

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République algérienne démocratique et populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
جامعة عين تموشنت بلحاج بوشعيب
Université –Ain Temouchent- Belhadj Bouchaib
Faculté des Sciences et de Technologie
Département des Sciences de la Nature et de la Vie



Projet de Fin d'Etudes
Pour l'obtention du diplôme de Master en :Biochimie
Domaine : Sciences de la nature et de la vie
Filière : Science Biologique
Spécialité : Biochimie
Thème

Contribution à l'étude du cancer du sein triple négatif

Présenté Par :

- 1) M. EL-MOUBAREK Noureddine
- 2) M. DJALT HAOUARI Abdeslam

Devant le jury composé de :

DrMr. BENNABI .F .	M C B	UAT.B.B (Ain Temouchent)	Président
Dr Mr. CHERIF .N	M A B	UAT.B.B (Ain Temouchent)	Examinateur
Dr. Mlle .TAHARI .F Z.	M C B	UAT.B.B (Ain Temouchent)	Encadrante

Année Universitaire 2021/2022

Dédicace

Tout d'abord, je remercie Dieu Tout-Puissant de m'avoir donné la force de surmonter toutes les difficultés, de m'avoir appris ce que je ne savais pas et de m'avoir facilité toutes choses. Merci, ô Dieu, qui ne déçois jamais qui en te faisant confiance, ô Dieu, et merci à Dieu de m'avoir donné le courage et la patience d'achever ce modeste travail.

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,

L'amour, Le respect, la reconnaissance...

**LOUANGE A ALLAH TOUT PUISSANT, QUI M'A PERMIS
DE VOIR CE JOUR TANT ATTENDU.**

Je Dédie ce modeste travail :

A Mes chers parents :

À la plus belle créature que Dieu a créée sur terre ,,

À ma mère !

À l'être le plus cher de ma vie, ma mère.

Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit. Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.

À MA CHERE MERE qui m'a guidé dans mes moments les plus difficiles, ma mère qui a été à mes côtés et m'a soutenu toute ma vie ,MA TRES CHERE MERE Source inépuisable de tendresse, de patience et de sacrifice. Ta prière et ta Bénédiction m'ont été d'un grand secours tout au long de ma vie. Quoique je puisse dire et écrire, je ne pourrais exprimer ma grande affection et ma profonde reconnaissance. J'espère ne jamais te décevoir, ni trahir ta confiance et tes sacrifices. Puisse Dieu tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et Bonheur.

Merci d'être toujours là pour moi.

J'espère te voir, maman, au paradis.

Je t'aime ... Maman.

merci maman

A MON TRES CHER PERE qui a donné toute sa vie pour me voir devenir ce que je suis, merci mes parents, Tu as été et tu seras toujours un exemple pour moi par tes qualités humaines, ta persévérance et perfectionnisme. En témoignage de brut d' années de sacrifices, de sollicitudes, d'encouragement et de prières. Pourriez-vous trouver dans ce travail le fruit de toutes vos peines et tous de vos efforts. En ce jour, j'espère réaliser l'un de tes rêves. Aucune dédicace ne saurait exprimer mes respects, ma reconnaissance et mon profond amour. Puisse Dieu vous préserver et vous procurer santé et bonheur.

J'espère te voir, papa, au paradis.

*Puisse Allah te protéger, Je te souhaite tout le bonheur du monde
Merci de toujours me soutenir dans mes décisions. Merci pour tout votre*

*amour et votre confiance.
je vous aime tellement.*

A mes chers frères, Ahmed et Mon petit frère farouk qui est l'amour de ma vie, pour leur appui et leur encouragement, Que Dieu leur apporte le bonheur, les aide à réaliser tous leurs vœux et leur offre un avenir plein de succès.

A Mon binôme abdeslam

A Tous mes amis :Abdo(riazi said),Houari,wail,les deux mes amies Ali, en leur souhaitant plein de succès.

A tous mes autres camarades

À Mon encadrante et mon enseignante Mlle Tahari F.Z, je vous souhaite beaucoup de succès dans votre carrière et un plus bel avenir.

A Tous ceux qui me sont chers

Je te dis merci et je te souhaite bonheur, réussite et prospérité.

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



Noureddine

Dédicace

Je dédie ce modeste mémoire, en premier lieu à mes très chers parents, aucun

mot, aucun dédicace ne peut exprimer ma considération et

l'amour éternel et pour les sacrifices qu'ils consentis pour mon

Instruction et mon bien être.

A mes frères Abdelhek , mohamed , et ma sœur Yousra

A mon binôme noureddine

A tous mes camarades de promotion sans exception en leur souhaitant plein de

succès.

A tous ceux qui me connaissent, Je dédie ce mémoire.

Abdeslam



Remerciements

Le plus grand remerciement à ALLAH le tout puissant pour la santé, la volonté, le courage, l'espoir et la réussite.

Premièrement, nous tenons à exprimer nos plus vifs remerciements à notre encadrante Mlle Tahari F.Z, pour l'honneur qu'elle nous a accordé d'accepter de nous encadrer et de nous diriger, pour la précieuse aide, pour son soutien, ses encouragements ainsi que pour la confiance qu'elle nous a accordé en réalisant ce travail.

Merci pour ta grande gentillesse.

Nous tenons à remercier très particulièrement et sincères remerciements à Mr Bennabi F., qui nous a fait un grand honneur en présidant ce jury et qui a été l'un des meilleurs professeurs qui nous a accompagnés dans notre cheminement universitaire.

Merci pour votre grande gentillesse.

Nous tenons à remercier vivement, Mr.Cherif.N, de nous faire l'honneur d'accepter d'examiner ce travail.

Nous vous remercions pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail et pour vos précieux conseils et remarques.

En fin je ne pourrais terminer ces remerciements sans une pensée à l'ensemble de mes enseignants qui sont l'origine de tout mon savoir.

Un grand merci à toute ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Merci beaucoup à tous !



Résumé

Le cancer du sein triple négatif (CSTN) est un type spécifique de cancer du sein défini par l'absence d'expression des récepteurs des œstrogènes, de la progestérone et de HER2. Elle se caractérise par de l'agressivité, un mauvais pronostic et le manque de thérapies ciblées. De plus, le CSTN est fortement associé au type basal-like, qui est souvent caractérisé par un profil BRCA1 positif. À ce jour, environ 12 % à 15 % des tumeurs du sein sont des CSTN.

À notre connaissance, très peu de travaux ont été publiés sur le phénotype triple négatif chez les patientes algériennes.

En se basant sur les facteurs de risque enregistrés dans la série de cas de **Darouich et al. (2017)**. Nous avons remarqué que 59% des patientes ont eu leurs premières règles à l'âge de 12 à 15 ans, 63% (57 cas) des patientes ont eu leurs premiers enfants à un âge inférieur à 30 ans. En ce qui concerne la parité, 38% des cas étaient paucipares et 18% étaient multipares..

La prise de contraceptif a été enregistrée chez 73% des patientes d'origine marocaine (**Affane et al., 2016**). Cependant, 11% des patientes d'origine tunisienne étaient sous contraception orale de durée variable allant de 6 mois à 10 ans, et 17% d'entre elles n'étaient pas sous contraception hormonale.

D'après les résultats antécédents, La découverte fortuite d'un nodule mammaire a constitué le principal signe révélateur avec 91% des cas (**Darouich et al., 2017**). **Affane et al. (2016)** ont constaté que le sein gauche est le plus touché avec 67% des cas. La tumeur a été localisée au niveau du sein gauche dans 53% des cas, avec une prédominance du quadrant supéro-externe (32%) dans la série de (**Darouich et al. (2017)**).

Mots clés

Cancer du sein triple négatif, caractéristique sociodémographique, facteurs de risque, paucipare, contraceptif, étude histologique, grade histopronostique.

Abstract

Triple negative breast cancer (TNBC) is a specific type of breast cancer defined by the absence of expression of estrogen, progesterone and HER2 receptors. It is characterized by aggressiveness, a poor prognosis and the lack of targeted therapies. Moreover, TNBC is strongly associated with the basal-like type, which is often characterized by a positive BRCA1 profile. To date, approximately 12% to 15% of breast tumors are TNBC.

To our knowledge, very few works have been published on the triple negative phenotype in Algerian patients.

Based on the risk factors recorded in the case series of Darouich et al. (2017). We noticed that 59% of the patients had their first period at the age of 12 to 15 years, 63% (57 cases) of the patients had their first children at an age below 30 years. Regarding parity, 38% of cases were pauciparous and 18% were multiparous.

Contraceptive use was recorded in 73% of patients of Moroccan origin (Affane et al., 2016). However, 11% of the patients of Tunisian origin were under oral contraception of variable duration going from 6 months to 10 years, and 17% of them were not under hormonal contraception.

According to the previous results, the fortuitous discovery of a breast nodule was the main revealing sign with 91% of the cases (Darouich et al., 2017). Affane et al. (2016) found that the left breast is most affected with 67% of cases. The tumor was located in the left breast in 53% of cases, with a predominance of the upper outer quadrant (32%) in the series of (Darouich et al. (2017).

Key words

Triple negative breast cancer, sociodemographic characteristics, risk factors, pauciparous, contraceptive, histological study, histoprognostic grade.

ملخص

سرطان الثدي الثلاثي السلبي (CSTN) هو نوع معين من سرطان الثدي يتم تحديده من خلال عدم وجود تعبير عن مستقبلات هرمون الأستروجين والبروجسترون و HER2. يتميز بالعدوانية وسوء التشخيص ونقص العلاجات المستهدفة. علاوة على ذلك ، ترتبط CSTN ارتباطاً وثيقاً بالنوع الشبيه بالقاعدة ، والذي يتميز غالباً بملف تعريف BRCA1 إيجابي. حتى الآن ، ما يقرب من 12٪ إلى 15٪ من أورام الثدي هي TNBC. على حد علمنا ، تم نشر عدد قليل جداً من الأعمال حول النمط الظاهري السلبي الثلاثي في المرضى الجزائريين. بناءً على عوامل الخطر المسجلة في سلسلة حالات درويش وآخرون (2017). لاحظنا أن 59٪ من المرضى قد مروا بالدورة الأولى في سن 12 إلى 15 سنة ، و 63٪ (57 حالة) من المرضى كان لديهم أطفالهم الأوائل في عمر أقل من 30 سنة. فيما يتعلق بالتكافؤ ، كانت 38٪ من الحالات قليلة الولادة و 18٪ متعددة الولادة. تم تسجيل استخدام موانع الحمل في 73٪ من المرضى من أصل مغربي عفاني وآخرون (2016). ومع ذلك ، فإن 11٪ من المرضى من أصل تونسي كانوا يتناولون موانع الحمل الفموية متغيرة المدة من 6 أشهر إلى 10 سنوات ، و 17٪ منهم لم يكن يستخدمون وسائل منع الحمل الهرمونية. وفقاً للنتائج السابقة ، كان الاكتشاف الصدفي لعقدة الثدي هو العلامة الكاشفة الرئيسية مع 91٪ من الحالات درويش وآخرون (2017). عفاني وآخرون (2016) وجد أن الثدي الأيسر هو الأكثر إصابة بنسبة 67٪ من الحالات. كان الورم موجوداً في الثدي الأيسر في 53٪ من الحالات ، مع غلبة الربع الخارجي العلوي (32٪) في سلسلة درويش وآخرون (2017).

الكلمات الدالة

سرطان الثدي الثلاثي السلبي ، الخصائص الاجتماعية الديموغرافية ، عوامل الخطر ، قلة الولادة ، موانع الحمل ، الدراسة النسيجية ، درجة تشخيص الأنسجة.

Liste des matières

Dédicaces.....	I
Remerciements.....	IV
Résumé.....	V
Liste des matières.....	VIII
Liste des figures.....	XI
Liste des tableaux.....	XIII
Liste des Abréviations.....	XIV
Introduction.....	XVI

Chapitre I: Synthèse bibliographique

1. Sein normal.....	02
1.1 Anatomie du sein.....	02
1.1.1. Situation.....	02
1.1.2 Configuration externe.....	02
1.1.2.1. Zone périphérique.....	02
1.1.2.2. Aréole	02
1.1.2.3. Mamelon.....	02
1.1.3. Configuration interne.....	02
1.1.4. Structure.....	03
1.2. Physiologie du sein.....	04
1.3. Histologie du sein.....	06
2. Sein pathologique.....	08
2.1. Cancers du sein.....	08
2.2. Epidémiologie.....	09
2.2.1. Epidémiologie du cancer du sein dans le monde.....	09
2.2.2. Epidémiologie du cancer du sein en Algérie.....	10
2.3. Facteurs de risques.....	12
2.3.1. Facteurs intrinsèques.....	12
2.3.1.1. Sexe.....	12
2.3.1.2. Âge.....	12
2.3.1.3. Antécédents familiaux.....	12
2.3.1.4. Exposition hormonale.....	13

2.3.1.5. Densité mammaire.....	13
2.4.2. Facteurs extrinsèques.....	13
2.4.2.1. Situation géographique et statut socio-économique.....	13
2.4.2.2. Mode de vie.....	13
2.4.2.3. Alimentation.....	14
2.4.2.4. Alcool.....	14
2.4.2.5. Tabac.....	14
2.4.2.6. Surpoids et l'obésité.....	14
2.4.2.7. Hormones exogènes.....	15
2.5. Classification des cancers du sein.....	15
2.5.1. Classification histologique des tumeurs malignes.....	15
2.5.1.1. Carcinome non infiltrant (in situ).....	16
2.5.1.1.1. Carcinome canalaire in situ (CCIS).....	16
2.5.1.1.2. Carcinome lobulaire in situ (LCIS).....	16
2.5.1.2. Carcinome infiltrant	17
2.5.1.2.1. Carcinomes canalaire infiltrant (CCI).....	17
2.5.1.2.2. Carcinome lobulaire infiltrants (CLI).....	17
2.5.2. Stades et grades du cancer du sein.....	18
2.5.3. Classification moléculaire.....	19
2.5.3.1. Luminal A	19
2.5.3.2. Luminal B.....	19
2.5.3.3. HER2 enrichis.....	19
2.5.3.4. Basal-like	19
3. Cancers du sein triple négatifs	21
3.1. Principales caractéristiques du cancer du sein triple-négatif.....	21
3.2. Cancer du sein triple-négatif et oncogénétique.....	21
3.3. Traitements du cancer du sein triple-négatif.....	21
3.3.1. Traitements loco-régionaux.....	21
3.3.2. Traitements systémiques.....	22
3.3.3. Thérapies ciblées.....	22
3.3.4. Nouvelles pistes thérapeutiques.....	22
3.3.4.1. Anti-angiogéniques.....	22
3.3.4.2. Anti-EGFR.....	22
3.3.4.4. Anti –androgène.....	22
3.3.4.5. Orientation thérapeutique en fonction d'un profil de sensibilité identifié.....	23

3.3.4.5.1. Défaut dans les systèmes de réparation de l'ADN.....	23
3.3.4.5.2. Tumeurs avec infiltrat immunitaire.....	23
3.3.4.5.3. Récepteur aux androgènes positif	23
3.3.4.5.4. Altérations des voies moléculaires PI3K/AKT/PTEN.....	23
3.3.4.5.5. Présence d'un antigène épithélial potentiellement utilisable comme cible thérapeutique.....	24

Chapitre II : Matériel et méthodes

1. Matériel et méthodes	26
-------------------------------	----

Chapitre III : Résultats et discussion

1. Âge au diagnostic.....	30
2. Facteur de risques.....	31
2.1 Âge de la ménarche	31
2.2 Âge de la premier grossesse	31
2.3Parité	33
2.4 Prise de contraceptif	34
2.5 Antécédents personnels de cancer	35
2.6Circonstance de découverte	35
3. Etude clinique	36
3.1 Topographie	36
3.2Taille tumorale.....	37
3.3 Statu des ganglions axillaires	38
3.4 Type histologie	39
3.5 Grade histopronostiques SBR.....	40
4. Traitement chirurgicale.....	41
Conclusion.....	44
Références bibliographiques.....	45

Liste des figures

Chapitre I : Revue bibliographique.

Figure I- 1. Anatomie du sein.....	03
Figure I-2. Coupe para sagittale schématique du sein.....	04
Figure I-3. Anatomie et organisation histologique de la glande mammaire.....	07
Figure I-4. Principales étapes de la formation d'une métastase.....	08
Figure I-5. Incidence et de mortalité du cancer du sein dans le monde en 2020.....	10
Figure I-6. Répartition des cancers du sein par tranches d'âges ; wilaya d'Alger 2017.....	11
Figure I-7. Exemples de localisation de cancer du sein.....	17
Figure 8. Coupes histologiques des carcinomes mammaires de type, Carcinome canalaire infiltrant (CCI) (A), Carcinome lobulaire in situ (CLIS) associé au carcinome lobulaire infiltrant (CLI) (C).....	18

Chapitre III : Résultat et discussion.

Figure III-1. Représentation graphique de l'âge moyen des patientes.....	30
Figure III-2. Répartition des patientes selon l'âge de la ménarche (Darouich et al., 2017).....	31
Figure III-3. Répartition des patientes selon l'âge de la première naissance (Darouich et al., 2017).....	32
Figure III-4. Répartition des patientes selon la parité (Darouich et al., 2017).....	33
Figure III-5. Répartition des patientes selon la prise de contraceptif.....	34
Figure III-6. Répartition des patientes selon le sein touché.....	37
Figure III-7. Répartition des patientes selon la taille tumorale.....	38
Figure III-8. Répartition des patientes selon le statut des ganglions axillaires.....	39

Figure III-9. Répartition des patientes selon le type de traitement chirurgical.....42

Liste des tableaux

Chapitre I : Revue bibliographique.

Tableau I-1. Tendances du cancer du sein chez les femmes (Taux d'incidence annuelles brutes) Alger 2008.....11

Tableau I-

2. Principales caractéristiques de types moléculaires des cancers du sein. Gruver et al. (2011).....20

Chapitre III : Résultat et discussion

Tableau III-1. Antécédents personnels et familiaux **Darouich et al., (2017)**.....35

Tableau III-2. Circonstance de découverte du cancer du sein (**Darouich et al., 2017**).....36

Tableau III-3. Type histologique des tumeurs.....40

Tableau III-4. Répartition des cas selon le grade SBR.....41

Liste des Abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique .

GnRH : Gonadotrophine .

BRCA1 : Breast Cancergenes1 .

BRCA2 : BReast Cancergenes2 .

TP53 : protéine 53 (protéine de 53kda) .

PTEN : Phosphatase and tensin homologue gene .

THS : Traitement hormonal substitutif .

OMS : Organisation Mondiale de la Santé .

CIRC : Centre international de recherche sur le cancer .

CCIS : Carcinome Canalaire In Situ .

CLIS : Carcinome Lobulaire In Situ .

CCI : Carcinome Canalaire Infiltrant .

CLI : Carcinome Lobulaire Infiltrant .

TNM : Tumor , Nodes, Metastasis .

UICC : Union Internationale Contre le Cancer .

SBR : Scarff Bloom et Richardson .

HER2 : récepteur du Facteur de Croissance de l'Épiderme-2 (Human Epidermal growth factor Receptor2) .

CSTN : Cancer du sein triple-négatif .

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor .

HR : Recombinaison Homologue .

PARP : Poly-ADN Ribose polymérase .

AKT : pro-oncogène qui code une protéine sérine-thréonine kinase (également appelée protéine kinase B, PKB) .

PI3K : phosphatidylinositol 3-kinase .

IHC : Immunohistochimie .

RE⁺ : Récepteur des œstrogènes .

RP⁺ : Récepteur de la progestérone .

IMC : Indice de masse corporelle .

FSH : Hormone de stimulation de follicule .
LH : Luteinizing Hormone .
GCO : Global Cancer Observatory .
RR : . Le risque relatif .
KI67 : Antigène Ki67 .
RA : Récepteur aux androgènes .
FDA : La Food and Drug Administration .
TROP-2 : Trophoblast cell-surface antigen-2 .
ISA : l'Institut Salah Azaiz
IME : Microenvironnement immunitaire
NACT : Nordic Association for Convulsive Therapy
CISH :Hybridation in situ à révélation chromogénique

Introduction

Introduction

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez les femmes, se classant au premier rang dans la plupart des pays. Chaque année, plus d'un million de nouveaux cas surviennent dans le monde, représentant 30 % des nouveaux cas de cancer chez les femmes dans les pays industrialisés et environ 14 % dans les pays en développement. Il est également la première cause de décès par cancer chez la femme dans le monde et constitue ainsi un véritable problème de santé publique. Cependant, si l'incidence du cancer du sein continue d'augmenter, le taux de mortalité qui lui est attribuable tend à diminuer régulièrement depuis plusieurs années, sans doute grâce à la mise en place du dépistage tissulaire et à l'amélioration des traitements adjuvants.

