

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI

UN peuple - Un But - Une Foi

UNIVERSITE DES SCIENCES DES
TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES
DE BAMAKO



FACULTE DE MEDECINE ET
D'ODONTO-STOMATOLOGIE



ANNEE UNIVERSITAIRE 2022-2023

N°.....

MEMOIRE

**PROFILS COMPARATIFS DES
CANCERS DU SEIN SELON LE TYPE
DE TUMEUR**

Présenté et soutenu le 04/04/2024 devant la Faculté de
Médecine et d'Odonto-Stomatologie.

Par Dr Dado KASSE

**Pour Obtenir le Grade de Diplôme d'Etude Spécialisées en
Gynécologie-obstétrique (DIPLOME D'ÉTAT)**

Jury

Président : M. Ibrahima TEGUETE, Professeur
Membres : M. Ibrahim KANTE, Professeur
Mme Aminata KOUMA, Maitre-Assistant
Co-directeur : M. Abdoulaye SISSOKO, Professeur
Directeur : M. Ibrahima TEGUETE, Professeur

DECICACES

A ALLAH

Louange à ALLAH le tout Puissant, l'Omniscient, l'Omnipotent qui nous a créé et nous a octroyé la santé et les moyens nécessaires pour faire ce travail.

A mon père Malick KASSE

Cher père, je te dédie ce travail car c'est grâce à ton engagement que j'ai pu commencer mon cursus scolaire. Ton engagement dans mon éducation est la meilleure des choses dont j'ai eu le plus besoin.

A ma mère Séyo KASSE

Chère mère vous m'avez tout donné pour que je puisse avoir une vie meilleure. Votre affection, votre disponibilité, votre encouragement et votre soutien m'ont beaucoup aidé. Je vous remercie pour tout.

Que le tout puissant ALLAH vous donne la chance de bénéficier du fruit de ce travail dans la santé et dans le bonheur.

REMERCIEMENTS

A mon époux, Souleymane THIAM et mon enfant Amadou Tidiane THIAM, qui sont présent à mes côtés et m'ont suivi dans mes choix même si cela voulait dire partir loin de chez nous, je vous aime.

A tous mes tontons, tantes, frères, sœurs, cousins, cousines et amis, recevez mes remerciements pour votre encouragement et votre soutien.

A tous mes maitres de l'enseignement primaire, secondaire et universitaire pour l'enseignement qu'ils m'ont transmis pendant mon parcours scolaire et universitaire.

A mes maitres encadreurs gynécologues-obstétriciens, Professeur Ibrahima TEGUETE, Professeur Niani MOUNKORO, Professeur Youssouf TRAORE, Professeur Tioukani Augustin THERA, Professeur Soumana O TRAORE, Professeur Amadou BOCOUM, Professeur Ibrahim KANTE, Dr Aminata KOUMA, Professeur Seydou FANE, Professeur Alassane TRAORE, Professeur Mamadou SIMA, Professeur Abdoulaye SISSOKO, Professeur Mamadou S TRAORE Professeur Ahmadou COULIBALY, Docteur Oumar Moussokoro TRAORE, Docteur Siaka A SANOGO, Docteur Cheickna SYLLA, Docteur Adane ADIAWIAKOYE...,

A mes tantes sage-femmes, merci pour l'enseignement et la disponibilité constante dont vous avez fait preuve tout au long de mes séjours. Que Dieu vous donne longue vie, bonne santé.

A mes collègues et collaborateurs, merci pour votre soutien et votre collaboration depuis le début de ce cursus universitaire

LISTE DES ABRÉVIATIONS :

Ac : Anticorps

Ag : Antigène

AMH : Hormone antimüllérienne

AdCC : Carcinome adénoïde kystique

ADN : Acide désoxyribonucléique

BRCA1 : Breast cancer 1

BRCA2 : Breast cancer 2

CLA : Cancer localement avancé

CI : Cancer inflammatoire

CIRC : Centre international de recherche contre le cancer

CCIS : Carcinome canalaire in situ

CLIS : Carcinome lobulaire in situ

CHU : Centre hospitalo-universitaire

CCI : Carcinome canalaire infiltrant

CSTN : Cancer du sein triple-négatif

CSNTN : Cancer du sein non triple-négatif

DDT : Dichlorodiphényltrichloroéthane

ERE : Estrogène responsive éléments

HER2 : Human epidermal growth factor receptor-2

IHC : Immunohistochimie

IDH : Indice de développement humain

NT4 : Tumeur non T4

ONG : Organisation non gouvernementale

PCB : Polychlorobiphényles

RP : Récepteur à la progestérone

RE : Récepteur à l'estrogène

RH : Récepteurs hormonaux

SERM : Selective estrogen receptor modulator

SERD : Selective estrogen receptor degradation

SBR : Scarff, Bloom et Richardson

TNBC : Triple-negative breast cancer

THM : Traitement hormonal de la ménopause

TNM : Taille des tumeurs (T), l'envahissement des ganglions (N, pour nodule) et l'existence de métastases (M)

TABLES DES ILLUSTRATIONS

Liste de tableaux :

Tableau I: Caractéristiques sociodémographiques, gynécologiques et obstétriques des patientes atteintes de cancer du sein au CHU Gabriel Touré	51
Tableau II: Courbe de survie selon la méthode de Kaplan Meier.....	52
Tableau III: Analyse multivariée du modèle de régression de Cox pour l'identification des facteurs associés au mauvais pronostic du cancer du sein	54

Liste de figures :

Figure 1: Anatomie du sein.....	5
Figure 2: Anatomie interne du sein.....	5
Figure 3: Anatomie de la région lymphatique axillaire de la glande mammaire	6
Figure 4: Phases du développement des seins chez l'adolescente	7
Figure 5: Phases du développement des seins chez l'adolescente	8
Figure 6: Développement post-natal de la glande mammaire murine	10
Figure 7: Taux d'incidence normalisés selon l'âge estimés (monde) en 2020, sein, tous âges.....	11
Figure 8: Taux estimatifs de mortalité normalisés selon l'âge (monde) en 2020, sein, tous âges.....	11
Figure 9: Image représentative de la structure du Carcinome lobulaire in situ	17
Figure 10: Image représentative de la Carcinome infiltrant de type non spécifique Carcinome infiltrant de type non spécifique.....	18
Figure 11 : Image représentative de la Carcinome lobulaire infiltrant Carcinome lobulaire infiltrant, les cellules tumorales s'infiltrant en files linéaires typiques	19
Figure 12: Image représentative de la structure papillaire À gauche, une prolifération intraductale de structures papillaires avec des noyaux fibrovasculaires,.....	20
Figure 13: Image représentative de la Carcinome mucineux Carcinome mucineux, à gauche, des grappes de cellules tumorales flottent dans un bassin de mucine extracellulaire à droite, dans ce cas les cellules présentent des atypies nucléaires minimales.....	21
Figure 14: Image représentative de la Carcinome tubulaire. Carcinome tubulaire, à gauche, la tumeur consiste en une disposition désordonnée de petites structures tubulaires, à droite, les glandes tumorales sont tapissées de cellules à noyaux de bas grade.....	22
Figure 15: Image représentative de la Carcinome métaplasique Carcinome métaplasique avec différenciation cartilagineuse.....	23

Figure 16: Image représentative de la Carcinome médullaire Carcinome médullaire. À gauche, la tumeur est nettement délimitée de la graisse environnante à droite, les cellules tumorales sont très pléomorphes avec de nombreuses mitoses et un infiltrat lymphoïde dense	24
Figure 17: Le stade TNM est un système international de classification des tumeurs primitives en postopératoire, proposé par P. Denoix, chirurgien à l'Institut Gustave Roussy est basée sur la taille des tumeurs (T), l'envahissement des ganglions (N, pour nodule) et l'existence de métastases (M).....	25
Figure 18 : Grade histologique du cancer du sein évalué par le système de classement de Nottingham Facteurs immunohistochimiques.....	26
Figure 19: Les marqueurs Immunohistochimique du cancer du sein Immunohistochemistry markers for breast cancer. Left: ER positive; Middle: PR positive; Right: Her2 Positive. (IHC, 200×).....	29
Figure 20: Classification moléculaire et histologique du cancer du sein.....	29
Figure 21 : Répartition des profils moléculaires de cancers du sein triple-négatifs (CSTN) et des sous-types immunohistochimiques des tumeurs basal-like	31
Figure 22: Caractéristiques phénotypiques des cellules cancéreuses Les caractéristiques des cellules tumorales acquises au cours de leurs mutations	32
Figure 23: Théorie de l'immunosurveillance et de l'échappement.....	34
Figure 24: Fréquence des types de cancer du sein selon la distribution de l'âge	49

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
1. OBJECTIFS.....	3
1.1. Objectif général	3
1.2. Objectifs spécifiques.....	3
2. GÉNÉRALITÉS	4
2.1. Définitions	4
2.2. Anatomie, développement et physiologie du sein	4
2.2.1. Anatomie du sein adulte	4
2.2.2. Développement du sein	6
2.2.3. Cycle menstruel	7
2.2.4. Grossesse et allaitement	9
2.2.5. Ménopause.....	10
2.3. Épidémiologie.....	10
2.4. Facteurs de risque	12
2.4.1. Facteurs de risque non modifiables	12
2.4.2. Facteurs de risque modifiables	13
2.5. Classifications du cancer du sein	16
2.6. Le cancer face au système immunitaire.....	32
3. MÉTHODOLOGIE	45
3.1. Cadre de l'étude.....	45
3.2. Période d'étude.....	45
3.3. Type d'étude.....	45
3.4. Population d'étude.....	45
3.5. Collecte des données	46
3.6. Analyse statistique	46
3.7. Aspects éthiques	47
4. RÉSULTATS	48
4.1. Description générale de l'échantillon	48

4.2. Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des cancers du sein.....	48
4.3. Survie des cancers du sein	52
5. DISCUSSION.....	55
CONCLUSION	60
RECOMMANDATIONS	61
RÉFÉRENCES	62
ANNEXES	72
Résumé	72

INTRODUCTION

Le cancer du sein féminin a maintenant dépassé le cancer du poumon en tant que premier cancer dans le monde en 2020, avec environ 2,3 millions de nouveaux cas, soit 11,7% de tous les cas de cancer. Cependant, il occupe la cinquième position en terme de mortalité par cancer, avec 685 000 décès enregistrés en 2020. Chez les femmes, le cancer du sein représente un cas de cancer sur quatre et un décès par cancer sur six, se classant au premier rang pour l'incidence dans la grande majorité des pays (159 sur 185 pays) et pour la mortalité dans 110 pays.

Par ailleurs, il est important de noter que dans les pays à incidence élevée, on note une mortalité plus faible par rapport aux pays à incidence faible avec une forte mortalité. Ces observations s'expliquent par le fait que dans les pays à indice de développement humain (IDH) élevé l'incidence élevée du cancer du sein reflète notamment la prévalence élevée de certains facteurs de risque comme ceux liés à la reproduction, hormonaux et au mode de vie, ainsi qu'une détection accrue par dépistage mammographique organisé ou opportuniste. Une prévalence exceptionnellement élevée de mutations dans les gènes à forte pénétrance, tels que BRCA1 et BRCA2 chez les femmes d'origine juive ashkénaze (intervalle de 1 % à 2,5 %), explique aussi en partie l'incidence élevée en Israël et dans certaines sous-populations européennes. La littérature a révélé que l'incidence croissante se limite au cancer à récepteurs d'œstrogènes positifs, et les taux sont en baisse pour les cancers à récepteurs d'œstrogènes négatifs.

