

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2017

THESE N°: 140

**PROFIL BIOLOGIQUE DES CANCERS MAMMAIRES
SUIVIS AU CENTRE DE DEPISTAGE
DES CANCERS GYNÉCOLOGIQUES ET MAMMAIRES
- MATERNITE SOUISSI - RABAT**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Samia TLIGUI

Née le 16 Novembre 1991 à Tanger

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Cancer du sein – Biologie moléculaire – Facteurs de risque.

JURY

Mme. S. EL AMRANI

Professeur de Gynécologie-Obstétrique

PRESIDENT

Mr. A. CHENGUITI ANSARI

Professeur Agrégé de Gynécologie-Obstétrique

RAPPORTEUR

Mme. M. YOUSFI MALKI

Professeur de Gynécologie-Obstétrique

Mr. T. KEBDANI

Professeur Agrégé d'Oncologie-Radiothérapie

Mr. Kh. FATHI

Professeur de Gynécologie-Obstétrique

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 32



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOU
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**
Gynécologie Obstétrique

Pr. EL BARDOUNI Ahmed
 Pr. EL HASSANI My Rachid
 Pr. ERROUGANI Abdelkader
 Pr. ESSAKALI Malika
 Pr. ETTAYEBI Fouad
 Pr. HADRI Larbi*
 Pr. HASSAM Badredine
 Pr. IFRINE Lahssan
 Pr. JELTHI Ahmed
 Pr. MAHFOUD Mustapha
 Pr. RHRAB Brahim
 Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
 Pr. ABDELHAK M'barek
 Pr. BELAIDI Halima
 Pr. BENTAHILA Abdelali
 Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 Pr. CHAMI Ilham
 Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
 Pr. JALIL Abdelouahed
 Pr. LAKHDAR Amina
 Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
 Pr. AMRAOUI Mohamed
 Pr. BAIDADA Abdelaziz
 Pr. BARGACH Samir
 Pr. CHAARI Jilali*
 Pr. DIMOU M'barek*
 Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
 Pr. EL MESNAOUI Abbes
 Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
 Pr. HDA Abdelhamid*
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 Pr. SEFIANI Abdelaziz
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
 Pr. BELKACEM Rachid
 Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 Pr. GAOUZI Ahmed
 Pr. MAHFOUDI M'barek*
 Pr. OUADGHIRI Mohamed
 Pr. OUZEDDOUN Naima
 Pr. ZBIR EL Mehdi*

Traumato-Orthopédie
 Radiologie
 Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Gynécologie –Obstétrique
 Dermatologie

Urologie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Neurologie
 Pédiatrie
 Gynécologie – Obstétrique
 Traumatologie – Orthopédie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
 Urologie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Radiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie



Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**
Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUECHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIK BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale

Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid

Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie



Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila

Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie



Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhoussaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie

Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 0.
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique



Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

***Enseignants Militaires**



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces



A mes très chers parents

*Mes mots ne sauraient exprimer l'ampleur de l'amour que
je ressens pour vous. Merci pour vos sacrifices,
votre amour inconditionnel.*

*Je vous dois tout ce que je suis et j'espère avoir
répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi.*

*Puisse Dieu tout puissant vous donner santé, bonheur
et longue vie.*

A mon très cher père Noursaid Tligui, un père exceptionnel.

*Les mots ne seront jamais suffisants pour exprimer
toute l'admiration que je te porte. Tu m'as initiée aux sciences
et à la médecine et guidée tout au long de mon parcours.*

*Reçois ce travail comme le témoignage de mon infini
respect et ma reconnaissance éternelle.*

*A ma très chère mère Hamida Ragala Fellous, la plus tendre
et la plus aimante des mères.*

Merci pour tous tes sacrifices et ton dévouement.

Tu es la lumière qui guide mes plus sombres moments.

Tu ne cesse de m'encourager et de prier pour moi.

*Je te dédie ce travail comme le témoignage de mon infinie
admiration et gratitude.*

A mon très cher frère Mehdi Tligui

Je remercie Dieu de t'avoir.

Tant de souvenirs et de complicité partagée.

Je te remercie pour ton soutien inconditionnel.

*Je te souhaite de tout mon cœur beaucoup de réussite
dans tes études et ce qu'il y a de meilleur pour ta vie future.*

A travers ce travail, je t'exprime mon amour et mon affection.

*A la mémoire de mes grands parents
paternels et maternels*

*J'ai une pensée particulière pour vous qui êtes
malheureusement partis trop tôt. Je vous dédie ce travail.*

Que Dieu vous comble de sa miséricorde.

A toute la famille Tligui,

Puisse Dieu vous préserver

*Un remerciement particulier à mon très cher oncle Houssein Tligui,
qui n'a cessé de m'apporter conseils et soutien durant mon parcours
universitaire. Trouve ici le témoignage de mon admiration et mon estime.*

A toute la famille Ragala Fellous,

Puisse Dieu vous donner longue vie

Un remerciement particulier à ma chère cousine

Bouchra Hamzaoui, ma complice de toujours.

Trouve ici l'expression de mon amour et mon affection indéfectible.

A mes amis de toujours :

Fatinn Gharbaoui, Hachim Zitouni,

Khadija Arrad et Zineb Maourouri

Nous avons grandi et évolué ensemble.

Nous avons su préserver cette amitié si chère à mon cœur.

Merci pour tout nos souvenirs partagés et ceux à venir.

A ma très chère amie Hounaida Mahfoud

dont le soutien et l'amour sont si précieux,

Merci pour tes encouragements qui me poussent à

aller de l'avant. Je suis très chanceuse de t'avoir à mes côtés.

Je te souhaite une vie pleine de réussite et de bonheur.

A ma très chère amie Zineb Menhich

dont l'amour et l'amitié comptent tant à mes yeux,

Merci pour tes précieux conseils et tes encouragements

tout au long l'élaboration de ce travail. Je te souhaite

une vie pleine de réussite et de bonheur.

*A mes amies Manelle Rjimi,
Soukaina Rokhsi et Rihab Sadqi
qui m'ont accompagné durant mon cursus
et dont l'amitié m'est très chère.*

*A mes amies Fatima
Ezzahra Yatribi, Yasmina Bencheroune, Sara Errahmani
pour nos souvenirs et tous les moments passés ensemble.*

*A Meryem Menhich, Rim El bacha, Aida Zkik, Ahmed Zidane Skaf,
Maryam Bellamine, Houssine Oukili,
pour l'amitié qui nous unit.*

*Que Dieu vous garde tous et vous donne santé,
bonheur et longue vie.*



Remerciements



A Madame le Professeur EL AMRANI Sabah

Présidente de thèse

Professeur de Gynécologie Obstétrique

Chef de service des Urgences Maternité Souissi –Rabat

*Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites
en acceptant de présider cette thèse.*

*Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance
et de mon respect.*

A Monsieur le Professeur CHENGUITI ANSARI Anas

Directeur de thèse

Professeur de Gynécologie Obstétrique

*A qui j'exprime ma très sincère reconnaissance
pour la direction de ce travail. Tous vos conseils, vos remarques,
votre disponibilité, votre grande générosité
et votre soutien sans faille ont rendu cette thèse possible.*

*Veillez trouver ici l'expression de mes sincères
remerciements et ma profonde estime.*

A Madame le Professeur
YOUSFI MALKI Mounia

Juge de thèse
Professeur de Gynécologie Obstétrique

*Veillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance
pour l'intérêt que vous avez bien voulu accorder à mon travail
en acceptant d'y apporter un regard critique et de siéger parmi le jury.*

A Monsieur le Professeur KEBDANI Tayeb

Juge de thèse

Professeur en Oncologie et Radiothérapie

*Je vous remercie pour votre aide à l'élaboration
de ce travail, votre soutien et vos orientations. Je vous suis très
reconnaissante de m'avoir fait l'honneur de siéger parmi le jury.*

A Monsieur le Professeur FATHI Khalid

Juge de thèse

Professeur de Gynécologie Obstétrique

*Je vous suis très reconnaissante de m'avoir fait l'honneur
d'accepter d'évaluer mon travail et de siéger parmi le jury.*

ABBREVIATIONS :

ADN	: Acide désoxyribonucléique
Bcl2	: B cell lymphoma 2
BRCA	: Breast cancer susceptibility gene
CCI	: Carcinome canalaire infiltrant
CCIS	: Carcinome canalaire infiltrant in situ
CK	: Cytokeratine
CLI	: Carcinome lobulaire infiltrant
CLIS	: Carcinome lobulaire infiltrant in situ
CO	: Contraception orale
CS	: Cancer du sein
CT	: Chimiothérapie
EGFR	: Epidermal growth factor receptor
FISH	: Fluorescence in situ hybridization
GH	: Growth hormone
HER2	: Human epidermal growth factor receptor 2
HT	: Hormonothérapie
IGF-1	: Insulin-like growth factor 1
IGF-1R	: Insulin-like growth factor 1 receptor

IHC	: Immuno-histochimie
Ki67	: Cell cycle related nuclear protein
LH	: Luteinizing hormone
MAI	: Mitotic activity index
MIB-1	: Mindbomb Homolog 1
P53	: Protéine 53
PAI-1	: Plasminogène inhibiteur type 1
pGR	Progestérone
PPH3	: Phosphohistone 3
pRC	: Pathological complete reponse
RE	: Récepteurs aux estrogènes
RH	: Récepteurs hormonaux
RP	: Récepteurs à la progestérone
RPA	Récepteurs à la progestérone Alpha
RPB	: Récepteurs à la progestérone Bêta
RT-PCR	: Réaction en chaîne par polymérase
SBR	: Scraff-Bloom et Richardson
SFO	: Suppression de la fonction ovarienne
SG	: Survie globale
SPSS	: Statistics package for social sciences
SSP	: Survie sans progression

SSR	: Survie sans rechute
THS	: Traitement hormonal substitutif
TN	: Triple négatifs
TNM	: Taille envahissement ganglionnaire et métastases
uPA	: Plasminogène type urokinase
uPA-R	: Plasminogène type urokinase récepteur
αFP	: Alpha foeto-protéine
βHCG	: Bêta human chronic gonadotrophine

LISTE DE FIGURES

Figure 1 : Mécanisme plausible de l'impact de l'alimentation et exercice physique sur la récurrence du cancer du sein

Figure 2 : Distribution de la population en fonction de l'âge

Figure 3 : Répartition selon le statut ménopausique

Figure 4 : Répartition selon la parité

Figure 5 : Répartition selon la prise de contraception orale

Figure 6 : Répartition selon la taille tumorale

Figure 7 : Répartition selon le grade SBR

Figure 8 : Répartition selon le statut ganglionnaire

Figure 9 : Répartition selon la présence des RE

Figure 10 : Répartition selon l'expression des RE

Figure 11 : Répartition selon la présence des RP

Figure 12 : Répartition selon l'expression des RP

Figure 13 : Répartition selon l'expression HER2

Figure 14 : Répartition des tumeurs selon la classification moléculaire

Figure 15 : Répartition selon l'âge en fonction du groupe moléculaire

Figure 16 : Répartition selon le nombre d'enfants en fonction du groupe moléculaire

Figure 17 : Répartition selon la prise de contraception orale en fonction du groupe moléculaire

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Grade histo-pronostique de Scraff Bloom Richardson modifié par Elston et Ellis

Tableau 2 : Score de surexpression de Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

Tableau 3 : Tableau comparatif des sous types luminaux A et B

Tableau 4 : Sous types moléculaires et clinico-pathologiques du cancer du sein

Tableau 5 : Répartition selon la parité en fonction du groupe moléculaire

Tableau 6 : Répartition selon le nombre d'enfants en fonction du groupe moléculaire

Tableau 7 : Répartition selon la prise de contraception orale en fonction du groupe moléculaire

Tableau 8 : Répartition selon le nombre d'années de prise de contraception orale en fonction de la classification moléculaire

Tableau 9 : Répartition selon le statut ménopausique en fonction du groupe moléculaire

Tableau 10 : Répartition selon le traitement chirurgical réalisé selon la classification moléculaire

Tableau 11 : Récapitulatif des différentes variables étudiées avec analyse statistique comparative entre les différents sous-groupes moléculaires

Tableau 12: Résultats de l'étude coréenne réalisée par Lee, Se Kyung, et al.

LISTE DES IMAGES

Image 1 : Récepteurs d'estrogènes d'un carcinome canalaire infiltrant non marqué (x170)

Image 2 : Récepteurs d'estrogènes d'un carcinome canalaire infiltrant cytologie fixée et passage aux micro-ondes (x170)

Image 3 : Récepteurs de progestérone d'un carcinome lobulaire infiltrant marquage nucléaire intense (x170)

Image 4 : Coloration immuno-histochimique mettant en évidence l'expression de l'index de prolifération Ki67

Image 5 : Profil immuno-histochimique du sous type Luminal A

Image 6 : Profil immuno-histochimique du groupe Luminal B

Image 7 : Profil immuno-histochimique du groupe Luminal B HER2+

Image 8 : Immuno-histochimie des carcinomes de type basal : CK5/6 et EGFR

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Classification TNM du cancer du sein (7ème édition 2010)

Annexe 2 : Fiche d'exploitation

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
RAPPELS	4
I. FACTEURS DE RISQUE :	5
1. Facteurs hormonaux endogènes.....	5
2. Facteurs hormonaux exogènes.....	6
3. Facteurs liés à la reproduction	7
4. Facteurs génétiques, environnementaux, démographiques et sanitaires .	10
5. Facteurs liés aux habitudes de vie et nutrition	12
II. FACTEURS PRONOSTIQUES :	16
1. Facteurs pronostiques de première génération :.....	16
1.1 Age	16
1.2 Taille tumorale	16
1.3 Envahissement ganglionnaire	17
1.4 Histologie de la tumeur	18
1.5 Embols vasculaires.....	18
1.6 Grade SBR.....	19
2. Facteurs pronostiques de deuxième génération :.....	22
2.1 Récepteurs hormonaux	22
2.2 Surexpression de Human Epidermal Growth Factor Receptor 2	26
2.3 Index de prolifération Ki67	28
2.4 p53	29
2.5 Autres	30

III. CLASSIFICATION SELON LE PROFIL IMMUNO-HISTOCHIMIQUE :	
SOUS TYPES MOLECULAIRES :	32
1. Luminal.....	34
2. HER2 like	37
3. Triple négatif et basal like :.....	37
MATERIELS ET METHODES	39
I.TYPE D’ETUDE :	40
II. METHODES :	41
1. Constitution de l’échantillon :	41
2. Méthodes de recueil des données :	41
3. Variables analysées :.....	42
4. Analyse des données :	43
RESULTATS ET INTERPRETATIONS	44
I. ETUDE DESCRIPTIVE DE L’ECHANTILLON :	45
1. Age :	45
2. Statut ménopausique :	46
3. Parité :.....	47
4. Contraception orale :.....	48
5. Taille tumorale :.....	49
6. Grade SBR :.....	50
7. Envahissement ganglionnaire :.....	51
8. Métastases :.....	51
9. Immuno-histochimie :	52
II. ETUDE ANALYTIQUE DE L’ECHANTILLON	56
1. Selon l’âge :	57
2. Selon la parité :	58

3. Selon la prise de contraception orale :	59
4. Selon le statut ménopausique :	62
5. Selon le traitement :	63
DISCUSSION	66
I. CORRELATION ENTRE LA CLASSIFICATION MOLECULAIRE DES CANCERS DU SEIN ET LES FACTEURS DE RISQUE LIES A LA REPRODUCTION ET A L'AGE:.....	67
1. Age	68
2. Parité.....	68
3. Contraception orale	71
4. Ménopause.....	72
II. APPLICATIONS THERAPEUTIQUES LIEES A LA BIOLOGIE MOLECULAIRE TUMORALE :	73
1. Traitement hormonal adjuvant :.....	73
2. Thérapies ciblées :.....	75
3. Indications de la chimiothérapie selon le type moléculaire :.....	80
III. SIGNATURES GENETIQUES :.....	82
CONCLUSION	87
ANNEXES	89
RESUMES	96
REFERENCES	100



Introduction



Le cancer du sein est le premier cancer de la femme dans le monde et son incidence ne cesse d'augmenter. Au Maroc, il est également classé premier chez les femmes, tout âge confondu. A Rabat, les dernières données épidémiologiques datant de 2008 recensés par l'Institut National d'Oncologie ont montré que le cancer du sein représente 40% des cancers chez les femmes.

Les cancers du sein ont été décrits initialement sur un plan histologique, permettant de distinguer les carcinomes infiltrant de type non spécifiques, les carcinomes lobulaires infiltrant et les autres sous types plus rares. Cette classification est actuellement insuffisante pour capturer l'hétérogénéité inter tumorale des cancers du sein. Le développement des techniques de biologie moléculaire a permis de progresser dans la compréhension de l'oncogénèse mammaire. Actuellement les techniques d'immuno-histochimie sont systématiquement utilisées pour évaluer l'expression des récepteurs hormonaux (estrogène et progestérone) et *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER2) dans le cancer du sein.

Cette avancée dans la classification des cancers du sein et l'avènement de l'hormonothérapie et des thérapies ciblées anti HER2 a été un changement dans la prise en charge des cancers du sein, passant de stratégies médicales appliquées à l'ensemble des patientes présentant une tumeur de même stade, à un traitement personnalisé suivant comme schéma : une patiente=> une tumeur=> un traitement individualisé.

Cette différenciation de pronostic et de thérapie soulève la question de l'association des différents sous-types aux différents facteurs de risques.

Il est certes établi que les facteurs reproductifs (notamment la parité, la ménopause et la prise de contraception orale) sont associés aux récepteurs des estrogènes et aux récepteurs de la progestérone puisqu'ils opèrent à travers des mécanismes hormonaux. En revanche, la relation entre les sous types moléculaires et ces différents facteurs de risque reste à explorer permettant ainsi de mieux prévenir et de retrouver un reflet étiologique unique pour chaque sous-type.

Partant de ce postulat, nous avons entamé notre travail dans le but de faire, dans un premier temps, la mise au point sur la classification biomoléculaire du cancer du sein à travers une revue de littérature; puis dans un second temps, l'analyse d'une possible association entre les facteurs de risques (plus précisément, l'âge et les facteurs liés à la reproduction) et les différents sous types moléculaires.

Pour ce faire, nous avons réalisé une étude sur un échantillon composé de 102 cas de cancers du sein diagnostiqués au centre de dépistage des cancers gynécologiques et mammaires de la Maternité Souissi de Rabat.

Enfin, nous avons procédé à une mise à jour des applications thérapeutiques liées à la biologie moléculaire tumorale.



Rappels



I.FACTEURS DE RISQUE :

1. Facteurs hormonaux endogènes

▪ Âge précoce des premières menstruations :

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

▪ Ménopause tardive :

Les femmes qui ont leur ménopause après 50 ans présentent un risque accru de cancer du sein, en comparaison avec celles dont les menstruations cessent précocement. Le risque de cancer du sein augmente d'environ 3 %, pour chaque année supplémentaire, à partir de l'âge présumé de la ménopause. Cette association entre l'âge et le risque de cancer du sein est similaire, que la ménopause soit survenue naturellement, ou qu'elle résulte d'une ovariectomie bilatérale. Le mécanisme par lequel la ménopause tardive augmente le risque de cancer du sein semble le fait d'une production prolongée des hormones ovariennes. [1]

2. Facteurs hormonaux exogènes

▪ Contraception orale :

Le risque des utilisatrices est légèrement augmenté par rapport aux non utilisatrices. Il s'agit d'une augmentation très faible, mais significative du fait du nombre très élevé de femmes concernées.

Pour les femmes en cours d'utilisation, le risque est légèrement accru et augmente avec la durée d'utilisation.[2]

Les anciennes utilisatrices retrouvent un risque de cancer du sein identique à celui des non-utilisatrices, 10 ans après l'arrêt.

Pour les femmes en cours d'utilisation, le risque est d'autant plus élevé que l'âge à la première utilisation a été précoce. Les risques sont également plus élevés chez les femmes ayant pris une CO moins de 5 ans après leurs premières règles.

Les contraceptifs estro-progestatifs sont désormais classés dans le groupe des substances cancérogènes, sur un faisceau d'arguments, à la fois épidémiologiques, mais aussi biologiques.[2]

Mais le sujet reste controversé. Une étude récente sur la composition des contraceptifs oraux et le risque de cancer du sein, a décrit que le risque de survenue du cancer du sein est indépendant du type d'estrogène ou de la combinaison des préparations utilisées.[3]

▪ **Traitement hormonal substitutif (THS)**

Le THS de la ménopause est prescrit pour pallier la diminution du niveau des hormones ovariennes circulantes.

Le risque de cancer du sein est corrélé à l'imprégnation estrogénique, qui dépend d'une part de la durée de la période qui se situe entre la puberté et la ménopause et d'autre part de la dose et la durée d'un éventuel traitement estrogénique. Le THS prolonge l'imprégnation estrogénique naturelle et retarde les effets de la ménopause, plaçant la femme traitée dans une catégorie de risque supérieur à celui d'une femme de même âge non traitée.[4]

De plus le risque de cancer du sein augmente dans certaines circonstances liées notamment au type de produits utilisés (estradiol et progestatifs de synthèse) et la durée d'utilisation.[5]

Pour les femmes ayant suivi un THS pendant cinq ans ou plus, le risque est augmenté de 26% à 35 %. Cependant, le risque attribuable diminue dès l'arrêt du traitement.

3. Facteurs liés à la reproduction

▪ **Multiparité et âge précoce à la première maternité**

La parité est l'un des facteurs les plus importants. Des études récentes ont montrées que le risque de cancer du sein diminue avec l'augmentation du nombre de parités. [6]

En effet, après augmentation transitoire du risque lié à la grossesse dans les cinq années qui suivent celle-ci, l'effet protecteur de la grossesse à long terme existe. Ce rôle protecteur augmente avec le nombre d'enfants et l'âge précoce de la première grossesse.

Ainsi, une première grossesse avant 30 ans diminue de 25% le risque par rapport à une femme qui n'a pas eu d'enfant, et une première grossesse avant 20 ans diminue le risque de 30% par rapport à une femme qui a eu sa première grossesse après 35 ans.[2]

Certes, la multiparité a pour avantage de protéger les femmes contre le cancer du sein. Toutefois, la période reproductive semble avoir un double effet : le risque est accru immédiatement après l'accouchement, puis diminue graduellement. Ceci s'explique par le fait que la grossesse provoque une différenciation accélérée du tissu mammaire et une prolifération rapide de l'épithélium augmentant ainsi le risque de cancer du sein.

Enfin, les changements amorcés au cours de la première grossesse, en particulier si elle est survenue précocement, sont accentués par chacune des grossesses ultérieures.

▪ **Allaitement maternel :**

L'effet de l'allaitement sur le risque de cancer du sein est controversé. Les femmes qui ont allaité pendant une durée totale d'au moins 25 mois présentent un risque réduit de 33 %, par rapport à celles qui n'ont jamais allaité. Une diminution significative du risque de cancer du sein de plus de 4% a été rapportée pour chaque période d'allaitement de 12 mois. L'effet protecteur de l'allaitement sur le risque de cancer du sein semble plus important chez les femmes jeunes que chez les femmes plus âgées.

D'une manière générale, plus la durée de l'allaitement est longue, plus les femmes sont protégées contre le cancer du sein.

