



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de La Recherche Scientifique
Université Larbi Ben Mhidi Oum El Bouaghi
Faculté Des Sciences Exactes et des Sciences de La Nature et de la Vie
Département des Sciences de La Nature et de la Vie



N °d'ordre.....

N ° de série.....

Mémoire

Présenté pour l'obtention du diplôme de

MASTER

Filière : Sciences biologiques

Option : Biologie et physiologie de la reproduction

Thème

L'incidence de l'Aménorrhée chimio-induite durant 2017/2020 à Constantine avec prise en charge clinique d'une patiente atteinte d'un cancer du sein non métastatique

Présenté par :

KHENNICHE MARWA

Devant le jury :

Président : Pr. OULDJAOUI ABDELLAH

Université Oum El Bouaghi

Rapporteur : Pr. MAHDI DJAHIDA

Université Oum El Bouaghi

Examineur : Dr. REDOUANE-SALAH AZZEDINE

Université Oum El Bouaghi

Année universitaire : 2022-2023

Remerciements

Tout d'abord, nous remercions ALLAH, notre créature de nos avoir donné les forces, la volonté et le courage afin d'accomplir ce travail modeste la rédaction de ce mémoire marque la fin d'une aventure à plusieurs facettes : aventure dans le monde de la recherche, aventure humaine, aventure familiale, différentes personnes nous ont accompagnées tout au long de ce parcours et nous tenons ici à remercier :

Pr. MAHDI DJAHIDA (mon encadreur) pour tout le soutien, l'aide, l'orientation, ainsi que pour ses précieux conseils lors de la réalisation de mon mémoire. Votre compétence, vos qualités scientifiques et humaines mérite toute administration.

Je remercie Pr. OULDJAOUI ABDELLEAH d'avoir accepté de présider ce jury et Dr. REDOUANE-SALAH AZZEDINE d'avoir accepté d'examiner notre mémoire.

Un grand merci à tous mes professeurs, particulièrement Dr. ALLAOUA SOFIA AMEL.

Je remercie également tous les travailleurs du service anatomie et cytologie pathologique et service oncologie médicale du Centre hospitalo-universitaire BENBADIS de Constantine.

Nos remerciements vont enfin à toute personne qui a contribué de près ou de loin à la réalisation de ce modeste mémoire.

Dédicaces

Je dédie mon mémoire de fin d'étude

A ma très chère mère BENOIMANE ZAHIA que Dieu l'accueille dans son vaste paradis. Je te rends hommage pour la maman formidable que j'ai eu et surtout pour la maman courageuse que tu as été durant toutes ces années passées, Maman chérie, tu manques à ma vie.

A mon très cher père EL-HACHEMI qui a sacrifié sa vie pour notre réussite, source d'amour, d'affections et de générosité, puisse Dieu le tout puissant, vous préserver et vous accorder une santé, longue vie et bonheur.

A mon très cher frère AHMED, que dieu te garde, je te souhaite tout le bonheur que tu mérites.

A ma très chère soeur FATIMA, tu ma toujours soutenu durant toutes mes études et même hors études, je te souhaite un avenir radieux et plein de promesses.

A mes très chères sœurs SAFA, MOUNIRA et ma petite sœur KENZA pour leur patience, soutien et leurs sentiments d'amour, je vous souhaite plein de succès, de joie et de bonheur, que Dieu vous garde et illumine vos chemins.

A tous mes amis SOUMA, HADJER pour tous les moments agréables et difficile qu'on partagées.

A tous ceux que j'aime et ceux qui m'aiment. A tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin. Je dédie ce travail avec hommage.

SOMMAIRE

Liste des figures	i
Liste des tableaux	ii
Listes des abréviations	iii
Introduction	1

PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE I : CANCER DU SEIN

1. Anatomie du sein	3
1.1. Rappels anatomique du sein	3
1.2. Anatomie du sein cliniquement	3
2. Drainage lymphatique, vascularisation et innervation du sein.....	4
3. Histologie du sein	5
4. Cancer du sein	6
4.1. Définition.....	6
4.2. Cancérogenèse	7
4.2.1. Modification tissulaires non cancéreux	7
4.3. Facteur de risque.....	8
4.4. Diagnostic du cancer du sein	9
4.4.1. Circonstances de découverte	9
4.4.2. Examen clinique, radiologique et histopathologique.....	9
4.4.2.1. Examen clinique (Physique)	9
4.4.2.2. Examen radiologique	9
4.4.2.2.1. Mammographie	9
4.4.2.2.2. Echographie	9
4.4.2.2.3. Imagerie par résonance magnétique (IRM)	10
4.4.2.3. Examen histopathologique	10
4.5. Classifications établies dans le cancer du sein	11
4.5.1. Classification TNM de l'Union internationale contre le cancer (UICC).....	11
4.5.2. Classification histopathologique	11
4.5.2.1. Carcinomes non invasifs (non infiltrants) du sein.....	11
4.5.2.1.1. Carcinome canalaire in situ (CCIS)	12
4.5.2.1.2. Carcinome lobulaire in situ (CLIS).....	12
4.5.2.2. Carcinomes invasifs (infiltrants) du sein.....	13
4.5.2.2.1. Carcinome canalaire invasif (infiltrant).....	13

4.5.2.2.2. Carcinome lobulaire invasif (infiltrant).....	14
4.5.2.3. Autres types histologiques moins courants.....	15
4.5.2.3.1. Carcinome mucineux	15
4.5.2.3.2. Tumeur phyllode.....	15
4.5.2.3.3. Carcinome tubulaire.....	15
4.5.2.3.4. Carcinome médullaire	15
4.5.2.3.5. Maladie de Paget du mamelon	15
4.5.2.3.6. Cancer du sein inflammatoire	15
4.5.3. Classification moléculaire	15
4.5.3.1. Sous-type luminal A	16
4.5.3.2. Sous-type luminal B	17
4.5.3.3. Sous-type HER-2.....	17
4.5.3.4. Sous-type de cancer du sein triple négative (CSTN).....	18
4.6. Prise en charge du cancer du sein	18
4.6.1. Chirurgie	19
4.6.2. Radiothérapie.....	19
4.6.1. Traitement systémique.....	19

CAPITRE II : CHIMIOThERAPIE

1. Historique des agents chimiothérapeutiques.....	21
2. Définition.....	22
3. Modalités d'administration de la chimiothérapie	22
3.1. Chimiothérapie néo-adjuvante.....	22
3.2. Chimiothérapie adjuvante.....	22
3.3. Modalité combinée	23
4. Principes de base de l'administration de la chimiothérapie.....	23
5. Médicaments utilisée en chimiothérapie.....	23
5.1. Médicaments les plus utilisés en pratique courante.....	23
5.1.1. Anthracyclines et mécanisme d'action	23
5.1.2. Taxanes et mécanisme d'action	24
5.1.3. Cyclophosphamide et mécanisme d'action	24
5.1.4. 5-fluorouracile et mécanisme d'action	24
5.1.5. Capecitabine et mécanisme d'action	25
5.1.6. Gemcitabine et mécanisme d'action.....	25
5.2. Médicaments les moins utilisés en pratique courante	25

6. Conséquences des traitements (des effets secondaires)	26
6.1. Conséquences des traitements (Aménorrhée et cancer du sein)	27
6.2. Effet de la chimiothérapie sur la fonction ovarienne	27

PARTIE PRATIQUE

1. Matériel et Méthodes	30
1.1. Type et lieu d'étude	30
1.1.1. Etude Statistique (Première étude)	30
1.1.2. Etude Anatomopathologique et Immunohistochimique (Deuxième étude)	30
1.2. Echantillon	30
1.2.1. Population étudiée	30
1.2.1.1. Critères d'inclusion	30
1.2.1.2. Critères d'exclusion	30
1.2.2. Prélèvements tissulaires	31
1.3. Méthode d'étude et collecte des données	31
1.3.1. Etude rétrospective transversale	31
1.3.2. Etude anatomopathologique et immunohistochimique	34
1.3.2.1. Etude anatomopathologique	34
1.3.2.1. Enregistrement de la réception de la pièce opératoire	34
1.3.2.2. Examen macroscopique	36
1.3.2.3. Circulation	38
1.3.2.3.1. Post-fixation	38
1.3.2.3.2. Déshydratation	38
1.3.2.3.3. Clarification (éclaircissement)	39
1.3.2.3.4. Imprégnation	39
1.3.2.5. Inclusion (Enrobage)	39
1.3.2.6. Microtomie	41
1.3.2.7. Étalement	43
1.3.2.8. Coloration de routine	44
1.3.2.9. Montage des lames	46
1.3.2.10. Vérification des lames	47
1.3.2.11. Lecture des lames	47
1.3.3. Etude Immunohistochimique	47
1.3.3.1. Préparation des lames	48
1.3.3.2. Démasquage et restauration antigénique	48
1.3.3.3. Blocage de l'activité enzymatique endogène	49

1.3.3.4. Application de l'anticorps	51
1.3.3.5. Mise en évidence de l'anticorps	51
1.3.3.6. Contre-coloration.....	52
1.3.3.7. Montage des lames	52
1.3.3.8. Lecture des lames	53
2. Résultats	54
2.1. Etude rétrospective	54
2.1.1. Données sur la patiente	54
2.1.1.1. Répartition des patientes selon les tranches d'âge.....	54
2.1.1.2. Répartition des patientes selon le statut matrimonial	54
2.1.1.3. Répartition des patientes selon l'âge de la ménarche	55
2.1.1.4. Répartition des patientes selon la parité.....	56
2.1.1.5. Répartition des patientes selon les voies d'accouchement	56
2.1.1.6. Répartition des patientes selon les voies d'allaitement.....	57
2.1.1.7. Répartition des patientes selon le nombre d'avortement.....	57
2.1.1.8. Répartition des patientes selon la notion de contraception orale	58
2.1.2. Données sur la tumeur	58
2.1.2.1. Répartition des patientes selon la localisation du cancer du sein.....	58
2.1.2.2. Répartition des patientes selon le type histologique du cancer du sein	59
2.1.2.3. Répartition des patientes selon le type moléculaire du cancer du sein	59
2.1.2.4. Répartition des patientes selon le grade histopronostique du cancer du sein	60
2.1.3. Données sur le traitement.....	60
2.1.3.1. Type de chimiothérapie administrée.....	60
2.1.3.2. Protocoles thérapeutiques utilisés.....	61
2.1.3.3. Nombre de cures de la chimiothérapie.....	61
2.1.3.4. Traitement adjuvant administré (Thérapie ciblée et hormonothérapie).....	62
2.1.4. Données sur la patiente après le traitement	62
2.1.4.1. Aménorrhée chimio-induite (ACI)	62
2.2. Etude anatomopathologique et immunohistochimique	67
2.2.1. Etude anatomopathologique	67
2.2.1.1. Etude macroscopique	67
2.2.1.2. Etude microscopique.....	69
2.2.3. Etude immunohistochimique	71
3. Discussion.....	74
Conclusion et perspectives	81

Références bibliographique	83
Annexes	101
Résumé en Français	104
Résumé en Anglais	105
Résumé en Arabe	106

Liste des figures

Figure n ^o	Titre de figure	Page
Partie Théorique		
1	Anatomie structurale du sein mature (Poulain, 2019).	3
2	Quadrants du sein (JoVE, 2011).	4
3	Situation anatomique des ganglions lymphatiques du sein (Jacopin, 2021).	5
4	Acinus ou alvéole mammaire (Delouis, 2017)	6
5	Différentes modifications tissulaires (Winslow and US Government, 2014).	8
6	Carcinome canalaire in situ (Winslow, 2019)	12
7	Carcinome lobulaire in situ (Winslow and US Government, 2022)	13
8	Carcinome canalaire invasif (Winslow, 2019)	13
9	Carcinome lobulaire invasif (Winslow, 2019)	14
Partie Pratique		
10a	Principales classes de données requêtées dans notre étude	32
10b	Résumé du matériels et méthodes des deux études	33
11	Enregistrement de la réception d'une mastectomie et curage ganglionnaire (Khenniche, 2023)	36
12	Etude macroscopique de la mastectomie (Khenniche, 2023)	37
13	Prélèvements dans des cassettes étiquetées (Khenniche, 2023)	37
14	Circuit technique ou circulateur (Leica) (Khenniche, 2023)	38
15	Appareil d'inclusion (Leica) (Khenniche, 2023)	39
16	Différentes étapes d'inclusion (Khenniche, 2023)	41
17	Microtome (Khenniche, 2023)	42
18	Différentes étapes de microtomie (Khenniche, 2023)	43
19	Différentes étapes de l'étalement (Khenniche, 2023)	44
20	Différentes étapes de coloration HE (hématoxyline et éosine) (Khenniche, 2023).	45
21	Montage et étiquetage des lames (Khenniche, 2023)	46
22	Préparation des lames sélanisées (Khenniche, 2023)	48
23	Préparation de la solution de démasquage (Khenniche, 2023)	50
24	Démasquage et restauration antigénique (Khenniche, 2023)	50
25	Préparation de la solution TBS (Tris Buffer Salin) (Khenniche, 2023)	50
26	Blocage de l'activité enzymatique endogène (Khenniche, 2023)	50
27	Anticorps primaires utilisés (Her2, Ki67, RO, RP) DAKO (Khenniche, 2023)	51
28	Application d'anticorps secondaire HRP (Horse Radish Peroxydase) (Khenniche, 2023)	51
29	Préparation du DAB (3,3'-Daiminobenzidine) (Khenniche, 2023)	52
30	Mise en évidence de l'anticorps (Khenniche, 2023)	52
31	Montage des lames sélanisées (Khenniche, 2023)	53
32	Répartition de la population étudiée (femmes atteintes) selon les tranches d'âge	54

Liste des figures

33	Répartition de la population étudiée selon le statut matrimonial	55
34	Répartition de la population étudiée selon l'âge de la ménarche	55
35	Répartition de la population étudiée selon la parité	56
36	Répartition de la population étudiée selon les voies d'accouchement	56
37	Répartition de la population étudiée selon les voies d'allaitement	57
38	Répartition de la population étudiée selon le nombre d'avortement	57
39	Répartition de la population étudiée selon la notion de contraception orale	58
40	Répartition de la population étudiée selon la localisation du cancer du sein	58
41	Répartition de la population étudiée selon le type histologique du cancer du sein	59
42	Répartition de la population étudiée selon le type moléculaire du cancer du sein	59
43	Répartition de la population étudiée selon le grade histopronostique du cancer du sein selon SBR	60
44	Répartition des patientes selon de Type de la chimiothérapie	60
45	Répartition des patientes selon la survenue d'une aménorrhée chimio-induite selon la tranche d'âge	63
46	Répartition des patientes selon l'installation d'une aménorrhée chimio-induite	63
47	Photographie d'un ganglion lymphatique	67
48	Pièce d'une mastectomie gauche (face antérieur)	68
49	Pièce d'une mastectomie gauche (face postérieure)	68
50	Carcinome lobulaire infiltrant (HE) (hématoxyline/éosine; X4).	69
51	Carcinome lobulaire infiltrant (H et E; A: X10; B: X40).	70
52	Carcinome lobulaire infiltrant (A et B : X10) avec récepteurs aux œstrogènes positifs	71
53	Carcinome lobulaire infiltrant (X10) avec récepteurs de la progestérone positifs	72
54	Expression nucléaire (X40) faible à intense de 15 % des cellules carcinomateuses de l'indice prolifératif Ki67.	73
55	Expression membranaire (X40) faible incomplète moins de 15 % des cellules tumorales infiltrantes à l'anticorps HER2.	73

Liste des tableaux

Tableau n ^o	Titre de tableau	Page
Partie Théorique		
1	Caractéristiques des sous-types de cancer du sein (Orrantia-Borunda et al., 2022).	17
2	Antinéoplasiques les moins utilisés (Geubel and Rahier, 2006; Tiotiu et al., 2015).	25
3	Toxicité ovarienne des agents chimiothérapeutiques (Donnez et al., 2006).	28
4	Récapitulatif de résultats de nombreuses études sur l'action de la chimiothérapie sur la fonction ovarienne (Dohou, 2017).	29
Partie Pratique		
5	Appareils et les produits utilisés en étude anatomopathologique	34
6	Appareils et les produits utilisés en étude immunohistochimique	47
7	Répartition des patientes selon les protocoles utilisés	61
8	Répartition des patientes selon le nombre de cures de la chimiothérapie	62
9	Répartition des patientes selon le traitement adjuvant administré	62
10	Régularité de cycle menstruel selon la tranche d'âge	64
11	Reprise des menstruations selon la tranche d'âge	64
12	Timing de l'aménorrhée dans notre étude	64
13	Survenue d'une aménorrhée chimio-induite selon de la tranche d'âge	65
14	Nombre des cures reçus selon la survenue d'aménorrhée chimio-induite	65
15	Survenue d'ACI selon le protocole de chimiothérapie	66
16	Grossesse après la fin de la chimiothérapie	66
17	Présence d'un kyste ovarien après la chimiothérapie	66

Listes des abréviations

ACI : Aménorrhée chimio-induite

ACI : Aménorrhée chimio-induite

AMH : Anti mulerian hormone

BDR : Base de résection

BIRADS : Breast Imaging Report And Data System

BRCA : BReast Cancer gene

CC in situ : Carcinome canalaire in situ

CCI : Carcinome canalaire invasif (Infiltrant)

CL in situ : Carcinome lobulaire in situ

CLI : Carcinome lobulaire invasif (Infiltrant)

CSTN : Cancer du sein triple négative

EGFR : Epithelial Growth Factor Receptor

ESMO : European Society for Medical Oncology

HE : hématoxyline et l'éosine

Her2 : Human epidermal growth factor receptor 2

IHC : Immunohistochimie

INC (USA) : l'Institut National du Cancer américain

NCCN : National Comprehensive Cancer Network

SBR : Scarf, Bloom et Richardson

SERM : selective estrogen receptor modulator

UICC : Union internationale contre le cancer

VEGF : Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

Introduction

Introduction

La reproduction humaine est un ensemble des processus complexes assurée et entretenue par la fertilité de l'homme et de la femme, toute un déséquilibre de l'un de ces processus peut conduire à une baisse de fertilité, Cette dernière désigne la capacité de concevoir un enfant naturellement. Certains cancers et ses traitements peuvent avoir une incidence sur la fertilité, tant chez l'homme que chez la femme.

Le cancer du sein, c'est l'un des cancers le plus fréquemment diagnostiqué au monde et le premier en cause de mortalité par cancer chez la femme (Globocan, 2020), son incidence chez les jeunes femmes ainsi que les taux de survie ne cesse à augmenter. Pour ces jeunes femmes, le pronostic reste plus sombre, avec un risque plus élevé de cancer non-hormonodépendant, d'atteinte ganglionnaire, ou de tumeur de haut grade, ce qui est nécessite un dépistage systématique, en utilisant des moyens du diagnostic qui consistent à déterminer les altérations en se basant sur une étude anatomopathologique qui correspond à l'examen macroscopique et microscopique des différents prélèvements (biopsie, mastectomie, tumorectomie), et une étude immunohistochimique qui occupe une importance primordiale en sénologie, leurs paramètres permettent de fournir un statut de marqueurs prédictifs de la réponse de thérapie en cible et évaluer leurs pronostique de survie (Yeh et al., 2008; Elston et al., 1991).

En immunohistochimie, les récepteurs hormonaux (Récepteurs aux œstrogènes; Récepteurs de la progestérone) sont considérés comme des biomarqueurs de diagnostic et pronostic du cancer du sein (Nicolini et al., 2018), l'importance d'une classification moléculaire est de bénéficier les patientes une thérapie en cible, telle que l'hormonothérapie et la thérapie ciblé anti- human epidermal growth factor recptor 2 (Sharma et al., 2021). Ces patientes sont plus à même de recevoir une chimiothérapie, cette dernière peut engendrer des dommages ovariens importants alors même qu'elles sont encore en âge de procréer.

Les conséquences des traitements chimiothérapeutiques sur la fonction ovarienne peuvent aller d'un simple trouble de la maturation folliculaire à une destruction folliculaire complète avec stérilité (Rosenberg et al., 2015). L'un des plus fréquents effets secondaires du traitement antinéoplasiques est **l'insuffisance ovarienne chimio-induite chez les femmes en âge de procréer** qui se traduit cliniquement par la survenue d'aménorrhée (This, 2008). **L'aménorrhée** et la reprise des cycles sont le plus fréquemment étudiées mais il est important de mentionner qu'un cycle menstruel régulier n'est pas synonyme de fertilité tout comme des cycles irréguliers ou une aménorrhée n'impliquent pas toujours une infertilité (Lutchman Singh et al., 2005).

Selon les recommandations de société américaine d'oncologie clinique, tout patient sur le point de recevoir une **chimiothérapie** doit être informé des risques d'infertilité liés à son protocole ainsi que des techniques de préservation probable dans son cas (Lee et al., 2006). La toxicité gonadique est une conséquence relativement fréquente des traitements utilisés (Sadri-Ardekani et al., 2014). De plus, le cancer lui-même peut altérer la gamétogenèse indépendamment du traitement anticancéreux potentiellement stérilisant (Bujan et al., 2014). Il est donc difficile de prédire avec certitude le risque d'infertilité individuel. En effet, le niveau de toxicité d'un traitement reste difficile à évaluer précisément car il dépend du type de molécules utilisées, de leurs doses et de la fonction ovarienne au moment de la mise en œuvre du traitement (Roness et al., 2014).

L'objectif de ce mémoire est axé sur l'incidence de l'Aménorrhée chimio-induite durant 2017/2020 et la prise en charge clinique d'une patiente atteinte d'un cancer du sein non métastatique au centre anticancéreux de Constantine.

Le mémoire est structuré en deux parties :

La première partie, c'est la partie théorique qui est divisée en deux chapitres :

- Le premier chapitre de ce manuscrit fait état de la bibliographie sur le cancer du sein et ses différents types moléculaires et histopathologiques.
- Le deuxième chapitre de ce manuscrit a montré les conséquences des chimiothérapies sur la fonction ovarienne, et définir la notion d'aménorrhée chimio-induite.

La deuxième partie, c'est la partie pratique qui est elle-même divisée en deux études :

- Première étude rétrospective transversale de l'incidence de l'aménorrhée chimio-induite chez les femmes atteintes d'un cancer du sein non métastatique entre janvier 2017 et décembre 2020, au centre anticancéreux BEN ZERDJEB, service d'oncologie médicale du Centre Hospitalo-universitaire BENBADIS de Constantine.
- Deuxième étude anatomopathologique et immunohistochimique d'un cas clinique d'un cancer du sein non métastatique au niveau de service anatomie et cytologie pathologique du Centre Hospitalo-universitaire BENBADIS de Constantine.
- A la fin du manuscrit, une conclusion, des recommandations et des perspectives achèvent ce modeste travail.

PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE I : CANCER DU SEIN

1. Anatomie du sein

1.1. Rappels anatomique du sein

Le sein est une glande exocrine hormono-dépendante, centré par un mamelon, lui-même, entouré d'une zone pigmentée, l'aréole (Figure 1). Il est recouvert de graisse sous-cutanée et de peau (Rehnke et al., 2018), le sein est composé d'une glande mammaire qui est divisée en plusieurs sections appelées des lobes glandulaires (15 à 20 lobes) formés de tissu conjonctif et séparés par un tissu adipeux (Marie, 2013). Chaque lobe de la glande mammaire se divise en lobules pour former les alvéoles sécrétoires ou acini qui sont responsable de la production du lait en réponse à une stimulation hormonale (Mahvi et al., 2018; Narod, 2018; Cain et al., 2019). Il débouche au niveau du mamelon par l'intermédiaire d'un canal galactophore.

Les seins reposent sur un large muscle du thorax appelé muscle grand pectoral et les ligaments qui les soutiennent et les fixent à la paroi thoracique, le sein couvre une région assez grande: en hauteur jusqu'à la clavicule (la deuxième côte en haut et la sixième côte en bas) et en largeur, de l'aisselle (creux axillaire) jusqu'au milieu du sternum environ (Allyson et al., 2022; Cain et al., 2019; Mahvi et al., 2018; Narod, 2018).

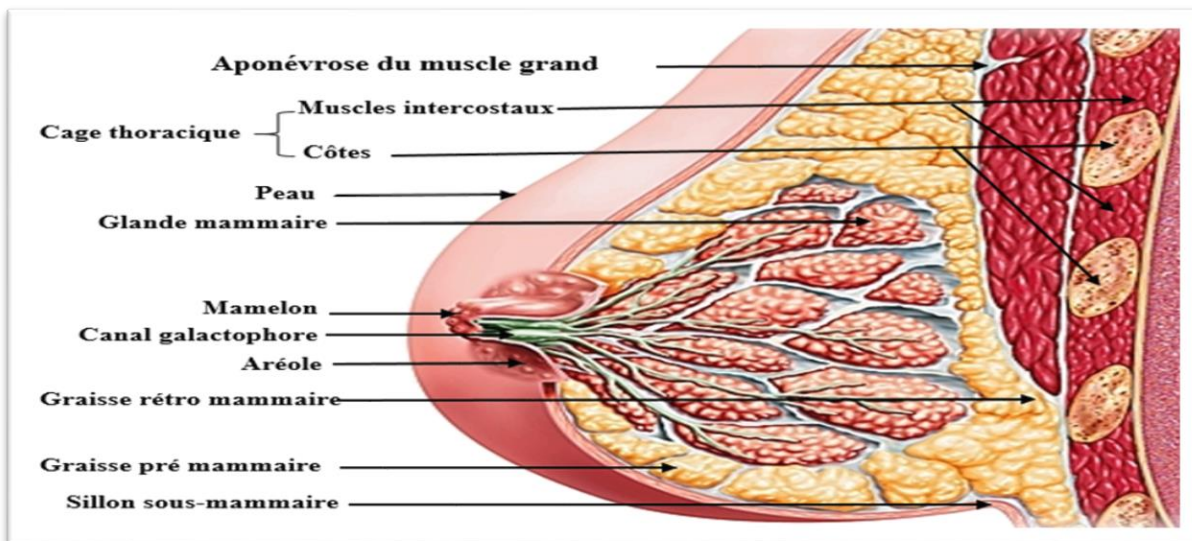


Figure 1 : Anatomie structurale du sein mature (Poulain, 2019).

1.2. Anatomie du sein cliniquement

Dans le domaine clinique, le sein est divisé en quatre quadrants (figure 2), Pour faciliter la localisation anatomique et la description des tumeurs dans les résultats de l'examen clinique ou de l'imagerie mammaire, ces quadrants sont le supéro-externe (QSE), le supéro-interne (QSI), l'inféro-externe (QIE) et l'inféro-interne (QII) (Siotos et al., 2018), selon deux axes, vertical et

horizontal, passant par le mamelon. Le quadrant supéro-externe est le site le plus courant pour le développement du carcinome du sein, de près de 60 % des cas (Dhadlie et al., 2018).

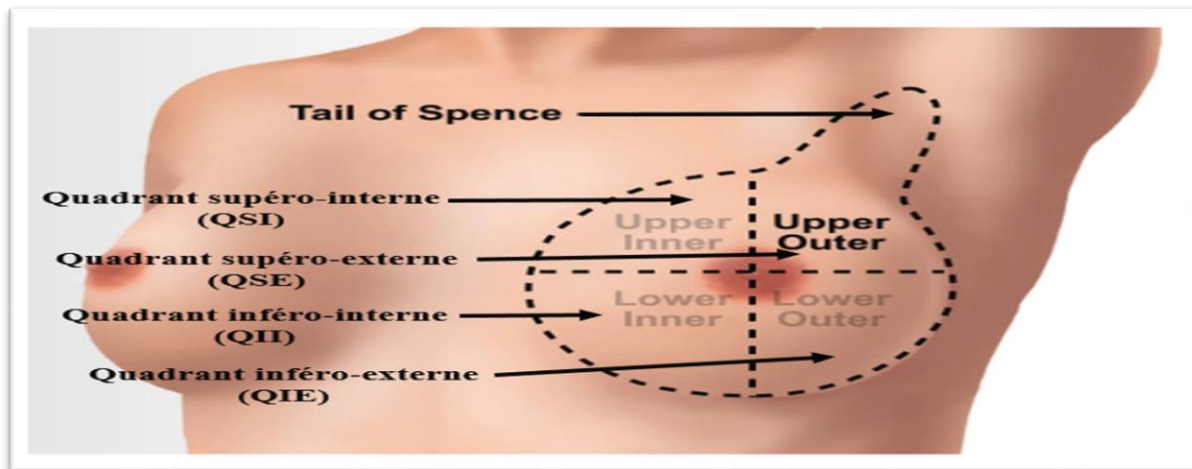


Figure 2 : Quadrants du sein (JoVE, 2011).

2. Drainage lymphatique, vascularisation et innervation du sein

Le sein est vascularisé grâce à deux réseaux, un réseau de **vascularisation artérielle** et un réseau de vascularisation veineuse. Les principales artères qui irriguent le sein sont les artères axillaire, thoracique et intercostale (Prunier, 2015). La première voie artérielle provient des artères intercostales perforantes antérieures, eux-mêmes proviennent de l'artère thoracique interne ou de l'artère mammaire interne. Ces vaisseaux sont responsables de l'irrigation des parties médiale et centrale du sein (Meghan et al., 2023). La deuxième voie provient des branches de l'artère thoracique latérale, qui est une extension de l'artère axillaire, ainsi que des branches pectorales de l'artère thoracoacromiale, qui irrigue le quadrant supéro-externe. La dernière voie provient des branches des artères intercostales postérieures. (Meghan et al., 2023).

Le drainage veineux du sein suit la vascularisation artérielle. Le drainage se fait vers l'aisselle et se compose de trois veines principales. Ceux-ci comprennent les branches perforantes de la veine thoracique interne, les branches perforantes des veines intercostales postérieures, ainsi que les affluents de la veine axillaire (Meghan et al., 2023).

Le sein est parcouru également par **un réseau lymphatique** constitué de canaux lymphatiques, de nombreux ganglions (figure 3). Ce réseau lymphatique permet de protéger le corps et à combattre les infections. La majorité du drainage lymphatique se fait par l'aisselle, le reste se draine via des lymphatique voyageant le long des branches perforantes de l'artère mammaire interne. En chirurgie mammaire trois niveaux de ganglions lymphatiques sont reconnus, les ganglions lymphatiques niveau I, sont situés latéralement au petit pectoral ; les ganglions lymphatiques niveau II, sont superficiels et profonds par rapport au petit pectoral

intercostal, ou ganglion de Rotter; les ganglions lymphatiques niveau III, sont présents en dedans du petit pectoral (Meghan et al., 2023).

L'innervation majeure du sein provient des branches cutanées latérales et antérieures des deuxième à sixième nerfs intercostaux (Meghan et al., 2023).

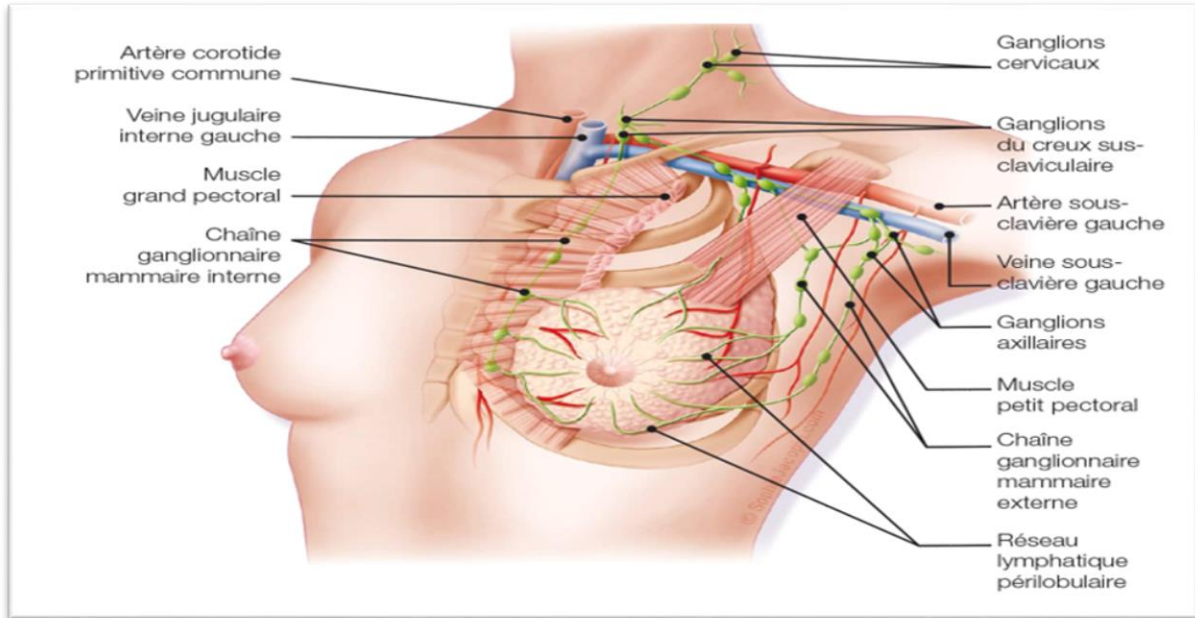


Figure 3 : Situation anatomique des ganglions lymphatiques du sein (Jacopin, 2021).

3. Histologie du sein

Les glandes mammaires correspondent aux glandes sudoripares tubulo-alvéolaires complexe, situées sur la paroi thoracique antérieure, consistent en bicouche épithéliale contenue dans le tissu adipeux, ces cellules ont considéré comme un support de tissu conjonctif fibreux dense, c'est le ligament de Cooper (Macias and Hinck, 2012; Musumeci et al., 2015; Hassiotou and Geddes, 2013). La bicouche épithéliale est composée en deux types de cellules;

- **Les cellules luminales** constituent une couche interne, tapissent des conduits lactifères, ces conduits se dilatent dans les sinus lactifères et subdivise en lobes et lobules, eux-mêmes se terminent par petits glandes en forme de bulbe connues unités terminales Ducto-lobulaires (figure 4), qui se terminent par les acini, qui sont fonctionnels surtout pendant la grossesse et la lactation, Cette unité, représente le lieu de développement de la plupart des proliférations épithéliales bénignes et malignes;
- **Les cellules basales (ou myoépithéliales)** constituent une couche externe entourent les cellules luminales, en contact avec la membrane basale, ces cellules en forme de fuseau, elles ont des propriétés de cellules musculaires lisses, et participent au processus d'éjection du lait durant la lactation (Pandya and Moore, 2011; Inman et al., 2015; Macias and Hinck, 2012; Hassiotou and Geddes, 2013; Duivenvoorden et al., 2017).

- **La membrane basale** est une structure membranaire, c'est le soutien de l'épithélium, elle représente une zone de contact et d'échange entre le tissu conjonctif et les structures épithéliales. En cancérologie, la membrane basale s'oppose au passage des cellules cancéreuses, l'invasion de cette membrane définit aussi le carcinome infiltrant.

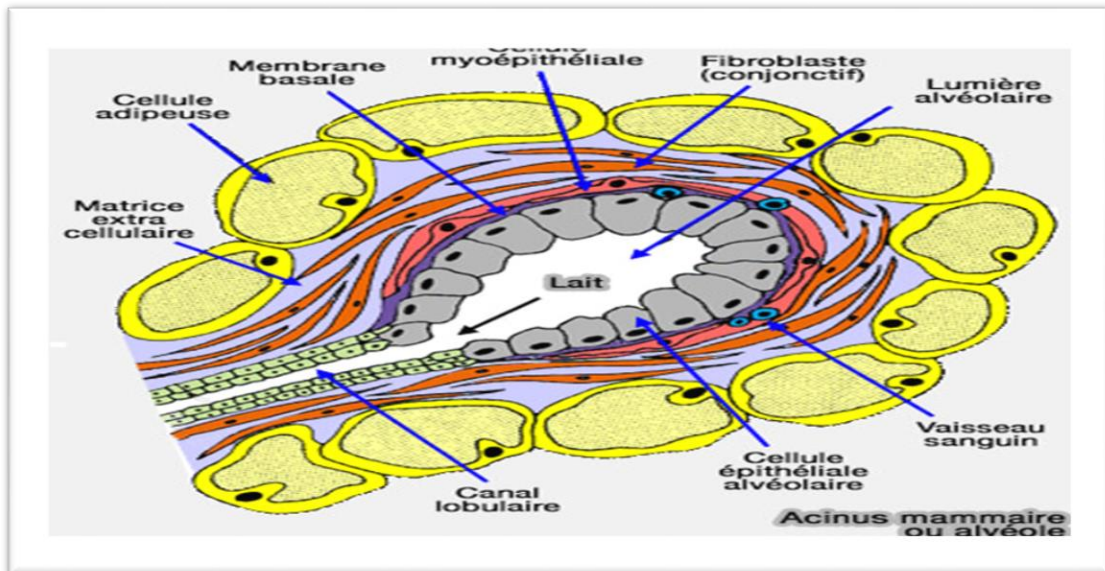


Figure 4 : Acinus ou alvéole mammaire (Delouis, 2017)

Les réseaux vasculaire et lymphatique se développent en association étroite avec l'arbre épithélial mammaire. Le VEGF-C et le VEGF-D ont été synthétisés par les cellules myoépithéliales, qui gèrent probablement la lymphangiogenèse. Les adipocytes peuvent également réguler l'angiogenèse, car sécrètent aussi le VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) (Inman et al., 2015).

4. Cancer du sein

4.1. Définition

Le cancer, appelé également néoplasme ou tumeur maligne est défini par l'Institut National du Cancer (INC)(USA) comme: « *une maladie dans laquelle certaines cellules du corps se multiplient de manière incontrôlable et se propagent à d'autres parties du corps* » (INC, 2021), peut se développer, soit à partir de dommages à l'ADN, d'une mutation dans l'ADN, soit par une perte de fonction des systèmes régulateur et répresseur dans le cycle (Calcaterra et al., 2020). Il existe plusieurs types de cancer, le plus courant c'est le carcinome, qui prend naissance dans la peau ou dans les tissus qui tapissent ou recouvrent les organes internes.

Le cancer du sein est une pathologie complexe et très hétérogène (Tan and Le, 2021; Prat and Perou, 2011), prend naissance dans les cellules de la glande mammaire, enracinée dans une base génétique, influencée par des stimuli extrinsèques et reflétée dans un comportement clinique

(Tan and Le, 2021), la plupart des cancers du sein sont des adénocarcinomes. Parfois certaines cellules endommagées se forment et se multiplient, peuvent former d'une masse appelée 'Tumeur', cette dernière, soit cancéreuse (maligne); soit non cancéreuse (bénigne) (INC, 2021).

4.2. Cancérogenèse

Cancérogenèse est une ensemble de phénomène transformant une cellule normale en cellule cancéreuse. La phase d'initiation, La phase de promotion et La phase de progression.

- **Les gènes impliqués dans la cancérogenèse :** Les Oncogènes, ce sont des formes altérées des proto-oncogènes tels que (HER2) et Les gènes suppresseurs de tumeurs (ou anti-oncogènes), ce sont des inhibiteurs de la croissance cellulaire tels que BRCA1 et BRCA2.
- **Les récepteurs impliqués dans la cancérogenèse :** Les récepteurs hormonaux (RH), La progesterone pour le récepteur RP et l'œstrogène pour le récepteur ER, et Le récepteur HER2.

4.2.1. Modification tissulaires non cancéreux

Il est important de dire que pas toute modification cellulaires (figure 5) sont forcément cancéreux, mais sans traitement, certaines modifications peuvent devenir cancéreux, tels que:

- **Hyperplasie :** Multiplication cellulaire plus rapide que la normale et accumulation des cellules supplémentaires. L'organisation cellulaire semblent toujours normales sous un microscope.
- **Dysplasie** c'est une malformation plus avancée que la première, également il y'a une accumulation de cellules supplémentaires, mais les cellules semblent anormales, une mal organisation cellulaire. Plus susceptibles de se transformer en cancer.
- **Carcinome in situ** C'est une lésion encore plus avancée (appelé parfois cancer de stade 0), pas un cancer car il y'a pas, d'invasion dans les tissus avoisinants, mais parce que certains carcinomes in situ peuvent devenir cancéreux, ils sont généralement traités.