En ce qui concerne le taux mortalité par cancer du sein, ce taux est plus élevé dans les régions d'Afrique subsaharienne, une zone à faible incidence par rapport aux pays européens. Ceci reflète la faiblesse des infrastructures de santé et, par conséquent, les mauvais résultats en matière de survie. La survie relative normalisée selon l'âge à 5 ans dans 12 pays d'Afrique subsaharienne était de 66 % pour les cas

diagnostiqués entre 2008 et 2015, contrastant fortement avec 85 % à 90 % pour les cas diagnostiqués dans les pays développés.

Les faibles taux de survie en Afrique subsaharienne sont en grande partie attribuables au diagnostic tardif des cas. Selon un rapport résumant 83 études menées dans 17 pays d'Afrique subsaharienne, 77 % de tous les cas stadifiés étaient de stade III/IV au moment du diagnostic. Étant donné que les programmes organisés de dépistage par mammographie axés sur la population peuvent ne pas être rentables ou réalisables dans les milieux à faibles ressources, les efforts visant à promouvoir la détection précoce grâce à une sensibilisation accrue au cancer du sein et à un examen clinique des seins par des fournisseurs de soins de santé qualifiés, suivis d'un traitement opportun et approprié, sont des éléments essentiels pour améliorer la survie dans cette partie du monde. Malheureusement, la mise en œuvre d'un programme de prévention primaire du cancer du sein demeure un défi dans cette zone (1).

Au Mali, le cancer du sein représente le premier cancer de la femme avec une fréquence de 23,90% (2).

1. OBJECTIFS

1.1. Objectif général

Décrire les aspects épidémiologiques du cancer du sein dans le service de gynécologie-obstétrique du centre hospitalier universitaire (CHU) de Gabriel TOURE.

1.2. Objectifs spécifiques

- Déterminer la prévalence du cancer du sein.
- Définir le profil sociodémographique des patientes atteintes de cancers du sein.
- Identifier les facteurs de risque du cancer du sein.
- Préciser les aspects anatomie-pathologiques rencontrés

2. GÉNÉRALITÉS

2.1. Définitions

Les seins sont des organes glanduleux pairs destinés à sécréter un lait adapté à la nutrition des nouveau-nés établissant des contacts intimes entre la mère et l'enfant. En dehors de cette fonction principale, les seins tiennent chez la femme un rôle plastique très important (esthétique) mais encore un rôle érogène à cause de sa riche innervation (3).

Le cancer du sein correspond à une croissance relativement autonome de tissu néoformé au niveau de la glande mammaire (4).

2.2. Anatomie, développement et physiologie du sein (5)

2.2.1. Anatomie du sein adulte

Le sein est composé d'une glande mammaire, de fibres de soutien (ligaments de Cooper) et de graisse (tissus adipeux), le tout recouvert par la peau (Figures 1 et 2). La quantité de chacune de ces composantes peut varier d'une femme à l'autre. Le sein est situé au-dessus du muscle pectoral. On retrouve également des nerfs et des vaisseaux sanguins et lymphatiques. La glande mammaire, formée de parenchyme et de stroma, est divisée de 15 à 20 sections appelées lobes, qui sont eux-mêmes composés de lobules. Ceux-ci sont reliés à des canaux qui se rendent sous le mamelon, qui est situé au centre du sein. Le tissu glandulaire est maintenu par les ligaments de Cooper qui l'unissent à la peau et au fascia musculaire. Certaines lésions tumorales ou inflammatoires peuvent exercer une traction sur ces ligaments pour produire des asymétries et des rétractions visibles à l'inspection. Le sein est formé de lobules glandulaires et de lobules graisseux ; il est donc normal que sa texture soit nodulaire. Cette nodularité est plus marquée chez certaines femmes, rendant ainsi l'examen plus compliqué.

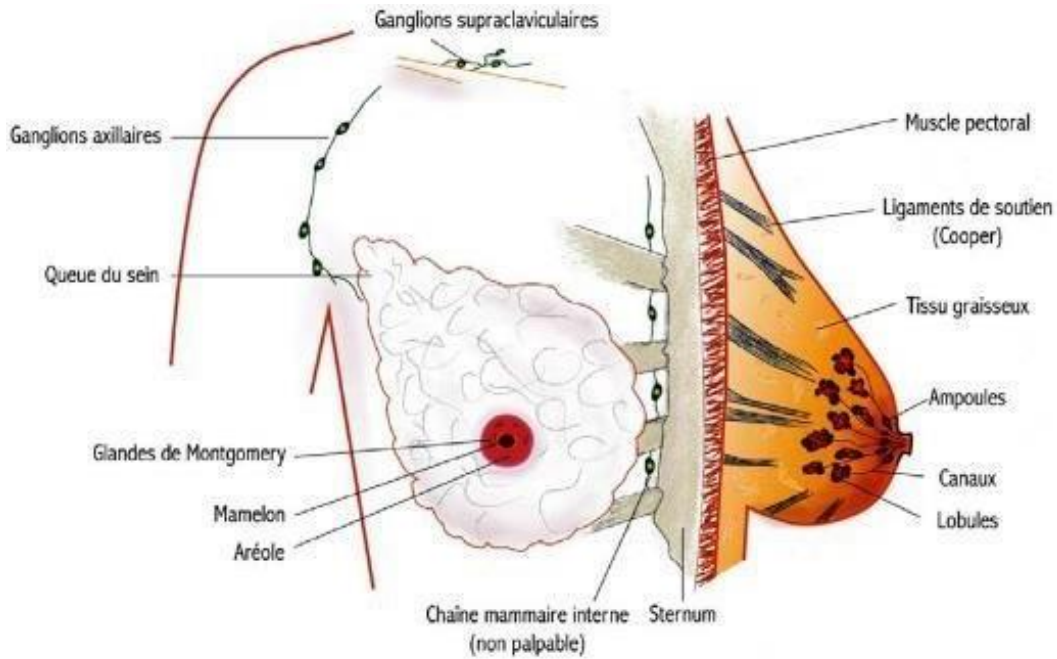


Figure 1: Anatomie du sein (image par Jocelyne Chiquette et Justine Gagnon)

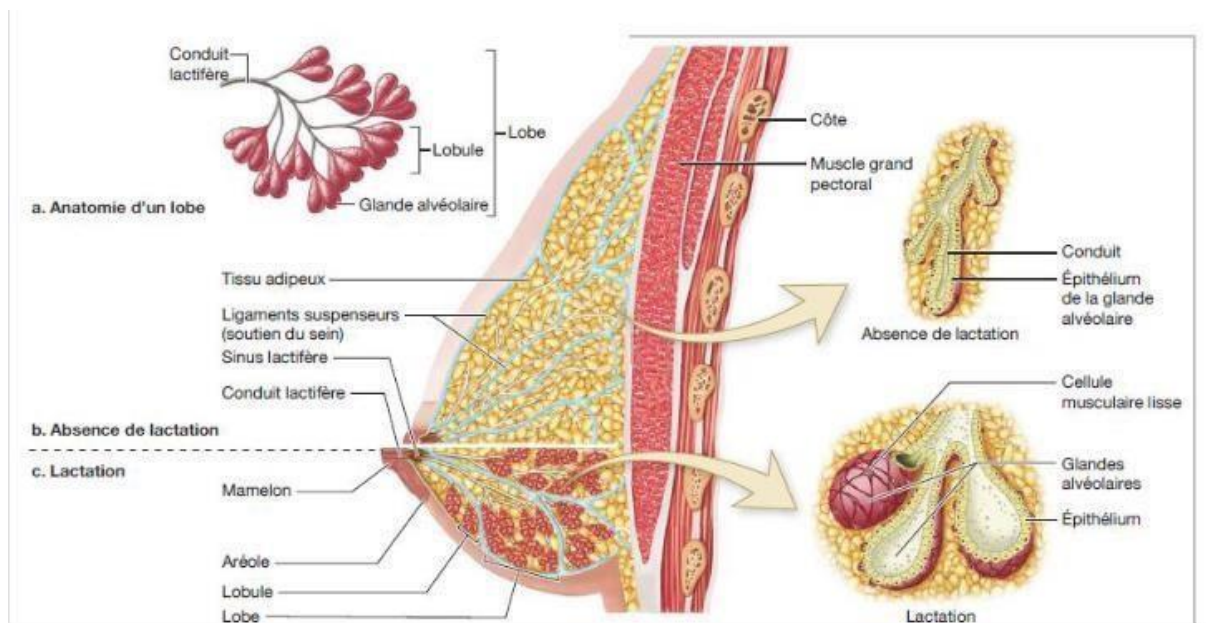


Figure 2: Anatomie interne du sein (Sylvia S. Mader. 2014)

L'irrigation sanguine du sein est assurée par les artères mammaires internes et thoraciques latérales. Le système lymphatique draine la lymphe de manière unidirectionnelle, du mamelon vers les couches profondes, puis vers les régions axillaires (97%) et les chaînes mammaires internes (3%). Les ganglions axillaires, situés sous la veine axillaire, peuvent être arbitrairement séparés en trois groupes

selon Berg en se référant au muscle petit pectoral : les ganglions de niveau I se retrouvent dans l'aisselle jusqu'au rebord externe du muscle petit pectoral ; ceux de niveau II se retrouvent derrière le muscle petit pectoral ; et ceux du niveau III sont médiaux à la bordure médiale du muscle petit pectoral (Figure 3). Les ganglions mammaires internes se retrouvent dans les espaces intercostaux de la région parasternale.