Le fondement biologique d'une association inverse entre l'allaitement et le risque de cancer du sein n'est pas entièrement connu.

Toutefois, plusieurs mécanismes sont plausibles.

Premièrement, la lactation produit des changements hormonaux endogènes, en particulier une réduction d'œstrogènes et une augmentation de la production de prolactine, qui sont supposées diminuer l'exposition cumulative aux œstrogènes chez la femme. Par conséquent, la lactation réprimerait l'apparition et le développement du cancer du sein.

Deuxièmement, il a été montré que le niveau d'œstrogènes dans le sang des femmes qui allaitent augmente graduellement à partir du dernier accouchement, puis se maintient pendant plusieurs années, avant d'atteindre le niveau que l'on enregistre chez les femmes nullipares, plus exposées au risque de cancer du sein.

Troisièmement, le pH du lait provenant de seins de femmes qui n'ont pas encore allaité est significativement élevé en comparaison à celui provenant de seins de femmes ayant déjà allaité. Durant l'allaitement, le lait est acide. Les cellules épithéliales, dans un environnement alcalin, subissent des altérations telles qu'une hyperplasie, une atypie, ainsi qu'une augmentation d'activité mitotique.

Enfin, l'effet protecteur de l'allaitement serait attribuable à son rôle dans le décalage du rétablissement de l'ovulation.[7]

4. Facteurs génétiques, environnementaux, démographiques et sanitaires

▪ Histoire familiale et mutations génétiques

Les anomalies des gènes BRCA1 et BRCA2 ont été identifiées il y a une vingtaine d'années comme étant responsables d'histoires familiales de cancers du sein et/ou de l'ovaire. La transmission de cette prédisposition se fait selon un modèle mendélien autosomique dominant. Le risque de transmission d'un individu porteur à sa descendance est de 50 %. Ces gènes, suppresseurs de tumeur, participent au système de réparation homologue de l'ADN, impliqué dans la réparation des cassures double brin. L'altération constitutionnelle d'un des allèles de ces deux gènes facilite la cancérogenèse car lors de l'altération somatique du deuxième allèle, le système anti tumoral de l'individu est fragilisé (théorie de Knudson).[8]

▪ Radiations ionisantes

L'exposition aux rayonnements ionisants est un facteur de risque établi pour le cancer du sein, le risque augmentant avec l'augmentation des doses administrées.[9]

Les résultats d'une étude menée sur les survivants de la bombe atomique, montre que le cancer du sein est le plus radiogénique identifié des cancers jusqu'à présent.[10]

Les femmes exposées à un jeune âge aux rayonnements ionisants, présentent un risque plus élevé de contracter un cancer du sein. [11]

Il a également été démontré que le cancer du sein est le deuxième cancer, après le carcinome basocellulaire de la peau, le plus fréquent chez les enfants ayant survécu à un cancer.[12] Une analyse, datant de 2012, affirme que sur 1200 femmes ayant survécu au cancer étant enfant ; 25% des personnes ayant reçu plus de 25 Gy au niveau de la région thoracique, ont développé un cancer du sein avant l'âge de 50 ans. Chez les femmes ayant reçu une faible dose de rayonnements 10-19 Gy, 7% ont développé un cancer du sein avant l'âge de 40 ans, contre moins de 2% de chance de développer un cancer chez la population générale.[13]

- **Âge :**

L'âge est le facteur de risque le plus important vis-à-vis du cancer du sein. La maladie est rare chez les femmes de moins de 30 ans. Le risque augmente entre 50 et 75 ans (près des deux tiers des cancers du sein).[1]

- **Maladies bénignes du sein**

Les maladies bénignes du sein constituent un facteur de risque de cancer du sein. Elles sont histologiquement divisées en deux groupes : les lésions prolifératives et les lésions non prolifératives avec ou sans atypie. Les lésions non prolifératives ne sont généralement pas associées à un risque accru de cancer du sein ou, si elles le sont, le risque est très faible. Les lésions prolifératives sans atypie multiplient le risque par deux, tandis que les lésions hyperplasiques avec atypie augmentent ce risque d'au moins quatre fois.[1]

- **Densité mammographique**

L'augmentation de la densité mammaire à la mammographie, causée par l'épithélium et le stroma, est reconnue comme étant un facteur de risque multipliant de quatre à six fois le risque de survenue du cancer du sein.[14]

5. Facteurs liés aux habitudes de vie et nutrition

- **Obésité**

L'obésité est associée à un profil hormonal soupçonné de favoriser le développement du cancer du sein. Ainsi, l'obésité augmente d'environ 50 % le risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées, probablement en raison de l'augmentation des concentrations sériques d'œstradiol libre. Cependant, parce qu'elle donne souvent lieu à des cycles menstruels anovulatoires, l'obésité n'augmente pas le risque chez les femmes avant la ménopause.

Par ailleurs, les femmes ayant un surpoids de plus de 20 kg à partir de l'âge de 18 ans, présentent, après la ménopause, un risque de cancer du sein multiplié par deux. Ceci s'explique par le fait que l'excès de tissu adipeux entraîne l'augmentation de la production et du temps d'exposition aux hormones stéroïdiennes. Le tissu adipeux est également un site de stockage et de métabolisme des stéroïdes sexuels. Après la ménopause, l'aromatisation des androgènes dans le tissu adipeux est l'une des plus considérables sources d'œstrogènes circulants.[1]

▪ Activité physique

L'activité physique pourrait prévenir jusqu'à 25 % des cancers, en plus d'améliorer la survie et la qualité de vie des patients atteints de cancer. L'activité physique agit via divers mécanismes afin de ralentir ou diminuer la croissance tumorale, dont la production et la biodisponibilité des hormones sexuelles, l'insulino-résistance et l'insulino-sécrétion ainsi que l'inflammation. En prévention primaire, l'activité physique diminue le risque de cancer de 17 %, tous cancers confondus. Plus spécifiquement, l'activité physique réduit le risque de cancer du sein de 15–20 %. La mortalité est réduite de 33 % chez les survivants du cancer pratiquant l'entraînement physique[15].

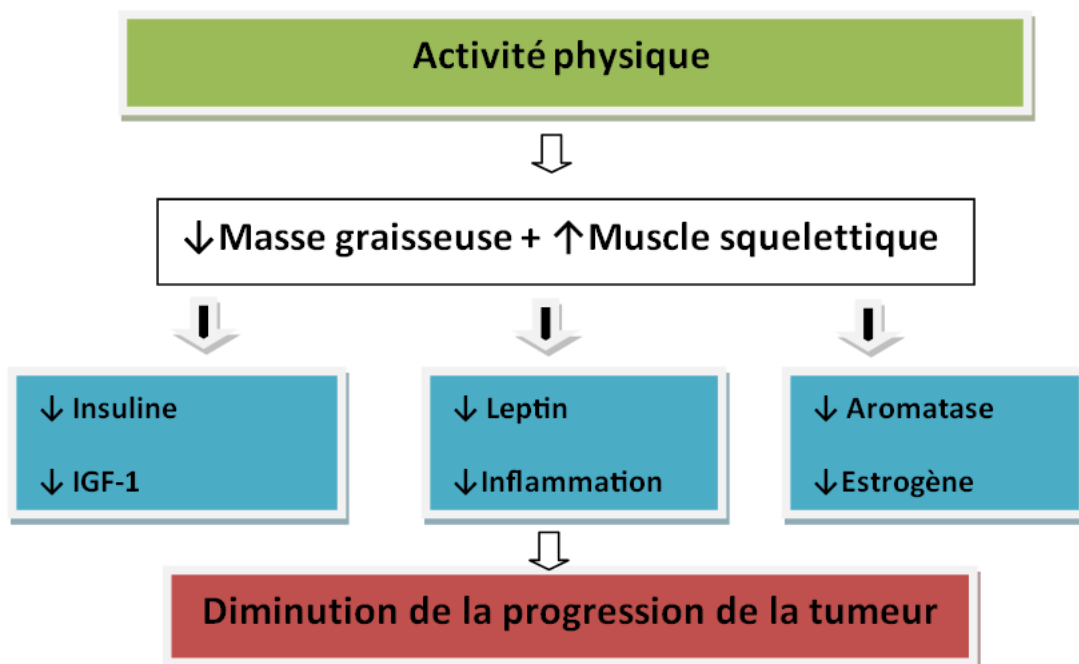


Figure 1: Mécanisme plausible de l'impact de l'alimentation et de l'exercice physique sur le cancer du sein [16]

▪ **Tabac**

La fumée du tabac est une importante source de substances carcinogènes. Pourtant, la cigarette n'est pas considérée comme un facteur de risque établi du cancer du sein. Certains investigateurs ont trouvé que les fumeuses présentent un risque réduit voire nul.

La diminution du risque serait due à une diminution des œstrogènes circulants et à l'action anti-œstrogénique du tabac. Il a été rapporté que les fumeuses ont une ménopause précoce et une concentration urinaire réduite d'œstrogènes pendant la phase lutéale du cycle menstruel.

D'autres ont rapporté une augmentation de risque d'environ 60 % liée au tabagisme passif. Ce risque est multiplié par trois chez les femmes après la ménopause.

▪ **Alcool**

L'alcool est le seul facteur nutritionnel établi de risque de cancer du sein. Ce risque augmente d'environ 7 % pour une consommation moyenne d'une boisson alcoolique par jour. Les femmes ayant un cancer du sein, et consommant au moins une boisson alcoolique par jour, ont une durée de survie diminuée de 15 % à 40%, comparativement à celles qui ne boivent pas d'alcool. L'alcool provoque une augmentation du niveau des hormones dans le sérum et une production accrue de facteurs de croissance IGF (insulin-like growth factor) qui agissent comme des mitogènes, inhibant l'apoptose et interagissant avec les œstrogènes. Une production accrue d'IGF augmente ainsi le risque de cancer du sein, surtout avant la ménopause.

▪ Alimentation

L'association entre le risque de cancer du sein et les principales composantes de l'alimentation humaine incluant les fruits et les légumes, les produits laitiers, la viande, les vitamines, les fibres et les phyto-œstrogènes a fait l'objet de nombreuses études. Un intérêt particulier a été porté aux graisses alimentaires. D'une manière générale, les résultats restent discordants.

Néanmoins, les preuves disponibles montrent que la consommation de lait augmente la concentration sérique d'une hormone mitogénique, le facteur de croissance analogue à l'insuline-I (IGF-I), qui peut affecter le risque de cancer du sein. Le lait favorise l'apparition d'une plus grande taille chez l'adulte, rend l'apparition des règles plus précoce, favorise une ménopause tardive et un plus grand poids à la naissance, qui sont tous considérés comme des facteurs de risque du cancer du sein et associés à des niveaux plus élevés d'IGF-I.[17]

L'apport d'antioxydants par l'alimentation pourrait jouer un rôle protecteur vis-à-vis du risque de cancer du sein en pré-ménopause, ainsi qu'en post ménopause.[18]

II. FACTEURS PRONOSTIQUES :

Les facteurs pronostiques permettent, en l'absence de traitement, de prédire l'évolution de la maladie (risque de rechute et de décès).

L'évaluation du pronostic d'un cancer du sein repose sur l'analyse de paramètres cliniques et anatomo-pathologiques dits de première génération, et plus récemment de paramètres biologiques dits de deuxième génération validés et utilisés en pratique.

1. Facteurs pronostiques de première génération :

1.1 Age

Les patientes d'âge inférieur à 40 ans présentent plus souvent des tumeurs agressives par rapport aux tumeurs rencontrées chez les patientes âgées de plus de 50 ans.[19]

Des études ont aussi mis en évidence que le jeune âge est souvent associé à des paramètres de mauvais pronostic comme une taille plus importante, un stade et un grade histologique SBR (Scarff-Bloom et Richardson) élevés et des récepteurs hormonaux négatifs, ainsi qu'une proportion de tumeurs HER2-positives plus élevée .[20]

1.2 Taille tumorale

Il s'agit de la taille tumorale macroscopique mesurée avant la réalisation de la fixation. En cas de différence avec la taille microscopique, c'est cette dernière qui sera retenue. La classification TNM de l'International Union Against Cancer (annexe 1) permet d'appréhender l'étendue de la tumeur en prenant en compte celle-ci selon sa taille (T), l'existence d'un envahissement ganglionnaire (N) et

l'existence de métastase(s) (M) ; la taille de la composante infiltrante de la tumeur est alors la seule prise en considération pour le calcul de la taille tumorale.

Il s'agit également d'un facteur pronostique important notamment chez les patientes ne présentant pas d'envahissement ganglionnaire. La survie globale à 5 ans est inversement corrélée à la taille de la tumeur [21]. La survie sans récurrence à 20 ans diminue également en fonction de cette augmentation.[22]

1.3 Envahissement ganglionnaire

C'est l'un des facteurs pronostiques les plus importants. L'étude de l'envahissement ganglionnaire axillaire est effectuée via le curage axillaire, qui, pour être représentatif, doit comporter l'étude d'au moins dix ganglions.

Dès le début des années 1980, Fisher et al ont montré que la survie sans récurrence était inversement corrélée au nombre de ganglions envahis [23]. Gerber et al ont montré, dans une analyse, que la prévalence de métastases augmentait en fonction du nombre de ganglions envahis, indépendamment des autres facteurs pronostiques étudiés (l'âge, l'indice de masse corporelle, le grade histopronostique ou le statut hormonal)[24].

La méta-analyse de The Early Breast Cancer Trialists Collaborative Groupe (EBCTCG) a confirmé ces données en montrant que le risque d'évolution métastatique à 5 ans chez des patientes de moins de 50 ans sans atteinte ganglionnaire axillaire était de 27,4% tandis qu'il était de 55,2% lorsqu'il existait une atteinte ganglionnaire axillaire[25].

L'existence d'une rupture de la capsule ganglionnaire est un facteur de gravité [26].

La Classification TNM (Annexe 1) du cancer du sein (7e édition 2010) a permis d'affiner l'évaluation de l'envahissement ganglionnaire à travers la mise en évidence potentielle de micro métastase (une micro-métastase est définie par sa taille uniquement, comprise entre 0,2 et 2 mm), mais également la prise en considération de l'envahissement des ganglions de la chaîne mammaire interne, détecté par ganglion sentinelle, qui a été placé en N1c au même rang que l'envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires.

1.4 Histologie de la tumeur

Tous les carcinomes mammaires sont gradés avec le même score histopronostique ; ils se développent à partir de l'unité ductulo-lobulaire. En 2012, l'organisation mondiale de la santé (OMS) a décrit différentes tumeurs épithéliales mammaires.

Les carcinomes infiltrants peuvent ainsi être canaux, lobulaires, mucineux, médullaires, papillaires, cribriformes, tubuleux, neuroendocrines, apocrines, à cellules acineuses...

Les carcinomes infiltrants canaux, récemment rebaptisés carcinomes infiltrants de type non spécifiques, représentent 75% et les lobulaires 5 à 15% des cancers mammaires, correspondant ainsi aux deux sous-types histologiques les plus fréquents. [27]

1.5 Embols vasculaires

L'invasion de la membrane basale constitue un phénomène majeur du développement du cancer. Elle modifie considérablement le pronostic: dès l'invasion de la membrane basale, les mêmes mécanismes de pénétration des membranes vont pouvoir être utilisés pour l'invasion des capillaires lymphatiques et sanguins.

Dans la circulation, les cellules cancéreuses ne prolifèrent pas. Elles doivent résister à des agressions mécaniques et pour cela, elles ont tendance à s'agréger en formant des embols.

Plusieurs études ont retrouvé que la présence d'embols est un facteur de mauvais pronostic. Une étude comparant les taux de survie sans rechute à 2 ans chez 232 patientes traitées par mastectomie et curage axillaire +/- radiothérapie a trouvé des taux de récurrence respectifs de 40% et de 20,5% selon la présence ou non d'embols. Au total, 53,4% des patientes présentant des embols ont rechuté.

Par ailleurs, une étude publiée par Houvenaeghel et al rapporte que la présence d'embols est un facteur prédictif significatif de l'envahissement ganglionnaire, qui est également un facteur de mauvais pronostic. [28,29]

1.6 Grade SBR

La classification originale de Scarff Bloom Richardson (SBR) s'applique à tous les carcinomes invasifs. Elle a été modifiée par Elston et Ellis et adoptée dans le cadre des critères de Nottingham.

Ce grading est basé sur trois critères histologiques différents, visibles en coloration hématoxyline – eosine – safran :

- L'architecture de la tumeur (via la différenciation tubuloglandulaire des cellules mammaires) :

- Cotée à 1 lorsque la tumeur apparaît bien différenciée (sur plus de 75% de la surface tumorale).
- Cotée à 2 lorsque cette dernière est moyennement différenciée.
- Cotée à 3 lorsque cette dernière est peu différenciée (sur moins de 10% de la surface tumorale).

- L'anisonucléose ou pléomorphisme nucléaire reflète la différence de taille entre les noyaux analysés sur la population cellulaire dominante:

- Cotée à 1 : lorsqu'il existe une régularité entre les noyaux et que leur taille n'excède pas deux fois la taille d'un noyau d'une cellule normale.
- Cotée à 2 : lorsque les critères sont intermédiaires.
- Cotée à 3 : lorsque les noyaux sont irréguliers entre eux et/ou que leur taille est supérieure à trois fois celles des noyaux des cellules normales.

- La prolifération tumorale (via l'index mitotique). L'index mitotique (coté de 1 à 3) correspond au nombre de mitoses par mm^2 au fort grossissement 400x. Il convient de choisir la zone la plus mitotique qui se trouve le plus fréquemment en périphérie de la tumeur, le comptage doit porter sur au moins dix champs consécutifs.

- Cotée à 1 : 0 à 9 mitoses
- Cotée à 2 : 10 à 18 mitoses
- Cotée à 3 : > 18 mitoses [30]

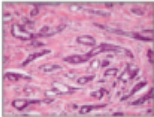
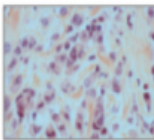
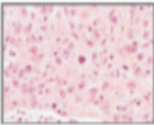
Différenciation architecturale		Proportion de structures tubulo-glandulaires dans la tumeur
	Score 1	Bien différencié (> 75 % de la tumeur)
	Score 2	Moyennement différencié (10 à 75 %)
	Score 3	Peu différencié (< 10 % de la tumeur)
Pléomorphisme nucléaire		Atypies nucléaires
	Score 1	Noyaux réguliers entre eux et de taille inférieure à 2 fois la taille de noyaux de cellules normales
	Score 2	Critères intermédiaires
	Score 3	Noyaux irréguliers avec anisocaryose ou de taille supérieure à 3 fois celle de noyaux normaux, avec nucléoles proéminents
Mitoses		Comptage des mitoses sur 10 champs au fort grossissement, rapporté au diamètre du champ (abaque de Elston et Ellis, ici pour 0,57 mm de diamètre)
	Score 1	0 à 9 mitoses
	Score 2	10 à 18 mitoses
	Score 3	> 18 mitoses
Grade histopronostique	Score total obtenu en additionnant les 3 items	
I	3 à 5	Pronostic favorable
II	6-7	Pronostic intermédiaire
III	8-9	Pronostic défavorable

Tableau 1: Grade histopronostique de Scarff Bloom Richardson modifié par Elston et Ellis

2. Facteurs pronostiques de deuxième génération :

Les critères biologiques de l'évaluation du pronostic d'un cancer du sein sont représentés par l'expression des récepteurs hormonaux (œstrogène et progestérone) de l'HER2 et du Ki67, évaluable par immuno-histochimie.

L'immuno-histochimie est devenue une technique de routine en anatomo-pathologie : c'est une technique ayant pour objectif la mise en évidence, par réaction antigène-anticorps, d'antigènes in situ sur des préparations tissulaires.

2.1 Récepteurs hormonaux

Les récepteurs hormonaux (RH) stéroïdiens et plus précisément les récepteurs aux estrogènes (RE) et à la progestérone (RP) sont les protéines effectrices de la réponse biologique des hormones stéroïdiennes dans les cellules mammaires. Ce sont des facteurs de transcription, localisés dans le noyau cellulaire. Ils lient, chacun de façon spécifique, une hormone stéroïde et cette liaison leur permet de reconnaître des séquences d'ADN spécifiques au niveau du noyau, puis d'activer la transcription des gènes spécifiques. Les récepteurs hormonaux sont présents dans les cellules des lobules et des galactophores de la glande mammaire normale.

Seule l'évaluation immuno-histochimique des récepteurs hormonaux dans le cancer du sein, a une valeur clinique reconnue.

Le dosage immuno-histochimique permet de classer les RH comme suit:

- RH absence complète d'expression 0%
- RH expression non significative <10%
- RH expression faible 10-49%
- RH expression forte >50%

▪ **Récepteurs aux estrogènes :**

Le RE fait partie de la superfamille des récepteurs nucléaires [31].

Il existe sous deux formes :

- RE alpha : protéine codée par le gène situé au niveau de la région 25 du chromosome 6 (6p25)
- RE bêta : protéine codée par le gène situé au niveau de la région 23 du chromosome 14 (14p22-24)[32]

Il agit comme un régulateur de la transcription nucléaire : la formation du complexe hormone-récepteur active la transcription de l'ADN puis la synthèse protéique.

Plusieurs étapes sont requises pour le dosage des RE : la fixation, imprégnation en paraffine, antigénique chaleur etc.

Dans les années 1970, Mc Guire et al. ont montré l'importance clinique de la quantification des RE comme facteur pronostique et prédictif du bénéfice de l'hormonothérapie dans le cancer du sein. De nombreuses publications ont confirmé que le pourcentage de cellules tumorales exprimant les RE a une valeur pronostique et prédictive importante : la survie globale, la survie sans récurrence et la réponse à l'hormonothérapie sont positivement corrélées au taux de RE [33,34].

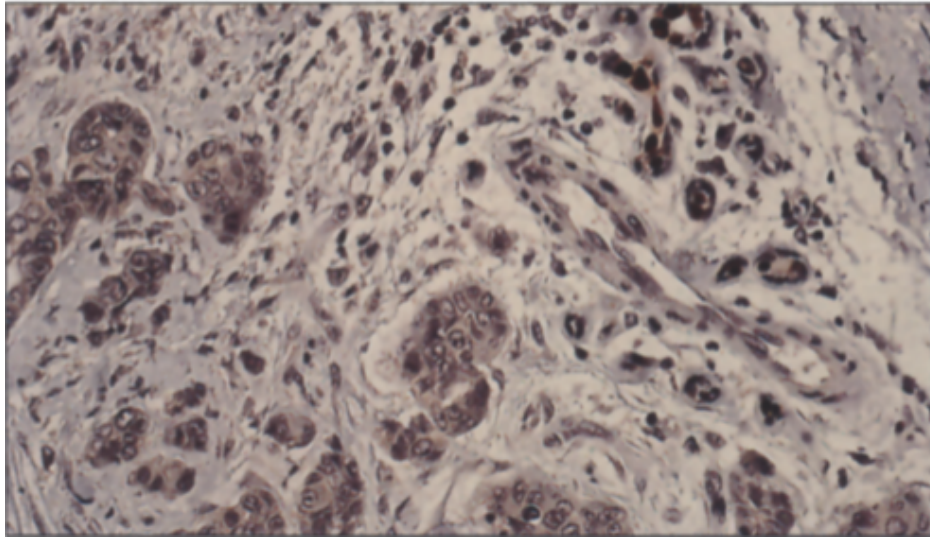


Image 1 : Récepteurs d'estrogènes d'un carcinome canalaire infiltrant non marqué (x 170).