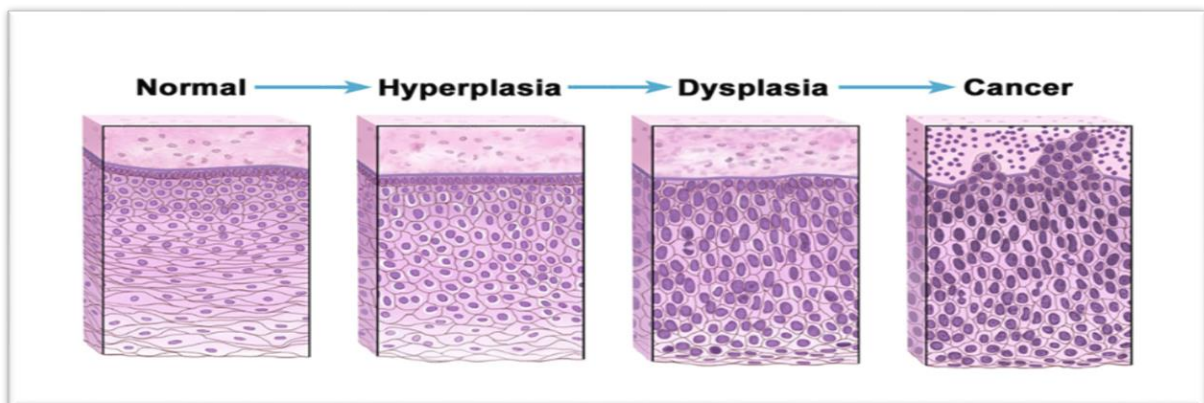


Figure 5 : Différentes modifications tissulaires (Winslow and US Government, 2014).

4.3. Facteur de risque

L'identification des facteurs liés à l'incidence élevée de développement du cancer du sein est nécessaire dans le dépistage de la santé des femmes (Doren et al., 2018), tels que :

- **Âge** : L'incidence augmente avec l'âge de la population féminine (Fadi et al., 2022).
- **Sexe** : La majorité des cancers du sein surviennent chez les femmes (Fadi et al., 2022).
- **Antécédents personnels de cancer du sein** : des antécédents de cancer dans un sein augmentent la probabilité d'un deuxième cancer primitif dans le sein controlatéral.
- **Facteurs de risque histologiques** : Les anomalies histologiques diagnostiquées par biopsie mammaire considèrent une catégorie importante de facteurs de risque du cancer du sein. Ces anomalies comprennent le carcinome lobulaire in situ (LCIS) et les changements prolifératifs avec atypie (Fadi et al., 2022).
- **Les antécédents familiaux de cancer du sein et les facteurs de risque génétiques** : les patientes atteintes d'un cancer du sein ont un risque 2 à 3 fois plus élevé de développer la pathologie. 5 % à 10 % de tous les cas de cancer du sein sont dus à des facteurs génétiques, mais ils peuvent représenter 25 % des cas chez les femmes de moins de 30 ans. Les deux gènes BRCA1 et BRCA2 sont plus importants responsables de la prédisposition accrue au cancer du sein (Fadi et al., 2022).
- **Facteurs de risque reproductifs** : les étapes de la reproduction peuvent augmenter l'exposition aux œstrogènes pour la femme, par conséquent augmente le risque de cancer du sein, Ceux-ci incluent le début de la ménarche avant l'âge de 12 ans, le premier accouchement vivant après l'âge de 30 ans, la nulliparité et la ménopause tardive (Fadi et al., 2022; Akram et al., 2017).
- **Utilisation d'hormones exogènes** : des œstrogènes et de la progestérone thérapeutiques sont pris pour diverses affections, les plus courants étant la contraception chez les femmes préménopausées et l'hormonothérapie substitutive chez les femmes ménopausées (Fadi et al., 2022; Akram et al., 2017), pour les hommes, doivent être interrogés sur les traitements hormonaux antérieurs du cancer de la prostate, l'utilisation de finastéride ou de testostérone, les épisodes d'orchite/épididymite ou le syndrome de Klinefelter précédemment diagnostiqué (Yalaza et al., 2016).
- **Consommation excessive d'alcool et l'obésité**, augmentent les œstrogènes endogènes (Travis et al., 2003).

4.4. Diagnostic du cancer du sein

4.4.1. Circonstances de découverte

La découverte du nodule, ou une modification du sein, Les patientes qui n'effectuent pas régulièrement l'auto-examen des seins peuvent prendre plus de temps pour remarquer une masse mammaire.

4.4.2. Examen clinique, radiologique et histopathologique

4.4.2.1. Examen clinique (Physique)

L'examen clinique c'est la première étape de toute exploration de la glande mammaire. Les seins et les aisselles doivent être examinés attentivement, ainsi que d'autres systèmes du corps, prend en considération les antécédents. Les résultats obtenus sont décisifs pour le diagnostic et surtout la prise en charge adaptée au maladie. L'association entre les trois examens (physique, radiologique et histopathologique) peut atteindre une sensibilité et une spécificité accrue (Karim et al., 2020; Provencher et al., 2016). L'inspection visuelle doit être prudente pour chaque sein et chaque aisselle à la recherche de toute modification morphologique (Hendersen et al., 2023). La palpation des quatre quadrants, suivie de l'aréole puis de la queue axillaire, surtout au niveau du pli infra mammaire et le creux axillaire, toute une masse palpable doit être décrite, sans oublier la région supraclaviculaire, au cours de l'examen de l'aisselle, le poids du bras du patient doit être pris pour détendre les muscles pectoraux (Sultania et al., 2017).

4.4.2.2. Examen radiologique

Les outils radiologiques les plus courants sont la mammographie, l'échographie et l'IRM.

4.4.2.2.1. Mammographie

La mammographie est la technique d'imagerie la plus sensible pour la détection des lésions mammaires non palpables, et le choix fréquemment orienter pour les femmes de plus de 35 ans qui présentent une nouvelle masse mammaire. Ce processus consiste à obtenir une imagerie radiographique dans un plan oblique crâniocaudale et médiolatéral pour assurer une bonne visualisation de la glande mammaire. Généralement, La mammographie a une spécificité plus élevée et une sensibilité plus faible par rapport à l'échographie (Tan et al., 2014).

4.4.2.2.2. Echographie

L'échographie est l'imagerie la plus efficace pour détecter les petites tumeurs et la plus préférable que la mammographie chez les femmes plus jeunes, Si la femme est enceinte, allaite ou à moins de 30 ans, l'échographie est le premier choix. La densité du tissu mammaire rend la détection des microcalcifications plus difficile (Tan et al., 2014).

4.4.2.2.3. Imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM est l'imagerie la plus efficace dans l'évaluation d'une nouvelle masse mammaire. Ce n'est pas un examen de routine, puisqu'elle est plus onéreuse avec un temps d'attente plus long, mais avoir une sensibilité et une spécificité très élevée pour la détection des masses mammaires. C'est la technique préférée pour les patientes subissant une chirurgie d'augmentation mammaire, car les implants mammaires peuvent déformer le parenchyme sous-jacent lors de la mammographie ou de l'échographie, pour les patientes à haut risque, l'IRM devient une approche fortement conseillée, tels que ceux présentant des mutations BRCA sous-jacentes connues (Wong et al., 2016).

Les rapports d'imagerie sont normalisés à l'aide d'un outil appelé BIRADS : Breast Imaging Reporting and Data System (cinquième édition). Cette norme permet de décrire l'imagerie mammaire selon la densité du tissu mammaire, la présence et localisation d'une ou plusieurs masses, la calcifications, l'asymétrie (Magny et al., 2022). Les patientes sont classées en catégories 0 à 6, en fonction de la probabilité de malignité dans l'imagerie.

- BIRADS 0 : étude insuffisante ou incomplète.
- BIRADS 1 : étude normale.
- BIRADS 2 : caractéristiques bénignes.
- BIRADS 3 : probablement bénigne (risque de malignité de < 2 %).
- BIRADS 4 : caractéristiques suspectes (divisées en catégories 4a, 4b et 4c selon la probabilité de malignité).
- BIRADS 5 : probablement malin (> 95 % de risque de malignité).
- BIRADS 6 : malin (malin avéré sur biopsie tissulaire).

4.4.2.3. Examen histopathologique

C'est le troisième examen pour permettre un diagnostic pathologique, cette évaluation se fait soit par la cytologie, soit par biopsie (Karim et al., 2020).

Les tests sanguins de base sont généralement recommandés chez un patient susceptible de subir une intervention chirurgicale, le profil osseux et les tests de la fonction hépatique en cas de suspicion de métastases hépatiques. Les marqueurs tumoraux tels que Ca27.29 et Ca15-3 peuvent être utilisés pour le pronostic et la surveillance de la récurrence. La médecine nucléaire et la scintigraphie isotopique osseuse peuvent aider à évaluer la maladie métastatique. La cartographie du génome peut être une option, si un patient est soupçonné de porter le gène BRCA1 ou BRCA2 (Akram et al., 2017). L'évaluation des marqueurs prédictifs peut fournir certains protocoles thérapeutiques en cible (le récepteur des œstrogènes (ER) et HER2).

4.5. Classifications établies dans le cancer du sein

Le schéma thérapeutique adaptée à chaque patiente est basé sur les caractéristiques des tumeurs mammaires (Konan, 2016), Les classifications les plus établies dans le cancer du sein, comprenant le système de stadification TNM (Tumor -Node -Metastasis), les types histologiques et les sous-types moléculaires du cancer du sein.

4.5.1. Classification TNM de l'Union internationale contre le cancer (UICC)

La classification TNM est un système de classification des tumeurs cancéreuses, généralement solides de l'Union internationale contre le cancer (UICC), peut aider à la stadification du cancer, elle est basée sur l'évaluation de la tumeur, des ganglions lymphatiques régionaux et des métastases à distance (Ryan et al., 2023) (voir l'annexe 1).

La classification du cancer est une description de l'aspect microscopique des cellules et des tissus de la tumeur. Les tumeurs de bas grade, les cellules et des structures tissulaires apparemment normale « bien différenciées ». Les tumeurs de haut grade ont plus de cellules d'apparence anormale, leur tissu est structuré anormalement. Ils sont plus agressifs avec un pronostic sombre « peu différenciés », alors que les tumeurs de plus haut grade, dites « indifférenciées ». La stadification du cancer est une description de l'apparence brute de la tumeur, selon la taille de la tumeur; l'invasion; la propagation aux ganglions lymphatiques locaux ou de métastases à distance (Ryan et al., 2023). La 8ème édition du système de stadification du cancer de l'UICC a pris les premières mesures pour reconnaître l'importance de l'oncologie moléculaire (Amin et al., 2017), ce système incluant les tests de biomarqueurs dans la classification, il aide à définir le stade global de la tumeur (Leslie et al., 2023). Il y a également d'autre classification très utilisée, la classification de Scarff Bloom et Richardson (SBR) (voir Annexe 2), et la classification de (Americain Joint Committee on Cancer) (Voir l'annexe 3).

4.5.2. Classification histopathologique

Le cancer du sein peut être invasif ou non invasif selon l'envahissement ou non de la membrane basale (Fadi et al., 2022).

4.5.2.1. Carcinomes non invasifs (non infiltrants) du sein

Les néoplasmes non invasifs du sein sont le plus souvent divisés en deux types capitaux, le carcinome lobulaire in situ (CCIS) et le carcinome canalaire in situ (CCIS).

4.5.2.1.1. Carcinome canalaire in situ (CCIS)

Le carcinome canalaire in situ (CCIS), aussi appelé carcinome intracanaire, il est caractérisé par une prolifération anormale de cellules épithéliales au niveau de la membrane basale à l'intérieur d'un canal galactophore (Figure 6). La perturbation de la couche de la membrane basale changerait le diagnostic de CCIS en cancer du sein invasif. Ce carcinome est considéré comme un précurseur du cancer du sein invasif (van Seijen et al., 2019). L'Organisation mondiale de la santé définit le terme CCIS comme "une prolifération néoplasique de cellules épithéliales confinée au système canalaire-lobulaire mammaire et caractérisée par une atypie cytologique subtile à marquer et une tendance inhérente mais pas nécessairement obligatoire à la progression vers un cancer du sein invasif" (Tan et al., 2020). Les cinq principaux modèles architecturaux sont : le comédon, le cribriforme, le micropapillaire, le papillaire et le solide (Stanciu-Pop et al., 2021).

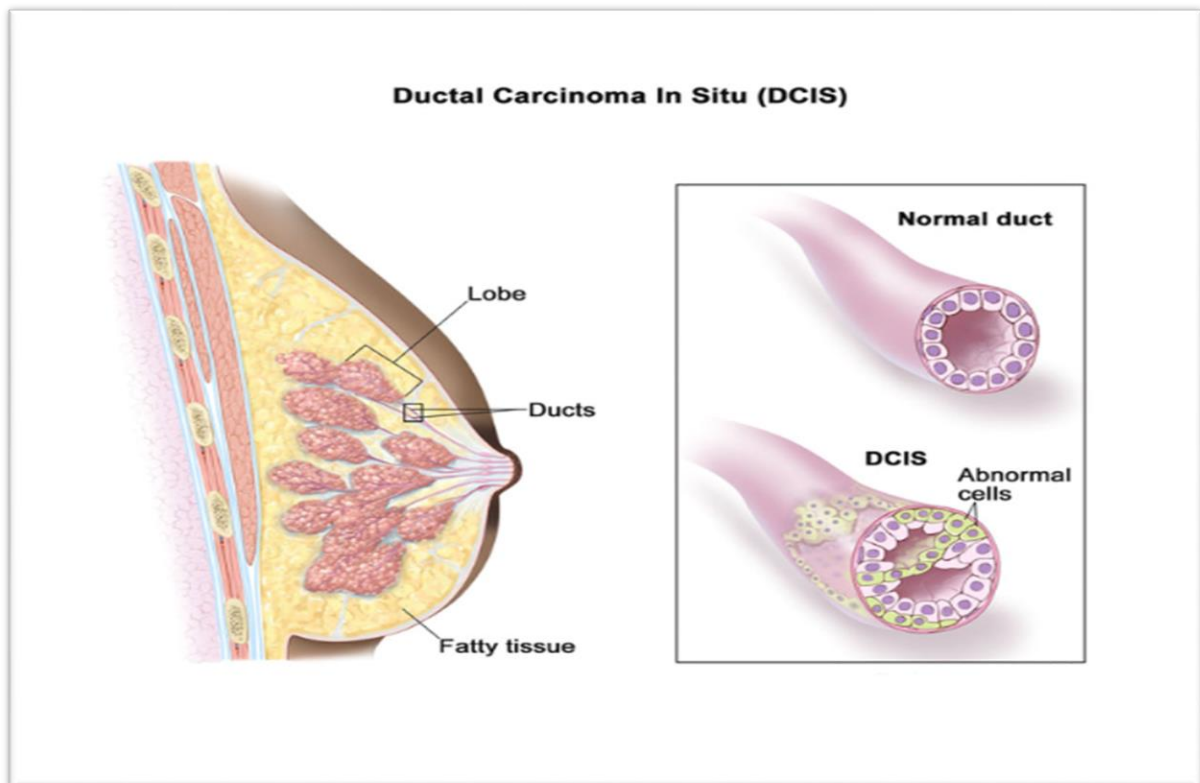


Figure 6 : Carcinome canalaire in situ (Winslow, 2019)

4.5.2.1.2. Carcinome lobulaire in situ (CLIS)

Le CLIS est reconnu par sa conformité au contour du lobule normal, avec des acini élargis et remplis (figure 7). Le CCIS est plus hétérogène sur le plan morphologique que le CLIS (Fadi et al., 2022). Le carcinome lobulaire in situ et l'hyperplasie lobulaire atypique ont été considérés comme des indicateurs de risque de maladie invasive (Schipper et al., 2019).

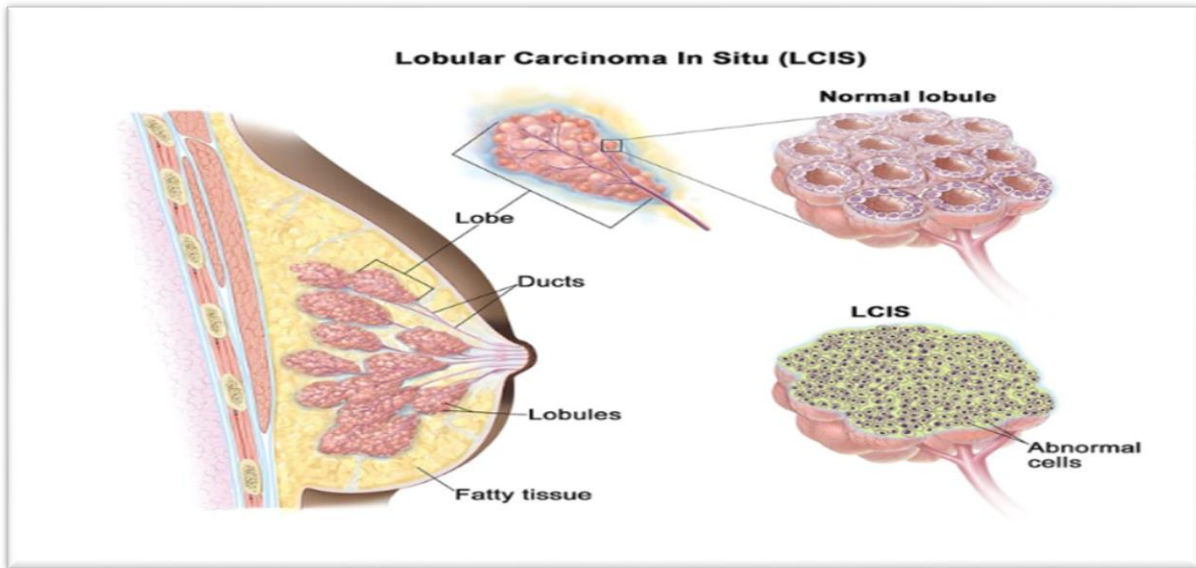


Figure 7 : Carcinome lobulaire in situ (Winslow and US Government, 2022)

4.5.2.2. Carcinomes invasifs (infiltrants) du sein

Les cancers du sein invasifs sont caractérisés par leur manque d'architecture globale, Ils ont divisé en deux types histologiques canaux et lobulaires (Fadi et al., 2022).

4.5.2.2.1. Carcinome canalaire invasif (infiltrant)

Le cancer canalaire invasif, également connu sous le nom de carcinome canalaire infiltrant, est la forme la plus courante de cancer du sein (figure 8); il représente 50 à 70 % des cancers du sein invasif, il a tendance à se développer sous forme de masse cohésive; il apparaît sous la forme d'anomalies discrètes sur les mammographies et est souvent palpable sous la forme d'une masse discrète dans le sein plus petite que les cancers lobulaires (Fadi et al., 2022).

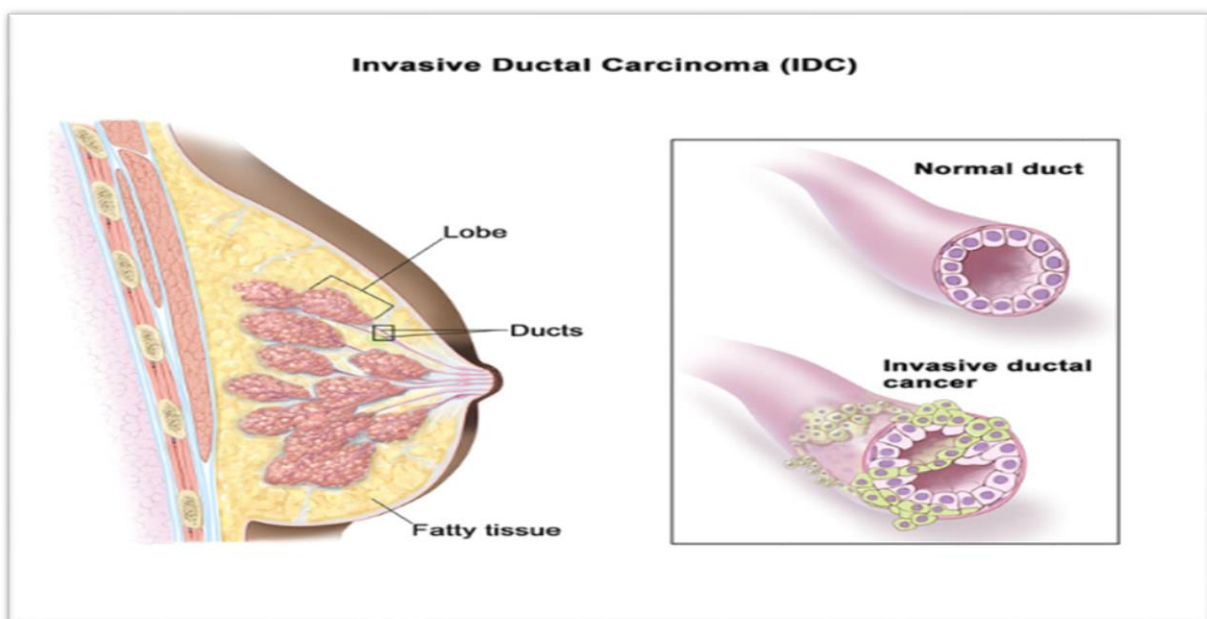


Figure 8 : Carcinome canalaire invasif (Winslow, 2019)

4.5.2.2.2. Carcinome lobulaire invasif (infiltrant)

Le carcinome lobulaire infiltrant est la deuxième forme histologique la plus courante de cancer du sein, qui représente environ 5 % à 15 % des cancers du sein invasifs, l'âge moyen au moment du diagnostic est plus de trois ans par rapport à celui du canalaire infiltrants (McCart Reed et al., 2015; Rakha et al., 2010). Il est de forme irrégulière et mal délimité, difficiles à définir macroscopiquement à cause d'infiltration insidieuse des cellules carcinomateuses (Thomas et al., 2019), les cellules dyscohésives isolées ou organisées en mode linéaire dans un stroma fibreux comme (figure 9) exprime (Faten et al., 2023), le plus souvent associé au carcinome lobulaire in situ, ce dernier peut évoluer vers un carcinome invasif (Christgen et al., 2016). Actuellement, il est reconnu comme une maladie biologiquement distincte du carcinome canalaire invasif plus commun, la compréhension de ces différences est importante pour adapter les protocoles thérapeutiques (Christgen et al., 2016; Rakha and Ellis, 2010), le taux de réponse pathologique après une chimiothérapie néoadjuvante reste faible (0 à 10 %) (Christgen et al., 2016). Ce carcinome est plus susceptible d'être luminal A, de bas grade et diagnostiqué à un stade avancé (Williams et al., 2019). Plusieurs variantes du carcinome lobulaire variante alvéolaire, type mixte.

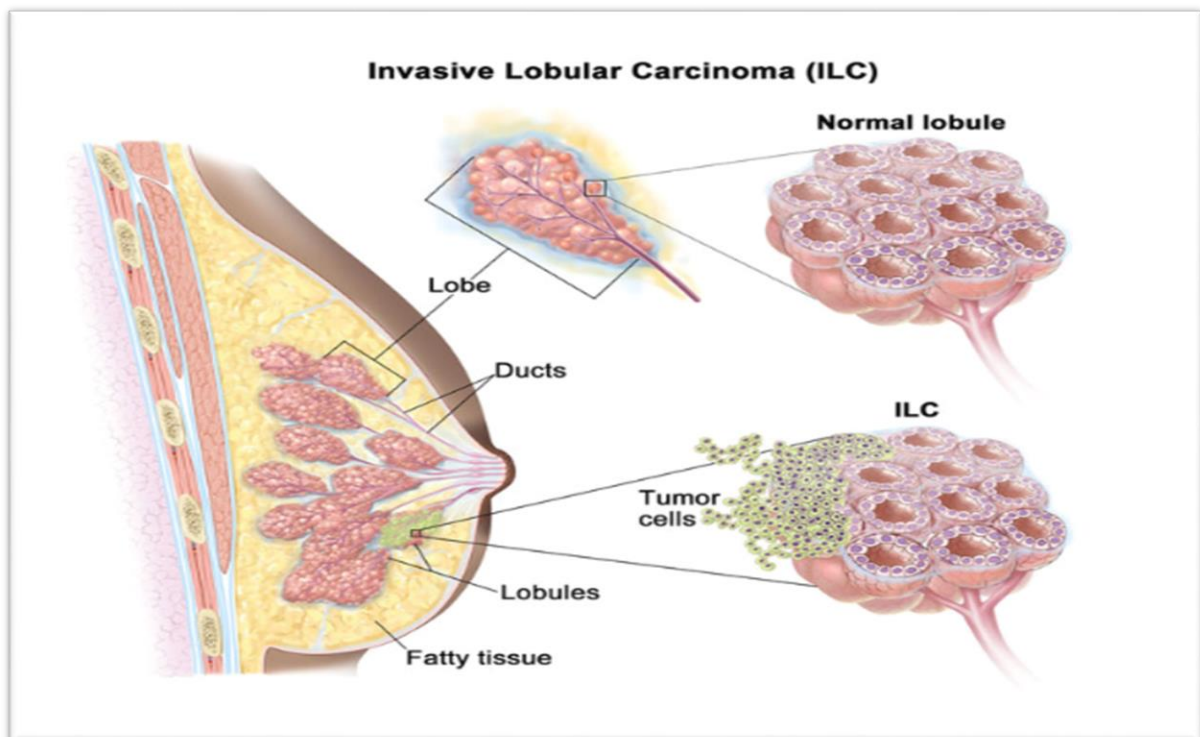


Figure 9 : Carcinome lobulaire invasif (Winslow, 2019)

4.5.2.3. Autres types histologiques moins courants

4.5.2.3.1. Carcinome mucineux

Le carcinome mucineux du sein est un sous-type rare, représentant environ 2 % des cancers du sein (Kaoku et al., 2013). Il a généralement des lésions de bas grade (grade I) (Clark et al., 2019; Liedtke et al., 2018; Kitamura et al., 2019).

4.5.2.3.2. Tumeur phyllode

La tumeur phyllode du sein est une tumeur fibroépithéliale peu fréquente, qui constitue 0,3 % à 1 % de toutes les tumeurs. Sur la base des caractéristiques histologiques, l'atypie nucléaire, la cellularité stromale, l'activité mitotique, l'apparence de la marge tumorale et la prolifération stromale, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) classe les tumeurs Phyllodes, bénignes, limites et malignes (Zhang and Kleer, 2016).

4.5.2.3.3. Carcinome tubulaire

Le carcinome tubulaire du sein est un carcinome de bas grade, effectivement rare, représente environ 1 à 2 % des cancers du sein infiltrant. Son structures tubulaires bien différenciées, et une couche épaisse entourée d'un stroma abondant (Goldstein et al., 2004).

4.5.2.3.4. Carcinome médullaire

Le carcinome médullaire est un sous-type rare de carcinomes mammaires représentant moins de 5 % de tous les cancers du sein infiltrants (Foulkes et al., 2010), ses caractéristiques nucléaires sont de haut grade (Clark et al., 2019; Liedtke et al., 2018; Kitamura et al., 2019).

4.5.2.3.5. Maladie de Paget du mamelon

La maladie de Paget du sein est une manifestation rare du cancer du sein sous-jacent chez les patientes ménopausées. La lésion mammaire sous-jacente est généralement un carcinome canalaire in situ (CCIS).

4.5.2.3.6. Cancer du sein inflammatoire

Le cancer du sein inflammatoire est un sous-type rare de cancer du sein localement avancé selon le système de classification du cancer du sein TNM, il contribue à 7 % de la mortalité causée par le cancer du sein (Menta et al., 2018).

4.5.3. Classification moléculaire

La première classification moléculaire des cancers du sein basé sur le profil d'expression génique, a été proposée par Pérou et al (2000). Cette classification permet de catégoriser les tumeurs en quatre sous-types distincts basées sur l'expression immunohistochimique des récepteurs hormonaux, récepteurs d'œstrogènes positifs (ER+), récepteurs de progestérone

positifs (PR+), récepteurs du facteur de croissance épidermique humain positifs (HER2+) (Shaath et al., 2021) et Ki67.

- **Récepteur des œstrogènes (ER)** est un facteur important de diagnostic, remarquons que 70 à 75 % des tumeurs du sein infiltrants sont caractérisés par une forte expression d'ER (Zhang et al., 2013; Miah et al., 2019).
- **Récepteur de la progestérone (PR)** a trouvé chez plus de 50 % des patientes ER-positives, et très rarement à celles atteintes d'un cancer du sein ER-négatif (Hicks and Lester, 2016).

ER et PR sont souvent exprimés dans les cellules carcinomateuses du sein, ils sont considérés comme des biomarqueurs de diagnostic et pronostic du cancer du sein (Nicolini et al., 2018). Une forte expression de PR est liée à la survie de vie, au délai de récurrence et au délai d'échec ou de progression du traitement, alors qu'une basse expression sont le plus souvent liée à une évolution agressive, ainsi qu'à une récurrence et un pronostic plus faibles (Purdie et al., 2014).

- **Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)** La surexpression de HER2 est la plus précoce étape lors de la cancérogenèse mammaire (Iqbal, 2014). Il augmente le pourcentage pour détecter les cancers du sein métastatiques ou récidivants de 50% voire 80%. L'amplification de HER2 entraîne une suractivation élevée des voies de signalisation proto-oncogéniques entraînant une croissance incontrôlée des cellules carcinomateuses (Krishnamurti et al., 2009).
- **L'antigène Ki67** est un excellent biomarqueur de la prolifération carcinomateuse. Les activités prolifératives déterminées par Ki67 traduisent l'agressivité des tumeurs, et même la réponse au traitement (Haroon et al., 2013). Le Ki-67 est très intéressant en termes de choix de la thérapie appropriée et de suivi en cas de récurrence. Une expression élevée de Ki67 reflète un taux de survie plus faible (Hammond et al., 2010; Gupta et al., 2010).

L'importance d'une classification moléculaire est de bénéficier les patientes une thérapie en cible, telle que l'hormonothérapie et la thérapie ciblée anti-HER2 (Sharma et al., 2021).

4.5.3.1. Sous-type luminal A

Les tumeurs A ont été déterminées par la présence de RE et/ou de PR et l'absence de HER2, et une faible expression du biomarqueur Ki-67 (moins de 20%), ils sont de bas grade, à croissance lente et un meilleur pronostic avec moins d'incidence de rechute et une chance de survie plus élevée. Ces tumeurs sont hormonosensibles (inhibiteurs du tamoxifène ou de l'aromatase), par contre, ils sont peu sensibles à la chimiothérapie (Higgins and Stearns, 2009). C'est pour cela, selon les directives de la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO) et (National Comprehensive Cancer Network) aux USA (NCCN), l'utilisation de plateformes génétiques est

fortement recommandée dans ce groupe pour identifier les patientes qui pourraient bénéficier la chimiothérapie adjuvante par rapport au risque de rechute et taux de survie (Zhou et al., 2020; Paluch-Shimon et al., 2020). Les métastases sont le plus souvent aux os, et très faiblement dans les viscères et le système nerveux central (Matro et al., 2015).

4.5.3.2. Sous-type luminal B

Les tumeurs B sont de grade plus élevé et de pronostic plus sombre par rapport à Luminal A. Ils sont ER positifs et peuvent être PR négatifs et une forte expression de Ki67 (supérieure à 20%) (Inic et al., 2014). Ils constituent 10 à 20% des tumeurs lumineales (Lafci et al., 2022). Ils sont caractérisés cliniquement par un phénotype agressif, avoir une expression modérément faible des récepteurs hormonaux nucléaires alors que l'expression de Her2/Neu et Ki67 sont plus élevée (tableau n° 1) une faible probabilité de répondre à une thérapie endocrinienne avec des inhibiteurs de l'aromatase, des modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes ou des perturbateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (Lafci et al., 2022; Ades et al., 2014; Chia et al., 2012). Les tumeurs lumineales B sont le plus souvent caractérisées par des scores de récidence élevés basés sur l'expression du gène Oncotype DX, ils sont plus prédisposés de bénéficier d'une chimiothérapie cytotoxique, atteignent des taux plus élevés de réponse pathologique complète par rapport aux tumeurs lumineales A (Lafci et al., 2022; Ades et al., 2014).

Tableau n° 1 : Caractéristiques des sous-types de cancer du sein (Orrantia-Borunda et al., 2022).

	Luminale A	Luminale B	HER2	CSTN	Référence
Fréquence(%)	50	15	20	15	(Poudel et al., 2019 ; Barzaman et al., 2020)
OR	Oui	Oui	Quelques cas	Non	(Gao and Swain, 2018)
PR	Oui	Quelques cas	Quelques cas	Non	(Barzaman et al., 2020)
Ki 67	Quelques cas	Quelques cas	Haut	Haut	(Nielson et al., 2021)
Mutations	Non	BRCA2	P53	BRCA2 et P53	(Karami and Mehdipour, 2013 ; Duffy et al., 2018)
Pronostic	Bon	Milieu	Moyen/Mauvais	Mauvais	(Ahern et al., 2014)
Thérapie	Hormonal	Hormonal/Chimio	Hormonal/chimio/herceptine	Chimio/Expérimental	(Higgins and Stearns, 2009 ; Loibl and Gianni, 2017)

ER, récepteur des œstrogènes; HER2, récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain; PR, récepteur de la progestérone; CSTN, cancer du sein triple négatif.

4.5.3.3. Sous-type HER-2

Le groupe HER2-positif représente 10 à 15% des cancers du sein, caractériser par une forte expression de HER2, avec absence de RE et de RP. Développant plus rapidement par rapport ceux des luminaux. Le sous-type HER2-positif est plus agressif cliniquement, à croissance rapide. Alors, deux sous-groupes peuvent être déterminés, les HER2 luminaux (E+, PR+, HER2+ et Ki-67:15–30%) et les HER2 enrichis (HER2+, E-, PR-, Ki-67>30%) (Krishnamurti and Silverman, 2014), un pronostic plus sombre par rapport aux tumeurs lumineales et peuvent s'améliorer avec des traitements ciblant anti protéine HER2 / neu, y compris le trastuzumab, il est combiné à l'emtisine, le pertuzumab et les inhibiteurs de la tyrosine kinase tels que le lapatinib et le nératinib (Figueroa-Magalhães et al., 2014). Ils ont peu sensibles à la chimiothérapie (Wang and Xu, 2019). Les métastases sont le plus souvent osseuse, et même viscérales sont notamment plus courantes dans ce groupe que dans le groupe précédent (Pulido et al., 2017; Grassini et al., 2022).

4.5.3.4. Sous-type de cancer du sein triple négative (CSTN)

Le cancer du sein triple négatif est ER-négatif, PR-négatif et HER2-négatif, c'est la raison pour laquelle ces tumeurs sont appelées tumeurs triples négatives. Ils constituent environ 20% des cancers du sein, le plus souvent trouvé chez les femmes moins de 40 ans et les femmes afro-américaines. Le sous-type CSTN est aussi catégoriser en plusieurs sous-groupes, comme les sous-types basaux, les récepteurs à faible claudine, les mésenchymateux, les récepteurs luminaux des androgènes et les immunomodulateurs (Kumar and Aggarwal, 2016), présentant un phénotype agressif et 80% des tumeurs cancéreuses du sein (Loibl and Gianni, 2017). Le risque de développer un CSTN modifié en fonction de la génétique, la race, l'âge, le surpoids et l'obésité, l'allaitement et la parité (Kumar and Aggarwal, 2016; Collignon et al., 2016). Il est connu par son caractère agressif, sa rechute précoce, sa découverte à un stade avancé. Et son taux de prolifération élevé. En Histologie, il apparait hétérogène peu différencié et très prolifératif. En Immunohistochimie, ils sont subdivisés en CSTN basal et non basal, les premiers caractérisant par l'expression de cytokératines (CK)5/6 et du récepteur du facteur de croissance épidermique humain de type 1 (EGFR1), alors que les cytokératines non basales n'expriment pas les cytokératines CK5/6 (Orrantia-Borunda et al., 2022).

4.6. Prise en charge du cancer du sein

Le traitement consiste à réduire le risque de récurrence locale (la chirurgie avec ou sans radiothérapie) et la propagation métastatique (un traitement systémique : hormonothérapie, chimiothérapie, thérapie ciblée), pour les maladies localement avancées, la thérapie systémique est administrée comme palliative avec une faible chance voire nul d'être bénéficière d'une chirurgie (Vande Perre et al., 2018; Seroussi et al., 2018).

4.6.1. Chirurgie

La chirurgie est une étape importante dans le traitement du cancer du sein, pour contrôler localement la maladie (Fadi et al., 2022).

- Mastectomie radicale de Halsted, consiste à enlever le sein avec curage ganglionnaire axillaire et excision des deux muscles pectoraux, n'est plus recommandée en raison du taux élevé de morbidité;
- Mastectomie radicale modifiée de Patey c'est la plus fréquente, consiste à enlever tout le tissu mammaire avec une grande partie de la peau et les ganglions lymphatiques axillaires et préserver les muscles pectoraux majeurs et mineurs;
- Mastectomie simple, c'est l'ablation du sein seulement sans curage axillaire peut être effectuée dans de petites tumeurs avec des ganglions lymphatiques sentinelles négatifs;
- Chirurgie mammaire conservatrice, consiste à enlever la tumeur plus un bord d'au moins 1 cm de tissu mammaire normal (excision locale large);
- Une quadrantectomie, vise à enlever tout le segment du sein qui contient la tumeur.
- Tumorectomie, c'est l'ablation d'une masse maligne ou bénigne sans excision du tissu mammaire normal (Fadi et al., 2022).

4.6.2. Radiothérapie

La radiothérapie est également nécessaire pour un contrôle local de la maladie, consiste à appliquer des rayonnements ionisants rayons X ciblant la zone à traiter, tout en préserver les organes et les tissus indemnes adjacents. Le risque de récurrence du cancer est diminué d'environ 50 % à 10 ans. Elle est bénéfique dans les grosses tumeurs (supérieures à 5 cm) ou si la tumeur envahit la peau ou la paroi thoracique et s'il y a des ganglions lymphatiques atteints. Dans les cas plus avancés, elle peut être utilisée comme un traitement palliatif. La radiothérapie peut être administrée sous forme de radiothérapie externe, de curiethérapie ou d'une combinaison des deux (Wang et al., 2018; Tang et al., 2018).

4.6.1. Traitement systémique

La chimiothérapie, l'hormonothérapie et la thérapie ciblée sont les thérapies utilisées dans la prise en charge du cancer du sein (Akram et al., 2017). L'utilisation de chimiothérapie de première génération (le cyclophosphamide, le méthotrexate et le 5-fluorouracile) peut réduire le risque de rechute à 25 % sur une période de 10 à 15 ans. Concernant des nouveaux protocoles thérapeutiques (les anthracyclines : doxorubicine ou épirubicine) et des nouveaux agents (les taxanes) ce sont très efficace face à la maladie. Cette chimiothérapie peut administrer avant ou après la chirurgie (adjuvante ou néoadjuvante) (Fadi et al., 2022).

Des études ont indiqué que l'utilisation prolongée de tamoxifène adjuvant (10 ans contre 5 ans) réduit davantage le risque de récurrence et de mortalité du cancer du sein, de sorte que les lignes directrices de pratique clinique recommandent maintenant d'envisager un traitement adjuvant au tamoxifène pendant 10 ans. Le pilier du traitement pour la plupart des femmes préménopausées atteintes de tumeurs HR+ est le tamoxifène. Certaines femmes peuvent également bénéficier de l'ablation chirurgicale (ovariectomie) ou de la suppression chimique des ovaires, qui sont la principale source d'œstrogènes avant la ménopause. Les directives de traitement recommandent que les inhibiteurs de l'aromatase (IA) tels que l'anastrozole devraient généralement être inclus dans le traitement des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein HR+ (Wu et al., 2018; Dieci et al., 2019). Pour les cancers du sein surexprimés la croissance HER2/neu, un traitement ciblé (Le trastuzumab) est un traitement de choix fortement conseillé, c'est un anticorps monoclonal ciblant directement la protéine HER2. Il est diminué le risque de récurrence et de décès de 52% et 33%, respectivement, s'il est associé à une chimiothérapie dans le stade précoce HER2+ par rapport à la chimiothérapie seule (Wu et al., 2018; Dieci et al., 2019).

CHAPITRE II : CHIMIOThERAPIE

1. Historique des agents chimiothérapeutiques

Le traitement du cancer a été développé au cours de trois événements au siècle dernier, la découverte des rayons X par Wilhelm Konrad Roentgen, l'utilisation de modèles de tumeurs animales transplantables dans la recherche sur le cancer et la première intervention chirurgicale développée par Halsted, mastectomie radicale (DeVita, 1978).