A ce jour, les médecins diagnostiquent le cancer et le classent morphologiquement en fonction de l'analyse de certains critères : type histologique, taille tumorale, taux de prolifération cellulaire, éventuel envahissement ganglionnaire, présence de récepteurs hormonaux (oestrogènes et/ou progestérone) Analyse de présence, protéine HER2. Ces paramètres sont ensuite utilisés pour déterminer le traitement le plus approprié pour le patient. Plus récemment, du fait de l'avènement de l'analyse génomique et de son application clinique, cette classification s'est encore affinée, permettant de distinguer différents types moléculaires.

Il existe un sous-type de cancer très agressif et invasif dont les traitements sont moins efficaces et les tumeurs plus difficiles à cibler. Ce sous-type est un cancer du sein est appelé triple négatif. La première apparition du terme triple négatif remonte à Octobre 2005. Il se définit par l'absence de récepteurs à l'oestrogène (ER) et à la progestérone (PR) ainsi qu'un défaut de surexpression du récepteur au facteur de croissance épidermique humain (HER2) au niveau des cellules tumorales. La survie des patientes atteintes de cancer du sein triple négatif est la plus courte de tous les sous-types de cancers du sein (**Hudis et Gianni, 2011**). Les cancers du sein triple négatifs sont souvent diagnostiqués à un stade avancé lorsque des métastases sont déjà développées. La formation des métastases est un processus complexe menant à la dissémination des cellules cancéreuses à partir de la tumeur primaire. Le processus métastatique implique la transition épithéliomésenchymateuse (TEM), l'intravasation et l'extravasation, la migration et la prolifération cellulaires (**Gunasinghe et al., 2012 ; Saunus et al., 2017**).

Les principaux traitements du CSTN sont la chirurgie et la chimiothérapie en raison de son hétérogénéité moléculaire, de sa faible différenciation cellulaire, de sa forte malignité, de ses métastases rapides et de sa sensibilité à la chimiothérapie. En effet, des essais sont en cours pour améliorer l'efficacité de schémas chimiothérapeutiques spécifiques seuls ou en

association avec de nouveaux agents ciblés dans le contexte néoadjuvant et fourniront potentiellement la base pour des changements de pratique clinique. Néanmoins, le développement de nouvelles thérapies ciblées telles que les agents antiangiogéniques, les inhibiteurs de l'EGFR et les inhibiteurs de PARP, et immunologique telles que la voie PD-L1(Progmmed Death-Ligand 1). , continue d'être un domaine de recherche prometteur (**Gucalp et Traina, 2011**).

Notre étude consiste à réaliser une étude bibliographique synthétisée à partir de quatre travaux de recherche scientifique réalisée sur le cancer du sein triple négatif (CSTN). Nous avons décrit les caractéristiques sociodémographiques, recherché les principaux facteurs de risque, et découvert les formes histopathologiques du CSTN dans les quatre séries de cas.

Ce manuscrit est reparti en trois principales partie, la première s'agit d'une synthèse bibliographique, la seconde partie décrit le matériel utilisé ainsi que les méthodes suivies par les quatre chercheurs pour déterminer les paramètres épidémiologiques et pathologiques des patientes atteintes du CSTN, Quant à la dernière section, elle est consacrée aux résultats antécédents. À la fin du manuscrit une conclusion générale qui résume les résultats publiés dans les quatre œuvres scientifiques.

Chapitre I :

Revue Bibliographique

1. Sein normal

1.1 Anatomie du sein

1.1.1 Situation

La glande mammaire est une glande exocrine, paire et lobulée, de morphologie très variable selon le sexe et la phase de la vie génitale. Elle se développe dans le tissu cellulaire sous-cutané de la paroi antéro-latérale du thorax (**Housni Alaoui, 2011**).

1.1.2 Configuration externe

Elle comporte trois zones (**Garbay, 1991**)

1.1.2.1 Zone périphérique

La peau est dans son ensemble lisse et souple ; glabre chez la femme et l'enfant, elle est revêtue d'un système pileux plus ou moins abondant chez l'homme, surtout près de la ligne médiane. Elle se différencie au niveau de l'extrémité antérieure de la glande mammaire, approximativement en regard du troisième espace intercostal, pour former l'aréole et le mamelon. Sous ce plan cutané existe un pannicule adipeux plus ou moins développé (figure 1).

1.1.2.2 Aréole

C'est un disque assez régulier de 40 à 50 mm de diamètre entourant la base du mamelon avec lequel elle se continue (figure 1). Doublée à sa face profonde par le muscle de l'aréole, elle renferme des glandes sudoripares et des glandes sébacées qui font saillie à sa face extérieure constituant les tubercules de Morgagni.

1.1.2.3 Mamelon

Il est placé au centre de l'aréole et forme une surélévation cylindrique de 10 à 12 mm de long et de 9 à 10 mm de large. De même coloration brunâtre que l'aréole, il présente à son extrémité une série de petits orifices correspondant à la terminaison des canaux galactophores (figure1).

1.1.3. Configuration interne

Chez la femme, la glande mammaire se développe dès le début de la puberté et constitue une masse de tissu glandulaire de coloration blanc bleuâtre, de forme grossièrement circulaire située à la face antérieure de la partie externe du muscle grand pectoral. Elle présente :

- une face postérieure sensiblement plane,

- une face antérieure convexe, irrégulière, présentant une série de crêtes plus ou moins marquées : les crêtes fibro-glandulaires de Duret qui donnent attache à des lamelles conjonctives du tissu cellulaire sous-cutané constituant les ligaments de Cooper.

- une circonférence, très irrégulière, émettant des prolongements dont un seul est constant : le prolongement axillaire qui contourne le bord inférieur du muscle grand pectoral et empiète plus ou moins sur les plans superficiels du creux axillaire (Dilhuydy et al., 2001).

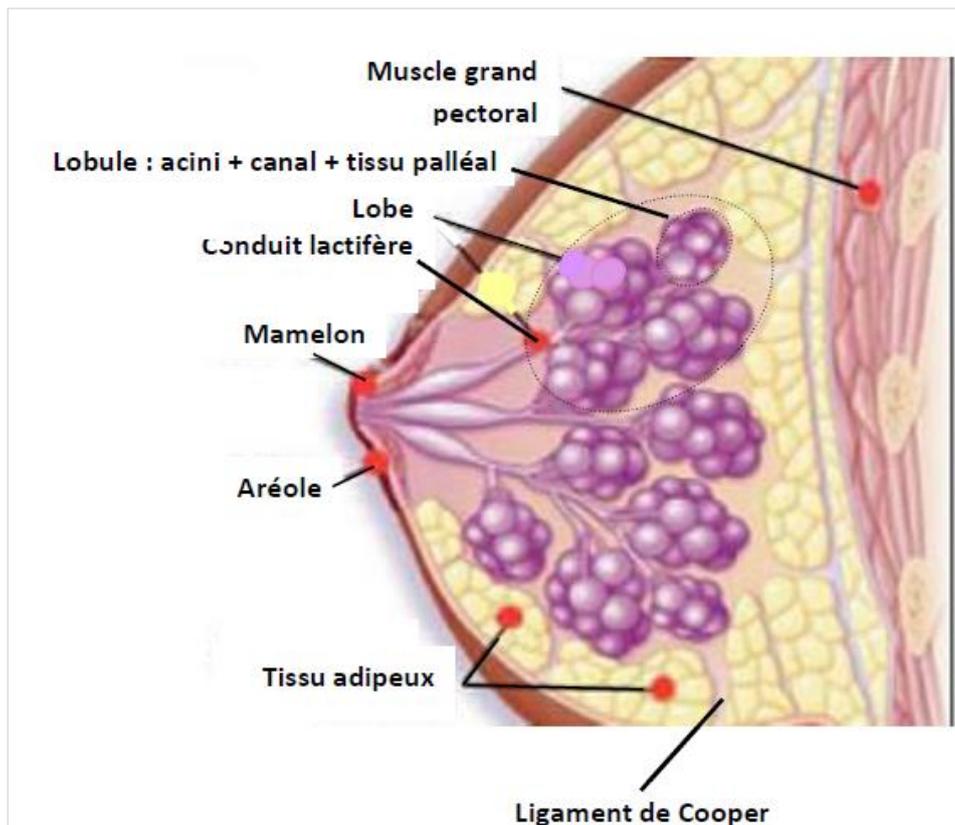


Figure 1. Anatomie du sein (Netter, 2007).

1.1.4 Structure

Du point de vue structural, la glande mammaire est une glande en grappe, formée de 12 à 20 lobes groupant eux-mêmes un certain nombre de lobules (figure 2), possédant chacun leur canal excréteur ou canal galactophore, qui vient s'ouvrir au sommet du mamelon. Les lobes sont séparés entre eux par des cloisons de tissu conjonctif dense et l'individualisation d'un lobe est chirurgicalement impossible. Le volume et la consistance de la glande sont extrêmement variables suivant les sujets et suivant les différentes phases de la vie génital (Garbay, 1991).

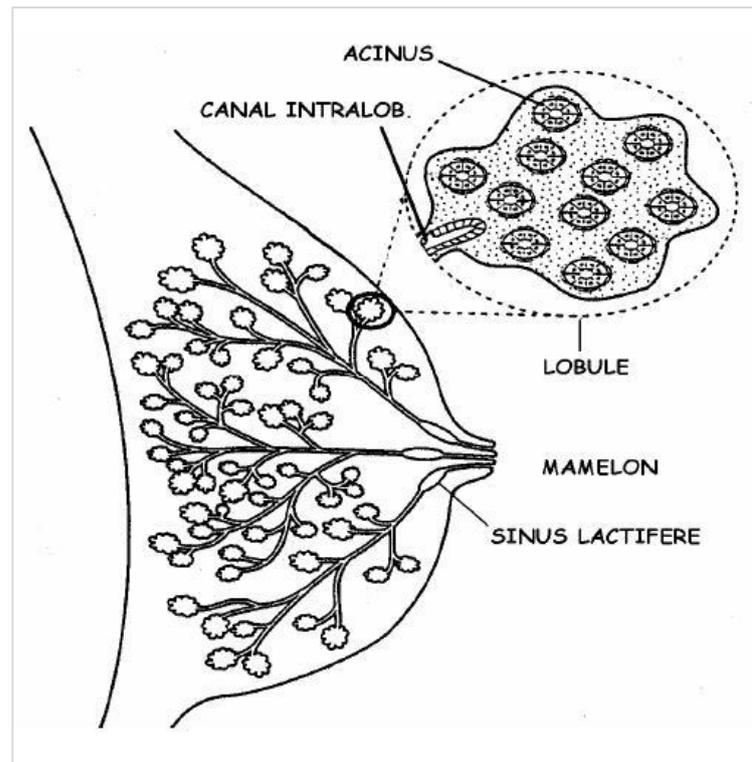


Figure 2. Coupe para sagittale schématique du sein (Garbay, 2008).

1.2 Physiologie du sein

Toute au long de leurs vies, les femmes observeront des changements au niveau de leurs seins. En effet, la glande mammaire, l'élément constitutif majeur du sein, est soumise à un contrôle hormonal qui provoque des modifications au niveau des seins. Nous observons ces modifications au cours des trois périodes de la vie d'une femme. La première période se situe entre la naissance et la puberté. La seconde correspond à la puberté et la troisième période correspond à la ménopause (Bicar, 2018).

En effet, si nous reprenons les grandes périodes de la vie d'une femme, nous observerons globalement des changements (Bicar, 2018).

À la puberté, sous l'influence des estrogènes qui accélèrent la croissance des seins d'une femme. En effet, la taille, la densité et le volume des seins sont étroitement liés au cycle menstruel.

Pendant les grossesses : la glande mammaire se développe énormément pour accéder à une capacité maximale de production du lait.

Pendant l'allaitement, les seins augmentent de volume en raison d'une grande production du lait par les cellules lactifères.

À la ménopause, les seins deviennent moins fermes et les grossesses passées provoquent un

affaissement des seins accentué par un relâchement musculaire.

Il est important de savoir que ces changements physiologiques sont normaux afin de les distinguer et pouvoir détecter des changements pathologiques tels que des cancers.

Nous savons maintenant qu'un grand nombre d'hormones interviennent dans le développement des seins mais celles qui ont vraiment un rôle décisif sont les hormones sexuelles telles que les estrogènes et la progestérone produites par les ovaires à partir de la période de puberté jusqu'à la ménopause. Les estrogènes sont les premières hormones qui interviennent dans le développement des seins et qui ont donc un rôle dans la modification du volume et de la forme des seins, elles sont sécrétées dans la première partie du cycle, tout de suite après les règles. La progestérone est l'hormone qui vient compléter l'action des estrogènes, elle est sécrétée en deuxième partie du cycle. La production de ces hormones est sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire. En effet, l'hypothalamus sécrète de façon pulsatile la GnRH (Gonadotrophine Releasing Hormone) qui elle-même stimule l'hypophyse et induit la sécrétion de la FSH et de la LH. Ces deux hormones agissent au niveau des ovaires et induisent la sécrétion de l'oestrogène et de la progestérone (**Bicar, 2018**).

Au cours du cycle d'une femme pubère, il y a une variation importante de la synthèse d'estrogènes et de progestérones responsables de la modification de la taille et de la densité des seins (**Bicar, 2018**).

Les estrogènes sont des hormones sexuelles qui jouent certes, un rôle dans le développement des seins mais elles interviennent aussi dans le développement de l'utérus et du vagin. La progestérone, quant à elle, joue un rôle important dans la différenciation des cellules du sein et sur le cycle menstruel, en préparant par exemple l'utérus à une éventuelle grossesse (**INCA, 2018**).

Il existe une autre hormone qui intervient dans la physiologie du sein : il s'agit de la prolactine qui est sécrétée par l'hypophyse. Le taux de prolactine augmente au cours de la grossesse de façon assez stable. Juste avant l'accouchement, elle atteint un taux de 200 ng/mL. Ce taux reste élevé au cours de l'allaitement. En effet, le taux de prolactine est assez variable en fonction de la situation de la femme. Avant la ménopause, il doit être compris entre 2 et 20 ng/mL. Après la ménopause, entre 0,17 à 19 ng/mL, elle a pour rôle de provoquer une montée de lait en stimulant les alvéoles situées au niveau du tissu glandulaire. Elle provoque donc la synthèse et le maintien de la production du lait (**Bicar, 2018**).

L'ocytocine fait également partie des hormones qui peuvent provoquer des modifications au niveau des seins. Elle est aussi sécrétée par l'hypophyse et provoque des contractions au

niveau des muscles qui englobent les canaux au niveau des seins et permet donc l'éjection du lait. Elle provoque aussi des contractions au niveau de l'utérus. Elle apparaît donc surtout lors de l'accouchement mais aussi pendant l'allaitement, et complète donc un peu l'action de la prolactine. Ainsi, nous en déduisons que la prolactine stimule la production du lait, la succion du bébé favorise la sécrétion et l'ocytocine permet l'éjection du lait (**Bicar, 2018**).

1.3 Histologie du sein

Le tissu mammaire est composé de nombreux types de cellules. (**Ollivier-Bousquet et al., 2005**). La monocouche de cellules épithéliales est cuboïde et tapissée dans la lumière des canaux et des acinaires (figure 3). Il présente un phénotype sécrétoire très distinct (**Ollivier-Bousquet et al., 2006**) Immédiatement en dessous se trouve une bande discontinue de cellules myoépithéliales, de forme allongée, exprimant une protéine actine et favorisant l'éjection du lait qui est synthétisé et accumulé dans les acini par contraction. Cette bicouche cellulaire est délimitée par la membrane basale, qui est capable de limiter la prolifération des cellules épithéliales et d'induire leur polarisation (**Lurant, 2003 ; Sylvain, 2004 ; Vandermoere F, 2005**).

Parmi les cellules du stroma, les fibroblastes du tissu mammaire aident à organiser la matrice extracellulaire sur laquelle résident les cellules épithéliales mammaires. Le dysfonctionnement de ces fibroblastes conduit à la désintégration de cette matrice et peut permettre aux cellules de migrer hors de l'épithélium. Les adipocytes stromaux, bien que n'étant pas strictement considérés comme des cellules mammaires, sont des partenaires indispensables pour la mise en place du tissu mammaire. En effet, en l'absence de coussinets graisseux, les bourgeons mammaires ne peuvent pas se développer et forment des réseaux de canaux et de lobules mammaires (**Tahari, 2007**).

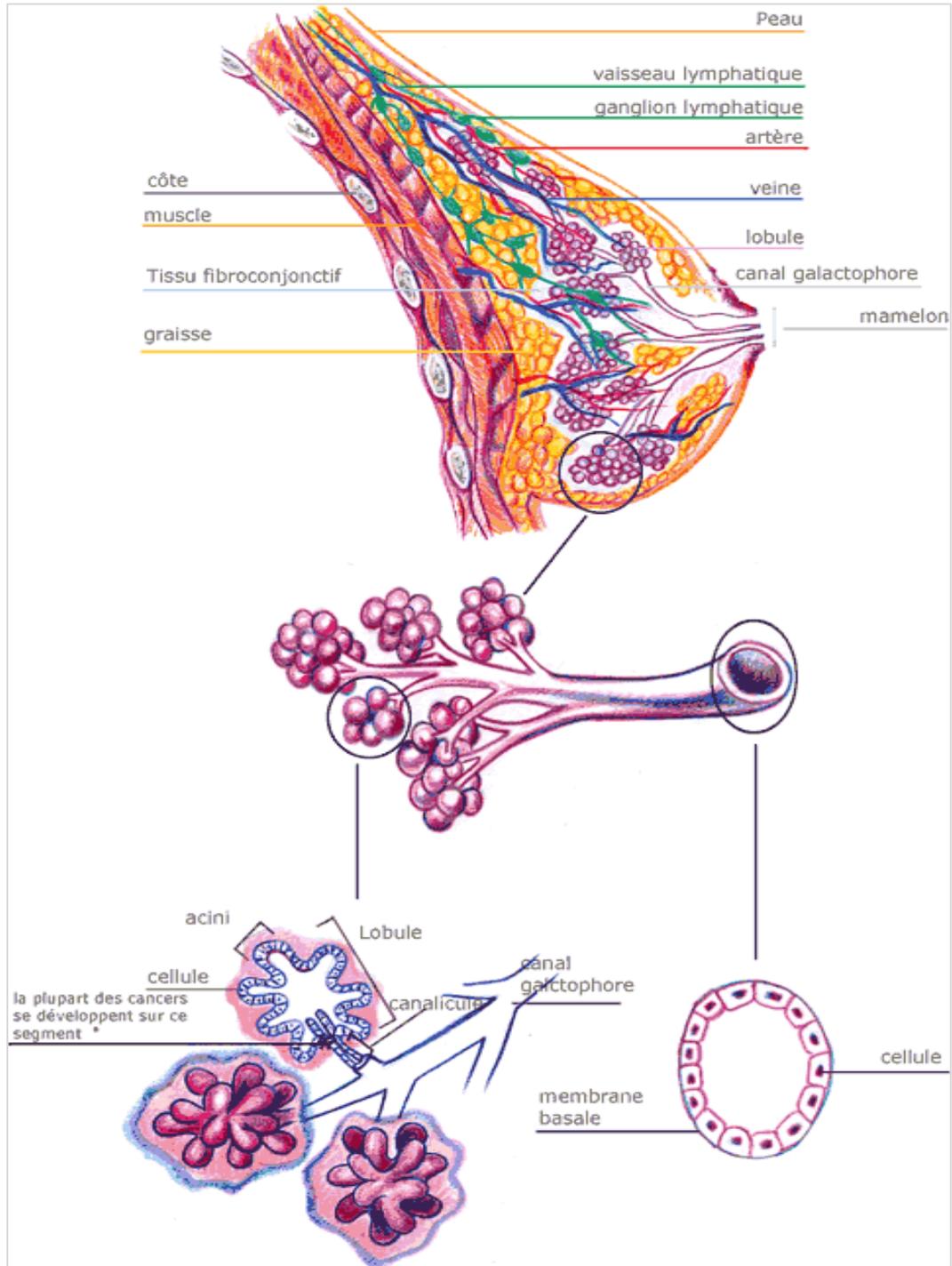


Figure 3. Anatomie et organisation histologique de la glande mammaire (Bastian, 2001).

2. Sein pathologique

2.1 Cancers du sein

Comme décrit précédemment, la glande mammaire est en remodelage permanent tout au long de la vie de la femme sous l'influence d'hormones et de facteurs de croissance. Les cancers du sein les plus fréquents (95%) sont des adénocarcinomes qui se développent après la transformation des cellules épithéliales de la glande mammaire. 75% d'entre eux se développent au niveau des canaux galactophores (cancer canalaire) et 25% au niveau des lobes (cancer lobulaire) (Tolza, 2016).