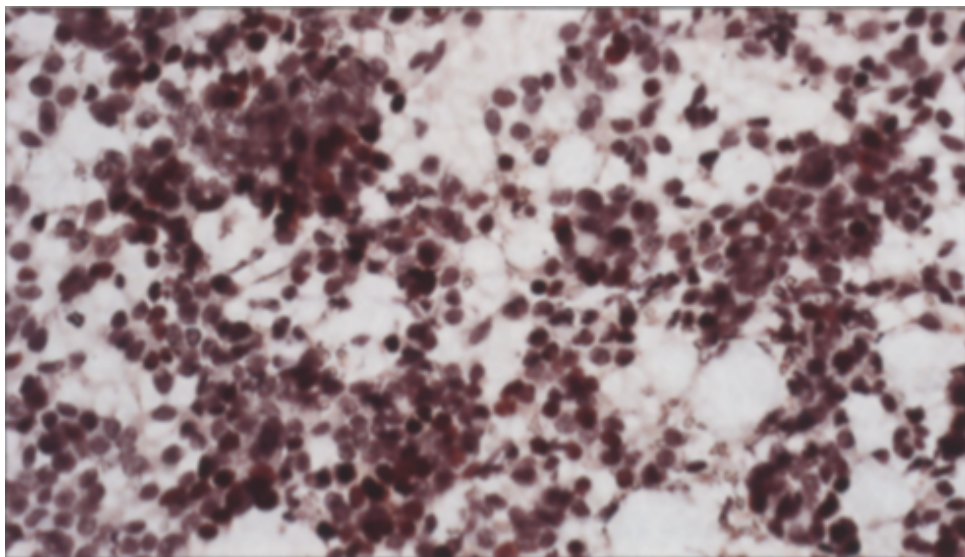


Image 2 : Récepteurs d'estrogènes d'un carcinome canalaire infiltrant. cytologie fixée et passage au micro-ondes (x 170).

▪ **Récepteurs à la progestérone :**

Le récepteur à la progestérone est une protéine de la superfamille des récepteurs nucléaires, composé de 933 acides aminés.

Il se présente sous forme de 2 sous unités RPA et RPB [35]. Les deux sous unités proviennent d'un même gène, la région 22 du chromosome 11(11q22).

L'évaluation de l'expression des RP par immuno-histochimie est la même que pour les RE.

Le dosage immuno-histochimique est important. Plusieurs études ont confirmé une corrélation positive entre le niveau d'expression des RP et la survie globale, la survie sans récurrence et la réponse à l'hormonothérapie et ceci, indépendamment de l'expression des RE. [36]

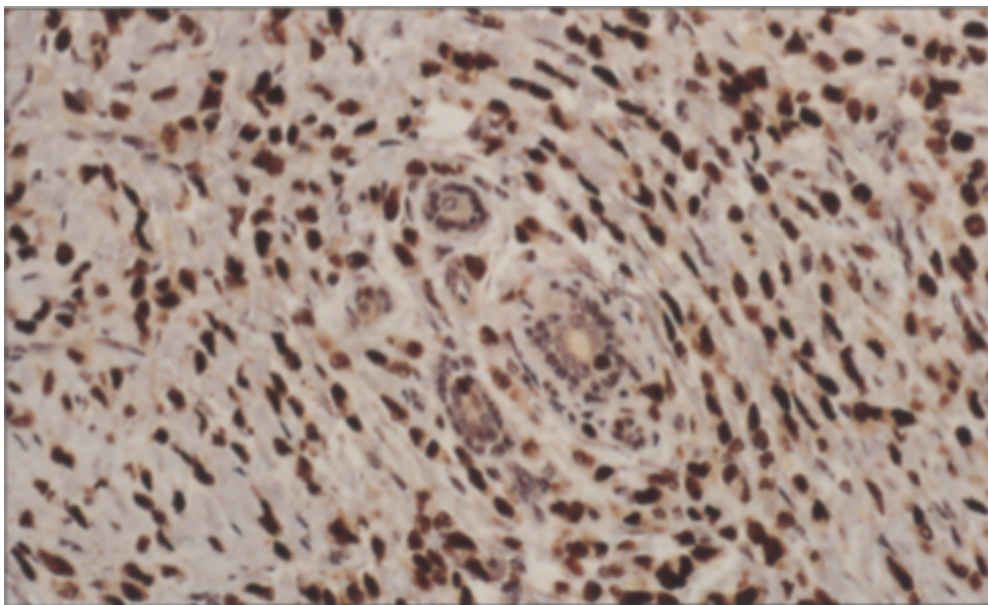


Image 3 : Récepteurs de progestérone d'un carcinome lobulaire infiltrant.
Marquage nucléaire intense (x 170).

2.2 Surexpression de Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

Le gène qui code pour la protéine HER2 est localisé sur le bras long du chromosome 17 (17q21). Il appartient à la famille des récepteurs aux facteurs de croissance à activité tyrosine kinase, constituée de quatre récepteurs membranaires : EGFR ou HER1, HER2, HER3.

Le récepteur HER2 est une glycoprotéine, et cette protéine joue un rôle déterminant dans la transduction des signaux de prolifération et de différenciation cellulaire.

Dans le cancer du sein, l'activation de l'oncogène HER2 provient de la surexpression de la protéine, c'est-à-dire d'une multiplication du nombre de copies du gène HER2, dont la conséquence est la stimulation de sa transcription.

Au plan cellulaire, ce dérèglement de HER2 induit une augmentation de la croissance cellulaire et du potentiel métastatique.

La technique immuno-histochimique mesure la surexpression de la protéine HER2 de façon semi-quantitative en se basant sur l'intensité et le pourcentage de cellules positives.[37]

L'HER2 étant présent en faible quantité à la surface de toutes les cellules épithéliales mammaires bénignes et les cellules cancéreuses, le but de la technique IHC va être de ne détecter que les cellules tumorales qui surexpriment fortement l'HER2.[38]

Ainsi, il existe un score semi-quantitatif permettant de classer le statut HER2 en quatre catégories : 0, 1+, 2+ ou 3+. Une recherche d'amplification par hybridation in situ est nécessaire lorsque le score est 2+.[39]

Échelle	Signification
0 ou 1+	Le taux de HER2 est normal. La tumeur est HER2 négative.
2+	La HER2 est légèrement surexprimée. On fera une FISH pour confirmer le statut HER2.
3+	Le taux de HER2 est plus élevé que la normale. La tumeur est HER2 positive.

Tableau 2 : Score de la surexpression de Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

Des études ont montré que la surexpression d'HER2 est associée à un mauvais pronostic en termes de survie sans récurrence et de survie globale, indépendamment des autres facteurs pronostiques connus.[40]

Concernant les traitements ciblant HER2, l'efficacité du trastuzumab a été démontrée par plusieurs études mettant en évidence son efficacité en situation métastatique avec un bénéfice important en survie globale puis, en situation adjuvante, pour les cancers du sein surexprimant l'HER2.[41,42]

Les thérapies de seconde génération ciblant HER2 comme lapatinib et pertuzumab confirment la valeur prédictive de l'oncogène HER2 puisque leur administration, en combinaison avec la chimiothérapie et le trastuzumab augmentent la survie sans rechute [43]. Ainsi, la valeur prédictive de HER2 concernant les traitements ciblant HER2 est évidente.

2.3 Index de prolifération Ki67

Ki-67 est un antigène nucléaire exprimé par les cellules en prolifération, c'est-à-dire la fraction de cellules tumorales engagées dans le cycle cellulaire (phases G1, S, G2 et M), mais qui ne se diviseront pas forcément.

L'index Ki-67 permet donc d'évaluer le taux de prolifération des cellules tumorales, qui est un des paramètres pronostiques les plus importants dans les cancers du sein [44]. La détermination de l'index Ki-67 se fait par une technique immuno-histochimique en comptant le pourcentage de cellules présentant un marquage positif de l'antigène Ki-67, grâce à l'anticorps MIB-1. [44]

Il persiste des difficultés concernant la standardisation des techniques d'IHC [45] ainsi que la définition d'un seuil de Ki67. Toutefois, une étude datant de 2015 a abouti à la définition d'un seuil du niveau médian entre 14% et 20%. [46]

Par ailleurs, de nombreuses études ont démontré que les patientes présentant un index de prolifération élevé ont un risque de 5 à 20 fois plus fort de décès. Les auteurs retrouvent le fort impact pronostique de ce facteur, à la fois sur la survie globale et sur la survie sans rechute [47].

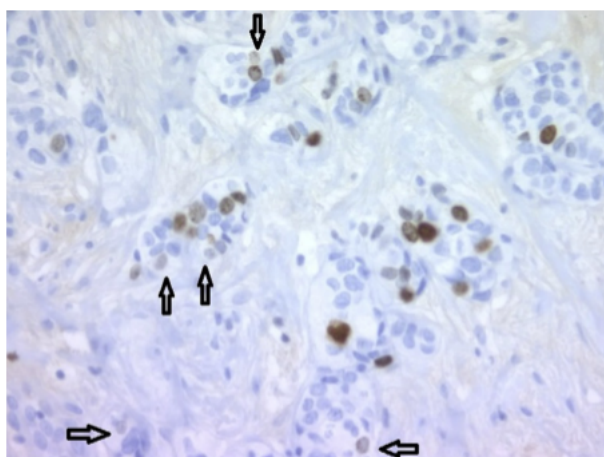


Image 4 : Coloration immuno-histochimique mettant en évidence l'expression de l'index de prolifération Ki67

2.4 p53

p53 est une protéine impliquée dans de multiples voies antiprolifératives et son activation, conduit à l'arrêt transitoire du cycle cellulaire en phase G1 après altération de l'ADN, à la réparation de l'ADN endommagé, à l'induction de la mort cellulaire programmée ou apoptose et même à l'induction de l'angiogenèse tumorale. L'ensemble de ces fonctions confère à la p53 un rôle anti-oncogénique. [48]

Le cancer du sein est sans conteste le cancer qui a fait l'objet du plus grand nombre d'analyses des altérations du gène p53. Depuis 1998, des centaines d'articles ont analysé l'état du gène p53 et ses conséquences sur le cancer du sein. Les altérations du gène sont retrouvées dans 20 à 40 % des cas analysés dans cette pathologie [49]. La protéine mutante s'accumule dans le noyau et lorsque le cancer est invasif, la positivité de la p53 nucléaire varie entre 16 et 46%. [50]

L'association entre le gène suppresseur de tumeur p53 et les taux de survie dans le cancer du sein a été le sujet de nombreuses investigations qui semblent, pour la plupart, démontrer la valeur pronostique de p53. Quant à sa valeur prédictive de la réponse à la chimiothérapie, celle-ci a présenté des résultats contradictoires et n'est donc pas établie. [51]

2.5 Autres

Les dernières avancées technologiques en biologie moléculaire ont permis de mieux comprendre la biologie cellulaire tumorale pour identifier des anomalies génomiques complexes (mutation de gènes, aberrations dans le nombre de copies, méthylation et translocations) et d'identifier de nouveaux biomarqueurs impliqués dans de multiples voies de signalisation, ce qui pourrait améliorer les pratiques cliniques générales en contribuant à une approche pronostique et prédictive personnalisée .[52]

Cependant, le potentiel de ces marqueurs manque encore de validation, et sont en cours d'étude.

- Marqueurs de la prolifération cellulaire :
 - MAI (mitotic activity index),
 - PPH3 (Phosphohistone H3)
 - Cycline A,
 - Cycline B1
 - Cycline E,
 - Cycline D1.

- Marqueurs de l'apoptose en plus du p53:
 - Bcl-2
 - Caspases
- Marqueurs de l'invasion tumorale :
 - Plusieurs études suggèrent un rôle pronostique de la Cathepsine D, un niveau élevé de cette protéase serait associé à de mauvais taux de survie globale et sans rechute. [53]
 - L'activateur du plasminogène de type urokinase (uPA), son récepteur (uPAR), et son inhibiteur de type I (PAI-1)
- Marqueurs de l'angiogénèse
- Marqueurs de l'hypoxie

III. CLASSIFICATION SELON LE PROFIL IMMUNO-HISTOCHIMIQUE : SOUS TYPES MOLECULAIRES :

Perou et al. ont été les premiers en 2000 à subdiviser les cancers du sein en sous-groupes selon leur profil d'expression génique. Ils ont individualisé tout d'abord deux groupes principaux en fonction de l'expression des récepteurs aux estrogènes (RE). Ils ont identifié quatre types de carcinomes en les comparant au tissu normal : RE+/luminal, basal-like, Erb-B2 et normal-like. [54]

Les récentes recommandations de la conférence de Saint Gallen datant de 2013 ont classé les sous types comme suit :

Intrinsic subtype	Clinico-pathologic surrogate definition	Notes
Luminal A	'Luminal A-like' <i>all of</i> ER and PgR positive HER2 negative Ki-67 'low'^a Recurrence risk 'low' based on multi-gene-expression assay (if available)^b	The cut-point between 'high' and 'low' values for Ki-67 varies between laboratories. ^a A level of <14% best correlated with the gene-expression definition of Luminal A based on the results in a single reference laboratory [23]. Similarly, the added value of PgR in distinguishing between 'Luminal A-like' and 'Luminal B-like' subtypes derives from the work of Prat et al. which used a PgR cut-point of ≥20% to best correspond to Luminal A subtype [24]. Quality assurance programmes are essential for laboratories reporting these results.
Luminal B	'Luminal B-like (HER2 negative)' ER positive HER2 negative and <i>at least one of</i> Ki-67 'high' PgR 'negative or low' Recurrence risk 'high' based on multi-gene-expression assay (if available)^b 'Luminal B-like (HER2 positive)' ER positive HER2 over-expressed or amplified Any Ki-67 Any PgR	'Luminal B-like' disease comprises those luminal cases which lack the characteristics noted above for 'Luminal A-like' disease. Thus, either a high Ki-67 ^a value or a low PgR value (see above) may be used to distinguish between 'Luminal A-like' and 'Luminal B-like (HER2 negative)'. 'Luminal B-like (HER2 positive)'
Erb-B2 overexpression	'HER2 positive (non-luminal)' HER2 over-expressed or amplified ER and PgR absent	
'Basal-like'	'Triple negative (ductal)' ER and PgR absent HER2 negative	There is an 80% overlap between 'triple-negative' and intrinsic 'basal-like' subtype. Some cases with low-positive ER staining may cluster with non-luminal subtypes on gene-expression analysis. 'Triple negative' also includes some special histological types such as adenoid cystic

Tableau 4 : Sous-types moléculaires et clinico-pathologiques du cancer du sein (Saint gallen 2013)

1. Luminal

Ce groupe comprend des tumeurs RE+ dont l'expression génique est proche de celle des cellules épithéliales luminales, dont le profil immuno-histochimique est caractérisé par l'expression de CK8/18 et CK19 qui comprend des tumeurs de faible grade avec les formes histologiques particulières : cribriforme, mucineux, lobulaire et carcinomes canauxaires infiltrants de grade histopronostique I et II. Les groupes luminal A avec le pronostic le plus favorable et luminal B avec un pronostic moins bon, sont différenciés d'après l'étude de Mathieu et al. [55] comme suit :

Tumeurs luminal A	• Grade histologique 1 • Stade T0-T1 • RE+ • RP+ (> 20 %) • Ki67 bas (< 20 % ou 14 %) • Sous-types spéciaux : tubuleux, cribriforme, mucineux • Signatures moléculaires pronostiques* : risque bas • Activation faible PI3K/AKT (mTORC1 <i>low</i>) malgré la présence de mutations <i>PIK3CA</i> et <i>AKT1</i> • Hormonosensibilité
Zone grise	• Caractéristiques intermédiaires • Signatures moléculaires pronostiques* : risque intermédiaire
Tumeurs luminal B	• Grade histologique 3 • RE+ • RP-/+ ($\leq$ 20 %) • Ki67 élevé ($\geq$ 20 % ou 14 %) • HER2+/- • Sous-types spéciaux : micropapillaire • Signatures moléculaires pronostiques* : risque haut • Activation des voies de signalisation des récepteurs aux facteurs de croissance (IGF-1R, PI3K/AKT/mTOR) • Moindre hormonosensibilité, chimiosensibilité accrue

Tableau 3 : Tableau comparatif des sous types luminaux A et B

- **Le sous type luminal A :**

Ce sont des tumeurs de bas grade, avec un faible degré de polymorphisme nucléaire et une faible prolifération.

Elles sont caractérisées par des RH positifs, HER2 et p53 négatifs, mais ce qui les différencie du sous type luminal B c'est l'index de prolifération qui dans ce sous groupe est bas : ki67 inférieur à 20% ou 14%.

Enfin, ces tumeurs sont de meilleur pronostic et ont une meilleure hormonosensibilité.

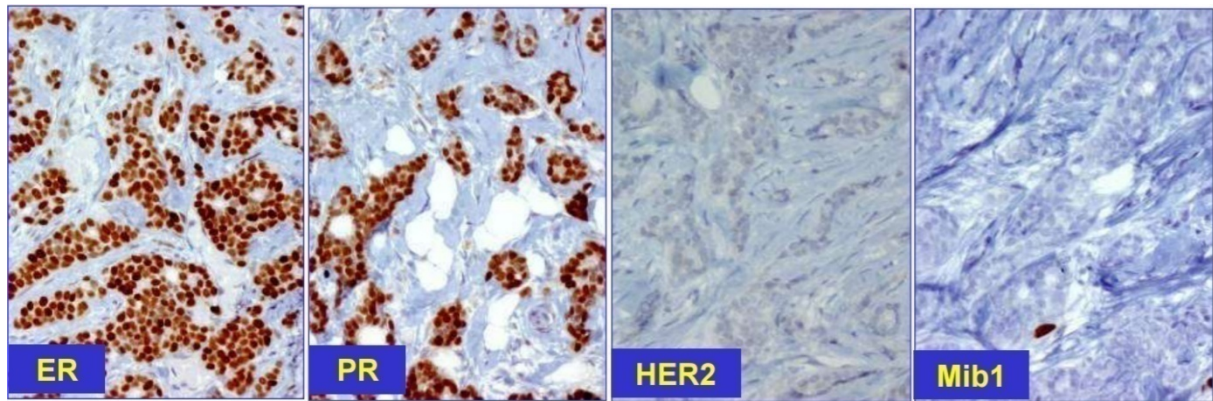


Image 5 : Profil immuno-histochimique du sous-type luminal A

- **Le sous type luminal B :**

Ce sont des tumeurs, le plus souvent, de haut grade histologique et présentent un phénotype plus agressif.

Elles sont caractérisées par des RH positifs, le HER2 peut être soit négatif soit positif, mais ce qui les différencie du sous type luminal A c'est un index de prolifération Ki67 élevé : supérieur à 20% ou 14%.

Ces tumeurs sont de mauvais pronostic, présentant un taux plus élevé de récurrence et un taux de survie plus bas que les sous type luminal A.[56]

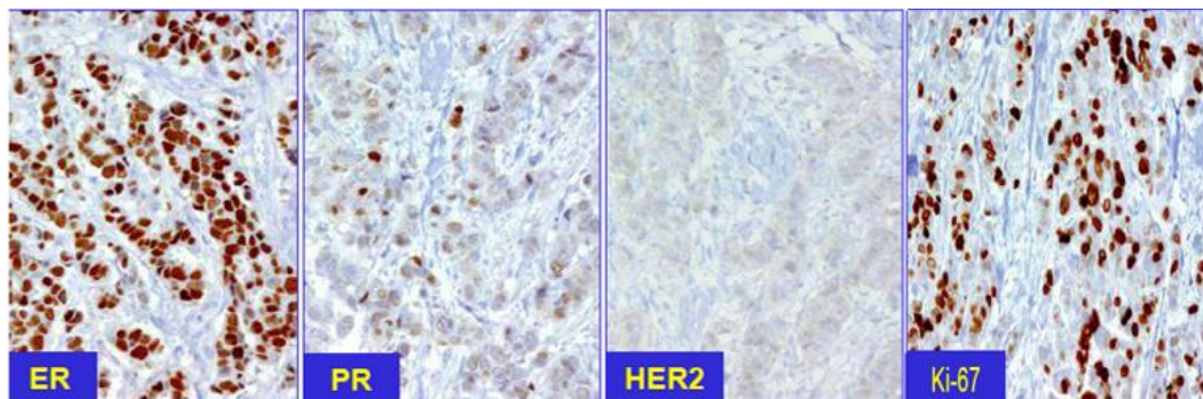


Image 6 : Profil immuno-histochimique du groupe luminal B

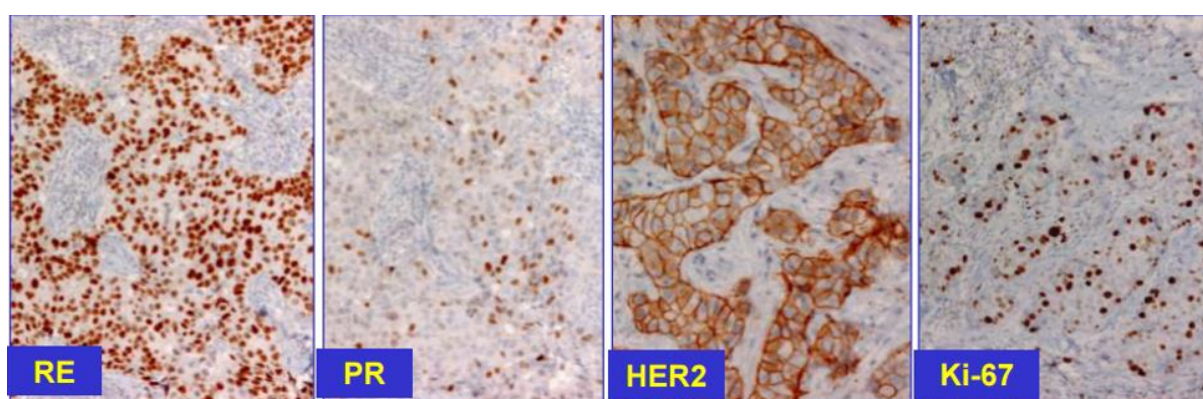


Image 7 : Profil immuno-histochimique du groupe luminal B HER2+

2. HER2 like

Le statut HER2 positif confère une agressivité biologique et clinique.

Ces tumeurs sont caractérisées par une forte expression de plusieurs gènes de l'amplification HER2 et une négativité des récepteurs hormonaux. Elles sont hautement proliférantes avec un grade histopronostique élevé et qui présentent le plus fréquemment des mutations de p53 [56]. Leur pronostic est défavorable.

3. Triple négatif et basal like :

Elles sont définies par l'absence d'expression des récepteurs hormonaux et d'HER2. Le raccourci « triple-négatif » résume souvent ce sous-groupe. La dénomination triple négatif correspond à une définition immuno-histochimique (RE, RP et Her2 négatifs) tandis que le sous-type basal-like est défini par un profil d'expression génique et est souvent associé à un grade histopronostique élevé et à un mauvais pronostic.

Il s'agit d'un groupe très hétérogène de tumeurs tant sur le plan génomique, morphologique, clinique que pronostic.

