1517- 21. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(75\)90029-5](https://doi.org/10.1016/0006-2952(75)90029-5).
- Nepomuceno, Thales C., Marcelo A. Carvalho, Amélie Rodrigue, Jacques Simard, Jean-Yves Masson, et Alvaro N. A. Monteiro. « PALB2 Variants: Protein Domains and Cancer Susceptibility ». *Trends in Cancer* 7, n° 3 (1 mars 2021): 188- 97.
<https://doi.org/10.1016/j.trecan.2020.10.002>.
- Nepomuceno, Thales, Giuliana De Gregoriis, Francisco M. Bastos de Oliveira, Guilherme Suarez-Kurtz, Alvaro Monteiro, et Marcelo Carvalho. « The Role of PALB2 in the DNA Damage Response and Cancer Predisposition ». *International Journal of Molecular Sciences* 18, n° 9 (31 août 2017): 1886. <https://doi.org/10.3390/ijms18091886>.
- Ng, Pei Sze, Jia Wern Pan, Muhammad Mamduh Ahmad Zabidi, Pathmanathan Rajadurai, Cheng Har Yip, Oscar M. Reuda, Alison M. Dunning, et al. « Characterisation of PALB2 Tumours through Whole-Exome and Whole-Transcriptomic Analyses ». *Npj Breast Cancer* 7, n° 1 (décembre 2021): 46. <https://doi.org/10.1038/s41523-021-00254-4>.
- Ngeow, Joanne, et Charis Eng. « PTEN in Hereditary and Sporadic Cancer ». *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 10, n° 4 (avril 2020): a036087.
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a036087>.
- Nkondjock, André, et Parviz Ghadirian. « Facteurs de risque du cancer du sein ». *médecine/sciences* 21, n° 2 (février 2005): 175- 80.
<https://doi.org/10.1051/medsci/2005212175>.
- Oliveira, Carla, Raquel Seruca, et Fatima Carneiro. « Genetics, Pathology, and Clinics of

- Familial Gastric Cancer ». *International journal of surgical pathology* 14 (1 février 2006): 21- 33. <https://doi.org/10.1177/1066896910366463>.
- Pellacani, Davide, Susanna Tan, Sylvain Lefort, et Connie J Eaves. « Transcriptional Regulation of Normal Human Mammary Cell Heterogeneity and Its Perturbation in Breast Cancer ». *The EMBO Journal* 38, n° 14 (15 juillet 2019). <https://doi.org/10.15252/embj.2018100330>.
- Pragout, D., V. Laurence, H. Baffet, B. Raccah-Tebeka, et C. Rousset-Jablonski. « Contraception et cancer. RPC Contraception CNGOF ». *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie, Recommandations pour la pratique clinique élaborées par le CNGOF*, 46, n° 12 (1 décembre 2018): 834- 44. <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2018.10.010>.
- Rivlin, N., R. Brosh, M. Oren, et V. Rotter. « Mutations in the P53 Tumor Suppressor Gene: Important Milestones at the Various Steps of Tumorigenesis ». *Genes & Cancer* 2, n° 4 (1 avril 2011): 466- 74. <https://doi.org/10.1177/1947601911408889>.
- Sancho-Garnier, Hélène, et Marc Colonna. « Épidémiologie des cancers du sein ». *La Presse Médicale* 48, n° 10 (octobre 2019): 1076- 84. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.09.022>.
- Sawaki, Masataka, Tadahiko Shien, et Hiroji Iwata. « TNM Classification of Malignant Tumors (Breast Cancer Study Group) ». *Japanese Journal of Clinical Oncology* 49, n° 3 (1 mars 2019): 228- 31. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyy182>.
- Scaperrotta, Gianfranco, Claudio Ferranti, Claudia Costa, Luigi Mariani, Monica Marchesini, Laura Suman, Cristina Folini, et Silvana Bergonzi. « Role of Sonoelastography in Non-Palpable Breast Lesions ». *European Radiology* 18, n° 11 (novembre 2008): 2381- 89. <https://doi.org/10.1007/s00330-008-1032-8>.
- Schlam, Ilana, et Sandra M. Swain. « HER2-Positive Breast Cancer and Tyrosine Kinase Inhibitors: The Time Is Now ». *Npj Breast Cancer* 7, n° 1 (20 mai 2021): 1- 12. <https://doi.org/10.1038/s41523-021-00265-1>.
- Shenoy, Santosh. « CDH1 (E-Cadherin) Mutation and Gastric Cancer: Genetics, Molecular Mechanisms and Guidelines for Management ». *Cancer Management and Research* 11 (2019): 10477- 86. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S208818>.
- Silva, Jonatas Gomes Barbosa da, Diogo Timóteo Costa, Iago Dillion Lima Cavalcanti, Mariane Cajubá de Britto Lira Nogueira, et Diego Augusto Lopes Oliveira. « Qualité de vie des femmes atteintes du cancer du sein traitées dans un centre de radiothérapie à Caruaru, Pernambuco, Brésil ». *Canadian Oncology Nursing Journal* 32, n° 2 (1 avril 2022): 172- 81. <https://doi.org/10.5737/23688076322172181>.
- Stamm, O., U. Latscha, P. Janecek, et A. Campana. « Development of a Special Electrode for Continuous Subcutaneous PH Measurement in the Infant Scalp ». *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 124, n° 2 (15 janvier 1976): 193- 95. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(16\)33297-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(16)33297-5).
- Sumislawski, Piotr, Roman Rotermund, Silke Klose, Anne Lautenbach, Annika K. Wefers, Celina Soltwedel, Behnam Mohammadi, et al. « ACTH-Secreting Pituitary Carcinoma with TP53, NF1, ATRX and PTEN Mutations Case Report and Review of the Literature ». *Endocrine* 76, n° 1 (avril 2022): 228- 36. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02954-0>.
- 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. « Risk Factors and Preventions of Breast Cancer ». *International Journal of Biological Sciences* 13, n° 11 (2017): 1387- 97. <https://doi.org/10.7150/ijbs.21635>.
- Sunitha, Reddy, Reddy Krishna, et Anekalla Kishore. « (PDF) Biomarkers-Burgeoning Tools in Early Cancer Detection », 2011. https://www.researchgate.net/publication/265230198_Biomarkers-

Burgeoning_Tools_in_Early_Cancer_Detection.

- Tahari, Z., A. Medjdoub, T. Sahraoui, F. Z. Tahari, R. Soulimani, A. Bousahba, et F. Z. El Kebir. « Analyse de l'état du stress oxydatif dans le cancer du sein à l'Ouest algérien via les tests FORD et FORT et corrélation avec le grade histopronostique SBR ». *Journal Africain du Cancer / African Journal of Cancer* 5, n° 1 (1 février 2013): 16- 21. <https://doi.org/10.1007/s12558-012-0236-7>.
- Tan, Min-Min, Weang-Kee Ho, Sook-Yee Yoon, Shivaani Mariapun, Siti Norhidayu Hasan, Daphne Shin-Chi Lee, Tiara Hassan, et al. « A case-control study of breast cancer risk factors in 7,663 women in Malaysia ». *PLoS ONE* 13, n° 9 (14 septembre 2018): e0203469. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203469>.
- Tan, Puay Hoon, Ian Ellis, Kimberly Allison, Edi Brogi, Stephen B Fox, Sunil Lakhani, Alexander J Lazar, et al. « The 2019 World Health Organization Classification of Tumours of the Breast ». *Histopathology* 77, n° 2 (août 2020): 181- 85. <https://doi.org/10.1111/his.14091>.
- Thompson, Deborah, et Douglas Easton. « The Genetic Epidemiology of Breast Cancer Genes ». *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia* 9, n° 3 (juillet 2004): 221- 36. <https://doi.org/10.1023/B:JOMG.0000048770.90334.3b>.
- Tixier-Devès, Dr Lucie. « Biomarqueurs en pathologie mammaire »; s. d., 52.
- Tsang, Julia Y S, et Gary M Tse. « Molecular Classification of Breast Cancer ». *Adv Anat Pathol* 27, n° 1 (2019): 9.
- Uehiro, Natsue, Rie Horii, Takuji Iwase, Masahiko Tanabe, Takehiko Sakai, Hidetomo Morizono, Kiyomi Kimura, et al. « Validation Study of the UICC TNM Classification of Malignant Tumors, Seventh Edition, in Breast Cancer ». *Breast Cancer* 21, n° 6 (novembre 2014): 748- 53. <https://doi.org/10.1007/s12282-013-0453-7>.
- Viassolo, Valeria, Aurélie Ayme, et Pierre O. Chappuis. « Cancer du sein : risque génétique ». *Imagerie de la Femme* 26, n° 2 (juin 2016): 95- 104. <https://doi.org/10.1016/j.femme.2016.04.009>.
- Vincent-Salomon, A. « Biologie HER2 et cancers du sein », 2015, 6.
- . « Classification morphologique des carcinomes mammaires de type rare », s. d., 7.
- WATSON, Sarah, et Christophe LOUVET. « Mutations activatrices de HER2 et oncogénèse : des mécanismes... », 2016. <https://www.edimark.fr/lettre-cancerologie/mutations-activatrices-her2-oncogenese-mecanismes-biologiques-enjeux-therapeutiques>.
- Weymuller, V., A. Caille, C. Diguisto, M. Chas, M. L. Jourdan, F. Arbion, G. Body, et L. Ouldamer. « Influence des facteurs hormonaux sur le pronostic des cancers du sein triple négatifs ». *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie, Les infections génitales hautes*, 47, n° 5 (1 mai 2019): 471- 77. <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2019.03.006>.
- Yan, Min, Maria Schwaederle, David Arguello, Sherri Z. Millis, Zoran Gatalica, et Razelle Kurzrock. « HER2 expression status in diverse cancers: review of results from 37,992 patients ». *Cancer Metastasis Reviews* 34, n° 1 (2015): 157- 64. <https://doi.org/10.1007/s10555-015-9552-6>.
- Yang, Jingyi, et Yuxin Yin. « PTEN in Chromatin Remodeling ». *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 10, n° 2 (février 2020): a036160. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a036160>.
- Yehia, Lamis, Emma Keel, et Charis Eng. « The Clinical Spectrum of *PTEN* Mutations ». *Annual Review of Medicine* 71, n° 1 (27 janvier 2020): 103- 16. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-052218-125823>.