Il existe deux grandes catégories de cancer du sein selon l'étendue de la tumeur. Les cancers in situ, qui restent confinés à l'intérieur des canaux galactophores ou des lobes sans envahissement des tissus voisins. Ces tumeurs représentent 25% des cas de cancer du sein, ils sont généralement à bon pronostic et essentiellement traités par une intervention chirurgicale. Dans 75% des cas, les cellules cancéreuses envahissent les tissus voisins, on parle alors de cancers invasifs ou infiltrant. Les cellules cancéreuses peuvent s'échapper de la tumeur primaire et passer par les vaisseaux sanguins et lymphatiques pour s'accumuler dans les ganglions les plus proches (ganglions auxiliaires) et atteindre des organes distaux, qu'elles peuvent coloniser pour former des tumeurs secondaires ou métastases (Figure 4). C'est cette capacité de s'étendre à d'autres tissus et organes qui fait du cancer une maladie potentiellement mortelle (Tolza, 2016).

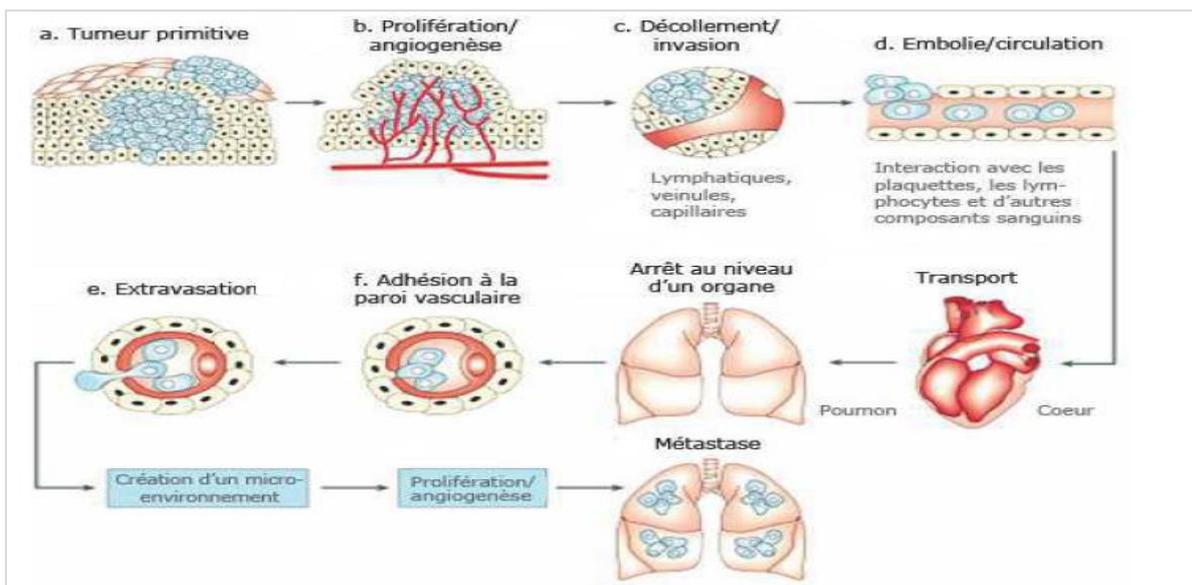


Figure 4. Principales étapes de la formation d'une métastase (Tolza, 2016).

De manière générale et simplifiée, la tumorigenèse est un processus multi-étape issu d'une succession d'altérations génétiques qui conduisent à la transformation cellulaire. La progression vers un phénotype agressif implique l'acquisition d'avantages sélectifs permettant la survie, la prolifération et la dissémination (**Hanahan et Weinberg, 2011**). Les cellules à potentiel métastatique ont acquis, au fil des modifications génétiques et de leur sélection, des capacités fonctionnelles leur permettant de ne pas dépendre de signaux de prolifération pour se diviser, d'être indépendantes des signaux de survie, de ne plus répondre aux signaux d'arrêt, d'être résistantes à l'apoptose, de proliférer de manière illimitée, d'envahir les tissus environnant, de former des métastases et de promouvoir l'angiogenèse pour l'irrigation des tumeurs. Ces gains de fonction dépendent de l'acquisition par la cellule de caractéristiques permissives, à savoir l'instabilité génétique et la capacité à induire un processus inflammatoire (**Hanahan et Weinberg, 2011**). Le processus inflammatoire est issu de l'infiltration des tumeurs par les cellules du système immunitaire qui, de façon paradoxale, peuvent contribuer à favoriser la progression tumorale par l'apport dans le microenvironnement de la tumeur de cytokines, de facteurs de croissance, de facteurs angiogéniques ainsi que d'espèces oxygénées réactives qui sont mutagènes pour les cellules cancéreuses avoisinantes. Récemment, deux nouvelles caractéristiques des cellules cancéreuses ont été mises en évidence : un changement important dans leur métabolisme énergétique leur permettant de supporter la croissance et la prolifération cellulaire, ainsi que l'acquisition de capacités à échapper à la reconnaissance et à la destruction par le système immunitaire (**Tolza, 2016**).

2.2. Epidémiologie

2.2.1 Epidémiologie du cancer du sein dans le monde

Selon le **GCO(2020)**, Le cancer du sein est le cancer le plus répandu dans le monde. Plus de 2,2 millions nouveau cas et environ 685 000 femmes sont décédées du cancer du sein en 2020. C'est la principale cause de décès par cancer chez les femmes. La morbidité reste la plus élevée dans les pays développés, cependant la mortalité est relativement élevés dans les pays pauvres en raison d'un manque de dépistage et de traitement précoces (figure 4). Par exemple, en Europe occidentale, l'incidence du cancer du sein est de plus de 90 nouveaux cas pour 100 000 femmes par an, contre 30 pour 100 000 femmes en Afrique de l'Est. En revanche, les deux régions avaient presque le même taux de mortalité à environ 15 cas pour 100 000 femmes, cela est une indication claire d'un diagnostic plus tardif et des taux de survie

beaucoup plus faibles en Afrique de l'Est. Par ailleurs, le taux de survie à cinq ans s'élève à plus de 90 % dans les pays à revenu élevé, mais n'atteint que 66 % en Inde et 40 % en Afrique du Sud. C'est en Afrique et en Polynésie que l'on observe le taux le plus élevé de mortalité par cancer du sein (figure 4).

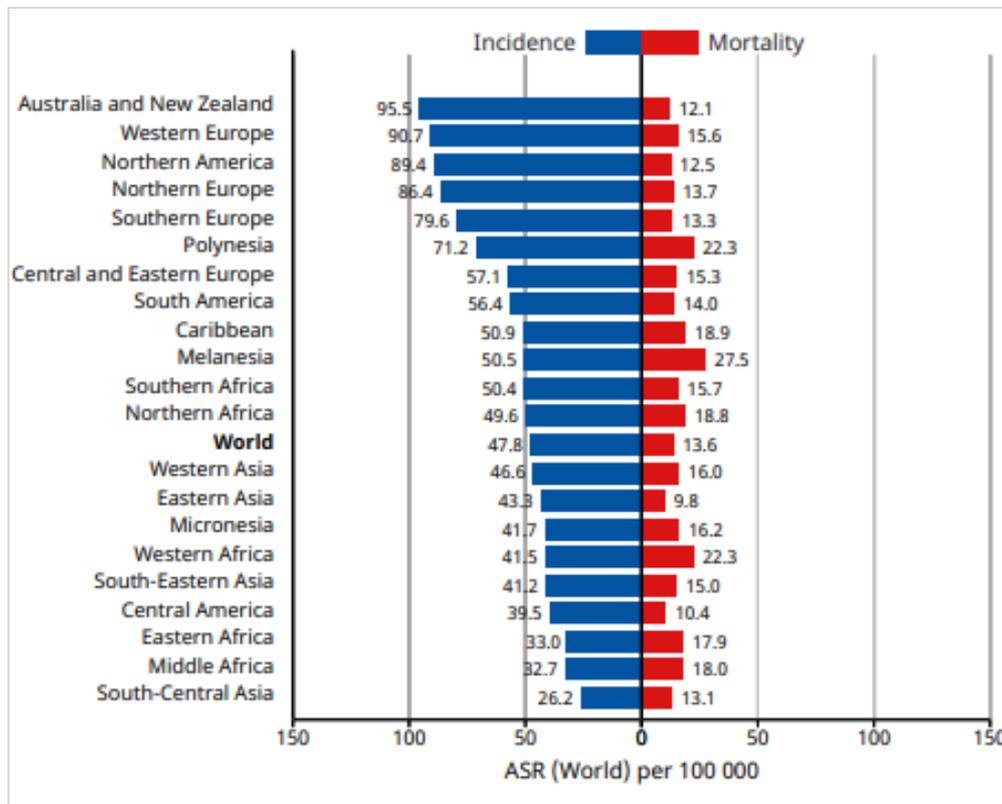


Figure 5. Incidence et de mortalité du cancer du sein dans le monde en 2020 (GCO, 2020).

2.2.2 Epidémiologie du cancer du sein en Algérie

Le cancer du sein est apparu et constitue un problème de santé majeur, c'est le cancer le plus fréquent et la première cause de décès chez les femmes algériennes. Le taux d'incidence brut moyen était de 49,3 nouveaux cas 100 000 femmes, dépassant les 60 pour 100 000 dans les wilayas du nord (Alger, Blida, Tizi- Uzu, Tipasa). Dans toutes les wilayas, plus de 40 % des cancers féminins sont des cancers du sein. Avec près de 10 000 nouveaux cas enregistrés chaque année, ce cancer a eu un impact profond sur la pathologie cancéreuse féminine. Son taux d'incidence a augmenté entre 1990 et 2017 de 3,7 % par an dans les années 1990 et plus de 7 % à partir de 2014 (tableau 1) (Hammouda et Boutekdjiret, 2020).

Tableau 1. Tendances du cancer du sein chez les femmes (Taux d'incidence annuelles brutes) Alger 2008(Hammouda et Boutekdjiret, 2020).

Année	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Incidence du cancer du sein	62,4	84,3	65,3	70,7	70,2	69	75,7	79,7	79,7	88,4

L'incidence du cancer du sein est en nette augmentation en Algérie comme dans les pays en voie de développement du fait particulièrement du changement de nos habitudes alimentaires et du mode de vie.

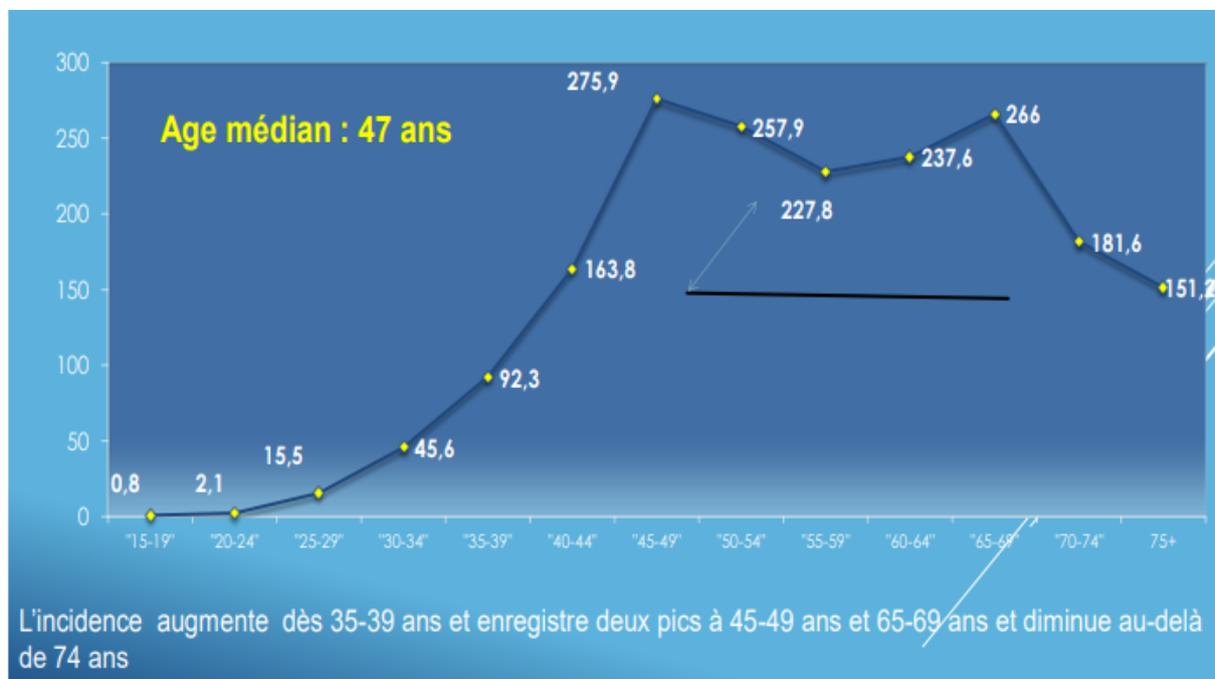


Figure 6. Répartition des cancers du sein par tranches d'âges ; wilaya d'Alger 2017(Hammouda et Boutekdjiret, 2020).

Le tableau 1 et la figure 5 montrent la gravité du problème en Algérie. Le cancer du sein atteint la femme jeune : les premiers cas, bien que rares, survient avant l'âge de 20 ans (figure 7). Toutes les tranches d'âge entre 20 et 75 ans sont touchées. 2 pics d'incidences sont enregistrés : le premier à 49 ans et le second, moins important, à 69 ans. L'âge médian de ce cancer est de 47 ans (Hammouda et Boutekdjiret, 2020). Le cancer du sein en Algérie et dans la région « Afrique du Nord Moyen-Orient » se caractérise par des patientes plus jeunes et des taux de mortalité plus élevés que dans les pays développés.

2.3 Facteurs de risques

2.3.1 Facteurs intrinsèques

2.3.1.1 Sexe

Le fait d'être une femme augmente considérablement le risque de cancer du sein. Moins de 1% des cancers du sein sont associés aux hommes, parce que, les femmes développent des seins et sont plus sensibles aux hormones (en particulier aux œstrogènes) que les hommes (**Globocan, 2012 ; INCa, 2016**)

2.3.1.2 Âge

L'incidence du cancer du sein augmente avec l'âge, près de 80 % des cancers du sein survenant chez les personnes de plus de 50 ans, avec un âge moyen au diagnostic de 63 ans (**ECIS, 2004 ; INCa, 2016**). Ainsi, le risque de cancer du sein est plus élevé après 50 ans, justifiant le programme de dépistage organisé en France depuis 2004. Le programme est recommandé aux femmes âgées de 50 à 74 ans et préconise un examen clinique des deux seins et une mammographie entièrement pris en charge par l'assurance maladie tous les 2 ans (**InVS, 2011**). Bien que plus rare, le cancer du sein peut également survenir chez des patientes plus jeunes (moins de 45 ans), représentant 12 à 20 % des cas (**Liebens et al., 2008 ; GLOBOCAN, 2012**).

2.3.1.3 Antécédents familiaux

Les antécédents familiaux de cancer sont considérés comme l'un des principaux facteurs de risque, et leur utilisation clinique a grandement facilité l'identification des personnes à risque accru qui pourraient bénéficier le plus des stratégies de prévention et de diagnostic précoce (**Guttmacher et al., 2004**). Cette agrégation familiale sera le résultat d'une combinaison de facteurs génétiques, environnementaux et liés au mode de vie. Les facteurs de risque génétiques sont souvent responsables de certains syndromes génétiques qui impliquent des mutations dans un ou plusieurs gènes de susceptibilité, confèrent un risque élevé de cancer et sont influencés par des interactions avec d'autres gènes, des facteurs environnementaux et des habitudes de vie. Les deux principaux gènes, BRCA1 (sur le bras long du chromosome 17) et BRCA2 (sur le bras long du chromosome 13) (**Brettes et al., 2007 ; Tardivon et al., 2009**), du syndrome de prédisposition génétique aux cancers du sein et de l'ovaire, sont responsables à eux seuls de la moitié des cancers du sein familiaux ; d'autres gènes associés à haute pénétrance liés (à certains syndromes cliniques) tels que TP53 et PTEN.

2.3.1.4 Exposition hormonale

Tout au long de la vie, les niveaux de production d'hormones du corps d'une femme changent plusieurs fois. Des études ont montré que le fait d'avoir des règles précoces (avant l'âge de 12 ans) augmente le risque de cancer du sein car il est exposé à des taux d'œstrogènes relativement élevés et survient souvent à un jeune âge. D'autre part, les femmes qui passent par la ménopause plus tard dans la vie (après 50 ans) ont un risque plus élevé de cancer du sein que les femmes qui passent par la ménopause avant 50 ans. De plus, les femmes ayant une première grossesse tardive (après 30 ans) ou qui ne sont pas enceintes ont un risque plus élevé de cancer du sein (**Dumalaon-Canaria et al., 2014**).

2.3.1.5 Densité mammaire

La densité mammaire est déterminée par des proportions relatives, en Mammographie, entre tissu graisseux et tissu glandulaire. Il peut être évalué dans la classe Selon le type BI-RADS et quantifié en pourcentage des glandes mammaires. Le risque relatif (RR) multiplié par 5 à 6 en cas de densité mammaire de type 4 (**Chérel et al., 2008**).

2.4.2 Facteurs extrinsèques

2.4.2.1 Situation géographique et statut socio-économique

La survenue d'un cancer du sein peut également être liée à la localisation géographique. En fait, les taux de cancer du sein sont plus élevés dans les pays développés que dans le reste du monde (**Parkin 2004; Ferlay et al., 2014**).

La migration met souvent en évidence le fait que les facteurs environnementaux et socioculturels jouent un rôle important, car les personnes migrent des pays à faible risque vers les pays développés, c'est-à-dire avec un risque plus élevé de développer un cancer du sein, qui a tendance à augmenter. De même, ce risque a tendance à augmenter chez les personnes qui quittent les zones rurales pour les zones urbaines (**Ziegler et al., 1993**).

Le statut socio-économique semblait également avoir un effet sur le risque de cancer du sein ; un statut socio-économique plus élevé était associé à un risque accru de cancer du sein. Cela pourrait également expliquer l'incidence élevée dans les pays développés par rapport aux pays en développement (**Robert et al., 2004**).

2.4.2.2 Mode de vie

Le mode de vie peut également jouer un rôle dans le développement du cancer du sein, selon un rapport de 2007 du World Cancer Research Fund International et de l'American Institute

for Cancer Research (**Wiseman, 2008**).

2.4.2.3 Alimentation

Plusieurs études ont été menées pour étudier le lien entre l'alimentation et le risque de cancer du sein (**Howe et al., 1990; Terry et al., 2002; Pala et al., 2009; Catsburg et al., 2015**). Bien que les résultats aient montré des variations d'une étude à l'autre, les principaux résultats ont montré qu'une alimentation riche en matières grasses (acides gras saturés), en viande rouge et/ou transformée et pauvre en légumes était associée à un risque accru de cancer du sein (**Dandamudi et al., 2018**).

2.4.2.4 Alcool

La consommation d'alcool est connue pour être un facteur de risque de cancer du sein. **Hamajima et al(2002)** ont montré dans leur méta-analyse que le risque de cancer du sein était dose-dépendant avec la consommation d'alcool. En effet, boire ≥ 45 g/jour augmente le risque de 1,45 fois (**Hamajima et al., 2002 ; Vieira et al., 2018**).

2.4.2.5 Tabac

Bien que le tabac soit connu pour être cancérigène et augmente le risque de certains cancers comme le cancer du poumon, son rôle dans le cancer du sein est controversé. Certaines études n'ont montré aucun lien entre le tabagisme et le développement d'un cancer du sein. Alors que d'autres ont montré plus récemment un risque accru d'empoisonnement au tabac, surtout si celui-ci survient entre la ménarche et la première grossesse (**London et al., 1989 ; Braga et al., 1996 ; Luo et al., 2011 ; Dossus et al., 2014 ; Jones et al., 2017**).

2.4.2.6 Surpoids et l'obésité

Ce sont des facteurs de risque pour les femmes, notamment les femmes ménopausées sans traitement hormonal substitutif (**Yong et al., 1996; Morimoto et al., 2002; Laudisio et al., 2018**). En effet, les femmes ménopausées ayant un indice de masse corporelle (IMC) élevé (> 30) ont un risque 2 à 3 fois plus élevé de cancer du sein que les femmes ayant un indice de masse corporelle bas (< 25) (**Morimoto et al., 2002; Lahmann et al., 2004**). De même, une prise de poids importante après 18 ans est également associée à un risque accru de cancer du sein pendant la ménopause, il est donc recommandé de maintenir un poids stable (**Kumar et al., 1995; Magnusson et al., 1998**). À l'inverse, l'étude E3N a révélé qu'une taille corporelle plus petite à 8 ans et/ou à l'adolescence était associée à un risque plus élevé de cancer du sein. Ce lien entre poids corporel et cancer du sein s'explique en partie par le taux d'œstrogènes

circulants, qui diminue chez les femmes ménopausées et les adolescentes en surpoids en raison des cycles anovulatoires (**Tehard et al., 2005**).