Le terme « chimiothérapie » a été inventé par le chimiste allemand Paul Ehrlich, qui a été le premier scientifique à étudier des modèles animaux pour cribler une série de produits chimiques concernant leur activité potentielle contre les maladies infectieuses. Des documents historiques ont suggéré que l'utilisation de l'arsenic débutant dans les années 1900. D'autre part, dans les années 1960, la radiothérapie et la chirurgie considéraient les piliers de la gestion du cancer. Avec le temps, la chimiothérapie combinée a commencé à prendre un intérêt primordial à l'apparition des micro métastases et de la récurrence du cancer après la chirurgie et la radiothérapie (DeVita and Chu, 2008). D'après l'article de Lindskog, l'efficacité de la moutarde azotée et sa dérivés (le chlorambucil puis le cyclophosphamide) dans le traitement du lymphome a un effet appréciable sur le développement de la chimiothérapie (DeVita and Chu., 2008). De plus, la découverte de l'actinomycine D ouvre la recherche de plus d'antibiotiques antitumoraux tels que les anthracyclines, la mitomycine et la bléomycine (Pinkel, 1959). En 1947, Farber et al ont indiqué la réussite des antimétabolites dans le traitement de la leucémie infantile, qui est plus tard connu sous le nom de méthotrexate (Farber and diamond, 1948). Ce dernier également, plus efficace dans le traitement du choriocarcinome et des leucémies, a conduit à d'autres recherches sur la chimiothérapie. Des médicaments comme les thiopurines, le 5-fluorouracile sont arrivés à l'avant-garde du traitement du cancer (Elion et al., 1954). L'étude de Nowell et al (1960) a conduit ultérieurement à développer les premiers traitements moléculaires ciblés des années plus tard (imatinib), cette étude concernant l'association de la translocation des chromosomes 9 et 22 à plusieurs leucémies (Nowell and Hungerford, 1960). En 1966, Charles Huggins a obtenu un prix Nobel grâce à ses recherches sur l'hormonothérapie dans le cancer de la prostate (Huggins and Hodges, 1972). Ce travail a été un marche-pied vers une nouvelle d'hormonothérapie comme le tamoxifène et l'anastrozole (Fisher et al., 1998; Baum et al., 1983). Actuellement, plusieurs anticorps monoclonaux thérapeutiques existent, tels que Le rituximab et le trastuzumab pour traiter respectivement le lymphome et le cancer du sein (McLaughlin et al., 1998). La thérapie moléculaire ciblée est une nouvelle approche du traitement du cancer, qui inhibe de manière sélective la croissance, tout en ciblant la signalisation cellulaire ou l'angiogenèse, en bloquant la dégradation des protéines (Chidharla et al., 2022).

2. Définition

La chimiothérapie, appelé également chimio est défini par l'Institut National du Cancer (INC)(USA) comme : « *un type de traitement du cancer qui a recours à des médicaments pour tuer les cellules cancéreuses* » (INC, 2015). D'une autre façon, un traitement médicamenteux utilisé pour arrêter la prolifération cellulaire et la multiplication tumorale, soit en tuant les cellules, soit en les empêchant de se diviser, peut administrer par voie orale (PO), par injection (intraveineuse (IV), sous-cutanée (SC), intramusculaire (IM), intrathécale (IT)), par perfusion ou dans la vessie (instillation intravésiculaire) selon le type et le stade du cancer traité. On peut l'administrer seul ou en association avec d'autres traitements, tels que la chirurgie, la radiothérapie ou le traitement biologique (Muhammad et al., 2023).

La plupart des agents chimiothérapeutiques sont intraveineuse en raison du taux complet d'absorption (100 %), sauf le paclitaxel qui a une solubilité faible, donc pour avoir une bonne absorption, il doit être mélangés avec des solvants comme le crémophor (Muhammad et al., 2023). Les agents chimiothérapeutiques sont le plus souvent administrés en utilisant la posologie de la surface corporelle.

3. Modalités d'administration de la chimiothérapie

Des différentes modalités que la chimiothérapie peut administrée, néoadjuvants, adjuvants, combinés (Muhammad et al., 2023).

3.1. Chimiothérapie néo-adjuvante

La chimiothérapie néo-adjuvante est administrée avant le traitement initial (avant la chirurgie), dans un but d'obtenir une meilleure éradication d'une maladie micro-métastatique et tester la chimiosensibilité tumorale, généralement indiquée pour les tumeurs de plus de 2 cm. La réponse histopathologique au traitement sera évaluée sur la pièce opératoire, si une réponse histopathologique (bon pronostic) ou non conditionne la prise en charge des patientes en situation adjuvante (Chollet et al., 2002; Muhammad et al., 2023).

3.2. Chimiothérapie adjuvante

La chimiothérapie adjuvante est administrée en plus du traitement primaire (après la chirurgie), en fonction des facteurs de risque de récurrence, elle permet d'éliminer les cellules cancéreuses restantes non détectées pour éviter tout risque de rechute (Goldhirsch et al., 2009; Muhammad et al., 2023).

3.3. Modalité combinée

Les modalités combinées, la chimiothérapie et la radiothérapie sont utilisées pour réduire la taille de la tumeur avant l'intervention chirurgicale ou dans des cancers de la tête, cou, anal et poumon. Ils empêchent le développement, mais malheureusement favorisant la cytotoxicité cellulaire au repos et en division (Baserga, 1981). Ces mécanismes sont très complexes, impliquent plusieurs gènes, récepteurs et transduction du signal (Adjei and Hidalgo, 2005).

4. Principes de base de l'administration de la chimiothérapie

L'administration de la chimiothérapie est cyclique selon trois principes de base (Muhammad et al., 2023).

- Hypothèse de destruction de fraction : Une dose uniforme de médicament tue une fraction constante de cellules cancéreuses plutôt qu'un nombre constant, quelle que soit la charge tumorale (Muhammad et al., 2023).
- Les cellules tumorales ont une réponse proportionnelle entre la dose administrée et l'efficacité (Muhammad et al., 2023).
- Hypothèse de Goldie-Coldman : Les cellules cancéreuses mutent spontanément, par conséquent provoquent certaine résistance aux médicaments (Muhammad et al., 2023).

5. Médicaments utilisée en chimiothérapie

Au cours du cancer du sein, la chimiothérapie peut faire appel à différents médicaments.

5.1. Médicaments les plus utilisés en pratique courante

5.1.1. Anthracyclines et mécanisme d'action

Antibiotiques extraits d'actinobactéries du genre Streptomyces. Les deux anthracyclines, la doxorubicine (Adriamycine®) et l'épirubicine (Farmarubicine®) sont les plus utilisées dans la pratique clinique (Booser and Hortobagyi, 1994).

➤ Mécanisme d'action

Les mécanismes de cytotoxicité peuvent se résumer en quatre principaux mécanismes :

- Intercalation dans la molécule d'ADN responsable de l'inhibition de la synthèse de la macromolécule;
- Une double cassure de la molécule par inhibition de l'enzyme topoisomérase II;
- Génération de radicaux libres oxygénés ou ROS, tels que l'anion superoxyde (O_2^-), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), et le radical hydroxyle (OH) responsables de l'altération de l'ADN et de la peroxydation lipidique;

- En raison de la forte affinité des anthracyclines pour certains lipides membranaires, elles peuvent être directement toxiques pour les membranes cellulaires avant même de pénétrer dans la cellule (Khasraw et al., 2012).

5.1.2. Taxanes et mécanisme d'action

Agents cytotoxique stabilisants les microtubules du fuseau mitotique sous forme polymérique (poisons de fuseau), comprends le paclitaxel (Taxol®) et le docétaxel (Taxotère®), contre indiqué chez les patients présentant une neutropénie ($< 1\ 500$ éléments/mm³) (landry and Gies, 2014).

➤ Mécanisme d'action

Les taxanes à faibles concentrations inhibent le phénomène de polarisation des microtubules. A l'inverse à plus forte concentration, ils stabilisent les microtubules en inhibant leurs dépolymérisations. La constante de dissociation microtubule-docetaxel est deux fois plus faible que celle de la dissociation microtubule-paclitaxel. Les taxanes bloquent ainsi les cellules dans la phase G2/M (G2: phase préparant la mitose, M: mitose) et entraînent une accumulation des cellules en mitose, en raison de l'impossibilité pour les chromosomes de franchir l'étape de métaphase, du fait de la mise en place inefficace des microtubules. Enfin, ils sont capables d'entraîner une apoptose mitochondriales (Robert, 2015).

5.1.3. Cyclophosphamide et mécanisme d'action

Le cyclophosphamide est une molécule cycle dépendant qui appartient à la famille des moutardes azotées de la classe des alkylants, Et elle agit par interaction directe sur l'ADN.

➤ Mécanisme d'action

Le cyclophosphamide en se fixant de façon covalente sur les atomes de soufre d'azote, d'oxygène des bases et des groupements phosphates de l'ADN, induit des pontages sur un même brin d'un même ADN ou d'ADN différents. En conséquence, une inhibition de la transcription et de la réplication de l'ADN aboutissant à la destruction cellulaire (Robert, 2015).

5.1.4. 5-fluorouracile et mécanisme d'action

Le 5FU est un antitumoral spécifique de phase S, les mécanismes d'action sont essentiellement une inhibition de la thymidylate synthase enzyme impliqué dans la méthylation de l'uracile pour conduire à la thymine, il en résulte une carence en thymine et un arrêt de la synthèse de l'ADN De plus, le 5-fluorouracile entrave le mécanisme d'action de l'ARN en incorporant du F-UTP dans les ribonucléotides, formant ainsi de l'ARN « frauduleuse » (Teixeira et al., 2004).

5.1.5. Capecitabine et mécanisme d'action

Capécitabine (Xeloda®), fait partie des fluoropyrimidines orales prodrogue du 5-FU. Elle est rapidement métabolisée en 5FU par la thymidine phosphorylase dans le tissu tumoral (Teixeira et al., 2004; Schellens, 2007).

➤ Mécanisme d'action

L'inhibition de la thymidylate synthase et l'incorporation dans l'ARN et l'ADN sont les principaux mécanismes d'action de la capécitabine (Schellens, 2007).

5.1.6. Gemcitabine et mécanisme d'action

Gemcitabine (Gemzar®) fait partie des analogues pyrimidiques. C'est une prodrogue qui nécessite une conversion enzymatique pour générer ses anabolites phosphorylés actifs. La gemcitabine avec deux atomes de fluor, est similaire à la déoxycytidine (Lansiaux, 2011).

➤ Mécanisme d'action

Gemcitabine subit une cascade de phosphorylation qui produit des métabolites cytotoxiques (DFdCDP et DFdCTP) actifs. L'incorporation de DFdCTP dans l'ADN entraîne l'allongement initial d'une unité de désoxynucléotide et l'arrêt de la polymérisation, diminuant ainsi la synthèse d'ADN. En plus de la réduction de la synthèse de dCTP et dATP par inhibition de la ribonucléotide réductase par le DFdCDP (Lansiaux, 2011).

5.2. Médicaments les moins utilisés en pratique courante

Le tableau n°02 ci-dessous représente les recommandations d'administration et ajustement posologique des antinéoplasiques les moins utilisées en pratique courante.

Tableau n° 2 : Antinéoplasiques les moins utilisés (Geubel and Rahier, 2006; Tiotiu et al., 2015).

Molécule	Classe	Mode d'administration	Indication	Posologie
Vinorelbine	Poison de fuseau (Vinca-alcaloïdes)	I.V. Orale	Cancer du sein métastatique	25 à 30 mg/m ² /semaine 60 mg/m ² /semaine
Méthotrexate	Antimétabolite (analogue folique)	I.V.	Tumeurs solide (sein)	50mg/m ²
Cisplatine Carboplatine	Agents alkylant (complexe du platine)	Perfusion I.V lente, de 30min à 2h	Sein TN	50 à 120mg/m ² dissoute dans une solution de chlorure de sodium à 4,5 ou 9 %. 250 à 400 mg/m ²
Étoposide	Inhibiteur de la topoisomérase II (Etoposide)	I.V.	Tumeurs solide (sein)	50 à 150 mg/m ²
Pémétréxed	Antimétabolite (anti-folates)	I.V.	Tumeurs solide (sein).	500mg/m ²
Eribulin	Poison de fuseau	I.V sur 2 à 5 min au-jour 1 et 8.	Cancer de sein métastatique ou localement avancé.	1,23mg/m ²

6. Conséquences des traitements (des effets secondaires)

Les agents chimiothérapeutiques sont fréquemment liées à des effets secondaires, ces effets sont le reflet de leur mécanisme d'action, entraînant des toxicités courantes associées à ces agents, qui comprennent les nausées, les vomissements, la mucite, la fatigue, l'aplasie ou encore l'alopecie. Les traitements systémiques, en particulier la chimiothérapie, entraînent **une perturbation de la fonction ovarienne** avec une **déplétion de la réserve ovarienne** se traduisant pour certaines par **une baisse de la fertilité, une perturbation des cycles menstruels** (Muhammad et al., 2023; Dohou, 2017).

Les conséquences les plus fréquentes de cette chimiothérapie sont **l'aménorrhée** et la ménopause précoce. La toxicité de ces médicaments peut aller d'une simple perturbation hormonale avec des cycles menstruels conservés à une ménopause définitive. Au sein des tissus, elle s'effectue une absence de maturation folliculaire, une fibrose ovarienne, voire une destruction folliculaire (Rosenberg et al., 2015). La survenue d'une aménorrhée est difficilement prévisible, tout dépend de la dose des agents chimiothérapeutiques administrés et de l'âge de la patiente (Dohou, 2017; Meirou, 2000). Voici les facteurs qui modulent l'intensité de l'effet de la chimiothérapie sur les ovaires :

- **Les drogues utilisées** : les agents alkylants et le cyclophosphamide sont toxiques pour les gonades (Dohou, 2017).
- **Les doses et durée du traitement** : la réversibilité de l'hypogonadisme va dépendre de la dose cumulative des agents cytotoxiques (Dohou, 2017).
- **Le rôle de l'âge de la patiente** : les taux d'aménorrhée sont très différents en fonction de l'âge de la patiente (Dohou, 2017; Meirou, 2000).

Dans les protocoles standards de chimiothérapie, les agents chimiothérapeutiques sont le plus souvent administrés en utilisant la posologie de la surface corporelle (SC) (Muhammad et al., 2023; Dohou, 2017). Celle de Boyd est la plus précise.

$$SC = 0,0001 \times (3,207) \times (\text{Poids}^{0,7285-0,0188} \log^{\text{Poids}}) \times (\text{Taille}^{0,3}).$$

L'aménorrhée est définie comme l'absence de règles pendant les années de reproduction de la vie d'une femme. Physiologiquement, observant pendant la grossesse et l'allaitement, peut être primaire ou secondaire (Gul et al., 2022), alors que **l'aménorrhée chimio-induite (ACI)** est une aménorrhée induit par la chimiothérapie, soit temporaire, soit définitive selon l'âge et type de traitement administré (Meirou, 2000).

6.1. Conséquences des traitements (Aménorrhée et cancer du sein)

Actuellement, les traitements des cancers du sein sont de plus en plus efficaces mais son incidence ne cesse à augmenter surtout chez les jeunes femmes non ménopausées en âge à procréer. Par conséquent, le pronostic reste sombre, avec un risque élevé de cancer non hormonodépendant, d'atteinte ganglionnaire, ou de tumeur de haut grade (Kroman et al., 2000), généralement, elles ont bénéficié une chimiothérapie. Plus, elles sont plus susceptibles aux dommages ovariens plus ou moins importants (Lutchman et al., 2007). Ces dommages se traduisent par une déplétion de la réserve ovarienne, qui est par conséquent diminuer le nombre de follicules pouvant être recrutés et d'entrer en croissance pour aboutir à l'ovulation. Donc, peut avoir une aménorrhée voire une ménopause précoce à la fin des traitements (Dohou, 2017).

6.2. Effet de la chimiothérapie sur la fonction ovarienne

La chimiothérapie, généralement cytotoxique, son effet dépendamment de la dose et le type de la chimiothérapie (Meirow, 2000). Agissant de plusieurs modes sur les cellules et empêchant la réplication de l'ADN. Cette cytotoxicité affecte toute les cellules de l'organisme sans exception (les cellules cancéreuses et les cellules saines comme les follicules ovariens) (Dohou, 2017). La plupart des agents chimiothérapeutiques induisent une fibrose du tissu ovarien et accélérer les processus d'atrésie (apoptose) des follicules primordiaux et primaires, par conséquent provoquant une déplétion de la réserve ovarienne, En outre, ils sont capables d'altérer d'autres processus (la croissance et maturation folliculaire) déjà entamé leur folliculogénèse (Blumenfeld et al., 2012; Duquesne and Dalle, 2012). En effet, l'augmentation de FSH puis de la LH peut provoquer un dysfonctionnement ovarien et une diminution de l'AMH. Le taux des patientes avec une aménorrhée transitoire ou définitive est effectivement différent selon le type de la chimiothérapie et le nombre de cycles et la dose administrée (Dohou, 2017). Tous les agents chimiothérapeutiques ne présentent pas au même degrés de toxicité ovarienne, les agents alkylants (le cyclophosphamide ou la procarbazine) sont les plus toxiques sur la réserve de follicules primordiaux (Blumenfeld et al., 2012; Duquesne et Dalle., 2012; Donnez et al., 2006). Alors que les dérivés des sels de platine, les anthracyclines et les taxanes ont considéré comme moins toxiques pour le stock ovarien comme le tableau n° 3 représente (Donnez et al., 2006). Le tableau n° 4 représente nombreuses études qui indiquent l'effet de la chimiothérapie sur la fonction ovarienne. Il est noté que l'atteinte de la réserve ovarienne dépend également de la durée d'exposition aux traitements chimiothérapeutiques (notion de dose cumulée) et de la réserve folliculaire initiale avant le début de la chimiothérapie (Blumenfeld et al., 2012; Gurgan et al., 2008). Donc la dose de la chimiothérapie joue un rôle clé dans l'induction d'une aménorrhée

permanente ou non. Il existe un large éventail de toxicités pour la fonction ovarienne, selon le mécanisme d'action du médicament. La moutarde azotée et cyclophosphamide agissent de manière non spécifique au cycle cellulaire. Actuellement, la moutarde azotée n'est plus utilisée en médecine moderne, elle a été remplacée par le cyclophosphamide qui a toujours un rôle primordial dans les protocoles de traitement particulièrement dans le cancer du sein (Hartman, 2001).

Certains médicaments chimiothérapeutiques sont connus par une faible toxicité gonadique tels que les anti-métabolites (méthotrexate, 5-FU), alcaloïdes (vincristine, vinblastine, étoposide) et antibiotiques (actinomycine-D, doxorubicine, bléomycine), qui n'agissent que pendant la phase S du cycle cellulaire (phase de la réplication de l'ADN), donc une spécificité du cycle cellulaire (Young and Markman, 2000). A l'inverse, ces médicaments sont extrêmement toxiques pour la fonction testiculaire à cause de la cellule constante division dans la spermatogenèse. Il y a aussi d'autres molécules de type alkylant, c'est le cisplatine, qui a été incorporé dans les protocoles de chimiothérapie pour les tumeurs germinales ovariennes sans impact significatif sur la fonction ovarienne (Zanetta et al, 2001; Brewer et al, 1999). Médicaments tels que le paclitaxel et le topotécan ont une toxicité encore indéfinie sur la fonction reproductrice.

Tableau n° 3 : Toxicité ovarienne des agents chimiothérapeutiques (Donnez et al., 2006).

Haut risque	Risque moyen	Risque faible ou sans risque
Cyclophosphamide	Cis-platine	Méthotrexate
Chorambucil	Adriamycine	5-Fluorouracile
Melphalan	Doxorubicine	Vincristine
Busulfan	Cisplatine	Bléomycine
Moutarde azotée	Carboplatine	Actinomycine D
Procarbazine	Cytosine arabinoside	Mercaptopurine
Dacarbazine	Vepeside (VP-16)	
Ifosfamid	Vinblastine	
Thiotépa	Lomustine	
	Carmustine	
	Mitoxantrone	

Tableau n° 4 : Récapitulatif de résultats de nombreuses études sur l'action de la chimiothérapie sur la fonction ovarienne (Dohou, 2017).

Chapitre 02

Références	Caractéristiques de la population	Chimiothérapie administrée	Résultats
Fornier et al., 2005 (Fornier et al. 2005)	N=166 femmes non ménopausées Age moyen : 36 [compris entre 27-40]	Anthracyclines and Taxanes Anthracyclines and taxanes plus tamoxifen	1 an d'aménorrhée 13% (11/84 ; anthra/tax) 17% (14/82 ; anthra/tax suivis par tam)
Goodwin et al., 1999 (Goodwin et al. 1999)	N=183 Femmes en préménopause Moyenne d'âge 43.7± 5.2	CMF FEC TAM CMF or FEC + TAM	Ménopause : Absence des règles depuis au moins un an CMF Pas de ménopause : 35.4 % Ménopause : 64.6% FEC Pas de ménopause : 44.4 % Ménopause : 55.6% TAM Pas de ménopause : 86.4 % Ménopause : 13.6% CMF ou FEC + TAM Pas de ménopause : 16.0% Ménopause : 84.0%
Han et al., 2009 (Han et al. 2009)	N=285 Non ménopausées Moyenne d'âge : 40 [21-50]	TX/AC AC+T FAC	1 an d'aménorrhée TX/AC : 90 % AC+T : 73.5 % FAC : 72.1 %
International Breast Cancer Study Group (IBCSG) et al., 2003 (International Breast Cancer Study Group (IBCSG) et al. 2003)	N=1063 Femmes non ménopausées Moyenne d'âge 45 [28- 58]	Goserelin CMF CMF followed by Goserelin	Amenorrhée pendant 3 ans Patientes ≤ 39 ans 20% Patientes ≥ 40 ans 50% Patientes ≤ 39 ans 35-40% Patientes ≥ 40 ans 90% Patientes ≤ 39 ans 40% Patientes ≥ 40 ans 90%
Berlière et al., 2008 (Berliere et al. 2008)	N=154 Femmes non ménopausées. Moyenne d'âge : 43.5 [28-58] dans le bras FEC	6 FEC	6 FEC : 93% d'aménorrhée 69% d'aménorrhée un an après la fin du traitement.
	Moyenne d'âge : 44 [29-53] dans le bras FEC/docetaxel	3 FEC/ 3 docetaxel	3 FEC/3 docetaxel : 92.5% d'aménorrhée et 57% d'aménorrhée un an après la fin du traitement
Tham YL et al., 2007 (Tham et al. 2007)	N=191 Femmes non ménopausées Age < 50 years	AC + taxane AC.	64% d'aménorrhée 55%

CMF : cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracile; TX: docetaxel/capecitabine; AC: doxorubicine/cyclophosphamide; T: paclitaxel; FAC: 5- fluorouracile/doxorubicine/cyclophosphamide; FEC: 5-fluorouracile, epirubicine, cyclophosphamide.

PARTIE PRATIQUE

1. Matériel et Méthodes

1.1. Type et lieu d'étude

1.1.1. Etude Statistique (Première étude)

Il s'agit d'une étude rétrospective transversale, portant sur les patientes traitées au centre anticancéreux (CAC) BEN ZERDJEB, service d'oncologie médicale du Centre Hospitalo-universitaire (CHU) BENBADIS de Constantine, pour un carcinome mammaire invasif localisé confirmé histologiquement entre janvier 2017 et décembre 2020, pour étudier l'incidence de l'aménorrhée chimio-induite (ACI), ainsi que les facteurs prédictifs intervenant dans sa survenue.

1.1.2. Etude Anatomopathologique et Immunohistochimique (Deuxième étude)

Il s'agit aussi d'autres études (étude anatomopathologique et immunohistochimique) d'une pièce d'exérèse mammaire (pièce opératoire) au service anatomopathologique du CHU de Constantine, ont pour objectif d'obtenir des informations concernant les aspects morphologiques, topographiques et histopronostiques utiles pour permettre au pathologiste de préciser le diagnostic, de prévoir le risque de rechute ou la réponse à un traitement donné et même de fournir des indices pronostiques des lésions mammaires. Il est important de fournir au pathologiste des renseignements cliniques et radiologiques, donc le résultat de ces études peut influencer sur la conduite thérapeutique.

Nos études sont effectuées durant une période de deux mois dont Mars et Avril au sein des deux services concernés en parallèle.

1.2. Echantillon

1.2.1. Population étudiée

1.2.1.1. Critères d'inclusion

Nous avons inclus toute patiente non ménopausée âgée de 45 ans ou moins, diagnostiquées entre 2017 et 2020, ayant un carcinome mammaire infiltrant de stade I–II ou III, et qui devrait recevoir et terminer une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante en fonction du stade de la maladie tumorale.

1.2.1.2. Critères d'exclusion

Nous avons exclu de notre étude, les patientes âgées de plus de 45 ans, les cancers du sein métastatiques, les patientes qui avaient une aménorrhée au début de l'étude ou qui avaient subi une ovariectomie bilatérale, une radiothérapie pelvienne ou une castration par les analogues de GnRH, et les patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie ou en cours du traitement. Dans notre

étude on a défini une aménorrhée chimio-induite (ACI) par l'absence de règles pendant une durée de 6 mois ou plus après le début de la chimiothérapie.

1.2.2. Prélèvements tissulaires

Dans nos études, la prise en charge des prélèvements tissulaires des échantillons analysés au laboratoire sont obtenus par résection d'une pièce opératoire (exérèse complète du sein : Mastectomie gauche) d'une patiente âgée de 45 ans après la confirmation des résultats qu'il y a une masse tumorale maligne (carcinome infiltrant), cette pièce opératoire doit être préalablement fixée.

1.3. Méthode d'étude et collecte des données

1.3.1. Etude rétrospective transversale

Après l'autorisation d'accès au service d'oncologie médicale, on a recueilli les données à partir des registres, des dossiers cliniques des patientes et par un appel téléphonique. Ces données ont été résumés dans la figure 10a.

Nous avons revu les dossiers de 288 patientes environ (≤ 45 ans) selon les registres. Puis, au fur et à mesure, nous avons sélectionné les patientes qui répondaient aux autres critères de sélection. Au total, 86 dossiers de patientes ont été retenus. Pour 51 patientes, il y avait trop de données manquantes nécessaires à notre étude (données manquantes critiques), Donc les analyses ont été réalisées sur 35 patientes (figure 10b).

L'analyse des données était faite par le logiciel IBM SPSS STATISTICS version 21, les analyses statistiques utiliseront les tests habituels tels que :

- Description de la population et paramètres de répartition : s'ils sont qualitatifs, calcul des effectifs par valeur et fréquences ; quantitatifs, paramètres de distribution (moyenne, médiane, écart-type, normalité de la distribution...), tableaux croisés, étude uni-variée ;
- Analyses à deux variables : Test du CHI² pour l'analyse des facteurs prédictifs de l'aménorrhée chimio-induite. Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative pour toutes les analyses.

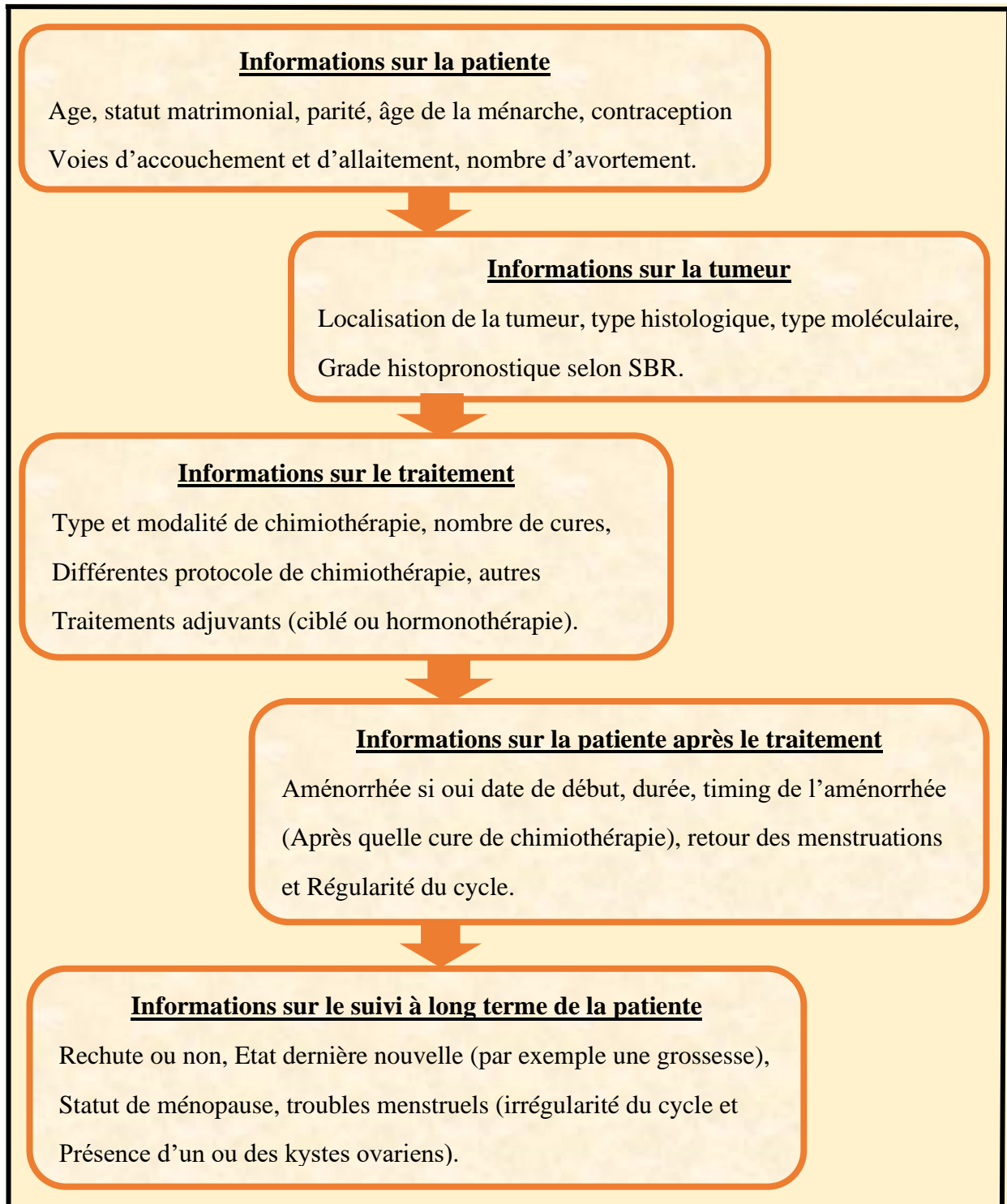


Figure 10a : Principales classes de données requêtées dans notre étude

Matériels et méthodes

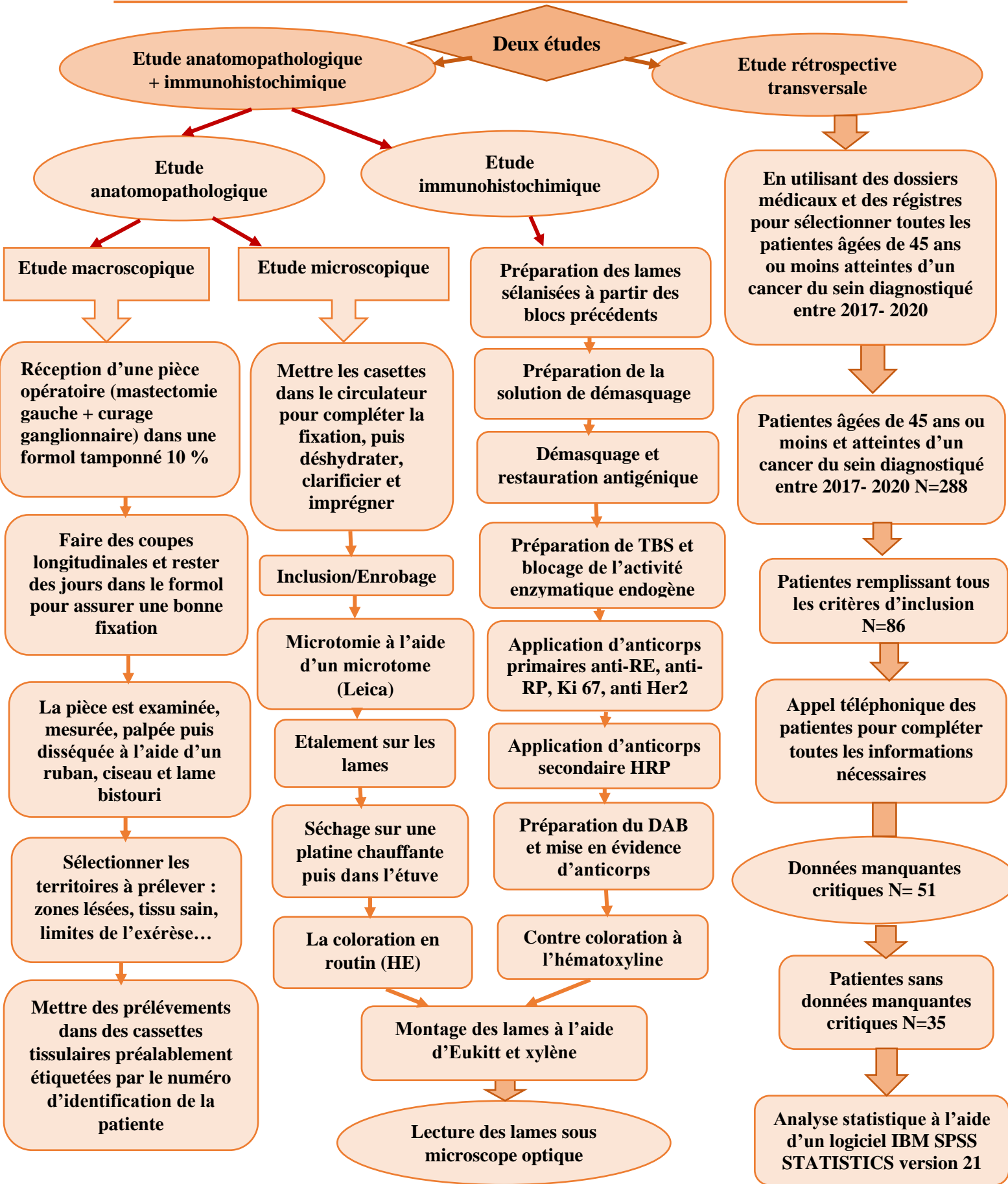


Figure 10b : Résumé du matériels et méthodes des deux études

1.3.2. Etude anatomopathologique et immunohistochimique

1.3.2.1. Etude anatomopathologique

La démarche de la prise en charge : Après la confirmation d'une présence une tumeur maligne, l'oncologue a orienté la patiente vers la chirurgie radicale (mastectomie), pour mieux préciser le type de tumeur ainsi que la bonne conduite thérapeutique adapté.

Le tableau n° 5 ci-dessous représente les appareils et les produits utilisés dans cette étude.

Tableau n° 5 : Appareils et les produits utilisés en étude anatomopathologique

Etude macroscopique	Etude microscopique
Pince	Appareil d'inclusion
Des lames bistouris	Microtome
Des gants	Etuve
Couteau	Platine chauffante
Des cassettes tissulaires	Xylène
Tableau de dissection	Pince
Des bavettes	Circulateur déshydratation
Mètre Ruban	Des lames et lamelles
Encre de chine	Eosine
L'eau de robinet	Hématoxyline
Formol tamponné 10 %	Formole tamponné
Crayon et des feuilles blanches.	Alcool éthylique
	L'eau distillée H ₂ O
	Eukitt biologique
	Marqueur
	Lames porte-objets
	Stylo diamant
	microscope optique.

1.3.2.1. Enregistrement de la réception de la pièce opératoire

La pièce opératoire reçu au laboratoire est accompagnée d'une ordonnance médicale (bon ou demande d'analyse) (figure 11), elle doit contenir tous les renseignements nécessaires :

- **La patiente :** nom, prénom, date de naissance, numéro d'identification propre au patiente;
- **Le prélèvement :** nature (mastectomie et prélèvements ganglionnaires : curage axillaire, ganglion sentinelle), topographie (sein gauche, droit ou bilatérale), date de prélèvement,

le nombre des zones prélevés, le type d'intervention pratiquée et le type d'analyses qui peut être spécifiques (immunohistochimie...);

- **Le prescripteur ou le médecin destinataire** : nom, prénom, signature;
- **Traitement antérieur** (chimiothérapie...);
- **D'autres renseignements cliniques et radiologiques** (antécédents de néoplasie, mammographie...).

D'abord il faut vérifier l'intégrité et la traçabilité des échantillons, ensuite ils sont inscrits dans un registre d'admission, et enfin dans un système informatique. La date réception des échantillons doivent être consignées. Les récipients des pièces opératoires qui sont remis au laboratoire d'anatomopathologie doivent porter deux identifiants différents, le nom et le prénom du patient ainsi qu'un numéro d'identification propre au patient, Ce dernier identifiera l'échantillon tout au long du processus. Ce numéro d'identification sera retranscrit sur les blocs et les lames, par la suite qui seront examinées au microscope après le traitement technique du prélèvement. Avant la macroscopie, il y'a une étape essentielle la préparation tissulaire qui est définitive et irréversible c'est **la fixation**, cette dernière est indispensable pour conserver la morphologie cellulaire. Toute fixation défectueuse rend l'étude anatomopathologique difficile voire impossible (dessiccation et/ou autolyse du tissu). Voici quelques Paramètres techniques dont il faut tenir compte :

- La fixation doit être immédiate ou au moins très rapidement débutée après l'obtention du prélèvement;
- Le fixateur utilisé est le formol 10 % tamponné à PH qui devrait idéalement se situer entre 6,8 et 7,2 (acceptable de pH 7.0 à 7.4);
- Le volume du fixateur doit être 10 fois plus grand que le volume de la pièce à fixer, Il est important que la pièce anatomique soit complètement immergée;
- La durée de fixation pièces opératoires dépendra du volume du prélèvement et sera définie par le pathologiste, En général 24 à 72 heures;
- Les tissus denses, adipeux et nécrotiques demandent un temps de fixation plus long (comme le sein);
- La température influe sur la vitesse de fixation. Le froid ralentit le processus de fixation, les tissus plongés dans un fixateur ne devraient pas être conservés au réfrigérateur.

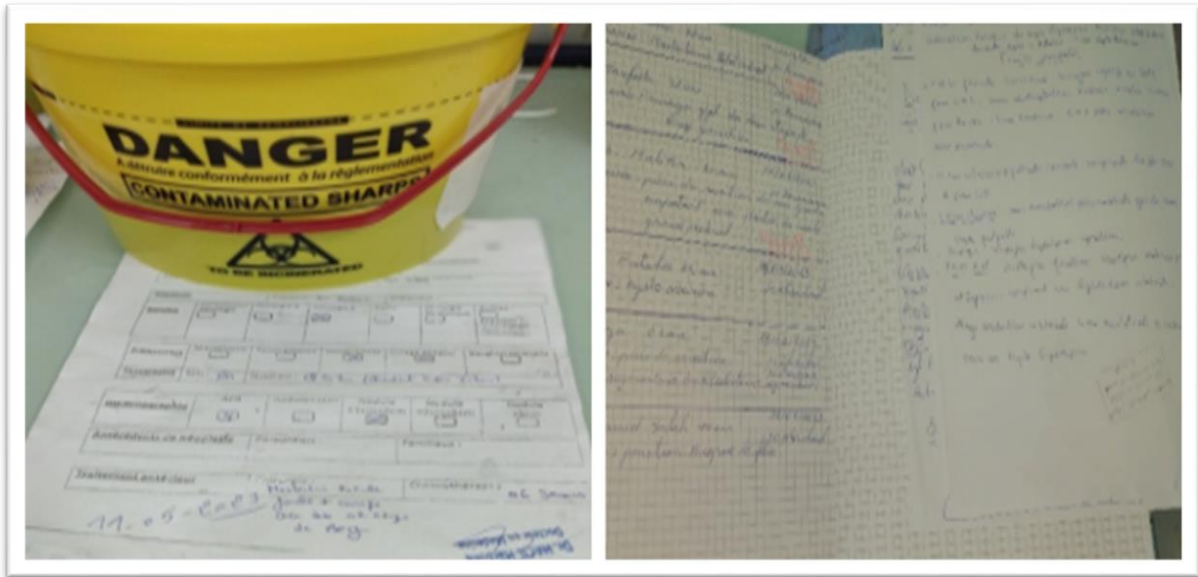


Figure 11 : Enregistrement de la réception d'une mastectomie et curage ganglionnaire (Khenniche, 2023)

1.3.2.2. Examen macroscopique

L'examen macroscopique détaillé est une partie essentielle de l'étude d'une pièce opératoire, c'est un examen à l'œil nu qui permet de sélectionner les territoires à prélever pour l'étude microscopique : zones lésées, zones d'aspect macroscopique sain et limites de l'exérèse. Donc la pièce est examinée, mesurée, pesée, palpée puis disséquée (comme la figure 12 exprime). Les prélèvements destinés à l'analyse microscopique ont été mis directement dans des cassettes tissulaires préalablement étiquetées par le numéro d'identification de la patiente (figure 13), les restes de la pièce opératoire sont conservés en cas de nécessité d'effectuer des prélèvements complémentaires. Quelques points essentiels à l'analyse macroscopique :

- Orientation de la pièce opératoire (mastectomie) par le chirurgien;
- Présence ou non de tissu musculaire en profondeur;
- Présence ou pas d'un lambeau cutané;
- Description du lambeau cutané (ulcération, infiltration, cicatrice...);
- Présence ou pas du mamelon;
- Description du mamelon (normal, rétracté, ulcéré, Paget...).
- Encrage de la surface profonde de la pièce opératoire avec encre de chine.