Zhang, Wei, et Yingyan Yu. « The Important Molecular Markers on Chromosome 17 and Their Clinical Impact in Breast Cancer ». *International Journal of Molecular Sciences* 12, n° 9 (5 septembre 2011): 5672- 83. <https://doi.org/10.3390/ijms12095672>.

Les annexes :

Annexe 1 : machine de mammographie [imagerie cardinet / mammographie dépistage / paris16 et paris 17]



Annexe 2 : échographie mammaire [imagerie médicale sud 77]



Annexe 3 :

FICHE TECHNIQUE

Nom :

Prénom :

Age :

- Lieu de résidence durant les dix dernières années :

-Statut marital :

Célibataire

Mariée

Divorcée

Veuve

-Activité génitale :

- Age à la puberté :
- Caractéristique du cycle (on parlera de cycle réguliers si ceux-ci sont réguliers dans plus de 50% des cas) : Régulier Irrégulier
- Si cycle régulier, préciser la durée (en jours) :
- Durée des règles :

-Grossesse et contraception :

- Age à la première grossesse :
- Nombre total de grossesses :
- Nombre d'avortements :
- Age à la première grossesse menée à terme :
- Age à la dernière grossesse :
- Durée globale d'allaitement (exprimée en mois) :
- Nombre de grossesses traitées :
- Prescription d'une thérapeutique hormonale pour traitement de stérilité :
Non Oui
 - Si oui : type de traitement et durée :
 1. Clomid nb de cycles /an
 2. FSH nb de cycles /an
 3. HMG nb de cycles /an
 4. Inconnu nb de cycles /an
- La patiente a-t-elle pris une contraception hormonale :
Non Oui
 - Si prise de contraception hormonale
 - Age à la première prise :
 - Age à la dernière prise :
 - Avant la premier enfant (en mois) :
 - Avant l'âge de 25ans (en mois) :
 - Durée de la prise (en mois) :

- Type de pilules :
 - Minidosé
 - Normo dosé
 - Progestatif
 - Indéterminé

- **ATCD personnels :**

- **ATCD de pathologie mammaire bénigne :** Non Oui

Si oui, préciser la pathologie :

- Adénofibrome
- Abscess du sein
 - Ecoulement non lacté
 - Kyste
 - Mastopathie bénigne
 - Eczéma du mamelon
 - Hyperplasie atypique
 - Non précisé

- **Arbre généalogique :**

-Examen :

- Notion de prise de poids brutale : Non Oui
Si oui chiffrer la prise de poids (exprimée en Kg)
Préciser a quelle âge
- Début d'apparition des premiers signes :
Cliniques :
- Délai entre apparition des signes et 1^{er} consultation (jours) :
- Circonstances du diagnostic au cours :
- Sein droite Sein gauche bilatérale
- Localisation du nodule :

-Classification clinique : T N M Stade

-Classification pathologique : PT PN M Stade

-Type de chirurgie : Tumoréctomie + Curage Mastectomie + Curage

Autres (préciser) :

-Résultats de l'étude anatomopathologique :

- Type histologique :
- Taille de tumeur :
- Nb gg infiltrés/Nb gg prélevés :
- Base de résection :
- Grade SBR :
- Emboles vasculaires : Présents Absents
- Une dystrophie Fibro-Kystique :
- La composante intra-canaulaire : Présents Absents
- Maladie de paget : Présents Absents
- Unifocal Bifocal Plurifocal

-Résultats de l'étude Immuno-histochimique :

- RE % RP score
- HER2 FISH CISH
- KI 67

-Etude génétique :

- Mutation BRCA1 : Oui Non
- Mutation BRCA2 : Oui Non

Annexe 4 : automate de déshydratation LEICA (originale)



Annexe 5 : station d'enrobage de paraffine LEICA (originale).



Annexe 6 : microtome SLEE (originale).



Annexe 7 : étuve d'incubation (originale)



Annexe 8 : appareil de coloration LEICA (originale).



Annexe 9 : bain marie (originale)



Annexe 10 : cuve à coloration avec support BIO-OPTICA (originale).



Annexe 11 : Automate VENTANA (originale).



Annexe 12

Matériel : Cassettes ; Pincettes ; Etuve ; Porte lame ; Automate de déshydratation ; Microtome ; Appareil d'inclusion ; Bain marie ; Cuves à coloration ; Lames ; Lamelles ; Automate (appareil VENTANA) ; Moules ; Station d'enrobage de paraffine ; Cuve à coloration avec support (Bio optica) ; chambre humide ; crayon hydrophobe ; eau distillé ; lame spécial immuno+(silanisé) ; réfrigérateur

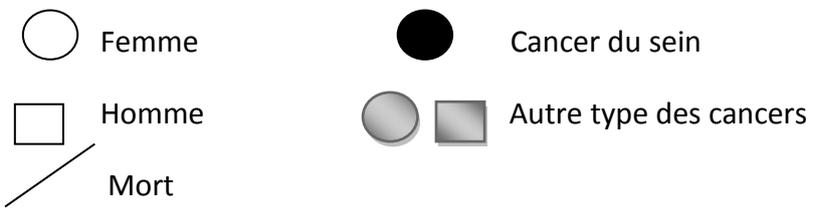
Réactifs : Peroxydase ; HRP (Horseradish Peroxydase) ; Alcool absolu ; formol ; xylène ; Hématoxyline ; éosine ; Solution de lavage TBS ; Paraffine ; Anti corps ; Polymère ; Post primer ; Eukit ; chromogène

Annexe 13 : Biopsie mammaire (Originale)

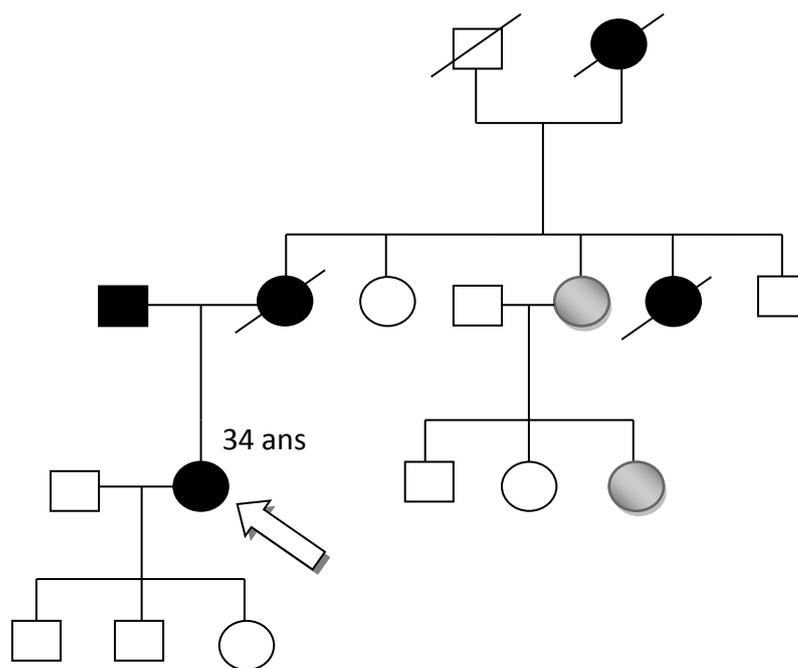


Annexe 14 : pièce mastectomie (Originale)