2.4.2.7 Hormones exogènes

L'exposition aux hormones, un facteur de risque du cancer du sein, peut également être exogène, comme les contraceptifs oraux ou le traitement hormonal substitutif (THS). Plusieurs études, y compris des méta-analyses, ont tenté de savoir si l'utilisation de contraceptifs oraux à base d'hormones est associée au risque de cancer du sein (**IARC, 2007; Cibula et al., 2010**). Plusieurs études ont montré que les femmes qui utilisent des contraceptifs oraux ont un risque accru de cancer du sein, et parfois ce risque est plus important avec des durées plus longues, on peut citer notamment une étude récente du Danemark qui a mis en évidence un risque accru de près de 20 % (**CGHFBC, 1996; Kumle et al., 2002; Kahlenborn et al., 2006; Mørch et al., 2017**). Cependant, ce risque semble réversible après plus de 10 ans d'arrêt (**CGHFBC 1996; Rosenberg et al., 2009**). À l'inverse, d'autres études ont conclu qu'il n'y avait pas de corrélation (**Hankinson et al., 1997; Marchbanks et al., 2002; Vessey et Painter 2006**). Par conséquent, les données de la littérature restent incohérentes sur ce sujet, et des recherches supplémentaires semblent justifiées pour mieux comprendre ce lien.

En ce qui concerne les THS, Le THS pour la ménopause est utilisé pour compenser la baisse des taux d'hormones ovariennes circulantes. Les femmes prenant un THS avaient un risque accru de cancer du sein par rapport aux femmes qui n'avaient jamais utilisé de THS, et le risque de cancer du sein augmentait avec la durée d'utilisation (**Andre N et al., 2005**).

2.5 Classification des cancers du sein

2.5.1 Classification histologique des tumeurs malignes

Le cancer du sein est très hétérogène. L'OMS a établi une classification officielle des cancers du sein uniquement basée sur des critères morphologiques mais, ultérieurement elle a été modifiée et prend en compte des paramètres immuno-histochimiques (**Tan et Ellis, 2013**).

Celui utilisé est établi par l'Organisation Mondiale de la Santé et est basé sur l'anatomie de la tumeur (OMS) en 2003 (**Tavassoéli et al., 2003**), sa capacité d'envahissement (infiltrant ou in situ), et son origine histologique (lobulaire, tubulaire, canalaire...) (**Malhotra et al., 2010**). Dans sa version actuelle, le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a élaboré une classification consensuelle, dont la 4^e édition a été publiée en 2012, qui comprend environ 20

types de tumeurs majeures et 18 sous-types mineurs. Le carcinome canalaire est le type le plus courant, avec seulement 13 % des cancers du sein qui sont des carcinomes canaux in situ. En revanche, le type le plus courant est le carcinome invasif non spécifique (70 % à 80 %), dont 55 % sont des carcinomes canaux invasifs et 5 % à 15 % sont des carcinomes lobulaires invasifs (**Sinna et Kreipeb, 2013**). En général, le type histologique n'est pas le standard utilisé en pratique, même s'il est reconnu que certains types histologiques sont de mauvais pronostic, tels que : le carcinome lobulaire, le carcinome mucineux (carcinome colloïde) et le carcinome médullaire.

2.5.1.1 Carcinome non infiltrant (*in situ*)

Il représente 15 à 20 % des cancers du sein. Il s'agit d'une Prolifération maligne de cellules confinées au système lobulaire canalaire, non à travers la membrane basale (**Tavassoli et Devilee, 2003**).

2.5.1.1.1 Carcinome canalaire *in situ* (CCIS)

Représente plus de 70 % des carcinomes *in situ* (**Gannon et al., 2013**) et environ 15 à 20 % des cancers du sein (**Baldi et Bard, 2008**). On le retrouve souvent sous forme de microcalcifications sur les mammographies. Diffusion s'intéresse aux canaux de petit, moyen et gros calibre (**Gannon et al., 2013**) (figure 5).

2.5.1.1.2 Carcinome lobulaire *in situ* (LCIS)

Est une lésion rare qui survient dans 10 % à 15 % des Forme *in situ* et 0,5% des cancers du sein. Pas de traduction clinique ou radiologique Propre et généralement trouvé par accident. Elle est généralement multifocale voire bilatérale (**Baldi et Bard, 2008**)(figure 5).

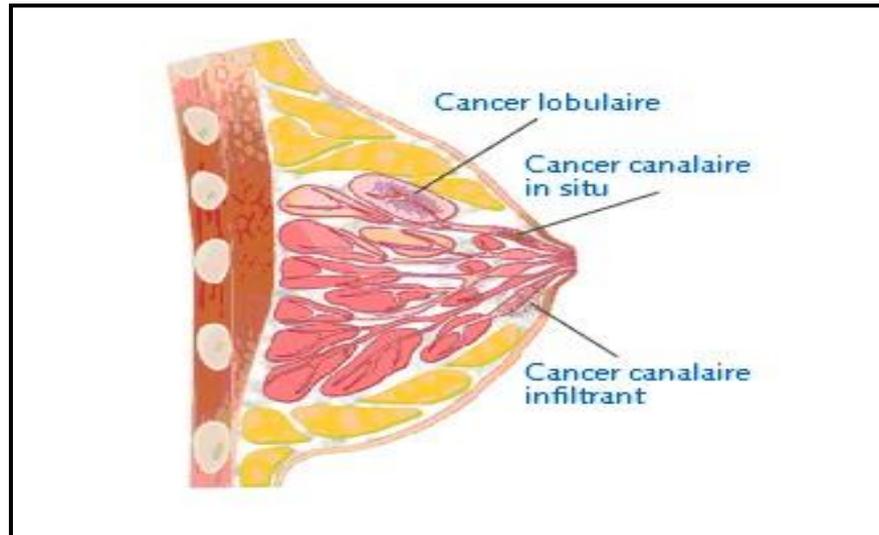


Figure 7.Exemples de localisation de cancer du sein (Gaceb et al.,2017)

2.5.1.2 Carcinome infiltrant

Dont les cellules tumorales envahissent le tissu conjonctif, générant alors un risque de métastases locorégionales ou à distance (Tavassoli et Devilee, 2003).

2.5.1.2.1 Carcinomes canalaire infiltrant (CCI)

Il représente 40 à 75% des carcinomes infiltrants. Leur aspect histologique est très varié, les cellules carcinomateuses pouvant se disposer en lobules ou en travées, ou bien former des tubes (il reproduit l'architecture des acini mammaires) (Tavassoli et Devilee, 2003) (figure 6A).

2.5.1.2.2 Carcinome lobulaire infiltrant (CLI)

Il représente 5 à 15% des carcinomes infiltrants. Macroscopiquement, ces tumeurs mal limitées, difficilement mesurables ne sont reconnues qu'à par palpation (Tavassoli et Devilee, 2003). Il faut noter de plus une association très fréquente avec des lésions de carcinome lobulaire in situ et également des formes multifocales et bilatérales. Enfin, l'évolution du carcinome lobulaire conduit souvent à des localisations métastatiques particulières (ovaire, péritoine, méninges) (Saglier et al., 2009) (figure 8B)

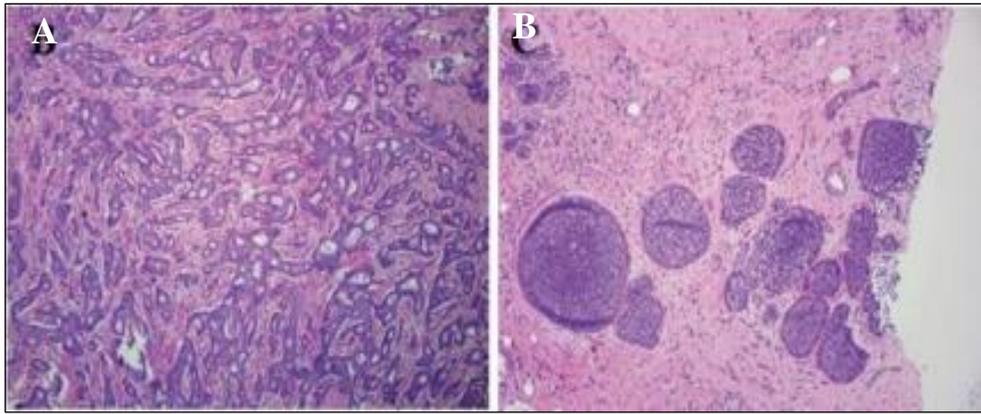


Figure 8. Coupes histologiques des carcinomes mammaires de type, Carcinome canalaire infiltrant (CCI) (A), Carcinome lobulaire in situ (CLIS) associé au carcinome lobulaire infiltrant (CLI) (C) (**Palazzo, 2011**).

2.5.2 Stades et grades du cancer du sein

Le stade du cancer est déterminé grâce aux examens cliniques et radiologiques (voire une biopsie). Il correspond à l'étendue de la maladie et est évalué en tenant compte de 3 critères (**Cordina-Duverger, 2015**) :

- La taille et l'infiltration de la tumeur, qui donne une bonne indication du degré d'évolution de la maladie.
- L'atteinte ou non des ganglions lymphatiques, leur nombre et leur emplacement. Ces ganglions sont les premiers à être touchés en cas de dissémination de la tumeur, ils sont donc un marqueur important de la propagation du cancer
- La présence ou non de métastases. Une fois les ganglions axillaires touchés, les cellules cancéreuses peuvent envahir d'autres organes et y développer des métastases. Dans le cadre d'un cancer du sein, les métastases touchent préférentiellement le foie, les os, les poumons ou le cerveau.

Ces critères correspondent à la classification TNM (Tumeur, Ganglions, Métastases) de l'union internationale contre le cancer (UICC). Le stade des cancers du sein est exprimé par un chiffre romain allant de 0 (cancer in situ) à IV (cancer métastatique, stade le plus avancé) (**Cordina-Duverger, 2015**).

Le grade de la tumeur correspond à l'agressivité de la tumeur, il est déterminé par l'examen anatomopathologique. Il est fondé sur 3 critères :

- L'architecture cellulaire (l'apparence des cellules) : elle se modifie au fur et à mesure que la cellule cancéreuse devient agressive.

- La forme du noyau cellulaire : en devenant cancéreuse, le noyau de la cellule peut changer de taille et de forme, il deviendra plus gros et moins uniforme.
- L'activité mitotique (nombre et vitesse de division cellulaire) : plus la cellule cancéreuse se divise rapidement, plus le risque de propagation dans l'organisme augmente.

Nous attribuons à chacun des 3 critères une note allant de 1 à 3. Un score global est obtenu en additionnant ces notes. Ce score, classé de I (bas grade) à III (haut grade, forte agressivité), correspond au grade histopronostique d'Elston-Ellis (**Cordina-Duverger, 2015**).

2.5.3 Classification moléculaire

Ces dernières années, en raison de l'adoption de la technologie génomique à haut débit Comme les puces à ADN, une nouvelle classification dite « moléculaire » du cancer du sein est Apparue. Il s'agit donc d'une classification basée sur la génomique du cancer. L'expression de protéines (récepteurs hormonaux, cytokératines, etc...) permet d'améliorer cette Classification (**Cummings et al., 2011**).

2.5.3.1 Luminal A

Tumeurs de bas grade (grade SBR 1 ou 2), exprimant le récepteur aux œstrogènes et à la progestérone, HER2 négatives, avec un index de prolifération faible (Ki67 < 15-20 %)(**Masuda et al., 2017**).

2.5.3.2 Luminal B

Tumeurs de haut grade (grade SBR 2 ou 3), exprimant le récepteur aux œstrogènes +/- celui à la progestérone, HER2 négatives ou positives, avec un index de prolifération plus élevé (Ki67 > 15-20 %) (**Masuda et al., 2017**).

2.5.3.3 HER2 enrichis

Tumeurs n'exprimant pas les récepteurs hormonaux, mais qui surexpriment et/ou amplifient HER2(**Masuda et al., 2017**).

2.5.3.4 Basal-like

Caractérisées par une absence d'expression des récepteurs hormonaux et de HER2 non surexprimé et non amplifié, dites « tumeurs triple-négatives »(**Masuda et al., 2017**).

Les tumeurs « luminal A » sont celles qui ont le meilleur pronostic. Les tumeurs « luminal B » sont de pronostic intermédiaire (tableau 2). Les tumeurs HER2 enrichies ou basal-like sont celles qui ont le plus mauvais pronostic (si l'on tient compte de l'histoire naturelle). Les traitements anti-HER2, en particulier le trastuzumab et plus récemment le pertuzumab et le T-

DM1 ont très nettement amélioré le pronostic des tumeurs HER2-enrichies et luminales B HER2-positives (Denkert *et al.*, 2018 ; Dieci *et al.*, 2020 ; Lee *et al.*, 2020).

Tableau2.Principales caractéristiques des types moléculaires des cancers du sein.Gruver et al. (2011).

Types moléculaires des cancers du sein généralement acceptés				
Sous- type moléculaire	Gènes représentatifs du sous-type	Marqueurs caractéristiques du sous-type	Grade histologique	Pronostique associé
Luminal A	Récepteurs aux œstrogènes (ESR1)	ER ⁺ et/ou PR ⁺ , HER2 ⁻ , Ki67 peu abondant.	Bas grade	Sensible à l'hormonothérapie. Réponse à la chimiothérapie variable. Généralement de bon pronostic.
Luminal B	Récepteurs aux œstrogènes (ESR1)	ER ⁺ et/ou PR ⁺ , HER2 ⁺ .	Grade plus élevé que le sous-type Luminal A	Sensible à l'hormonothérapie. Réponse à la chimiothérapie variable. De moins bon pronostic que le sous-type Luminal A.
Basal-like	<i>Kératine 5</i> (KRT5) <i>Kératine 17</i> (KRT17) <i>Lamine, γ 2</i> (LAMC2)	ER ⁻ , PR ⁻ , CK 5/6 ⁺ et /ou EGFR ⁺ .	Grade élevé	Insensible à l'hormonothérapie. Réponse à la chimiothérapie variable. Généralement de mauvais pronostic.
HER2	HER2 (<i>ERBB2</i>), amplification du locus <i>ERBB</i>	ER ⁻ , PR ⁻ , HER2 ⁺ .	Grade élevé	Répond à la thérapie ciblée (trastuzumab). Réponse à la chimiothérapie variable. Généralement de mauvais pronostic.

3. Cancers du sein triple négatifs

3.1 Principales caractéristiques du cancer du sein triple-négatif

Les cancers du sein triple négatifs (CSTN), représentent environ 15% des adénocarcinomes infiltrants et sont définis par l'absence d'expression du récepteur alpha aux œstrogènes, à la progestérone, et l'absence de surexpression ou d'amplification de HER2. Ce sous-type est associé à une évolutivité agressive et a un pronostic défavorable (**Caparica et al., 2019**).

En effet, plus d'un tiers des patientes avec un CSTN localisé vont présenter des récurrences locorégionales non opérables et/ou des métastases à distance. Le risque de rechute est maximal 1 à 3 ans après le diagnostic et quasi nul au-delà de 5 ans. Dans la série publiée par **Dent et al., (2007)**, 100% des rechutes sont survenues à 8 ans et la très grande majorité dans les 3 ans post-diagnostic (**Dent et al., 2007**). Les métastases ganglionnaires, pulmonaires, hépatiques et cérébrales sont très fréquentes. Les métastases osseuses sont plus rares.

Le pronostic d'un CSTN de stade IV est redoutable avec une médiane de survie globale d'environ 15 mois (**Gobbini et al., 2018**). La médiane est de 21 mois dans les séries les plus récentes, avec l'incorporation de l'immunothérapie (**Schmid et al., 2018**).

L'âge médian au diagnostic est plus jeune (53 ans dans la série de **Dent et al., (2007)**) que pour les autres sous types et la taille plus volumineuse (30 mm dans la série de **Dent et al., (2007)**) (**Sarradin, 2020**).

3.2 Cancer du sein triple-négatif et oncogénétique

Le CSTN est présent des fortes similarités avec les cancers du sein développés dans le cadre d'une mutation du gène BRCA1 (**Naïbo, 2018**). Il est estimé à ce jour qu'entre 11% et 20% des CSTN portent une mutation constitutionnelle dans les gènes BRCA1/2 avec une forte prédominance dans BRCA1. 60-80% des cancers du sein présentant des mutations dans BRCA1 seraient des CSTN (**Atchley et al., 2008**).

Le séquençage haut-débit a permis d'élargir le nombre de gènes testés notamment sur les CSTN et d'identifier de nouveaux gènes de prédisposition héréditaire au cancer du sein (dont le CSTN), notamment dans les gènes de réparation de l'ADN (**Naïbo, 2018**).

3.3 Traitements du cancer du sein triple-négatif

3.3.1 Traitements loco-régionaux

Les indications de chirurgie et radiothérapie obéissent aux mêmes règles que pour tous les cancers du sein mis à part la possibilité d'avoir recours plus facilement à une chimiothérapie néoadjuvante lorsque la tumeur est volumineuse afin de faciliter la chirurgie conservatrice

compte-tenu de la bonne chimiosensibilité des CSTN(Naïbo, 2018).

3.3.2 Traitements systémiques

La chimiothérapie adjuvante est quasiment tout le temps indiquée au vu de la bonne chimio sensibilité et de l'absence d'alternatives thérapeutiques à ce jour(Naïbo, 2018). Il n'y a pas de données claires concernant la classe de cytotoxique à utiliser mais les anthracyclines et lestaanes semblent être les plus efficaces. Les patientes présentant un défaut des gènes BRCA (mutation constitutionnelle ou somatique, méthylation du promoteur...) sembleraient particulièrement sensibles aux agents perturbant la fourche de réplication de l'ADN comme les sels de platine, la mitomycine C (antibiotique anti neoplasique), la camptothécine (inhibiteur de topoisomérase), les anthracyclines ou encore les inhibiteurs de PARP (Stacoffe *et al.*, 2017).

3.3.3 Thérapies ciblées

Aucun traitement disponible à ce jour. Malgré des études précliniques encourageantes, les résultats d'essais cliniques sur les thérapies ciblées chez des patientes présentant un CSTN ont été décevants et le traitement standard du CSTN reste la chimiothérapie en complément du traitement locorégional (Naïbo, 2018).

3.3.4Nouvelles pistes thérapeutiques

3.3.4.1 Anti-angiogéniques

Les CSTN surexpriment le Vascular endothelial growth factor (VEGF) donc des thérapies antiangiogéniques ont fait l'objet d'essais cliniques mais on ne retrouve pas de résultats concluants à ce jour (Naïbo, 2018).

3.3.4.2 Anti-EGFR

De même des résultats décevants globalement qui peuvent s'expliquer par l'absence de biomarqueurs spécifiques de réponse au traitement permettant de choisir quels cas traités(Naïbo, 2018).

3.3.4.4Anti –androgène

Il se pose le même problème que pour l'EGFR, il est difficile de trouver des biomarqueurs permettant d'identifier les potentiels répondeurs aux anti-androgènes notamment dû à l'hétérogénéité qu'il existe au sein des tumeurs RA-positif (Naïbo, 2018).

3.3.4.5 Orientation thérapeutique en fonction d'un profil de sensibilité identifié

Des études récentes ont identifiées une hétérogénéité dans l'évolution des patientes malgré le mauvais pronostic global associé aux CSTN. Cette différence de réponse au sein même des CSTN met en relief la nécessité d'établir une « classification histo-moléculaire » utilisable dans le cadre du diagnostic clinique afin de pouvoir orienter le choix thérapeutique en fonction de la sensibilité potentielle de la tumeur (Mills *et al.*, 2018). L'équipe de Chan(2018) ont tenté de définir 5 sous-types grâce à des critères relativement facile à identifier (recherche de mutation constitutionnelle, étude d'IHC, étude histologique..) pouvant déboucher sur des thérapeutiques spécifiques. Pour l'instant ces critères ne sont relevant que pour des éventuelles inclusions dans des essais cliniques (Chan *et al.*, 2018).

3.3.4.5.1 Défaut dans les systèmes de réparation de l'ADN

Il s'agit de mutation germinale BRCA 1-2 ou autres gènes du système de recombinaison homologue (HR) mais aussi les « CSTN sporadiques » avec défaut de BRCA c'est-à-dire sans mutation germinale mais avec une déficience du système HR par mutation somatique ou par méthylation de BRCA1/2 par exemple. Sensibilité aux platines qui endommagent l'ADN en format des liaisons inter et intra double brins. La FDA a approuvé l'utilisation des anti-PARP pour les traitements du sein métastatique avec mutation germinale de BRCA en janvier 2018(Naïbo, 2018).

3.3.4.5.2 Tumeurs avec infiltrat immunitaire :

Les puces à ADN mais aussi l'histologie ont permis de caractériser l'infiltrat immunitaire au sein des CSTN. L'immunothérapie semble être plus intéressante en première ligne que plus tard dans le parcours de soin pour ce groupe (Naïbo, 2018).