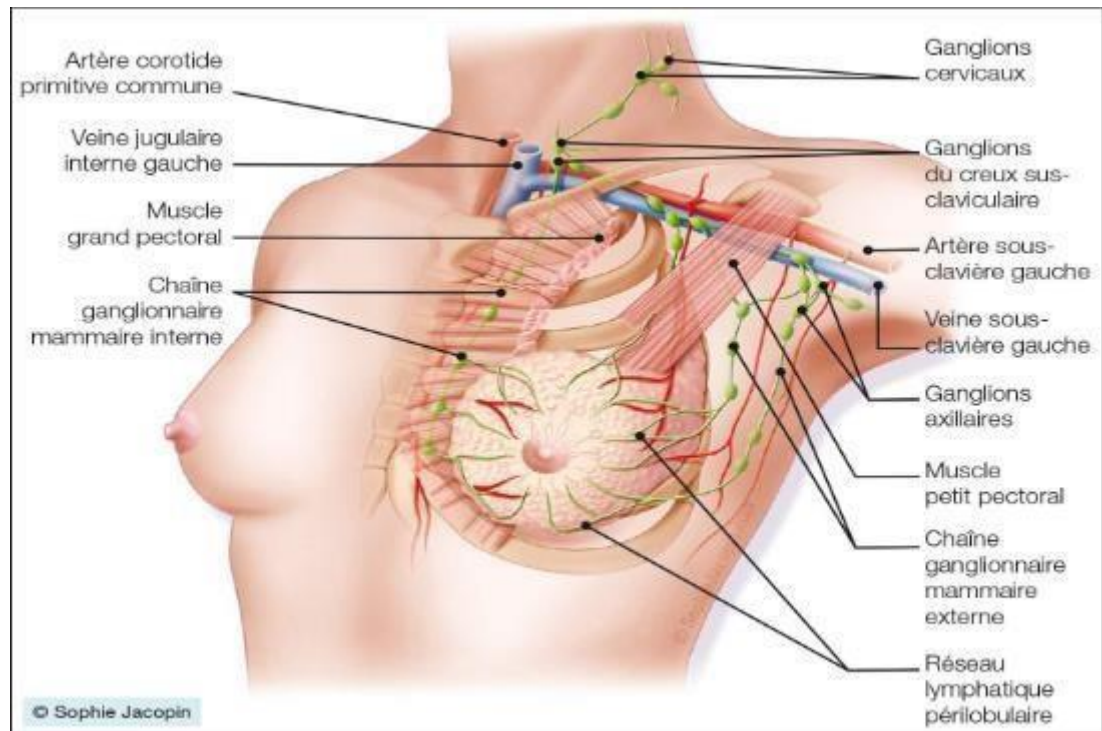


Figure 3: Anatomie de la région lymphatique axillaire de la glande mammaire (Jacopin S, 2021)

2.2.2. Développement du sein

La manifestation de certaines pathologies bénignes du sein n'est pas conditionnée à l'âge. Aussi est-il important de bien maîtriser le développement du sein dans le cas où une jeune fille en puberté se présente pour un examen. Le développement du sein commence in utero avec le développement de la crête mammaire, qui prend naissance au niveau de l'aisselle et se termine à la partie médiane de la cuisse, de chaque côté du corps. La puberté commence vers l'âge de 10 à 12 ans chez les filles par l'influence de la gonadolibérine produite par la glande hypothalamique, résultant en la production d'hormones ovariennes, principalement la 17-œstradiol (Figure 4).

Ces hormones induisent le développement des seins et des organes génitaux. Pendant la première et la deuxième année de puberté, la production ovarienne d'œstrogènes domine la production lutéale de progestérone, induisant la maturation des seins par la stimulation de la croissance longitudinale de l'épithélium canalaire. Les canaux terminaux forment également des bourgeons qui précèdent la formation des lobules. Dans le même temps, les tissus connectifs péri canaux gagnent en volume, en élasticité, en vascularisation et en dépôts graisseux.

Phase I	10.5 ± 1.0 années	Élévation du mamelon sans tissu glandulaire palpable et sans pigmentation aréolaire.	
Phase II	11.1 ± 1.1 années	Présence de tissu glandulaire palpable dans la région sous-aréolaire. Le mamelon et le sein forment une seule surélévation.	
Phase III	12.2 ± 1.1 années	Augmentation de la quantité de tissu glandulaire palpable et du volume du sein. Augmentation de la pigmentation de l'aréole. Le contour du sein et du mamelon demeurent sur un seul plan.	
Phase IV	13.1 ± 1.2 années	Agrandissement de l'aréole et augmentation de sa pigmentation. Le mamelon et l'aréole forment une seconde projection au-dessus du sein.	
Phase V	15.3 ± 1.7 années	Développement final du sein avec un contour égal sans projection du mamelon et de l'aréole.	

Figure 4: Phases du développement des seins chez l'adolescente

2.2.3. Cycle menstruel

Le cycle menstruel induit des changements cycliques au niveau des tissus épithéliaux et stromaux (Figure 5). La prolifération épithéliale du sein est

consécutive à l'élévation des œstrogènes ; le tissu épithélial est alors en prolifération active. La phase lutéale en son milieu connaîtra une seconde stimulation, au moment où la sécrétion de progestérone est maximale. À ce moment, les canaux se dilatent et les cellules épithéliales se différencient en cellules sécrétrices. Les changements morphologiques des cellules épithéliales sont induits par les récepteurs des œstrogènes et de la progestérone. Des récepteurs de la prolactine sont également présents. Dans les 3-4 jours avant les menstruations, les variations hormonales augmentent le flot sanguin à l'intérieur des seins, produisant une augmentation du volume des seins de l'ordre de 15 à 30 cm³. Cette augmentation prémenstruelle du volume des seins est attribuable à un œdème inter-lobulaire et à la prolifération canalaire induite par les hormones. Avec le déclin des niveaux d'hormones au moment des menstruations, l'activité épithéliale régresse. Après les menstruations, l'œdème diminue et la régression de l'épithélium cesse avec l'augmentation des niveaux d'œstrogènes. Le volume des seins est à son plus bas niveau 5 à 7 jours après les menstruations. Ces changements sont plus ou moins importants d'une femme à l'autre.

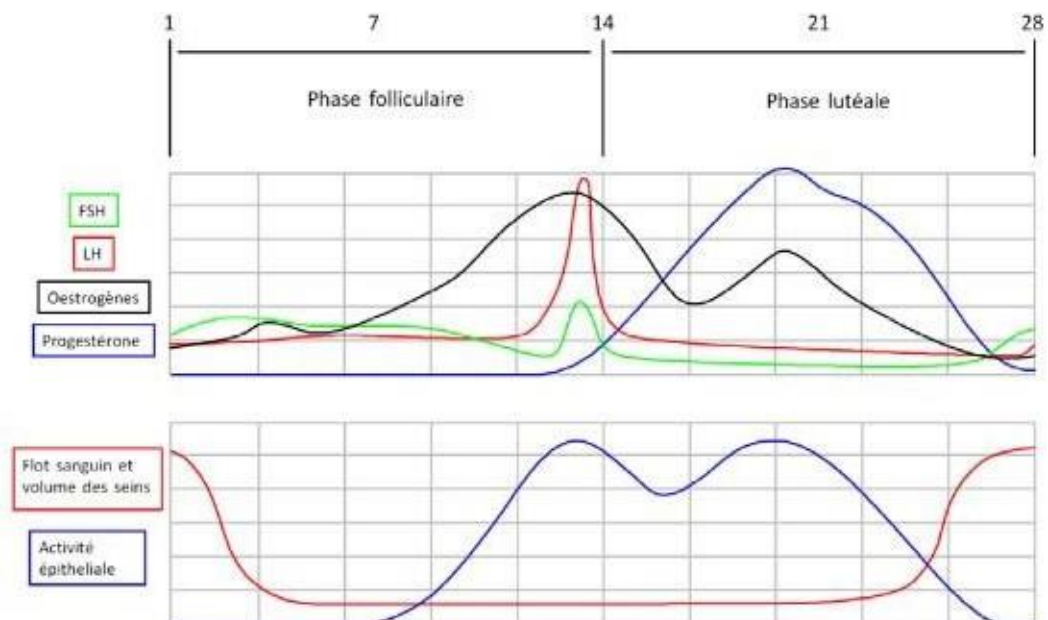


Figure 5: Phases du développement des seins chez l'adolescente

Cycle menstruel et état des seins

2.2.4. Grossesse et allaitement

Au cours de la grossesse, les canaux, les lobules et les alvéoles se développent considérablement à cause de l'influence des hormones lutéales et placentaires. La prolactine augmente progressivement pendant le premier trimestre de grossesse ; les deux derniers trimestres connaîtront, des niveaux 3 à 5 fois supérieurs à la normale de la prolactine et verront stimulée de façon notoire la croissance épithéliale et la sécrétion. Dans les 3-4 premières semaines de grossesse, il se produit une éclosion de canaux et d'embranchements canaux, accompagné de formation de lobules. Dans les semaines 5 à 8, le grossissement des seins est évident, accompagné d'une dilatation des veines superficielles, d'une lourdeur et d'une augmentation de la pigmentation du mamelon et de l'aréole. Le second trimestre connaîtra, une plus grande formation de lobules que de celles de nouveaux canaux. Les alvéoles contiennent du colostrum, mais pas de graisses. À partir de la moitié de la grossesse, le grossissement des seins est davantage dû à l'expansion des alvéoles par le colostrum que par la prolifération épithéliale. En cas d'accouchement prématuré, la lactation peut être adéquate dès la 16^e semaine.

Après l'accouchement, les hormones placentaires qui contrebalançaient l'effet de la prolactine disparaissent (Figure 6). La sécrétion des cellules épithéliales est toutefois activée par la production de la prolactine, en présence d'hormone de croissance, d'insuline et de cortisol. Les voies de synthèse des différents composants du lait (lactose, acides gras et protéines) sont activées, ainsi que les mécanismes de sécrétion de l'eau. L'éjection du lait par la tétée est aidée par un mécanisme d'éjection actif induit par un stimulus tactile ou cognitif (tétée du bébé et, parfois, le simple fait de penser au bébé).

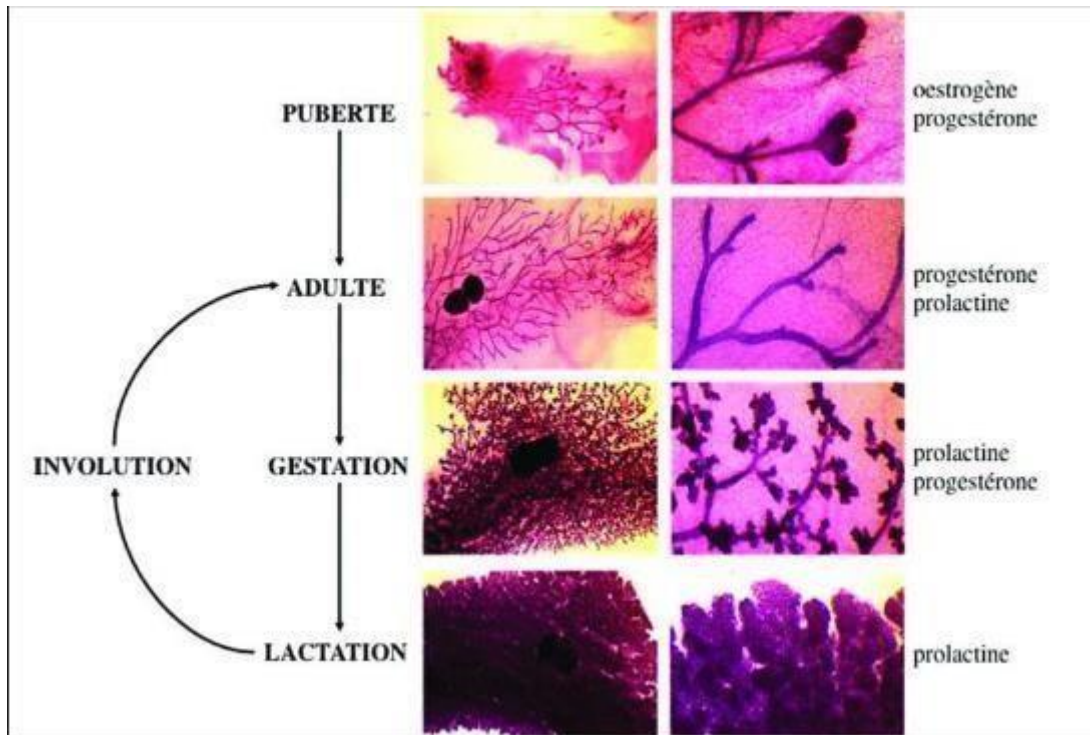


Figure 6: Développement post-natal de la glande mammaire murine (Deugnier MA, 2007)

2.2.5. Ménopause

la régression des structures épithéliales et du stroma est consécutive au déclin des fonctions ovariennes. Le système canalaire demeure en place, mais les lobules rétrécissent. Ces changements se traduisent par une réduction des zones de densité mammographique et par une augmentation des zones non-denses représentant du tissu adipeux, résultant en une diminution de la densité mammaire. Toutefois, chez les femmes utilisant une hormonothérapie de remplacement, la densité mammaire ne diminuera pas tant que la femme sera sous hormonothérapie de remplacement. La dernière structure apparaissant avec la maturité sexuelle est la première à disparaître avec la ménopause. Toutefois, la densité mammaire peut persister chez certaines femmes après la ménopause.