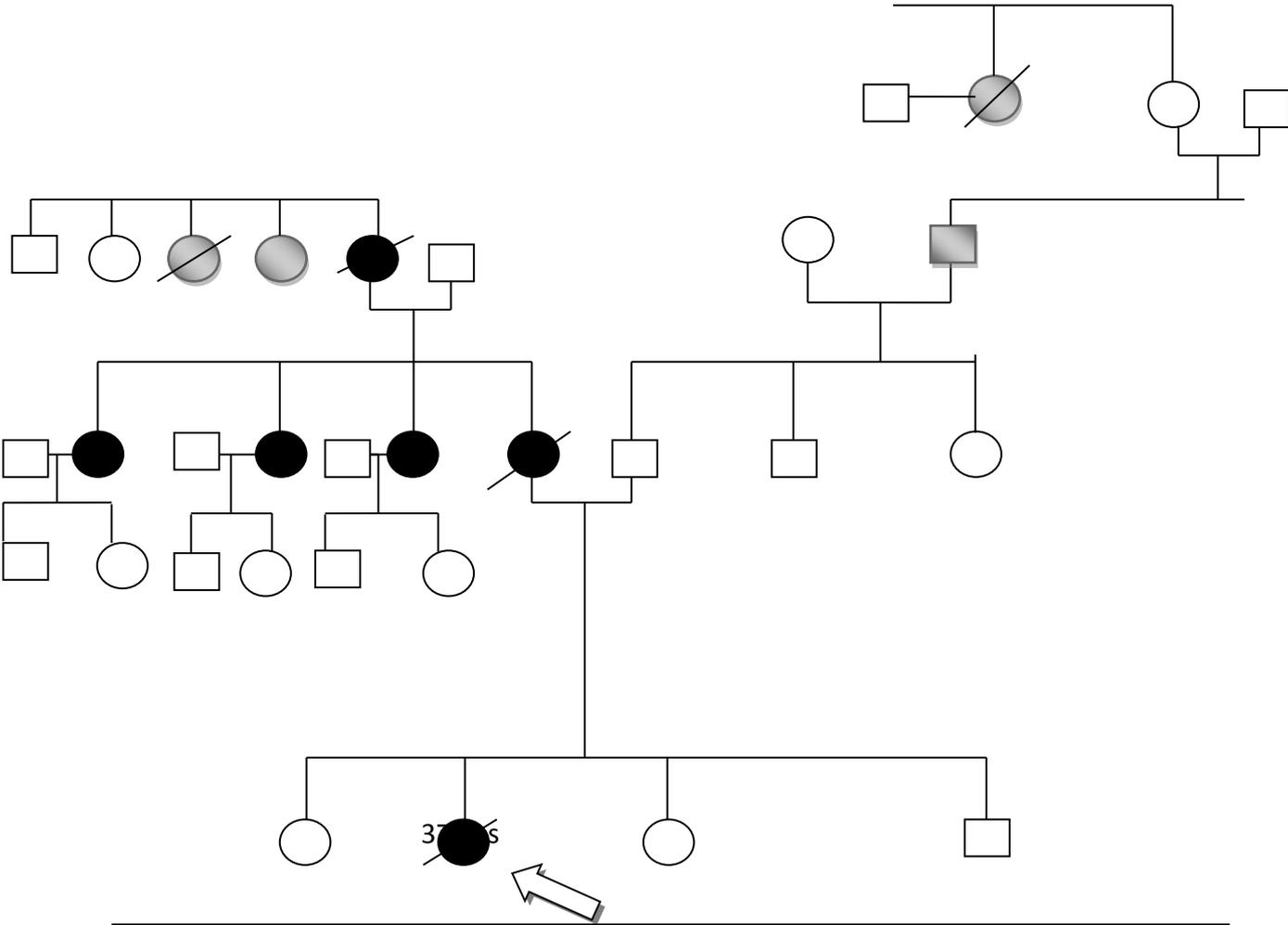




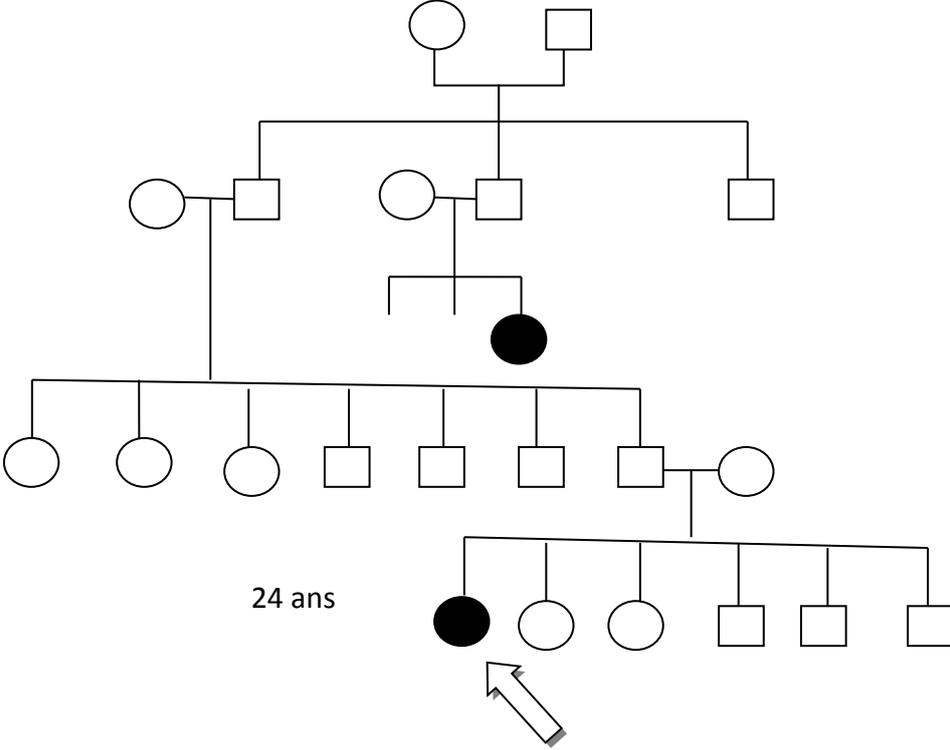
Patiente 01 :



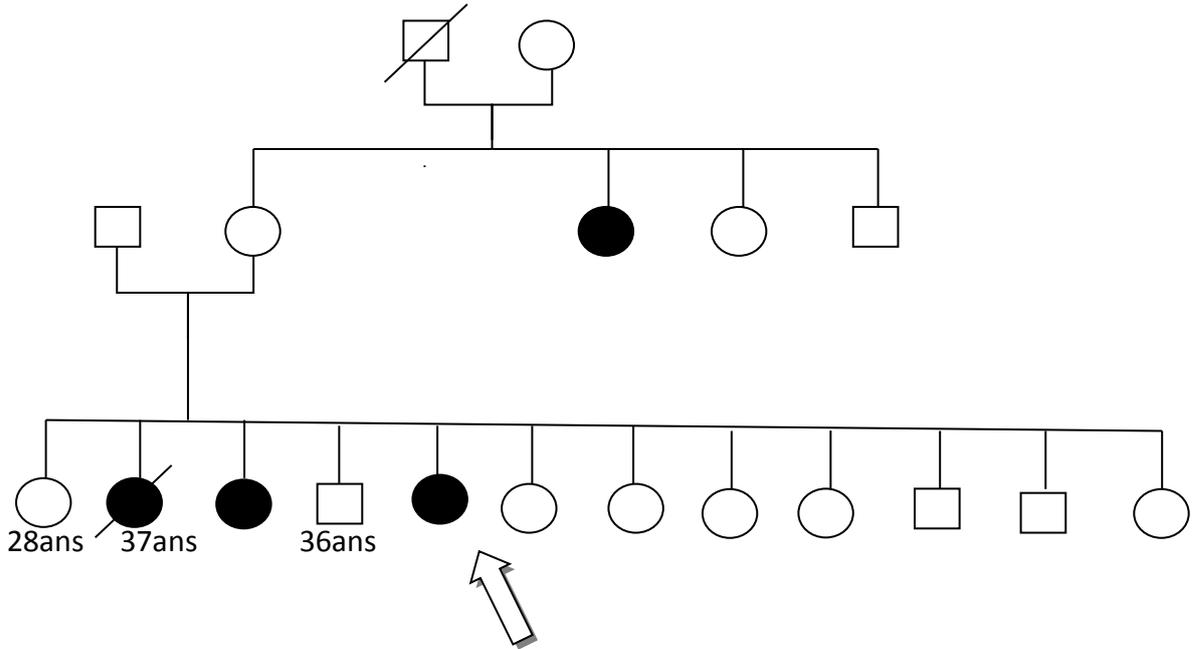
Patiente 02 :