Figure 12 : Etude macroscopique de la mastectomie (Khenniche, 2023)

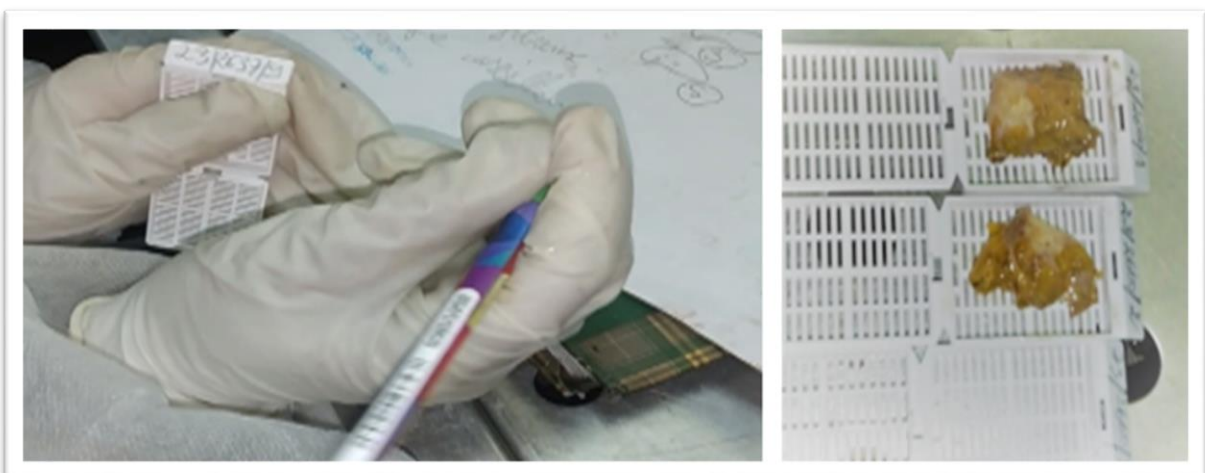


Figure 13 : Prélèvements dans des cassettes étiquetées (Khenniche, 2023)

3.2.4. Circulation

Après l'étape d'examen macroscopique au cours de laquelle sont prélevés des fragments qui sont mis dans des cassettes tissulaires numérotées. Ces cassettes sont placées dans le circulateur (figure 14) où quatre étapes se déroulent successivement : la post-fixation, la déshydratation, la clarification et l'imprégnation. Ces étapes sont automatisées dans la circulation qui rend le tissu rigide pour qu'il reste intact et puisse être coupé en tranches minces avant sa coloration. Cet appareil contient un bain de formol, six bains de l'éthanol, trois bains de xylène et deux bains de paraffine à 56 °C. Cette opération dure 18 heures (1h30mn pour chaque bain et le formol 2 heures). Prendre en considération que les cassettes tissulaires sont conservées dans le fixateur jusqu'au démarrage du cycle de circulation.



Figure 14 : Circuit technique ou circulateur (Leica) (Khenniche, 2023)

3.2.4.1. Post-fixation

La post-fixation permet de compléter la fixation, le formol tamponné à 10 % est l'agent le plus utilisé. Il est important que la fixation soit complète.

3.2.4.2. Déshydratation

L'alcool éthylique est l'agent déshydratant qui est utilisé, il permet d'extraire toute l'eau du tissu. De plus, il assure une bonne conservation des structures cellulaires. Le tissu devrait passer par six bains de l'éthanol. Tenir en compte qu'une déshydratation mal effectuée donne un tissu mou, rend difficile à couper.

3.2.4.3. Clarification (éclaircissement)

Elle permet de remplacer l'alcool éthylique par un agent clarifiant dans la solution d'imprégnation qui est le xylène, de plus la température du bain ne devrait pas dépasser 37°C.

3.2.4.4. Imprégnation

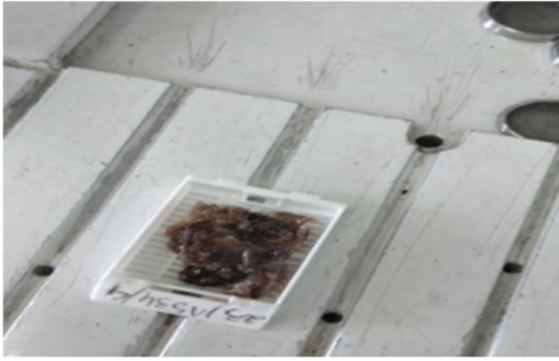
L'imprégnation est la dernière étape de la circulation. Le milieu utilisé c'est de la paraffine, elle permet de bien remplir les cavités tissulaires, de donner une consistance uniforme et de fournir un support interne au tissu. La mise sous vide permet de réduire de moitié le temps d'imprégnation en plus de chasser l'air des tissus.

3.2.5. Inclusion (Enrobage)

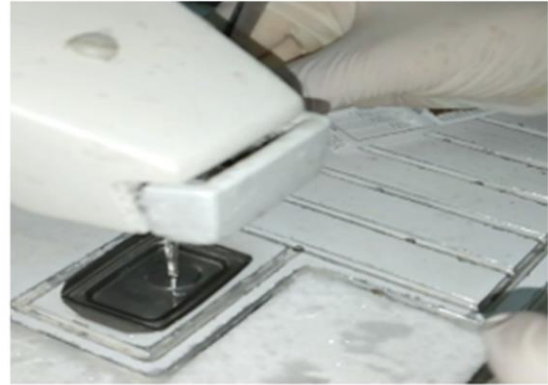
L'inclusion se fait grâce à l'appareil d'inclusion (figure 15) qui est transformé la paraffine solide en paraffine liquide comme la figure 7 représente. Cette étape est manuelle, elle consiste à réorienter le fragment tissulaire dans le sens de la coupe dans un moule métallique rempli de la paraffine liquide et le refroidir à l'aide d'une plaque froide de cet appareil, on obtient un bloc de paraffine dans lequel le prélèvement est inclus. Donc l'enrobage permet de fournir au tissu un support externe à la coupe et d'assurer une meilleure conservation du tissu par la suite, on met le bloc dans un réfrigérateur pour une meilleure confection des coupes. La température de la paraffine ne doit pas dépasser 64 °C.



Figure 15 : Appareil d'inclusion (Leica) (Khenniche, 2023)



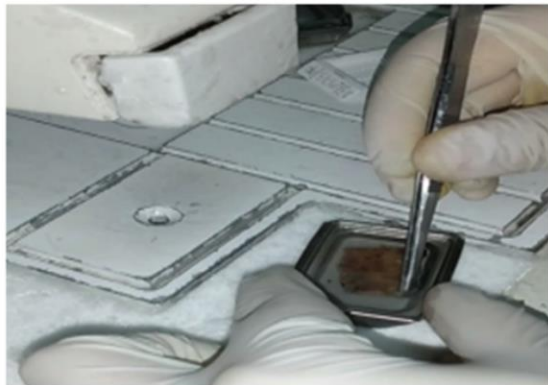
(1) Vérifier la concordance entre le nombre de fragments enrobés à celui qui mis en cassette à la macroscopie et même le numéro identifiant est correctement inscrit sur la cassette.



(2) Verser la paraffine liquide dans un moule métallique adapté à la taille du fragment.



(3) Déposer les fragments au centre du moule pour éviter qu'ils touchent aux parois tout en respectant l'orientation du plan de la coupe établie à la macroscopie.



(4) Presser et immerger bien toutes les extrémités du fragment dans la paraffine liquide à l'aide d'une pince.



(5) Mettre la couverture de la cassette dans un moule rempli de la paraffine liquide.



(6) remplir le moule par la paraffine pour assurer que tous les fragments sont au même niveau et bien enrober.



Figure 16 : Différentes étapes d'inclusion (Khenniche, 2023)

3.2.6. Microtomie

Avant de commencer la coupe à l'aide d'un microtome (figure 17), il faut vérifier les tissus pour assurer qu'ils sont inclus correctement. Tenir en compte les étapes suivantes (figure 18) :

- 1) Le refroidissement des blocs de paraffine facilite la confection des coupes.
- 2) Le bloc de paraffine doit être placé correctement de façon à être parallèle au biseau du rasoir.
- 3) Le rasoir et le porte-rasoir doivent être correctement fixés. L'angle du rasoir doit permettre au bloc de paraffine de toucher le dos du biseau.
- 4) En respectant l'épaisseur recommandée par le laboratoire. Au début, faire des coupes à $40\mu\text{m}$ pour éliminer l'excès de paraffine, le microtome est ensuite réglé à $4\mu\text{m}$ pour l'obtention des coupes tissulaires à analyser.
- 5) Le mouvement doit être régulier, ni trop lent, ni trop rapide, pour permettre l'obtention d'une coupe uniforme et représentative. Il faut nettoyer régulièrement la zone de coupe du microtome pour éviter la contamination d'une coupe à la suivante.
- 6) Dès le changement de blocs de paraffine, il faut toujours bloquer le frein de sécurité, et de préférence mettre en place le protecteur de rasoir afin de réduire le risque de coupure.



Figure 17 : Microtome (Khenniche, 2023)



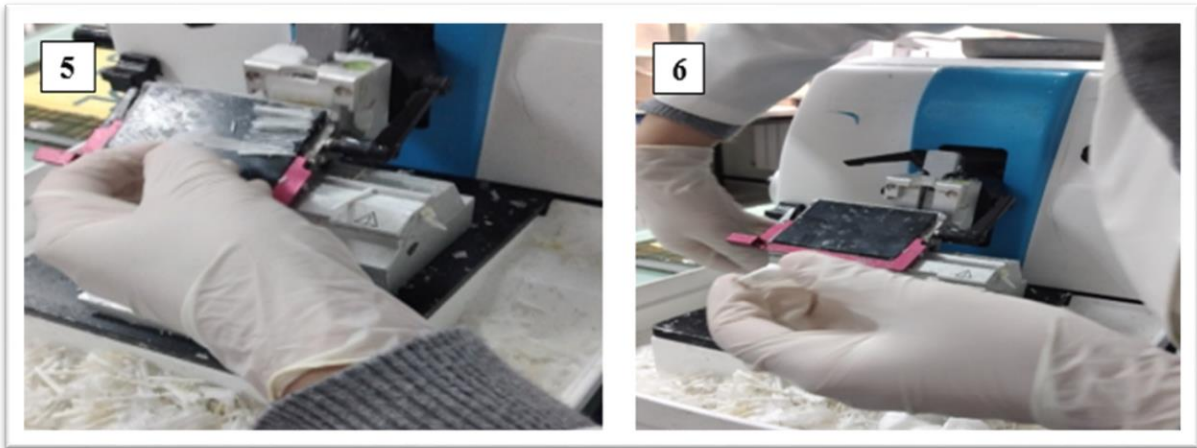
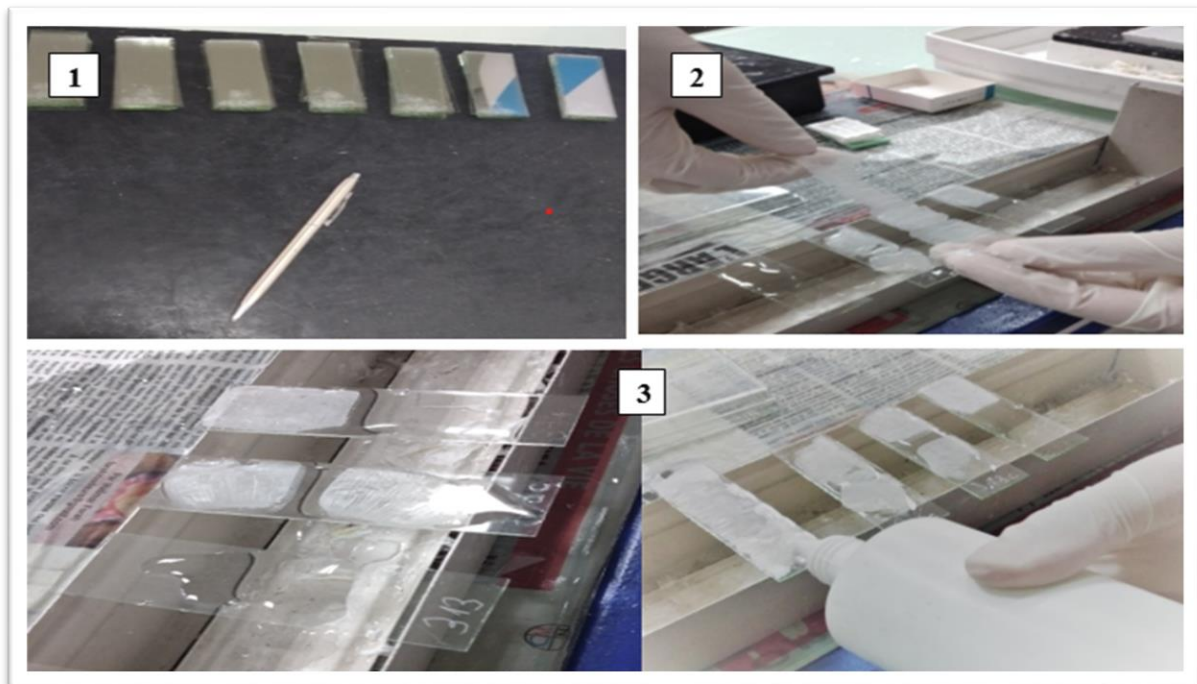


Figure 18 : Différentes étapes de microtomie (Khenniche, 2023)

3.2.7. Étalement

L'étalement permet de récupérer le tissu sur une lame pour l'examiner au microscope. Cette lame doit être identifiée (de préférence préalablement, ou immédiatement) à l'aide d'un stylo adapté pour l'écriture sur les lames en verre (appelé diamant), il doit vérifier que la lame correspond bien au bloc qui vient d'être coupé (figure 19).

- 1) Il faut s'assurer que le ruban tissulaire est bien positionné sur une lame propre, La coupe choisie devrait être exempte de plis, de stries, de bulles.
- 2) Utiliser de l'eau distillée pour éviter ces défauts (les plis, les stries ou tout autre).
- 3) Il est conseillé de sécher les lames suffisamment afin d'assurer l'adhérence des coupes (sur une platine chauffante, puis dans l'étuve 100C° pendant 30 minutes).



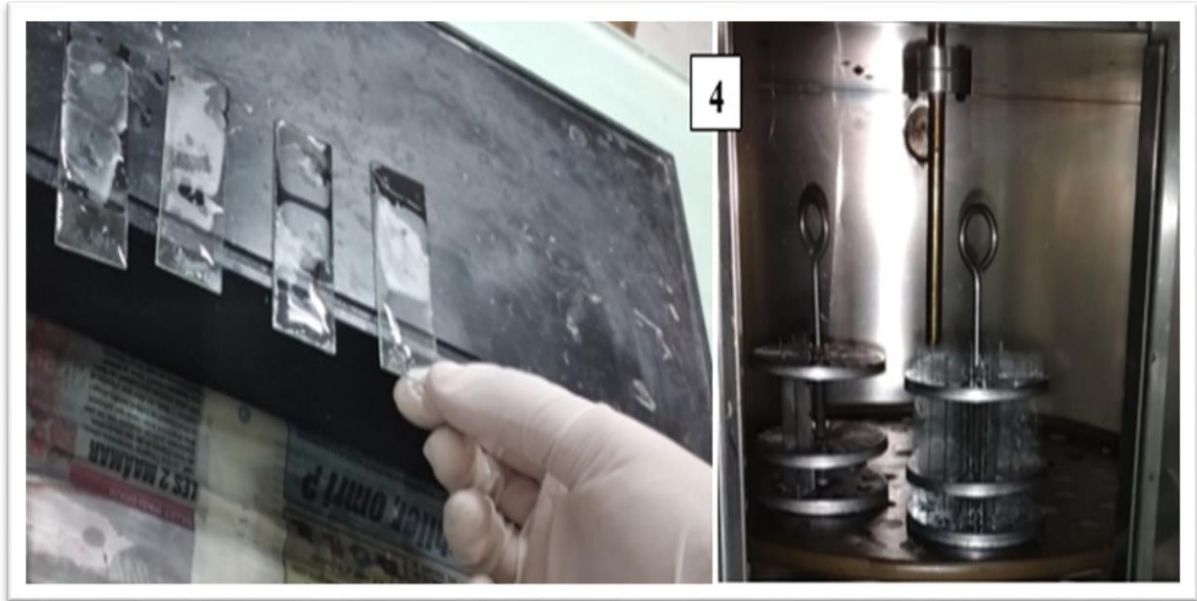


Figure 19 : Différentes étapes de l'étalement (Khenniche, 2023)

3.2.8. Coloration de routine

Dans cette étape, la coloration utilisée c'est HE (hématoxyline et éosine), la solution d'hématoxyline doit colorer le noyau en bleu et accentuer la membrane et la chromatine. La contre coloration à l'éosine doit donner au moins trois teintes de roses. Les érythrocytes et les granules d'éosinophiles seront rouge rosé, tandis que le cytoplasme et les autres éléments seront rose plus ou moins vive.

Tenir en compte les étapes (figure 20), le temps dans chaque bain et surtout la concentration de chaque réactif, donc il est nécessaire de vérifier la qualité des colorants et les réactifs utilisés avant l'usage et de les remplacer au besoin. Les étapes de coloration sont suivante:

- Placer les lames porte-objets dans le xylène (2 bains, 15 minutes chacun);
- Déplacer les lames porte-objets dans l'alcool éthylique (2 bains, 5 minutes chacun);
- Laver bien les lames à l'eau de robinet (de préférence l'eau distillée) au faible débit pour éviter le décollement du fragment (pendant 5 minutes);
- Egoutter bien les lames porte-objets pour éviter tout transfert des solutions (pour éviter la dilution des réactifs) et ensuite mettez-les dans l'hématoxyline pendant 5 minutes;
- Encore laver bien les lames porte-objets à l'eau de robinet pendant 5 minutes;
- Mettre les lames porte-objets dans l'éosine une minute;
- Laver les lames porte-objets à l'eau de robinet pendant 5 minutes;
- Faire un passage dans les deux bains d'alcool éthylique et laisse-les sécher à l'air libre;
- Après le séchage, on a fait un passage dans 2 bains de xylène puis on laisse les lames dans le troisième bain de xylène pour les monter.

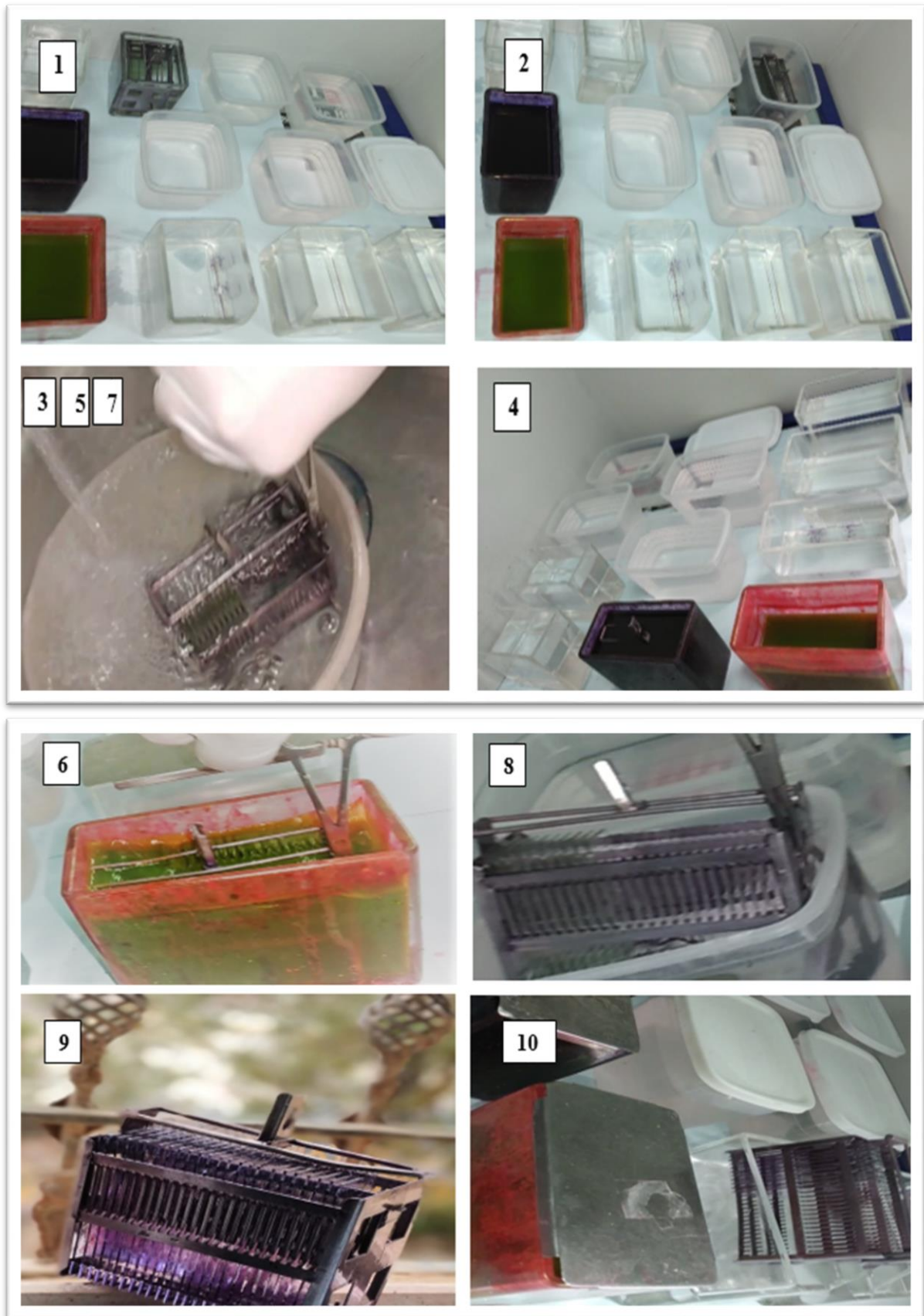


Figure 20 : Différentes étapes de coloration HE (hématoxyline et éosine) (Khenniche, 2023).

3.2.9. Montage des lames

Cette étape consiste à appliquer une lamelle sur une lame à l'aide d'un milieu de montage (le xylène), elle donne une protection contre la décoloration causée par l'oxydation à l'air ambiant ou même les vapeurs de certains produits chimiques. Il assure une meilleure visualisation des structures cellulaires sous microscope optique, les lames sont conservées dans le xylène jusqu'au montage pour éviter l'assèchement des tissus. Cette étape se fait manuellement (la figure 21). Des lamelles doivent être propres, de bonne qualité et suffisamment grandes pour couvrir entièrement le tissu à l'aide d'une petite goutte d'une colle biologique (Eukitt®). Avant d'entreposer les lames, il faut s'assurer qu'elles sont tout à fait sèches, les bulles d'air emprisonnées entre la lame et la lamelle devraient être éliminées, particulièrement si elles se situent au niveau du tissu. On peut les éliminer en appuyant délicatement sur la lamelle avec les doigts ou des pinces. Dans cette phase, L'étiquetage des lames est nécessaire.



Figure 21 : Montage et étiquetage des lames (Khenniche, 2023)

3.2.10. Vérification des lames

On vérifie (normalement le technologiste médical) que les lames d'une patiente donnée sont accompagnées de document correspondant, il est conseillé de comparer la forme du tissu sur la lame avec celle du tissu inclus dans le bloc de paraffine correspondant, il doit confirmer aussi que le nombre de fragments inscrit dans le document correspond au nombre de fragments compté sur les lames de la patiente.

3.2.11. Lecture des lames

Après l'étape de vérification, on passe par la lecture des lames sous microscope optique qui est pratiquée par le pathologiste et permet de ce dernier de visualiser l'image observée si s'est-il correspond d'une tumeur ou pas, si oui on affirme (normalement le pathologiste) le caractère tumoral. Au début il est utilisé un faible grossissement pour une bonne visualisation de tissu, puis passer au fort grossissement pour mieux analyser les cellules existantes. Le rapport d'anatomopathologie ou le compte-rendu relève du pathologiste et valide par celui-ci. La lecture des lames a été réalisé au laboratoire d'anatomie et cytologie pathologique de CHU de Constantine.

1.3.3. Etude Immunohistochimique

Cette étude est réalisée après l'examen anatomopathologique, la technique d'immunohistochimie (IHC) repose sur l'emploi d'anticorps généralement marqués par des enzymes (l'immunoperoxydase) et visent à détecter la présence de molécules d'intérêt (La recherche de récepteurs hormonaux (RE et RP), marqueur HER2 et Ki67 le plus utilisé). Elles permettent de préciser le diagnostic du cancer du sein, de prévoir la réponse à un traitement ou de fournir des indices pronostiques. Le tableau n° 6 ci-dessous représente les appareils et les produits utilisés dans cette étude.

Tableau n° 6 : Appareils et les produits utilisés en étude immunohistochimique

Etude immunohistochimique	
Lames sélanisée	Tris Buffer Salin
Lames porte-objets	DakoPen, des lamelles
Etuve	Pince
L'eau distillée	Anticorps Ki 67, RE, RP et Her2 (Dako)
Xylène	Un inhibiteur de peroxydase
L'alcool éthylique	Horse Radish Peroxydase
Platine chauffante, Solution de démasquage	DAB (3,3'-Daiminobenzidine)
Bain marie.	Hématoxyline, Eukitt.

1.3.3.1. Préparation des lames

D'abord, réaliser des nouvelles coupes à partir des blocs précédents d'une épaisseur de 4 microns, ensuite les étaler sur des lames spéciales (des lames sélanisées étiquetée préalablement), enfin placer les lames porte-objets dans l'étuve à 53 °C pendant 18 heures (une nuit) (figure 22).

- Mettre les lames porte-objets dans le xylène pendant 15 minutes pour le déparaffinage;
- Place-les dans l'alcool éthylique pendant 15 minutes pour la déshydratation;
- Poser les lames porte-objets dans l'eau distillée pendant 15 minutes pour la réhydratation.

Toutes ces étapes suivantes se déroulent dans un milieu ou un champs humide, donc il faut éviter le séchage des lames.



Figure 22 : Préparation des lames sélanisées (Khenniche, 2023)

Les étapes de la réaction immunohistochimique se déroulent comme suivants :

1.3.3.2. Démasquage et restauration antigénique

- Préparation de la solution de démasquage : 980 ml d'eau distillée + 20 ml de la solution à pH 6 (une solution rose) (figure 23);
- Préparation de la solution de démasquage : 980 ml d'eau distillée + 20 ml de la solution à pH 9 (une solution bleue);
- Mettre la solution de démasquage dans le bain marie à 98°C (figure 24);
- Laver les lames porte-objets à l'eau distillée pendant 10 minutes;
- Mettre les lames porte-objets dans cette solution (RE et RP pour PH 9; Her2 et Ki67 pour PH 6), les remettre au bain marie pendant 40 minutes, c'est un démasquage par la chaleur (HIER pour Heat-Induced Epitope Retrieval);
- Faire sortir les lames porte-objets et laisse-les refroidir pendant 20 minutes sur la paillasse;
- Lave-les à l'eau distillée pendant 5 minutes.



Figure 23 : Préparation de la solution de démasquage (Khenniche, 2023)

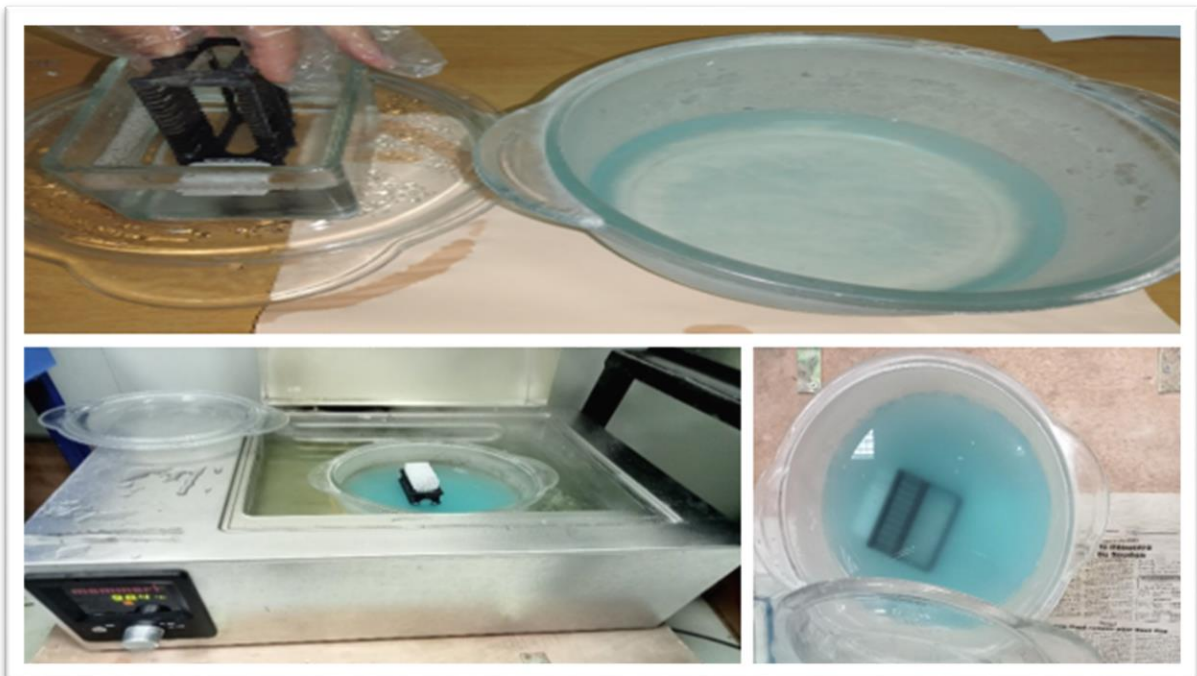


Figure 24 : Démasquage et restauration antigénique (Khenniche, 2023)

1.3.3.3. Blocage de l'activité enzymatique endogène

- Préparation de TBS (Tris Buffer Salin), 950 ml d'eau distillée + 50 ml de TBS (figure 25);
- Mettre les lames porte-objets dans la première solution de TBS pendant 5 minutes, puis dans la deuxième 5 minutes;
- Cercler chaque fragment tissulaire avec un marqueur biologique (DakoPen) pour bien limiter la diffusion des réactifs) (figure 26);

Matériels et méthodes

- Incuber les lames dans une chambre humide de la haute et assurer que le milieu d'incubation est un milieu humide;
- Ajouter un inhibiteur de peroxydase dans la partie recyclée sur chaque lame et l'incuber dans le noir pendant 5 minutes;
- Laver bien les lames porte-objets à l'eau distillée pendant 5 minutes;
- Rincer les lames dans la solution TBS pendant 5 minutes.



Figure 25 : Préparation de la solution TBS (Tris Buffer Salin) (Khenniche, 2023)

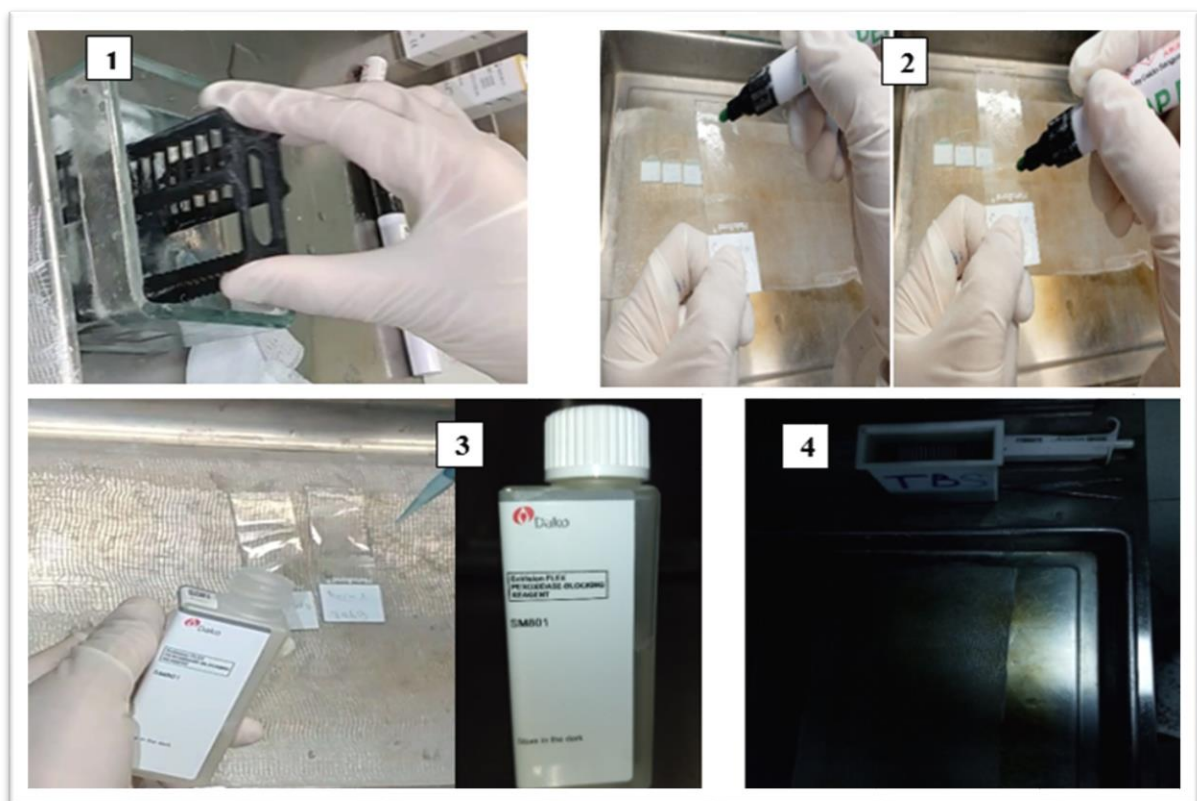


Figure 26 : Blocage de l'activité enzymatique endogène (Khenniche, 2023)

1.3.3.4. Application de l'anticorps

- Appliquer une à deux gouttes d'anticorps primaire (figure 27) sur les lames (anticorps Ki 67, RE, RP et Her2) et les incuber dans le noir pendant 30 minutes;
- Laver les lames porte-objets dans le TBS pendant 5 minutes;
- Appliquer une à deux gouttes d'anticorps secondaire HRP (Horse Radish Peroxydase) et les incuber dans le noir pendant 30 minutes (figure 28);
- Rincer les lames avec de l'eau distillée pendant 2 minutes;
- Mettre les lames porte-objets dans le TBS pendant 5 minutes;



Figure 27 : Anticorps primaires utilisés (Her2, Ki67, er, RP) DAKO (Khenniche, 2023)

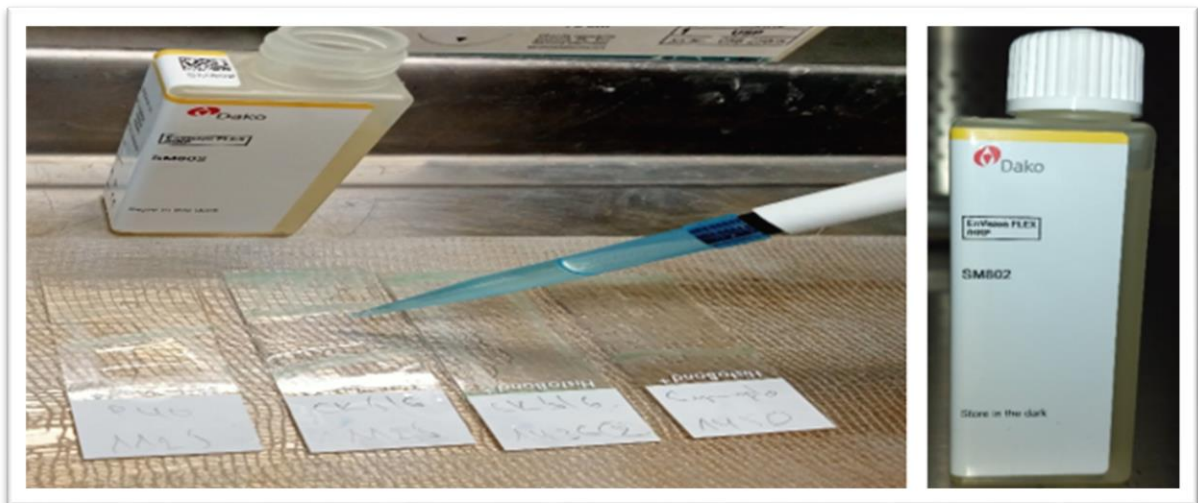


Figure 28 : Application d'anticorps secondaire HRP (Horse Radish Peroxydase) (Khenniche, 2023)

1.3.3.5. Mise en évidence de l'anticorps

- Préparation du DAB (3,3'-Daiminobenzidine) 1 ml du DAB dilué pour 50 µl du DAB concentré (figure 29);
- Mettre 50 µl du DAB et incuber dans le noir pendant 10 minutes (figure 30);
- Laver les lames dans le TBS pendant 5 minutes;



Figure 29 : Préparation du DAB (3,3'-Daiminobenzidine) (Khenniche, 2023)

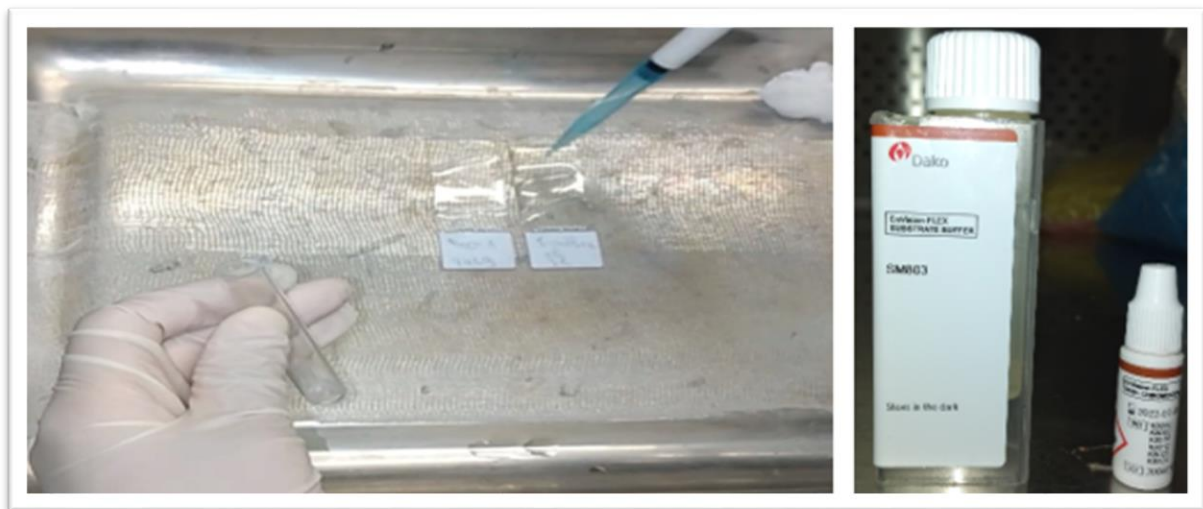


Figure 30 : Mise en évidence de l'anticorps (Khenniche, 2023)

1.3.3.6. Contre-coloration

- Réaliser une contre coloration à l'hématoxyline pendant une minute;
- Rincer les lames à l'eau distillée pendant 5 minutes;
- Déshydrater les lames par un passage dans l'éthanol et laisse-les sécher à l'air libre.

1.3.3.7. Montage des lames

- Monter les lames avec les lamelles dans le xylène à l'aide d'une colle Eukitt (figure 31).



Figure 31 : Montage des lames sélanisées (Khenniche, 2023)

1.3.3.8. Lecture des lames

- La lecture se fait au microscope optique, le pathologiste interprète la coupe histologique et rédige un compte-rendu contenant un diagnostic précis et prévoir un traitement adapté à cette tumeur ainsi que le pronostic.