2.3. Épidémiologie

Épidémiologie descriptive

Le rapport de l'organisation mondiale de la santé, paru en 2020, estime à près de 2,3 millions de femmes atteintes du cancer du sein (Figure 7) et 685 000 décès par cancer

du sein dans le monde (Figure 8). Fin 2020, 7,8 millions de femmes en vie s'étaient vues diagnostiquer un cancer du sein au cours des cinq années passées, ce qui fait du cancer du sein le cancer le plus fréquent à l'échelle du globe. À l'échelle mondiale, les femmes perdent plus d'années de vie (espérance de vie corrigée de l'incapacité) en raison du cancer du sein que de n'importe quel autre type de cancer.(1)



Figure 7: Taux d'incidence normalisés selon l'âge estimés (monde) en 2020, sein, tous âges (GLOBOCAN 2020)

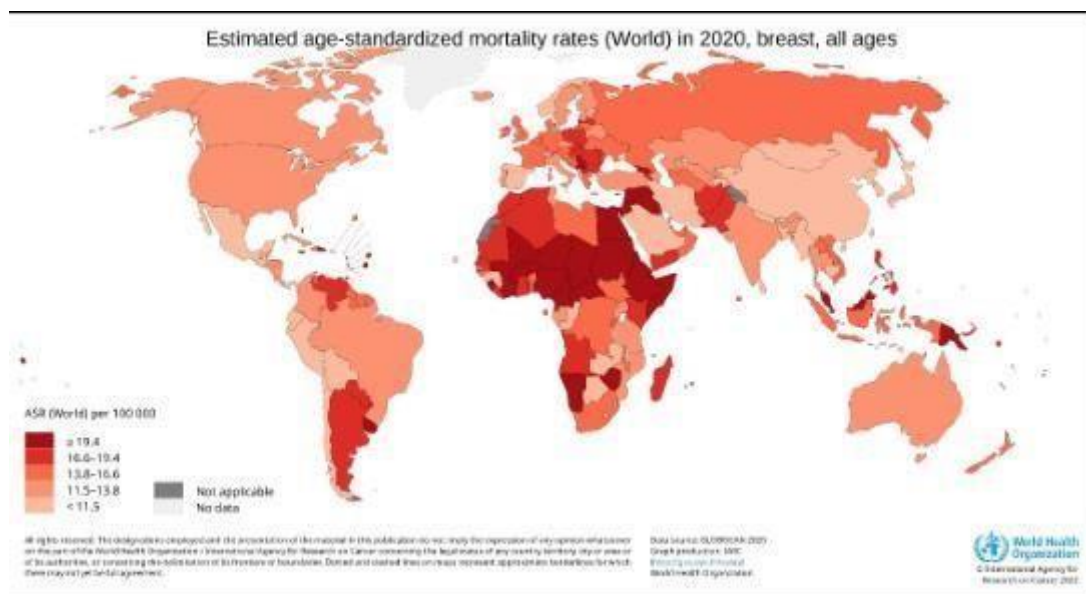


Figure 8: Taux estimatifs de mortalité normalisés selon l'âge (monde) en 2020, sein, tous âges -1 (GLOBOCAN 2020)

Épidémiologie analytique

Le cancer du sein a plusieurs causes, aussi bien génétiques qu'environnementales. Mais, en dépit de très nombreuses études, elles ne sont pas entièrement connues. Il semble exister des situations favorisantes qui constituent les facteurs de risque et qui ont été démontrées grâce aux études épidémiologiques. Il s'agit donc d'une maladie multifactorielle, et parmi ces facteurs connus associés au risque de cancer du sein, classés ci-dessous selon deux critères : facteurs de risque non modifiables et facteurs de risque modifiables (6).

2.4. Facteurs de risque

2.4.1. Facteurs de risque non modifiables

- **Facteurs génétiques à faible risque** : le fait d'avoir des antécédents de cancer du sein dans la famille au 1^{er} degré soit la mère, la sœur ou la fille augmente le risque de cancer du sein d'un facteur de 2 à 3 fois. Deux grandes catégories de facteurs génétiques sont à l'origine du risque familial. Une observation intrigante, qui n'est pas forcément de nature génétique, est la tendance à développer une tumeur dans le même sein que leurs sœurs et leurs mères (7).
- **Gènes à haut risque** : Les femmes porteuses de mutations sur les gènes breast cancer 1 (BRCA1) et breast cancer 2 (BRCA2) : gènes suppresseurs de tumeur, ont un risque élevé de développer un cancer du sein. L'existence de mutations sur ces gènes à haut risque chez les patientes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein, reste très minoritaire : Ces mutations ne sont retrouvées que dans 2 à 5% de l'ensemble des femmes atteintes d'un cancer du sein (8).
- **Gènes à faible pénétrance** Est une variante génétique commune des variations nucléotidiques de l'acide désoxyribonucléique (ADN) dont la fréquence est supérieure à 1% dans la population. Des études d'association menées récemment à l'échelle du génome ont permis d'identifier près de 70 variantes génétiques communes faiblement associées au risque de cancer du sein (9). En dépit du risque peu élever associer à chacun d'eux, ils contribuent de façon considérable au risque héréditaire de cancer du sein. (10).

- **Age précoce de premières menstruations** : De nombreuses études montrent que le risque de cancer du sein augmente de 50 % si les premières règles sont survenues avant l'âge de 12 ans. Ceci est expliqué par l'exposition plus longue aux œstrogènes (11).
- **Ménopause tardive** : Des études avérées ont conclu que la survenue précoce de la ménopause présente beaucoup moins de risque de cancer du sein que celles qui partent à la ménopause après 50 ans. Ce risque augmente d'environ 3 % pour chaque année supplémentaire à partir de l'âge présumé de la ménopause. Ce mécanisme est expliqué par production prolongée des hormones ovariennes (12). Les femmes dont la ménopause survient après l'âge de 55 ans ont un risque deux fois plus élevé de développer un cancer du sein que les femmes ménopausées avant 45 ans (13).
- **Densité mammaire** : Les études estiment que 30 % des cas de cancer du sein sont attribuables à une densité mammaire supérieure à 50 % à la mammographie par rapport à la densité moyenne (14).
- **Maladies bénignes du sein** : Les maladies bénignes du sein constituent un facteur de risque de cancer du sein. On distingue histologiquement deux groupes, les lésions prolifératives sans atypie, qui multiplient le risque par deux, tandis que les lésions hyperplasiques avec atypie qui augmentent ce risque d'au moins quatre fois. Ainsi que les lésions non prolifératives avec ou sans atypie, ne sont généralement pas associées à un risque accru de cancer du sein ou très peu (15).

2.4.2. Facteurs de risque modifiables

Moins de 10 % des cancers du sein peuvent être dû à une mutation génétique héréditaire. Le cancer du sein est plus lié à des facteurs environnementaux, de reproduction et de mode de vie dont certains sont potentiellement modifiables (16).

Les traitements hormonaux de la ménopause (THM)

Les traitements hormonaux de la ménopause sont associés à un risque accru de cancer du sein, L'augmentation du risque de cancer du sein est avérée pour les THM

combinant un estrogène et un progestatif, qui constituent la grande majorité des THM prescrits actuellement. Le risque de cancer du sein associé aux THM combinant un estrogène et de la progestérone naturelle n'était pas augmenté, à l'inverse des traitements utilisant des progestatifs de synthèse (17).

Parité et âge à la première grossesse

Depuis longtemps le rôle délétère de la nulliparité dans le cancer du sein est bien connu. Le risque de cancer du sein chez les femmes non nullipares est d'autant plus faible que la parité est élevée. L'effet global vie entière d'une parité élevée reste toutefois très favorable vis-à-vis du risque de cancer du sein (10). Le risque de cancer du sein augmente avec l'âge à la première grossesse (âge supérieur à 30 ans). Cette augmentation serait en rapport avec une différenciation plus tardive des cellules mammaires survenant après la première grossesse à terme, et donc à une durée accrue de la période de vulnérabilité aux cancérogènes (18).

Allaitement

L'allaitement est un facteur protecteur du cancer du sein, chaque fois la durée d'allaitement est plus longue chaque fois la femme est protégée du cancer du sein, ceci est expliqué par la différenciation de l'épithélium mammaire à son stade final d'évolution et le rallongement de la période anovulatoire chez les femmes en période d'allaitement (7).

Alcool

Il existe une relation dose dépendante entre la consommation d'alcool et le risque de cancer du sein. Ce risque augmente d'environ 7 % par absorption de 10 g d'alcool par jour (19).

Boissons sucrées

Une étude faite sur une grande échelle plaide en faveur qu'une augmentation de 100 ml de la consommation de boissons sucrées est associée à une augmentation significative de 11 % du risque de cancer du sein (20).

Obésité

L'obésité est liée à un mauvais pronostic pour certains cancers, en particulier les cancers du sein. En effet l'origine principale de l'obésité est le dés de la balance énergétique qui est favorisée par un régime alimentaire riche en produits transformés, viande rouge, les acides gras trans et saturés, les boissons et les aliments sucrés et pauvres en légumes, fruits et céréales complètes (21).

Activité physique

La pratique régulière et permanente du sport durant toute la vie est un facteur croissant de résilience contre les risques de cancer du sein. (22). La pratique de l'activité physique de façon continu représente le moyen préventif le plus adapté, ainsi l'activité physique réduit de 15 à 20 % du risque de développer un cancer du sein (23).

Expositions environnementales et professionnelles - Radiations ionisantes

L'exposition aux radiations ionisantes est le seul facteur de risque bien établi de cancer du sein d'origine environnementale. Les informations disponibles proviennent pour l'essentiel des études chez les survivants des bombes atomiques d'Hiroshima et Nagasaki (24).

– Polluants environnementaux et perturbateurs endocriniens

Un risque accru de cancer du sein est dû aux expositions environnementales à des polluants organochlorés tels que les polychlorobiphényles (PCB), le pesticide dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) ou les dioxines ; en effet ces composés sont reconnus comme perturbateurs endocriniens (25).