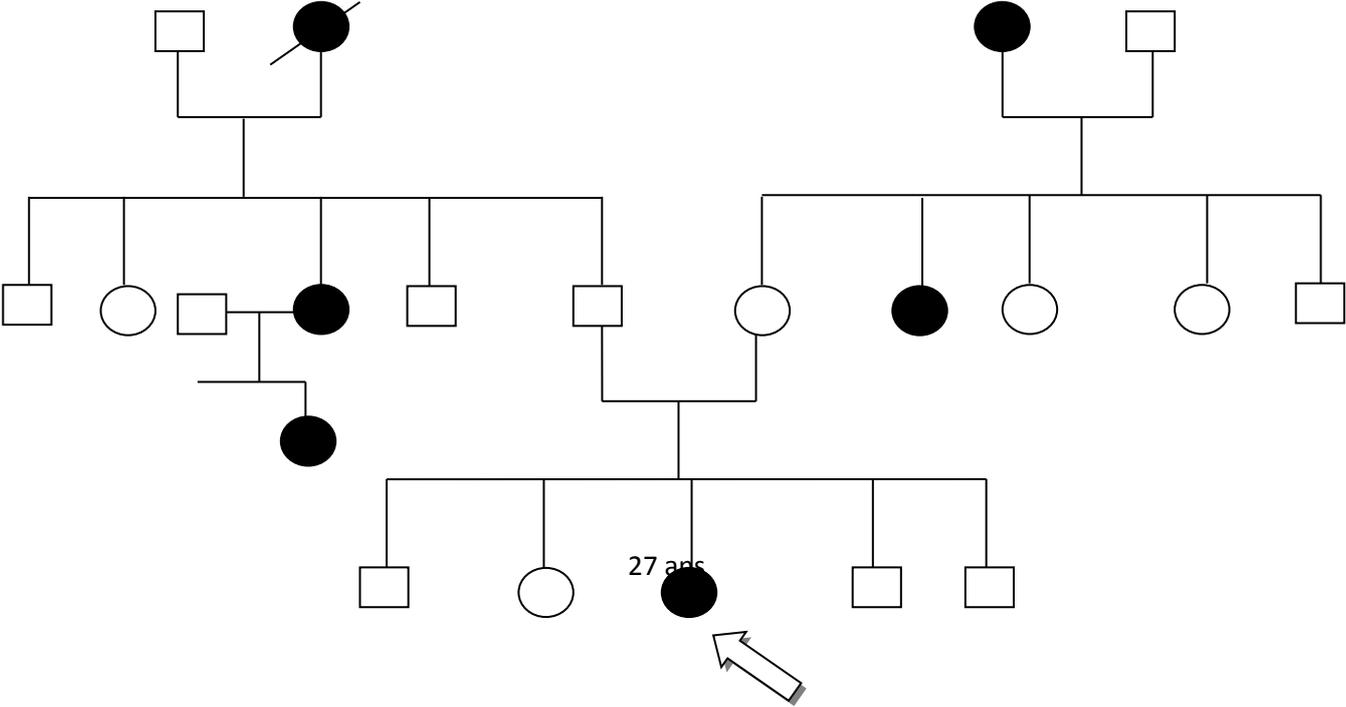
Patiente 03 :



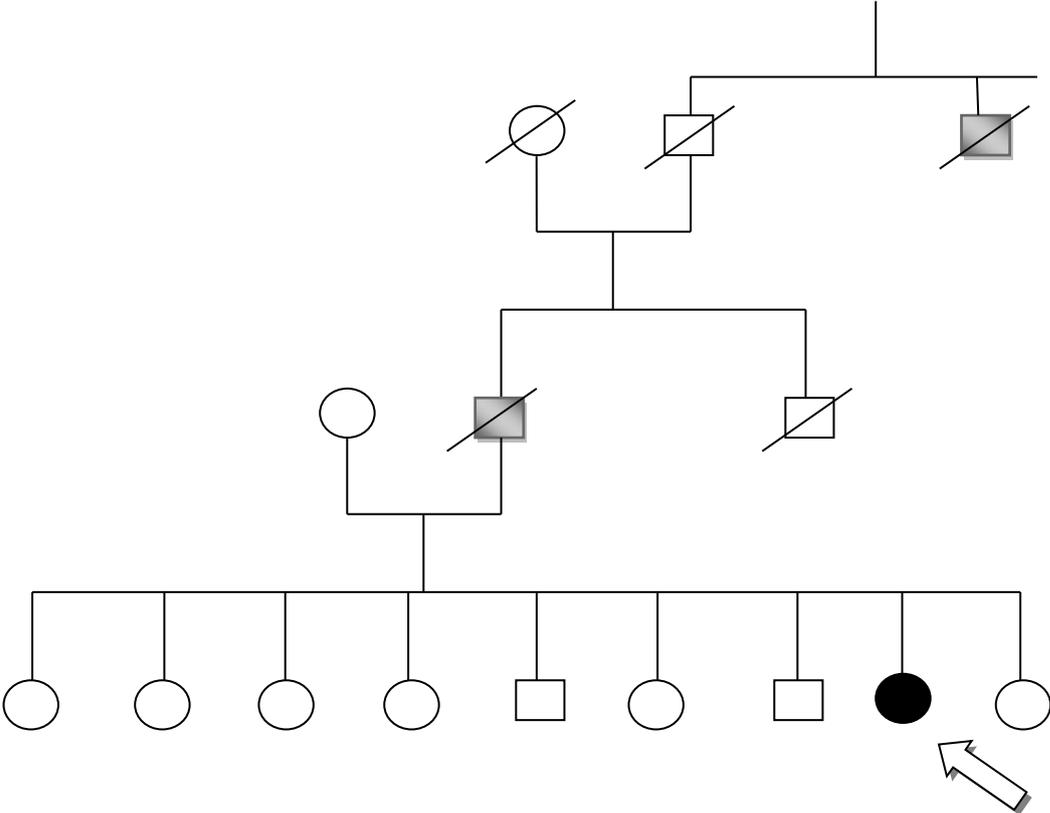
Patiente 04 :



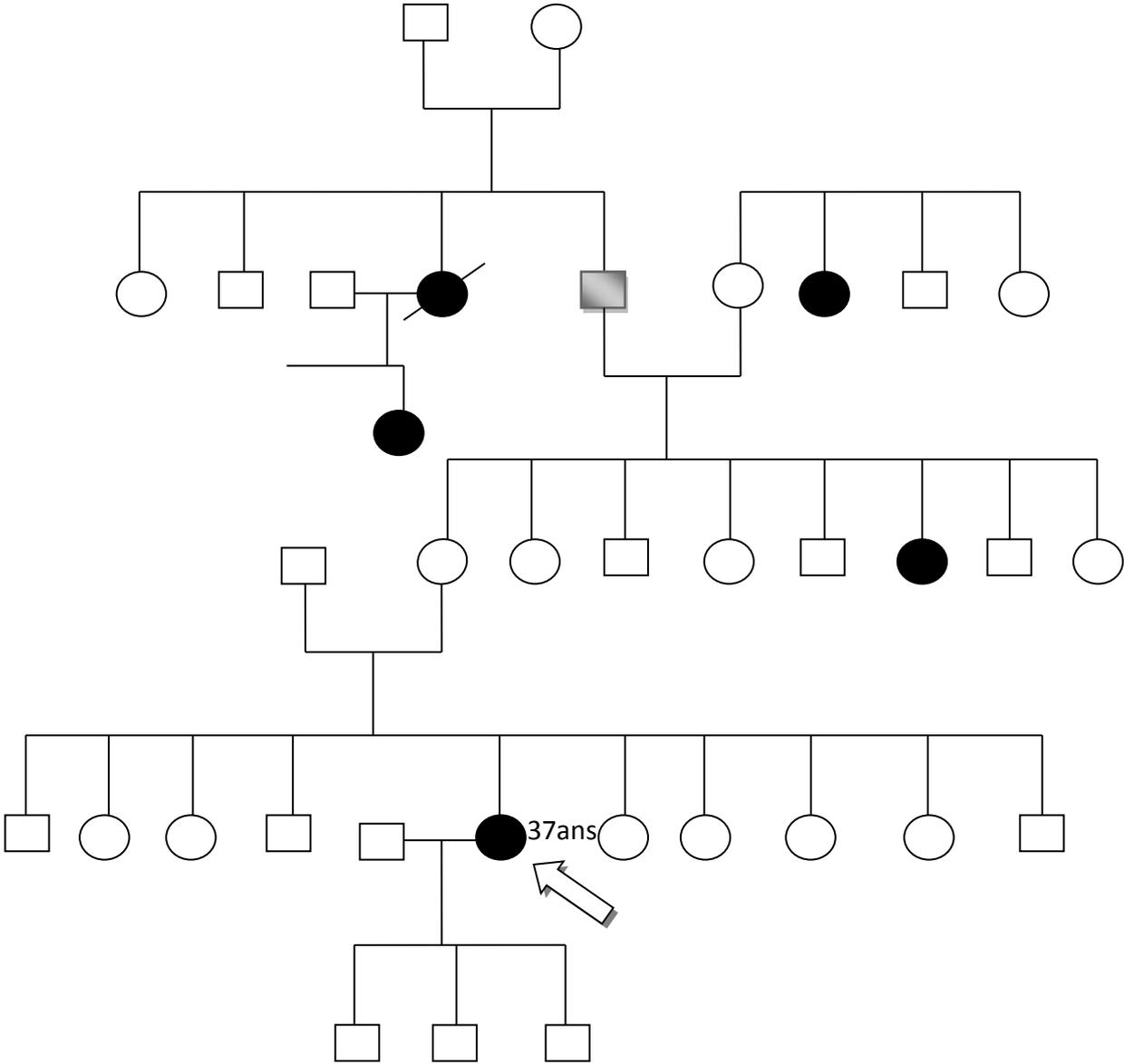
Patiente 05 :