La majorité des tumeurs de sous type Triple négatif est caractérisée par un pronostic plus défavorable avec une grande fréquence de métastases viscérales et un risque de récurrence maximal dans les deux premières années après le diagnostic.[57]

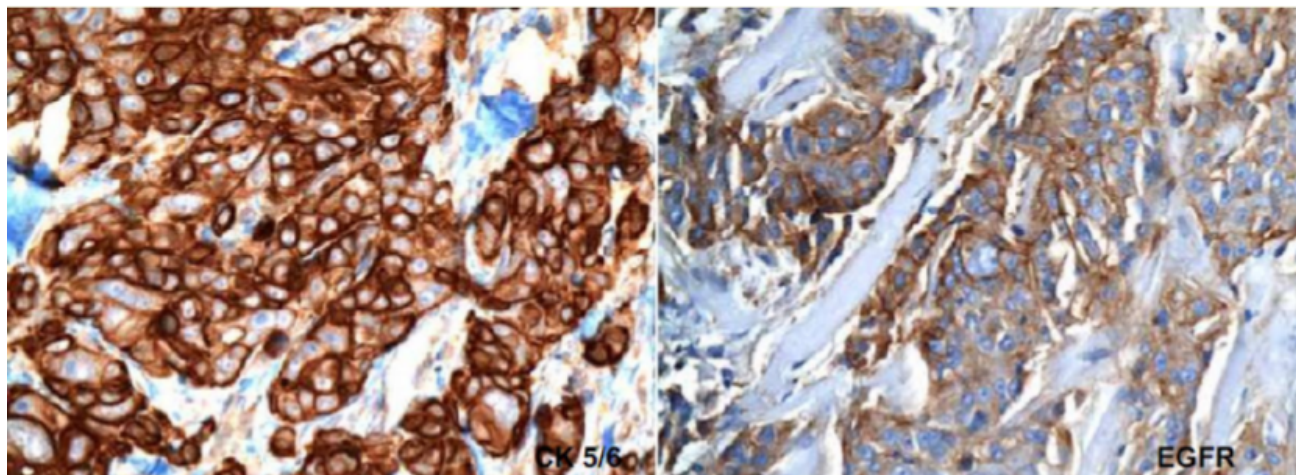


Image 8 : immuno-histochimie des carcinomes de type basal : CK5/6 et EGFR



Matériels et méthodes



I.TYPE D'ETUDE :

Il s'agit d'une étude rétrospective étalée sur 24mois, d'Octobre 2014 à Septembre 2016, portant sur 102 patientes diagnostiquées comme ayant un carcinome avec des études histologique et immuno-histochimique exploitables au centre de dépistage des cancers gynécologiques et mammaires à la maternité Soussi de Rabat.

Soulignons que cette population ne représente pas la totalité des patientes diagnostiquées. En effet, durant la période de l'étude, un total de 285 patientes ont été diagnostiquées comme ayant un cancer du sein sur plus de 17 123 femmes qui ont été vues aux consultations au centre de dépistage Souissi.

Cet écart s'explique par le fait que plusieurs patientes n'ont pas pu bénéficier d'une étude histologique et d'une analyse immuno-histochimique au CHU, soit par manque de moyens diagnostiques, soit en raison de leur recourt à un centre d'anatomo-pathologie privé autre que celui avec lequel nous avons collaboré.

La prise en charge de nos patientes a été effectuée aux différents services de la maternité Souissi mais aussi à l'institut d'oncologie de Rabat.

Notre analyse porte sur différentes variables clinico-pathologiques, moléculaires et thérapeutiques.

II. METHODES :

1. Constitution de l'échantillon :

Le travail réalisé concerne les malades diagnostiquées au centre de dépistage des cancers gynécologiques et mammaires Souissi de Rabat, et dont les études anatomo-pathologique et immuno-histochimique ont été faites au centre d'anatomie pathologique les Nations Unies à Rabat, sur des prélèvements biopsiques ou pièces opératoires.

Ont été incluses dans notre étude, toutes les patientes ayant la preuve histologique d'un carcinome mammaire. Ainsi ont été exclues les patientes atteintes de tumeurs bénignes du sein, tumeurs malignes autres que le carcinome, tumeurs in situ ou non classées du sein.

2. Méthodes de recueil des données :

Les patientes ont d'abord été identifiées sur la base de données du centre d'anatomie pathologique les Nations Unies, qui nous ont fournis les résultats histologique et immuno histochimiques de chacune de nos patientes.

Ensuite, nous avons contacté chaque patiente par appel téléphonique pour recueillir les informations clinico-pathologiques et thérapeutiques.

Pour les patientes qui n'ont pas été joignables, les dossiers ont été retrouvés aux archives de l'institut national d'oncologie de Rabat.

Enfin, les données cliniques de 5 patientes sont manquantes en raison de non disponibilité des patientes et de leurs dossiers. Nous avons néanmoins pu exploiter leurs données anatomo-pathologiques et immuno-histochimiques.

3. Variables analysées : (Annexe 2)

A l'aide d'une fiche d'exploitation comprenant :

- Identité
- Age
- Statut ménopausique
- Nombre de gestes / nombre de parités
- Contraception orale / nombre d'années de prise de contraception orale
- Antécédents familiaux
- Taille clinique
- Adénopathies
- Métastases
- Taille histologique/type histologique/grade histologique
/envahissement ganglionnaire
- Récepteurs hormonaux / expression HER2 /Ki67
- Le traitement chirurgical et les traitements adjuvants : chimiothérapie/
radiothérapie/ hormonothérapie et thérapie ciblée
- Patiente encore vivante ou décédée.

4. Analyse des données :

Nous avons fait une saisie simple des textes et des tableaux sur le logiciel Word, et celle des graphiques sur le logiciel Excel. L'analyse statistique des données a été faite à l'aide du logiciel SPSS.



Résultats et interprétations



I. ETUDE DESCRIPTIVE DE L'ECHANTILLON :

Notre population d'étude est représentée par 102 cas de carcinomes mammaires recueillis au centre de dépistage des cancers gynécologiques et mammaires Souissi de Rabat.

1. Age :

L'âge moyen est de 52 ans, avec un âge minimal de 31 ans et un âge maximal de 86 ans. La distribution de la population en fonction de l'âge montre une prédominance des patientes âgées de 50 à 59 ans.

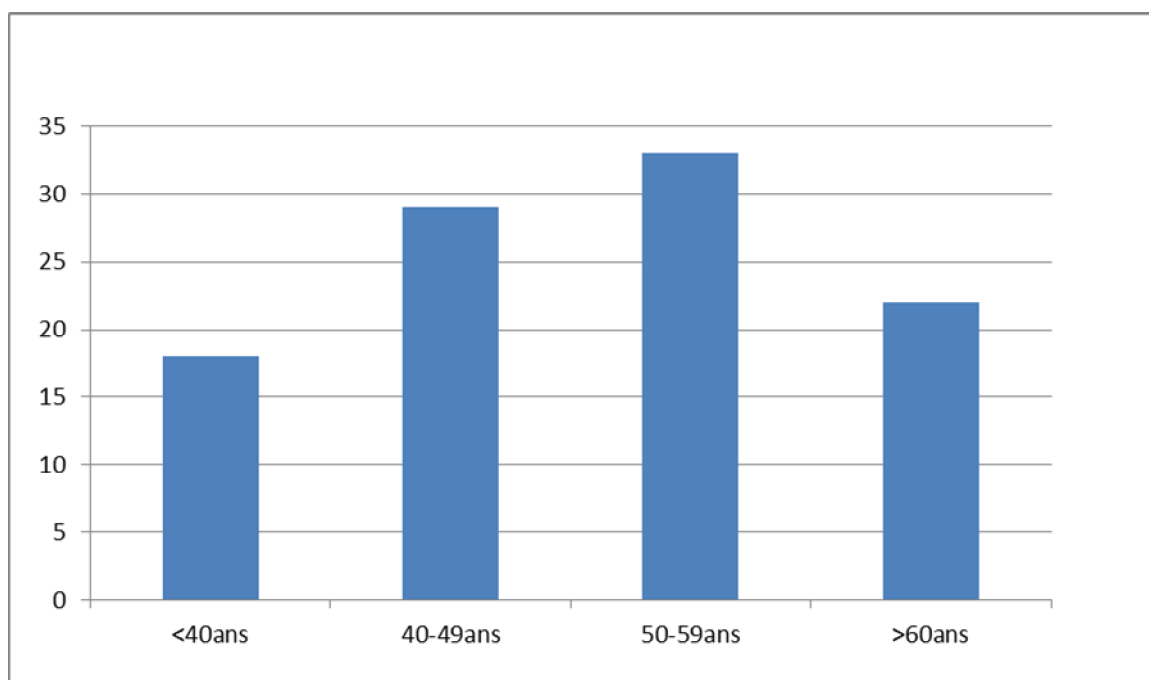


Figure 2 : Distribution de la population en fonction de l'âge

2. Statut ménopausique :

Sur 97 patientes, 46 d'entre elles ne sont pas ménopausées à la découverte du cancer du sein, et 51 le sont.

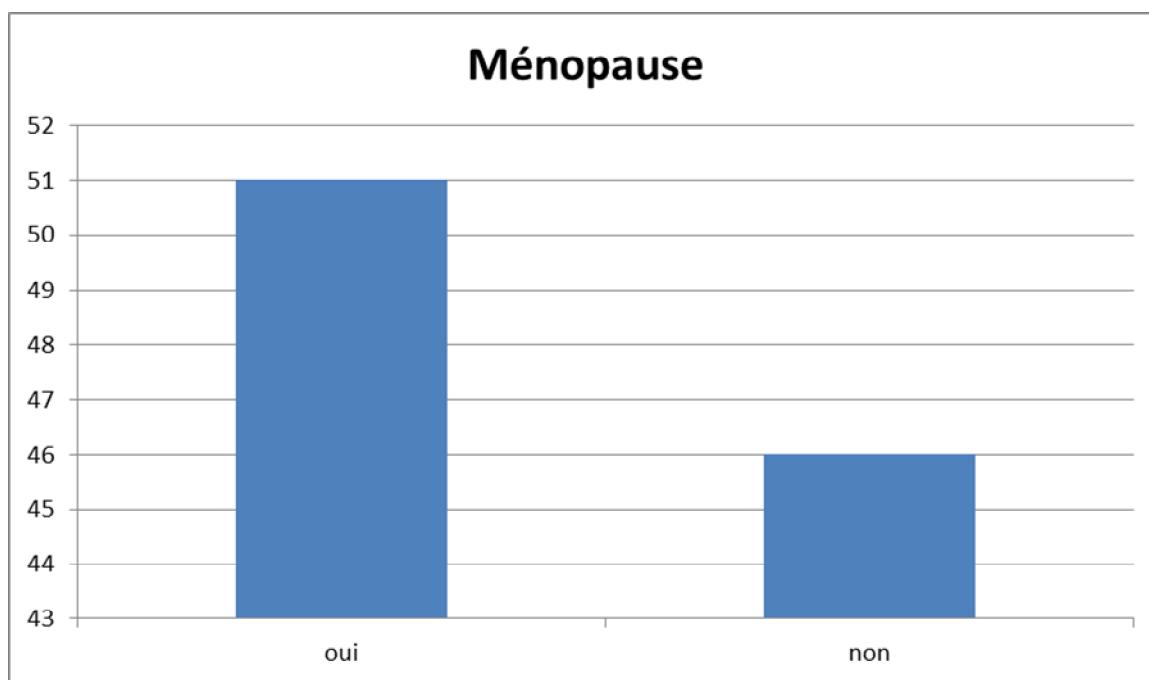


Figure 3 : Répartition selon le statut ménopausique

3. Parité :

Près de 16% de nos patientes n'ont jamais eu d'enfants, contre 84% qui en ont eu. Parmi les 84% des femmes ayant des enfants, 34% ont 1 à 2 enfants et 66% en ont plus de 2.

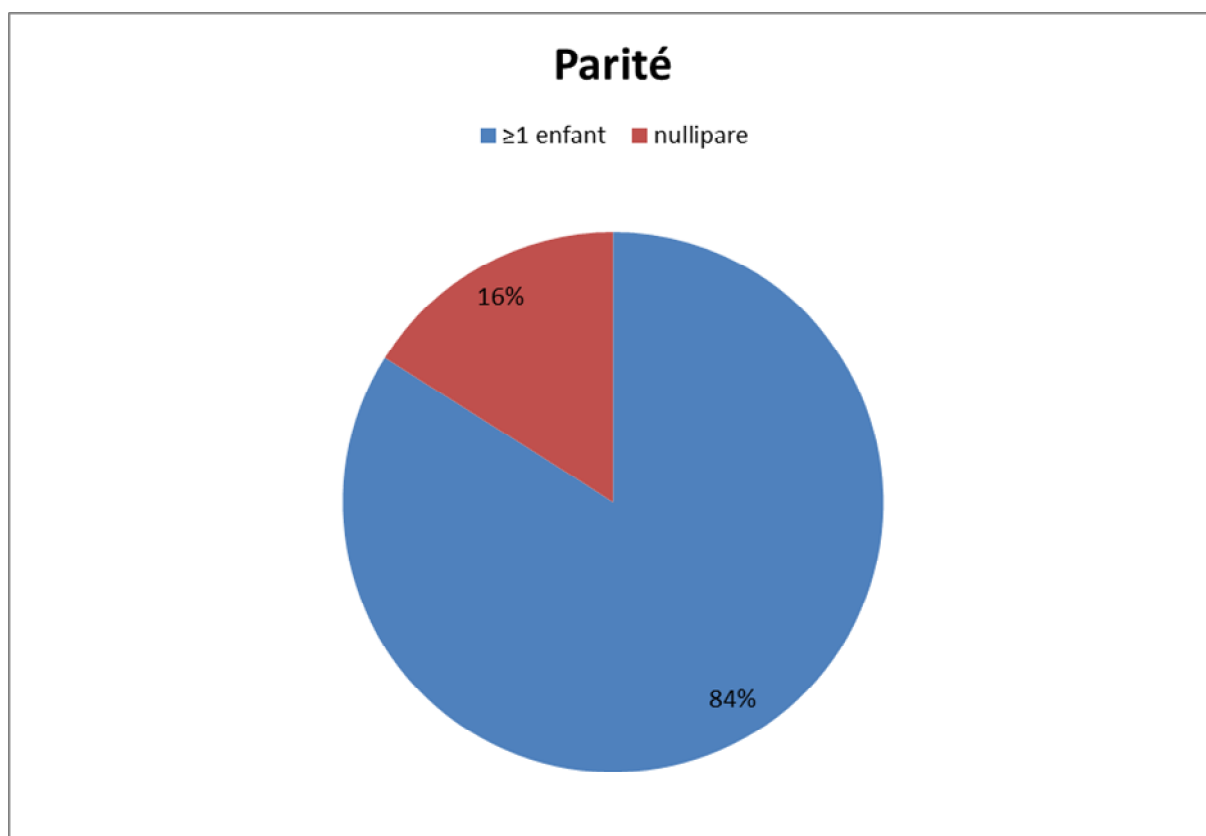


Figure 4 : Répartition selon la parité

4. Contraception orale :

43% des patientes n'ont jamais pris de contraception orale.

57% des patientes déclarent avoir déjà pris une contraception orale. 58,5% d'entre elles l'ont prise plus de 5 ans, contre 41.5% pendant moins de 5 ans.

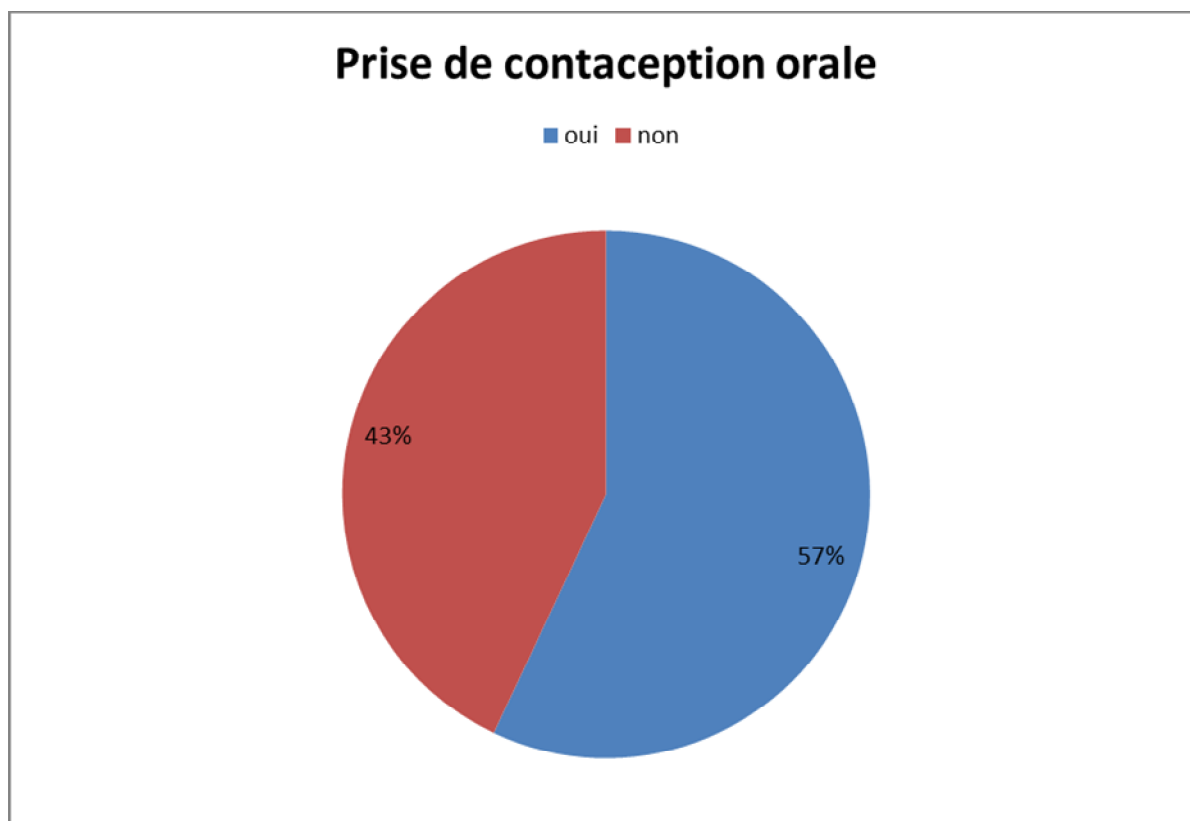


Figure 5 : Répartition selon la prise ou non de CO

5. Taille tumorale :

La taille moyenne est de 32mm, 6.8mm étant la minimale et 110mm étant la maximale.

La majorité des tumeurs ont un diamètre compris entre 20-50mm soit 77%.

15% ont un diamètre inférieur à 20mm et seulement 8% ont un diamètre supérieur à 50mm.

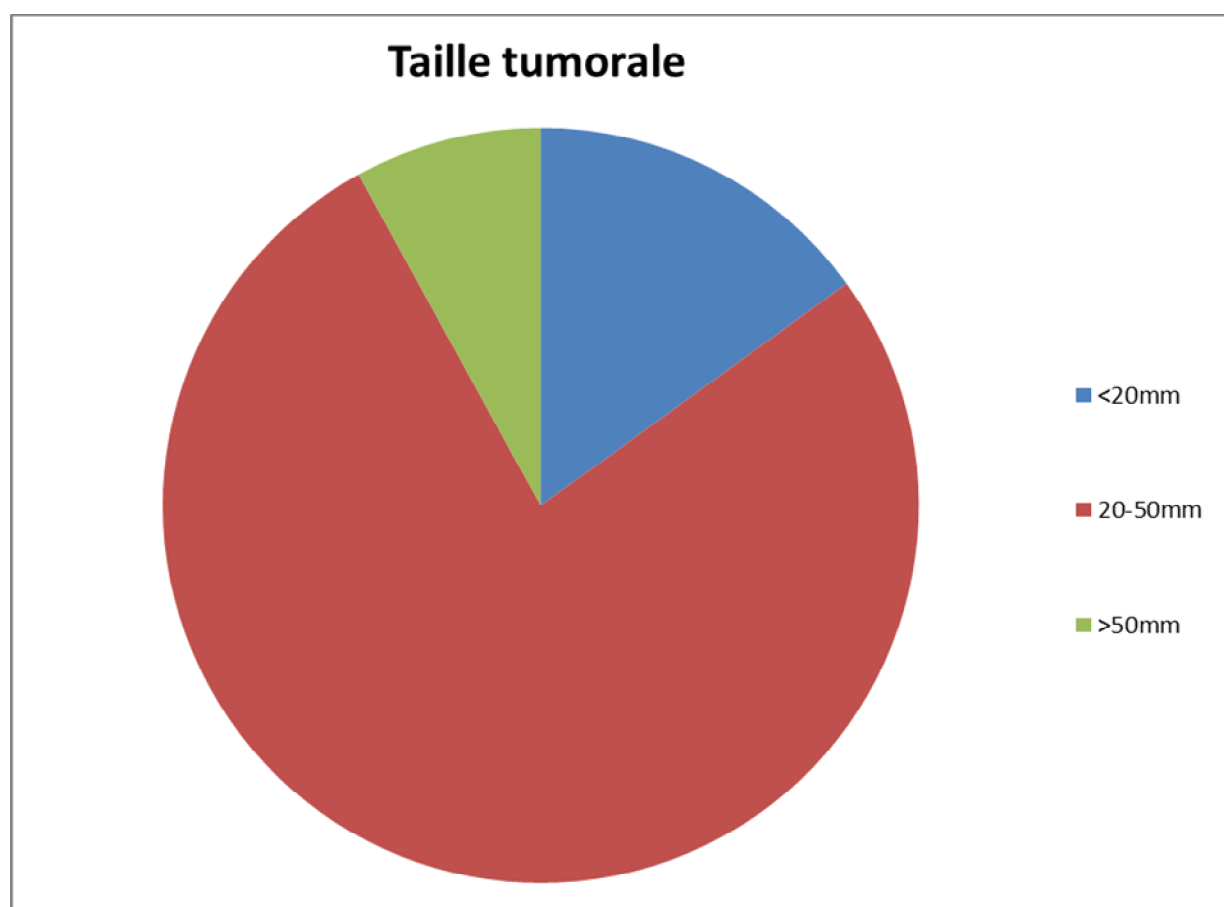


Figure 6 : Répartition selon la taille tumorale

6. Grade SBR :

Les tumeurs de grade II de SBR se placent en première position avec 53% des cas, suivies par les tumeurs de grade III avec 36%, viennent ensuite les tumeurs de grade I avec 8%.