3.3.4.5.3 Récepteur aux androgènes positif

Bénéfice clinique apporté par les inhibiteurs des RA chez des patientes CSTN sélectionnées avec des résultats variables sur l'efficacité.

3.3.4.5.4 Altérations des voies moléculaires PI3K/AKT/PTEN

Les inhibiteurs AKT semblent les plus prometteurs en association avec une chimiothérapie néoadjuvante (Naïbo, 2018).

3.3.4.5.5 Présence d'un antigène épithélial potentiellement utilisable comme cible thérapeutique

Par exemple l'antigène TROP-2 est exprimé dans plus de 80% des CSTN, il est associé à un mauvais pronostic et à un profil agressif. Des anticorps anti TROP-2 ont été développés et un essai de phase 3 est en cours de recrutement après accord de la FDA (**Naibo, 2018**).

Chapitre II :

Matériel et Méthodes

1. Matériel et méthodes

Notre travail consiste à une étude bibliographique synthétisée à partir de quatre travaux de recherche scientifique réalisés sur le cancer du sein triple négatif.

Le premier œuvre est un article scientifique publié dans la revue « Annales Africaines de Médecine » en 2016, il est réalisé par **Affane et al., (2016)**. L'objectif de leur étude est la description des caractéristiques anatomocliniques et thérapeutiques CSTN.

Affane et al., (2016) ont réalisé une étude rétrospective de 58 cas de cancer du sein triple négatif colligés au service d'oncologie-radiothérapie de Marrakech Maroc, entre janvier 2012 et décembre 2013. Les caractéristiques épidémio-cliniques et le profil anatomopathologique ont été analysés. Les moyens thérapeutiques ont été également discutés.

Affane et al., (2016) ont exclu de l'étude les patients qui ont été perdu de vue après le diagnostic initial. L'absence de surexpression d'HER2 a été définie, selon les dernières recommandations conjointes de l'Asco et du Collège des pathologistes américains, par un niveau d'expression 0 ou 1+ en immunohistochimie ou un niveau 2+ avec un test d'hybridation in situ négatif (**Wolff et al., 2007**). Le seuil de positivité des RE et RP par immunohistochimie reste à discuter selon les régions du monde. En Amérique du Nord, tumorales sont positives. Alors qu'en France comme positive si au moins 1% des cellules seuil de 10% de positivité reste le plus souvent retenu (**Hammond et al., 2010**).

Dans l'étude d'**Affane et al. (2016)**, les RE et RP ont été considérés comme négatifs quand le marquage détecté en immunohistochimie était inférieur à 5%.

Le deuxième œuvre consiste à un article scientifique publié dans la revue « La Tunisie Médicale » en 2017, il est réalisé par **Darouich et al. (2017)**. L'objectif de leur travail est d'étudier les caractéristiques clinico-épidémiologiques, pathologiques et pronostiques du CSTN et les comparer aux données de la littérature.

Darouich et al. (2017) ont réalisé un travail rétrospectif du CSTN dans une cohorte de 90 patientes. Ils ont inclus dans cette étude tous les patients avec CSTN colligées à l'Institut Salah Azaiz (ISA) en Tunisie sur une période de deux ans allant du 1er Janvier 2008 au 31 Décembre 2009. Ils ont exclu les cas avec dossier non retrouvés ou ceux qui sont perdus de vue. Les renseignements cliniques ont été recueillis à partir des dossiers médicaux, incluant les paramètres suivants : âge, indice de masse corporelle, parité, statut hormonal, âge de la ménarche, âge à la première grossesse, antécédents personnels de pathologie mammaire et

familiaux de cancer du sein, circonstance de découverte, caractéristiques cliniques, type histologique et phénotype moléculaire et grading SBR de la tumeur, bilan d'extension (radiographie pulmonaire, échographie abdomino-pelvienne, scintigraphie osseuse, TDM thoraco-abdomino-pelvien), classification TNM de l'UICC 2009, moyens thérapeutiques et suivi des patientes. Le marquage immunohistochimique des récepteurs hormonaux et du proto-oncogène HER-2/neu a été évalué chez toutes les patientes. L'amplification de l'oncogène HER2 étant définie en immunohistochimie par un score 3+, en cas de résultat équivoque (score 2+), une technique d'hybridation in situ à révélation chromogénique (CISH) a été réalisée. L'amplification est certaine à partir de 6 copies. Les données statistiques ont été analysées avec le logiciel Microsoft Excel 2007. Le test du Chi2 a été utilisé pour comparer les pourcentages avec une signification statistique définie à $p \leq 0,05$.

Le troisième œuvre est une thèse de doctorat réalisé par **Passildas Jahanmohan** en 2019 à l'université de Clermont Auvergne en France. L'objectif principal de cette étude rétrospective est d'analyser le profil de rechutes des patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif.

Parmi les patients atteints d'un cancer du sein triple négatif et traités au Centre Jean PERRIN entre 2000 et 2015, seuls les patientes de sexe féminin, avec un cancer mammaire primitif triple négatif histologiquement confirmé ont été incluses dans la base de données.

La détermination du statut TN s'est faite grâce aux techniques d'immunohistochimie utilisées en routine et basées sur les recommandations françaises : moins de 10% de cellules tumorales marquées pour les RH (RE et RP) (**Balaton et al., 1999**), associé à un statut HER2 négatif (score 0 ou 1+ pour l'expression protéique de HER2 par immunohistochimie ou score 2+ sans amplification d'ERBB2 à la FISH).

En respectant ces critères et après avoir envoyé une note d'information et de non opposition informant les patientes de l'exploitation de leurs données, 320 patientes ont été incluses dans cette étude rétrospective dont 5 ont été exclues suite à l'absence des données concernant le traitement ou le TNM initial. Les 315 patientes restantes ont ensuite été divisées en sous-groupes en fonction du stade de la maladie : 281 patientes (89,2%) ont été diagnostiquées avec un cancer triple négatif aux stades I à III, 10 patientes (3,2%) avaient un cancer du sein inflammatoire et 24 (7,6%) étaient métastatiques au diagnostic (Figure 12). Au vu du faible effectif de patientes atteintes d'un cancer du sein inflammatoire, ce sous-groupe a été exclu des analyses. Nous nous sommes donc focalisés sur les 305 patientes restantes, avec d'une part les patientes non métastatiques et d'autre part les patientes métastatiques. Ces deux sous-populations étant très différentes l'une de l'autre, les analyses ont été conduite de manière

indépendante pour chacun d'entre elles, sauf pour l'analyse de la survie globale de la population en fonction des rechutes.

Pour chacune des patientes, l'ensemble du dossier médical a été revu par **Passildas Jahanmohan (2019)** afin de recueillir les paramètres clinico-pathologiques suivants : date de naissance, date de diagnostic, le TNM clinique, les caractéristiques anatomopathologiques de la tumeur sur la biopsie et/ou sur la pièce opératoire (le type histologique, le grade SBR, le pourcentage de cellules exprimant le Ki67, la présence d'embolies, le nombre de ganglions envahis (Nb GGE), la taille tumorale ou résiduelle), les traitements reçus, le type de chirurgie, la réponse aux traitements, le statut ménopausique, les caractéristiques de la rechute s'il y a, la date de la rechute, l'état des patientes aux dernières nouvelles et la date des dernière nouvelles.

Le quatrième œuvre est une thèse de doctorat réalisé par **Sarradin** en 2020 à l'université de Toulouse 3 Paul Sabatier en France. Le microenvironnement immunitaire (IME) des cancers du sein triple négatif (CSTN) et ses modifications par chimiothérapie néoadjuvante (NACT) restent à caractériser complètement. L'étude de (**Sarradin, 2020**) vise à évaluer les changements d'IME induits par NACT et à évaluer la valeur pronostique de biomarqueurs immunitaires spécifiques.

Sarradin, (2020) ont rétrospectivement identifié 212 CSTN sur un total de 666 patients atteints de BrCa précoce traités avec NACT entre juin 2012 et octobre 2018 dans le Cancer Center. TNBC était défini comme une expression des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone < 10 % et un statut HER2 négatif.

Seuls les patients avec les deux biopsies diagnostiques disponibles fixées au formol et incluses dans la paraffine ainsi que des échantillons de tissus chirurgicaux excisés après NACT ont été inclus dans l'étude (n = 66). Clinicopathologique, les données de traitement et de suivi ont été extraites des dossiers médicaux des patients.

Chapitre III :

Résultats et Discussion

1. Âge au diagnostic

L'âge moyen du diagnostic d'un cancer du sein est de 62 ans. Il est de 50 à 55 ans pour les cancers triples négatifs (**Benchimol, 2021**).

Affane et al. (2016) ont estimé que l'âge moyen au moment du diagnostic est de 46 ans (28-72 ans). La tranche d'âge la plus touchée de 30 à 40 ans avec 32% (figure 1). Cependant, **Darouich et al. (2017)** ont découvert que l'âge moyen des patientes est de 53,67 ans avec une médiane de 53ans, la tranche d'âge la plus touchée est enregistrée entre 50 et 59 ans (29%) avec des extrêmes allant de 26 à 89 ans (figure 1). **Passildas Jahanmohan (2019)** a noté que l'âge des patientes de sa série d'étude va de 27,5 ans à 91,8 ans. Les 305 patientes ont présenté un âge moyen au diagnostic de 58,7 ans, une médiane de 57,3 ans et des extrémités allant de 27,5 ans à 91,8 ans (figure 1).

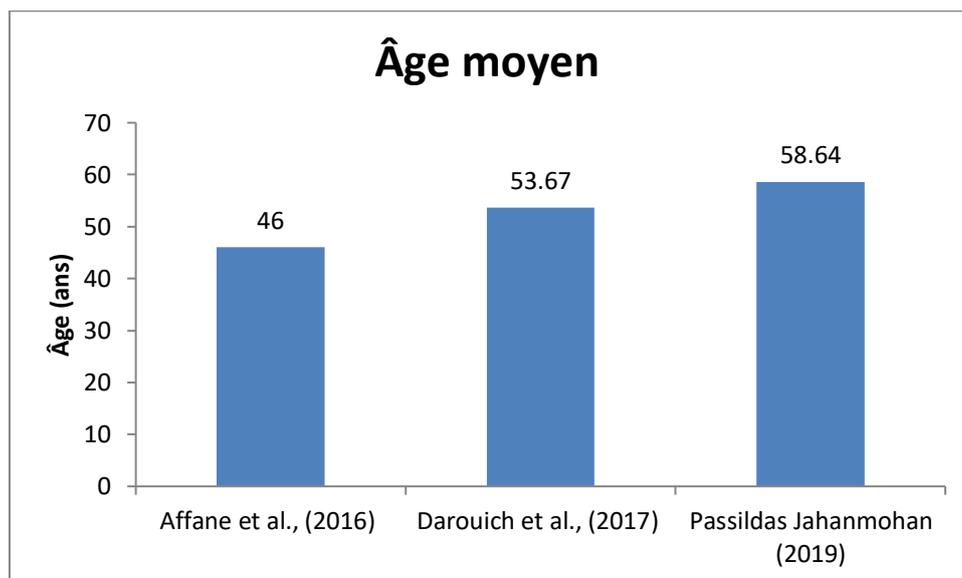


Figure 1. Représentation graphique de l'âge moyen des patientes.

Le cancer du sein triple négatif touche des femmes en moyenne plus jeunes que dans les autres types de cancers du sein. Ainsi la médiane d'âge au diagnostic est de 53 ans, soit 10 ans plus tôt que pour les autres types de cancers du sein. L'autre particularité de ce cancer du sein est la fréquence des récurrences dans les 3 à 5 ans qui suivent un premier traitement. Un tiers des femmes développent des métastases dans les premières années qui suivent le diagnostic. Au-delà de 5 ans, les récurrences sont très rares (**Glover-Bondeau, 2022**).

2. Facteurs de risques

2.1 Âge de la ménarche

De nombreuses études montrent que la survenue des premières règles avant l'âge de 12 ans augmente le risque de cancer du sein (Nkondjock et Ghadirian, 2005). Le fondement biologique de cette association correspond à l'exposition précoce et prolongée à l'imprégnation hormonale qui existe durant la période d'activité des ovaires. Cette exposition est considérable lorsque les cycles menstruels sont réguliers. Une telle hypothèse concorde avec les taux d'œstrogènes élevés après les règles, que l'on observe chez les femmes qui ont eu leurs menstruations précocement (Key *et al.*, 2001).

Darouich *et al.* (2017) ont remarqué que l'âge de ménarche prédominant est de 12 à 15 ans avec 59% des patientes, cependant 17% (15 cas) d'entre elles ont eu leur première règle à un âge inférieur à 12 ans et 9% à un âge supérieur à 15 ans (figure 2).

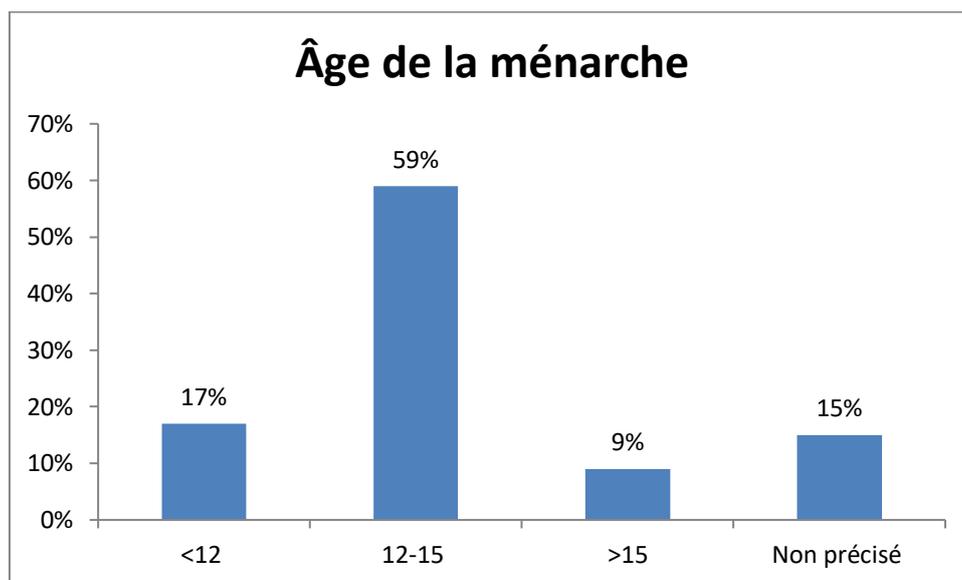


Figure 2. Répartition des patientes selon l'âge de la ménarche (Darouich *et al.*, 2017).

2.2 Âge de la première grossesse

Pour un cancérologue, quand on évoque cancer du sein et grossesse, la première chose qui vient à l'esprit, c'est que la grossesse protège du cancer du sein. Nous apprenons en effet – et toutes les études médicales vont dans le même sens – qu'une femme qui a eu une grossesse tôt et qui a eu de nombreux enfants, a moins de risque de développer un cancer du sein qu'une

femme qui n'en n'a pas eu (**Espié, 2012**). Cet effet protecteur de la grossesse est surtout vrai pour les cancers qui surviennent après la ménopause. Le risque diminue d'environ 7 % pour chaque naissance et plus la femme est jeune lors de ses grossesses, plus le risque décroît (3 % par année en moins) (**Espié, 2012**). Cet effet protecteur serait lié au fait que la grossesse va différencier la glande mammaire pour transformer le sein dans le sens de la lactation et les cellules différenciées sont moins sensibles aux carcinogènes quels qu'ils soient, que des cellules immatures **Russo et Russo, (2006)**. Or le sein reste constitué de cellules immatures tant que la femme n'a pas été enceinte et tant qu'elle n'a pas allaité. Ceci a été tragiquement confirmé par les irradiations liées aux explosions d'Hiroshima et Nagasaki. À dose d'irradiation identique, ce sont les adolescentes et les femmes de moins de 30 ans qui ont davantage développé de cancer du sein que les femmes plus âgées. Il existe cependant toujours un petit excès de cancer du sein survenant dans l'année qui suit une grossesse, cette notion-là est moins connue ou moins retenue (**Espié, 2012**).

Darouich et al (2017) ont remarqué que 63% (57 cas) des patientes ont eu leurs premiers enfants à un âge inférieur à 30 ans, les femmes qui ont fait leurs premiers grossesses à 30 ans et plus ne représentent que 13% (12 cas) de la série de cas.

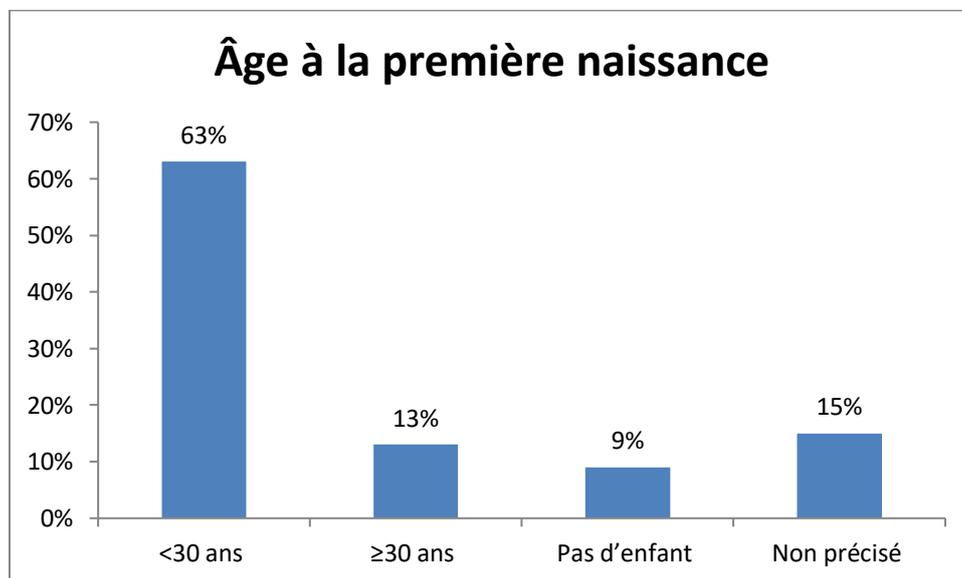


Figure 3. Répartition des patientes selon l'âge de la première naissance (**Darouich et al., 2017**).

2.3. Parité

La pauciparité est prédominante dans la série d'étude de **Darouich et al. (2017)** avec 38% , suivie de la multiparité avec 18% des cas. Par ailleurs les patientes nullipare et multipare ont représenté des pourcentages similaires (11%). **Affane et al. (2016)** ont enregistré une prédominance de la multiparité avec 40% des cas (figure 4).

En novembre 2010, **Shinde et al** publient les résultats d'une étude de série menée de 2001 à 2006 au Texas sur les facteurs de risque comme la parité, l'allaitement (oui ou non, durée de l'allaitement par enfant, âge lors de la première grossesse) chez les patientes atteintes d'un cancer du sein invasif (n = 2 473) en comparant le groupe triple-négatif (RE⁻ RP⁻, HER2⁻) au groupe non triple-négatif (468 cas versus 2 005 cas). Les résultats indiquent que les cancers triple-négatifs sont associés de manière indépendante à une parité élevée si la parité est supérieure ou égale à 3, si elle est inférieure ou égale à 2 enfants par rapport aux nullipares, à la durée de l'allaitement inexistante ou de courte durée, si la durée de l'allaitement est supérieure à 2 mois par enfant et si elle est inférieure ou égale à 2 mois par rapport aux patientes non allaitantes.

Finalement, un âge jeune (<40 ans au moment du diagnostic), une origine ethnique afro-américaine, une parité élevée (supérieure ou égale à 3) et une absence d'allaitement ou un allaitement de courte durée constituent des facteurs de risque indépendants de cancer du sein triple-négatif chez les patientes présentant un cancer invasif (**Recoules-Arché et Fourchette, 2012**).

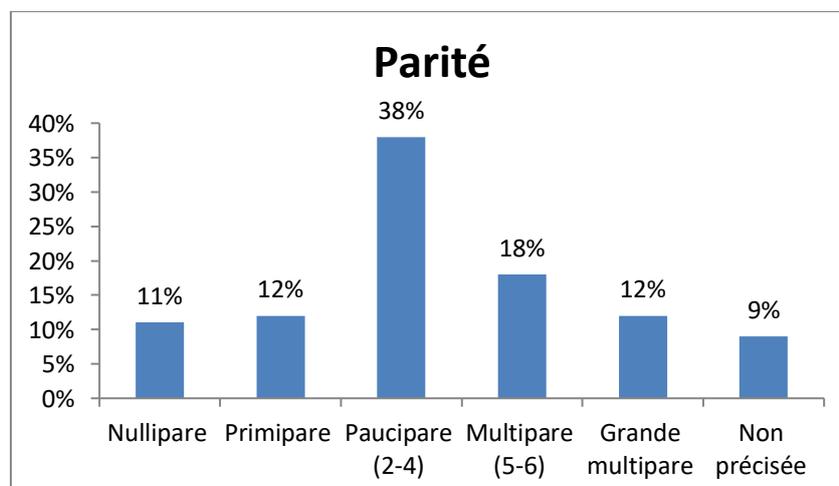


Figure 4. Répartition des patientes selon la parité (**Darouich et al., 2017**).