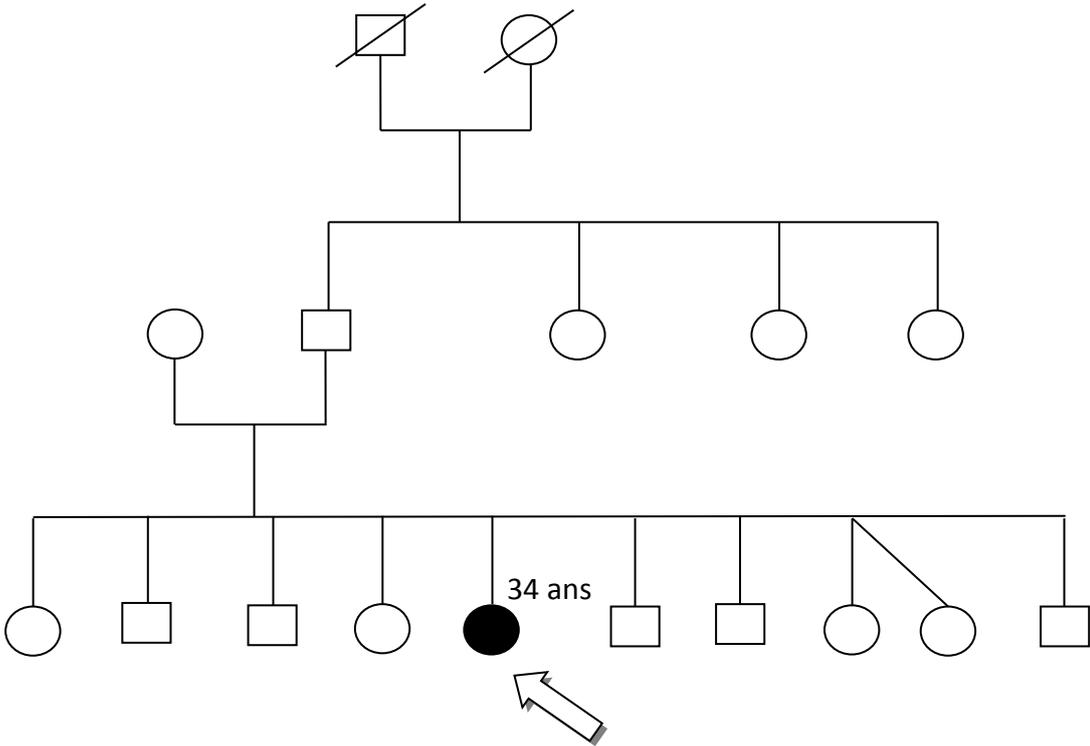
Patiente 06 :



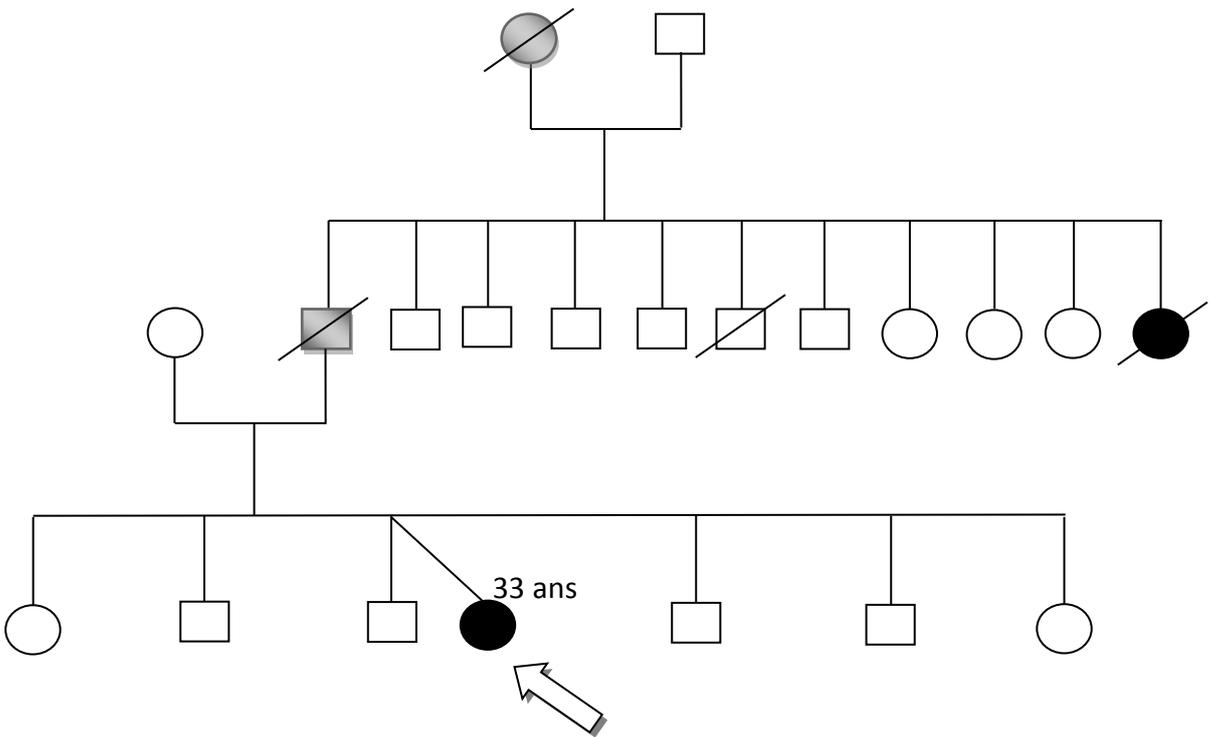
Patiente 07 :



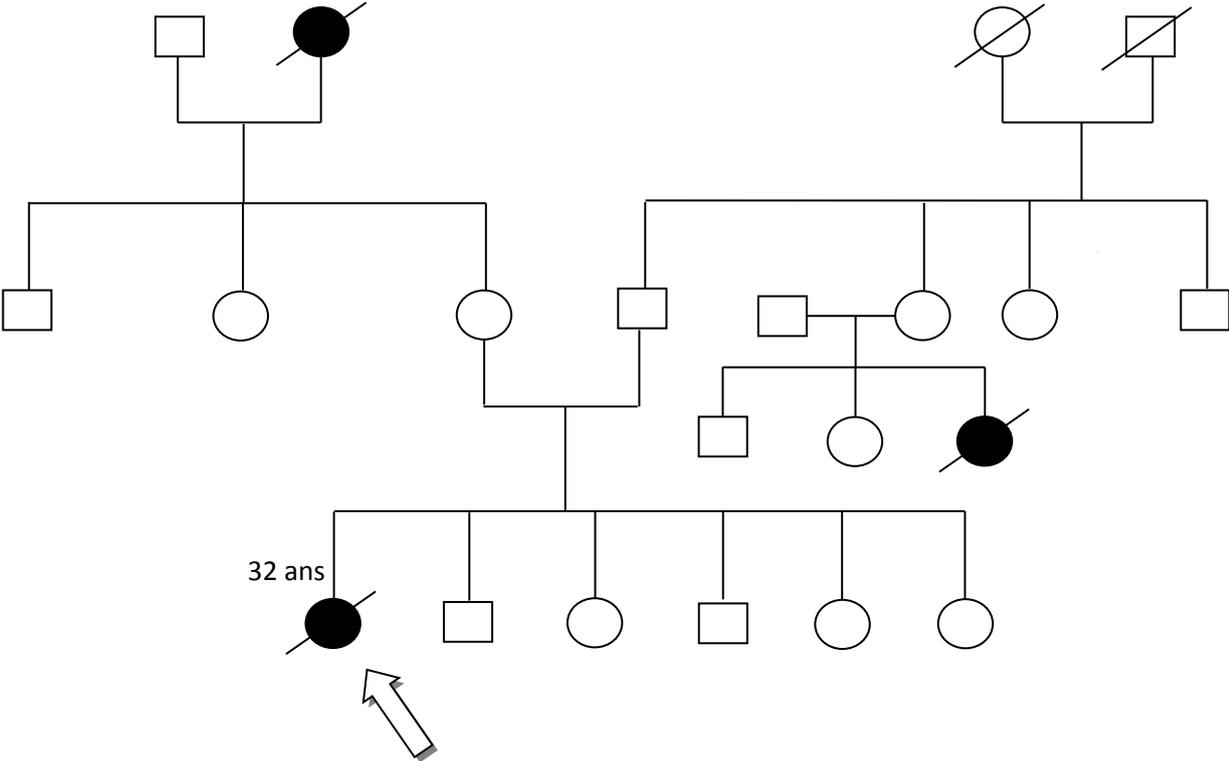
Patiente 10 :