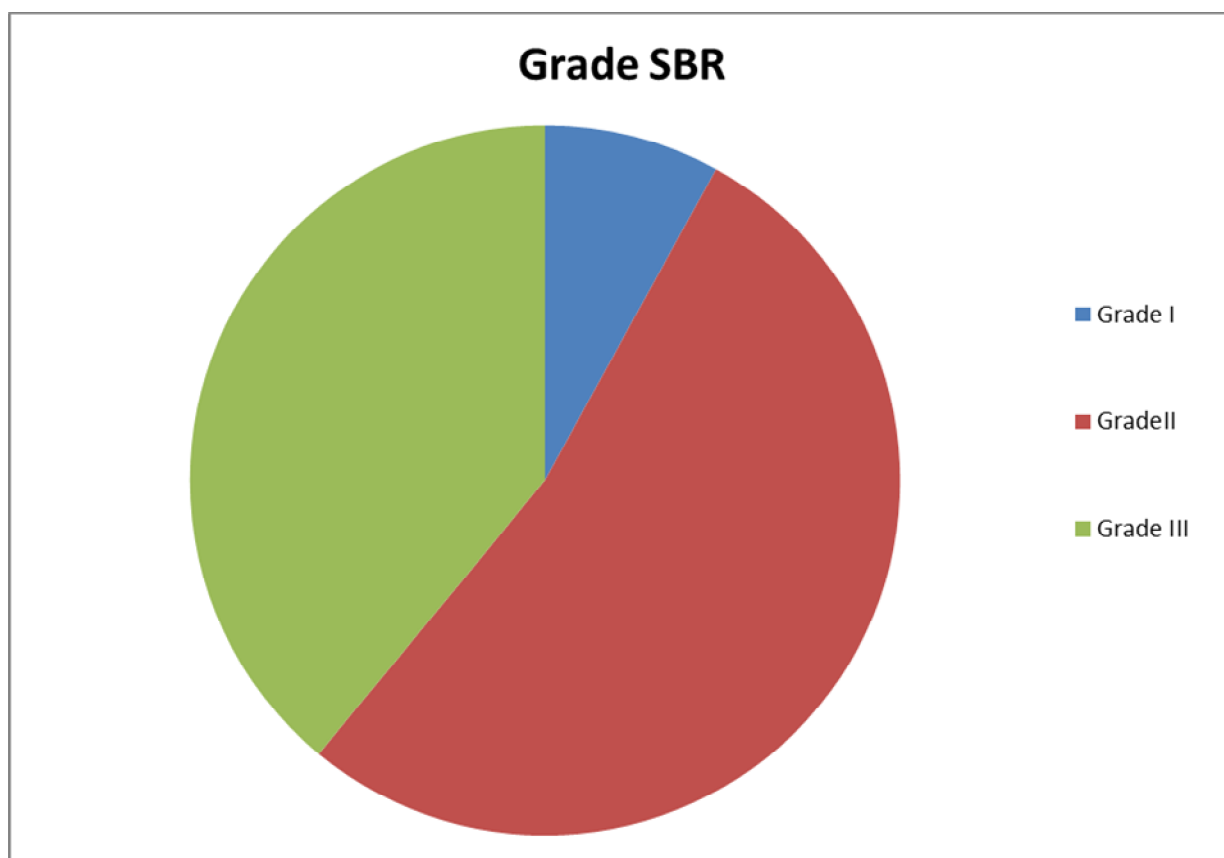


Figure 7 : Répartition selon le Grade SBR

7. Envahissement ganglionnaire :

Parmi les 102 patientes, 46% d'entre elles n'ont pas d'envahissement ganglionnaire, contre 54% classées N+.

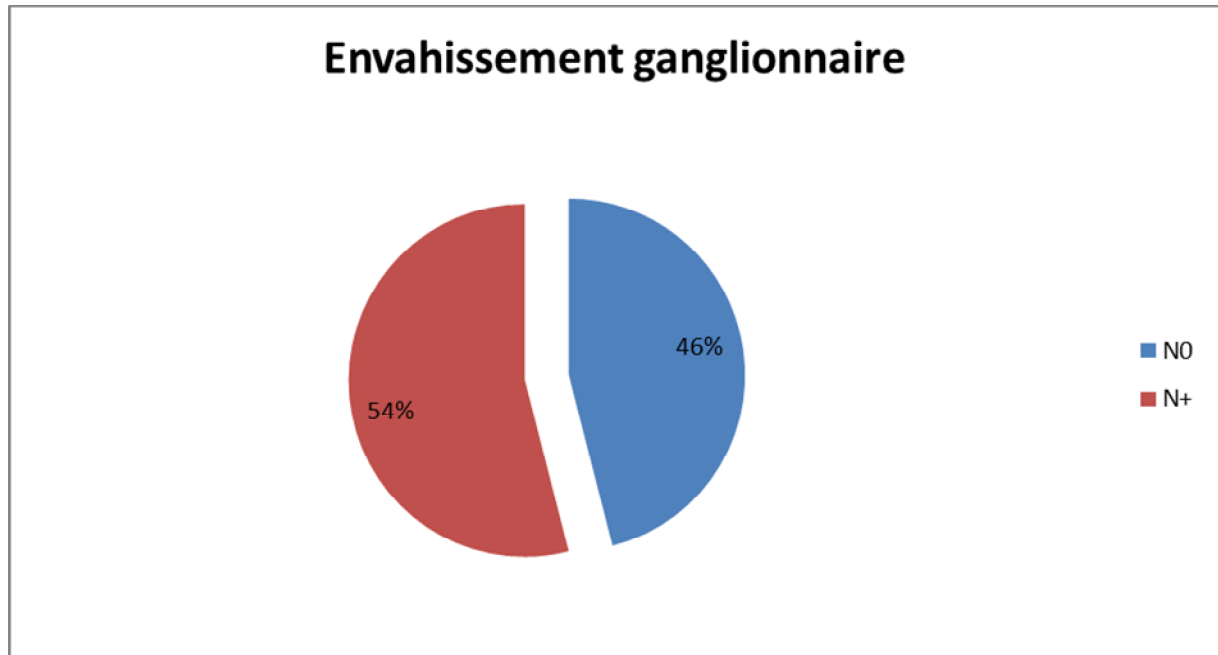


Figure 8 : Répartition selon le statut ganglionnaire

8. Métastases :

Dans notre série, 5 personnes soit 5% de nos patientes ont des métastases à distance.

9. Immuno-histochimie :

▪ Récepteurs hormonaux :

Récepteurs des estrogènes :

Les cellules tumorales sont positives pour les RE chez 82,5% des patientes, contre 17,5% où elles se sont révélées négatives.

19,8% ont une absence complète d'expression, 5,2% une expression non significative, 6,3% une expression faible, enfin 68,8% des cellules tumorales ont une forte expression des RE.

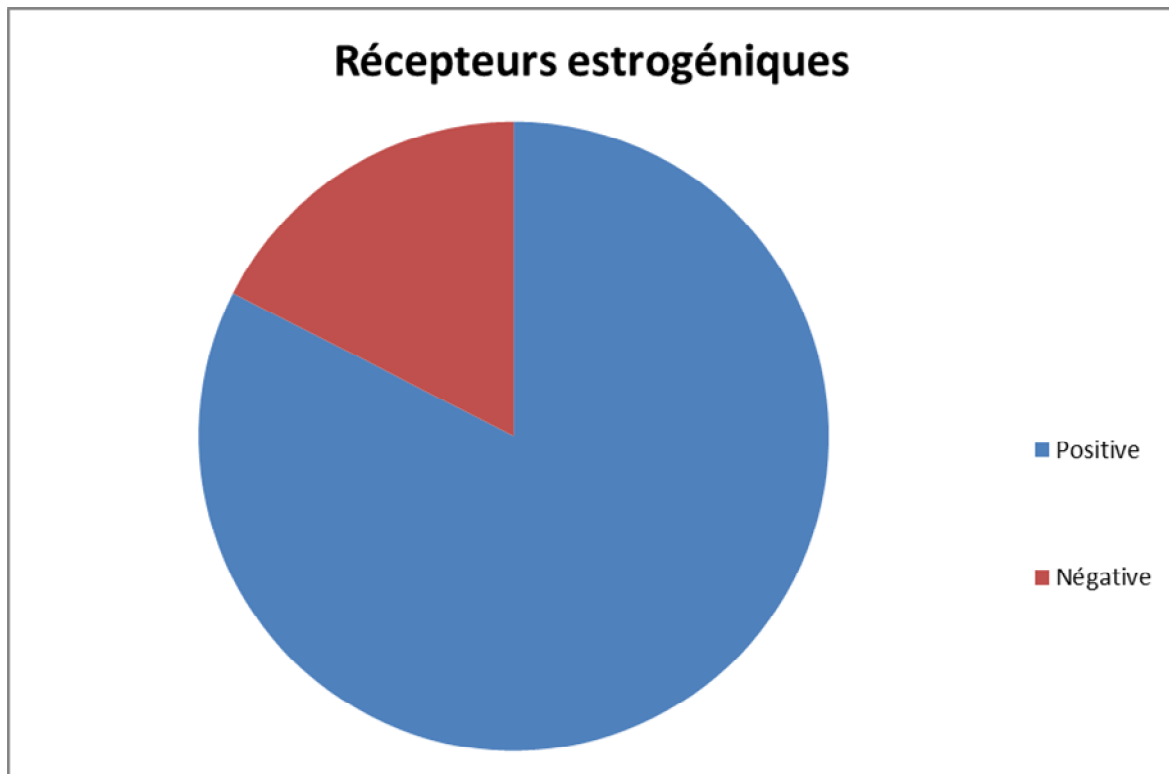


Figure 9 : Répartition selon la présence de RE

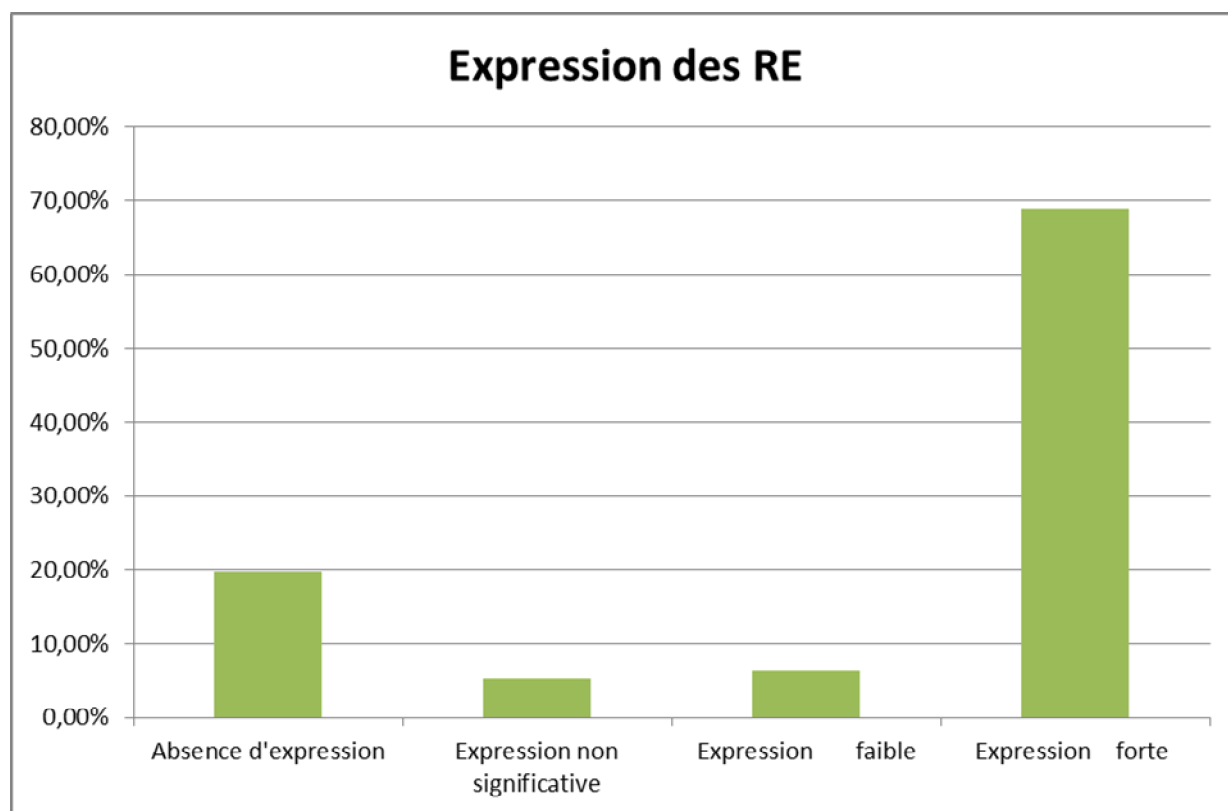


Figure 10 : Répartition selon l'expression des RE

Récepteur à la progestérone :

Les cellules tumorales sont positives pour les RP chez 78,4% des patientes, contre 21,6% où elles se sont révélées négatives.

22,9% ont une absence complète d'expression, 8,3% une expression non significative, 22,9% une expression faible, enfin 45,8% des cellules tumorales ont une forte expression des RP.



Figure 11 : Répartition selon la présence de RP

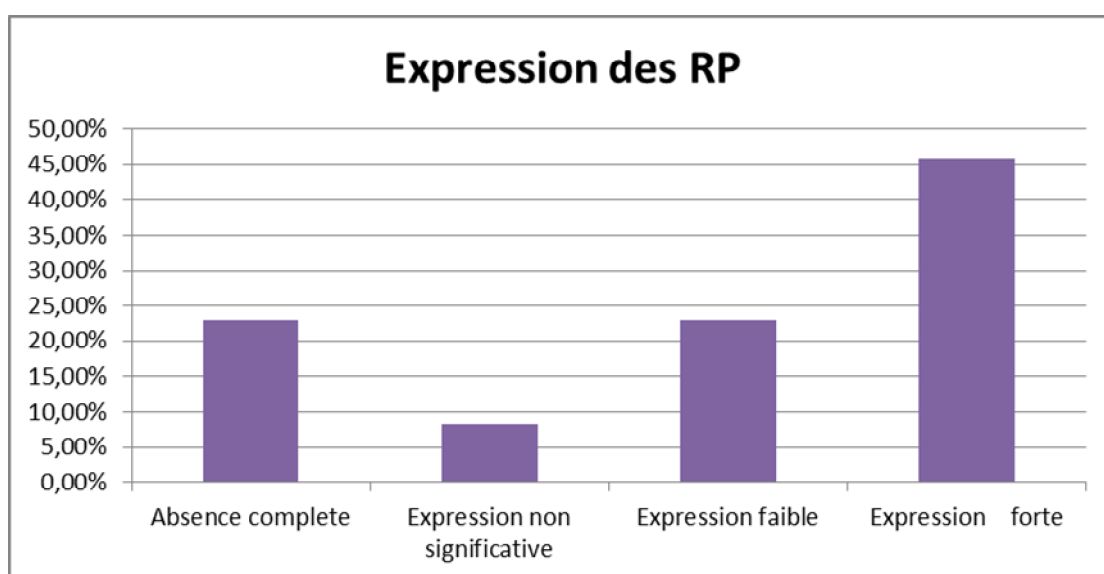


Figure 12 : Répartition selon l'expression des RP

▪ **Surexpression HER-2 :**

27% des cellules tumorales ont une surexpression de HER-2, c'est-à-dire score 2+ avec présence de l'amplification génétique ou score 3+.

73% ont une absence d'expression, soit score 0, score 1+ et score 2+ avec une absence d'amplification génétique.

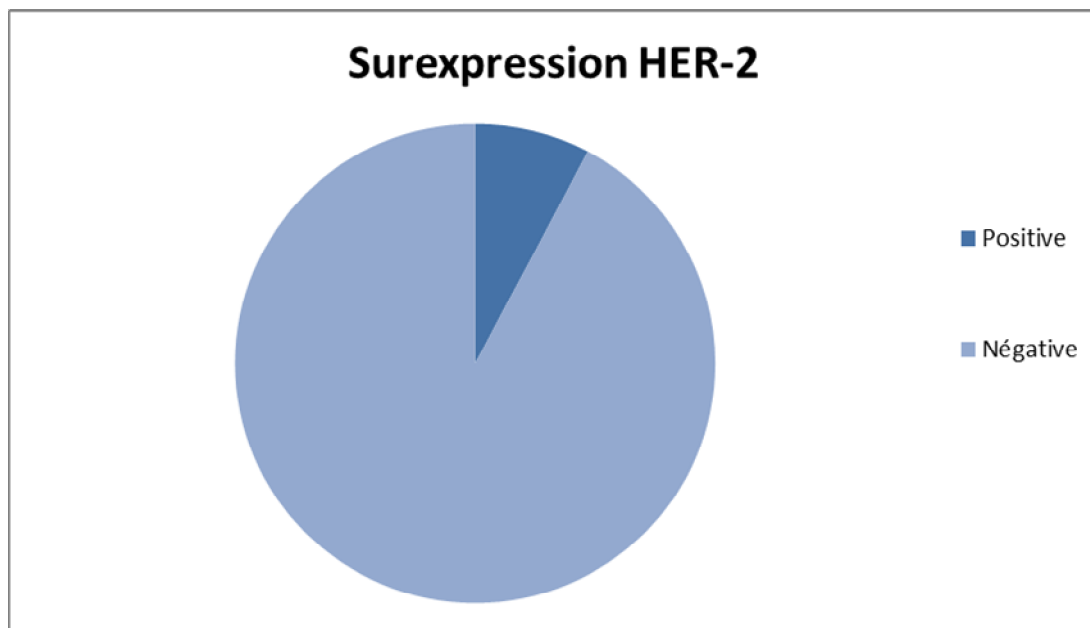


Figure 13 : Répartition selon la surexpression de HER2

▪ **Ki67 :**

39 de nos patientes ont un dosage de l'index de prolifération.

87,2% ont un index de prolifération Ki67 supérieur à 14% (high) contre 12,8% où il est inférieur à 14% (low).

II. ETUDE ANALYTIQUE DE L'ECHANTILLON

La classification moléculaire du cancer du sein a permis de répartir les cas étudiés selon 4 groupes distincts : 46,6% des tumeurs appartiennent au groupe Luminal A, 37,7% au groupe Luminal B, 4,4 % au groupe HER2-like, enfin 4,4% appartiennent au groupe Triple Négatif.

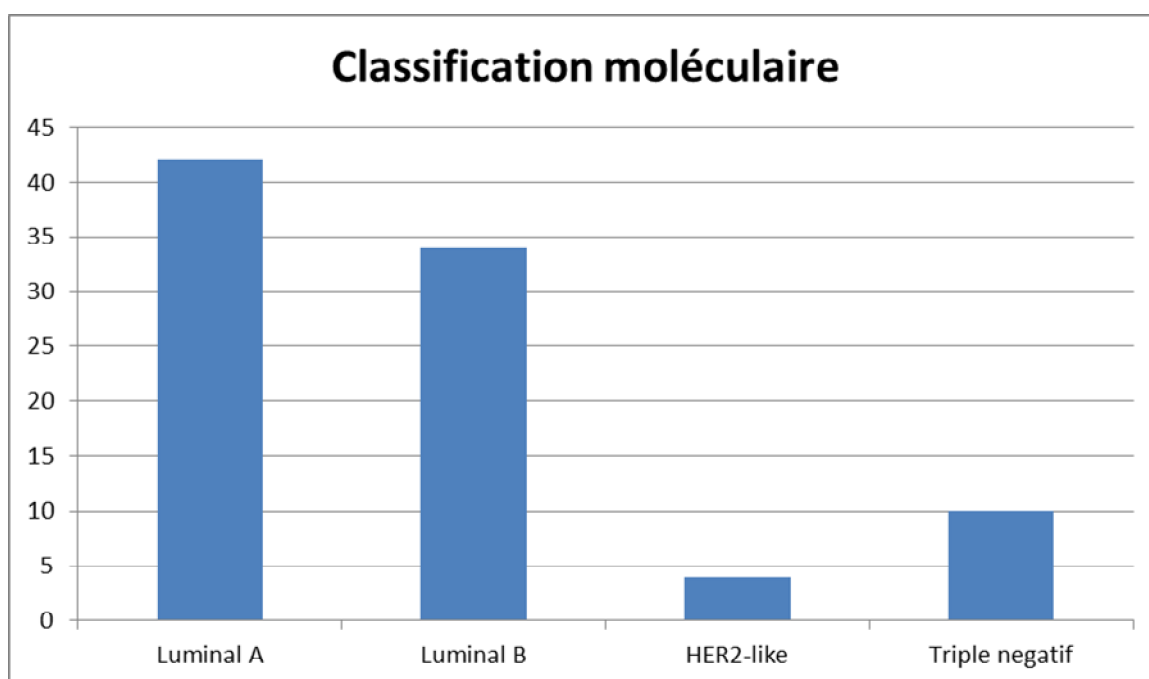


Figure 14 : Répartition des tumeurs selon la classification moléculaire

1. Selon l'âge :

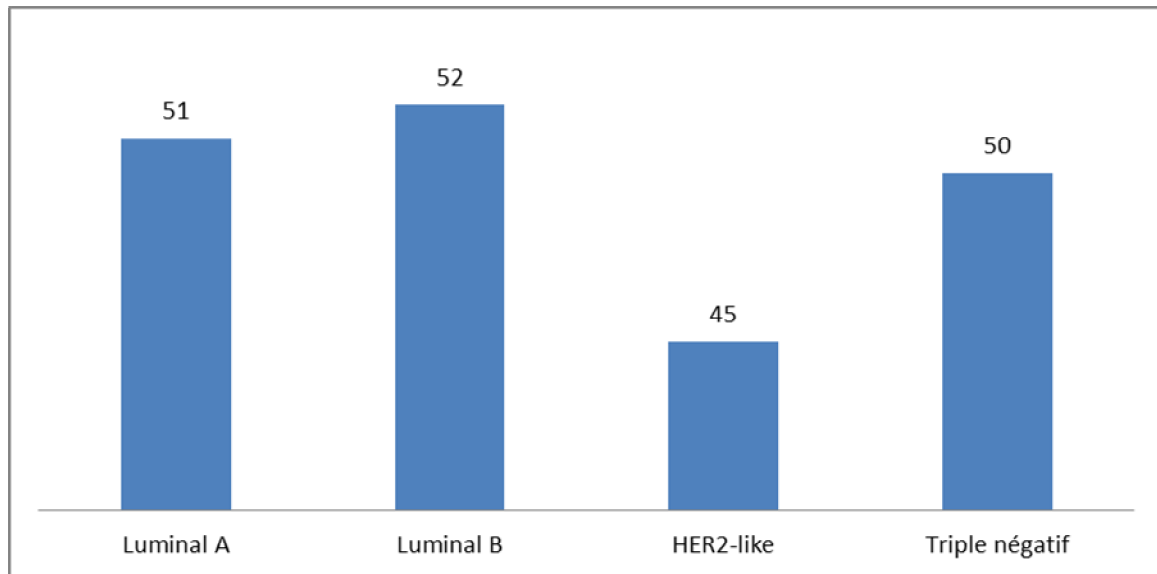


Figure 15 : Répartition des tumeurs selon l'âge en fonction du groupe moléculaire

Dans notre échantillon, les tumeurs HER2-like sont les plus susceptibles d'être diagnostiquées le plus tôt. La moyenne d'âge étant, chez nos patientes, de 45 ans. Suivies des tumeurs Triple Négatif dont la moyenne d'âge au diagnostic est de 50 ans. Enfin, les sous types luminaux ont les moyennes les plus hautes de 51 et 52 ans.

2. Selon la parité :

Types moléculaires	Luminal A <i>n</i> =42	Luminal B <i>n</i> =37	HER2-like <i>n</i> =4	Triple négatif <i>n</i> =10
Nullipare (<i>n</i> =13)	5 (12)	5 (14,7)	2 (50)	1 (10)
≥1 enfant (<i>n</i> =77)	37 (88)	29 (85,3)	2 (50)	9 (90)

Tableau 5 : Répartition selon la parité en fonction du groupe moléculaire

Dans notre échantillon, le nombre de femmes ayant des enfants est plus important (85,5%) que celui des femmes nullipares. En ce qui concerne Triple Négatif, elles représentent 90% de la population ; pour Luminal A 88% et pour Luminal B 85,3%.