Résultats

2. Résultats

2.1. Etude rétrospective

2.1.1. Données sur la patiente

2.1.1.1. Répartition des patientes selon les tranches d'âge

L'âge moyen des patientes qu'ont été incluses dans cette étude était de 41.74 ans, avec des extrêmes de 29 et 50 ans. La figure 32 représente les pourcentages des patientes en fonction des tranches d'âge qui sont divisées en trois (3) catégories, où le nombre et le pourcentage le plus élevé (62.9%) est enregistré chez les femmes de plus de 40 ans (22), et le pourcentage 28.6% est représenté par 10 femmes fait partie de tranche d'âge de 35 ans à 40 ans, Le reste 8.6% appartient à tranche d'âge de moins de 35 ans (3).

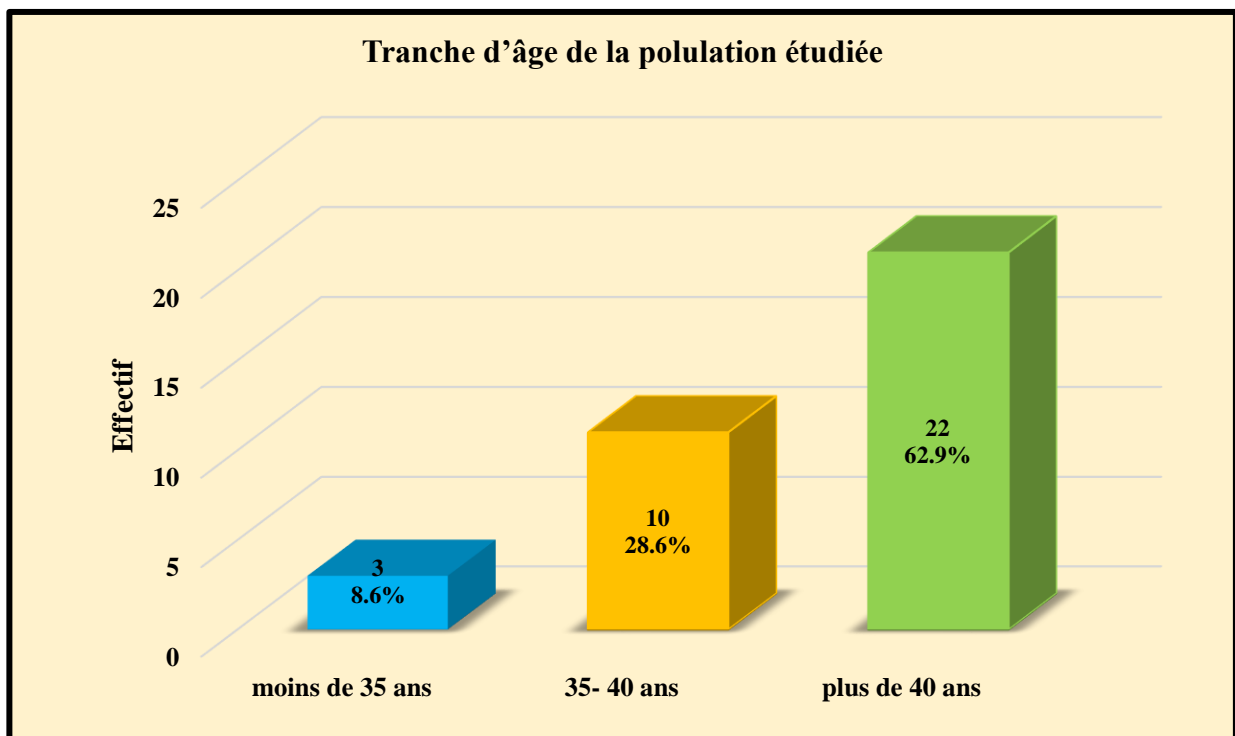


Figure 32 : Répartition de la population étudiée (femmes atteintes) selon les tranches d'âge

2.1.1.2. Répartition des patientes selon le statut matrimonial

La figure 33 Représente le pourcentage des femmes atteintes mariées, célibataires, divorcés et veuves qu'ont été incluses dans notre étude, nous remarquons que la valeur très élevée de pourcentage des femmes mariées de 74.3% avec un effectif de 26 cas par rapport à celles des femmes célibataires qui représente 11.4% avec effectif de 4 femmes, suivis par celles des patientes divorcées (8.6%), et le reste (2%) représente les femmes veuves. Ce qui montre que la population la plus atteinte dans ce travail est celles des femmes mariées.

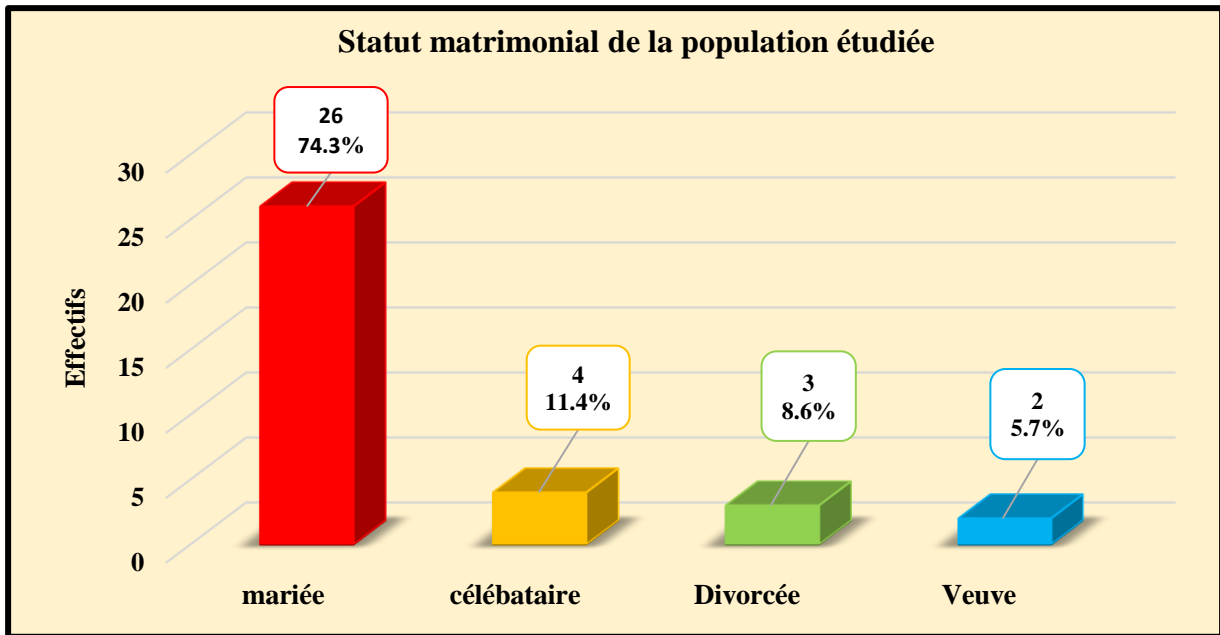


Figure 33 : Répartition de la population étudiée selon le statut matrimonial

2.1.1.3. Répartition des patientes selon l'âge de la ménarche

L'âge de la ménarche a été précisé chez la totalité des femmes, avec des extrêmes de 11 à 14 ans, ce qui représente une moyenne de 12.66 ans. 14.3% des cas ont eu une ménarche précoce (à un âge de 11 ans) représenté par 5 femmes, Tandis que les cas ont une ménarche normale de 12, 13 à 14 ans soit de 25.7 %, 40% et 20% respectivement, nous remarquons que le pourcentage le plus élevé est enregistré chez les patientes ont un âge de la puberté de 13 ans (40%) avec un effectif de 14 femmes (Figure 34).

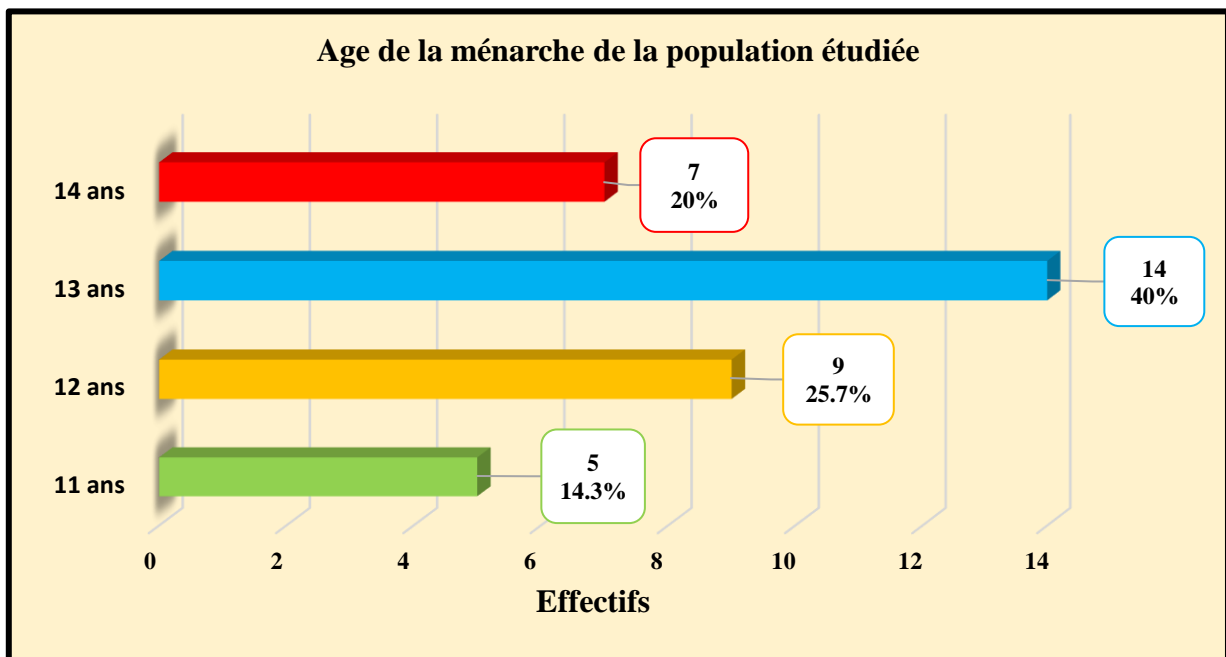


Figure 34 : Répartition de la population étudiée selon l'âge de la ménarche

2.1.1.4. Répartition des patientes selon la parité

Le nombre d'enfant vivant bien portant chez les patientes étudiées est varié de zéro à cinq enfants. Dans notre cohorte, nous remarquons que le pourcentage (60%) des femmes multipares (21 cas) est plus élevé par rapport à celui des femmes paucipares (≤ 2 pares) (25.7%) avec effectif de 9 cas. Tandis que les femmes nullipares ne représentent que 5% des cas (4 célibataires, une divorcée et une veuve) (figure 35).

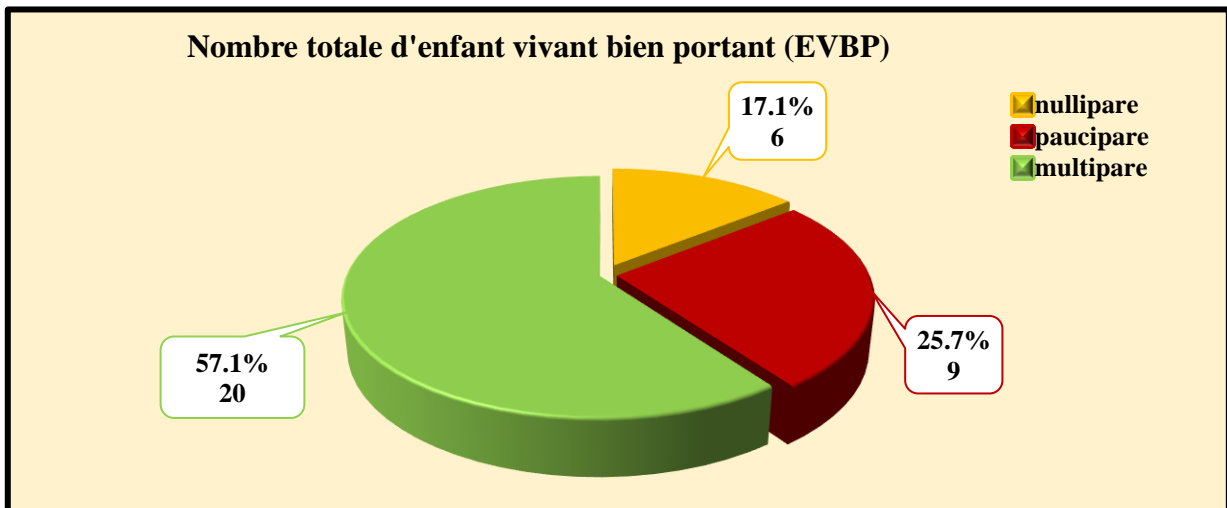


Figure 35 : Répartition de la population étudiée selon la parité

2.1.1.5. Répartition des patientes selon les voies d'accouchement

La figure 36 ci-dessous montre les différents voies d'accouchements des femmes qu'ont été incluses dans cette étude dont 45.7% des cas ont accouché par voie basse (16), 22.9% césarienne (8) et 14.3% mixte (5). Nous remarquons que le pourcentage de 17.1% représente les patientes qui n'ont jamais accouché avec un effectif de 6 femmes.

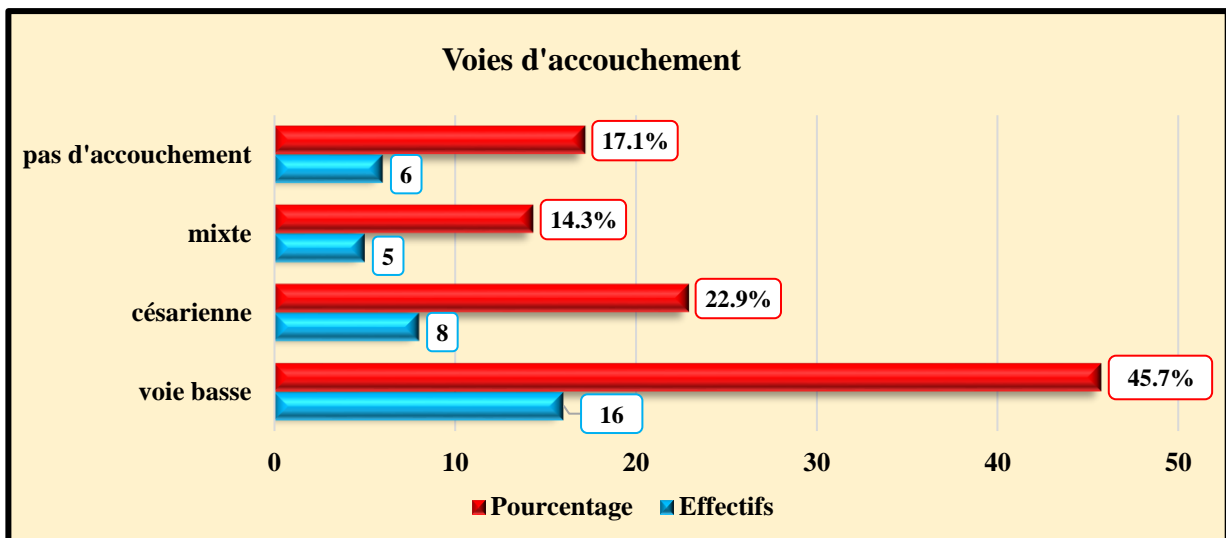


Figure 36 : Répartition de la population étudiée selon les voies d'accouchement

2.1.1.6. Répartition des patientes selon les voies d'allaitement

La figure 37 représente les pourcentages des patientes fonction de la voie d'allaitement qui sont divisées en trois (3) catégories, le pourcentage le plus élevé est noté chez les femmes allaitent naturellement au sein avec une valeur de 16 femmes représentant 45.7% des cas étudiés, suivis par l'allaitement mixte puis artificiel qui représentent 37.2% avec un effectif de 13 femmes, et le reste (17.1%) est enregistré chez les femmes qui n'ont jamais des enfants ou les célibataires (6 cas).

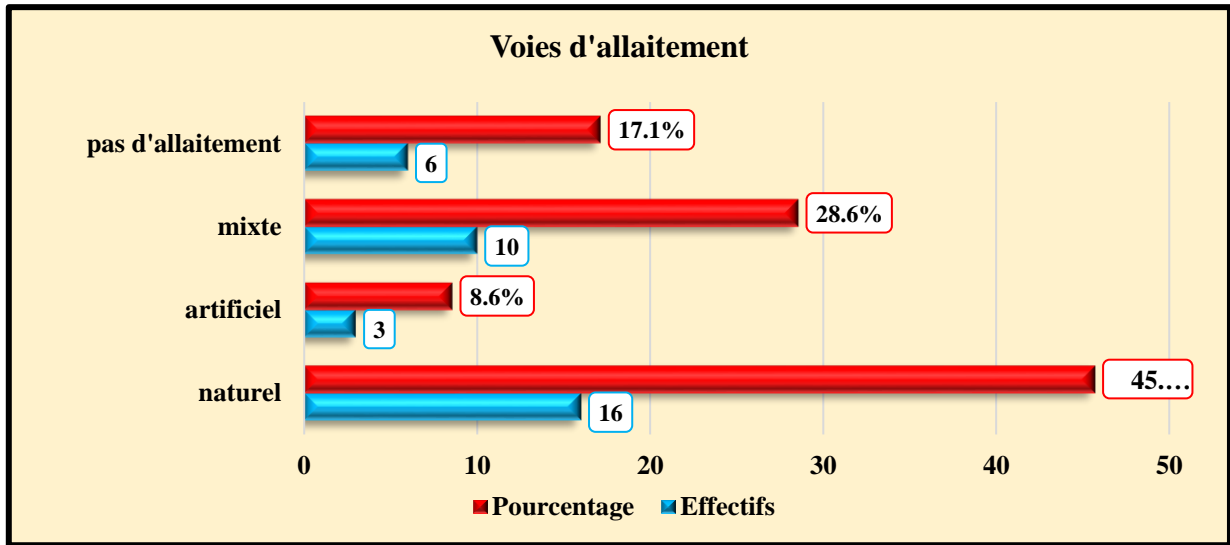


Figure 37 : Répartition de la population étudiée selon les voies d'allaitement

2.1.1.7. Répartition des patientes selon le nombre d'avortement

Sur 35 cas étudiées, nous remarquons que le pourcentage (71.4%) des patientes qui n'ont jamais avorté (25 cas) est plus élevé par rapport à celles qui ont un seul avortement (20%) avec effectif de 7 femmes, Le pourcentage des cas qui ont de deux avortements et plus reste le plus faible (8.6%) (figure 38).

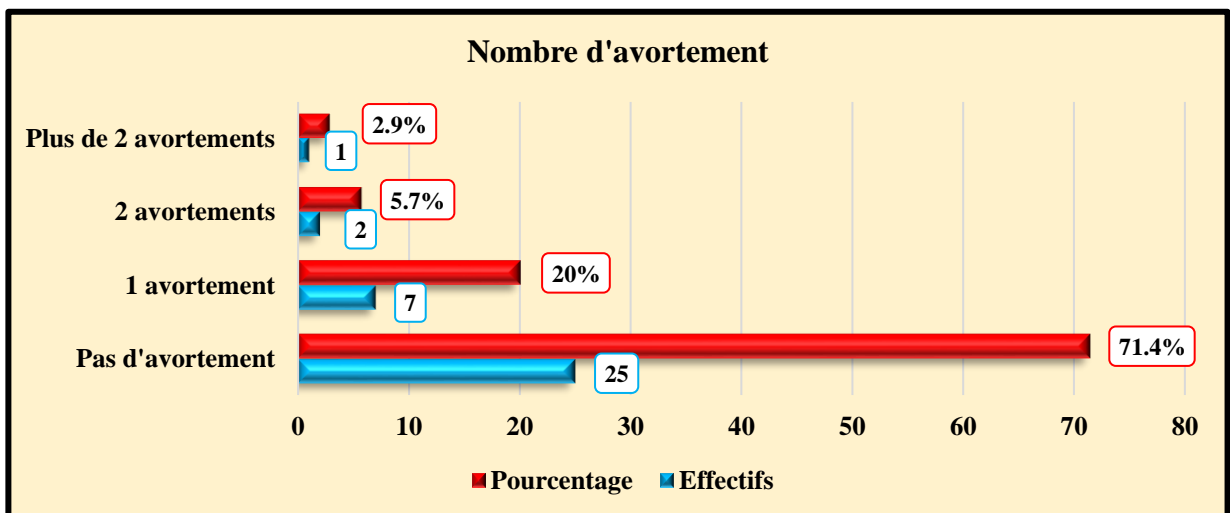


Figure 38 : Répartition de la population étudiée selon le nombre d'avortement

2.1.1.8. Répartition des patientes selon la notion de contraception orale

La notion de contraception orale était retrouvée chez 19 patientes (54.3%), certains avec une courte durée et d'autres avec une longue durée d'utilisation (Figure 39).

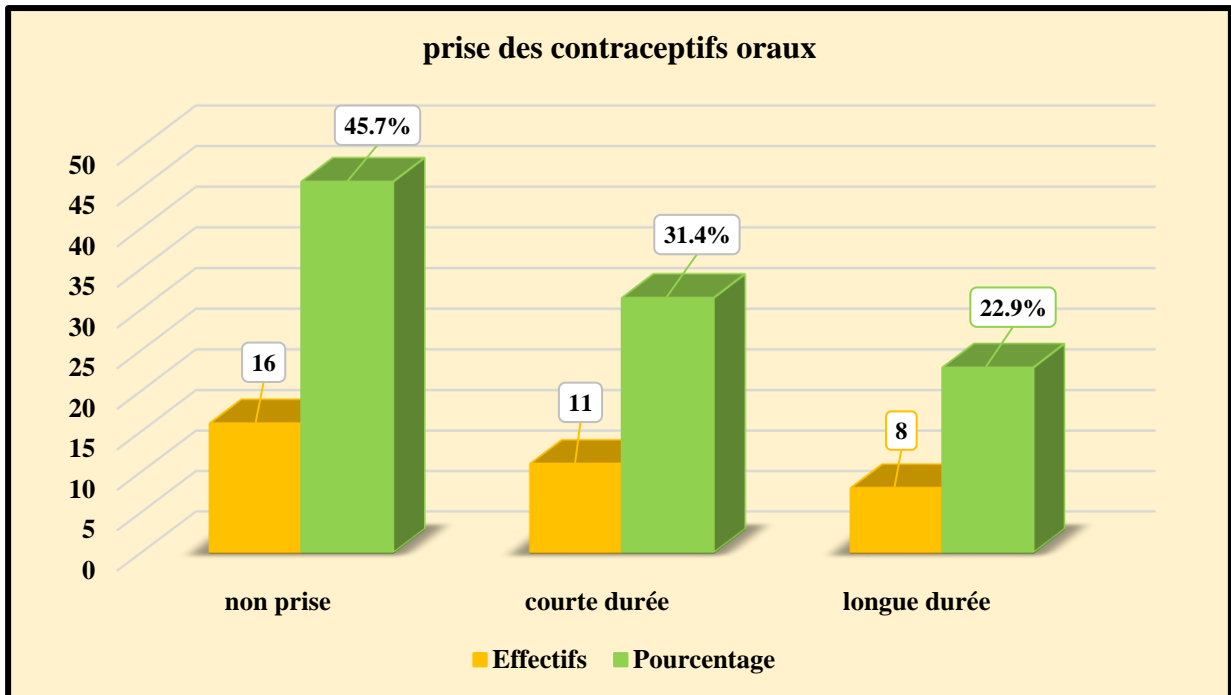


Figure 39 : Répartition de la population étudiée selon la notion de contraception orale

2.1.2. Données sur la tumeur

2.1.2.1. Répartition des patientes selon la localisation du cancer du sein

A cette étude, 63% des cas ont une tumeur au sein gauche (22 patientes) alors que 37% au côté droit (13 cas) (Figure 40).

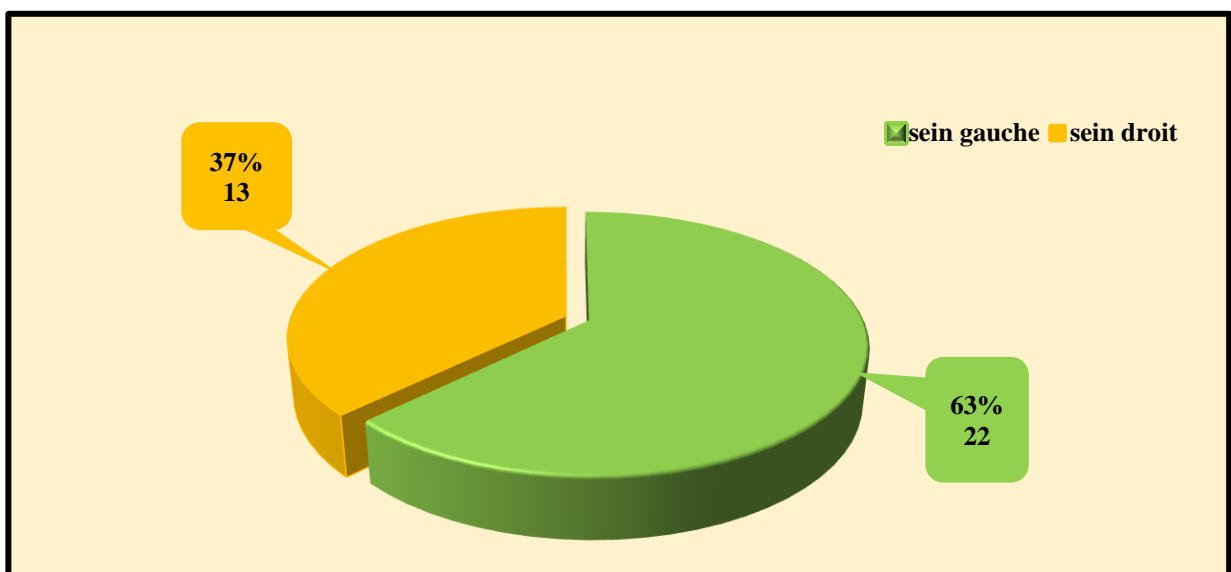


Figure 40 : Répartition de la population étudiée selon la localisation du cancer du sein

2.1.2.2. Répartition des patientes selon le type histologique du cancer du sein

La figure 41 montre que le type histologique le plus fréquent c'est la tumeur de type non spécifique anciennement appelée carcinome canalaire infiltrant (CCI) (80%) avec un effectif de 28 patientes, suivis par des tumeurs mixtes et autres types (17.1%). Le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) ne présente que 2.9% des cas, aucune patiente présente un carcinome in situ (CIS).

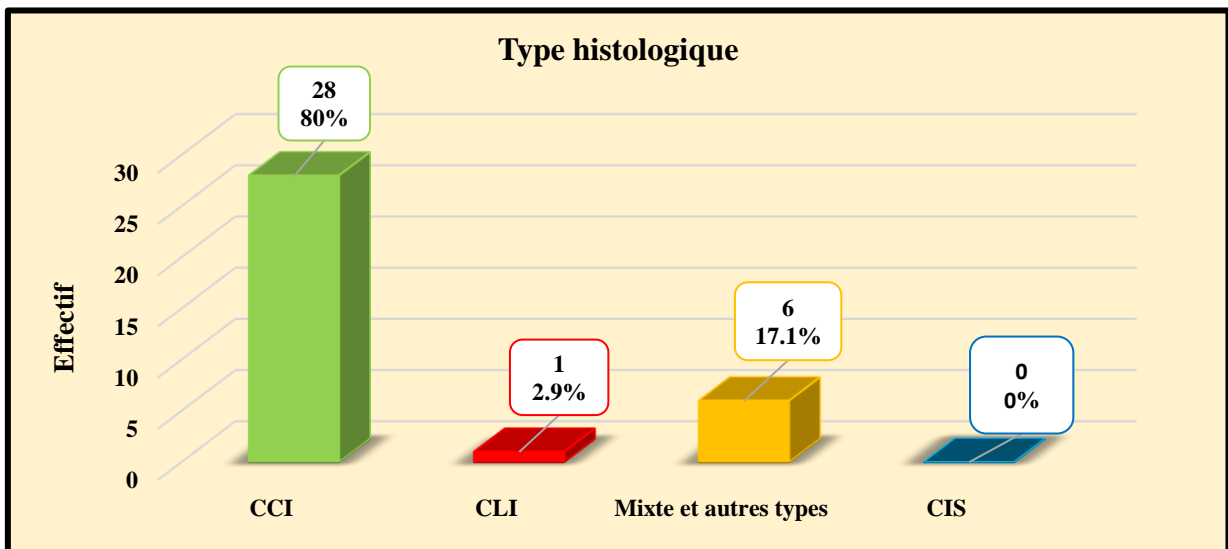


Figure 41 : Répartition de la population étudiée selon le type histologique du cancer du sein

2.1.2.3. Répartition des patientes selon le type moléculaire du cancer du sein

Dans cette étude, nous remarquons qu'il y a une prédominance de type basale triple négatif (65.7%) avec effectif de 23 cas, suivi par le type HER2neu positifs (Human Epithelial Receptor 2) qui représente 22.9% des patientes. Et l'expression des récepteurs hormonaux était retrouvée dans 11.5% de l'ensemble des cas (le type luminal A et B) (Figure 42).

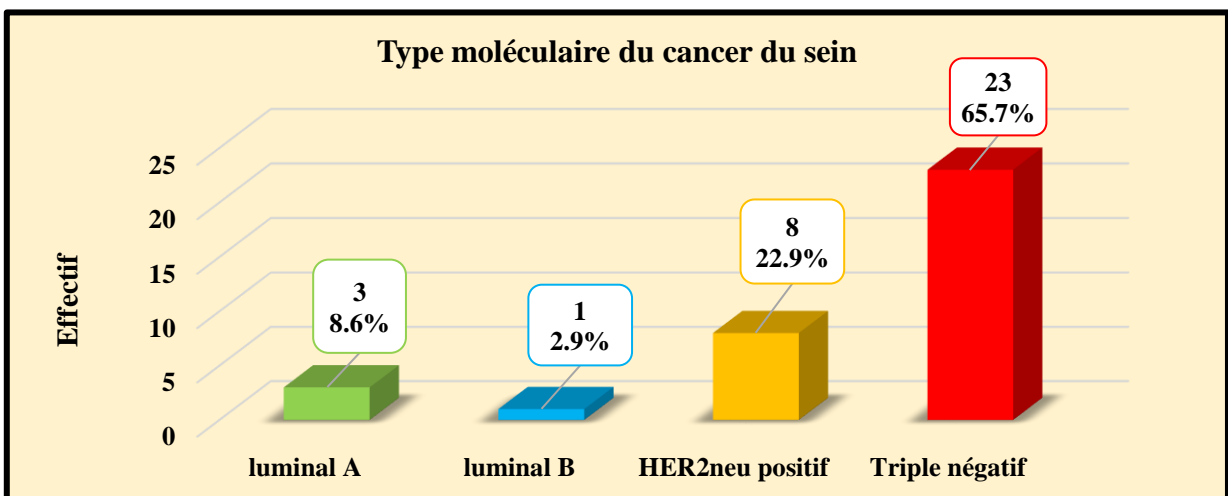


Figure 42 : Répartition de la population étudiée selon le type moléculaire du cancer du sein

2.1.2.4. Répartition des patientes selon le grade histopronostique du cancer du sein

Selon les résultats de notre étude, 71.4% des patientes ont classé grade II selon SBR (Scarff-Bloom Richardson) avec effectif de 25 cas. La classification grade III est enregistré chez 25.7% des patientes (9 cas). Le reste (3%) représente le grade histopronostique I qui correspond aux tumeurs les moins agressives (Figure 43).

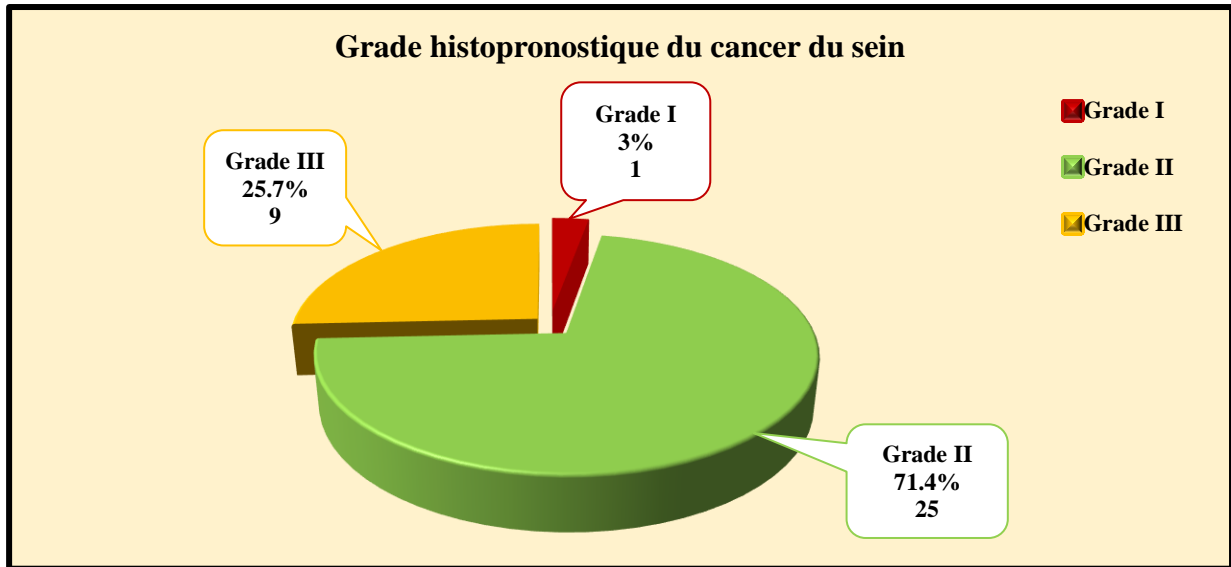


Figure 43 : Répartition de la population étudiée selon le grade histopronostique du cancer du sein selon SBR

2.1.3. Données sur le traitement

2.1.3.1. Type de chimiothérapie administrée

La figure 44 montre que la chimiothérapie était administrée selon deux modalités néoadjuvante chez 80 % des cas (stades localement avancés), et adjuvante dans 20 % des cas (stades localisés), Le traitement reçu était adapté au stade de la maladie.

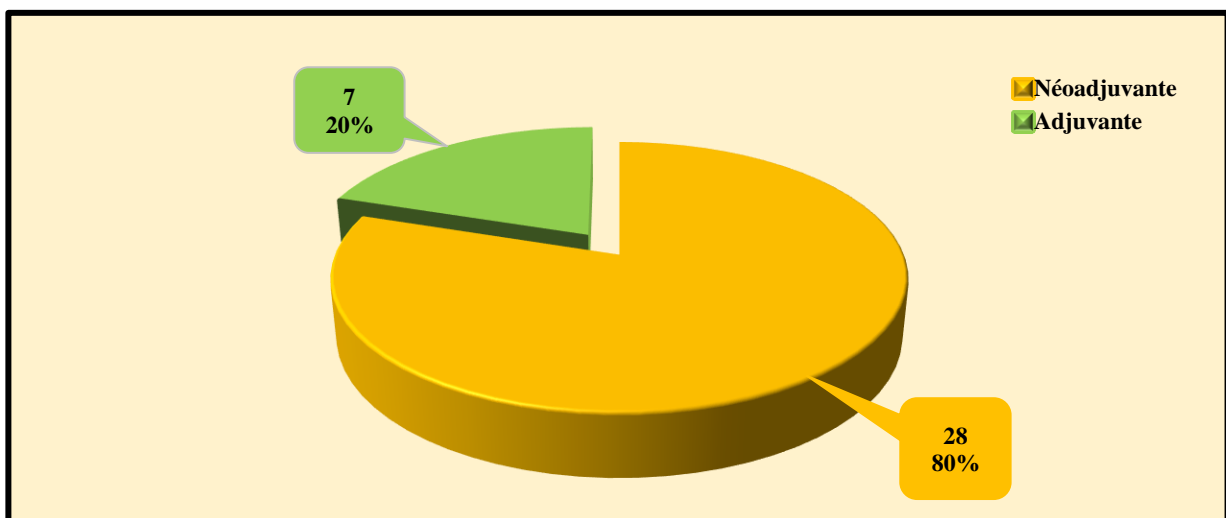


Figure 44 : Répartition des patientes selon de Type de la chimiothérapie

2.1.3.2. Protocoles thérapeutiques utilisés

Les drogues de chimiothérapie utilisées étaient les anthracyclines (Epirubicine et adriamycine/doxorubicine), les antimétabolites (5-fluoro-uracyle), les alkylants (cyclophosphamide (Endoxan™) et carboplatine) et les taxanes (paclitaxel (Taxol™) et docetaxel (Taxotère™)). Le principal schéma thérapeutique utilisé était un traitement séquentiel basé sur les anthracyclines et les alkylants suivi de cures à base de taxanes (AC/FAC/FEC + taxanes) (82.9%) avec effectif de 30 cas, les anthracyclines et alkylants seuls (protocole FEC) étaient utilisées dans 5.7% des cas, et le même pourcentage a été enregistré au protocole TAC (traitement par anthracyclines, alkylants et les taxanes seuls). Le dernier protocole est semblable au dernier, auquel s'ajoute un traitement séquentiel basé sur les taxanes et les alkylants (TAC + Carbo-Taxol), et ce protocole ne présente que 2.9% des cas (une patiente) (Tableau n° 7).

Tableau n° 7 : Répartition des patientes selon les protocoles utilisés

Protocoles	Effectifs	Pourcentage %
3 FEC 3 T	10	28,6
4 AC 4 T	11	31,4
4 AC 2 T	2	5,7
6 FEC	2	5,7
8 TAC 7 Carbo-Pacli	1	2,9
6 TAC	2	5,7
4 AC 4 Taxol	2	5,7
3 FEC 12 Taxol	2	5,7
4 AC 3 T	1	2,9
3 FAC 3 T	1	2,9
6 FAC	1	2,9
Total	35	100

C : Cyclophosphamide, A : Adriamycine, T : Taxotère (Docetaxel), F :5-Fluoro-uracile, E : Epirubicine, Pacli : Paclitaxel (Taxol), Carbo : Carboplatine.

2.1.3.3. Nombre de cures de la chimiothérapie

On note que la fréquence des patientes ayant reçu 6 cures (34.3%) est plus élevée Par rapport à celle qui ayant reçu 8 cures de chimiothérapie (9 cas), 6 patientes ayant reçu 24 cures soit 17.1%, le reste des résultats sont résumé dans le tableau n° 8 ci-dessous.

Tableau n° 8 : Répartition des patientes selon le nombre de cures de la chimiothérapie

Nombre de cures	Effectifs	Pourcentage %
6	12	34.3
8	9	25.7
15	3	8.6
24	6	17.1
25	1	2.9
26	4	11.4
Total	35	100

L'intervalle inter cure était de trois semaines et le nombre total des cycles variait entre six et huit cycles voire plus en fonction du protocole thérapeutique utilisé et la réponse du corps au traitement administré.

2.1.3.4. Traitement adjuvant administré (Thérapie ciblée et hormonothérapie)

Le trastuzumab (Herceptin ®) était administré en association aux taxanes dans le cas des tumeurs surexprimant l'HER2-neu (31.4%) (11 cas) pendant une année, à une dose initiale de charge de 8 mg/Kg suivi de doses d'entretien de 6 mg/Kg tous les 21 jours. Une hormonothérapie adjuvante à base de Tamoxifène à la dose journalière de 20 mg était initiée dans tous les cas de tumeurs exprimant les récepteurs hormonaux (11.4%) avec effectif de 4 femmes, et pour une durée totale de cinq ans voir plus (**Tableau n° 9**).

Tableau n° 9 : Répartition des patientes selon le traitement adjuvant administré

Traitement adjuvant		Effectifs	Pourcentage %
Hormonothérapie	Oui	4	11,4
	Non	31	88,6
	Total	35	100
Thérapie ciblée	Oui	11	31,4
	Non	24	68,6
	Total	35	100

2.1.4. Données sur la patiente après le traitement

2.1.4.1. Aménorrhée chimio-induite (ACI)

Parmi les 35 femmes incluses dans notre étude, 21 patientes ont présenté une aménorrhée chimio-induite (ACI) ce qui représente 60% des cas, alors que 14 patientes n'ont pas présenté d'ACI (40 % des cas), la valeur la plus élevée est enregistrée chez les femmes de plus de 40 ans

avec un effectif de 17 cas (81%), le reste 19% concerne la tranche d'âge entre 35 et 40 ans (4) (Figure 45).