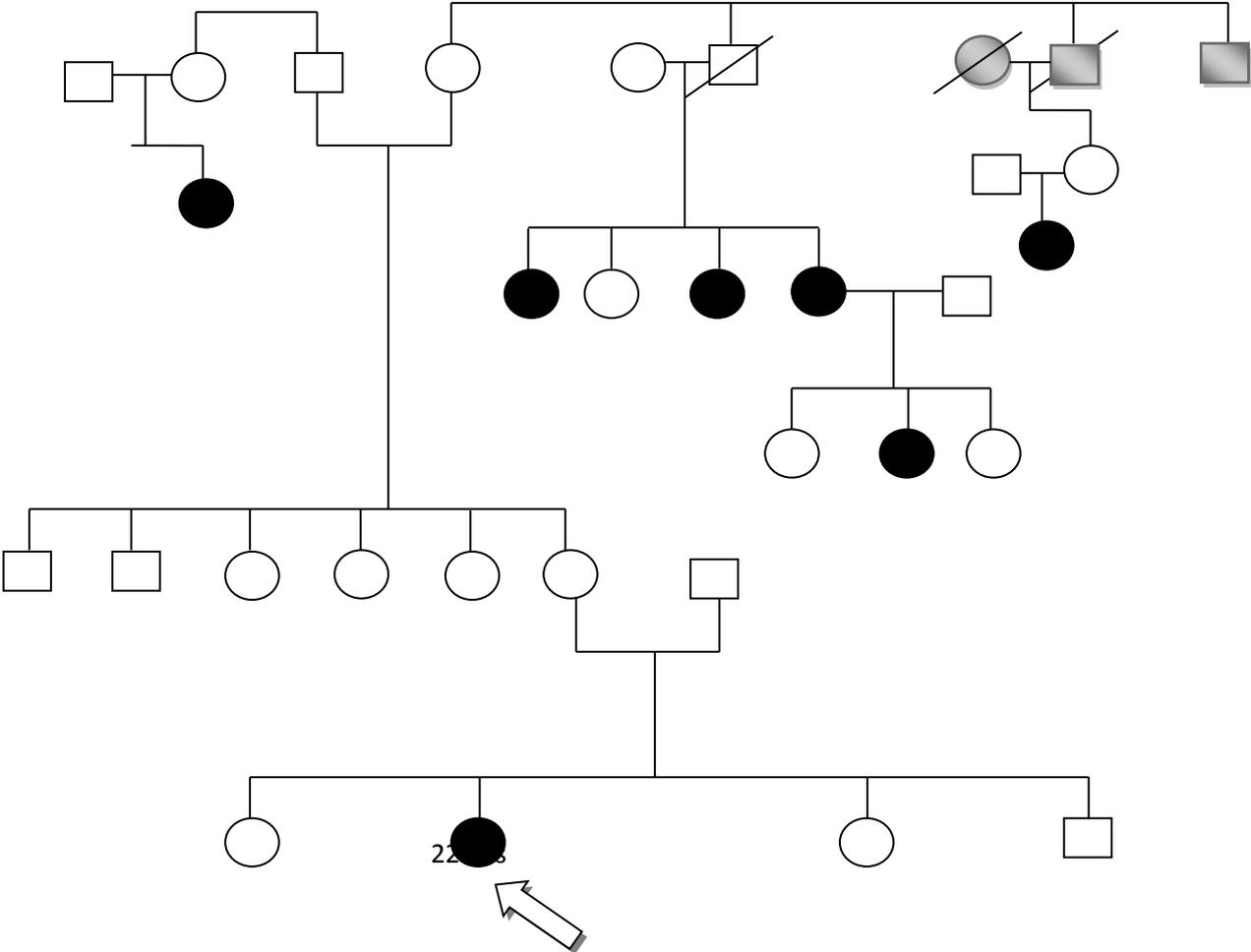
Patiente 11 :



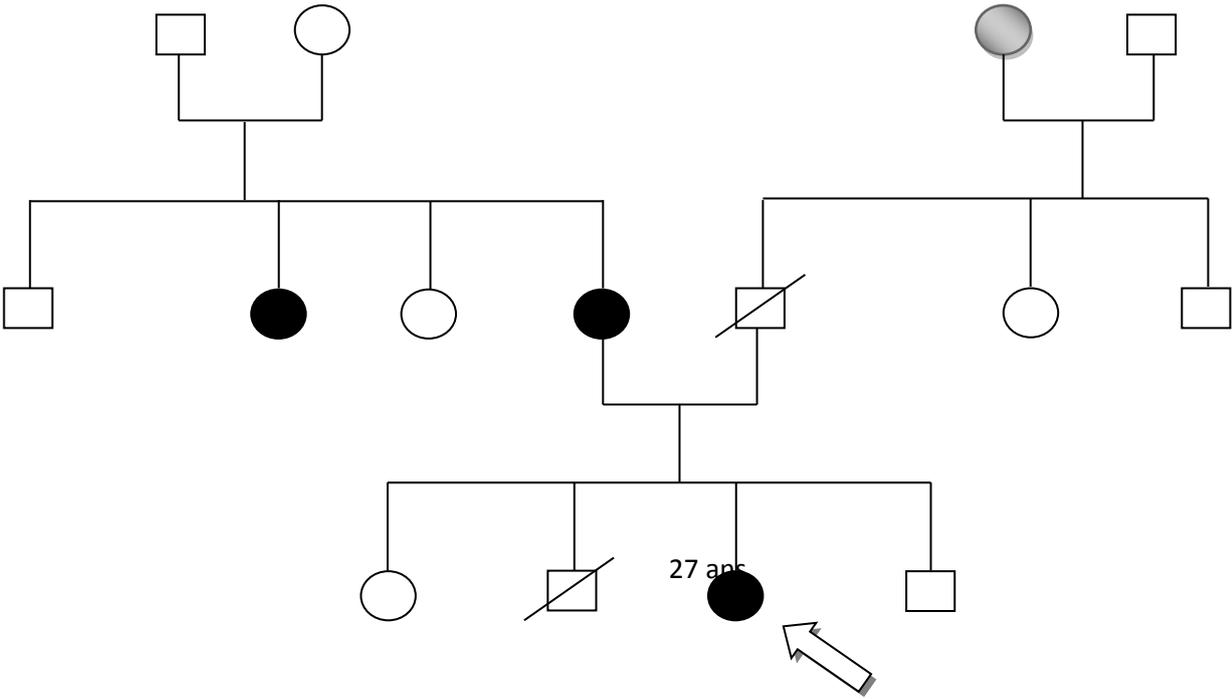
Patiente 12:



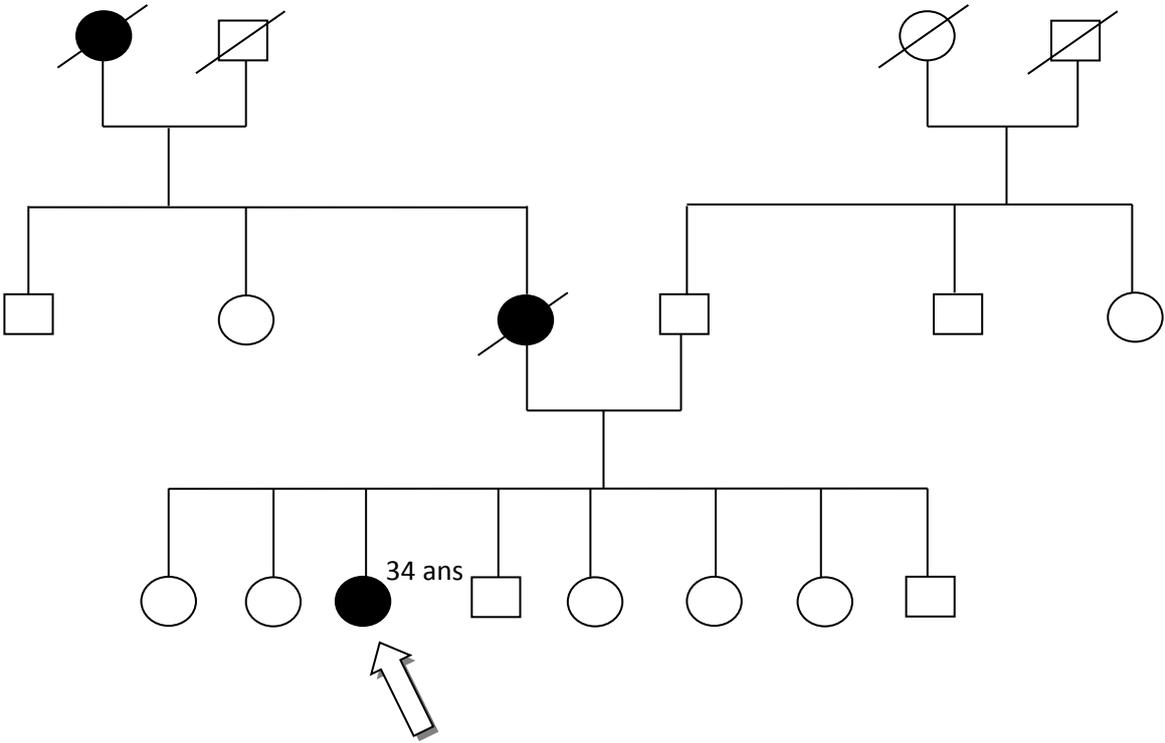
Patiente13 :



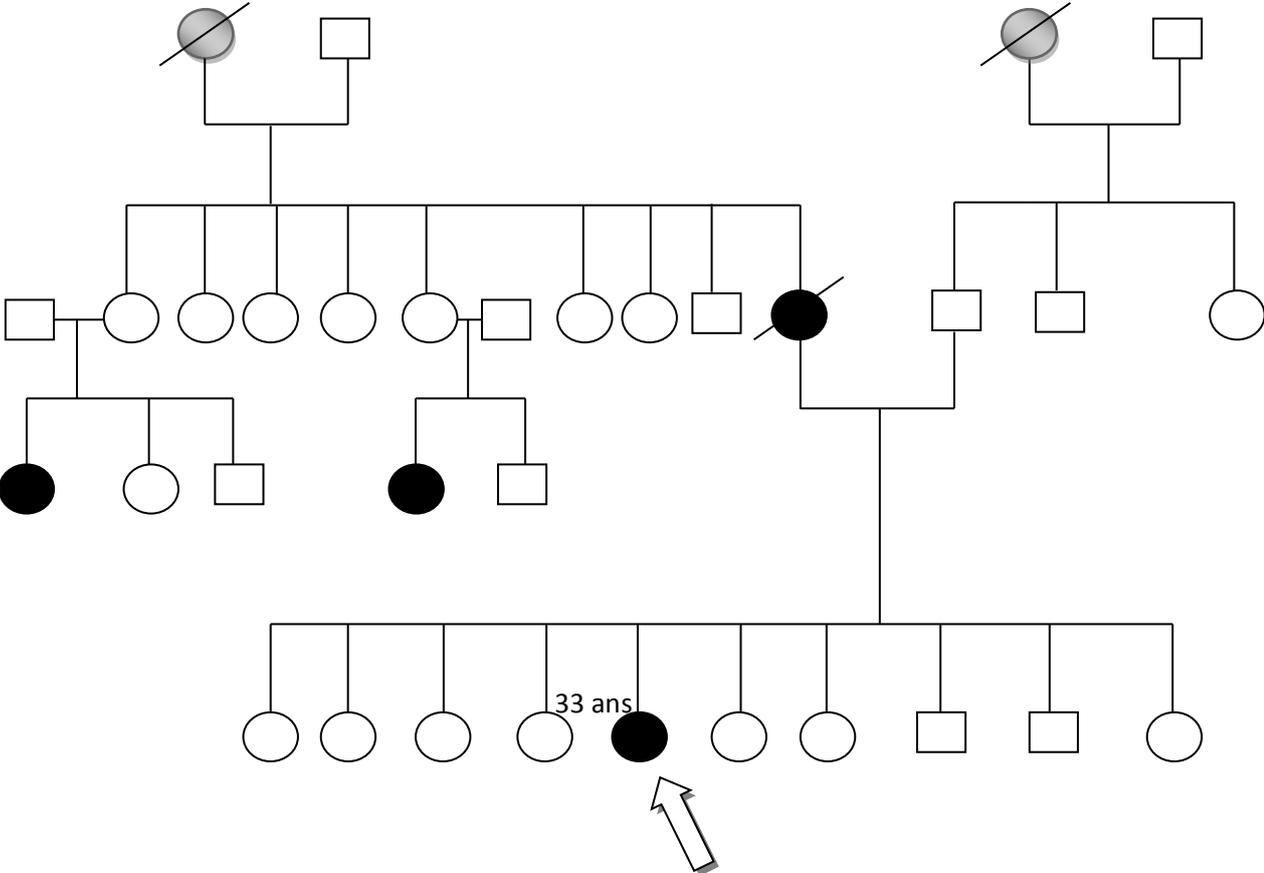
Patiente 14 :



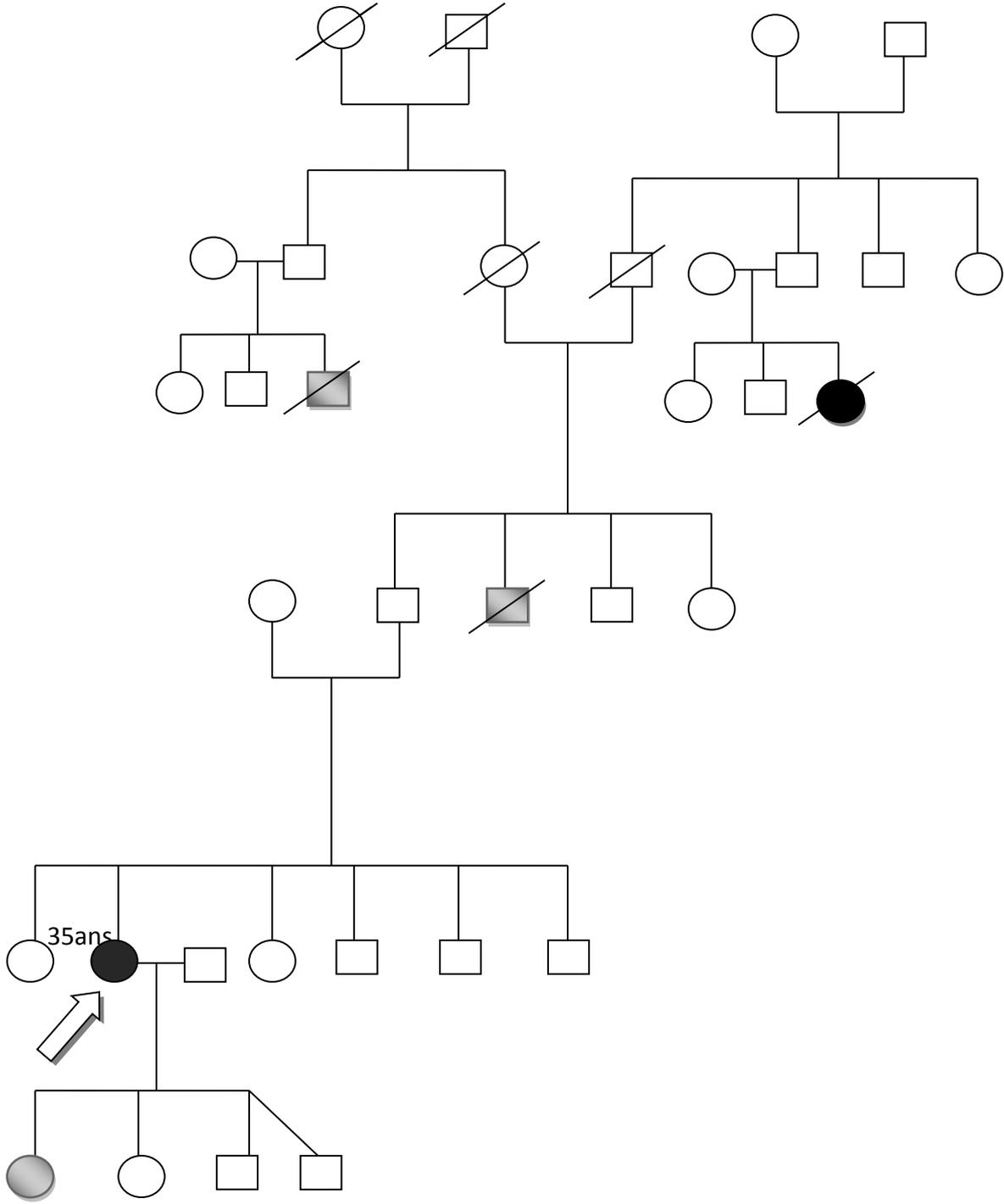
Patiente 15 :