Par ailleurs, Luminal B a le pourcentage le plus élevé de nulliparité avec un taux de 14,7%, suivi de Luminal A avec 12% et Triple Négatif avec 10%.

Pour ce qui est de HER2-like, la population des femmes ayant des enfants est égale à celle des femmes qui n'en ont pas.

Types moléculaires		Luminal A <i>n</i> =42	Luminal B <i>n</i> =37	HER2-like <i>n</i> =4	Triple Négatif <i>n</i> =10	<i>p</i>
Nombre D'enfants	0	5 (12)	5 (14,7)	2 (50)	1 (10)	0,045
	1-2	14 (33,3)	14 (41,1)	0	0	
	>2	23 (54,7)	15 (44,2)	2 (50)	9 (90)	

Tableau 6 : Répartition selon le nombre d'enfants en fonction du groupe moléculaire

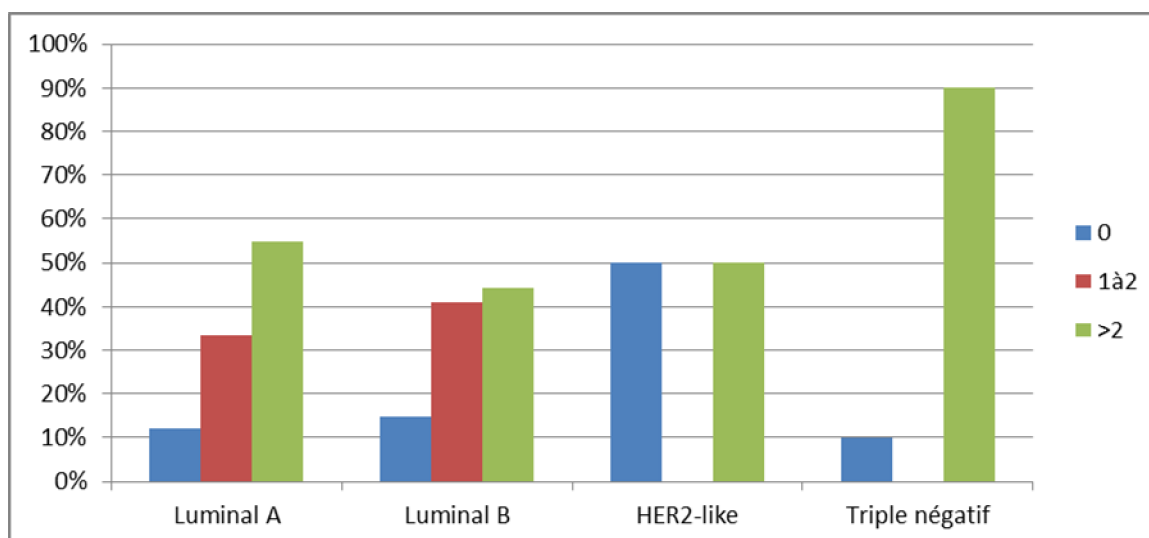


Figure 16 : Répartition selon le nombre d'enfants en fonction du groupe moléculaire

La part des femmes ayant plus de deux enfants est significativement plus importante pour le sous-type Triple Négatif et représente 90% de la population. Tandis que le taux le plus bas est enregistré pour le sous-type Luminal B qui est de 44,2% de la population.

3. Selon la prise de contraception orale :

Types moléculaires		Luminal A n (%)	Luminal B n (%)	HER2-like n (%)	Triple Négatif n (%)	p
Contraception Orale	Non n=39	18 (44)	16 (47)	1 (25)	4 (40)	0,87
	Oui n=50	23 (56)	18 (53)	3 (75)	6 (60)	

Tableau 7 : Répartition selon la prise de contraception orale en fonction du groupe moléculaire

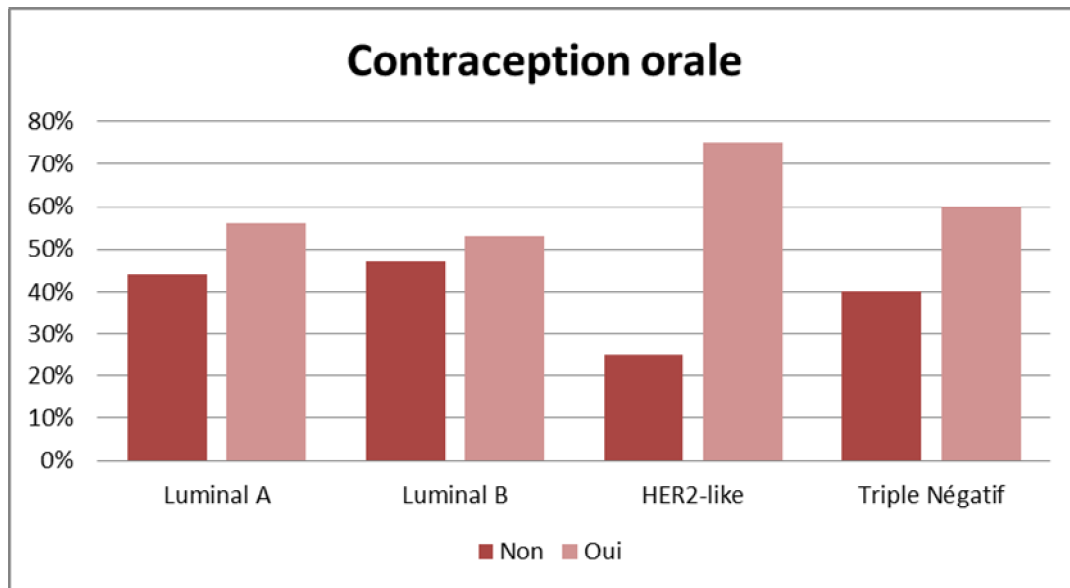


Figure17 : Répartition selon la prise de contraception orale en fonction du groupe moléculaire

Dans notre étude, même si les résultats statistiques ne sont pas significatifs, il apparaît :

Une augmentation de tous les sous types moléculaires de 12% chez les femmes ayant pris une contraception orale au cours de leur vie par rapport aux patientes n'ayant jamais utilisé de contraception orale.

Par ailleurs, une association plus forte entre l'utilisation de CO et les tumeurs HER2-like et Triple Négatif est à noter : 75% de la population a déjà eu recours à l'utilisation de contraception orale pour les patientes HER2-like et 60% pour le sous type Triple Négatif.

Types moléculaires		Luminal A n (%)	Luminal B n (%)	HER2-like n (%)	Triple Négatif n (%)	<i>p</i>
Nombre d'années De prise de CO	<5ans n=21	10 (47,6)	6 (31,6)	2 (66,7)	3 (50)	0,26
	>5ans n=28	11 (52,4)	13 (68,4)	1 (33,3)	3 (50)	

Tableau 8 : Répartition selon le nombre d'années de prise de CO en fonction de la classification moléculaire

La durée d'utilisation de plus de 5 ans augmenterait le risque de tumeurs Luminal A et B : 68,4% des patientes Luminal A et 52,4% des Luminal B ayant pris une contraception orale l'ont prise pour une durée de plus de 5 ans.

Une association inverse de la durée d'utilisation pourrait être possible uniquement pour les tumeurs HER2-like. En effet, pour les patientes avec des tumeurs HER2-like ayant déjà pris une CO, 75% d'entre elles l'ont prise pour une durée inférieure à 5 ans et 25% pour une durée supérieure à 5ans.

Enfin, la durée d'utilisation n'aurait pas d'effet sur les tumeurs Triple Négatif : la répartition est égale quelque soit le nombre d'années de prise de CO.

2.4 Selon le statut ménopausique :

Types moléculaire		Luminal A	Luminal B	HER2-like	Triple négatif	<i>P</i>
Ménopause	Non	19 (45,3)	16 (47)	2 (50)	4 (40)	0,98
	Oui	23 (54,7)	18 (53)	2 (50)	6 (60)	

Tableau 9 : Répartition selon le statut ménopausique en fonction du groupe moléculaire

Dans notre étude, le nombre de femmes ménopausées est supérieur à celui des femmes non ménopausées : elles représentent 54,5% de notre population.

Les résultats ne se sont pas révélés concluants pour ce qui est de la relation entre les sous types moléculaires et le statut ménopausique.

Néanmoins, on peut souligner un pourcentage plus marqué de femmes ménopausées dans les sous-types Triple Négatif avec 60% de la population et Luminal A avec 54,7%.

Pour ce qui est du sous type HER2-like, le pourcentage des femmes ménopausées et celles qui ne le sont pas est le même.

5. Selon le traitement :

▪ Chirurgie :

Types moléculaires		Luminal A	Luminal B	HER2-like	Triple négatif
chirurgie	Patey	32 (82%)	22 (62,8%)	3 (75%)	6 (60%)
	Conservatrice	5 (12,8%)	10 (28,6%)	1 (25%)	3 (30%)
	Chimiothérapie néo-adjuvante	2 (5,2%)	3 (8,6%)	0	1 (10%)

Tableau 10: Répartition selon le traitement chirurgical réalisé
selon la classification moléculaire

Dans notre étude, la plupart des patientes (63 sur 102), ont bénéficié d'une chirurgie totale : Patey.

Seul un faible pourcentage (6,2%) de patientes n'a pas pu bénéficier d'une chirurgie et a bénéficié d'une chimiothérapie néo-adjuvante, principalement pour les sous-types Triple négatif et Luminal B.

▪ **Chimiothérapie**

Dans notre étude, la chimiothérapie a été indiquée pour la totalité des tumeurs HER2-like et Triple Négatif. Pour ce qui est des tumeurs Luminal B, seulement 13,5% n'ont pas pu bénéficier de chimiothérapie.

Le pourcentage le plus élevé de patientes n'ayant pas bénéficié de chimiothérapie a été recensé pour le sous type Luminal A avec 18%. Ce dernier étant le sous type qui répond le moins à la chimiothérapie.

• **Hormonothérapie**

Selon notre étude, les sous types Luminal A et B, hormonosensibles, ont bénéficié de l'hormonothérapie contrairement aux types Triple Négatif et HER2-like, non hormonosensibles, qui n'ont en pas reçu.

<u>Classification moléculaire</u>		<u>Luminal A</u> <i>RH+HER- Ki67 Low n=42</i>	<u>Luminal B</u> <i>RH+HER+/- Ki67 High n=34</i>	<u>HER2-like</u> <i>RH- HER+ n=4</i>	<u>Triple Négatif</u> <i>RH- HER- n=10</i>	<i>p</i>
Moyenne d'âge (ans)		51+/-12	52+/-13	45+/-4	50+/-9	
Parité	0	5 (12%)	5 (14,7%)	2 (50%)	1 (10%)	0,17
	≥1	37 (88%)	29 (85,3%)	2 (50%)	9 (90%)	
Nombre d'enfants	0	5 (12%)	5 (14,7%)	2 (50%)	1 (10%)	0,045
	1-2	14 (33,3%)	14 (41,1%)	0	0	
	>2	23 (54,7%)	15 (44,2%)	2 (50%)	9 (90%)	
Contraception Orale	Non	18 (44%)	16 (47%)	1 (25%)	4 (40%)	0,87
	Oui	23 (56%)	18 (53%)	3 (75%)	6 (60%)	
Nombre d'années de prise de CO	<5ans	10 (47,6%)	6 (31,6%)	2 (66,7%)	3 (50%)	0,26
	>5ans	11 (52,4%)	13 (68,4%)	1 (33,3%)	3 (50%)	
Ménopause	Non	19 (45,3%)	16 (47%)	2 (50%)	4 (40%)	0,98
	Oui	23 (54,7%)	18 (53%)	2 (50%)	6 (60%)	
Chirurgie	Totale	32 (82%)	22 (62,8%)	3 (75%)	6 (60%)	
	Exérèse	5 (12,8%)	10 (28,6%)	1 (25%)	3 (30%)	
	Non faite	2 (5,2%)	3 (8,6%)	0 (0%)	1 (10%)	
Chimio-Thérapie	Non	7 (18%)	5 (13,5%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Oui	32 (82%)	32 (86,5%)	4 (100%)	10 (100%)	
Hormono-Thérapie	Non	2 (5%)	5 (13,5%)	4 (100%)	10 (100%)	
	Oui	37 (95%)	32 (86,5%)	0 (0%)	0 (0%)	

Tableau 11: Récapitulatif des différentes variables étudiées avec analyse statistique comparative entre les différents sous-groupes moléculaires



Discussion



I. CORRELATION ENTRE LA CLASSIFICATION MOLECULAIRE DES CANCERS DU SEIN ET LES FACTEURS DE RISQUE LIES A LA REPRODUCTION ET A L'AGE:

1. Age

Dans notre échantillon, les femmes ayant des tumeurs de type HER2-like et Triple Négatif sont susceptibles d'être diagnostiquées plus jeunes, la moyenne d'âge étant respectivement de 45 et 50 ans.

Ceci coïncide avec les résultats de différentes études réalisées qui établissent une association entre le jeune âge au diagnostic et l'augmentation de la fréquence desdits sous-types.

Il s'agit notamment de l'étude de Liedtke, Cornelia, et al. [58] réalisée en Allemagne en 2015 et qui a porté exclusivement sur l'âge et sa relation avec les sous types moléculaires. Sur un échantillon de 4467 patientes, les patientes ayant moins de 40ans représentent 16,3% pour HER2-like et 15,3% pour Triple Négatif, contre seulement 10,6% pour Luminal B et 6% pour Luminal A.

HER2-like et Triple négatif sont également les plus représentés en ce qui concerne la tranche d'âge 40-50ans : ils totalisent respectivement 34% et 31,4%.

Citons également l'étude menée à Boston aux USA en 2015 [59] qui a porté sur un échantillon de 3658 patientes et qui a révélé la moyenne d'âge la plus basse de 53,3 ans pour Triple Négatif et la plus haute de 58,2 ans pour Luminal B.

Par ailleurs, l'étude réalisée en Californie sur un échantillon de 3517 patientes [60], montre également que la moyenne d'âge la plus basse est enregistrée pour Luminal B (43,8 ans). Cependant, la moyenne d'âge la plus haute est enregistrée pour Luminal A (47,1 ans). Cette différence par rapport à nos résultats pourrait s'expliquer par le fait que cette étude porte sur des patientes âgées de moins de 56 ans tandis que la notre porte sur des patientes âgées entre 31 ans et 86 ans.

L'étude Llanos, Adana AM, et al. [61] réalisée sur 629 patientes, abouti aux mêmes conclusions que l'étude susmentionnée.

Dans la littérature, les sous types Triple Négatif et HER2-like sont considérés comme étant de très mauvais pronostic [62], de même que le jeune âge [20]; ce qui pourrait expliquer les moyennes d'âge obtenues pour ces sous-types dans notre étude.

2. Parité

Dans notre échantillon, le nombre de femmes ayant des enfants est plus important que les femmes nullipares (77 contre 33).

Dans le groupe de femmes ayant plus d'un enfant, le taux le plus élevé est enregistré dans le sous-groupe Triple Négatif et représente 90% de sa population.

L'étude réalisée à Boston [63] en 2014 par Palmer, Julie R., et al. sur un échantillon de femmes afro-américaines a retrouvé que les femmes ayant eu des enfants, ont 33% plus de risque de développer un cancer du sein RE- et 37% plus de chance de développer un cancer TN que les femmes n'ayant jamais eu d'enfants.

Notre étude révèle que chez les nullipares, le taux le plus élevé est enregistré dans le sous-groupe Luminal B (14,7%).

L'étude [64] réalisée en 2014 par Lee, Se Kyung, et al. en Corée sur un échantillon de 3095 patientes dont 2812 ayant des enfants et 283 étant nullipares, s'est focalisée sur la relation entre la parité et les sous types moléculaires.

Celle-ci a classé le sous type luminal B en deux groupes : Luminal B (HER2+) et Luminal B (HER2-). Les résultats sont comme suit : le sous type Luminal B (HER2-) est le plus commun chez les nullipares et HER2-like est plus commun chez les femmes ayant des enfants.

L'étude aboutit à conclusion suivante : la parité pourrait augmenter le risque de développer le sous type HER2-like ou de manière inverse la parité aurait un effet protecteur sur le cancer du sein, plus exactement le sous type Luminal B ayant une surexpression de Ki67.

Cet effet protecteur est expliqué par l'hypothèse suivante :

La grossesse diminuerait la concentration de GH et IGF-1, et augmenterait le taux de β HCG et α FP. Les récepteurs de β HCG et LH sont présents dans les cellules cancéreuses. β HCG pourrait réprimer à travers ces récepteurs le sous type Luminal B.

La grossesse aurait ainsi un effet protecteur contre les tumeurs dont l'expression des récepteurs hormonaux est positive et plus précisément celles qui expriment un taux élevé de l'index de prolifération Ki67.

Types moléculaires	Luminal A <i>n=42</i>	Luminal B <i>n=37</i>	HER2-like <i>n=4</i>	Triple négatif <i>n=10</i>
Nullipare (<i>n=13</i>)	5 (12)	5 (14,7)	2 (50)	1 (10)
≥1 enfant (<i>n=77</i>)	37 (88)	29 (85,3)	2 (50)	9 (90)

Tableau 5 : Répartition selon la parité en fonction du groupe moléculaire

Types moléculaires	Luminal A <i>n=855</i>	Luminal B		HER2-like <i>n=356</i>	Triple négatif <i>n=517</i>
		<i>HER2-</i> <i>n=1050</i>	<i>HER2+</i> <i>n=317</i>		
Nullipare (<i>n=283</i>)	80 (9,36)	111(10,57)	20(6,31)	21(5,9)	51(9,86)
≥1 enfant (<i>n=2812</i>)	775 (90,64)	939(89,43)	297(93,69)	335(94,10)	466(90,14)

Tableau 12: Résultats de l'étude coréenne réalisée par Lee, Se Kyung, et al.

Pour ce qui est du nombre d'enfants, notre étude retrouve que la part de femmes ayant plus de deux enfants est significativement plus importante pour le sous type TN et représente 90% de la population, tandis que le taux le plus bas est enregistré pour le sous type Luminal B qui est de 44,2%.

Dans ce sens, l'étude [65] réalisée en Norvège en 2017 par Ellingjord-Dale, Merete, et al. suggère, suite aux résultats de son analyse, que le nombre de grossesses est inversement corrélé au risque de cancer du sein, en général, et aux sous types moléculaires luminaux plus précisément. Les résultats statistiques révèlent de manière significative que comparées aux nullipares, les femmes ayant 4 enfants ou plus, ont 40% moins de chances de développer un cancer de sous type Luminal (A ou B).

De même, l'étude [66] réalisée en Angleterre en 2014 par Work, M. E., et al., suggère que le fait d'avoir 3 enfants ou plus augmenterait le risque de développer un cancer RE-RP- (OR=1.57, 95%CI 1.10-2.24).

3. Contraception orale

Nos résultats sont statistiquement non significatifs pour ce qui est de la contraception orale. Nous remarquons une augmentation de tous les sous types de cancer du sein chez les femmes ayant pris une contraception orale au cours de leur vie.

L'étude réalisée à Boston [67] en 2015 par le centre épidémiologique de l'université et qui s'est focalisé sur la relation de la prise de CO et les sous types de cancers du sein suggère également qu'une prise de CO augmenterait le **risque** de cancer : RE+ (OR1.46,95%CI1.18-1.81),RE- (OR1.57,95%CCI1.22-1.43) et TN (OR1.78,95%CI1.25-2.53), précisant que la prise de CO a eu lieu dans l'intervalle des 5 dernières années.

Concernant la durée de prise de contraception orale, elle semble être associée à une augmentation du risque de Luminal A et B, ce qui coïncide avec les résultats de l'étude Norvégienne [65] qui retrouve qu'une durée d'utilisation de plus de 10 ans augmenterait le risque de 10% de développer un cancer de sous type Luminal A et B.

Toutefois, notre étude suggère une association inverse entre HER2-like et la durée de prise de contraception tandis que l'étude Norvégienne soutient le contraire.

4. Ménopause

Nos résultats sont statistiquement non significatifs en ce qui concerne la relation entre la ménopause et les différents sous types.

Soulignons que dans notre étude, le nombre de femmes ménopausées est plus important que celui des femmes non ménopausées (54,5% de notre échantillon) et le pourcentage le plus élevé des femmes ménopausées est enregistré dans le sous type TN.

Cependant, une étude [68] réalisée récemment dans l'Est du Maroc sur un échantillon de 2260 cas avec un pourcentage de femmes non ménopausées supérieur à celui des femmes ménopausées, montre quant à elle que le sous type TN représente le pourcentage le plus élevé (72,2%) chez les femmes non ménopausées et le pourcentage le plus bas est enregistré dans le sous type Luminal A (55,1%).

Ce dernier point est en contradiction avec les résultats de l'étude Norvégienne [65] qui suggère que le sous type luminal A serait plus fréquent chez les femmes non ménopausées (OR=0.51, 95% CI 0.43-0.60). Cette étude soutient également que la ménopause réduirait le risque de cancer du sein en général et n'établit aucune association avec les sous types moléculaires.

Ainsi, la relation entre la ménopause et les sous types moléculaire reste controversée.

II. APPLICATIONS THERAPEUTIQUES LIEES A LA BIOLOGIE MOLECULAIRE TUMORALE :

1. Traitement hormonal adjuvant :

L'hormonothérapie constitue une étape incontournable dans la prise en charge adjuvante des cancers du sein exprimant les récepteurs aux œstrogènes, en assurant une privation œstrogénique la plus complète possible.

D'après les recommandations de Saint Gallen 2015[69] :

▪ Pour les patientes non ménopausées :

-Tamoxifène pendant 5 ans

Ce traitement est le traitement de référence pour les patientes non ménopausées.

Les données répétées des méta-analyses de 1998 [70], 2005[71] et 2011[72] ont progressivement défini l'ampleur du bénéfice chez les patientes RE+ : une hormonothérapie par tamoxifène d'une durée de 5 ans permet un gain de survie sans récurrence à 15 ans de 13% et de 9% en survie globale. Ce gain se prolonge au moins 10 ans après l'arrêt du traitement.

-La prolongation de l'hormonothérapie pour une durée totale de 10 ans:
ajouter 5 ans de Tamoxifène ou anti-aromatase pour les patientes N+, Grade 3 Ki67 élevé et les patientes ménopausées après 5ans de Tamoxifène

Les deux essais aTTom (Adjuvant Tamoxifen-to offer more) et ATLAS (Adjuvant Tamoxifen : Longer Against Shorter) ont comparé une prolongation ou non jusqu'à 10 ans d'un traitement adjuvant.

Les résultats initiaux étaient négatifs, mais avec un recul plus long, on constate une réduction du taux de récurrence sur 15 ans, passant de 32 à 28%, et le taux de décès passe de 24 à 21%. Cependant, il faut tenir compte de l'augmentation significative des taux d'incidence de mortalité du cancer de l'endomètre.[73,74]

-La suppression de la fonction ovarienne :

Elle est préconisée pour les femmes de moins de 35 ans à haut risque de récurrence restant non ménopausées après chimiothérapie, 4 ou plus de N+ et Grade 3 ou signature génomique élevée.