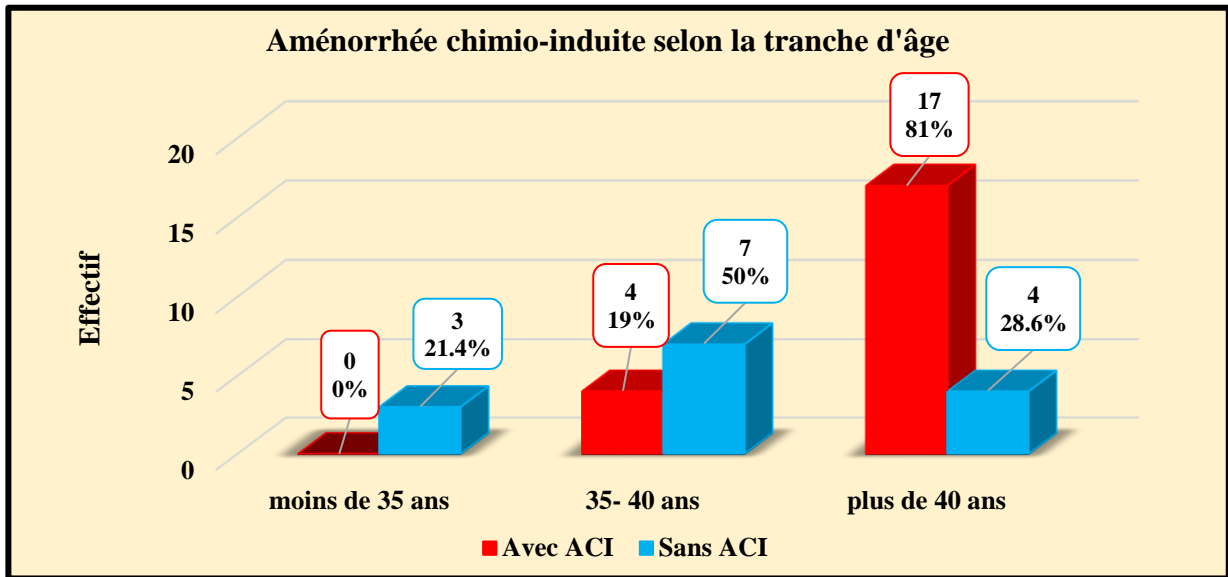


Figure 45 : Répartition des patientes selon la survenue d'une aménorrhée chimio-induite selon la tranche d'âge

L'ACI était définitive dans 42.86% des cas (9) alors qu'elle était transitoire dans 57.14% des cas (12) (Figure 46). Nos résultats montrent que l'incidence de reprise des menstruations était plus élevée chez les patientes âgées de moins de 40 ans (100 %) par rapport aux patientes âgées de plus de 40 ans (59.1 %) (13 sur 22 cas) (Tableau n° 11), la récupération des menstruations était observée chez 26 malades (74.3%) avec un délai médian 5.5 mois et des extrêmes entre 0 et 24 mois, les résultats de notre étude montrent qu'il y a 17 femmes ayant un cycle menstruel régulier (48.6%) alors que 9 des cas subissent des troubles menstruel (25.7%), (Tableau n° 10).

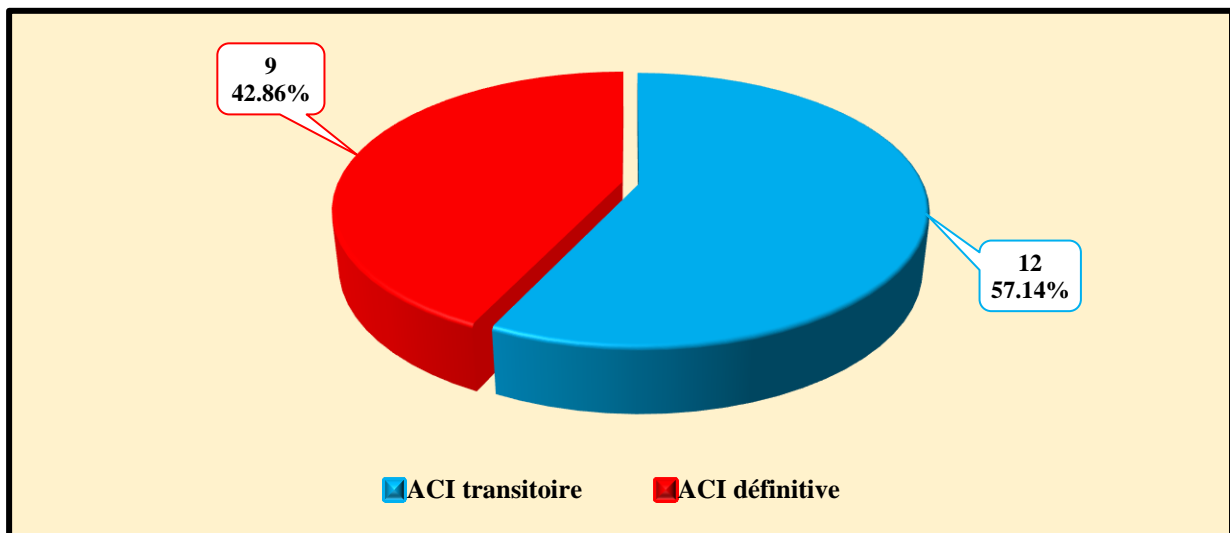


Figure 46 : Répartition des patientes selon l'installation d'une aménorrhée chimio-induite

Tableau n° 10 : Régularité de cycle menstruel selon la tranche d'âge

Reprise du cycle		Moins de 40 ans	Plus de 40 ans	Total
Oui (cycle régulier)	Effectif	9	8	17
	Pourcentage %	25,7	22,9	48,6
Oui (cycle irrégulier)	Effectif	4	5	9
	Pourcentage %	11,4	14,3	25,7
Non	Effectif	0	9	9
	Pourcentage %	0	25,7	25,7
Total	Effectif	13	22	35
	Pourcentage %	37,1	62,9	100

Tableau n° 11 : Reprise des menstruations selon la tranche d'âge

			Moins de 40 ans	Plus de 40 ans	Total
Retour des règles	Oui	Effectif	13	13	26
		Pourcentage %	100	59,1	74,3%
	Non	Effectif	0	9	9
		Pourcentage %	0	40,9	25,7
Total	Effectif	13	22	35	
	Pourcentage%	100	100	100	

Après étude statistique descriptive, on a noté un pourcentage de 25.7% d'ACI après la 2^{ème} Cure (9 cas), alors que 22.9% est enregistré après la 1^{ère}, 3^{ème} et 4^{ème} cure et de même effectif (8 cas) (Tableau n° 12).

Tableau n° 12 : Timing de l'aménorrhée dans notre étude

Installation de l'aménorrhée	Effectifs	Pourcentage %
Jamais	2	5,7
après 1ère cure	8	22,9
après 2ème cure	9	25,7
après 3ème cure	8	22,9
après 4ème cure	8	22,9
Total	35	100

L'analyse a montré que les femmes avec un âge supérieur à 40 ans étaient plus susceptibles de présenter une aménorrhée que celles avec un âge inférieur à 40 avec de façon significative (77.3% vs 30.8%, $p = 0.007$) (Tableau n° 13). En effet, 7 des patientes qui ont reçu 6 cures de

chimiothérapie ont présenté une ACI (58.3 %) versus 7 cas des 9 patientes ayant reçu 8 cures (77.8 %) et 2 patientes sur 3 ayant reçu 15 cures de chimiothérapie présentant 66.7 % (Tableau n° 14).

Tableau n° 13 : Survenue d'une aménorrhée chimio-induite selon de la tranche d'âge

		Moins de 40 ans	Plus de 40 ans	Total
Avec ACI	Effectif	4	17	21
	Pourcentage %	30,8	77,3	60
Sans ACI	Effectif	9	5	14
	Pourcentage %	69,2	22,7	40
Total	Effectif	13	22	35
	Pourcentage %	100	100	100

Tableau n° 14 : Nombre des cures reçus selon la survenue d'ACI

Aménorrhée chimio-induite		Nombre de cures						Total
		6	8	15	24	25	26	
Avec ACI	Effectif	7	7	2	1	1	3	21
	Pourcentage %	58,3	77,8	66,7	16,7	100	75	60
Sans ACI	Effectif	5	2	1	5	0	1	14
	Pourcentage %	41,7	22,2	33,3	83,3	0	25	40
Total	Effectif	12	9	3	6	1	4	35
	Pourcentage %	100	100	100	100	100	100	100

Les résultats du présent travail ont constaté que 32 cas des patientes qui ont reçu une chimiothérapie à base de traitement séquentiel, 19 cas ont présenté d'ACI (59.4 %) versus 66,7 % (2 cas sur 3) pour les patientes ayant reçu une chimiothérapie à base d'anthracyclines et agents alkylants (Tableau n° 15).

Tableau n° 15 : Survenue d'ACI selon le protocole de chimiothérapie

Protocole de chimiothérapie		Avec ACI	Sans ACI	Total
Anthracycline+alkylant	Effectif	2	1	3
	Pourcentage %	66,7	33,3	100
Anthracycline + alkylant + séquentiel taxane	Effectif	19	13	32
	Pourcentage %	59,4	40,6	100
Total	Effectif	21	14	35
	Pourcentage %	60	40	100

2.1.5. Données sur le suivi à long terme de la patiente

Dans notre étude, 4 patientes moins de 42 ans ont déclaré une grossesse après la chimiothérapie (11.42%), 3 femmes sont accouchées et une femme a avorté (Tableau n° 16). Parmi les cas étudiés, 3 patientes (moins de 40 ans) sont développées des kystes ovariens après fin de la chimiothérapie (8.57%) (Tableau n° 17).

Tableau n° 16 : Grossesse après la fin de la chimiothérapie

Grossesse après chimiothérapie	Effectifs	Pourcentage %
Oui	4	11,4
Non	31	88,6
Total	35	100

Tableau n° 17 : Présence d'un kyste ovarien après la chimiothérapie

	Effectifs	Pourcentage %
Oui	3	8,6
Non	32	91,4
Total	35	100

2.2. Etude anatomopathologique et immunohistocgimique

2.2.1. Etude anatomopathologique

2.2.1.1. Etude macroscopique

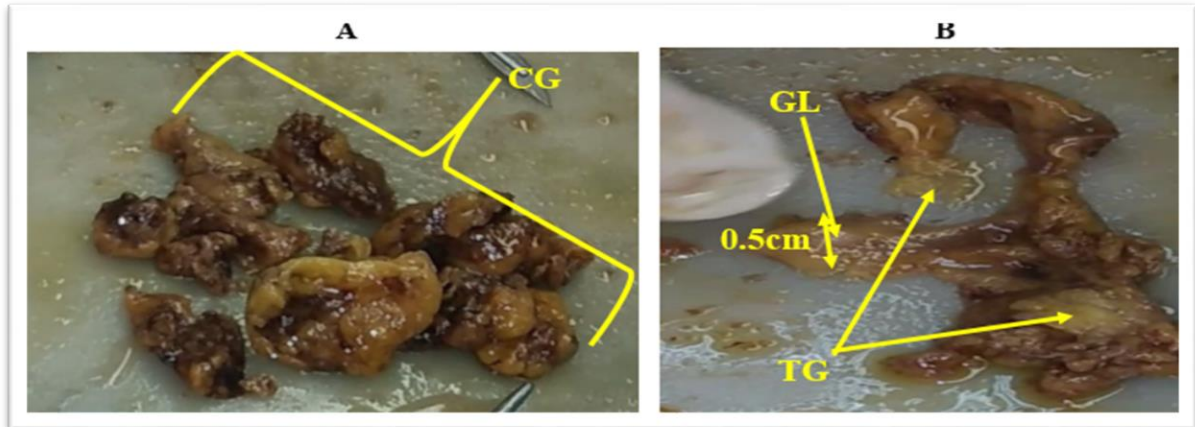


Figure 47 : Photographie d'un ganglion lymphatique mesurant 0.5cm×0.3cm situé dans la graisse axillaire extraite à partir d'un curage axillaire. Curage ganglionnaire (CG), ganglion lymphatique (GL), tissu graisseux (TG) (Khenniche, 2023).

La figure 47A représente une graisse axillaire d'une mastectomie gauche mesurant 13cm× 11 cm et la figure 47B indique un ganglion lymphatique de 0.5cm×0.3cm qui est retrouvé au sein des tissus adipeux à la recherche d'autres ganglions lymphatiques, ce ganglion apparemment ne possède aucun signe de malignité (indemne).

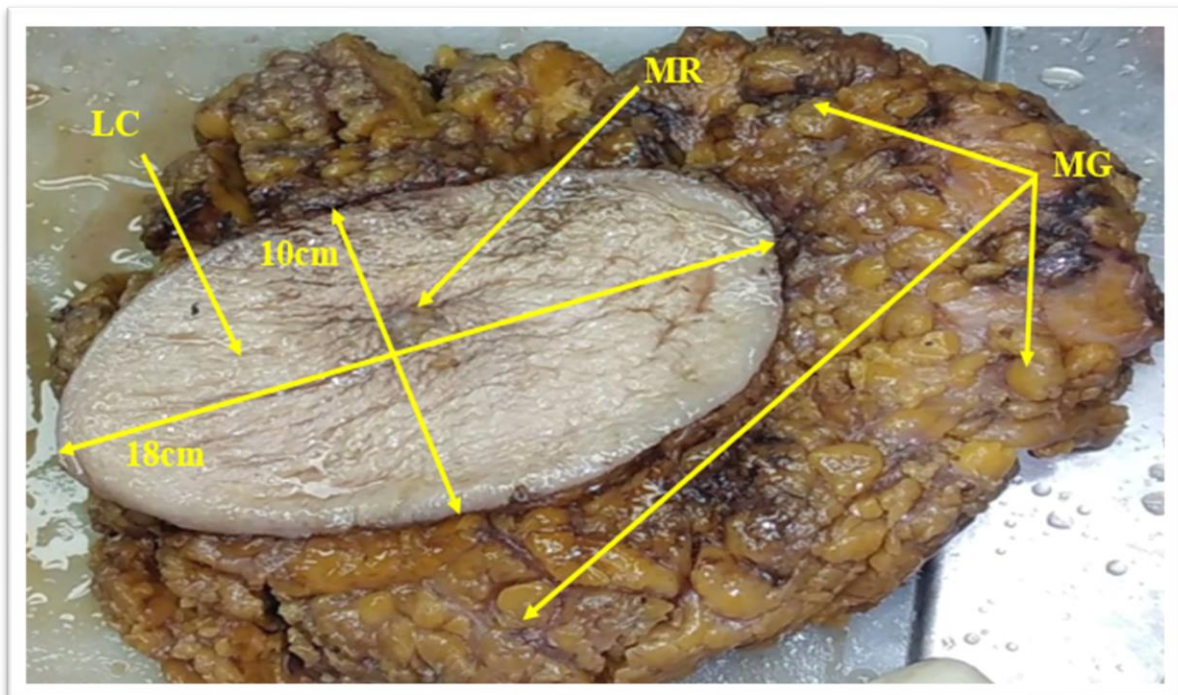


Figure 48 : Pièce d'une mastectomie gauche (face antérieur) mesurant 21cm×16cm×5cm Mamelon rétracté (MR), lambeau cutané (LC), masse graisseuse (MG) (Khenniche, 2023).

La figure 48 représente une mastectomie gauche adressé orienté et surmonté par un lambeau cutané de 18cm×10cm centré par un mamelon rétracté et un tissu adipeux comme un support interne.

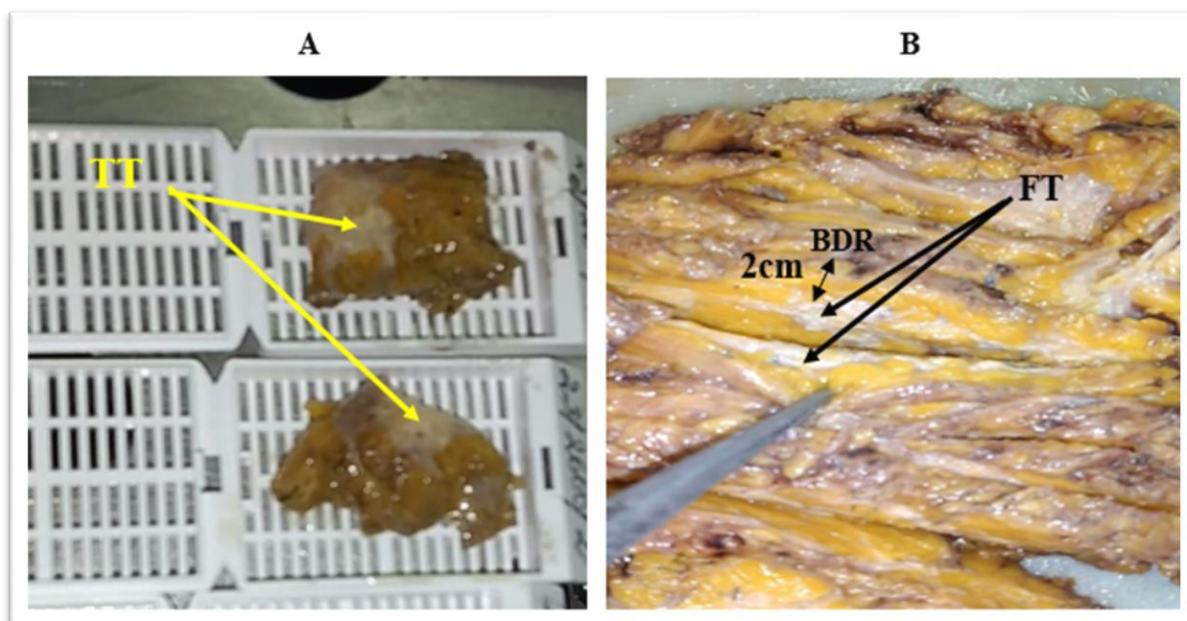


Figure 49 : Pièce d'une mastectomie gauche (face postérieure) (préalablement conditionner avec coupes longitudinales en feuille de livre pour permettre la fixation), et un foyer tumoral de couleur blanchâtre et d'aspect charnu. Tissu tumoral (TT), foyer tumoral (FT), base de résection (BDR) (Khenniche, 2023).

La figure 49A montre des tissus tumoraux de couleur blanchâtre qui sont mise dans des cassettes tissulaires préalablement étiquetées. A la coupe de la pièce, on remarque l'un des foyers tumoraux qui est situé à 2cm de la BDR, ce foyer tumoral apparait mal limité dure à la palpation, comme la figure 47B représente.

2.2.1.2. Etude microscopique

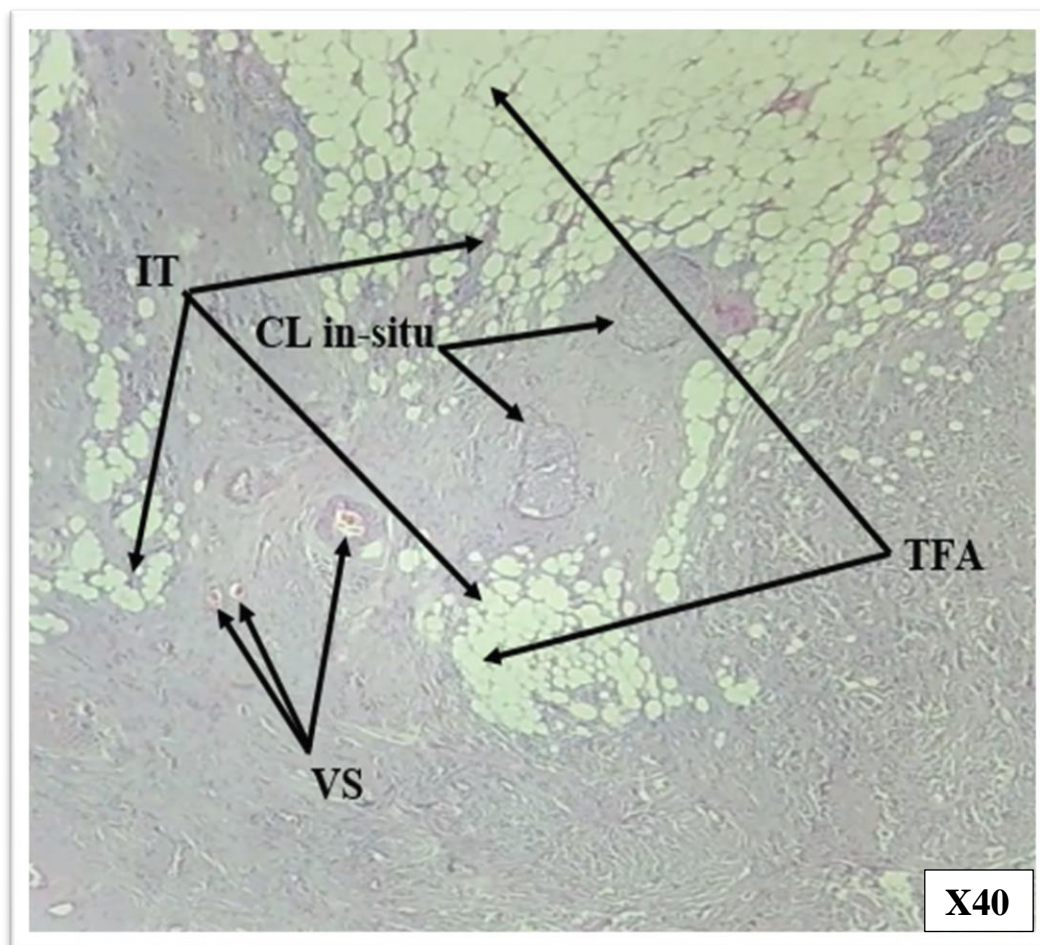


Figure 50 : Carcinome lobulaire infiltrant (HE) (hématoxyline et éosine; X40). La tumeur infiltre le tissu fibro-adipeux, entoure les cellules mais respecte également les structures préexistantes, cette tumeur associée à une composante lobulaire In-situ. Infiltration tumorale (IT), carcinome lobulaire in-situ (CL in-situ), tissu fibro-adipeux (TFA), vaisseaux sanguins (VS) (Khenniche, 2023).

La figure 50 montre une infiltration tumorale des tissus fibro-adipeux et les structures glandulaires normales, se propage le long des canaux et des vaisseaux mais sans les détruire ce qui respecte l'architecture normale du sein. Elle est pauvre en éléments inflammatoires, cette figure indique une présence d'un carcinome lobulaire in-situ associé à cette tumeur, réalisant un aspect sac à billes.

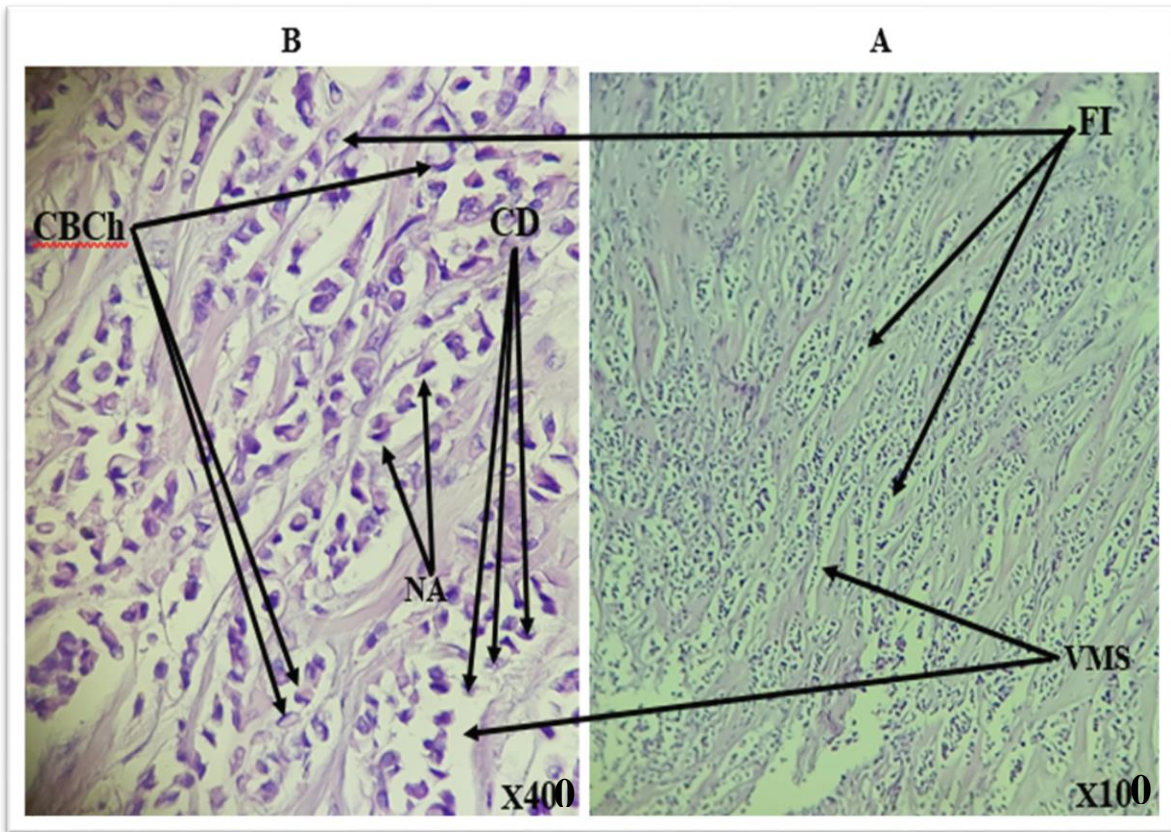


Figure 51 : Carcinome lobulaire infiltrant (HE; A: X100; B: X400). La tumeur est constituée par des cellules dont l'aspect cytologique est peu atypique de type lobulaire mais qui se disposent en travées monocellulaires et grandir dans un mode file indienne, elles sont occupées par des vacuoles de muco-sécrétion. Aspect files indiennes (FI), cellules dyscohésives (CD), cellules en bague à chaton (CBCh), vacuoles de muco-sécrétion (VMS), noyau allongé en périphérie (NA) (Khenniche, 2023).

La figure 51A indique une prolifération carcinomateuse infiltrante s'agencant en travées ovulaire irrégulier centrale ou excentriques monocellulaires non cohésives, sont occupés par des vacuoles de muco-sécrétion, alors que la figure 51B fait partie d'un grossissement de l'image précédente, les cellules apparaissent grande taille, à noyaux ovalaires irréguliers centrale ou excentrique faiblement mitotique, et comportent des cytoplasmes le plus souvent éosinophile peu abondant. De plus, il y'a certaines cellules présentent un cytoplasme clarifié et un noyau allongé, irrégulier et refoulé en périphérie réalisant un aspect en bague à chaton qui est typique pour le carcinome lobulaire infiltrant.

2.2.3. Etude immunohistochimique

Dans cette étude, les anticorps utilisés, anti RE/RP, anti Her2 et Ki67 (DAKO). La recherche des récepteurs hormonaux permet de prévoir la sensibilité de la tumeur à l'hormonothérapie. Elle est exprimée par un pourcentage de cellules exprimant ces récepteurs aux Œstrogènes et à la progestérone (RE & RP). Alors que les marqueurs Ki67 et HER2 permettent de classer les carcinomes infiltrants selon un type moléculaire.

➤ **RO (récepteurs aux Œstrogènes)**

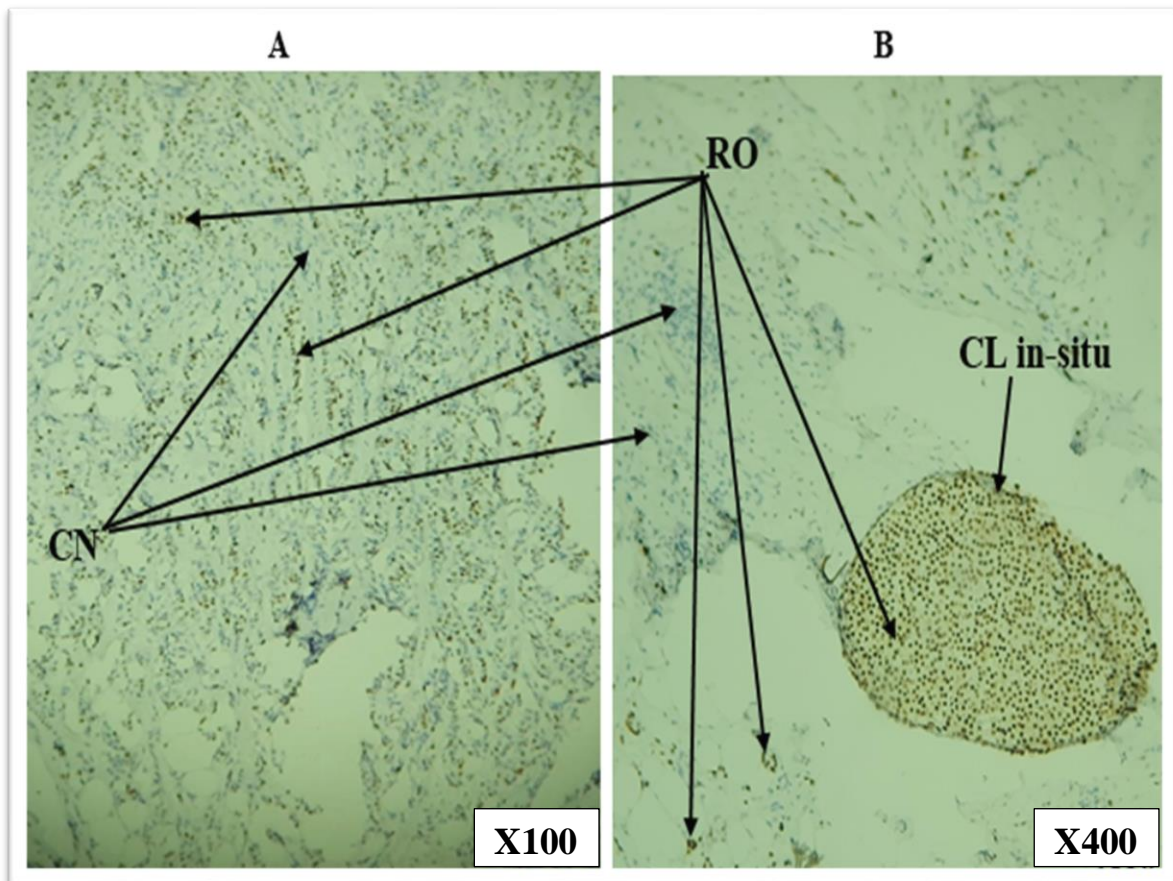


Figure 52 : Carcinome lobulaire infiltrant (A: X100; B: X400) avec récepteurs aux œstrogènes positifs (expression nucléaire intense de plus de 80 % des cellules tumorales exprimant l'anticorps anti-Oestrogène DAKO) Marquage des récepteurs d'œstrogènes (RO), carcinome lobulaire in-situ (CL in-situ), cellules normales (CN) (Khenniche, 2023).

La figure 52A montre un fort marquage des noyaux des cellules carcinomateuses de 80%, ces noyaux apparaissent presque tous marqués en marron, avec des intensités différentes alors que les noyaux des cellules normales, fibroblastes et lymphocytes ne sont pas marqués, apparaissant bleus. Dans l'autre la figure 52B, le marquage des noyaux cancéreuses est apparent plus au moins autour des tissus fibro-adipeux, et très fortement dans un carcinome lobulaire in-situ (pagétoïde) qui est réalisée un aspect de sac à billes.

➤ **RP (récepteurs de la progestérone)**

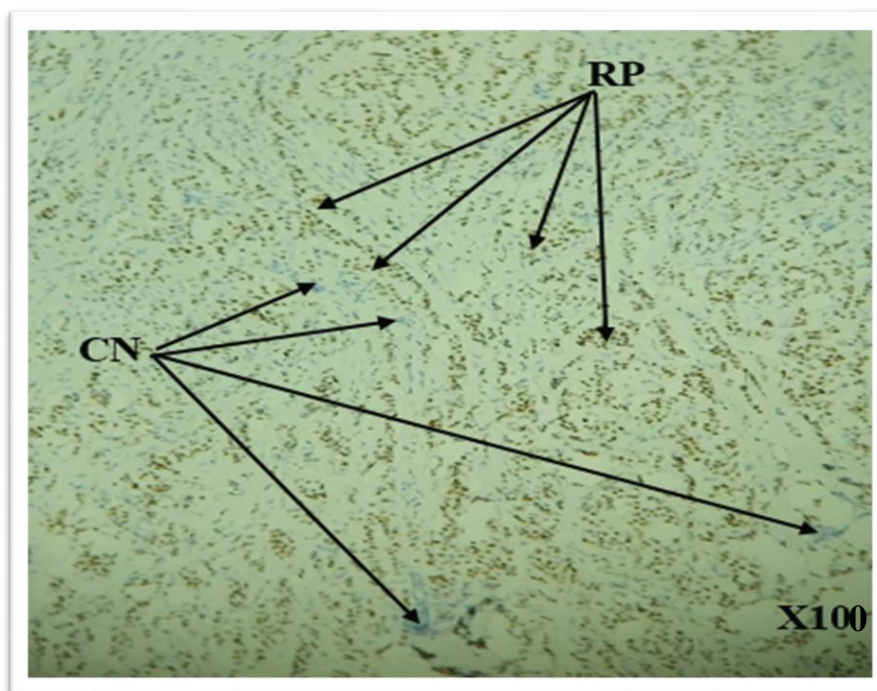


Figure 53 : Carcinome lobulaire infiltrant (X100) avec récepteurs de la progestérone positifs (expression nucléaire intense de plus de 70 % des cellules tumorales exprimant l'anticorps anti-progestérone DAKO) Marquage des récepteurs de la progestérone (RP), cellules normales (CN) (Khenniche, 2023).

La figure 53 représente un marquage fortement positifs, 70 % des noyaux des cellules carcinomateuses, ils ont coloré presque tous marqués en marron, avec des intensités différentes alors que les noyaux des cellules normales, fibroblastes et lymphocytes ne sont pas marqués, apparaissant bleus.

➤ **Ki67 et Her2**

Le Human Epidermal growth factor Receptor 2 ou (HER2) est un oncogène qui participe à la régulation de la division cellulaire et de la croissance. Grace à cette technique on peut évaluer la quantité de la protéine HER2 qui présente dans les cellules cancéreuses (figure 55).

Le marquage de Ki67 permet d'évaluer la prolifération cellulaire dans les tissus (indice d'activité mitotique) (figure 54).

- L'intensité du marquage n'est pas un critère ; tout marquage est considéré comme positif (gradient de brun) ; si seules les cellules ayant une forte intensité sont comptabilisées dans le numérateur, celles-ci seront alors les seules à inclure dans le dénominateur.

- Au faible grossissement si le marquage est homogène sur toute la lame : lecture de 3 champs à fort grossissement.

- Si le marquage est hétérogène, deux situations se présentent :

- Une accenuaion périphérique (importance biologique du front d'invasion), les 3 champs doivent porter sur cette zone.
 - En cas de hotspot, une appréciaion globale de toute la section doit être faite e non une lecture spécifique de ces foyers.
- Seuil : il n'existe pas à ce jour de seuil précis, 10 à 20 %. Néanmoins pour la classification moléculaire le seuil de 14 % permet de classer les luminaux A et B.

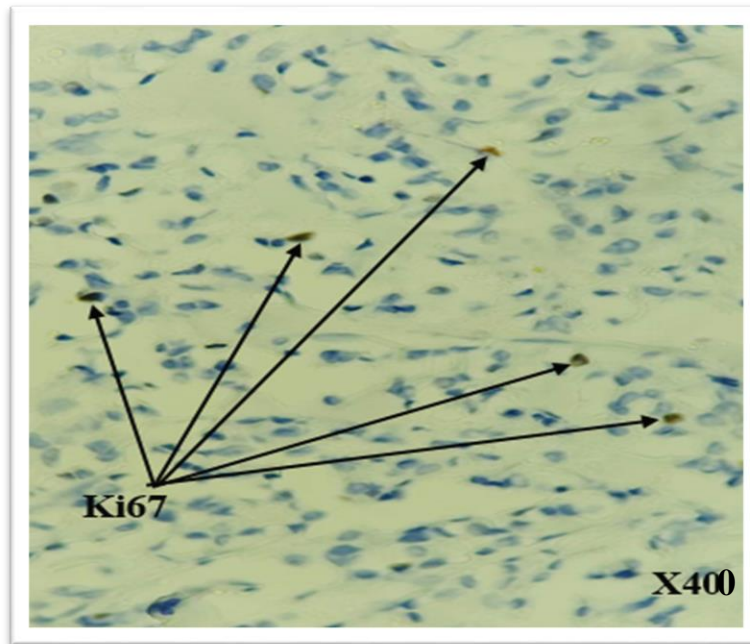


Figure 54 : Expression nucléaire (X400) faible à intense de 15 % des cellules carcinomateuses de l'indice prolifératif Ki67 (Khenniche, 2023).

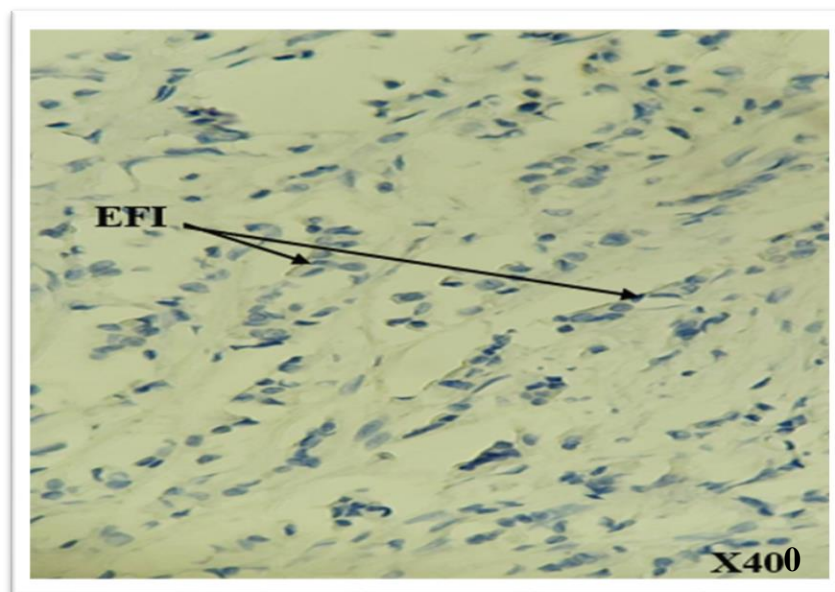


Figure 55 : Expression membranaire (X400) faible incomplète moins de 15 % des cellules tumorales infiltrantes à l'anticorps HER2. Expression membranaire faible incomplète (EFI) (Khenniche, 2023).

Discussion

3. Discussion

Discussion d'une première étude

Le cancer du sein est la pathologie maligne la plus répandue des femmes en âge de procréer (Wu et al., 2005), où le risque est plus élevé chez les femmes jeunes ayant un profil moléculaire très agressif, elles ont souvent subi à la chimiothérapie (Reh et al., 2008). Parmi les effets secondaires de ce traitement néoplasique est l'insuffisance ovarienne chimio-induite (IOCI) qui se traduit cliniquement par la survenue d'une aménorrhée transitoire ou permanente (This, 2008).

D'après les études des Oktem et Oktay (2007), les patientes exposées à la chimiothérapie, les lésions vont d'une diminution de la densité des follicules voire une disparition complète avec présence d'une fibrose ovarienne (Oktem and Oktay, 2007), une baisse du nombre de follicules primordiaux et une altération stromale (Goldhirsch et al., 1990).

Dans notre étude, l'incidence globale de l'aménorrhée chimio-induite (ACI) était de 60 % avec comme seuil une aménorrhée de 6 mois après le début de la chimiothérapie, Ce pourcentage est inférieur par rapport aux études de Brahmi et al (2016), Amaadour et al (2020) et Berlière et al (2008) (74 %; 82 %; 93 % respectivement), concernant la première étude, c'est une étude rétrospective de Brahmi Sami Aziz et al (2016) d'une aménorrhée chimio-induite chez une population marocaine, portant sur 104 femmes pré ménopausées âgées de 44 ans et moins, traitées pour un cancer du sein localisé, la deuxième, c'est une étude rétrospective d'Ammadour Lamia (2020) de l'insuffisance ovarienne chimio-induite dans le cancer du sein chez une population marocaine (100 cas pré ménopausées étudiées), la troisième étude, c'est une étude de Belière Martine et al (2008), étude rétrospective de l'incidence de l'aménorrhée réversible chez 154 femmes atteintes d'un cancer du sein subissant une chimiothérapie adjuvante à base d'antracyclines avec ou sans docétaxel (provenant du 2 centres anticancéreux belges et un centre anticancéreux français).