– Perturbation du rythme circadien

Le travail de nuit pour les femmes en activité professionnelle depuis 20 ans et plus est un facteur aggravant de risque de cancer du sein (26). Le travail de nuit entraînant des perturbations du rythme circadien a été classé par le Centre international de

recherche contre le cancer (CIRC) comme cancérogène probable sur la base de preuves limitées chez l'homme et suffisantes chez l'animal.

– Tabagisme

Le tabagisme n'est pas considéré comme un facteur de risque établi du cancer du sein, une étude a prouvé l'effet protecteur de la cigarette contre le cancer du sein qui serait dû à l'action anti oestrogénique du tabac et à la diminution des œstrogènes circulante. Néanmoins, une méta-analyse serait en faveur d'une augmentation du risque chez les femmes ayant commencé à fumer avant leur première grossesse. Le tabagisme passif pourrait aussi être associé à une augmentation du risque de 60 % (27).

2.5. Classifications du cancer du sein

Le cancer du sein est une maladie hétérogène avec plusieurs sous-types, taille variable, grade, potentiel métastatique et avec des variations pronostic. La plupart des tumeurs du sein étant d'origine épithéliale, la majorité des tumeurs malignes du sein sont des carcinomes. Les sarcomes, tumeurs malignes provenant du tissu conjonctif, sont au contraire rarement observés dans le sein (28).

2.5.1. Classification pathologique, invasion et prévalence des cancers du sein

Tumeurs malignes (carcinomes)

Les cellules luminales peuvent se transformer et donner naissance à des adénocarcinomes mammaires. Tant que les cellules malignes restent à l'intérieur des acini et de l'arbre galactophorique, il s'agit d'adénocarcinomes in situ qui sont des pré cancers. À partir du moment où les cellules adénocarcinomeuses franchissent la membrane basale et infiltrent le stroma mammaire, il s'agit d'adénocarcinomes infiltrant, ces derniers représentent le cancer du sein (29).

Carcinome in situ (non invasif)

Il peut être de deux types : canalaire (CCIS) ou lobulaire (CLIS). Cette terminologie ne fait pas référence au site d'origine, mais à l'aspect morphologique des cellules constituant ces carcinomes. Le CCIS et le CLIS ne présentent pas de risque métastatique mais peuvent se transformer en carcinome infiltrant. Il s'agit donc de pré cancers (29).

Carcinomes canauxiaux in situ

Carcinome des canaux galactophores n'infiltrant pas le tissu conjonctif voisin et caractérisé par quatre types architecturaux : massif, en comédons, papillaire et cribriforme, est le plus commun type de cancer du sein non invasif. Leur mode de découverte est mammographie (30).

Carcinomes lobulaires in situ

Carcinome intéressant les canalicules inter lobulaires qui sont comblés et distendus par une prolifération de cellules peu jointives, sans envahissement du tissu conjonctif voisin (31).

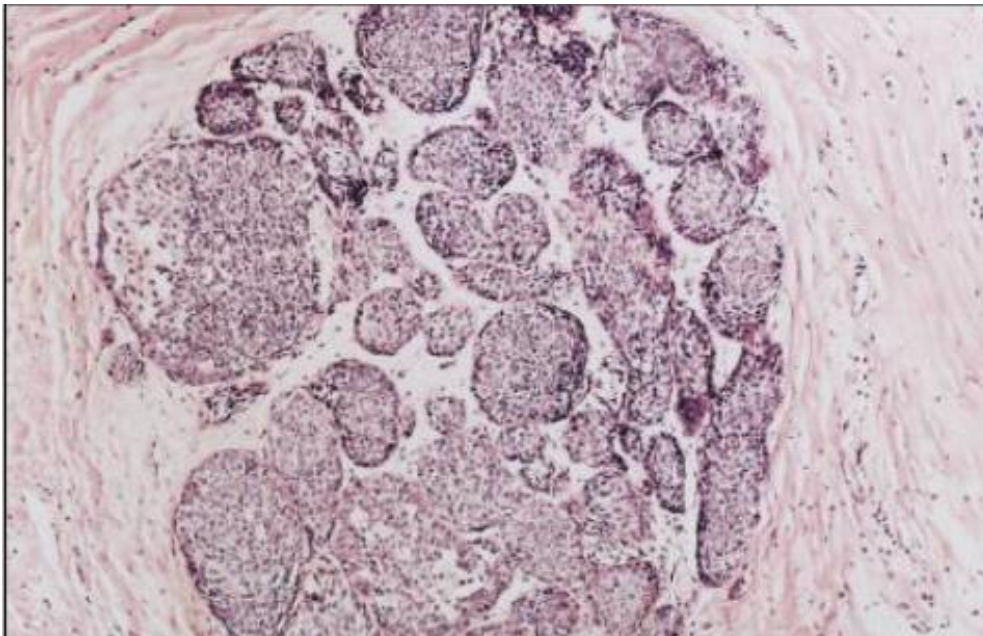


Figure 9: Image représentative de la structure du Carcinome lobulaire in situ (Les acini sont remplis et distendus par une prolifération monotone de petites cellules aux caractéristiques nucléaires fades. (Winchester and Winchester 2000a).

Carcinome infiltrant

Le carcinome infiltrant est défini comme un carcinome avec une composante invasive, dont l'étendue dépasse la micro invasion. Le type histologique est déterminé en fonction de la structure de la composante invasive (32).

Carcinome canalaire infiltrant

Le carcinome infiltrant des canaux lactifères est le cancer du sein le plus commun, qui s'initie par le passage à travers des canaux lactifères, qui s'y faufile à travers, et envahit les tissus du sein adjacents, d'où il peut se répandre dans le reste du corps. Ce carcinome représente 80% des carcinomes infiltrants, elle n'entre dans aucune des autres catégories de carcinome mammaire infiltrant (32).

Carcinome infiltrant de type non spécifique

Le carcinome infiltrant de type non spécifique (carcinome canalaire infiltrant) tient sa dénomination du fait qu'on classe un carcinome infiltrant dans cette catégorie quand il ne présente pas de critères histologiques spécifiques permettant de le classer dans les autres catégories (29).

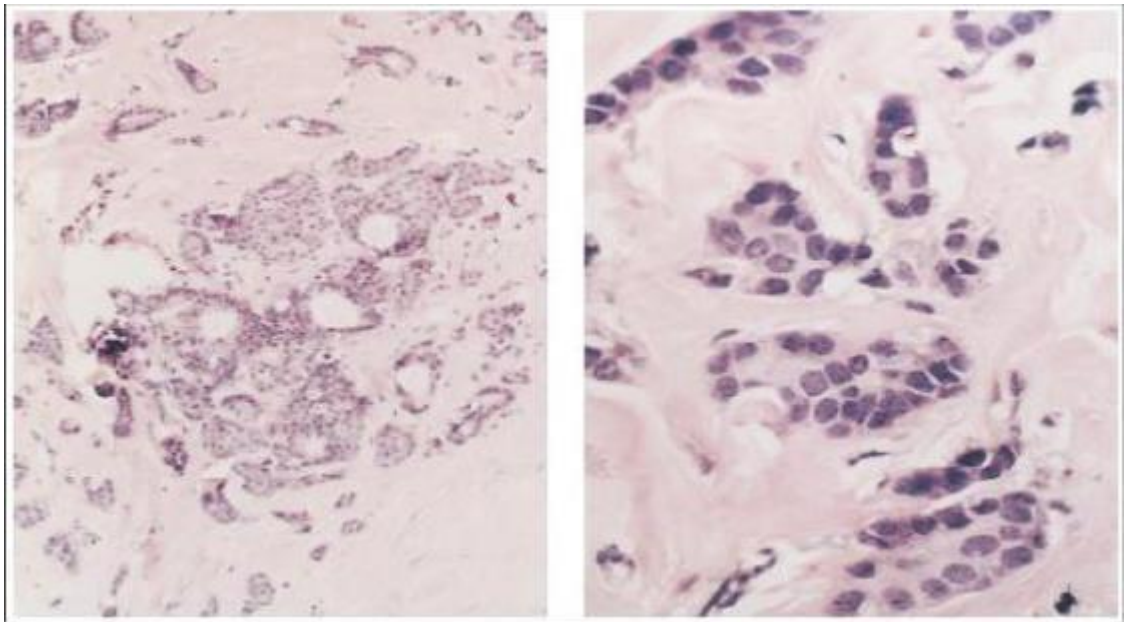


Figure 10: Image représentative de la Carcinome infiltrant de type non spécifique
Carcinome infiltrant de type non spécifique.

À gauche, la tumeur présente quelques structures glandulaires. À droite, les noyaux sont modérément élargis avec des noyaux discrets et sans mitoses. (Winchester and Winchester 2000a)

Carcinome lobulaire infiltrant

Carcinome lobulaire invasif (infiltrant) représente environ 10 % des cancers invasifs du sein. Typiquement, les cellules s'ordonnent en file indienne, s'alignent ou apparaissent individuellement englobées dans du tissu fibreux. (30) Le stroma peut être assez abondant pour donner un aspect squirrheux. Tant macroscopiquement que microscopiquement.

Les cellules infiltrantes se disposent souvent concentriquement autour des canaux donnant un aspect "en cible". Lorsque la maladie évolue, les carcinomes infiltrant peuvent à leur tour se propager et atteindre les ganglions mais aussi d'autres organes, c'est ce qu'on appelle le stade métastatique (32).

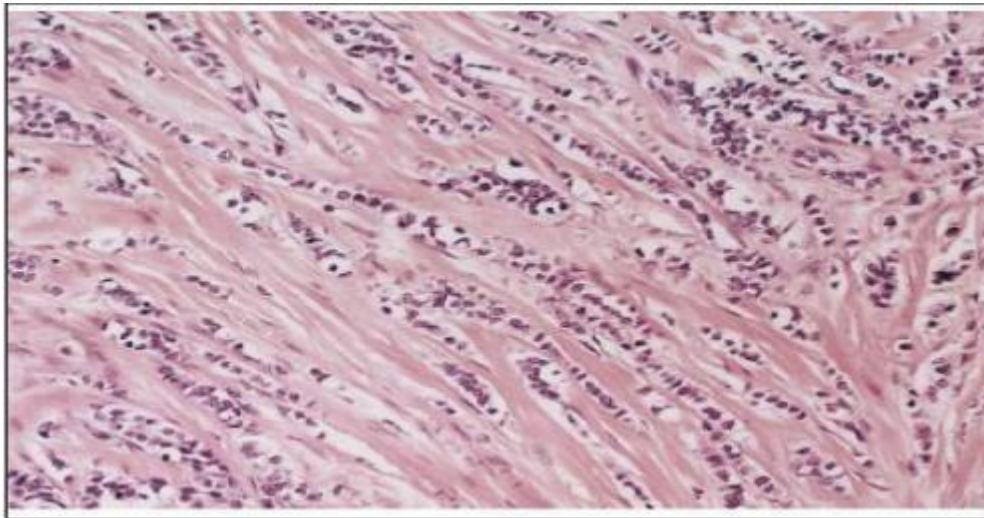


Figure 11 : Image représentative de la Carcinome lobulaire infiltrant Carcinome lobulaire infiltrant, les cellules tumorales s'infiltrant en files linéaires typiques. (Original magnification *200). (Winchester and Winchester 2000a)

Carcinome papillaire

Un carcinome papillaire invasif est un adénocarcinome présentant une morphologie papillaire (> 90%) dans la composante invasive, En conséquence, carcinomes papillaires invasifs sont rare. On reconnaît souvent dans le sein des foyers de tumeur

papillaire intra canalaire. L'architecture papillaire apparaît en général au niveau des métastases (33).