L'étude SOFT (Suppression Of Ovarien Function Trial) qui compare tamoxifène seul et SFO médicale (triptorèline+tamoxifène ou +exemestane) n'est pas parvenu à mettre en évidence de bénéfice liée à la SFO.

Cependant, elle retrouve une réduction de 4,5 point du risque de récurrence à 5 ans dans le bras SFO+tamoxifène chez les jeunes patientes à haut risque de récurrence, chez qui SFO assurerait une privation oestrogénique plus complète, réduisant ainsi le risque de récurrence. [75]

▪ **Pour les patientes ménopausées :**

-Anti-aromatase pendant 5 ans : un traitement de première intention de choix.

L'étude ATAC a comparé anastrozole et tamoxifène pendant 5 ans chez les femmes ménopausées. Après 10 ans de suivi, il existe un gain en survie sans maladie dans le bras anastrozole, quel que soit le statut RH. Ce bénéfice est de 4,3% à 10 ans mais semble plus marqué les 8 premières années et correspond à une réduction du risque de 2,6% de récurrence à distance et de 1,7% de rechute contralatérale. [76]

Toutefois, leur toxicité responsable d'une augmentation du risque de fracture nécessite une surveillance rapprochée par densitométrie osseuse, voire un traitement par biphosphanates.

- Tamoxifène :

Traitement possible pour certaines patientes N- et ayant un bon pronostic, ou en cas de mauvaise tolérance aux anti-aromatases où le relais par Tamoxifène 2 à 3 ans est possible sans perte de l'efficacité

2. Thérapies ciblées :

Les avancées scientifiques en termes de biologie moléculaire et de compréhension de l'oncogénèse, ont permis l'avènement des thérapies ciblées anti cancéreuses.

Ces nouveaux agents englobent des anticorps qui se complexent aux antigènes de la surface des cellules cancéreuses, ainsi que les petites molécules capables de bloquer des réactions enzymatiques essentielles.

Les bénéfices cliniques de ces nouvelles stratégies thérapeutiques sont remarquables.

▪ Trastuzumab

Le trastuzumab (Herceptin*), un anticorps monoclonal humain de type anti-HER2, a été développé en tant que thérapie ciblée dans le cancer du sein surexprimant ou avec amplification d'HER2. Celui-ci se lie sélectivement au domaine extracellulaire de l'HER2. Cette fixation entraîne une inhibition du clivage du domaine extracellulaire, une activation de la cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps, une inhibition du signal intracellulaire, une réduction de l'angiogenèse et une diminution de la réparation de l'ADN.

L'introduction de ce traitement a modifié le pronostic des patientes ayant des tumeurs surexprimant HER2. [77]

A ce titre, les données combinées de l'étude effectuée par NCCTG (North Central Cancer Treatment Group) et celle réalisée par NSABP (Adjuvant Breast National Surgical), permettent d'évaluer le bénéfice du Trastuzumab en adjuvant dans le cancer du sein opéré HER2-positif.

Cette étude regroupe un total de 1944 patientes. La répartition des bras thérapeutiques sont comme suit :

- Dans le premier bras thérapeutique, les patientes sont traitées par le protocole séquentiel standard.
- Dans le deuxième bras, le même protocole suivi du Trastuzumab hebdomadaire.
- Dans le troisième, le Trastuzumab est démarré en concomitance avec le Paclitaxel.
- Les résultats obtenus après deux années se présentent comme suit :
- La survie sans progression (SSP) est significativement supérieure dans le bras chimiothérapie plus Trastuzumab contre chimiothérapie seule (87,7% contre 75,4%).
- La survie absolue à 2 ans est également statistiquement supérieure en faveur du Trastuzumab.

L'analyse combinée à quatre années de suivi, a confirmé ces résultats qui ont continué d'être significatifs en faveur du Trastuzumab, que ce soit SSP ou SG avec réduction annuelle significative du risque de décès de 39%. [78]

- **Double blocage**

- Lapatinib

Inhibiteur de tyrosine-kinase de prise orale permettant l'inhibition des récepteurs EGFR et HER2. Il bloque ainsi les voies PI3K/Akt/mTOR et MAPK.

- En néo-adjuvant :

L'étude Neo-ALITO, qui a randomisé 455 patientes entre 3 bras de traitement : Trastuzumab, Lapatinib ou association des deux, suivi de chimiothérapie, affirme que le taux de pRC (Pathological Complete Reponse) était meilleur lors de l'association des deux thérapies.

Deux autres essais : CHERLOB et NSABP41 confirment ces résultats.

La limite de l'association reste la toxicité de Lapatinib qui conduit à une mauvaise observance. [79]

- En adjuvant :

L'étude ALITTO a montré récemment que l'association Trastuzumab et Lapatinib n'améliore pas la survie sans rechute. [80]

- En métastatique :

L'intérêt du double blocage Lapatinib Trastuzumab sans chimiothérapie a été mis en évidence par l'étude BLACKWELL, qui atteste que le double blocage permet une meilleure SSP (12 semaines contre 8 semaines) ainsi qu'une amélioration de la survie globale (14 mois contre 9,5 mois). [79]

-Pertuzumab

Anticorps monoclonal humanisé qui se lie au sous domaine II de HER2, et inhibe son hétéro-dimérisation avec HER1, 3 et 4.

▪ En néo-adjuvant :

L'essai NeoSphère a conclu que le meilleur taux de pRC a été observé dans le groupe traité par association Docetaxel-pertuzumab-trastuzumab (45,8%).

▪ En adjuvant :

On attend avec impatience les résultats de l'essai APHINITY qui compare Pertuzumab à son placebo.

▪ En métastatique :

L'essai CLEOPATRA a étudié l'association Pertuzumab-trastuzumab-dacétaxel vs Placebo-trastuzumab-dacétaxel : l'ajout de Pertuzumab a permis une augmentation significative de la SSP mais aussi la survie générale. [81]

▪ **Bévacizumab**

Il s'agit d'une thérapie anti-angiogénique. L'angiogénèse est un processus impliqué dans le développement des vaisseaux. Elle joue un rôle essentiel dans la croissance tumorale locale et le développement des métastases : VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) qui est un des promoteurs les plus puissant.

Bevacizumab est un anticorps monoclonal recombiné humanisé ciblant VEDFA, empêchant son interaction avec ses récepteurs. Ce blocage induit l'arrêt de la prolifération des vaisseaux.

- En néo-adjuvant :

L'essai BEVERLY 1, a évalué l'intérêt de l'ajout de Bevacizumab à la chimiothérapie néo-adjuvante pour les cancers du sein inflammatoires HER2-. Les résultats ont montré un bon taux de pRC (27%).

L'essai BEVERLY2 , qui montre quant à lui l'intérêt de l'ajout de Bevacizumab et de trastuzumab au traitement des cancers inflammatoires HER2+ traités par chimiothérapie, retrouve un taux de pRC de 63,5%.

- En adjuvant :

Actuellement il n'y a pas d'intérêt à introduire Bevacizumab en adjuvant.
[81]

- En métastatique :

Celui-ci a suscité un grand espoir face aux résultats randomisés de l'étude E2100 ensuite confirmés par plusieurs études. En effet, l'ajout de cette molécule au Paclitaxel a permis un doublement SSP (11,8 mois vs 5,9 mois). Par contre aucune des études n'a montré de gain en survie globale. [79]

3. Indications de la chimiothérapie selon le type moléculaire :

▪ Les tumeurs Luminal A :

Luminal A est le sous type qui répond le moins à la chimiothérapie.

L'indication de la chimiothérapie dépend de la taille tumorale et de l'envahissement ganglionnaire :

- pN2 ou +
- pN1 et pT2 ou +
- pN0 et pT $\geq$ 3cm

Dans notre étude, les tumeurs de ce sous-groupe ont bénéficié dans 95% des cas de l'hormonothérapie et 82% de chimiothérapie.

▪ Les tumeurs Luminal B :

D'après les nouvelles recommandations de l'assemblée de Saint Gallen, la chimiothérapie pour ce sous type peut ne pas être indiquée en cas de risque bas des signatures génétiques.

Il faut également ajouter à la chimiothérapie l'association de l'anthracycline et taxane. [69]

La chimiothérapie est indiquée dans les cas suivants :

- pN1 ou +
- Grade II et pT $\geq$ 2
- Grade III et pT $\geq$ 1

Dans notre étude, 86,5% de ces tumeurs ont bénéficié d'une chimiothérapie et le même taux a reçu l'hormonothérapie.

▪ **Tumeurs HER2-like :**

Le Grade II traitement par chimiothérapie anti HER2 en association avec anthracyclines et taxanes et l'anti HER2 doit être instauré en même temps que les taxanes.

T1b et T1c traitement par anti HER2 trastuzumab et paclitaxel. [69]

▪ **Tumeurs Triple Négatif :**

La réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante des cancers du sein TN est plus importante, en particulier car les TN ont une prolifération plus élevée.

Dans notre étude, la totalité de nos patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie.

D'après l'assemblée 2015 de saint Gallen [69], il faut une association anthracyclines et taxanes ; les platines ne sont pas recommandées sauf en cas de mutation BRCA ; une dose dense de chimiothérapie pourrait être envisagée selon quelques experts.

III. SIGNATURES GENETIQUES :

L'utilisation de signatures d'expression génétique à des fins pronostiques se développe de façon majeure, pour prédire la rechute et évaluer la sensibilité aux traitements d'un cancer du sein de manière individuelle.

Ainsi, entre 2002 et 2013, de multiples signatures pronostiques ont vu le jour parmi elles :

- **Oncotype DX1 (Genomic Health, Redwood City, CA, Etats- Unis)**

Il s'agit d'un test diagnostique basé sur l'analyse par RT-PCR quantitative de 21 gènes, dont 16 gènes associés au cancer (RH, HER2, gènes de prolifération du stroma et de l'invasion) et 5 gènes permettant de contrôler la qualité du test, classant les patientes dans 3 groupes : risque bas, intermédiaire ou haut.

Les résultats de l'étude prospective TAILORX menée sur 10 000 patientes, ont confirmé que les patientes traitées par hormonothérapie seule, classées très bas risque avec un score inférieur à 10, avaient une survie sans rechute invasive de 99,3% [82]. Du fait de leur bon pronostic, ces patientes pourraient donc éviter une CT.

L'Oncotype DX est la signature génétique la plus utilisée aux Etats-Unis. Ses deux points faibles sont son coût (3180€ en France) et l'absence de valeur prédictive pour l'indication des autres traitements : hormonothérapie, anticorps monoclonaux. [83]

▪ **MammaPrint1 (Agendia, Amsterdam, Pays-Bas)**

Ce test est basé sur l'analyse de 70 gènes et classe les patientes en groupes à haut et bas risque. En 2008, MammaPrint1 a obtenu de la Food And Drug Administration, une labellisation comme test pronostic pour les patientes de moins de 61 ans ayant un cancer du sein de stage II/III, de moins de 5cm, sans atteinte ganglionnaire ou avec mais limitée à 1-3 ganglions métastatiques.

Les patientes classées bas risque ont une survie à 10 ans de 90% contre 70% pour celles à haut risque. [83]

Le coût de ce test est de 2675 €.

▪ **Prosigna1 (PAM50, Nano-String, Etats-Unis)**

Il permet de classer les cancers du sein en sous types moléculaires (Luminal A, Luminal B, HER2-like et Basal-like), mais aussi estimer l'expression du risque de rechute à 10 ans selon le score ROR (Risk of Recurrence) allant de 0 à 100.

Le ROR, qui classe les patientes en trois catégories de risque bas, intermédiaire ou élevée, a été validé pour les patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein de stade précoce, RH+, et traitées par hormonothérapie seule.

Ce test a été approuvé par la FDA en 2013. Ses points faibles sont l'absence de validation de sa valeur prédictive pour la réponse à la CT et son coût non négligeable (2180 €), même s'il est moins élevé que celui de l'Oncotype DX.

➤ **Les recommandations de différents collèges d'experts :**

▪ **ASCO, 2007**

ASCO recommande que les marqueurs tumoraux suivants puissent être utilisés dans les situations suivantes:

- les patientes ayant un cancer du sein sans atteinte ganglionnaire : le test uPA et PAI-I, s'il est disponible, permet d'estimer le pronostic. Un test négatif est de très bon pronostic. Ces patientes peuvent ne pas avoir besoin de chimiothérapie.

- les patientes ayant un cancer du sein sans atteinte ganglionnaire, avec RE positif et/ou RP positif: le test OncotypeDX permet d'identifier les patientes qui peuvent être traitées par du Tamoxifen seul et n'ayant peut-être pas besoin d'une chimiothérapie. [84]

▪ **NICE, septembre 2013**

OncotypeDXTM est recommandé en option pour guider la décision de chimiothérapie adjuvante pour les patientes ayant un cancer du sein RE positif, sans atteinte ganglionnaire et HER2 négatif si:

- cette personne est évaluée comme ayant un risque intermédiaire
- les informations fournies par le test OncotypeDX aident à prédire l'évolution de la maladie et à prendre la décision d'une chimiothérapie adjuvante
- le fabricant fournit l'OncotypeDX à l'organisation NHS selon l'arrangement confidentiel convenu avec NICE. [85]

▪ **Conférence de Saint-Gallen, 2013**

Le Panel a reconnu la précision et la reproductibilité des tests moléculaires multigéniques mais a reconnu aussi que ces tests ne sont pas disponibles dans toutes les régions du monde. Le Panel a aussi noté la variabilité des niveaux de preuves actuelles pour appuyer l'utilisation des tests individuels multigéniques. Les essais en cours pourront déterminer la valeur de la chimiothérapie en plus de l'endocrinothérapie chez les patientes porteuses d'un cancer de type luminal sans atteinte ganglionnaire (TAILORx, MINDACT) ou avec atteinte ganglionnaire (MINDACT, RxPONDER). [86]

▪ **INCa/Société française de sénologie et de pathologie mammaire, décembre 2013**

Chez les patientes sans envahissement ganglionnaire (pN0), uPA/ PAI-1, marqueurs d'invasion, ont un niveau de preuve élevé (LOEI A selon Simon) pour la valeur pronostique de la survie sans récurrence à 10 ans. Il reste à confirmer leur valeur prédictive de réponse aux anthracyclines. Pour OncotypeDXTm et mammaPrint®, les valeurs pronostiques et prédictives n'ont pas atteint à ce jour le niveau de preuve LOE I.

Par ailleurs, les données ne permettent pas de conclure à une valeur ajoutée de OncotypeDXTm et mammaPrint® par rapport aux outils existants. Les données médico-économiques ne permettent pas de statuer sur le rapport coût/efficacité des stratégies utilisant ces tests dans la décision thérapeutique compte tenu d'un niveau de qualité insuffisant pour la plupart des études et d'une forte incertitude mise en évidence par les quelques études bien menées.

En pratique, au-delà des niveaux de preuve attribuables à la valeur pronostique et prédictive d'un biomarqueur, l'utilité clinique d'un nouveau marqueur dans l'aide à la prescription d'une chimiothérapie repose sur sa valeur ajoutée par rapport aux marqueurs validés (RH, HER2 et les marqueurs de prolifération comme Ki67) et aux critères anatomo-cliniques. Puisqu'ils sont les seuls marqueurs validés à témoigner du processus d'invasion, uPA/PAI-1 peuvent apporter une information complémentaire et donc avoir une valeur ajoutée par rapport aux marqueurs existants. Les données de la littérature manquent pour apprécier le poids de cette valeur ajoutée dans la décision de prescrire ou non une chimiothérapie. [87]



Conclusion



Le cancer du sein est une pathologie éminemment hétérogène, regroupant un large spectre lésionnel tant sur le plan clinique que biologique.

La classification moléculaire des cancers du sein a démontré son efficacité sur le plan pronostic et au niveau de la réponse au traitement selon les différents sous types, passant de l'ère des traitements prêt-à-porter à celui d'un traitement sur mesure. Cependant, la relation entre ces sous types et les facteurs de risque reste encore controversée dans la littérature.

Dans notre travail, cette relation n'a pu être établie qu'avec la parité et l'âge ; les données recueillies sur les autres facteurs de reproduction n'ayant pas abouti à des résultats significatifs. La question de la relation entre Luminal A, Luminal B, HER2-like, Triple Négatif et les facteurs de risque précités reste posée. En définitive, il est impératif d'établir une connaissance plus claire de l'hétérogénéité cellulaire, provenant des cellules d'origine et/ou d'événements initiateurs différents, conduisant à des tumeurs de phénotypes, d'histologie, ou de sous types moléculaire différents. Ceci permettrait de prédire le comportement d'une tumeur face à certaines thérapies mais aussi et surtout la prévention du cancer du sein.



Annexes



ANNEXE 1 :

Classification TNM du cancer du sein, 7e édition 2010, et stade UICC

Le système TNM

Tumeur Primaire T

Tx : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée

T0 : la tumeur primitive n'est pas palpable

- Tis : carcinome in situ
- Tis (DCIS) : carcinome canalaire in situ
- Tis (CLIS) : carcinome lobulaire in situ
- Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente
- NB : la maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur

T1 : tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension

T1mic : micro-invasion ≤ 1 mm dans sa plus grande dimension

- T1a : $1 \text{ mm} < \text{tumeur} \leq 5 \text{ mm}$ dans sa plus grande dimension
- T1b : $5 \text{ mm} < \text{tumeur} \leq 1 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension
- T1c : $1 \text{ cm} < \text{tumeur} \leq 2 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension

T2 : $2 \text{ cm} < \text{tumeur} \leq 5 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension

T3 : tumeur $> 5 \text{ cm}$ 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 : œdème (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 : cancer inflammatoire

Ganglions lymphatiques régionaux pN

Nx : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement)

N0 : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées

- N0(i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC)
- N0(i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires $\leq 0,2$ mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)
- N0(mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : reverse transcriptase polymerase chain reaction)
- N0(mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)

N1mi : micrométastases $> 0,2 \text{ mm}$ et $\leq 2 \text{ mm}$

N1 : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

- N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires • N1b : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
- N1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b)

N2 : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

- N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire $> 2 \text{ mm}$
- N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

N3 : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

- N3a : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires
- N3b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
- N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

Métastases à distance (M)

Mx : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance

M0 : absence de métastases à distance

M1 : présence de métastase(s) à distance

Classification par stade UICC

0 : Tis N0 M0

I : T1 N0 M0

IIA : T0 N1 M0 ; T1 N1 M0 ; T2 N0 M0 ;

IIB : T2 N1 M0 ; T3 N0 M0

IIIA : T0 N2 M0 ; T1 N2 M0 ; T2 N2 M0 ; T3 N1 M0 ; T3 N2 M0

IIIB : T4 N0 M0 ; T4 N1 M0 ; T4 N2 M0

IIIC : Tous T N3 M0

IV : Tous T Tous N M1

ANNEXE 2 :

Fiche d'exploitation

Cancer du sein

Nom :

Prénom :

Référence anapath :

I.Renseignements cliniques :

Age :

Statut hormonal : ménopause : 1. Oui 2. Non

Nombre de gestes :

Parité :

Contraception orale : 1. Non 2. Oui

Si oui Nombres d'années de prise de CO : 1. < 5ans 2. > 5ans

Antécédents familiaux Kc : 1.Non 2.Oui

II.Clinique :

Taille tumorale clinique :

Ganglions axillaires : 1.Non 2.Oui si oui le nombre :

Métastase : 1.Non 2.Oui

III.Examen histopathologique :

Taille tumorale histologique :

Type histologique :

Grade histologique : 1.Grade I 2. Grade II 3.Grade III

Envahissement ganglionnaire histologique : 1.Non 2.Oui

IV.Récepteurs hormonaux :

RE : + -

RP : + -

HER : + -

Ki67 : + -

V.Traitement :

Chirurgie : 1.Exérèse 2.Totale

Chimiothérapie : 1.Non 2.Oui

Durée de la chimiothérapie :

Anti-oestrogènes : 1.Non 2.Oui

Anti-aromatases : 1.Non 2.Oui

Trastuzumab : 1.Non 2.Oui

VI.Evolution :

Vivante : 1.Non 2.Oui



Résumés



RESUME

Titre : Profil biologique des cancers mammaires suivis au centre de dépistage des cancers gynécologiques et mammaires, maternité Souissi de Rabat

Auteur : Samia Tligui

Mots clés : Cancer du sein, biologie moléculaire, facteurs de risque

Introduction : Le cancer du sein est le premier cancer de la femme au Maroc. C'est une maladie hétérogène ; individualiser les traitements est désormais l'un des objectifs premiers des praticiens.

Objectifs : Analyser une possible association entre les facteurs de risque et les différents sous types moléculaires, mais également faire une mise au point sur les applications thérapeutiques liées à la biologie moléculaire tumorale.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective étalée sur 24 mois, portant sur 102 patientes diagnostiquées au centre de dépistage gynécologiques et mammaires à la maternité Souissi de Rabat.

Résultats : Le sous type moléculaire le plus fréquent est Luminal A représentant 46,6% de notre population. La moyenne d'âge la plus basse a été enregistrée par le sous type HER2-like (45 ans) et la plus élevée par le sous type Luminal B (52 ans). Les résultats statistiques étaient significatifs pour le nombre d'enfants uniquement, dévoilant que les femmes ayant plus de 2 enfants représentent 90% de la population des cancers TN et seulement 44,2% de la population Luminal B. Enfin, aucune relation n'a pu être établie entre les sous types moléculaires et la CO ainsi que la ménopause.

Conclusion : Il apparaît impératif d'établir une connaissance plus claire de l'hétérogénéité cellulaire, provenant des cellules d'origine et/ou d'événements initiateurs différents, conduisant à des tumeurs de phénotypes, d'histologie, ou de sous types moléculaire différents. Ainsi, il serait plus aisé de prédire le comportement d'une tumeur face à certaines thérapies mais aussi et surtout la prévention du cancer du sein.

ABSTRACT :

Title : Biological profile of breast cancers diagnosed screening center of gynecological and breast cancers, maternity hospital of Souissi, Rabat.

Author : Samia Tligui

Key words : Breast cancer, molecular biology, risk factors

Introduction : Breast cancer is the first female cancer in Morocco. It's a heterogeneous disease ; individualization of treatments is now one of the main objectives of practitioners.

Objectives : Analysis of possible association between risk factors and the different molecular sub-types, but also a general overview on recent therapeutical applications of tumoral molecular biology.

Methodes : Retrospective study on 24 months, on 102 patients diagnosed at the screening center gynecological and breast cancers, maternity hospital of Souissi, Rabat.

Results : The most frequent subtype is Luminal A that represents 46,6% of the population. The lowest average age is in the subtype HER2-like (45 years old) and the highest is in the subtype Luminal B (52 years old). The statistical results were only significant for the number of children, which revealed that women with more than 2 children represent 90% of the population of TN cancers, and only 44,2% of Luminal B population. Finally, no relationship has been established between molecular subtypes and oral contraception as well as menopause.

Conclusion : It seems necessary to gain a clearer understanding of the cellular heterogeneity, coming from original cells and/or different initiating events, leading to different phenotype, histology, or molecular subtypes of tumors. This will allow the prediction of tumoral behavior towards certain therapies but also the prevention of breast cancer.

ملخص

العنوان: التعريف البيولوجي لحالات سرطان الثدي المتابعة بمركز تشخيص سرطانات الرحم و الثدي-جناح الولادة السويسي-الرباط.