2.4 Prise de contraceptif

Le cancer du sein est ainsi caractérisé par une hétérogénéité moléculaire mais aussi clinique qui a bien été décrite dans la littérature. De nombreux facteurs de risque de cancers du sein, hormonaux et non hormonaux ont été décrit, tels que les antécédents familiaux, l'âge, la parité, l'indice de masse corporel (IMC) et le diabète. L'association entre ces facteurs de risque et les sous types moléculaires de cancer du sein n'est pas aussi bien décrite dans la littérature. Les tumeurs triple négatives n'exprimant pas les récepteurs hormonaux, il paraît possible d'envisager que les facteurs qui influencent les cancers du sein en général via un mécanisme hormonal puissent être associés de façon différente aux tumeurs hormono-dépendantes et aux tumeurs triple négatives. Ainsi, l'association entre les tumeurs triple négatives et les facteurs hormonaux tels que l'âge des ménarches, la parité, l'âge de la première grossesse et la contraception orale, paraît importante à étudier afin de progresser dans la prise en charge de ces tumeurs agressives (Weymuller *et al.*, 2019).

Affane *et al.* (2016) ont enregistré qu'une bonne majorité (73%) a rapporté un recours aux contraceptifs oraux (figure 5). Par contre, Darouich *et al.* (2017) ont noté que 11 (11%) patientes étaient sous contraception orale de durée variable allant de 6 mois à 10 ans, et 15 (17%) d'entre elles n'étaient pas sous contraception hormonale. Toutefois, la prise de contraceptif n'a pas été précisée chez 64 patientes (72%).

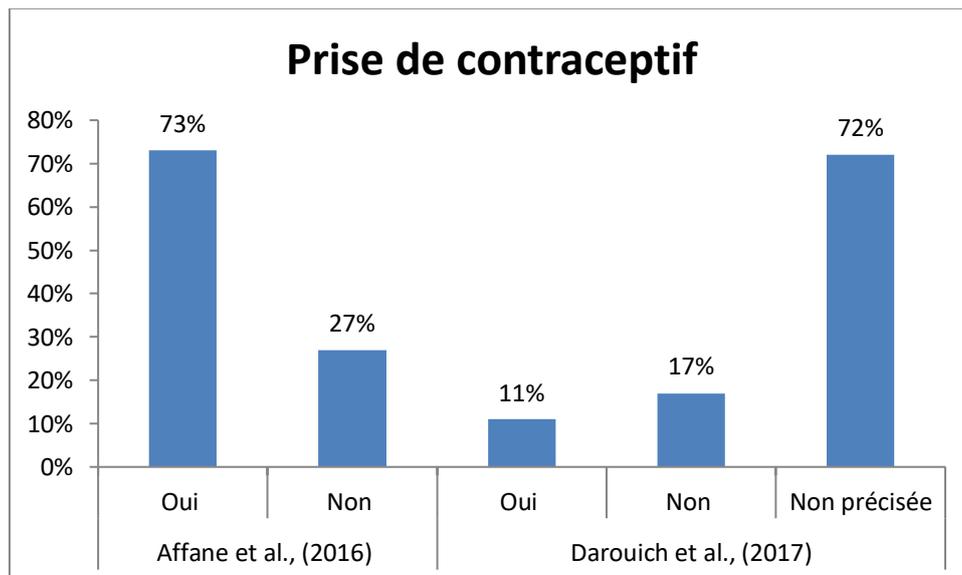


Figure 5. Répartition des patientes selon la prise de contraceptif.

Dolle et al. (2009) ont rapporté une augmentation du risque de tumeurs triple négative de 4,7 chez les femmes de moins de 40 ans ayant utilisé une contraception orale pendant plus de un an. Chez ces mêmes femmes, le risque était multiplié par 6,4 pour celles qui avaient débuté leur contraception avant 18 ans par rapport à celles qui n'en avaient jamais utilisée (**Dolle et al., 2009**). De même, **Ma et al. (2010)** retrouve une augmentation du risque de tumeur triple négative liée à l'utilisation de contraception orale, mais seulement chez les femmes de 45-64 ans ayant débuté leur contraception orale avant l'âge de 18 ans (**Ma et al., 2010**).

2.5 Antécédents personnels de cancer

Affane et al. (2016) ont noté que 4% des patientes formant leur série d'étude ont représenté des antécédents familiaux de cancer du sein. **Darouich et al. (2017)** ont enregistré des antécédents familiaux (1er et 2ème degrés) chez 9 cas (10%). En revanche, les antécédents personnels de pathologie mammaire ont été rapportés chez 4 patientes avec une mastopathie complexe (1 cas), cancer du sein controlatéral de type carcinome canalaire infiltrant (2 cas), le délai de bilatéralité était de 8 et 20 ans, et adénocarcinome séreux de l'ovaire (1 cas). Des antécédents familiaux de cancer du sein ont été relevés dans 9 cas (10%) (tableau 1).

Tableau 1. Antécédents personnels et familiaux **Darouich et al., (2017)**.

Antécédents personnels de cancer	Nombre de cas
Cancer du sein controlatéral	2
Cancer de l'ovaire	1
Antécédents familiaux	(1 ^{er} et 2 ^{ème} degrés) 9

2.6 Circonstance de découverte

Les circonstances de découverte d'un cancer du sein sont nombreuses, la palpation par la patiente elle-même (ou par un médecin) d'un nodule du sein, l'anomalie radiologique dans le cadre du dépistage (ou d'une enquête familiale), les modifications cutanées en cas de tumeur négligée, l'écoulement du mamelon, la métastase ganglionnaire ou viscérale révélatrice. Mais le plus souvent, la tumeur mammaire elle-même n'est responsable que de peu de symptômes, la douleur est absente ou peu intense, non rythmée par le cycle menstruel (**GM, 2018**).

La découverte fortuite d'un nodule mammaire a constitué le principal signe révélateur (91% des cas) (tableau 2). La tumeur a été localisée au niveau du sein gauche dans 53% des cas, avec une prédominance du quadrant supéro-externe (32%) (**Darouich et al., 2017**).

Tableau 2. Circonstance de découverte du cancer du sein (**Darouich et al., 2017**).

Circonstance de découverte	Nombre de cas (%)
Nodule du sein	82 (91%)
Sein inflammatoire (associé au nodule)	6 (7%)
Mastodynies	4 (5%)
Ecoulement mamelonnaire sanglant	1 (1%)
Dépistage	3 (3%)

3. Etude clinique

3.1 Topographie

Affane et al. (2016) ont constaté que le sein gauche est le plus touché avec 67% des cas. **Darouich et al. (2017)** ont fait la même conclusion sur leur série de cas, néanmoins le pourcentage de patientes qui ont représenté une localisation de la tumeur sur le sein gauche est moins important (53%), avec une prédominance du quadrant supéro-externe (32%) (figure 6).

Ces résultats corroborent le travail de **Persand Busunt (1999)** qui a travaillé sur une série de patientes dont l'âge ne dépasse pas 30 ans, et a noté que 60,3% des tumeurs sont localisées au niveau du sein, 37,9 % dans le sein droit et 1,7 % des tumeurs sont bilatérales.

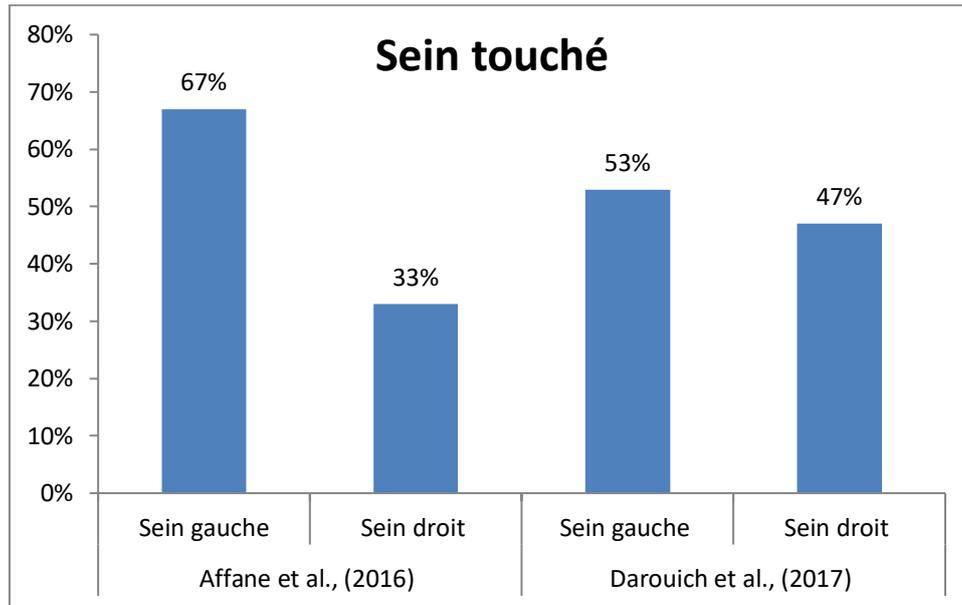


Figure 6. Répartition des patientes selon le sein touché.

3. 2 Taille tumorale

Affane et al. (2016) ont observé que le groupe T4 est prédominant avec 64,50%, cela veut dire que quelle que soit la taille de la tumeur, elle se présente avec une extension directe soit à la paroi thoracique (T4a), soit à la peau (T4b). Selon la classification clinique TNM, 41,2% des patientes étaient classées T4d (figure 6).

Darouich et al. (2017) ont noté que la taille clinique tumorale moyenne était de 3,63 cm (1,5-15 cm). Ils ont enregistré une prédominance du groupe T2 ($2\text{cm} < \text{tumeur} \leq 5\text{cm}$) avec 43%, suivi de T4 avec 32% (figure 7). Le carcinome inflammatoire représentait 21% des tumeurs classées T4. Le cancer était bifocal dans deux cas et bilatéral dans un autre cas. Dans ce dernier cas, la patiente a développé un carcinome canalaire infiltrant (CCI) (classé T4bN1M0) du sein gauche et un carcinome intracanaire avec des foyers de microinvasion (classé T0N0M0) sur une mastopathie complexe du sein droit révélé par une maladie de Paget.

La taille tumorale moyenne enregistrée par **Passildas Jahanmohan (2019)** est de 37,62 cm, 26 patientes ont présenté des tumeurs dont la taille ne dépasse pas 1 cm et 143 patientes avec une taille tumorale strictement supérieure à 2 cm, ce qui explique la prédominance du groupe T2 avec 38,70% (figure 7). Ces résultats concordent avec ceux obtenus par **Sarradin (2020)** qui a remarqué que le groupe T2 prédomine avec 43,90 % .

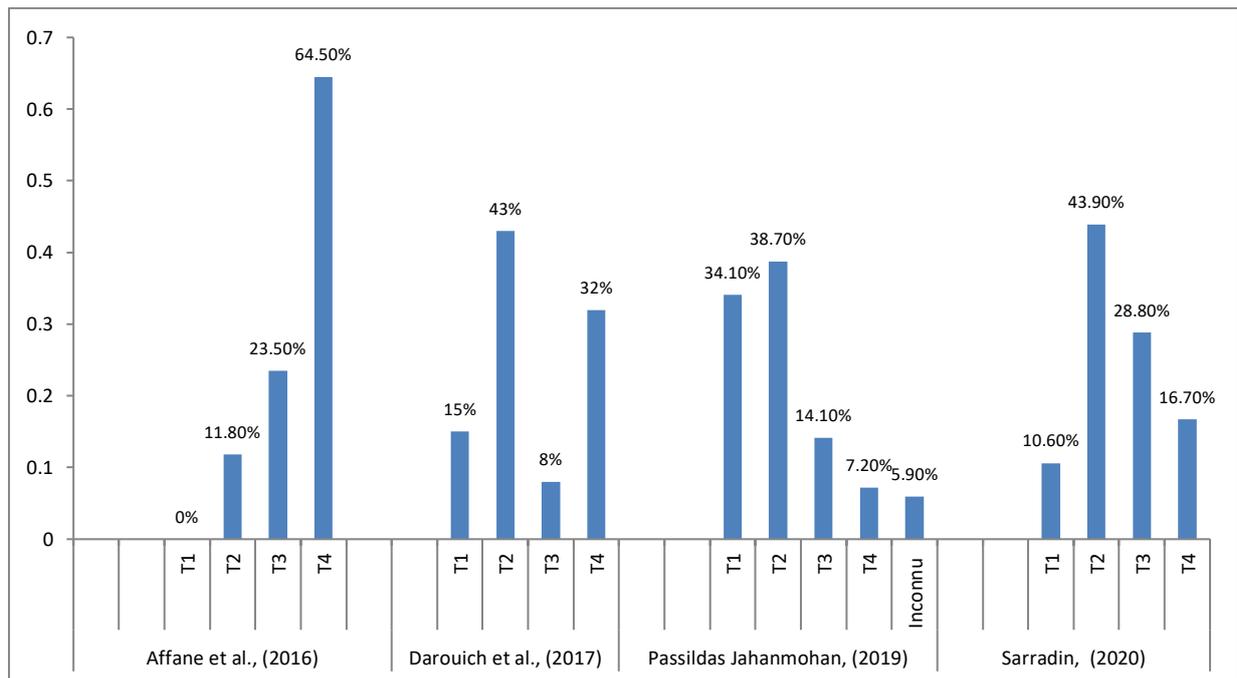


Figure 7. Répartition des patientes selon la taille tumorale.

3.3 Statut des ganglions axillaires

Affane et al. (2016) ont remarqué que 57,1% des cas ont présenté un envahissement ganglionnaire clinique classé N1 et 34,8% des patientes étaient au stade métastatique au moment du diagnostic. 25% pourcent des patientes avaient uniquement des métastases osseuses, 37,5% avaient des métastases pulmonaires, 25% des patientes étaient atteintes de métastases hépatiques et osseuses et 12,5% avaient des métastases osseuses et pulmonaires (figure 8).

Darouich et al., (2017) ont enregistré une prédominance du groupe N1 avec 75% . Des adénopathies axillaires ont été palpées chez 72 patientes (80%) (figure 8).

Passildas Jahanmohan (2019) et **Sarradin (2020)** ont constaté que la grande partie des patientes formants leurs séries de cas font partie du groupe N0 avec 65% et 48,50% , cela implique qu'elles ne présentaient aucun envahissement ganglionnaire (figure 8).

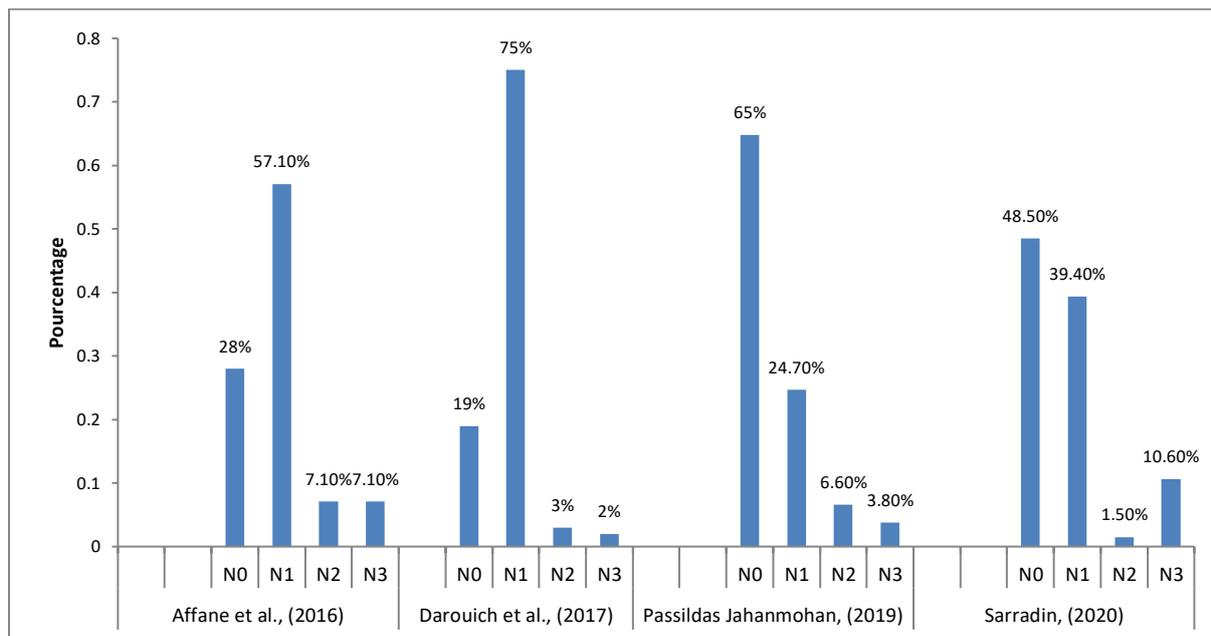


Figure 8. Répartition des patientes selon le statut des ganglions axillaires.

3.4 Type histologique

L'analyse anatomopathologique a permis à **Affane et al. (2016)** de retrouver 80 % des carcinomes canaux infiltrants, 12% des carcinomes lobulaires infiltrants et 8% des carcinomes mixtes (canaux et lobulaires avec au moins 10% de la surface tumorale de type canalaire). Cependant, **Darouich et al. (2017)** n'ont retrouvé qu'une seule patiente (1%) avec un carcinome médullaire infiltrant, alors que la quasi-totalité des patientes (99%) ont représenté un carcinome canalaire infiltrant (tableau 3). Ces résultats corroborent ceux enregistrés par **Passildas Jahanmohan, (2019)** qui a noté que le carcinome canalaire infiltrant est représenté par 75,5% des cas (tableau 3).

Tableau 3. Type histologique des tumeurs.

Affane et al., (2016)					
Type histologique	CCI	CLI	carcinomes mixtes		
Pourcentage	80 %	12%	8%		
Darouich et al., (2017)					
Type histologique	CCI	Carcinome médullaire infiltrant (CMI)			
Pourcentage	99%	1%			
Passildas Jahanmohan, (2019)					
Type histologique	CCI	CCI + IS	CLI	CLI + IS	Autre
Pourcentage	75,5%	15,5%	1,1%	0,8%	7,2%

3.5 Grade histopronostique SBR

Le médecin anatomopathologiste examine au microscope (examen histologique) les tissus prélevés lors d'une biopsie ou au décours de l'intervention chirurgicale. Selon l'aspect des cellules, il attribue un grade appelé le grade histo-pronostic SBR. Ce dernier est basé sur les caractéristiques des cellules tumorales et leur relation entre elles. Le grade SBR obtenu par l'addition de trois critères qui sont : l'architecture et la proportion de structures tubulo-glandulaires dans la tumeur, les atypies cyto-nucléaires et le nombre de mitoses. Ceci permet de déterminer le grade, à partir du score obtenu. Le grade est lui-même associé au pronostic de la maladie (IC, 2018).

Darouich et al. (2017) ont remarqué que le grade II est prédominant avec 54% des cas, suivi du grade III avec 37% (tableau 4). Par ailleurs, **Sarradin, (2020)** ont noté que le grade III est le plus abondant avec 81,5% des cas (tableau 4). Ces résultats concordent avec le travail

d’**Affane et al. (2016)** qui ont constaté que 50% des tumeurs étaient de grade III et 43% étaient de grade II.

Tableau 4. Répartition des cas selon le grade SBR.

Darouich et al., (2017)				
Grade SBR	Grade I	Grade II	Grade III	Non précisé
Nombre de cas (%)	2 (2%)	48 (54%)	33 (37%)	7 (8 %)
Sarradin, (2020)				
Grade SBR	Grade I et Grade II		Grade III	Non précisé
Nombre de cas (%)	12 (18,5%)		53 (81,5%)	0 (0 %)

4. Traitement chirurgical

La chirurgie est le traitement de référence de la plupart des cancers du sein et a pour objectif d’enlever les tissus touchés par les cellules cancéreuses. Elle est le plus souvent réalisée en premier, avant les autres traitements, mais peut aussi être précédée d’un traitement « néoadjuvant » (une chimiothérapie ou une hormonothérapie) destiné à réduire la taille de la tumeur avant l’opération pour en améliorer l’efficacité. Deux types d’interventions chirurgicales peuvent être pratiqués. La chirurgie mammaire conservatrice, appelée tumorectomie, consiste à retirer uniquement la tumeur et, par sécurité, les cellules qui l’entourent. La chirurgie mammaire non conservatrice, appelée mastectomie, consiste à retirer la totalité du sein (**ARC, 2018**).