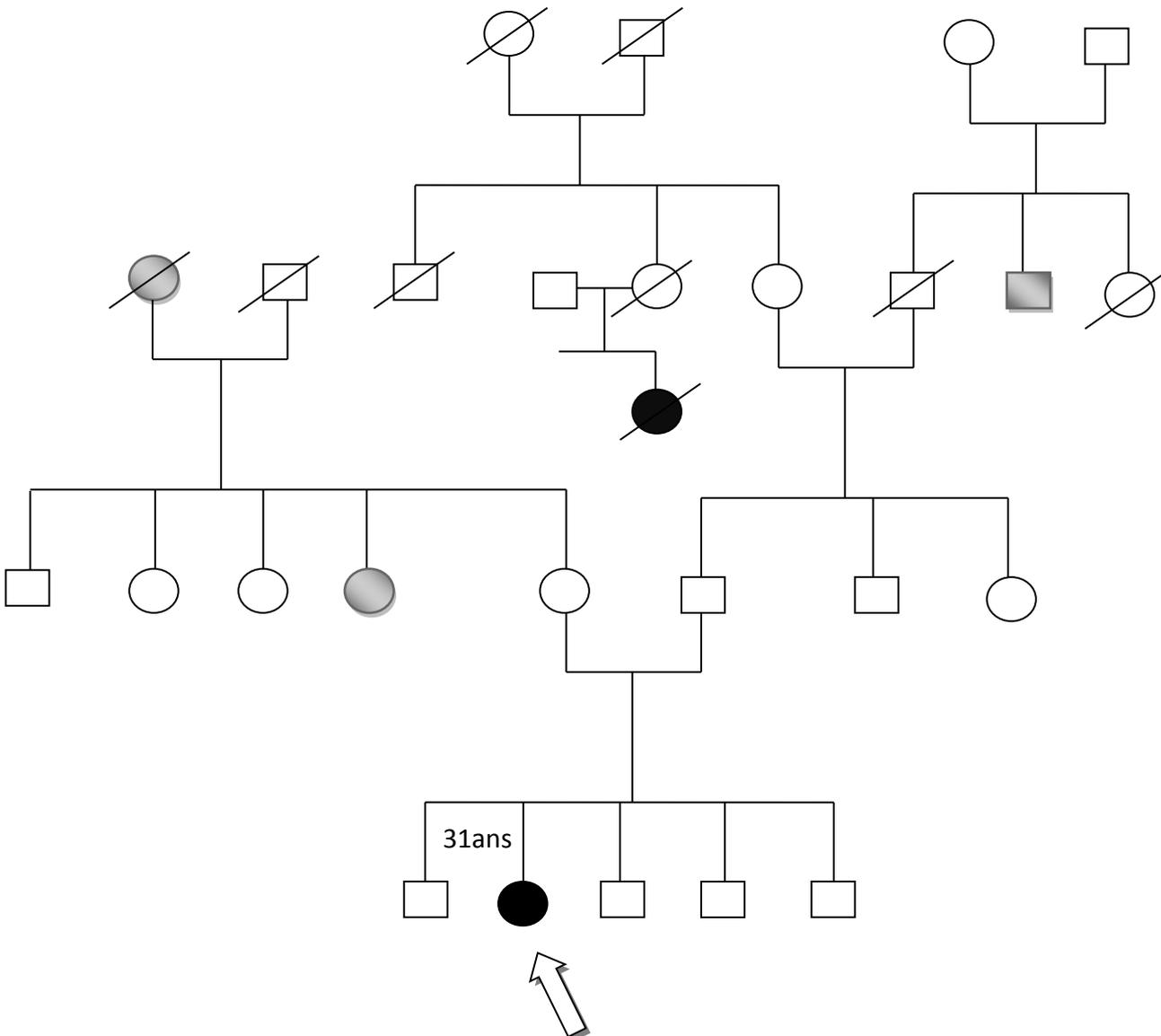
Patiente 16 :



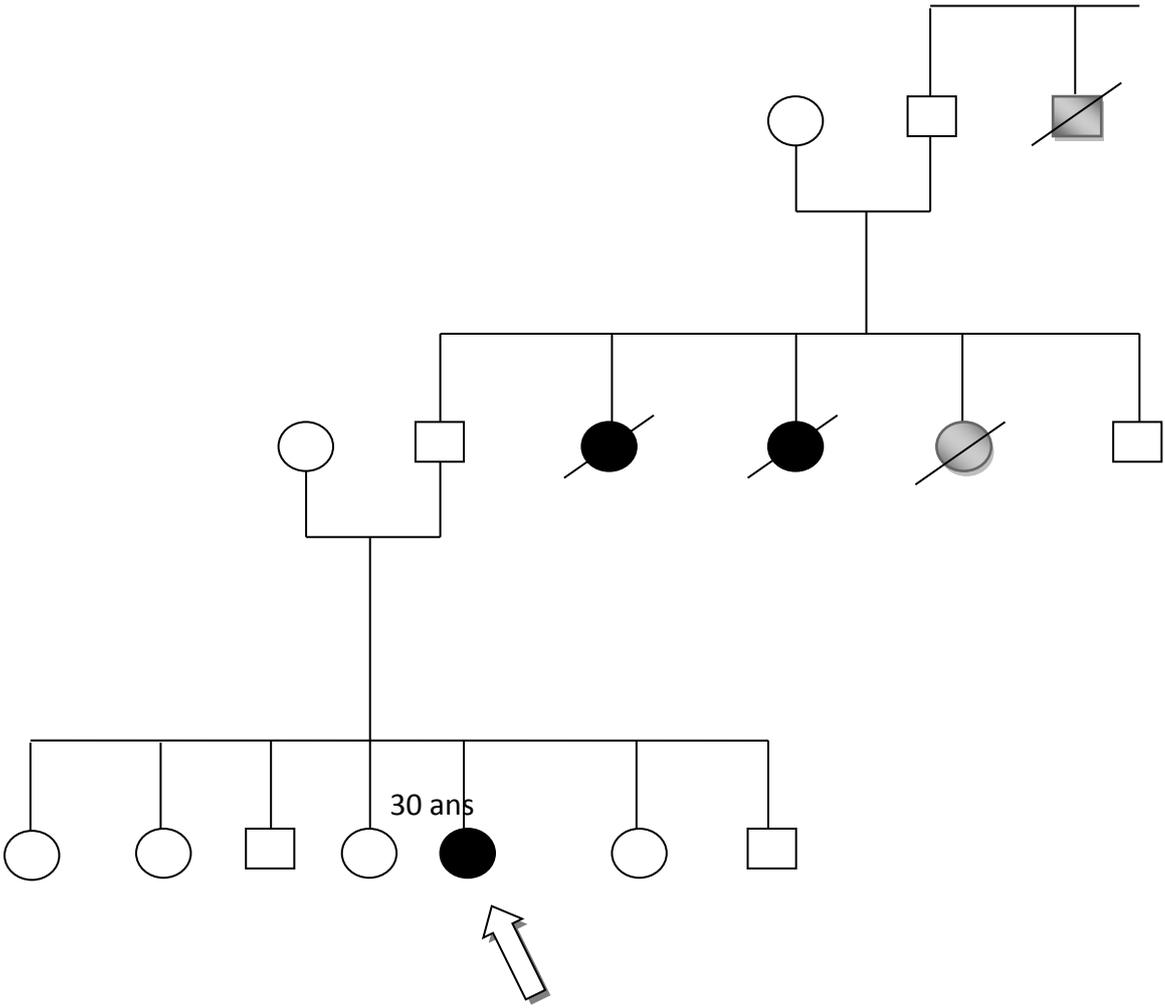
Patiente 17 :



Patiente 18 :



Patiente 19 :



Patiente20 :