الكاتبة: سامية الطليكي.

كلمات البحث: سرطان الثدي ،التصنيف الجزيئي، عوامل الخطر.

مقدمة:سرطان الثدي هو أول سرطان للنساء في المغرب. هو مرض متنوع، تميز العلاج لكل مريض اصبح من بين الاهداف الاولى للأطباء.

أهداف: تحليل علاقة محتملة ما بين عوامل الخطر ومختلف التصنيفات الفرعية الجزيئية.

أساليب: يتعلق الامر بدراسة استيعادية ممتدة على 24 شهر، تضم 102 مريضة مشخصة في مركز تشخيص سرطانات الرحم و الثدي-جناح الولادة السويسي-الرباط.

نتائج: التصنيف الفرعي الجزيئي الاكثر تواجدا هو LUM A بنسبة 46.6% من العينة المدروسة. متوسط الاعمار الاصغر سجلت في الصنف HER2 (45 سنة) و الاكبر سجلت في الصنف (LUMB 52 سنة). النتائج الاحصائية كانت ذات دلالة بنسبة لعدد الأطفال ، فقد بينت ان النساء دوي اكثر من طفلين يمثلون 90% من عينة السرطانات ثلاثية السلبية و فقط 44.2% من عينة سرطانات LUMB . أخيرا لم يتم تأكيد أي علاقة بين الاصناف الفرعية الجزيئية ووسائل منع الحمل و انقطاع دم الحيض.

خلاصة: يتبين من خلال دراستنا انه من الضروري انشاء معرفة واضحة حول تنوع الخلايا، المؤدية الى اورام ذات انمطة ظاهرية و انسجة و اصناف فرعية جزيئية مختلفة. هذا سيمكن من تكهن سلوك ورم معين مع بعض العلاجات و خصوصا الوقاية من سرطان الثدي.



Références



- [1] Nkondjock, A., & Ghadirian, P. (2005). Risk factors and risk reduction of breast cancer. *Medecine sciences: M/S*, 21(2), 175-180.
- [2] Merviel, P., Jouvance, O., Naepels, P., Fauvet, R., Cabry-Goubet, R., Gagneur, O., & Gondry, J. (2011). Existe-t-il encore des facteurs de risque de survenue d'un cancer du sein?. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 39(9), 486-490.
- [3] Marchbanks, P. A., Curtis, K. M., Mandel, M. G., Wilson, H. G., Jeng, G., Folger, S. G., ... & Wingo, P. A. (2012). Oral contraceptive formulation and risk of breast cancer. *Contraception*, 85(4), 342-350.
- [4] RPC, C. E. (2004). Mise au point actualisée sur le traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS) décembre 2003. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 32, 571-575.
- [5] Flores, V. A., & Taylor, H. S. (2015). The Effect of Menopausal Hormone Therapies on Breast Cancer: Avoiding the Risk. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 44(3), 587-602.
- [6] Bano, R., Ismail, M., Nadeem, A., Khan, M. H., & Rashid, H. (2016). Potential Risk Factors for Breast Cancer in Pakistani Women. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, 17(9), 4307.
- [7] Laamiri, F. Z., Hasswane, N., Kerbach, A., Aguenau, H., Taboz, Y., Benkirane, H., ... & Amina, B. (2016). Risk factors associated with a breast cancer in a population of Moroccan women whose age is less than 40 years: a case control study. *Pan African Medical Journal*, 24(1).
- [8] Eisinger, F., Bressac, B., Castaigne, D., Cottu, P. H., Lansac, J., Lefranc, J. P., ... & Sobol, H. (2004). Identification et prise en charge des

prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire (mise à jour 2004). *Bulletin du cancer*, 91(3), 219-237.

- [9] Land, C. E., Tokunaga, M., Koyama, K., Soda, M., Preston, D. L., Nishimori, I., & Tokuoka, S. (2003). Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1950–1990. *Radiation research*, 160(6), 707-717.
- [10] Preston, D. L., Ron, E., Tokuoka, S., Funamoto, S., Nishi, N., Soda, M., ... & Kodama, K. (2007). Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958–1998. *Radiation research*, 168(1), 1-64.
- [11] Clemons, M., Loijens, L., & Goss, P. (2000). Breast cancer risk following irradiation for Hodgkin's disease. *Cancer treatment reviews*, 26(4), 291-302.
- [12] Kenney, L. B., Yasui, Y., Inskip, P. D., Hammond, S., Neglia, J. P., Mertens, A. C., ... & Diller, L. (2004). Breast cancer after childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Annals of Internal Medicine*, 141(8), 590-597.
- [13] Moskowitz, C. S., Chou, J. F., Wolden, S. L., Bernstein, J. L., Malhotra, J., Friedman, D. N., ... & Hammond, S. (2012). New insights into the risk of breast cancer in childhood cancer survivors treated with chest radiation: a report from the Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) and the Women's Environmental Cancer and Radiation Epidemiology (WECARE) Study. *J Clin Oncol*, 30(suppl).

- [14] Pettersson, A., Hankinson, S. E., Willett, W. C., Lagiou, P., Trichopoulos, D., & Tamimi, R. M. (2011). Nondense mammographic area and risk of breast cancer. *Breast Cancer Research*, 13(5), R100.
- [15] Desnoyers, A., Riesco, E., Fülöp, T., & Pavic, M. (2016). Physical activity and cancer: Update and literature review. *La Revue de medecine interne/fondee... par la Societe nationale francaise de medecine interne*, 37(6), 399-405.
- [16] Dieli-Conwright, C. M., Lee, K., & Kiwata, J. L. (2016). Reducing the Risk of Breast Cancer Recurrence: an Evaluation of the Effects and Mechanisms of Diet and Exercise. *Current Breast Cancer Reports*, 8(3), 139-150.
- [17] Maliou, D., & Bitam, A. (2015). Implication of milk and dairy products consumption through insulin-like growth factor-I in induction of breast cancer risk factors in women. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 29(4), 219-225.
- [18] Bastide, N., Gabet, A., Kangas, S., Revois, S., Clavel-Chapelon, F., & Boutron-Ruault, M. C. (2013). P036 Étude de l'association entre la capacité antioxydante totale de l'alimentation et le risque de cancer du sein chez les femmes de la cohorte E3N. *Nutrition clinique et métabolisme*, (27), S75.
- [19] Morrison, D. H., Rahardja, D., King, E., Peng, Y., & Sarode, V. R. (2012). Tumour biomarker expression relative to age and molecular subtypes of invasive breast cancer. *British journal of cancer*, 107(2), 382-387.

- [20] Keegan, T. H., DeRouen, M. C., Press, D. J., Kurian, A. W., & Clarke, C. A. (2012). Occurrence of breast cancer subtypes in adolescent and young adult women. *Breast Cancer Research*, 14(2), R55.
- [21] Neville, A. M., Bettelheim, R., Gelber, R. D., S  ve-S  derbergh, J., Davis, B. W., Reed, R., ... & Price, K. N. (1992). Factors predicting treatment responsiveness and prognosis in node-negative breast cancer. The International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *Journal of clinical oncology*, 10(5), 696-705.
- [22] Rosen, P. P., Groshen, S., Kinne, D., & Norton, L. (1993). Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up. *Journal of Clinical Oncology*, 11(11), 2090-2100.
- [23] Fisher, B., Bauer, M., Wickerham, D. L., Redmond, C. K., Fisher, E. R., Cruz, A. B., ... & Poisson, R. (1983). Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer*, 52(9), 1551-1557.
- [24] Gerber, B., Seitz, E., M  ller, H., Krause, A., Reimer, T., Kundt, G., & Friese, K. (2003). Perioperative screening for metastatic disease is not indicated in patients with primary breast cancer and no clinical signs of tumor spread. *Breast cancer research and treatment*, 82(1), 29-37.
- [25] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. (2006). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet*, 366(9503), 2087-2106.

- [26] Mambo, N. C., & Gallager, H. S. (1977). Carcinoma of the breast. The prognostic significance of extranodal extension of axillary disease. *Cancer*, 39(5), 2280-2285.
- [27] Lakhani, S. R. (Ed.). (2012). *WHO Classification of Tumours of the Breast*. International Agency for Research on Cancer.
- [28] Bettelheim, R., Penman, H. G., Thornton-Jones, H., & Neville, A. M. (1984). Prognostic significance of peritumoral vascular invasion in breast cancer. *British journal of cancer*, 50(6), 771.
- [29] Houvenaeghel, G., Martino, M., Jacquemier, J., Moutardier, V., Tallet, A., Viens, P., ... & Bardou, V. J. (2003). Du risque de sous-traitement des cancers du sein en utilisant la technique du ganglion sentinelle. *Bulletin du cancer*, 90(5), 467-473.
- [30] Elston, C. W., & Ellis, I. O. (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(5), 403-410.
- [31] Sanchez-deneux, M. (2003). *Immunosuppresseurs et antistéroïdes dans les cellules de cancers de sein humains: effets sur la prolifération cellulaire, les récepteurs des œstrogènes et sur la transcription des gènes qu'ils régulent* (Doctoral dissertation).
- [32] Speirs, V., & Walker, R. A. (2007). New perspectives into the biological and clinical relevance of oestrogen receptors in the human breast. *The Journal of pathology*, 211(5), 499-506.

- [33] Barnes, D. M., Harris, W. H., Smith, P., Millis, R. R., & Rubens, R. D. (1996). Immunohistochemical determination of oestrogen receptor: comparison of different methods of assessment of staining and correlation with clinical outcome of breast cancer patients. *British journal of cancer*, 74(9), 1445.
- [34] Harvey, J. M., Clark, G. M., Osborne, C. K., & Allred, D. C. (1999). Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *Journal of clinical oncology*, 17(5), 1474-1474.
- [35] Cui, X., Schiff, R., Arpino, G., Osborne, C. K., & Lee, A. V. (2005). Biology of progesterone receptor loss in breast cancer and its implications for endocrine therapy. *Journal of Clinical Oncology*, 23(30), 7721-7735.
- [36] Ogawa, Y., Moriya, T., Kato, Y., Oguma, M., Ikeda, K., Takashima, T., ... & Hirakawa, K. (2004). Immunohistochemical assessment for estrogen receptor and progesterone receptor status in breast cancer: analysis for a cut-off point as the predictor for endocrine therapy. *Breast cancer*, 11(3), 267.
- [37] Dansereau, S., & Ferron, D. (2006). La thérapie ciblée en oncologie et la pointe de l'Iceberg Première partie: le récepteur épidermique humain HER/ErbB. *Pharmactuel*, 39(3).

- [38] PENAULT-LLORCA, F., BALATON, A., SABOURIN, J. C., & LE DOUSSAL, V. (2002). Evaluation immunohistochimique du statut HER2 dans les carcinomes mammaires infiltrants: mise au point du protocole technique et de la lecture des résultats: Recommandations. In *Annales de pathologie* (Vol. 22, No. 2, pp. 150-157). Masson.
- [39] Slamon, D. J., Leyland-Jones, B., Shak, S., Fuchs, H., Paton, V., Bajamonde, A., ... & Baselga, J. (2001). Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *New England Journal of Medicine*, 344(11), 783-792.
- [40] Seshadri, R., Firgaira, F. A., Horsfall, D. J., McCaul, K., Setlur, V., & Kitchen, P. (1993). Clinical significance of HER-2/neu oncogene amplification in primary breast cancer. The South Australian Breast Cancer Study Group. *Journal of Clinical Oncology*, 11(10), 1936-1942.
- [41] Perez, E. A., Romond, E. H., Suman, V. J., Jeong, J. H., Sledge, G., Geyer Jr, C. E., ... & Winer, E. P. (2014). Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2–positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *Journal of Clinical Oncology*, 32(33), 3744-3752.
- [42] Piccart-Gebhart, M. J., Procter, M., Leyland-Jones, B., Goldhirsch, A., Untch, M., Smith, I., ... & Cameron, D. (2005). Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 353(16), 1659-1672.

- [43] Robidoux, A., Tang, G., Rastogi, P., Geyer, C. E., Azar, C. A., Atkins, J. N., ... & Margoless, R. G. (2013). Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): an open-label, randomised phase 3 trial. *The lancet oncology*, 14(12), 1183-1192.
- [44] Romero, Q., Bendahl, P. O., Fernö, M., Grabau, D., & Borgquist, S. (2014). A novel model for Ki67 assessment in breast cancer. *Diagnostic pathology*, 9(1), 118.
- [45] Penault-Llorca, F., & Radošević-Robin, N. (2017). Ki67 assessment in breast cancer: an update. *Pathology*.
- [46] Franchet, C., Duprez-Paumier, R., & Lacroix-Triki, M. (2015). Cancer du sein luminal et apport des classifications intrinsèques moléculaires: comment identifier les tumeurs lumineuses A et B en 2015?. *Bulletin du Cancer*, 102(6), S34-S46.
- [47] Rudolph, P., Alm, P., Heidebrecht, H. J., Bolte, H., Ratjen, V., Baldetorp, B., ... & Parwaresch, R. (1999). Immunologic proliferation marker Ki-S2 as prognostic indicator for lymph node-negative breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 91(3), 271-278.
- [48] Troudi, W., Sadkaoui, S., Loueslati, B. Y., Abdallah, M. B., Ayoub, W. B., Mrad, K., ... & El Gaaied, A. B. (2006). Analyse de la rupture de tolérance vis-à-vis de la p53 dans le cancer du sein en Tunisie. *Immuno-analyse & Biologie spécialisée*, 21(1), 38-44.

- [49] Soussi T. Intérêts clinicobiologiques de l'étude des altérations du gène suppresseur de tumeur p53 dans les cancers humains. Institut Curie, université P&M Curie Paris.
- [50] Blaszyk H, Hartmann A, Cunningham JM, et al. A prospective trial of Midwest breast cancer patients: a p53 gene mutation is the most important predictor of adverse outcome. *Int J Cancer* 2000;89:32–8.
- [51] Gasco, M., Shami, S., & Crook, T. (2002). The p53 pathway in breast cancer. *Breast Cancer Research*, 4(2), 70.
- [52] De Abreu, F. B., Schwartz, G. N., Wells, W. A., & Tsongalis, G. J. (2014). Personalized therapy for breast cancer. *Clinical genetics*, 86(1), 62-67.
- [53] Penault-Llorca, F., & Radosevich-Robin, N. (2017). Ki67 assessment in breast cancer: an update. *Pathology*.
- [54] Perou, C. M., Sørlie, T., Eisen, M. B., van de Rijn, M., Jeffrey, S. S., Rees, C. A., ... & Fluge, Ø. (2000). Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 406(6797), 747-752.
- [55] Mathieu, M. C. (2007). Les sous-types moléculaires des cancers du sein. *La Lettre du Sénologue-n*, 33-34.
- [56] Mailliez, A. (2014). Ce que le radiologue doit savoir des nouvelles classifications moléculaires des cancers du sein. *Imagerie de la Femme*, 24(4), 159-164.

- [57] Portha, H., Jankowski, C., Cortet, M., Desmoulins, I., Martin, E., Lorgis, V., ... & Coutant, C. (2016). Tumeurs localisées du sein triple négatives en 2016: définitions et prise en charge. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 44(9), 492-504.
- [58] Liedtke, C., Rody, A., Gluz, O., Baumann, K., Beyer, D., Kohls, E. B., ... & Karn, T. (2015). The prognostic impact of age in different molecular subtypes of breast cancer. *Breast cancer research and treatment*, 152(3), 667-673.
- [59] Sisti, J. S., Collins, L. C., Beck, A. H., Tamimi, R. M., Rosner, B. A., & Eliassen, A. H. (2016). Reproductive risk factors in relation to molecular subtypes of breast cancer: Results from the nurses' health studies. *International journal of cancer*.
- [60] Gaudet, M. M., Press, M. F., Haile, R. W., Lynch, C. F., Glaser, S. L., Schildkraut, J., ... & Bernstein, J. L. (2011). Risk factors by molecular subtypes of breast cancer across a population-based study of women 56 years or younger. *Breast cancer research and treatment*, 130(2), 587-597.
- [61] Llanos, A. A., Chandwani, S., Bandera, E. V., Hirshfield, K. M., Lin, Y., Ambrosone, C. B., & Demissie, K. (2015). Associations between sociodemographic and clinicopathological factors and breast cancer subtypes in a population-based study. *Cancer Causes & Control*, 26(12), 1737-1750.

- [62] Errahhali, M. E., Errahhali, M. E., Ouarzane, M., El Harroudi, T., Afqir, S., & Bellaoui, M. (2017). First report on molecular breast cancer subtypes and their clinico-pathological characteristics in Eastern Morocco: series of 2260 cases. *BMC Women's Health*, 17(1), 3.
- [63] Palmer, J. R., Viscidi, E., Troester, M. A., Hong, C. C., Schedin, P., Bethea, T. N., ... & Lunetta, K. (2014). Parity, lactation, and breast cancer subtypes in African American women: results from the AMBER Consortium. *Journal of the National Cancer Institute*, 106(10), dju237.
- [64] Lee, S. K., Kim, S. W., Han, S. A., Kil, W. H., Lee, J. E., & Nam, S. J. (2014). The Protective Effect of Parity in Hormone Receptor-Positive, Ki-67 Expressing Breast Cancer. *World journal of surgery*, 38(5), 1065-1069.
- [65] Ellingjord-Dale, M., Vos, L., Tretli, S., Hofvind, S., dos-Santos-Silva, I., & Ursin, G. (2017). Parity, hormones and breast cancer subtypes-results from a large nested case-control study in a national screening program. *Breast cancer research*, 19(1), 10.
- [66] Work, M. E., John, E. M., Andrulis, I. L., Knight, J. A., Liao, Y., Mulligan, A. M., ... & Hibshoosh, H. (2014). Reproductive risk factors and oestrogen/progesterone receptor-negative breast cancer in the Breast Cancer Family Registry. *British journal of cancer*, 110(5), 1367-1377.
- [67] Bethea, T. N., Rosenberg, L., Hong, C. C., Troester, M. A., Lunetta, K. L., Bandera, E. V., ... & Palmer, J. R. (2015). A case-control analysis of oral contraceptive use and breast cancer subtypes in the African American Breast Cancer Epidemiology and Risk Consortium. *Breast Cancer Research*, 17(1), 22.

- [68] Errahhali, M. E., Errahhali, M. E., Ouarzane, M., El Harroudi, T., Afqir, S., & Bellaoui, M. (2017). First report on molecular breast cancer subtypes and their clinico-pathological characteristics in Eastern Morocco: series of 2260 cases. *BMC Women's Health*, 17(1), 3.
- [69] Gnant, M., Thomssen, C., & Harbeck, N. (2015). St. Gallen/Vienna 2015: A brief summary of the consensus discussion. *Breast Care*, 10(2), 124-130.
- [70] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. (1998). Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *The Lancet*, 351(9114), 1451-1467.
- [71] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. (2005). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet*, 365(9472), 1687-1717.
- [72] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. (2011). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *The lancet*, 378(9793), 771-784.
- [73] Davies, C., Pan, H., Godwin, J., Gray, R., Arriagada, R., Raina, V., ... & Bradbury, J. (2013). Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *The Lancet*, 381(9869), 805-816.

- [74] Saltel-Fulero, A., Donnadieu, A., Leman-Detours, S., & Cottu, P. (2016). New options in adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *Bulletin du cancer*, 103(1), 104-112.
- [75] Francis, P. A., Regan, M. M., Fleming, G. F., Láng, I., Ciruelos, E., Bellet, M., ... & Martino, S. (2015). Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 372(5), 436-446.
- [76] Cuzick, J., Sestak, I., Baum, M., Buzdar, A., Howell, A., Dowsett, M., & Forbes, J. F. (2010). Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *The lancet oncology*, 11(12), 1135-1141.
- [77] Molnar-Stanciu, D., Guimas, V., Bensalem, A., & Thiery-Vuillemin, A. (2012). Targeted therapy and breast cancer: state of the art. *Pathologie-biologie*, 60(4), 254-263.
- [78] Ismaili, N., Elmajjaoui, S., Tahri, A., Benjaafar, N., Errihani, H., & Belbaraka, R. (2013). Le trastuzumab dans le traitement adjuvant du cancer du sein. *La Presse Médicale*, 42(7), 1069-1080.
- [79] Coussy, F., Teixeira, L., Giacchetti, S., Cuvier, C., Hocini, H., & Espié, M. (2014). Nouveautés sur les thérapies ciblées dans le cancer du sein. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 42(11), 787-794.
- [80] Piccart-Gebhart, M., Holmes, E., Baselga, J., de Azambuja, E., Dueck, A. C., Viale, G., ... & McCullough, A. E. (2015). Adjuvant lapatinib and trastuzumab for early human epidermal growth factor receptor 2–positive breast cancer: results from the randomized phase III adjuvant lapatinib and/or trastuzumab treatment optimization trial. *Journal of Clinical Oncology*, 34(10), 1034-1042.

- [81] Guiu, S., & Dalenc, F. (2016). Les traitements adjuvants des cancers du sein: dernières avancées et perspectives pour des cancers très différents. *Oncologie*, 18(2-3), 120-127.
- [82] Zurcher, J. P., & Zaman, K. (2016). Stratification du risque après cancer du sein. *Imagerie de la Femme*, 26(2), 134-137.
- [83] Buyse, M., Loi, S., Van't Veer, L., Viale, G., Delorenzi, M., Glas, A. M., ... & Harris, A. (2006). Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 98(17), 1183-1192.
- [84] Harris, L., Fritsche, H., Mennel, R., Norton, L., Ravdin, P., Taube, S., ... & Bast Jr, R. C. (2007). American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *Journal of clinical oncology*, 25(33), 5287-5312.
- [85] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests for guiding adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer management: Mammaprint, oncotype dx, ihc4 and mammostrat. London, UK: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2013. www.nice.org.uk/guidance/dg10
- [86] Goldhirsch, A., Winer, E. P., Coates, A. S., Gelber, R. D., Piccart-Gebhart, M., Thürlimann, B., ... & Bonnefoi, H. (2013). Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of oncology*, 24(9), 2206-2223.

- [87] Bellocq, J. P., Luporsi, E., Barriere, J., Bonastre, J., Chetritt, J., Le Corroller, A. G., ... & Lamy, P. J. (2014, October). uPA/PAI-1, Oncotype DX™, MammaPrint (®). Prognosis and predictive values for clinical utility in breast cancer management. In *Annales de pathologie* (Vol. 34, No. 5, pp. 349-351).

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بوانع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشريفي .

والله على ما أقول شهيد .

**التعريف البيولوجي لحالات سرطان الثدي
المتابعة بمركز تشخيص سرطانات الرحم والثدي
- جناح الولادة السويسي - الرباط**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: سامية الطليكي

المزودة في: 16 نونبر 1991 بطبعة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: سرطان الثدي - التصنيف الجزيئي - عوامل الخطر.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيدة: صباح العمراني

أستاذة في طب النساء والتوليد

مشرف

السيد: أنس الشنكيطي الأنصاري

أستاذ مبرز في طب النساء والتوليد

السيدة: منية يوسف مالكي

أستاذة في طب النساء والتوليد

أعضاء

السيد: الطيب الكبداني

أستاذ مبرز في الأورام والمعالجة بالأشعة

السيد: خالد فتحي

أستاذ في طب النساء والتوليد