Affane et al. (2016) ont remarqué que la quasi-totalité des patientes ont subi une mastectomie. Par contre, **Darouich et al. (2017)** ont constaté que les proportions des chirurgies conservatrice et non conservatrice sont presque similaires avec 46% et 54% respectivement (figure 9).

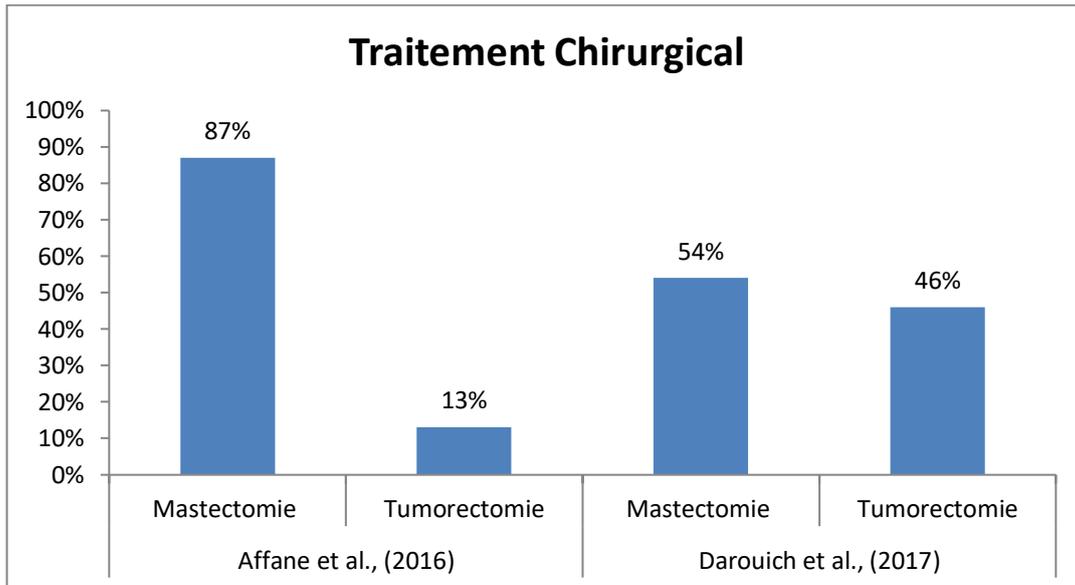


Figure 9. Répartition des patientes selon le type de traitement chirurgical.

Conclusion

Conclusion

Le cancer du sein vient en première position des cancers les plus fréquents chez la femme en Algérie ainsi que de le monde, il est actuellement difficile d'en déterminer les causes exactes, mais lorsqu'il est détecté précocement il peut être traité facilement.

Notre travail consiste à une étude bibliographique synthétisée à partir de quatre travaux de recherche scientifique réalisés sur le cancer du sein triple négatif.

D'après notre synthèse, nous avons constaté que la tranche d'âge la plus touchée dans la série de patientes marocaine est 30 à 40 ans (**Affane et al., (2016)**), par contre dans série de cas des patientes tunisienne elle est enregistrée entre 50 et 59 ans (**Darouich et al., 2017**).

De plus, notre étude bibliographique nous a permis de constater que le type histologique de cancer triple négatif le plus abondant est le carcinome canalaire infiltrant avec 80% des cas dans la série de **Affane et al. (2016)**, 99% dans la série de cas de (**Darouich et al., 2017**) et 75,5% des cas dans la série de **Passildas Jahanmohan, (2019)**.

La classification histologique de Scarf-Bloom Richardson est un facteur essentiel dans le diagnostic, et selon cette classification le grade III prédomine dans le groupe de patientes de **Darouich et al. (2017)** avec 37% des cas, et dans la groupe de patientes de **Sarradin, (2020)** avec 81,5% des cas. Néanmoins la moitié (50%) des patientes qui ont été prises en charge par **Affane et al. (2016)** ont présenté un grade III.

En perspective il serait intéressant de réaliser une étude descriptive sur des patients de la région d'Ain Témouchent afin de décrire les caractéristiques épidémiologiques, biologiques et les traitements utilisés pour la tranche de patientes atteintes de CSTN.

Références bibliographiques :

(Andre N et al., 2005)

AndreNkondjock,ParvizGhadirian.Facteurs de risque du cancer du sein, MEDECINE/SCIENCES 2005 ; 21 : 175-80

(ARC, 2018)

ARC. (2018). *Les cancers du sein : Cancers du sein: les traitements*. Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. Repéré à : <https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-sein/traitement-cancer>.

(Atchley et al., 2008)

Atchley DP, Albarracin CT, Lopez A, Valero V, Amos CI, Gonzalez-Angulo AM, et al. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 sept 2008;26(26):4282-8.

(Affane et al.,2016)

Affane,M., Bendouro,H., Omrani,A.,Khouchani,M.(2016). Cancer du sein triple négatif au centre d'oncologie de Marrakech. *Ann Afr Med*.9 (2),2177-2182.

(Braga et al., 1996)

Braga, C., Negri, E., La Vecchia, C., Filiberti, R., and Franceschi, S. 1996. Cigarette smoking and the risk of breast cancer. *Eur.J.Cancer Prev. Off.J.Eur.Cancer Prev.Organ.ECP*5(3): 159–164.

(Balaton et al., 1999)

Balaton, A.J., Doussal, V.L., Arnould, L., Barlier, C., Bellocq, J.P., Ettore, F., Fiche, M., Jacquemier, J., Grogan, G.M., Mathieu, M.C., Migeon, C., Penault-Llorca, F., Pignodel, C., Roger, P., Simony-Lafontaine, J., Treilleux, I., Verrielle, V., Vilain, M.O., Voigt, J.J., and Zafrani, B. 1999. Recommandations pour l'évaluation immunohistochimique des récepteurs

hormonaux sur coupes en paraffine dans les carcinomes mammaires Mise à jour 1999. /data/revues/02426498/00190004/336/. Available from <http://www.em-consulte.com/en/article/88258> [accessed 6 December 2018].

(Baldi et Bard, 2008)

Baldi I et Bard D. (2008). Cancer et environnement. Institut national de la santé et de la recherche médicale. 26: 381-501.

(Bastian, 2001)

Bastian D.; Développement et anatomie du sein normal. In: Espie M. et GORINS A. editors. Le sein du normal au pathologique. ESKA 2001 ;40-60.

(Benchimol, 2021)

Benchimol. G. (2021). Cancer du sein triple négatif. Docteur BENCHIMOL Gynécologue-obstétricien à Paris. Réperté à : <https://www.docteur-benchimol.com/cancer-du-sein-triple-negatif.html#:~:text=Il%20est%20le%20plus%20souvent,dit%20%22d'intervalle%22>.

(Brettes et al., 2007)

Brettes J.P., Mathelin C., Gairard B., Bellocq J.P. Cancer du sein, Elsevier Masson 2007.

(Bicar, 2018)

Bicar, A. (2018). Le cancer du sein chez la jeune femme et sa prise en charge [Thèse doctorat en médecine] Université de Limoges. Repérée à <http://aurore.unilim.fr/theses/nxfile/default/7b22ab1bca22-4a8d-8a6a5ac70e6f288f/blobholder:0/P20183322>.

(Catsburg et al., 2015)

Catsburg, C., Kim, R.S., Kirsh, V.A., Soskolne, C.L., Kreiger, N., and Rohan, T.E. 2015. Dietary patterns and breast cancer risk: a study in 2 cohorts. Am. J. Clin. Nutr. 101(4):817–823. doi:10.3945/ajcn.114.097659.

(Cibula et al., 2010).

Cibula, D., Gompel, A., Mueck, A.O., La Vecchia, C., Hannaford, P.C., Skouby, S.O.,

Zikan,M., and Dusek, L. 2010. Hormonal contraception and risk of cancer. Hum. Reprod.Update16(6): 631–650.doi:10.1093/humupd/dmq022.

(Cordina-Duverger, 2015)

Cordina-Duverger, E. (2015). Facteurs de risques hormonaux et anthropométriques dans le cancer du sein de la femme: Etude CECILE. [Thèse de Doctorat en Médecine]. Université Paris X.

(Chérel *et al.*, 2008).

Chérel P, Hagay C, Benaim B, De Maulmont C,Engerand S, Langer A et Talma V. (2008). Exploration des seins denses en mammographie : techniques et limites. Journal de Radiologie. 89: 1156-1168

(Chan *et al.*, 2018)

Chan JJ, Tan TJY, Dent RA. Are There Any Clinically Relevant Subgroups of Triple-Negative Breast Cancer in 2018? J Oncol Pract. mai 2018;14(5):281-9.

(Caparica *et al.*, 2019)

Caparica R, Lambertini M, de Azambuja E. How I treat metastatic triple-negative breast cancer. ESMO Open. 2019;4(Suppl 2):e000504.

(Cordina-Duverger, 2015)

Emilie Cordina-Duverger. Facteurs de risques hormonaux et anthropométriques dans le cancer du sein de la femme : étude CECILE. Santé publique et épidémiologie. Université Paris Sud - Paris XI, 2015. Français.

(CGHFBC, 1996)

CGHFBC.1996.Breastcancerandhormonalcontraceptives:collaborativereanalysisofindividual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women withoutbreast cancer from 54 epidemiological studies. The Lancet **347**(9017): 1713–

1727.doi:10.5555/uri:pii:S0140673696908065.

(Cummings *et al.*, 2011)

Cummings MC, Chambers R, Simpson PT AND Lakhani SR. (2011). Molecular classification of breast cancer: is it time to pack up our microscopes?. *Pathology*. 43: 1-8.

(Dandamudi *et al.*, 2018).

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

(Darouich *et al.*.,2017)

Darouich,S., El Hadj,O .E., Betaieb,I ., Goucha,A., Dhiab,T., Rahal,K., . . . El May ,A.(2017).cancer du sein triple négatif: etude clinico-épidémiologique et histopronostique de 90 cas. *LA TUNISIE MEDICALE*,95 (01),37-44.

(Dossus *et al.*, 2014)

Dossus, L., Boutron-Ruault, M.-C., Kaaks, R., Gram, I.T., Vilier, A., Fervers, B., Manjer, J.,Tjonneland, A., Olsen, A., Overvad, K., Chang-Claude, J., Boeing, H., Steffen, A.,Trichopoulou, A., Lagiou, P., Sarantopoulou, M., Palli, D., Berrino, F., Tumino, R.,Vineis, P., Mattiello, A., Bueno-de-Mesquita, H.B., Duijnhoven, F.J.B. van, Bakker,M.F., Peeters, P.H., Weiderpass, E., Bjerkaas, E., Braaten, T., Menéndez, V., Agudo,A., Sanchez, M.-J., Amiano, P., Tormo, M.-J., Barricarte, A., Butt, S., Khaw, K.-T.,Wareham, N., Key, T.J., Travis, R.C., Rinaldi, S., McCormack, V., Romieu, I., Cox,D.G., Norat, T., Riboli, E., and Clavel-Chapelon, F. 2014. Active and passive cigarettesmoking and breast cancer risk: Results from the EPIC cohort. *Int. J. Cancer* 134(8):1871–1888.doi:10.1002/ijc.28508.

(Dumalaon-Canaria *et al.*, 2014)

Dumalaon-Canaria JA, Hutchinson AD, Prichard I, Wilson C. What causes breast cancer? A systematic review of causal attributions among breast cancer survivors and how these compare to expert endorsed risk factors. *Cancer Causes and Control*.2014 ; 25(7):771–785.

(Dilhuydy et al., 2001)

Dilhuydy J-M, Bussieres E, Romestaing P. La radiothérapie du sein et de la paroi thoracique : les volumes à traiter *Cancer/Radiother* 2001;5:550-9.

(Dent et al., 2007)

Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-Negative Breast Cancer: Clinical Features and Patterns of Recurrence. *Clin Cancer Res.* 2007 Aug 1;13(15):4429–34.

(Dolle et al., 2009)

Dolle JM, Daling JR, White E et al. Risk factors for triple negative breast cancer in women under the age of 45 years. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(4):1157-1166.

(Dieci et al., 2020) :

Dieci MV, Tsvetkova V, Griguolo G, Miglietta F, Tasca G, Giorgi CA, et al. Integration of tumourinfiltrating lymphocytes, programmed cell-death ligand-1, CD8 and FOXP3 in prognostic models for triple-negative breast cancer: Analysis of 244 stage I–III patients treated with standard therapy. *Eur J Cancer.* 2020 Sep;136:7–15.

(Denkert et al., 2018)

Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, Lederer B, Heppner BI, Weber KE, et al. Tumourinfiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol.* 2018;19(1):40–50.

(ECIS,2004)

European Cancer Information System. (n.d.). Available from [https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?1-IT2-1274-23-296-0,855-2004,20127-20-1\\$CAgeSpecificRates\\$X0_13-Y\\$X0_16-N\\$CTrendsByAge\\$X1_18-6\\$X1_16-N\\$CTrendsByPeriod\\$X2_10-ASR_EU_NEW\\$X2_16-N\\$CTrendsByCohort\\$X3_17-ByPeriod\\$X3_16-N](https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?1-IT2-1274-23-296-0,855-2004,20127-20-1$CAgeSpecificRates$X0_13-Y$X0_16-N$CTrendsByAge$X1_18-6$X1_16-N$CTrendsByPeriod$X2_10-ASR_EU_NEW$X2_16-N$CTrendsByCohort$X3_17-ByPeriod$X3_16-N) [accessed 10 June 2018].

(Espié, 2012).

Espié, M. (2012). Grossesse et cancer du sein : le point de vue de l'oncologue. In *Cancer et maternité*. (p. 153 – 162). Érès. Repéré à : <https://doi.org/10.3917/eres.lof.2012.01.0153>.

(Ferlayet al., 2014).

Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D.M.,Forman, D., and Bray, F. 2014. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources,methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer* 136(5): E359–E386.doi:10.1002/ijc.29210.

(Garbay, 1991) :

Garbay JR. Anatomie du sein et de la région axillaire. In : *Cancer du sein : chirurgie diagnostique curatrice et reconstructrice*. Paris : McGraw-Hill, 1991 : 6-24.

(Garbay, 2008)

Garbay R. Anatomie à l’usage des radiologues ; 2008 ;p1-34

(GCO, 2020)

GCO (2020) Global Cancer Observatory. *Cancer over time*.Repéré à <http://globocan.iarc.fr>.

(Gruver et al., 2011)

Gruver, A.M., Portier, B.P., and Tubbs, R.R. (2011). Molecular pathology of breast cancer: the journey from traditional practice toward embracing the complexity of a molecular classification. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 135, 544–557.

(Gaceb et al.,2017)

Gaceb ,Hadjer ; Farid ,Cherbal le cancer du sein triple negatif chez des patientes algeriennes : etudeepidemiologiqueetdegenetique moleculaire 2017 universite des sciences et de la technologie houari boumediene these page 14

(Glover-Bondeau, 2022)

Glover-Bondeau. A.S. (2022). Cancer du sein triple négatif : un diagnostic précoce nécessaire. Top santé. Repéré à : <https://www.topsante.com/medecine/cancers/cancer-du-sein/cancer-du-sein-triple-negatif-diagnostic-symptomes-traitements-650131>

(Gunasinghe et al., 2012)

Gunasinghe, N. P., Wells, A., Thompson, E. W. et Hugo, H. J. (2012, Dec). Mesenchymal-epithelial transition (MET) as a mechanism for metastatic colonisation in breast cancer. *Cancer Metastasis Rev*, 31(3-4), 469-478 . doi: 10.1007 /s L0 555-012-93 77-5

(Gucalp et Traina, 2011)

Gucalp, A., et Traina, T.A. (2011). Triple-Negative Breast Cancer: Adjuvant Therapeutic Options. *Chemotherapy Research and Practice*. 2011: 1-13.

(GM, 2018).

GM. (2018). *Le cancer du sein*. GynécoMarseille. Repéré à : <https://www.gynecomarseille.com/cancer-sein-marseille>

(Gobbini et al., 2018)

Gobbini E, Ezzalfani M, Dieras V, Bachelot T, Brain E, Debled M, et al. Time trends of overall survival among metastatic breast cancer patients in the real-life ESME cohort. *Eur J Cancer*. 2018 Jun;96:17-24.

Gruver et al. (2011)

Gruver, A.M., Portier, B.P., and Tubbs, R.R. (2011). Molecular pathology of breast cancer: the journey from traditional practice toward embracing the complexity of a molecular classification. *Arch. Pathol. Lab. Med*. 135, 544–557.

(GLOBOCAN, 2012)

GLOBOCAN.2012.GLOBOCAN 2012age-specific

table. Available from http://globocan.iarc.fr/old/age-specific_table_r.asp?selection=66250&title=France+%28metropolitan%29&sex=2&type=0&stat=0&window=1&sort=0&submit=%C2%A0Execute%C2%A0 [accessed 10 June 2018].

(GLOBOCAN, 2012)

GLOBOCAN 2012 age-specific table. (n.d.). Available from http://globocan.iarc.fr/old/age-specific_table_r.asp?selection=224900&title=World&sex=2&type=0&stat=0&window=1&sort=0&submit=%C2%A0Execute%C2%A0 [accessed 17 October 2017].

(Gannon et al., 2013)

Gannon LM, Cotter MB and Quinn CM. (2013). The classification of invasive carcinoma of the breast. *Anticancer Therapy*. 13: 941-954.

(Guttmachereal., 2004).

Guttmacher AE, Collins FS, Carmona RH. The family history—more important than ever. *NEngl J Med*. 2004 ; 351(22) :2333-6.

(Hamajima et al., 2002)

Hamajima, N., Hirose, K., Tajima, K., Rohan, T., Calle, E.E., Heath, C.W., Coates, R.J., Liff, J.M., Talamini, R., Chantarakul, N., Koetsawang, S., Rachawat, D., Morabia, A., Schuman, L., Stewart, W., Szklo, M., Bain, C., Schofield, F., Siskind, V., Band, P., Coldman, A.J., Gallagher, R.P., Hislop, T.G., Yang, P., Kolonel, L.M., Nomura, A.M.Y., Hu, J., Johnson, K.C., Mao, Y., DeSanjosé, S., Lee, N., Marchbanks, P., Ory H.W., Peterson, H.B., Wilson, H.G., Wingo, P.A., Ebeling, K., Kunde, D., Nishan, P., Hopper, J.L., Colditz, G., Gajalanski, V., Martin, N., Pardthaisong, T., Silpisornkosol, S., Theetranont, C., Boosiri, B., Chutivongse, S., Jimakorn, P., Virutamasen, P., Wongsrichanalai, C., Ewertz, M., Adami, H.O., Bergkvist, L., Magnusson, C., Persson, I., Chang-Claude, J., Paul, C., Skegg, D.C.G., Spears, G.F.S., Boyle, P., Evstifeeva, T., Daling, J.R., Hutchinson, W.B., Malone, K., Noonan, E.A., Stanford, J.L., Thomas, D.B., Weiss, N.S., White, E., Andrieu, N., Brêmond, A., Clavel, F., Gairard, B., Lansac, J., Piana, L., Renaud, R., Izquierdo, A., Viladiu, P., Cuevas, H.R., Ontiveros, P., Palet, A., Salazar, S.B., Aristizabel, N., Cuadros, A., Tryggvadottir,

L., Tulinius, H., Bachelot, A., Lê, M.G., Peto, J., Franceschi, S., Lubin, F., Modan, B., Ron, E., Wax, Y., Friedman, G.D., Hiatt, R.A., Levi, F., Bishop, T., Kosmelj, K., Primic-Zakelj, M., Ravnihar, B., Stare, J., Beeson, W.L., Fraser, G., Bullbrook, R.D., Cuzick, J., Duffy, S.W., Fentiman, I.S., Hayward, J.L., Wang, D.Y., McMichael, A.J., McPherson, K., Hanson, R.L., Leske, M.C., Mahoney, M.C., Nasca, P.C., Varma, A.O., Weinstein, A.L., Moller, T.R., Olsson, H., Ranstam, J., Goldbohm, R.A., vanden Brandt, P.A., Apelo, R.A., Baens, J., de la Cruz, J.R., Javier, B., Lacaya, L.B., Ngelangel, C.A., La Vecchia, C., Negri, E., Marubini, E., Ferraroni, M., Gerber, M., Richardson, S., Segala, C., Gatei, D., Kenya, P., Kungu, A., Mati, J.G., Brinton, L.A., Hoover, R., Schairer, C., Spirtas, R., Lee, H.P., Rookus, M.A., van Leeuwen, F.E., Schoenberg, J.A., McCredie, M., Gammon, M.D., Clarke, E.A., Jones, L., Neil, A., Vessey, M., Yeates, D., Appleby, P., Banks, E., Beral, V., Bull, D., Crossley, B., Goodill, A., Green, J., Hermon, C., Key, T., Langston, N., Lewis, C., Reeves, G., Collins, R., Doll, R., Peto, R., Mabuchi, K., Preston, D., Hannaford, P., Kay, C., Rosero-Bixby, L., Gao, Y.T., Jin, F., Yuan, J.-M., Wei, H.Y., Yun, T., Zhiheng, C., Berry, G., Cooper Booth, J., Jelihovsky, T., MacLennan, R., Shearman, R., Wang, Q.-S., Baines, C.-J., Miller, A.B., Wall, C., Lund, E., Stalsberg, H., Shu, X.O., Zheng, W., Katsouyanni, K., Trichopoulos, A., Trichopoulos, D., Dabancens, A., Martinez, L., Molina, R., Salas, O., Alexander, F.E., Anderson, K., Folsom, A.R., Hulka, B.S., Bernstein, L., Enger, S., Haile, R.W., Paganini-Hill, A., Pike, M.C., Ross, R.K., Ursin, G., Yu, M.C., Longnecker, M.P., Newcomb, P., Bergkvist, L., Kalache, A., Farley, T.M.M., Holck, S., Meirik, O., and Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. 2002. Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br. J. Cancer* **87**(11): 1234–1245. doi:10.1038/sj.bjc.6600596.