De plus, nos résultats ont montré que 42.86 % des cas présentant une aménorrhée chimio-induite définitive, ce qui sont légèrement supérieurs à ceux rapporté par Brahmi et al (2016) (33,7 % des cas). Ce risque d'atteinte gonadique augmente avec l'âge, l'impact d'une diminution du nombre de follicules étant sans aucun doute plus dommageable lorsque la réserve ovarienne est déjà diminuée, comme une femme plus âgée avec un stock folliculaire plus faible, l'administration de la chimiothérapie peut engendrer une destruction des follicules restants et que la survenue de l'aménorrhée voire la ménopause soit plus rapide en comparaison à ce qui se passe chez une femme plus jeune (Doho, 2017), donc l'âge constitue un facteur prédictif de

la sévérité de l'ACI et de son réversibilité (Berlière et al., 2008), comme nos résultats ont indiqué que les femmes âgées plus de 40 ans étaient plus susceptibles de présenter une aménorrhée que celles avec un âge inférieur à 40 ans (77.3 % vs 30.8 %, $p = 0.007$), ils sont diminués en comparaison avec ceux enregistrés aux deux études de Amaadour et al (2020) et Brahmi et al (2016) ((92 % vs 62 %, $p = 0,02$); (95,7 % vs 56,1 %, $p = 0,003$) respectivement), plus une femme est âgée et plus le risque de survenue d'une aménorrhée chimio-induite est élevé (Valentini et al., 2013).

Pour les très jeunes femmes moins de 40 ans, nous avons montré que 30.8 % présentant d'ACI, ce résultat est supérieur à celui trouvé par Fornier et al (2005) et Berlière et al (2008) (17 %; 25,3 % respectivement), *et* pour les très jeunes femmes moins de 30 ans, notre étude a montré 0 % d'ACI, ce qui est un très faible taux par rapport à celui observé par Swain et al (2009) (41 %).

D'autres part, l'incidence de reprise des menstruations était plus élevée chez les patientes âgées de moins de 40 ans par rapport aux patientes âgées de plus de 40 ans (100 % vs 59.1 %), nos résultats sont augmentés en comparaison avec ceux enregistrés par Amaadour et al (2020) (85 % vs 32 %), l'âge constitue un facteur prédictif de prolongement de la période d'ACI et même du retour ou non des menstruations (Berlière et al., 2008), il influence la reprise de cycles menstruels (Tham et al., 2007; Goodwin et al., 1999), même en cas de reprise des règles, le risque d'avoir une ménopause précoce est toujours élevé en raison des dommages à la réserve ovarienne causés par le traitement cytotoxiques (Doho, 2017). De plus, Une étude a démontré que la chimiothérapie induit l'apoptose des cellules de la prégranulosa, ce qui entraîne la perte des follicules ovariens (Meirow, 2000), une étude italienne de Valagussa a été montré que près de 30 % des patientes présentant une ménopause précoce dans les 2 ans qui suivent la chimiothérapie (Valagussa et al., 1996), ce qui limite les possibilités de grossesse ultérieure, cela peut être expliquer par une baisse du taux de grossesse dans notre étude (4 grossesses) parmi 35 cas.

Concernant la dose cumulée de la chimiothérapie, les résultats de notre étude montrent que 7 des patientes qui ont reçu 6 cures de chimiothérapie ont présenté une ACI (58.3 %) versus 7 cas des 9 patientes ayant reçu 8 cures (77.8 %), contrairement avec ceux trouvé par Brahmi et al (2016), 62 des patientes qui ont reçu 6 cures de chimiothérapie présentant une ACI (81,7%) versus 11 cas des 14 patientes ayant reçu 8 cures (14,4%). La dose complète des cytotoxiques utilisés au cours de la chimiothérapie a un impact sur la réversibilité de l'insuffisance ovarienne chimio-induite (Anderson et al., 2006).

Au cours de notre étude, nous avons constaté que 32 cas des patientes qui ont reçu une chimiothérapie à base de traitement séquentiel, 19 cas ont présenté d'ACI (59.4 %) versus 66,7 % (2 cas sur 3) pour les patientes ayant reçu une chimiothérapie à base d'anthracyclines et agents alkylants, ces résultats sont augmentés en comparaison avec ceux enregistrés par Brahmi et al (2016), parmi 46 cas des patientes qui ont reçu une chimiothérapie à base de traitement séquentiel, 30 cas ont présenté d'ACI (39%) versus 58,9% pour les patientes ayant reçu une chimiothérapie à base d'anthracyclines et agents alkylants, contrairement avec ceux trouvés par Amaadour et al (2020) (61 % versus 89 %), nos résultats sont diminués par rapport à ceux observés par Berlière et al (2008) (92.8 % versus 93 %), nos résultats rejoignent ceux de la littérature, l'incidence de l'ACI rapportée dans cette dernière est comprise entre 0 et 96 % pour les protocoles basés sur les anthracyclines et de 50 à 77 % pour le protocole FEC (Sonmezer and Oktay, 2006). Certaines molécules utilisées en chimiothérapie comme les agents alkylants (les cyclophosphamides) ont considéré parmi les molécules les plus agressives pour les gonades (Wallace et al., 2005; Donnez et al., 2010), l'ajout des taxanes aux anthracyclines a un effet encore indéterminé sur la fonction ovarienne (Reh, 2008), les taxanes ont été notamment étudiées et leur utilisation ne semble pas induire une altération profonde de la fonction ovarienne (Davis et al., 2012; Fornier et al., 2005; Reh et al., 2008), même si certaines études indiquent une modification du cycle menstruel, généralement durant une chimiothérapie, une perturbation des cycles menstruels est très fréquents (50 à 90%) (Petrek et al., 2006), ce taux est supérieur par rapport à nos résultat (25.7 %), comme nous avons constaté que 3 patientes (sur 35 cas) sont développées des kystes ovariennes après la fin du traitement.

L'administration du trastuzumab, et du tamoxifène n'étaient pas des facteurs prédictifs de la survenue d'une ACI dans notre étude, pourrait être contribuer au maintien de l'aménorrhée chimio-induite par augmentation du taux d'oestradiolémie et rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (Shapiro and Recht, 2001), en plus, aucune relation a été montré entre l'âge de la ménarche et la prise des contraceptifs oraux avec l'aménorrhée chimio-induite, selon l'étude de Doho (2017), une pilule contraceptive avant la chimiothérapie n'ait aucun impact sur la ACI mais semble en avoir sur la survenue de la ménopause naturelle, mais elle peut masquer les symptômes de la ménopause, car elle contient des œstrogènes.

Plusieurs études suggèrent que le blocage de l'axe hypothalamo-hypophysaire par des analogues de la Gn-RH pourrait préserver les cellules germinales en cas de traitement gonadotoxique (Blumenfeld et al., 2002; Azim et al., 2013), des résultats de deux larges études randomisées; il s'agit de l'étude POEMS-SWOG S0230 et l'étude PROMISE-GIM6 qui ont

randomisé les patientes opérées pour cancer du sein localisé entre une chimiothérapie seule et une chimiothérapie associée aux analogues de la Gn-RH; observant une réduction significative de l'insuffisance ovarienne chimio-induite dans les deux études sans conséquences sur le pronostic de la maladie tumorale (Halle et al., 2014; Del Mastro and Lambertini, 2015).

Discussion d'une deuxième étude

L'étude anatomopathologique a révélé que l'examen macroscopique a indiqué certaines caractéristiques du carcinome lobulaire infiltrant, d'abord, un caractère multicentrique et multifocal rapporté à ce carcinome lobulaire a été remarqué par la présence de 3 foyers tumoraux, les lésions ont trouvé, blanchâtres, irréguliers, mal délimitées et dure à la palpation (Thomas et al., 2019; Trojani and Mac Grogan, 1998). En outre, ce carcinome ne forme pas de masse, il forme plutôt d'une bande dans le tissu graisseux du sein, Ce qui peut rendre son diagnostic plus difficile à l'œil nu, créant ainsi une zone épaisse de tissu mammaire d'où le changement de la peau du sein comme nous avons remarqué un aspect peau d'orange qui est un signe alarmant de certains cancers du sein.

L'absence de tumeur visible facilement identifiable en macroscopie est due essentiellement à l'infiltration insidieuse des cellules qui infiltrent les lobules mammaires, les canaux, la graisse et le muscle sous-jacent sans les détruire et en provoquant de minimes changements (Thomas et al., 2019), ce caractère peut expliquer un faible contraste ou non caractéristique qui est parfois observé en IRM et en scanner après injection de produit de contraste, même le diagnostic précoce difficile avec une mammographie (Owen et al., 2019).

L'étude microscopique a montré une infiltration de cette tumeur où les cellules sont isolées, grandes et groupées de façon concentrique autour des canaux galactophoriques réalisant l'aspect en files indiennes (Faten et al., 2023; Rakha and Ellis, 2010; Ellis, 2004), et aussi au pourtour de lésions de carcinome lobulaires in-situ donnant un aspect en sac à billes. Ces cellules, grande de taille, non cohésives et leur cytoplasme éosinophile peu abondant avec noyau peu atypique faiblement mitotique (Faten et al., 2023; Mersin, 2003; Trojani and Mac Grogan., 1998). Il est important de noter que le carcinome lobulaire in-situ peut évoluer vers un carcinome invasif (Christgen et al., 2016).

Le carcinome lobulaire infiltrant prend naissance dans les lobules du sein puis traverse la membrane basale de ces lobules et envahit le tissu mammaire voisin, c'est pour cela qu'il est nommé Carcinome lobulaire infiltrant. Ce carcinome est considéré comme le deuxième type histologique le plus répandu après le carcinome canalaire infiltrant et qui représente 5 à 15 % des cancers du sein (Rakha et al., 2010; Ravdin, 2009; Li et al., 2003).

Notre étude fait apparaître certaines cellules présentant un aspect en bague à chaton et des lésions de carcinome lobulaire in situ qui sont souvent associées au carcinome lobulaire infiltrant (Faten et al., 2023; Rakha and Ellis, 2010; Tavassoli and Devilee, 2003; Trojani and Mac Grogan, 1998).

Histologiquement, ce carcinome est classé SBR II (3 pour la différenciation, 2 pour l'anisonucléose et 1 pour l'activité mitotique), cette classification a corrélé au grade nucléaire. Les tumeurs lobulaires pures ont classé III pour la formation de tubules, seule la lésion nucléaire grade I est de grade histologique grade I, alors que la majorité des carcinomes lobulaires invasifs présentent un grade nucléaire II qualifiant ainsi un grade histologique II, car le taux de mitose est faible, sauf pour certains carcinomes lobulaires invasifs pléomorphes, peu de tumeurs sont de grade III (Orvieto et al., 2008).

L'immunohistochimie occupe une importance primordiale en sénologie, leurs paramètres permettent de fournir un statut de marqueurs prédictifs, la réponse de thérapie en cible et évaluer leurs pronostic de survie (Yeh et al., 2008; Elston et al., 1991).

Les récepteurs hormonaux sont considérés comme facteur pronostic, les protéines liant à l'œstrogène et la progestérone sont nécessaires pour confirmer que cette tumeur soit hormonosensible. Les oestrogènes et progestérone se sont des agents promoteurs de tumeurs, activent les récepteurs nucléaires spécifiques et stimulent la croissance et la division cellulaire, Les estrogènes naturels peuvent se lier directement à l'ADN sans aide à récepteur et former des liaisons covalentes avec les bases puriques de l'ADN et entraîner des mutations somatiques pouvant être pathologiques. (Rochefort, 2008).

Cette étude a indiqué que le carcinome lobulaire infiltrant exprime une forte positivité du marquage nucléaire de 80 % des cellules tumorales pour les récepteurs aux œstrogènes (ER) et 70 % des cellules tumorales pour les récepteurs de la progestérone (RP), il a une forte expression des récepteurs hormonaux par rapport à celui du canalaire, nos résultats rejoignent ceux de la littérature (Arpino et al., 2004), et pour le même type de carcinome, il y a une différence entre ces variantes, remarquant que la forme alvéolaire c'est la plus expressivement positive en comparaison avec celle du pléomorphe (Rhadi, 2000). En vue de ce résultat, l'hormonothérapie adjuvante devient un choix de traitement intéressant et fortement conseillée (Sikora et al., 2012; Sastre-Garau et al., 1996). Le type d'hormonothérapie diffère selon le statut de ménopause des patientes, pour les patientes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein non métastatique (comme cette patiente), le tamoxifène (Nolvadex®) c'est le seul antiœstrogène utilisé, c'est un médicament modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes (SERM), de structure chimique non stéroïdienne (Dohou, 2017). Le tamoxifène se lie de

manière sélective aux récepteurs des œstrogènes, produisant un effet anti-œstrogène. Il entre en compétition de manière antagoniste avec les œstrogènes pour les sites de liaison afin de freiner la croissance des cellules tumorales (Dans le tissu mammaire) (Farrar and Jacobs, 2023). Il y a également les anti-aromatases, ces inhibiteurs entrent en compétition avec l'aromatase, ce dernier permet à l'organisme de continuer à produire les oestrogènes chez les femmes ménopausées, il ya deux types, stéroïdiens (l'exemestane) et non stéroïdiens (letrozole et l'anastrozole) à 5 ans. Il existe plusieurs autres façons de supprimer la fonction ovarienne tels que l'utilisation de l'agoniste de la GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone) ou de la LHRH (Luteinizing Hormone Releasing Hormone) (Dohou, 2017).

Dans cette étude, En ajoutant aussi des marqueurs moléculaires nécessaires dans le diagnostic des différents carcinomes mammaires, se sont le Ki67 et l'Her2 (Song, 2019). Le Her2 appartient à la famille des récepteurs du facteur de croissance épidermique des récepteurs tyrosine kinase. Cette famille comprend HER1, HER3 et HER4 en plus de HER2. La surexpression de ces récepteurs est associée à certains adénocarcinomes, notamment les cancers du sein et d'autres (Albagoush and Limaiem, 2022). Toutes ces protéines HER partagent des caractéristiques structurales communes (le domaine extracellulaire de liaison au ligand, le domaine transmembranaire, et le domaine intracellulaire de la protéine tyrosine kinase). L'activation des voies de signalisation médiées par HER2 se produit par hétérodimérisation avec EGFR ou HER3 activé par un ligand ou par homodimérisation lorsqu'il est présent à des concentrations élevées comme dans le cancer. Ces dimérisations conduiraient à la phosphorylation des résidus de tyrosine qui initie des cascades de signalisation en aval, Ces récepteurs sont essentiels pour contrôler la croissance et la différenciation et la survie des cellules épithéliales (Klapper et al., 1999; Yarden and Sliwkowski, 2001). L'inhibition de la dimérisation de HER2 empêche l'activation de plusieurs cascades de signalisation intracellulaire qui peuvent provoquer la carcinogenèse (Yarden and Sliwkowski, 2001).

Concernant la surexpression du récepteur Her2, l'immunohistochimie évalue la quantité de cette protéine Her2 présentant dans les cellules carcinomateuses (Wolff et al., 2018), permettant de sélectionner les patientes qui vont bénéficier de la thérapie ciblée par Trastuzumab (Herceptin[®]), ce dernier est le plus utilisé, c'est un anticorps monoclonal, il se lie au segment extracellulaire des récepteurs HER2, est un puissant médiateur de la cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante (Albagoush and Limaiem, 2022). Il inhibe l'activation de signalisation HER2 en aval (Vu and Claret, 2012). Pour notre étude, le marquage membranaire faible et incomplet moins de 15 % des cellules tumorales.

Le Ki67 est un biomarqueur exprime une valeur pronostique et prédictive dans le cancer du sein (Pernault-Llorca et al., 2008). C'est une protéine nucléaire non histone est exprimée durant tout le cycle cellulaire sauf la phase G0 (Vasseur et al., 2013). La détection d'expression de Ki67 est classiquement réalisée par immunohistochimie (IHC) afin d'évaluer la prolifération des cellules tumorales dans les tissus, le pourcentage est marqué par un anticorps anti-Ki67, Cet index mitotique est mesuré dans le grade histopronostique, sert à distinguer les carcinomes mammaires luminaux A des luminaux B et par la suite, à orienter la conduite à tenir thérapeutique (Gerdes et al., 1983). Un pourcentage d'estimation à 15 % des cellules tumorales est considéré comme faible, lié à un bon pronostic (Varga et al., 2008), un taux de prolifération ki67, est généralement faible dans ce type de carcinome alors que les autres variantes sont élevées (Orvieto et al., 2008). Un taux élevé étant le témoin d'une agressivité tumorale importante et par conséquent d'une sensibilité importante à la chimiothérapie.

Cette tumeur a classé dans le groupe luminal A (Williams et al., 2019), ce sont des tumeurs RE+, RP+, HER2- avec un ki67, soit présentant une faible prolifération (Gnant et al., 2011), il est important de mentionner que cette tumeur est moins sensible à la chimiothérapie que la forme canalaire en néo-adjuvant (Cocquyt et al., 2003; Mathieu., 2004), cette mauvaise réponse peut être associé aux taux plus élevés des récepteurs hormonaux, une faible expression de Her2 et un faible score de Ki 67 (Sastre-Garau et al., 1996). L'intérêt de la chimiothérapie est limité, en raison des faibles taux de prolifération observés dans la plupart des carcinomes lobulaires infiltrant classiques (Katz, 2005).

Il est important de mentionner une molécule intéressante et très utilisée pour confirmer le type de carcinome lobulaire infiltrant, c'est la cadhérine E, cette tumeur est caractérisée par la perte d'expression pour cette molécule (De Leeuw et al., 1997), elle est exprimée dans les épithéliums qui est impliquée dans l'adhésion cellule-cellule, Sa détection se révèle très utile en cas de prélèvements de petite taille (microbiopsie) et lors de formes particulières (variantes ou forme mixte) (Acs et al., 2001; De Leeuw et al., 1997), Cette perte d'expression pour cette molécule contribue à la nature dyscohésive caractéristique des cellules lobulaires (Goldstein, 2002; De Leeuw et al., 1997). Elle n'est pas utilisée dans notre étude à cause de la forme typique de ce carcinome.

Conclusion et perspectives

Conclusion

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme dans le monde. Un dépistage systématique ainsi que l'amélioration des traitements ont fait diminuer plus au moins la mortalité en Algérie. Le traitement lourd de ce cancer entraîne plusieurs conséquences sur les fonctions de l'organisme y compris la fonction de reproduction, nous sommes intéressés aux conséquences gonadotoxiques.

Ce travail a porté sur deux études, la première est une étude rétrospective transversale sur l'incidence de l'aménorrhée chimio-induite, penchant sur des 35 cas, celui des femmes atteintes du cancer du sein non métastatique traitées au centre anticancéreux (CAC) BEN ZERDJEB, service d'oncologie médicale du Centre Hospitalo-universitaire (CHU) BENBADIS de Constantine entre 2017 et 2020. Nous avons constitué une base de données et étudié l'incidence de l'aménorrhée chimio-induite ainsi que les facteurs liés à sa survenue.

La deuxième étude, c'est une étude anatomopathologique et immunohistochimique d'une pièce d'exérèse mammaire au service anatomopathologique du CHU de Constantine d'une femme atteinte du cancer du sein non métastatique âgée de 45 ans.

Dans une première étude, nous avons pu confirmer que l'âge est le principal facteur prédictif de la survenue de l'aménorrhée avec une incidence globale de 60 %, comme seuil une aménorrhée de 6 mois après le début de la chimiothérapie, alors que 42.86 % des cas présentant une aménorrhée chimio-induite définitive. L'incidence de reprise des menstruations était plus élevée chez les patientes âgées de moins de 40 ans par rapport aux patientes âgées de plus de 40 ans (100 % vs 59.1 %). Donc l'âge constitue également un facteur prédictif du retour ou non des menstruations. De plus, nous n'avons pu le démontrer le type de chimiothérapie et le nombre de cures de traitement ont un impact sur les conséquences gonadotoxiques.

Concernant la deuxième étude (1^{ère} partie : anatomopathologique), on peut comprendre maintenant pourquoi le diagnostic du carcinome lobulaire infiltrant est rendu difficile et que la tumeur soit découverte généralement à un stade évolué, en raison des caractères particuliers de ce type de carcinome, on peut citer quelques caractères :

Une infiltration insidieuse des cellules carcinomateuses au tissu avoisinants sans les détruire, ce caractère peut expliquer un faible contraste ou non caractéristique qui est parfois observé en IRM et en scanner après injection de produit de contraste et même difficile avec une mammographie, par conséquent la présence d'une bande plutôt d'une masse rend la tumeur difficile à identifier macroscopiquement, en remarquant également un caractère multicentrique et multifocal de ce type de carcinome. Microscopiquement, les cellules apparaissent non

cohésives, réalisant l'aspect en file indienne, et un carcinome in situ associé à cette tumeur réalisant un aspect de sac à billes, certaines cellules réalisant un autre aspect typique, c'est l'aspect en bague à chaton.

Concernant l'étude immunohistochimique (2^{ème} partie), nos résultats montrent une forte positivité du marquage nucléaire de 80 % des cellules tumorales pour les récepteurs aux œstrogènes (ER) et 70 % des cellules tumorales pour les récepteurs de la progestérone (RP), pour le Her2, le marquage membranaire faible et incomplet moins de 15 % des cellules tumorales, et pour le Ki 67, le pourcentage d'estimation à 15 % des cellules tumorales. En vue de ces résultats, cette tumeur a classé sous type luminal A et Grade II SBR de bon pronostique. Ces études sont nécessaires car elles permettront de préciser le diagnostic du cancer du sein, et de prévoir la réponse à un traitement, ou bien de fournir des indices pronostiques.

Ce travail nous a permis en premier lieu de maîtriser les techniques histologiques et immunohistologique. En plus, nous avons appris comment distinguer macroscopiquement et microscopiquement les foyers tumoraux de quelques types histologiques (plus au moins).

Perspectives et recommandation

A la lumière de ce modeste travail, il est important de dire qu'il est plus que nécessaire de :

- Sensibiliser des femmes à l'importance de dépistage précoce de la maladie surtout pour les gens qui ont des antécédents familiaux, cela va cerner la pathologie avant d'arriver aux stades avancés où les traitements thérapeutiques n'auront aucun intérêt, ce qui pourrait de diminuer le taux de mortalité.
- Elargir la taille de l'échantillon afin de mieux évaluer ces facteurs ou d'autres.
- Uniformiser la notion d'ACI (la durée) dans les études prochaines pour plus de fiabilité dans la comparaison avec d'autres résultats des autres études.
- Suivi les patientes au cours et après des traitements pour mieux évaluer leur réserve ovarienne avec un dosage hormonale d'AMH.
- Les patientes qui reçoivent un nouveau diagnostic de malignité doivent être rapidement référés à un spécialiste de la fertilité pour recevoir des conseils de préservation de la fertilité, surtout chez la femme en âge de procréer et ayant un désir de grossesse.
- Faire des études épidémiologiques et histologiques concernant l'effet de la chimiothérapie sur la fonction testiculaire chez l'homme.

**REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES**

Références

A

- Akram, M., Iqbal, M., Daniyal, M., Khan, A.U. (2017). Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biol Res*, 02;50(1):33.
- Albagoush, S.A., Limaiem, F. (2022). StatPearls [Internet]. HER2. Treasure Island (FL). Last Update: October 24, 2022. Consulting 18/6/2023. [HER2 - StatPearls - NCBI Bookshelf \(nih.gov\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36111111/).
- Allyson, B., Rivard., Galarza-Paez, L., Diana, C., Peterson. (2022). *Anatomy, Thorax, Breast - StatPearls - NCBI Bookshelf (nih.gov)*, cité le 30/05/2023.
- Amaadour, L., El Mrabet, F.Z., Atreche, L., El Rhazi, K., Oualla, K., Benbrahim, Z., Arifi, S., Mellas, N. (2020). L'insuffisance ovarienne chimio-induite dans le cancer du sein: Etude rétrospective de 100 cas. *Bulletin du cancer*, 107 :9. 854-860. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2020.05.011>.
- Amin, M.B., Greene, F.L., Edge, S.B., Compton, C.C., Gershenwald, J.E., Brookland, R.K., Meyer, L., Gress, D.M., Byrd, D.R., Winchester, D.P. (2017). The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*, 67(2):93-99.
- Anderson, R.A., Themmen, A.P., Al-Qahtani, A., Groome, N.P., Cameron, D.A. (2006). The effects of chemotherapy and long-term gonadotrophin suppression on the ovarian reserve in premenopausal women with breast cancer. *Hum Reprod*, 21(10):2583–92.
- Arpino, G., Bardou, V.J., Clark, G.M et al. (2004). Infiltrating lobular carcinoma of the breast: Tumor characteristics and clinical outcome. *Breast Cancer, Res* 6:R149-R56
- Azim, J.H.A., Kroman, N., Paesmans, M., et al. (2013). Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: A multicenter retrospective study. *J Clin Oncol*, 31(1):73–9. [http://dx.doi.org/ 10.1200/JCO.2013.49.0219](http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2013.49.0219)

B

- Baum, M., Brinkley, D.M., Dossett, J.A., McPherson, K., Patterson, J.S., Rubens, R.D., Smiddy, F.G, Stoll, B.A., Wilson, A., Lea, J.C., Richards, D., Ellis, S.H. (1983). Improved survival among patients treated with adjuvant tamoxifen after mastectomy for early breast cancer. *Lancet*, 2(8347):450.
- Berlière, M., Dalenc, F., Malingret, N., et al. (2008). Incidence of reversible amenorrhea in women with breast cancer undergoing adjuvant anthracycline-based chemotherapy with or without docetaxel. *BMC Cancer*, 8:56.

- Blumenfeld, Z. (2012). Chemotherapy and fertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 26(3):379–90.
- Brahmi, S., Ziani, F.Z., Youssef, S., Afqir, S. (2016). Aménorrhée chimio induite chez une population marocaine: A propos d'une cohorte retrospective. *Pan Afr Med J*, 24:58. DOI : 10.11604/pamj.2016.24.58.8892
- Brewer, M., Gershenson, D.M., Herzog, C.E., Mitchell, M.F., Silva, E.G., Wharton, J.T. (1999). Outcome and reproductive function after chemotherapy for ovarian dysgerminoma. *J Clin Oncol*, 17(9):2670-5.
- Bujan, L., Walschaerts, M., Brugnon, F., Daudin, M., Berthaut, I., Auger, J., et al. (2014). Impact of lymphoma treatments on spermatogenesis and sperm deoxyribonucleic acid: A multicenter prospective study from the CECOS network. *Fertil Steril*, 102(3):667–74.

C

- Cain, E.H., Saha, A., Harowicz, M.R., Marks, J.R., Marcom, P.K., Mazurowski, M.A. (2019). Multivariate machine learning models for prediction of pathologic response to neoadjuvant therapy in breast cancer using MRI features: A study using an independent validation set. *Breast Cancer Res Treat*, 173(2):455-463
- Calcaterra, I., Iannuzzo, G., Dell'Aquila, F., Di Minno, M.N.D. (2020). Rôle physiopathologique de la synovite dans le développement de l'arthropathie hémophilique: Une hypothèse à deux coups. *Physiol avant*, 11 h 541.
- Chidharla, A., Parsi, M., Kasi, A. (2022). Cetuximab. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing. *Treasure Island (FL)*. [PubMed]
- Chollet, P., Amat, S., Cure, H., Latour, M., Bouedec, G., Mouret-Reynier, M.-A., Ferriere, J.-P., Achard, J.-L., Dauplat, J., Penault-Llorca, F. (2002). Prognostic Significance of a Complete Pathological Response after Induction Chemotherapy in Operable Breast Cancer. *British Journal of Cancer*, 86 (7): 1041- 46. doi:10.1038/sj.bjc.6600210.
- Christgen, M., Steinemann, D., Kühnle, E., Länger, F., Gluz, O., Harbeck, N., Kreipe, H. (2016). Lobular breast cancer: Clinical, molecular and morphological characteristics. *Pathol Res Pract*, 212(7):583-97.
- Clark, B.Z., Onisko, A., Assylbekova, B., Li, X., Bhargava, R., Dabbs, D.J. (2019). Breast cancer global tumor biomarkers: A quality assurance study of intratumoral heterogeneity. *Mod Pathol*, 32(3):354-366.

Cocquyt, V.F., Blondeel, P.N., Depypere, H.T et al. (2003). Different responses to preoperative chemotherapy for invasive lobular and invasive ductal breast carcinoma. *Eur.J.Surg.Oncol*, 29:361-7

Collignon, J., Lousberg, L., Schroeder, H., Jerusalem, G. (2016). Triple-negative breast cancer: Treatment challenges and solutions. *Breast Cancer (Dove Med Press)*, 8:93. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S69488>.

D

Davis, S.R., Castelo-Branco, C., Chedraui, P., Lumsden, M.A., Nappi, R.E., Shah, D., Villaseca, P., Writing Group of the International Menopause Society for World Menopause Day. (2012). Understanding Weight Gain at Menopause. *Climacteric: The Journal of the International Menopause Society*, 15 (5): 419- 29. doi:10.3109/13697137.2012.707385.

De Leeuw, W.J., Berx, G., Vos, C.B., Peterse, J.L., Van de Vijver, M.J., Litvinov, S., Van Roy, F., Cornelisse, C.J., Cleton-Jansen, A.M. (1997). Simultaneous loss of E-cadherin and catenins in invasive lobular breast cancer and lobular carcinoma in situ. *J Pathol*, 183(4):404-11.

Del Mastro, L., Lambertini, M. (2015). Temporary ovarian suppression with gonadotropinreleasing hormone agonist during chemotherapy for fertility preservation: Toward the end of the debate? *Oncologist*, 20 (11):1233–5.

Delouis. (2017) Glande mammaire : Histologie. URL <http://www.vetopsy.fr/reproduction/lactation/glandes-mammaires-histologie.php>. Consulté 23/05/2023

DeVita, V.T., Chu, E. (2008). A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res*, 01;68(21):8643-53.

DeVita, V.T. (1978). The evolution of therapeutic research in cancer. *N Engl J Med*, 20;298(16):907-10.

Dhadlie, S., Whitfield, J., Hendahewa, R. (2018). Synchronous bilateral breast cancer: A case report of heterogeneous estrogen receptor status. *Int J Surg Case Rep*, 53:102-106.

Dieci, M.V., Vernaci, G., Guarneri, V. (2019). Escalation and de-escalation in HER2 positive early breast cancer. *Curr Opin Oncol*, 31(1):35-42.

Dohou, A. (2017). *Incidence de la ménopause chimio-induite chez les patientes atteintes d'un cancer du sein*. Thèse de Médecine : Spécialité : Oncologie. Ecole Doctorale des Sciences de la Vie, Santé, Agronomie, Environnement. Université Clermont Auvergne, 9-109.

- Donnez, J., Jadoul, P., Squifflet, J., Van Langendonck, A., Donnez, O., Van Eyck, A.S., et al. (2010). Ovarian tissue cryopreservation and transplantation in cancer patients. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 24(1):87–100.
- Donnez, J., Martinez-Madrid, B., Jadoul, P., Van Langendonck, A., Demylle, D., Dolmans, M-M. (2006). Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: A review. *Hum Reprod Update*, 12:519-35. <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dml032>.
- Doren, A., Vecchiola, A., Aguirre, B., Villaseca, P. (2018). Gynecological-endocrinological aspects in women carriers of BRCA1/2 gene mutations. *Climacteric*, 21(6):529-535.
- Duivenvoorden, H.M., Rautela, J., Edgington-Mitchell, L.E., Spurling, A., Greening, D.W., Nowell, C.J., Molloy, T.J., Robbins, E., Brockwell, N.K., Lee, C.S., Chen, M., Holliday, A., Selinger, C.I., Hu, M., Britt, K.L., Stroud, D.A., Bogoyo, M., Möller, A., Polyak, K., Sloane, B.F., O'Toole, S.A., Parker, B.S. (2017). Myoepithelial cell-specific expression of stefin A as a suppressor of early breast cancer invasion. *J Pathol*, 243(4):496-509.
- Duquesne, F., Dalle, J. (2012). Effets à long terme sur la fonction gonadique des chimiothérapies administrées chez l'enfant. *Med Reprod Gynecol Endocrinol*, 14(2):69–76.

E

- Elion, G.B., Singer, S., Hitchings, G.H. (1954). Antagonists of nucleic acid derivatives. VIII. Synergism in combinations of biochemically related antimetabolites. *J Biol Chem*, 208(2):477-88.
- Ellis, I.O., Schnitt, S.J., Sastre-Garau, X et al. (2004). Tumours of the breast. In: Tavassoli FA, Devilee P (eds) Tumours of the breast and female genital organs. *IARC Press*, Lyon, 23-6.
- Elston, C.W et al. (1991). Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: Experience from a large study with long term follow up. *Histopathology*, 19: 403-410.

F

- Fadi, M., Alkabban., Ferguson, T. (2022). Breast Cancer. StatPearls [Internet]. Last Update: September 26, 2022. Consulting 1/6/2023. Cancer du sein - StatPearls - NCBI Bookshelf (nih.gov).
- Farber, S., Diamond, L.K. (1948). Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid. *N Engl J Med*, 238(23):787-93. [[PubMed](#)]

- Farrar, M.C., Jacobs, T.F. (2023). Tamoxifen. StatPearls [Internet]. Last Update: Avril 10, 2023. Consulting 18/6/2023. NCBI Bookshelf (nih.gov).
- Limaiem, L., Khan, M., Lotfollahzadeh, S. (2023). StatPearls [Internet]. Last Update: 1er janvier 2023. Lobulaire Carcinome du sein Carcinome lobulaire du sein - StatPearls - NCBI Bookshelf (nih.gov).
- Figueroa-Magalhães, M.C., Jelovac, D., Connolly, R.M., Wolff, A.C. (2014). Treatment of HER2-positive breast cancer. *Breast*,23(2):128–136. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2013.11.011>.
- Fisher, B., Costantino, J.P., Wickerham, D.L., Redmond, C.K., Kavanah, M., Cronin, W.M., Vogel, V., Robidoux, A., Dimitrov, N., Atkins, J., Daly, M., Wieand, S., Tan-Chiu, E., Ford, L., Wolmark, N. (1998). Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst*, 90(18):1371-88.
- Fornier., Monica, N., Modi, S., Katherine, S., Panageas, Norton, L., Hudis, C. (2005). Incidence of Chemotherapy-Induced, Long-Term Amenorrhea in Patients with Breast Carcinoma Age 40 Years and Younger after Adjuvant Anthracycline and Taxane. *Cancer*, 104 (8): 1575–1579. doi:10.1002/cncr.21385.
- Foulkes, W.D., Smith, I.E., Reis-Filho, J.S. (2010). Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*, 363(20):1938-48.

G

- Gerdes, J., Schwab, U., Lemke, H., Stein, H. (1983). Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer*, 31: 13-20
- Geubel, A.P., Rahier, J. (2006). Toxicité hépatique des médicaments: Le point de vue du clinicien... et du pathologiste. *Acta Endosc*, 36(3):315- 23.
- GLOBOCAN. (2020). International Agency for research on cancer, WHO, estimated cancer incidence, mortality worldwide for 36 cancers in 185 Coountries in 2020. <https://www.iarc.who.int/cancer-type/breast-cancer/> consulting 11/05/2023
- Gnant, M., Harbeck, N., Thomssen, C. (2011). St. Gallen 2011: Summary of the Consensus Discussion. *Breast Care (Basel, Switzerland)*, 6 (2):136- 41. doi:10.1159/000328054.
- Goldhirsch, A., Gelber, R.D., Castiglione, M. (1990). The magnitude of endocrine effects of adjuvant chemotherapy for premenopausal breast cancer patients; The International Breast Cancer Study Group. *Ann Oncol*, 1(3):183–8.

- Goldhirsch, A., Ingle, J.N., Gelber, R.D., Coates, A.S., Thürlimann, B., Senn, H.-J., Panel members. (2009). Thresholds for Therapies: Highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 20 (8): 1319- 29. doi:10.1093/annonc/mdp322.
- Goldstein, N.S. (2002). Does the level of E-cadherin expression correlate with the primary breast carcinoma infiltration pattern and type of systemic metastases? *Am J Clin Pathol*, 118: 425-34.
- Goldstein, N.S., Kestin, L.L. Vicini, F.A. (2004). Refined morphologic criteria for tubular carcinoma to retain its favorable outcome status in contemporary breast carcinoma patients. *Am J Clin Pathol*, 122(5):728-39. [PubMed] [Bibliographie]
- Goodwin, P.J., Ennis, M., Pritchard, K.I., et al. (1999). Risk of Menopause during the first year after breast cancer diagnosis. *J clin Oncol*, 17(8):2365–2370.
- Grassini, D., Cascardi, E., Sarotto, I., Annaratone, L., Sapino, A., Berrino, E., et al. (2022). Unusual Patterns of HER2 Expression in Breast Cancer: Insights and Perspectives. *Pathobiol*. <https://doi.org/10.1159/000524227>.
- Gul, N., Alan, D., Rogol. (2022). StatPearls [Internet]. Update : 21 juin 2022. Aménorrhée Aménorrhée - StatPearls - NCBI Bookshelf (nih.gov).
- Gupta, P., Rai, N.N., Agarwal, L., Namdev, S. (2010). Comparison of molecular subtypes of carcinoma of the breast in two different age groups: A single institution experience. *Cureus*, 10(6).
- Gurgan, T., Salman, C., Demiroglu, A. (2008). Pregnancy and assisted reproduction techniques in men and women after cancer treatment. *Placenta*, 29(Suppl. B):152–9.

H

- Halle, C.F., Moore, M.D., Joseph, M et al. (2014). Phase III trial (Prevention of Early Menopause Study [POEMS]-SWOG S0230) of LHRH analog during chemotherapy (CT) to reduce ovarian failure in early-stage, hormone receptor-negative breast cancer: An international Intergroup trial of SWOG, IBCSG, ECOG, and CALGB (Alliance). *J Clin Oncol*, 15:13 [32-512/mai/2016].
- Hammond, M.E.H., Hayes, D.F., Dowsett, M., Allred, D.C., Hagerty, K.L., Badve, S., et al (2010). American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and

- progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). *Arch Pathol Lab Medicine*, 134(7):e48–e72.
- Haroon, S., Hashmi, A.A., Khurshid, A., Kanpurwala, M.A., Mujuba, S., Malik, B., Faridi, N. (2013). Ki67 index in breast cancer: Correlation with other prognostic markers and potential in pakistani patients. *Asian Pac J Cancer Prev*, 14(7):4353–8. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2013.14.7.4353> .
- Hartman, A.R., Fleming, G.F., Dillon, J.J. (2001). Meta-analysis of adjuvant cyclophosphamide/methotrexate/5-fluorouracil chemotherapy in postmenopausal women with estrogen receptor-positive, node-positive breast cancer. *Clin Breast Cancer*, 2(2): 138-43.
- Hassiotou, F., Geddes, D. (2013). Anatomy of the human mammary gland: Current status of knowledge. *Clin Anat*, 26(1):29-48.
- Henderson, J.A., Duffee, D., Ferguson, T. (2023). StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Jan 16, 2023. Breast Examination Techniques. [[PubMed](#)]
- Hicks, D.G., Lester, S.C. (2016). Hormone Receptors (ER/PR). *Diagn Pathol*, 430–439. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-37712-6.50067-3> .
- Higgins, M.J., Stearns, V. (2009). Comprendre la résistance au tamoxifène dans le cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs. *Clini Chem*, 55(8):1453-1455. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2009.125377>
- Huggins, C., Hodges, C.V. (1972). Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *CA Cancer J Clin*, 22(4):232-40.
- I**
- Inic, Z., Zegarac, M., Inic, M., Markovic, I., Kozomara, Z., Djuriscic, I et al (2014). Difference between luminal A and luminal B subtypes according to Ki-67, tumor size, and progesterone receptor negativity providing prognostic information. *Clin Med Insights Oncol*, 8:CMO-S18006. <https://doi.org/10.4137/CMO.S18006>.
- Inman, J.L., Robertson, C., Mott, J.D., Bissell, M.J. (2015). Mammary gland development: Cell fate specification, stem cells and the microenvironment. *Development*, 142(6):1028-42.
- National Cancer Institute (USA). (2015). Chimiothérapie pour traiter le cancer, consulting 1/1/2023.
- National Cancer Institute (USA). (2021). Chimiothérapie pour traiter le cancer - NCI Qu'est-ce que le cancer? -NCI ._Up Date 5 mai 2021 consulting 4/6/2023.