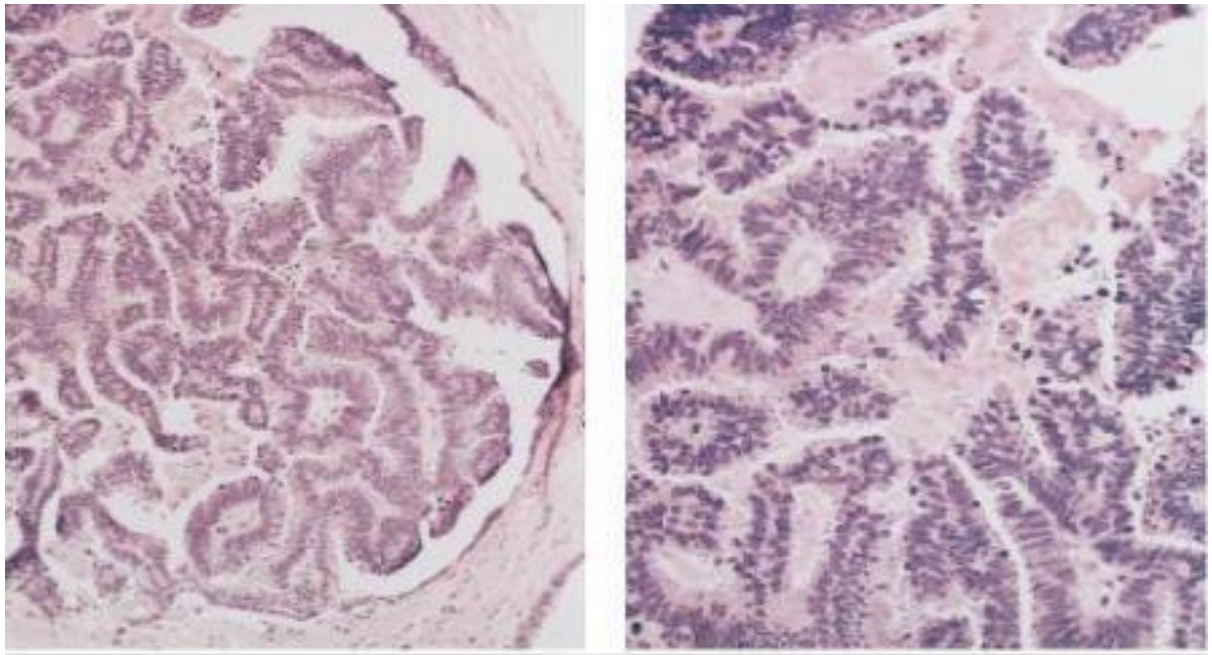


Figure 12: Image représentative de la structure papillaire À gauche, une prolifération intraductale de structures papillaires avec des noyaux fibrovasculaires, (Original magnification *100). À droite, la puissance élevée montre des atypies nucléaires et une stratification. (Original magnification *400).

Carcinome mucineux

C'est un carcinome infiltrant comportant de larges flaques de mucus extracellulaire, au sein desquelles flottent des ilots de cellules malignes, On peut trouver du mucus dans la plupart des carcinomes mammaires mais le terme de carcinome mucineux ne doit être appliqué qu'à ceux qui comportent une grande quantité de mucus extracellulaire (30).

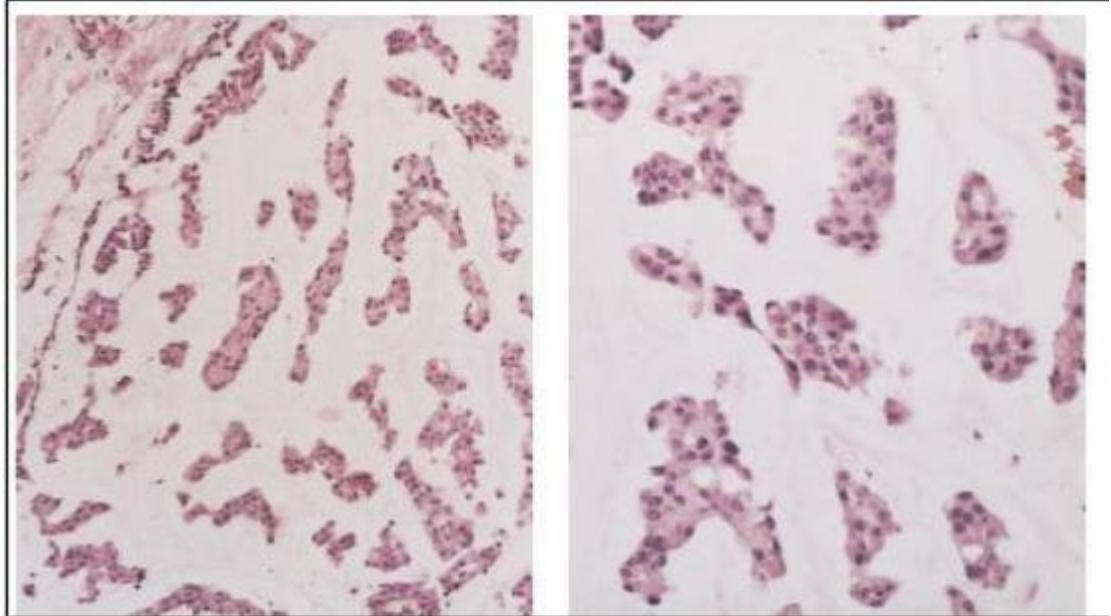


Figure 13: Image représentative de la Carcinome mucineux Carcinome mucineux, à gauche, des grappes de cellules tumorales flottent dans un bassin de mucine extracellulaire (Original magnification *100), à droite, dans ce cas, les cellules présentent des atypies nucléaires minimales (Original magnification*200). (Winchester and Winchester 2000a)

Carcinome tubuleux

Un carcinome invasif formant une structure tubulaire bien différenciée. Le degré d'atypie des cellules cancéreuses est très doux. Relativement irrégulier mais les tubules évidents sont délimités par un carcinome monocouche cellules, Ce carcinome est souvent de petite taille et comporte un pronostic favorable (29).

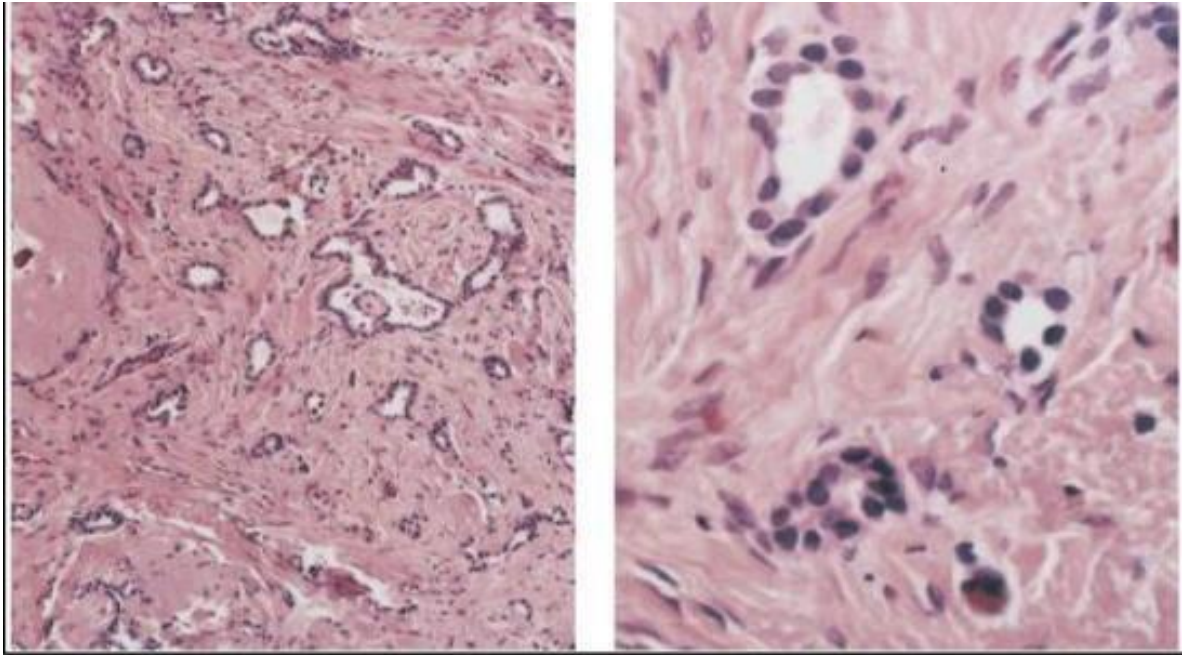


Figure 14: Image représentative de la Carcinome tubulaire. Carcinome tubulaire, à gauche, la tumeur consiste en une disposition désordonnée de petites structures tubulaires (Original magnification *100), à droite, les glandes tumorales sont tapissées de cellules à noyaux de bas grade. (Original magnification *400). (Winchester and Winchester 2000a)

Carcinome métaplasique

La composante tumorale épithéliale se différencie en épithélium pavimenteux et/ou cellules mésenchymateuses (cellules fuselées, cellules cartilagineuses, cellules osseuses et cellules musculaires striées). Certains cas comprennent les composants métaplasiques seulement, tandis que d'autres présentent un composite complexe du carcinome et de composants métaplasiques (32).