(Hankinson *et al.*, 1997)

Hankinson, S.E., Colditz, G.A., Manson, J.E., Willett, W.C., Hunter, D.J., Stampfer, M.J., and Speizer, F.E. 1997. A prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer (Nurses' Health Study, United States). *Cancer Causes Control* **8**(1): 65–72. doi:10.1023/A:1018435205695.

(Howe et al., 1990)

Howe, G.R., Hirohata, T., Hislop, T.G., Iscovich, J.M., Yuan, J.M., Katsouyanni, K., Lubin, F., Marubini, E., Modan, B., and Rohan, T. 1990. Dietary factors and risk of breast cancer: combined analysis of 12 case-control studies. *J. Natl. Cancer Inst.* 82(7): 561–569.

(Hudis et Gianni, 2011)

Hudis, C.A. et Gianni, L. (2011). Triple-negative breast cancer: an unmet medical need. *Oncologist*, 16 Suppl 1, 1-11. doi: 10.1634/theoncologist.2011-S 1-01

(Hanahan et Weinberg, 2011)

Hanahan, D. Weinberg, R.A. (2011). Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell* 144(5), 646-674.

(Housni Alaoui, 2011)

Housni Alaoui, I. (2011). *Cancer du sein chez la femme âgée* [Thèse de Doctorat en Médecine]. Université Cadi Ayyad Marrakech.

(Hammouda et Boutekdjiret, 2020)

Hammouda, D., Boutekdjiret, L. (2020). Surveillance épidémiologique des cancers : Résultats préliminaires nationaux. *Algerian journal of health sciences*, 2 (1), 31-40.

(Hammond et al., 2010)

Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2784-95.

(IARC, 2007)

IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 2007. Combined estrogen-progestogen contraceptives and combined estrogen-progestogen menopausal therapy. *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum.* 91: 1–528.

(INCa,2016)

INCa.2016.Antécédentsfamiliaux-Facteursderisque|InstitutNationalDuCancer.Availablefrom<http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque/Antecedents-familiaux>[accessed 10June2018].

(INCA, 2018)

INCA. (2018). Institut national du cancer, *Anatomie du sein*. Repéré à <http://www.ecancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Anatomie-du-sein>.

(InVS, 2011)

InVS. 2011. Evaluation du programme de dépistage du cancer du sein / Evaluation des programmes de dépistage des cancers / Cancers / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil. Available from <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Evaluation-des-programmes-de-depistage-des-cancers/Evaluation-du-programme-de-depistage-du-cancer-du-sein> [accessed 25 October 2018].

(IC, 2018).

IC.(2018).*La stadification.* InfoCancer. Repéré à : <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-sein/formes-de-la-maladie/la-stadification.html>.

(Jones et al., 2017).

Jones,M.E.,Schoemaker,M.J.,Wright,L.B.,Ashworth,A.,andSwerdlow,A.J.2017.Smoking and risk of breast cancer in the Generations Study cohort. *Breast Cancer Res.BCR*19. doi:10.1186/s13058-017-0908-4.

(Kumle et al., 2002)

Kumle, M., Weiderpass, E., Braaten, T., Persson, I., Adami, H.-O., and Lund, E. 2002. Use oforalcontraceptivesandbreastcancerrisk:TheNorwegian-SwedishWomen’sLifestyle and Health Cohort Study. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am.Assoc.Cancer*

Res.Cosponsored Am. Soc.Prev.Oncol.11(11): 1375–1381.

(Kahlenborn *et al.*, 2006)

Kahlenborn, C., Modugno, F., Potter, D.M., and Severs, W.B. 2006. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clin. Proc.* 81(10):1290–1302. doi:10.4065/81.10.1290.

(Kumar *et al.*, 1995)

Kumar, N.B., Lyman, G.H., Allen, K., Cox, C.E., and Schapira, D.V. 1995. Timing of weight gain and breast cancer risk. *Cancer* 76(2):243–249. doi:10.1002/1097-0142(19950715)76:2<243::AID-CNCR2820760214>3.0.CO;2-R.

(Key *et al.*, 2001)

Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol* 2001 ; 2 : 133-40.

(Laudisio *et al.*, 2018).

Laudisio, D., Muscogiuri, G., Barrea, L., Savastano, S., and Colao, A. 2018. Obesity and breast cancer in premenopausal women: Current evidence and future perspectives. *Eur.J. Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.* doi:10.1016/j.ejogrb.2018.03.050.

(Luo *et al.*, 2011)

Luo, J., Margolis, K.L., Wactawski-Wende, J., Horn, K., Messina, C., Stefanick, M.L., Tindle, H.A., Tong, E., and Rohan, T.E. 2011. Association of active and passive smoking with risk of breast cancer among postmenopausal women: a prospective cohort study. *The BMJ* 342. doi:10.1136/bmj.d1016.

(London *et al.*, 1989)

London, S.J., Colditz, G.A., Stampfer, M.J., Willett, W.C., Rosner, B.A., and Speizer, F.E. 1989. Prospective Study of Smoking and the Risk of Breast Cancer. *JNCI J. Natl.Cancer Inst.* 81(21): 1625–1631. doi:10.1093/jnci/81.21.1625.

(Lurant, 2003)

Lurant 2003. Sylvan 2004. Vandermoere F (2005). Thèse sur : Protéomique fonctionnelle de la signalisation de la kinase AKT dans le cancer du sein. Université de Lille 1.

(Lahmann *et al.*, 2004)

Lahmann, P.H., Hoffmann, K., Allen, N., Gils, C.H. van, Khaw, K.-T., Tehard, B., Berrino, F., Tjønneland, A., Bigaard, J., Olsen, A., Overvad, K., Clavel-Chapelon, F., Nagel, G., Boeing, H., Trichopoulos, D., Economou, G., Bellos, G., Palli, D., Tumino, R., Panico, S., Sacerdote, C., Krogh, V., Peeters, P.H.M., Bueno-de-Mesquita, H.B., Lund, E., Ardanaz, E., Amiano, P., Pera, G., Quirós, J.R., Martínez, C., Tormo, M.J., Wirfält, E., Berglund, G., Hallmans, G., Key, T.J., Reeves, G., Bingham, S., Norat, T., Biessy, C., Kaaks, R., and Riboli, E. 2004. Body size and breast cancer risk: Findings from the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Int. J. Cancer* **111**(5): 762–771. doi:10.1002/ijc.20315.

(Liebens *et al.*, 2008)

Liebens, F., Carly, B., Pastijn, A., Fastrez, M., and Vandromme, J. 2008. Desire for a Child and Breast Cancer. *Acta Chir. Belg.* **108**(1):83–87. doi:10.1080/00015458.2008.11680181

(Lee *et al.*, 2020)

Lee H, Lee M, Seo J-H, Gong G, Lee HJ. Changes in Tumor-infiltrating Lymphocytes After Neoadjuvant Chemotherapy and Clinical Significance in Triple Negative Breast Cancer. *Anticancer Res.* 2020 Apr; **40**(4):1883–90.

(Malhotra *et al.*, 2010)

Malhotra, Gautam K., Xiangshan Zhao, Hamid Band, et Vimla Band. Histological, molecular and functional subtypes of breast cancers. *Cancer Biology & Therapy* **10**.2010; **10**(10): 955–960.

(Magnusson *et al.*, 1998)

Magnusson, C., Baron, J., Persson, I., Wolk, A., Bergström, R., Trichopoulos, D., and

Adami,H.-O. 1998. Body size in different periods of life and breast cancer risk in postmenopausalwomen.Int.J.Cancer76(1):29–34.doi:10.1002/(SICI)1097-0215(19980330)76:1<29::AID-IJC6>3.0.CO;2-#.

(Morimoto *et al.*, 2002)

Morimoto, L.M., White, E., Chen, Z., Chlebowski, R.T., Hays, J., Kuller, L., Lopez, A.M.,Manson, J., Margolis, K.L., Muti, P.C., Stefanick, M.L., and McTiernan, A. 2002.Obesity, Body Size, and Risk of Postmenopausal Breast Cancer: The Women’s HealthInitiative(United States).Cancer CausesControl13(8): 741–751.

(Mørch *et al.*, 2017)

Mørch, L.S., Skovlund, C.W., Hannaford, P.C., Iversen, L., Fielding, S., and Lidegaard, Ø.2017. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. N. Engl.J.Med. 377(23): 2228–2239. doi:10.1056/NEJMoa1700732.

(Masuda *et al.*, 2017)

Masuda N, Lee S-J, Ohtani S, Im Y-H, Lee E-S, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for BreastCancer after Preoperative Chemotherapy. N Engl J Med. 2017 01;376(22):2147–59.

(Ma *et al.*, 2010).

Ma H, Wang Y, Sullivan Halley J et al. Use four biomarkers to evaluate the risk of breast cancer subtypes in the women’s contraceptive and reproductive experiences study. Cancer Res. 2010; 70(2): 575-587.

(Mills *et al.*,2018)

Mills MN, Yang GQ, Oliver DE, Liveringhouse CL, Ahmed KA, Orman AG, et al. Histologicheterogeneity of triple negative breast cancer: A National Cancer Centre Databaseanalysis. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. juill 2018;98:48-58.

(Marchbanks*etal.*,2002)

Marchbanks, P.A., McDonald, J.A., Wilson, H.G., Folger, S.G., Mandel, M.G., Daling, J.R., Bernstein, L., Malone, K.E., Ursin, G., Strom, B.L., Norman, S.A., Wingo, P.A., Burkman, R.T., Berlin, J.A., Simon, M.S., Spirtas, R., and Weiss, L.K. 2002. Oral contraceptives and

the risk of breast cancer. N. Engl. J. Med. **346**(26): 2025–2032. doi:10.1056/NEJMoa013202.

(Netter, 2007)

Netter, F. (2007). Atlas d'anatomie humaine. 4e édition. Issy-les-Moulineaux : Masson, 548 p. ISBN 978-2-294-08042-5.

(Naïbo, 2018)

Naïbo, P. (2018). *Cancer du sein triple négatif : histoire naturelle et étude des facteurs génétiques impliqués* [Doctorat en Médecine]. Université de Marseille.

(Nkondjock et Ghadirian, 2005)

Nkondjock, A., Ghadirian, P. (2005). Facteurs de risque du cancer du sein. *Médecine Sciences*, 21 (2), 0767-0974.

(Ollivier-Bousquet et al., 2005).

Ollivier-Bousquet Met Devinoy E (2005). Liv. Prod. Sci., 98, 163-173.

(Ollivier-Bousquet et al., 2006)

Ollivier-Bousquet M (2006). Les cellules mammaires du développement normal à la transformation tumorale. *Journal de la société de Biologie*, 200(2), 179-180.

(Palazzo, 2011).

Palazzo JP. (2011). Difficult Diagnoses in Breast Pathology. *Demos Medical*. 10: 213-237.

(Parkin 2004)

Parkin, D.M. 2004. International variation. *Oncogene* 23(38):6329–6340. doi:10.1038/sj.onc.1207726.

(Pala et al., 2009)

Pala, V., Krogh, V., Berrino, F., Sieri, S., Grioni, S., Tjønneland, A., Olsen, A., Jakobsen, M.U., Overvad, K., Clavel-Chapelon, F., Boutron-Ruault, M.-C., Romieu, I., Linseisen, J., Rohrmann, S., Boeing, H., Steffen, A., Trichopoulou, A., Benetou, V., Naska, A., Vineis, P.,

Tumino, R., Panico, S., Masala, G., Agnoli, C., Engeset, D., Skeie, G., Lund, E., Ardanaz, E., Navarro, C., Sánchez, M.-J., Amiano, P., Svatetz, C.A.G., Rodriguez, L., Wirfält, E., Manjer, J., Lenner, P., Hallmans, G., Peeters, P.H.M., van Gils, C.H., Bueno-de-Mesquita, H.B., van Duijnhoven, F.J.B., Key, T.J., Spencer, E., Bingham, S., Khaw, K.-T., Ferrari, P., Byrnes, G., Rinaldi, S., Norat, T., Michaud, D.S., and Riboli, E. 2009. Meat, eggs, dairy products, and risk of breast cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Am. J. Clin. Nutr.* **90**(3): 602–612. doi:10.3945/ajcn.2008.27173.

(Persand Busunt, 1999)

Persand Busunt, S. (1999). Le cancer du sein chez la femme de 30 ans ou moins. [Thèse de Doctorat en médecine]. Université Bordeaux 2.

Passildas(2019)

Passildas. J.(2019). Les cancers du sein agressifs : conséquences de la ménopause chimio-induite chez les femmes jeunes atteintes d'un cancer du sein non métastatique et facteurs pronostiques de la rechute du cancer du sein triple négatif[Thèse de Doctorat pour l'obtention du grade de Docteur d'Université]. Ecole doctorale des sciences de la vie, santé, agronomie & environnement.

(Robert et al., 2004)

Robert, S.A., Strombom, I., Trentham-Dietz, A., Hampton, J.M., McElroy, J.A., Newcomb, P.A., and Remington, P.L. 2004. Socioeconomic risk factors for breast cancer: distinguishing individual- and community-level effects. *Epidemiol. Camb. Mass* **15**(4):442–450.

(Rosenberg et al., 2009)

Rosenberg, L., Zhang, Y., Coogan, P.F., Strom, B.L., and Palmer, J.R. 2009. A Case-Control Study of Oral Contraceptive Use and Incident Breast Cancer. *Am. J. Epidemiol.* **169**(4): 473–479. doi:10.1093/aje/kwn360.

(Recoules-Arché et Fourchette, 2012)

Recoules-Arché, A., Fourchette, V. (2012). Cancer du sein, parité et allaitement. *La Lettre du Sénologue*, **55**, 8-11.

Russo et Russo (2006).

Russo, J., Russo, IH. (2006). The role of estrogen in the initiation of breast cancer. *The Journal of steroid biochemistry and molecular*, 102, (1–5) : 89-96.

(Saunus et al., 2017)

Saunus, J. M., McCall Reed, A. E., Lim, Z. L. et Lakhani, S. R. (2017, Jan 13). Breast Cancer Brain Metastases: Clonal Evolution in Clinical Context. *Int J Mol Sci*, 18(1). doi: 10.3390/ijms180101520

Sarradin (2020)

Sarradin, V. (2020). Etude des modifications du micro-environnement immun induites par la chimiothérapie néo-adjuvante dans les cancers du sein triple négatifs «Etude MIMOSA». [Thèse de Doctorat en Médecine]. Université Toulouse 3 Paul Sabatier.

(Sylvain, 2004)

Sylvain J (2004). Thèse sur : L'antigène Sialyl-Tn dans le cancer du sein : Etude de la Oglycosylation et de son influence sur la croissance de lignées cellulaires Sialyl-Tn positives. Université de Lille 1.

(Saglier et al., 2009)

Saglier J, Beuzeboc P, Pommeyrol A et Toledano A. (2009). Cancer du sein questions et réponses au quotidien. Elsevier Masson SAS. 5-162.

(Sinna et Kreipeb, 2013).

Sinna HP, Kreipeb H. A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. *Breast Care (Basel)*. 2013 ;8 (2):149–54.

(Shinde et al.,(2010)

Shinde SS, Forman MR, Kuerer HM et al. Higher Parity and Shorter Breastfeeding Duration. Association with triple-negative phenotype of breast cancer. *Cancer* 2010;116:4933-43.

(Sarradin, 2020) :

Sarradin, V. (2020). *Etude des modifications du micro-environnement immun induites par la chimiothérapie néo-adjuvante dans les cancers du sein triple négatifs « Etude MIMOSA »* [Thèse de Doctorat en Médecine]. Université Toulouse III – Paul Sabatier.

(Schmid et al., 2018)

Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018 29;379(22):2108–21.

(Stacoffe et al., 2017)

Stacoffe M, Arbion F, Végas H, Ouldamer L, Cancel M, Vinceneux A, et al. Les cancers du sein « triple-négatifs » : une pseudo-entité en cours de démembrement. *Innov Thérapeutiques En Oncol.* 1 sept 2017;3(5):243-56.

(Tahari, 2007)

Tahari Z(2007). *Etude histopathologique et immunohistochimique des cancers mammaires :A propos de 50 cas. Mémoire en vue de l’obtention du diplôme de Magister Option : Cancer&Environnement.* Université d’Oran, 164p.

(Tavassoéli et al., 2003),

TavassoéliFA,DevileeP. *WorldHealthOrganizationClassificationofTumours.PathologyandGeneticsofTumoursoftheBreastandFemaleGenitalOrgans.IARCPress:Lyon.* 2003;4:432.

(Tehard et al., 2005)

Tehard, B., Kaaks, R., and Clavel-Chapelon, F. 2005. Body silhouette, menstrual function at adolescence and breast cancer risk in the E3N cohort study. *Br. J. Cancer* **92**(11):2042–2048. doi:10.1038/sj.bjc.6602620.

(Tardivon et al., 2009)

Tardivon A., Malhaire C. Cancer du sein (I). *Epidémiologie, facteurs derisque, imagerie,*

Encycl Med Chir (Elsevier SAS, Paris), 2009, vol. 34-8000-A-40

(Tavassoli et Devilee, 2003)

Tavassoli FA and Devilee P. (2003). Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. International Agency for Research on Cancer Press. 1: 13-110.

(Tolza, 2016) :

Tolza, C. (2016). *Fra-1 et Fra-2 dans les cancers du sein triple négatifs : mécanismes transcriptionnels et identification de cibles thérapeutiques potentielles* [Thèse de Doctorat en Biologie]. Université de Montpellier.

(Terry et al., 2002)

Terry, P., Jain, M., Miller, A.B., Howe, G.R., and Rohan, T.E. 2002. Dietary carotenoids and risk of breast cancer. *Am. J. Clin. Nutr.* 76(4):883–888. doi:10.1093/ajcn/76.4.883.

(Tan et Ellis, 2013)

Tan PH and Ellis IO. (2013). Myoepithelial and epithelial–myoepithelial, mesenchymal and fibroepithelial breast lesions: updates from the WHO Classification of Tumours of the Breast 2012. *Journal Clinical Pathologie.* 66: 465-470.

(Vandermoere F, 2005)

Vandermoere F (2005). Thèse sur : Protéomique fonctionnelle de la signalisation de la kinase AKT dans le cancer du sein. Université de Lille 1.

(Vieira et al., 2018).

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

(Vessey et Painter 2006)

Vessey, M., and Painter, R. 2006. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968-2004. *Br. J. Cancer* 95(3): 385–389. doi:10.1038/sj.bjc.6603260.

(Wiseman, 2008).

Wiseman, M. 2008. The Second World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Expert Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. *Proc. Nutr. Soc.* 67(03):253–256. doi:10.1017/S002966510800712X.

(Weymuller *et al.*, 2019)

Weymuller, V., Caille, A., Diguisto, C., Chas, M., Jourdan, M. L., Arbion, F., Body, G., Ouldamer, L. (2019). Influence des facteurs hormonaux sur le pronostic des cancers du sein triple négatifs. Version of Record: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468718919301096>

(Wolff *et al.*, 2007)

Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 118-45.

(Yong *et al.*, 1996)

Yong, L.C., Brown, C.C., Schatzkin, A., and Schairer, C. 1996. Prospective study of relative weight and risk of breast cancer: the Breast Cancer Detection Demonstration Project follow-up study, 1979 to 1987-1989. *Am. J. Epidemiol.* 143(10): 985–995.

(Ziegler *et al.*, 1993)

Ziegler, R.G., Hoover, R.N., Pike, M.C., Nomura, A.M.Y., West, D.W., H, A., Kolonel, L.N., Horn-ross, P.L., Rosenthal, J.F., and Hyer, M.B. 1993. Asian-American women.