Iqbal, N., Iqbal, N. (2014). Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Cancers: Overexpression and Therapeutic Implications. *Mol Biol Int*, 852748. <https://doi.org/10.1155/2014/852748> .

J

Jacopin, S. (2022). Actusoins. Consulting 3/6/2023 <https://www.actusoins.com/356438/actualisation-des-recommandations-apres-un-curage-axillaire.html>.

JoVE, (2023). Cambridge, MA, <https://www.jove.com/v/10118/comprehensive-breast-exam?language=French> consulting 3/6/2023.

K

Kaoku, S., Konishi, E., Fujimoto, Y., Tohno, E., Shiina, T., Kondo, K., Yamazaki, S., Kajihara, M., Shinkura, N., Yanagisawa, A. (2013). Sonographic and pathologic image analysis of pure mucinous carcinoma of the breast. *Ultrasound Med Biol*, 39(7):1158-67.

Karim, M.O., Khan, K.A., Khan, A.J., Javed, A., Fazid, S., Aslam, M.I. (2020). Triple Assessment of Breast Lump: Should We Perform Core Biopsy for Every Patient? *Cureus*, 12(3):e7479.

Katz, A. (2005). Does neoadjuvant/adjuvant chemotherapy change the natural history of classic invasive lobular carcinoma? *J Clin Oncol*, 23(27):6796; author reply 6796-7.

Khasraw, M., Bell, R., Dang, C. (2012). Epirubicin: Is it like doxorubicin in breast cancer? A clinical review. *The Breast*, 21(2):142- 9.

Kitamura, M., Nakayama, T., Mukaisho, K.I., Mori, T., Umeda, T., Moritani, S., Kushima, R., Tani, M., Sugihara, H. (2019). Progression Potential of Ductal Carcinoma in situ Assessed by Genomic Copy Number Profiling. *Pathobiology*, 86(2-3):92-101.

Klapper, L.N., Glathe, S., Vaisman, N., Hynes, N.E., Andrews, G.C., Sela, M., Yarden, Y. (1999). The ErbB-2/HER2 oncoprotein of human carcinomas may function solely as a shared coreceptor for multiple stroma-derived growth factors. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 27;96(9):4995-5000. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)].

Konan, S. (2016). Intérêt clinique du ca 15-3 dans la détection précoce des récives de cancer du sein localement avancé. Thèse pour l'obtention du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie.Univ : de BOURGOGNE, 178pp.

Krishnamurti, U., Silverman, J.F. (2014). HER2 in breast cancer: A review and update. *Adv Anat Pathol*, 21(2):100–107. <https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000015>.

Kroman, Niels, Maj-Britt, J., Wohlfahrt, J., Mouridsen, H.T., Andersen, P.K., Melbye, M. (2000). Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: Population based study. *BMJ : British Medical Journal*, 320 (7233): 474- 79.

Kumar, P., Aggarwal, R. (2016). An overview of triple-negative breast cancer. *Arch Obstet Gynaecol*, 293(2):247–269. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3859-y>.

L

Lafci, O., Celepli, P., Oztekin, P.S., Kosar, P.N. (2022). DCE-MRI Radiomics Analysis in Differentiating Luminal A and Luminal B Breast Cancer Molecular Subtypes. *Acad Radiol*. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2022.04.004>.

Lee, S.J., Schover, L.R., Partridge, A.H., Patrizio, P., Wallace, W.H., Hagerty, K., et al. (2006). American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol*, 24(18):2917–31

Leslie, S.W., Sajjad, H., Murphy, P.B. (2023). StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): 11 mars 2023. Tumeur de Wilms. [[PubMed](#)] [[Bibliographie](#)]

Li, C.I., Anderson, B.O., Daling, J.R., Moe, R.E. (2003). Trends in incidence rates of invasive lobular and ductal breast carcinoma. *JAMA cancer*, 289(11):1421-4. PubMed

Liedtke, C., Kolberg, H.C., Kerschke, L., Görlich, D., Bauerfeind, I., Fehm, T., Fleige, B., Helms, G., Lebeau, A., Stäbler, A., Schmatloch, S., Hausschild, M., Schwentner, L., von Minckwitz, G., Loibl, S., Untch, M., Kühn, T. (2018). Systematic analysis of parameters predicting pathological axillary status (ypN0 vs. ypN+) in patients with breast cancer converting from cN+ to ycN0 through primary systemic therapy (PST). *Clin Exp Metastasis*, 35(8):777-783.

Loibl, S., Gianni, L. (2017). Cancer du sein HER2-positif. *Lancette*, 389(10087):2415-2429. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32417-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32417-5).

Lutchman, S.K., Davies, M., Chatterjee, R. (2005). Fertility in female cancer survivors: Pathophysiology, preservation and the role of ovarian reserve testing. *Hum Reprod Update* 2005, 11:69-89.

Landry, Y., Gies, J.P. (2014). Pharmacologie des cibles à la thérapeutique. 3^e éme. Paris: *DUNOD*, 500 p.

Lansiaux, A. (2011). Les antimétabolites. *Bull Cancer (Paris)*, 98(11):1263- 74.

M

Macias, H., Hinck, L. (2012). Mammary gland development. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*, 1(4):533-57.

- Magny, S.J., Shikhman, R., Keppke, A.L. (2022). StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): 29 août 2022. Sein Système de rapports et de données d'imagerie. [\[PubMed\]](#)
- Mahvi, D.A., Liu, R., Grinstaff, M.W., Colson, Y.L., Raut, C.P. (2018). Local Cancer Recurrence: The Realities, Challenges, and Opportunities for New Therapies. *CA Cancer J Clin*, 68(6):488-505.
- Mathieu, M.C., Rouzier, R., Llombart-Cussac, A et al (2004). The poor responsiveness of infiltrating lobular breast carcinomas to neoadjuvant chemotherapy can be explained by their biological profile. *Eur J Cancer*, 40:342-51
- Matro, J.M., Li, T., Cristofanilli, M., Hughes, M.E., Ottesen, R.A., Weeks, J.C., Wong, Y-N. (2015). Inflammatory Breast Cancer Management in the National Comprehensive Cancer Network: The Disease, Recurrence Pattern, and Outcome. *Clin Breast Cancer*, 15(1):1-7. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2014.05.005>.
- McCart Reed, A.E., Kutasovic, J.R., Lakhani, S.R., Simpson, P.T. (2015). Invasive lobular carcinoma of the breast: Morphology, biomarkers and 'omics. *Breast Cancer Res*, 17(1):12. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Bibliographie\]](#)
- McLaughlin, P., Grillo-López, A.J., Link, B.K., Levy, R., Czuczman, M.S., Williams, M.E., Heyman, M.R., Bence-Bruckler, I., White, C.A., Cabanillas, F., Jain V, Ho, A.D., Lister, J., Wey, K., Shen, D., Dallaire, B.K. (1998). Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: Half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol*, 16(8):2825-33.
- Meghan, L.C., Pfeifer, C. (2023). Breast Cancer Surgery In: StatPearls [Internet]. Last Update: February 8, 2023. Available Breast Cancer Surgery - StatPearls - NCBI Bookshelf (nih.gov)
- Meirow, D. (2000). Reproduction Post-Chemotherapy in Young Cancer Patients. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 169 (1- 2): 123- 31.
- Menta, A., Fouad, T.M., Lucci, A., Le-Petross, H., Stauder, M.C., Woodward, W.A., Ueno, N.T., Lim, B. (2018). Inflammatory Breast Cancer: What to Know About This Unique, Aggressive Breast Cancer. *Surg Clin North Am*, 98(4):787-800.
- Mersin, H., Yildirim, E., Gulben, K et al. (2003). Is invasive lobular carcinoma different from invasive ductal carcinoma? *Eur J Surg Oncol*, 29: 390-5
- Miah, S., Bagu, E., Goel, R., Ogunbolude, Dai, C., Ward, A et al (2019). Estrogen receptor signaling regulates the expression of the breast tumor kinase

in breast cancer cells. *BMC Cancer*, 19:78. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-5186-8>.

Muhammad, T.A., Chidharla, A., Kasi, A. (2023). StatPearls [Internet]. Dernière mise à jour : 27 février 2023. Chimiothérapie anticancéreuse. Chimiothérapie anticancéreuse - StatPearls - NCBI Bookshelf (nih.gov).

Musumeci, G., Castrogiovanni, P., Szychlinska, M.A., Aiello, F.C., Vecchio, G.M., Salvatorelli, L., Magro, G., Imbesi, R. (2015). Mammary gland: From embryogenesis to adult life. *Acta Histochem*, 117(4-5):379-85.

N

Narod, S.A. (2018). Personalised medicine and population health: Breast and ovarian cancer. *Hum Genet*, 137(10):769-778.

Nicolini, A., Ferrari, P., Duffy, M.J. (2018). Prognostic and predictive biomarkers in breast cancer: Past, present and future. *Semin Cancer Biol*, 52(1):56–73. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.08.010>.

Nowell, P.C., Hungerford, D.A. (1960). Chromosome studies on normal and leukemic human leukocytes. *J Natl Cancer Inst*, 25:85-109.

O

Oktem, O., Oktay, K. (2007). Quantitative assessment of the impact of chemotherapy on ovarian follicle reserve and stromal function. *Cancer*, 110(10):2222–9. 124.

Orrantia-Borunda, E., Anchondo-Nuñez, P., Acuña-Aguilar, L.E., Gómez-Valles, F.O., Ramírez-Valdespino, C.A. (2022). Chapitre 3 Sous-types de cancer du sein Cancer du sein [Internet]. 2022 août 6. Available Sous-types de cancer du sein - Cancer du sein - NCBI Bookshelf (nih.gov).

Orvieto, E., Maiorano, E., Bottiglieri, L., Maisonneuve, P., Rotmensz, N., Galimberti, V., Luini, A., Brenelli, F., Gatti, G., Viale, G. (2008). Clinicopathologic characteristics of invasive lobular carcinoma of the breast: Results of an analysis of 530 cases from a single institution. *Cancer*, 113(7):1511-20.

Owen, W.A., Brazeal, H.A., Shaw, H.L., Lee, M.V., Appleton, C.M., Holley, S.O. (2019). Focal breast pain: Imaging evaluation and outcomes. *Clin Imaging*, 55:148-155.

P

Paluch-Shimon, S., Chemy, N.I., G E de Vries, E., Dafni, U., Piccart, M.J., Latino, N.J et al (2020). Application de l'échelle ESMO-Magnitude of Clinical Benefit (V.1.1) au domaine des thérapies précoces du cancer du sein. *ESMO Ouvert*, 5(5):e000743. <https://doi.org/10.1136/esmooopen-2020-000743>.

- Pandya, S., Moore, R.G. (2011). Breast development and anatomy. *Clin Obstet Gynecol*, 54(1):91-5.
- Pernault-Llorca, F., Abrial, C., Raoelfils, I et al. (2008). Changes and predictive and prognostic value of the mitotic index, Ki67, cyclin D1, and cyclo-oxygenase-2 in 710 operable breast cancer patients treated with neoadjuvant chemo-therapy. *Oncologist*, 13:1235–45.
- Perou, C.M., Sorlie, T., Eisen, M.B., van de Rijn, M., Jeffrey, S.S., Rees, C.A et al. (2000). Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 406(6797):747–52.
- Petrek, J., Michelle, A., Naughton, J., Douglas Case, C., Paskett, E.D., Naftalis, E.Z., Singletary, S.E., Sukumvanich, P. (2006). Incidence, Time Course, and Determinants of Menstrual Bleeding after Breast Cancer Treatment: A Prospective Study. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 24 (7): 1045-51. doi:10.1200/JCO.2005.03.3969.
- Pinkel, D. (1959). Actinomycine D dans le cancer infantile: Un rapport préliminaire. *Pédiatrie*, 23(2):342-7.
- Poulain, F. (2019). (Larousse) consulting 1/6/2023
<https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/sein/16047>
- Prat, A., Perou, C.M. (2011). Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Mol Oncol*, 5(1):5-23.
- Provencher, L., Hogue, J.C., Desbiens C., Poirier, B., Poirier, E., Boudreau, D., Joyal, M., Diorio, C., Duchesne, N., Chiquette, J. (2016). Is clinical breast examination important for breast cancer detection ? *Curr Oncol*, 23(4):e332-9.
- Prunier, C. (2015). Evaluation de l'efficacité thérapeutique d'un nouvel inhibiteur des LIM Kinases " Pyr1 " dans le cancer du sein. Thèse Pour obtenir le grade de docteur de l'université de GRENOBLE. Université GRENOBLE ALPES, France : 260 pp.
- Pulido, C., Vendrell, I., Ferreira, A.R., Casimiro, S., Mansinho, A., Alho, I., et al. (2017). Bone metastasis risk factors in breast cancer. *Ecancermedicalscience*, 11:715. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2017.715>.
- Purdie, C.A., Quinlan, P., Jordan, L.B., Ashfield, A., Ogston, S., Dewar, J.A et al. (2014). Progesterone receptor expression is an independent prognostic variable in early breast cancer: A population-based study. *Br J Cancer*, 110(3):565-572. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.756> .

R

- Radhi, J.M. (2000). Immunohistochemical analysis of pleomorphic lobular carcinoma: Higher expression of p53 and chromogranin and lower expression of ER and PgR. *Histopathology*, 36:156-60.
- Rakha, E.A., Ellis, I.O. Lobular breast carcinoma and its variants. *Semin Diagn Pathol*, 27(1):49-61. [PubMed]
- Rakha, E.A., Lee, A.H., Evans, A.J., Menon, S., Assad, N.Y., Hodi, Z., Macmillan, D., Blamey, R.W., Ellis, I.O. (2010). Tubular carcinoma of the breast: Further evidence to support its excellent prognosis. *J Clin Oncol*, 28(1):99-104.
- Rakha, E.A., Patel, A., Powe, D.G., Benhasouna, A., Green, A.R., Lambros, M.B., Reis-Filho, J.S., Ellis, I.O. (2010). Clinical and biological significance of E-cadherin protein expression in invasive lobular carcinoma of the breast. *Am J Surg Pathol*, 34(10):1472-9.
- Ravdin, P.M. (2008). Hormone replacement therapy and the increase in the incidence of invasive lobular cancer. *Breast disease*. 2008- 2009;30:3-8. PubMed | Google Scholar
- lobular (ductal-lobular) carcinoma in situ of the breast: A report of 24 cases. *Mod Pathol*, 15: 1044-50.
- Reh, A., Oktem, O., Oktay, K. (2008). Impact of breast cancer chemotherapy on ovarian reserve: A prospective observational analysis by menstrual history and ovarian reserve markers. *Fertility and sterility*, 90(5):1635- 39. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.09.048.
- Rehnke, R.D., Groening, R.M., Van Buskirk, E.R., Clarke, J.M. (2018). Anatomy of the Superficial Fascia System of the Breast: A Comprehensive Theory of Breast Fascial Anatomy. *Plast Reconstr Surg*, 142(5):1135-1144.
- Robert, J. (2015). Pharmacologie des cancers. Lavoisier. Paris. P 646.
- Rocheffort, H. (2008). Cancérogenèse hormonale chez la femme : des mécanismes à la prévention Hormonal carcinogenesis in women: From mechanisms to prevention. *Comptes rendus Biologies*, 331(2): 104-113.
- Roness, H., Kalich-Philosoph, L., Meiorow, D. (2014). Prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: Possible roles for hormonal and non-hormonal attenuating agents. *Hum Reprod Update*, 20(5):759–74.
- Rosenberg, S.M., Newman, L.A., Partridge, A.H. (2015). Breast Cancer in Young Women: Rare Disease or Public Health Problem? *JAMA Oncol*, 1(7):877–8.
- Ryan, D., Rosen., Sapra, A. (2023). Classification TNM StatPearls [Internet]. Update : 13 février 2023.

- Sadri-Ardekani, H., Homburg, C.H., van Capel, T.M., van den Berg, H., van der Veen, F., van der Schoot, C.E., et al. (2014). Eliminating acute lymphoblastic leukemia cells from human testicular cell cultures: A pilot study. *Fertil Steril*, *101*:1072–8.
- Sastre-Garau, X., Jouve, M., Asselain, B., Vincent-Salomon, A., Beuzeboc, P., Dorval, T., Durand, J.C., Fourquet, A., Pouillart, P. (1996). Infiltrating lobular carcinoma of the breast. Clinicopathologic analysis of 975 cases with reference to data on conservative therapy and metastatic patterns. *Cancer*, *77*(1):113-20.
- Schellens, J.H.M. (2007). Capecitabine. *The Oncologist*, *12*(2):152- 5.
- Schipper, K., Seinstra, D., Paulien Drenth, A., van der Burg, E., Ramovs, V., Sonnenberg, A., van Rheenen, J., Nethe, M., Jonkers, J. (2019). Rebalancing of actomyosin contractility enables mammary tumor formation upon loss of E-cadherin. *Nat Commun*, *10*(1):3800. [PMC free article]
- Seroussi, B., Lamy, J.B., Muro, N., Larburu, N., Sekar, B.D., Guézennec, G., Bouaud, J. (2018). Implementing Guideline-Based, Experience-Based, and Case-Based Approaches to Enrich Decision Support for the Management of Breast Cancer Patients in the DESIREE Project. *Stud Health Technol Inform*, *255*:190-194.
- Shaath, H., Elango, R., Alajez, N.M. (2021). Molecular Classification of Breast Cancer Utilizing Long Non-Coding RNA (lncRNA) Transcriptomes Identifies Novel Diagnostic lncRNA Panel for Triple-Negative Breast Cancer. *Cancers*, *13*(21):5350. <https://doi.org/10.3390/cancers13215350>.
- Shapiro, C.L., Recht, A. (2001). Side effects of adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med*, *344*(26):1997–2008
- Sharma, J.D., Khanna, S., Ramchandani, S., Kakoti, L.M., Baruah, A., Mamidala, V. (2021). Prevalence of Molecular Subtypes of Breast Carcinoma and Its Comparison between Two Different Age Groups: A Retrospective Study from a Tertiary Care Center of Northeast India. *South Asian J Cancer*, *10*(04):220–224. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1731905>.
- Sikora, Matthew, J., Jankowitz, Rachel, C., Dabbs, David, J., et al. (2012). Invasivelobular carcinoma of the breast: Patient response to systemic endocrine therapy and hormone response in model systems. *Steroids*.
- Song, B., Wang, L., Zhang, Y., Li, N., Dai, H., Xu, H., Cai, H., Yan, J. (2019). Combined Detection of HER2, Ki67, and GSTP1 Genes on the Diagnosis and Prognosis of Breast Cancer. *Cancer Biother Radiopharm*, *34*(2):85-90.

- Sonmezer, M., Oktay, K. (2006). Fertility preservation in young women undergoing breast cancer therapy. *Oncologist*, 11:422–34.
- Stanciu-Pop, C., Nollevaux, M.C., Berlière, M., Duhoux, F.P., Fellah, L., Galant, C., Van Bockstal, M.R. (2021). Morphological intratumor heterogeneity in ductal carcinoma in situ of the breast. *Virchows Arch*, 479(1):33-43.
- Sultania, M., Kataria, K., Srivastava, A., Misra, M.C., Parshad, R., Dhar, A., Hari, S., Thulkar, S. (2017). Validation of Different Techniques in Physical Examination of Breast. *Indian J Surg*, 79(3):219-225.

T

- Tan, K.P., Azlan, A.Z., Rumaisa, M.P., Siti, M.R.A.M., Radhika, S., Nurismah, M.I., Norlia, A., Zulfiqar, M.A. (2014). La précision comparative de l'échographie et de la mammographie dans la détection du cancer du sein. *Med J Malaisie*, 69(2):79-85.
- Tan, P.H., Ellis, I., Allison, K., Brogi, E., Fox, S.B., Lakhani, S., Lazar, A.J., Morris, E.A., Sahin, A., Salgado, R., Sapino, A., Sasano, H., Schnitt, S., Sotiriou, C., van Diest, P., White, V.A., Lokuhetty, D., Cree, I.A. (2019). WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. *Histopathology*, 77(2):181-185.
- Tan, J., Le, A. (2021). L'hétérogénéité du métabolisme du cancer [Internet]. 2e édition. Published En ligne 21/05/2021. L'hétérogénéité du métabolisme du cancer du sein L'hétérogénéité du métabolisme du cancer du sein - L'hétérogénéité du métabolisme du cancer - NCBI Bookshelf (nih.gov).
- Tang, L., Matsushita, H., Jingu, K. (2018). Controversial issues in radiotherapy after breast-conserving surgery for early breast cancer in older patients: A systematic review. *J Radiat Res*, 59(6):789-793.
- Tavassoli, F.A., Devilee, P. (2003). WHO. Pathology and genetics. Tumors of the breast and femal genital organs.
- Teixeira, L., Barry, S., Debourdeau, P., Cohen, A., Tournigand, C. (2004). Cardiotoxicity of 5-fluorouracil. *Bull Cancer* (Paris), 91 Suppl 3:154- 8.
- Winslow, T. (2019). [Terese Winslow LLC, Medical and Scientific Illustration](#) consulté 4/6/2023
- Winslow, T. (2019). Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) (Brown Skin) [Terese Winslow LLC, Medical and Scientific Illustration](#) consulting 4/6/2023
- Winslow, T. (2019). Invasive Ductal Carcinoma (IDC) (Brown Skin) [Terese Winslow LLC, Medical and Scientific Illustration](#) consulting 4/6/2023

[Terese Winslow LLC, Medical and Scientific Illustration](#) consulting 4/6/2023

Winslow, T., Government, U.S.A. (2022). Lobular Carcinoma In Situ (LCIS) (Brown Skin)[Terese](#)

[Winslow LLC, Medical and Scientific Illustration](#) consulting 4/6/2023

Tham, Y.L., Sexton, K., Weiss, H., Elledge, R., Friedman, L.C., Kramer, R. (2007). The rates of chemotherapy-induced amenorrhea in patients treated with adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide followed by a taxane. *Am J Clin Oncol*, 30:126-32.

This, P. (2008). Breast cancer and fertility: Critical review, considerations and perspectives. *Bull Cancer*, 95:17–25

Thomas, M., Kelly, E.D., Abraham, J., Kruse, M. (2019). Invasive lobular breast cancer: A review of pathogenesis, diagnosis, management, and future directions of early stage disease. *Semin Oncol*, 46(2):121-132.

Tiotiu, A., Clément-Duchêne, C., Martinet, Y. (2015). Prise en charge de l'anémie chimio-induite dans le cancer bronchique. *Rev Mal Respir*, 32(8):809- 21.

Travis, R.C., Key, T.J. (2003). Oestrogen exposure and breast cancer risk. *Breast Cancer Res*, 5(5):239-47.

Trojani, M., Mac Grogan, G. (1998). Anatomie pathologique du sein. *Encyclopédiemédicale et chirurgicale*, [810-B-10].

V

Valagussa, P., De Candis, D., Antonelli, G., Bonadonna, G. (1996). VIII. Women's Health Perception and Breast Cancer: Issues of Fertility, Hormone Substitution, and Cancer 185 Prevention. Recent Results in Cancer Research. *Fortschritte Der Krebsforschung. Progrès Dans Les Recherches Sur Le Cancer*, 140: 277- 83.

Valentini, A., Finch, A., Lubinski, J., Byrski, T., Ghadirian, P., Kim-Sing, C., Henry, T., Lynch, et al. (2013). Chemotherapy-Induced Amenorrhea in Patients with Breast Cancer with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, (31): 3914- 19. doi:10.1200/JCO.2012.47.7893.

Van Seijen, M., Lips, E.H., Thompson, A.M., Nik-Zainal, S., Futreal, A., Hwang, E.S., Verschuur, E., Lane, J., Jonkers, J., Rea, D.W., Wesseling, J., Precision team. (2019). Ductal carcinoma in situ: To treat or not to treat, that is the question. *Br J Cancer*, 121(4):285-292.

Vande Perre, P., Toledano, D., Corsini, C., Escriba, E., Laporte, M., Bertet, H., Yauby, K., Toledano, A., Galibert, V., Baudry, K., Clotet, L., Million, E., Picot, M.C., Geneviève, D., Pujol, P. (2018). Role of the general practitioner in the care of BRCA1 and BRCA2

mutation carriers: General practitioner and patient perspectives. *Mol Genet Genomic Med*, 6(6):957-965.

Varga, Zsuzsanna, Mallon, Elizabeth. (2008). Histology and immunophenotype of invasive lobular breast cancer. Daily practice and pitfalls. *Breast disease*, 30(1):15-19

Vu, T., Claret, F.X. (2012). Trastuzumab: Updated mechanisms of action and resistance in breast cancer. *Front Oncol*, 2:62. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)].

W

Wallace, W.H., Anderson, R.A., Irvine, D.S. (2005). Fertility preservation for young patients with cancer: Who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol*, 6(4):209–18.

Wang, J., Xu, B. (2019). Targeted therapeutic options and future perspectives for HER2-positive breast cancer. *Signal Transduct Target Ther*, 4:34. <https://doi.org/10.1038/s41392-019-0069-2>.

Wang, X., Xu, L., Yin, Z., Wang, D., Wang, Q., Xu, K., Zhao, J., Zhao, L., Yuan, Z., Wang, P. (2018). Locoregional recurrence-associated factors and risk-adapted postmastectomy radiotherapy for breast cancer staged in cT1-2N0-1 after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Manag Res*, 10:4105-4112.

Williams, L.A., Hoadley, K.A., Nichols, H.B., Geradts, J., Perou, C.M., Olshan, A.F., Troester, M.A. (2019). Differences in race, molecular and tumor characteristics among women diagnosed with invasive ductal and lobular breast carcinomas. *Cancer Causes Control*, 30(1):31-39.

Wolff, A.C., Hammond, M.E.H., Allison, K.H., Harvey, B.E., Mangu, P.B., Bartlett, J.M.S., Bilous, M., Ellis, I.O., Fitzgibbons, P., Hanna, W., Jenkins, R.B., Press, M.F., Spears, P.A., Vance, G.H., Viale, G., McShane, L.M., Dowsett, M. (2018). Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *Arch Pathol Lab Med*, 142(11):1364-1382. [[PubMed](#)].

Wong, T., Lo, L.W., Fung, P.Y., Lai, H.Y., She, H.L., Ng, W.K., Kwok, K.M., Lee, C.M. (2016). *Insights Imaging*, 7(3):399-410.

Wu, X., Groves, F.D., McLaughlin, C.C., Jemal, A., Martin, J., Chen, V.W. (2005). Cancer incidence patterns among adolescents and young adults in the United States. *Cancer Causes Control*, 16:309–20.

Wu, Y.T., Xu, Z., Zhang, K., Wu, J.S., Li, X., Arshad, B., Li, Y.C., Wang, Z.L., Li, H.Y., Wu, K.N., Kong, L.Q. (2018). Efficacy and cardiac safety of the concurrent use of trastuzumab and anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy for HER2-positive

breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag*, 14:1789-1797.

Y

- Yalaza, M., İnan, A., Bozer, M. (2016). Male Breast Cancer. *J Breast Health*, 12(1):1-8.
- Yarden, Y., Sliwkowski, M.X. (2001). Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2(2):127-37. [PubMed]
- Yeh., I-Tien., Mies, C. (2008). Application of immunohistochemistry to breast lesions. *Archives of pathology & laboratory medicine* 349-358.
- Young, R.C., Markman, M. (2000). Chemotherapy. In: Berek, J.S., Hacker, N.F., editors. *Practical gynecologic oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 83-117.

Z

- Zanetta, G., Bonazzi, C., Cantu, M., Binidagger, S., Locatelli, A., Bratina, G., et al. (2001). Survival and reproductive function after treatment of malignant germ cell ovarian tumors. *J Clin Oncol*, 19(4):1015-20.
- Zhang, M.H., Man, H.T., Zhao, X.D., Dong, N., Ma, S.L. (2013). Estrogen receptor-positive breast cancer molecular signatures and therapeutic potentials (Review). *Biomed Rep*, 2:41–52. <https://doi.org/10.3892/br.2013.187> .
- Zhang, Y., Kleer, C.G. (2016). Phyllodes Tumor of the Breast: Histopathologic Features, Differential Diagnosis, and Molecular/Genetic Updates. *Arch Pathol Lab Med*, 140(7):665-71.
- Zhou, G-Q., Lv, J-W., Tang, L-l., Mao, Y-P., Guo, R., Ma, J., Sun, Y. (2020). Evaluation of the National Comprehensive Cancer Network and European Society for Medical Oncology Nasopharyngeal Carcinoma Surveillance Guidelines. *Devant. Oncol*. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00119>.

Annexes

Annexes

Annexe 1

Classification de l'Union internationale contre le cancer (UICC) (Rouzier et al., 2022).

la taille de la tumeur (T)	
Tx	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée.
Tis	Tumeur (carcinome) in situ
T0	Tumeur imperceptible
T1	Tumeur inférieur à 20 mm
T1a	1 mm < tumeur < 5 mm dans sa plus grande dimension.
T1b	5 mm < tumeur < 1 cm dans sa plus grande dimension.
T1c	1 cm < tumeur < 2 cm dans sa plus grande dimension.
T2	2 cm < tumeur ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension.
T3	Tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension.
T4	Tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b).
T4a	Extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral.
T4b	(Edème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein.
T4c	T4a + T4b.
T4d	Tumeur inflammatoire
Adénopathies régionales (N)	
Nx	Renseignements insuffisants pour classer les adénopathies régionales
N0	Absence de métastases ganglionnaire régional
N1	Métastases de 1 à 3 ganglions axillaires et/ou métastases des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
N1a	Métastases dans 1 ganglion lymphatique régional
N1b	Métastases dans 2 à 3 ganglions lymphatiques régionaux
N2	Métastases de 4 à 9 ganglions axillaires ou métastases des ganglions mammaires internes homolatéraux
N3	Adénopathie mammaire interne homolatérale
la présence de métastases à distance (M)	
Mx	Métastases à distance non évaluables
M0	Absence de métastases
M1	Présence de métastases (adénopathies sus-claviculaire comprise)

Annexe 2

Classification selon le Grade reconnu par l'OMS : SBR modifié par Elston et Ellis (EBCTCG, 2005)

Différenciation		Grades
Glandes et tubules > 75% de la tumeur	1	Grade I D+A+M : 3 à 5
Glandes et tubules 10 à 75% de la tumeur	2	
Glandes et tubules < 10% de la tumeur	3	
Anisocaryose		Grade II D+A+M : 6 à 7
Noyaux petits réguliers et uniformes	1	
Augmentation de taille et variation modérées	2	
Variation marquée	3	Grade III D+A+M: 8 à 9
Mitoses (à adapter au 0 du champ x400 ex=0,63 mm)		
0 à 11/10 CFG	1	
12 à 22	2	
> 23	3	

Annexe 3

Classification clinique de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) (Rouzier et al., 2022).

Stade	Description	Indicateurs
Stade 0	Cancer in situ, non infiltrant	Tis N0 M0
Stade I	La tumeur mesure au plus 2 cm et il n'y a pas de propagation à l'extérieur du sein	T1 N0 M0
Stade II A	La tumeur mesure de 2 à 5 cm et/ou il y a une atteinte ganglionnaire satellite mineure	T0 N1 M0 ; T1 N1 M0 ; T2 N0 M0
Stade IIB		T2 N1 M0 ; T3 N0 M0
Stade IIIA	Atteinte locale importante et/ou atteinte ganglionnaire satellite majeure	T0N2M0 ; T1N2M0 ; T2N2M0 ; T3N1M0 ; T3 N2 M0
Stade III B		T4 N0 M0 ; T4 N1 M0 ; T4 N2 M0
Stade IV	Tumeur avancée localement et/ou métastases à distance	Tous T Tous N M1

Annexe 4

Attestation de stage

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة الصحة والسكان وإصلاح المستشفيات
Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière
المركز الإسطغافى الجامعى الحكيم بن باديس - قسنطينة
Centre Hospitalo-universitaire Dr. Benbadis Constantine
مخبر التشريح المرضى
LABORATOIRE
D'ANATOMIE & CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES

Constantine, le 17/05/2023

Attestation De Stage

Je soussignée, Pr L. BEDDAR Médecin chef du Laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques et le Coordinateur YAKHLEF Mohamed Yazid du Centre Hospitalo-universitaire Dr. Benbadis Constantine, certifie que M^{me}. KHENNICHE MARWA a effectué un stage de formation au sein de notre service du 26/02/2023 au 26/04/2023.

Nous attestons que M^{me}. KHENNICHE MARWA a participé à toutes les activités du service avec assiduité et a fait preuve d'un esprit d'équipe avec le personnel médical et para médical du service.

Certificat remis aux mains propres à l'intéressée pour servir et valoir ce que de droit.

Coordinateur
YAKHLEF Mohamed Yazid

Médecin Chef
Dr. Leïla BEDDAR
Médecin Chef

Dr.

Résumé

Résumé

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez la femme, l'un des traitements est la chimiothérapie. L'effet secondaire le plus fréquent de ce traitement est l'insuffisance ovarienne chimio-induite chez la femme en âge de procréer qui se traduit cliniquement par la survenue de l'aménorrhée (aménorrhée chimio-induite (ACI)).

Le but de cette étude est déterminé, d'une part l'incidence de l'aménorrhée chimio-induite ainsi que les facteurs prédictifs de sa survenue, et d'autre part, la prise en charge clinique d'une patiente atteinte d'un cancer du sein non métastatique.

La première étude a été analysée par le logiciel IBM SPSS STATISTICS version 21, comportant une étude rétrospective transversale des 35 femmes jeunes traitées, choisies parmi 288 cas, au centre anticancéreux du Centre Hospitalo-universitaire de Constantine entre 2017 et 2020.

La deuxième étude est une étude anatomopathologique (AP) et immunohistochimique (IHC) d'une pièce d'exérèse mammaire d'une femme (45 ans) au service anatomopathologique du même hôpital. L'IHC vise à rechercher des marqueurs prédictifs, les récepteurs hormonaux (RE et RP), les marqueurs HER2 et Ki67 sont les plus utilisés.

Nos résultats montrent que l'incidence d'ACI était 60 % globale et 42.86 % définitive. Les femmes > de 40 ans étaient plus susceptibles de présenter une aménorrhée que celles < de 40 ans (77.3 % vs 30.8 %, $p = 0.007$).

AP a indiqué en macros, un caractère multicentrique et multifocal, sous microscope, les cellules non cohésives s'agencant en file indienne, un aspect sac à billes et bague à chaton présentant. Pour IHC, les récepteurs hormonaux (RE: 80 %; RP :70 %) sont positifs, Her2 (<15 %), Ki 67(<15 %), ainsi que le carcinome trouvé est un carcinome lobulaire infiltrant Grade II SBR, sous-type luminal A, de bon pronostic et une faible sensibilité à la chimiothérapie contrairement à l'hormonothérapie

On conclue que l'âge est le principal facteur prédictif de la survenue de ACI, et que les études AP et IH sont nécessaires car elles permettront de préciser le diagnostic du cancer du sein, et de prévoir la réponse à un traitement, ou bien de fournir des indices pronostiques.

Mots clés: Cancer du sein; incidence Aménorrhée chimio-induite; 2017-2020; anatomie pathologie et immunohistochimie; Hôpital Constantine.

Abstract

Breast cancer is the most frequently diagnosed cancer in women, one of the treatments is chemotherapy. The most common side effect of this treatment is chemotherapy-induced ovarian failure in women of childbearing age, which is clinically manifested by the occurrence of amenorrhea (chemo-induced amenorrhea (CIA)).

The aim of this study is to determine, on the one hand, the incidence of chemotherapy-induced amenorrhea as well as the predictive factors of its occurrence, and on the other hand, the clinical management of a patient with a non-metastatic breast cancer.

The first study was analyzed by IBM SPSS STATISTICS version 21 software, comprising a cross-sectional retrospective study of 35 young women treated, chosen from 288 cases, at the cancer center of the Center Hospitalo-Universitaire de Constantine between 2017 and 2020.

The second study is an anatomopathologic (AP) and immunohistochemical (IHC) study of a breast excision specimen from a woman (45 years old) in the anatomopathologic department of the same hospital. The IHC aims to search for predictive markers, hormone receptors (RE and RP), HER2 and Ki67 markers are the most used.

Our results show that the incidence of CIA was 60% overall and 42.86% definitive. Women > 40 years old were more likely to have amenorrhea than those < 40 years old (77.3% vs 30.8%, $p = 0.007$).

AP indicated in macros, a multicentric and multifocal character, under the microscope, the non-cohesive cells arranging in single file, a bead bag and kitten ring appearance presenting. For IHC, hormone receptors (RE: 80%; RP: 70%) are positive, Her2 (<15%), Ki 67 (<15%), as well as the carcinoma found is a Grade II SBR infiltrating lobular carcinoma, under - luminal type A, with a good prognosis and low sensitivity to chemotherapy unlike hormone therapy

It is concluded that age is the main predictor of the occurrence of CIA, and that AP and IHC studies are necessary because they will make it possible to specify the diagnosis of breast cancer, and to predict the response to treatment, or to provide prognostic clues.

Keywords: Breast Cancer; incidence Chemo-induced amenorrhea; 2017-2020; anatomy pathology and immunohistochemistry; Constantine Hospital.

ملخص

سرطان الثدي هو أكثر أنواع السرطانات التي يتم تشخيصها عند النساء، أحد علاجاتها هو العلاج الكيميائي. التأثير الجانبي الأكثر شيوعاً لهذا العلاج هو فشل المبايض الناتج عن العلاج الكيميائي لدى النساء في سن الإنجاب، والذي يتجلى سريريًا في حدوث انقطاع الطمث (انقطاع الطمث الناجم عن العلاج الكيميائي) (ا.ب.ن.ع.ك).

الهدف من هذه الدراسة هو تحديد مدى حدوث انقطاع الطمث الناجم عن العلاج الكيميائي من ناحية وكذلك العوامل التنبؤية لحدوثه، ومن ناحية أخرى، الإدارة السريرية لمريضة بسرطان الثدي غير المنتشر..

تم تحليل الدراسة الأولى بواسطة برنامج IBM SPSS STATISTICS الإصدار 21، والذي يتضمن دراسة بأثر رجعي مقطعية على 35 شابة عولجت، تم اختيارهن من بين 288 حالة، بمركز مكافحة السرطان في المستشفى الجامعي قسنطينة بين عامي 2017 و2020.

الدراسة الثانية هي دراسة تشريحية (د.ت) وكيميائية مناعية لعينة استئصال الثدي من امرأة (45 عامًا) في قسم التشريح المرضي في نفس المستشفى. تهدف (ك.م) إلى البحث عن المؤشرات التنبؤية، المستقبلات الهرمونية مستقبلات الاستروجين (م.ا) ومستقبلات البروجسترون (م.ب)، وعلامات HER2 و Ki67 الأكثر استخدامًا.

تظهر نتائجنا أن نسبة حدوث (ا.ب.ن.ع.ك) كانت 60% إجمالاً و42.86% نهائيًا. النساء الأكبر من 40 عامًا أكثر عرضة للإصابة بانقطاع الطمث من أولئك الذين تقل أعمارهم عن 40 عامًا (77.3% مقابل 30.8%) ($p = 0.007$).

أشارت (د.ت) المايكروسكوبية، ذات الطابع متعدد البؤر والمراكز. تحت المجهر تظهر الخلايا غير متماسكة مرتبة في خط واحد، مظهر كيس كريات، وظهور خلايا متغيرة الشكل. بالنسبة لـ (ك.م)، المستقبلات الهرمونية موجبة (م.ا: 80%؛ م.ب: 70%) (Her2 > 15%؛ Ki 67 > 15%)، وكذلك السرطان الموجود هو سرطان فصيص تسلي من الدرجة الثانية SBR، نوع فرعي لمعي A، مع تشخيص جيد وحساسية منخفضة للعلاج الكيميائي على عكس العلاج بالهرمونات.

استنتج أن العمر هو المؤشر الرئيسي لحدوث (ا.ب.ن.ع.ك)، وأن دراسات (د.ت) و(ك.م) ضرورية لأنها ستجعل من الممكن تحديد تشخيص سرطان الثدي، والتنبؤ بالاستجابة للعلاج، أو تقديم أدلة تنبؤية.

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي، حدوث انقطاع الطمث الناجم عن العلاج الكيميائي؛ 2017-2020؛ علم أمراض التشريح والكيمياء المناعية؛ مستشفى قسنطينة.