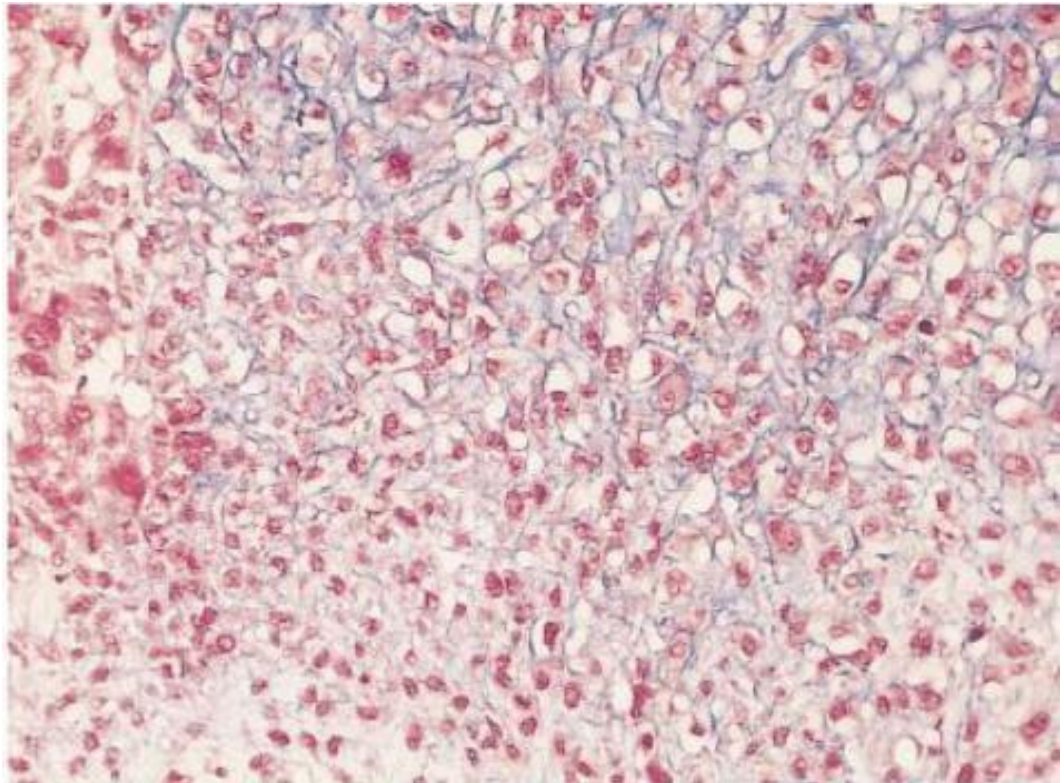


Figure 15: Image représentative de la Carcinome métaplasique Carcinome métaplasique avec différenciation cartilagineuse (Winchester and Winchester 2000a)

Carcinome médullaire

Il s'agit d'un carcinome de bon pronostic, qui représente entre 1 et 7 % de tous les cancers du sein. Une fréquence élevée de ce type de tumeur a été rapportée chez les patients présentant des mutations de la lignée germinale BRCA1. Elle est composée de cellules peu différenciées disposées en grands feuillets. Classiquement, cinq critères morphologiques caractérisent le carcinome médullaire : une croissance syncytiale dans plus de 75% de la tumeur ; absence de structures glandulaires, infiltrat stromal lymphoplasmocytaire diffus, de follicules lymphoïdes et/ou de granulomes épithélioïdes, pléomorphisme nucléaire marqué et circonscription histologique complète. Les tumeurs présentant l'association d'une architecture à prédominance syncytiale avec seulement deux ou trois des autres critères sont généralement désignées comme carcinome médullaire atypique (34).

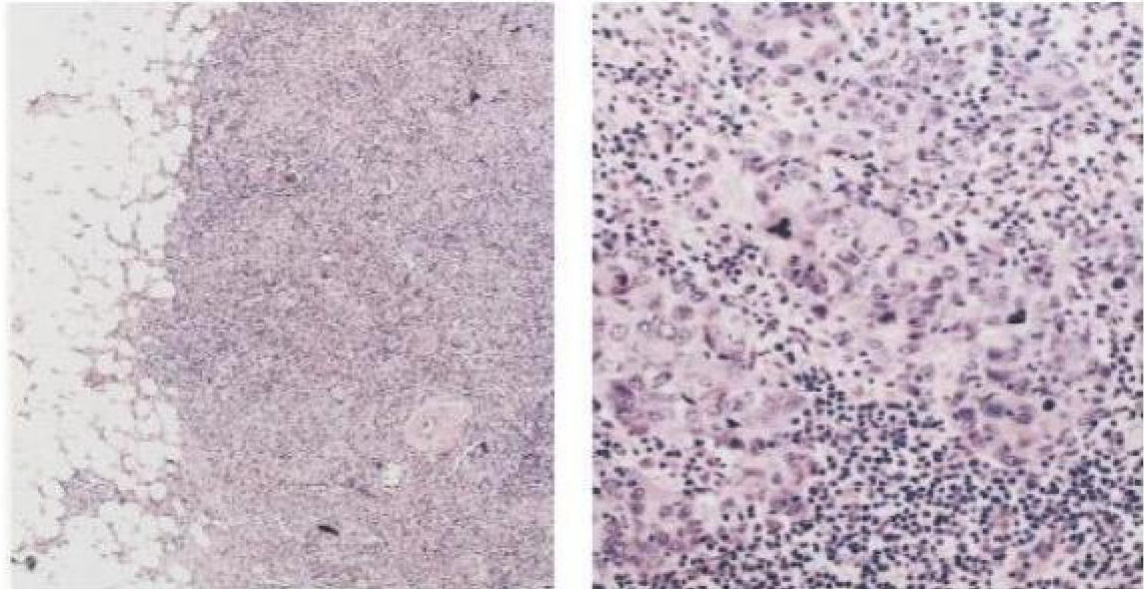


Figure 16: Image représentative de la Carcinome médullaire Carcinome médullaire. À gauche, la tumeur est nettement délimitée de la graisse environnante (Original magnification *100). À droite, les cellules tumorales sont très pléomorphes avec de nombreuses mitoses et un infiltrat lymphoïde dense (Original magnification *400). (Winchester and Winchester 2000a)

D'autres types de cancers du sein existent également, tels que les sarcomes qui se développent à partir des cellules présentes dans les tissus de soutien (tissu graisseux, muscles, etc.), les tumeurs phyllodes ou les lymphomes.

Classification anatomique TNM

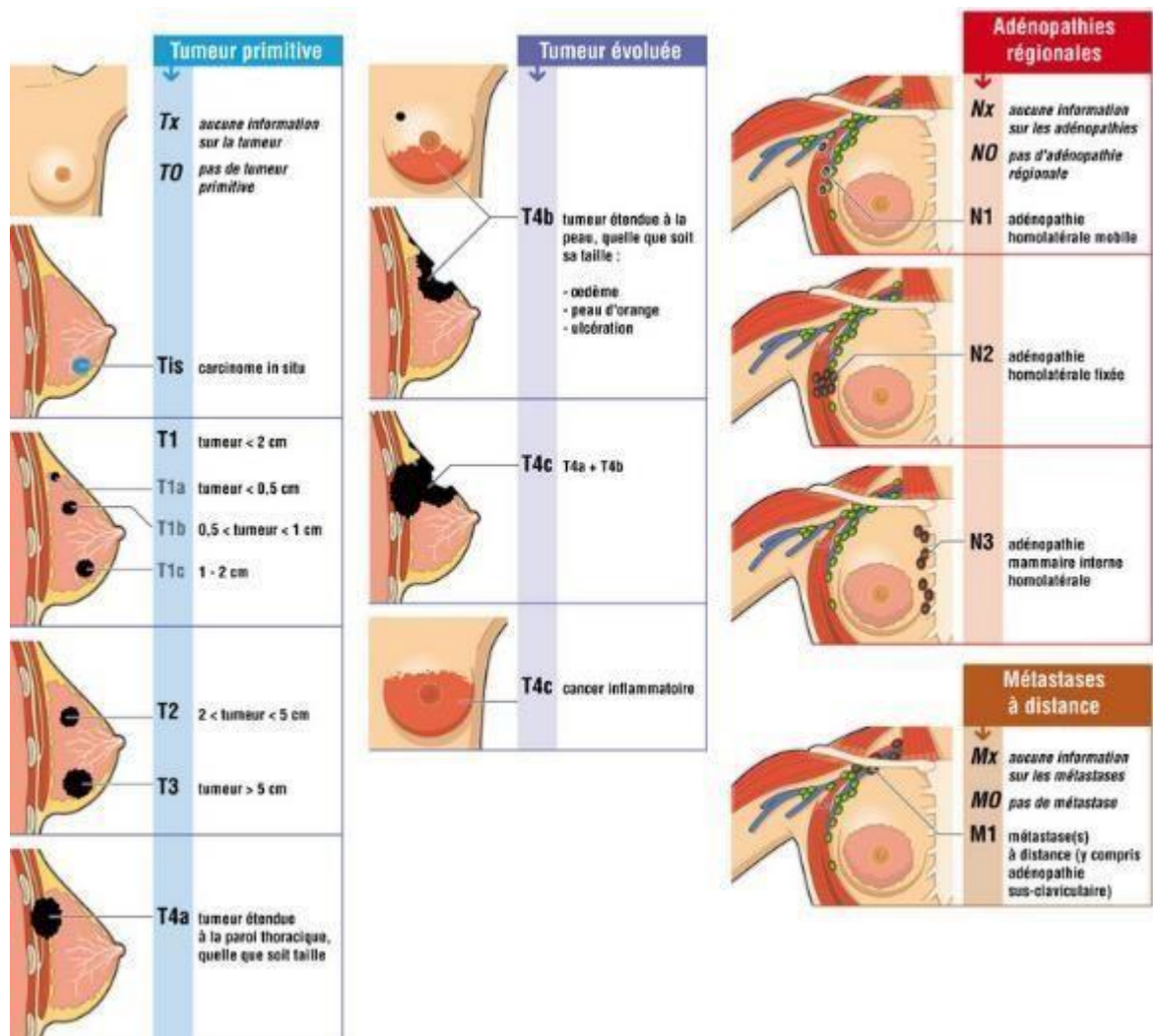


Figure 17: Le stade TNM est un système international de classification des tumeurs primitives en postopératoire, proposé par P. Denoix, chirurgien à l'Institut Gustave Roussy est basée sur la taille des tumeurs (T), l'envahissement des ganglions (N, pour nodule) et l'existence de métastases (M). (Penault-Llorca 2014b)

Classification de Scarff, Bloom et Richardson (Grade SBR)

Le grade histologique représente un facteur de pronostic très important pour le risque des métastases et la survie de patients, il représente le potentiel agressif d'une tumeur, une tumeur de bas grade est moins agressive qu'une tumeur de haut grade. Le facteur histo-pronostique du grade SBR est composé de trois

éléments : le nombre des mitoses, l'architecture de la tumeur (degré de différenciation) et l'anisonucléose, c'est-à-dire la forme et la taille du noyau.

L'activité mitotique est considérée comme un facteur prédictif de réponse : il existerait une corrélation entre un faible nombre de mitoses et l'hormonosensibilité de la tumeur. À l'inverse, un nombre élevé de mitoses peut être prédictif d'une bonne chimio- sensibilité.

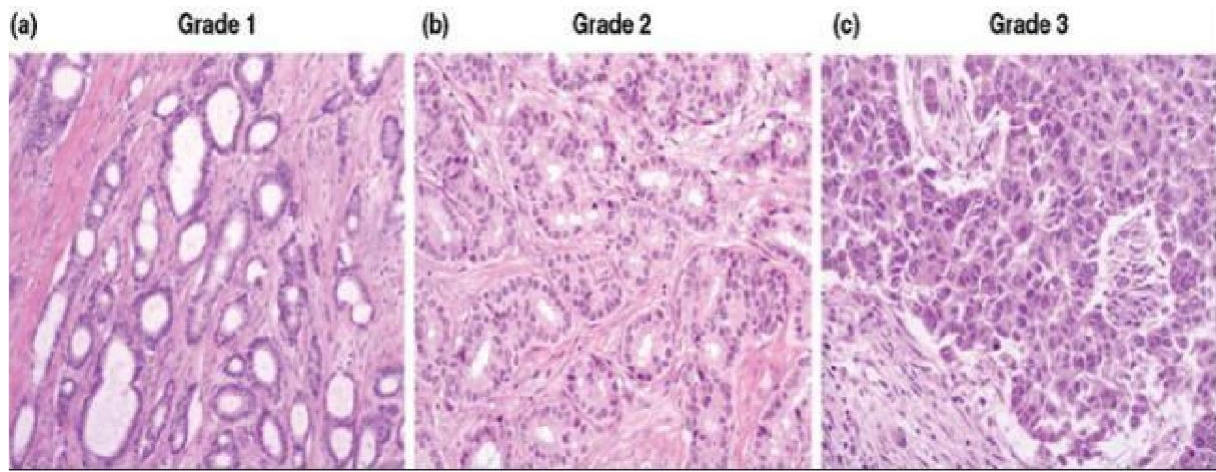


Figure 18 : Grade histologique du cancer du sein évalué par le système de classement de Nottingham Facteurs immunohistochimiques.

Récepteurs hormonaux

Récepteur à l'estrogène α (RE)

C'est un facteur de transcription nucléaire via des sites de liaisons spécifiques au niveau de l'ADN appelés ERE (estrogène responsive éléments). Il est exprimé dans 85 % des cancers du sein. Il s'agit d'une protéine centrale dans la biologie des cancers du sein dits luminaux. Les cancers du sein exprimant le RE sont sensibles aux traitements hormonaux (selective estrogen receptor modulator [SERM], anti-aromatases, selective estrogen receptor degradation [SERD]). C'est également un facteur pronostique.

Récepteur à la progestérone (RP)

C'est aussi un facteur de transcription nucléaire. Il est exprimé dans 67 % des cancers du sein. Son expression est induite par le RE et traduit une voie RE fonctionnelle. Il s'agit d'un facteur pronostique, son absence d'expression est associée à une augmentation de la fréquence des métastases à distance (35).

Ki67

Ki67 est une protéine intranucléaire qui est exprimée tout au long du cycle cellulaire de la phase G1 à la phase M. La détection par immunohistochimie des cellules carcinomateuses infiltrantes exprimant Ki67 dans une tumeur du sein permet d'évaluer son niveau de prolifération. Le pourcentage de cellules tumorales Ki67 positives peut s'apprécier de manière semi-quantitative ou mieux en comptant le nombre de cellules positives sur 1 000 cellules tumorales (36).

Classification moléculaire du cancer du sein

Les cancers du sein luminaux

Les cancers du sein luminaux sont enrichis en tumeurs ER positives, et comprennent des cancers de type particulier tels que les carcinomes tubulaires, cribriformes, lobulaires et mucineux. Les cancers luminaux forment un spectre continu qui peut être arbitrairement divisé en deux sous-groupes sur la base de l'expression des gènes liés à la prolifération (Elena Provenzano MBBS).

Les tumeurs lumineales A sont généralement de bas grade, d'excellent pronostic, ER/PR positives HER2 négatif, avec un indice Ki67 <14%, et avec une forte expression des gènes liés au RE et une faible expression des gènes liés à la prolifération (37).

Les tumeurs lumineales B sont de grade plus élevé et de plus mauvais pronostic, et peuvent être PR négatif et/ou HER2 positif avec un indice Ki67 >14%, et avec une forte expression des gènes liés à la prolifération. (38) Cliniquement, les tumeurs lumineales A sont susceptibles de bénéficier d'une hormonothérapie seule, tandis que les tumeurs lumineales B avec leur prolifération accrue peuvent être candidates à la chimiothérapie (39).

Cancer du sein HER2 positif

Les cancers ER négatifs comprennent des entités biologiquement distinctes avec des moteurs différents qui peuvent être en deux groupes principaux : les cancers enrichis

en HER2 et les cancers de type basal/ TNBC. Le groupe HER2 enrichi est dirigé par surexpression de HER2 et des gènes associés aux voies connexes ou à l'amplicon HER2 sur le chromosome 17q12.

Avant l'introduction des thérapies ciblées sur HER2, ils avaient le plus mauvais pronostic de tous les sous-types de cancer du sein. Bien que la majorité des tumeurs au sein de ce sous-groupe (>80%) présentent une amplification du gène HER2 ou une surexpression de la protéine HER2 à l'IHC. Dans une série d'études portant sur des cancers du sein cliniquement 47 % d'entre eux étaient du sous-type HER2 enrichi, alors qu'à l'inverse, seulement 65 % des cancers du sous-type HER2 enrichi étaient cliniquement HER2 positifs (40).

Cancers du sein de type basal/ triples négatifs

Les cancers du sein de type basal sont typiquement des TNBC de haut grade qui se caractérisent par la régulation ascendante de gènes exprimés par les cellules basales/myoépithéliales. Le groupe de type basal comprend divers types histologiques de cancer du sein ; si la majorité sont des CCI de haut grade, ils incluent également des cancers de type médullaire, des cancers métaplasiques qui peuvent présenter une différenciation de cellules fusiformes, et de rares cancers de type particulier comme le carcinome adénoïde kystique (AdCC) qui ont bon pronostic (41).

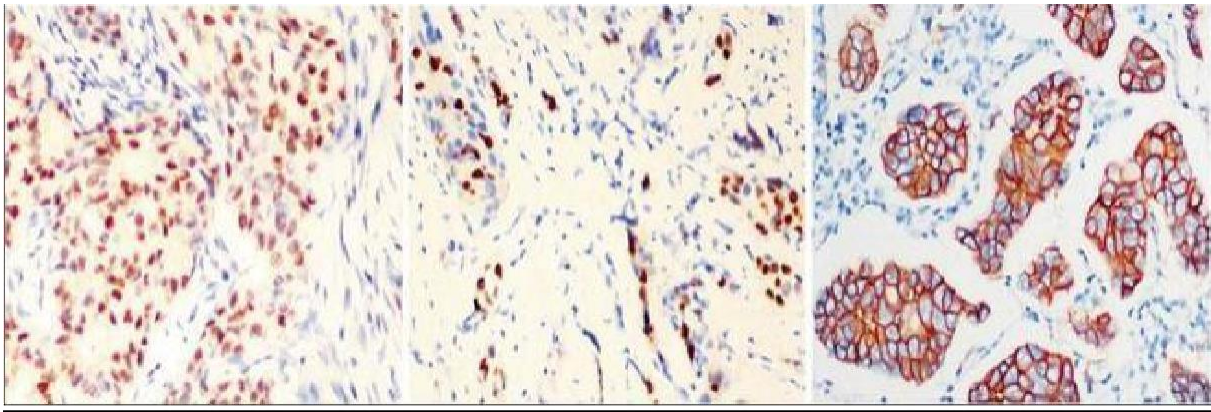


Figure 19: Les marqueurs Immunohistochimique du cancer du sein
Immunohistochemistry markers for breast cancer. Left: ER positive; Middle: PR positive; Right: Her2 Positive. (IHC, 200×). (Cao, 2016)

Cette classification des cancers du sein en différents sous-types possède donc à la fois des valeurs pronostique et prédictive. En effet, en fonction du sous-type moléculaire de la tumeur, le pronostic de la maladie peut varier ; il en est de même pour la décision thérapeutique, la réponse aux traitements, la survie sans rechute et la survie globale (42).

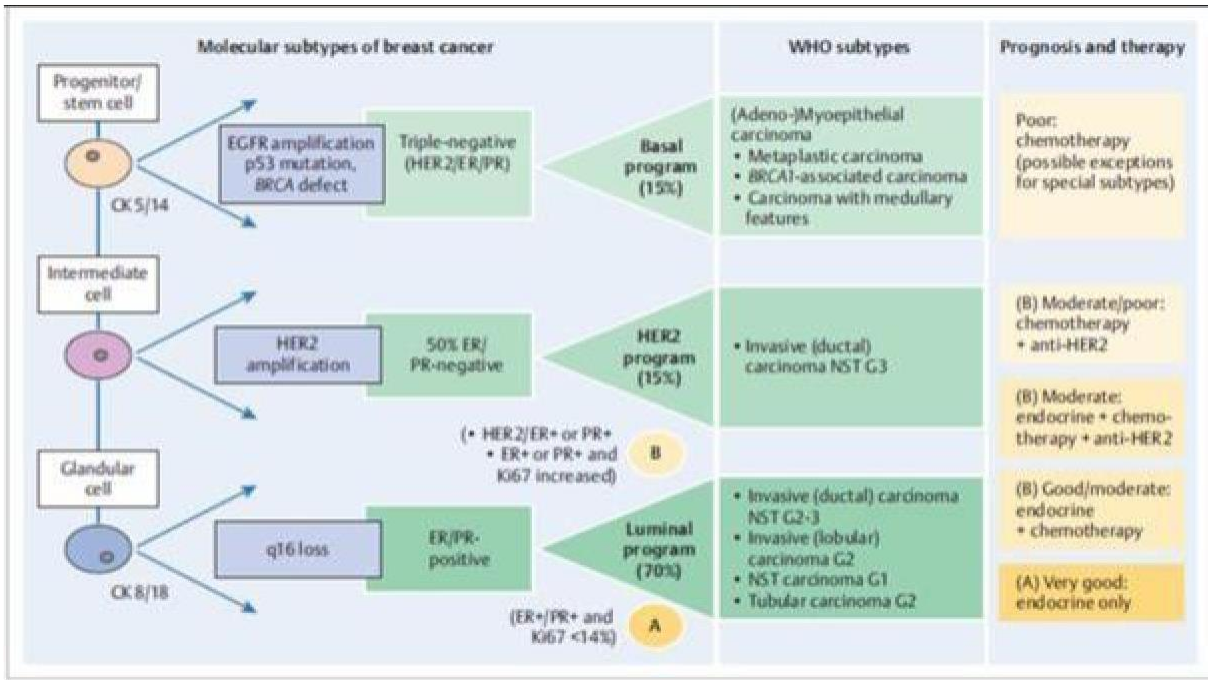


Figure 20: Classification moléculaire et histologique du cancer du sein. (Fischer, Baum, et Luftner-Nagel 2017b)

Cancer du sein triple négatif

Un type de cancer du sein suscite beaucoup d'intérêt depuis une quinzaine d'années : le cancer du sein triple-négatif (CSTN) qui est défini par l'absence d'expression des récepteurs hormonaux (RH) et l'absence de surexpression/ amplification de la protéine HER2. Ils représentent 12 à 17% des cancers du sein (43). Les CSTN présentent de meilleurs taux de réponses à la chimiothérapie que les cancers du sein non-TN (CSNTN) mais paradoxalement des courbes de survie moins bonne : c'est « le paradoxe des CSTN » (44).

Classification spécifique TNBC

Il est très difficile de classer et caractériser les CSTN, car ils peuvent être de différents types histologiques et profils moléculaires, même si ce sont en majorité des CCI au niveau histologique et des tumeurs de sous-type basal-like au niveau moléculaire. Du fait de cette complexité, on peut constater que les CSTN n'apparaissent pas dans la dernière classification de l'OMS des cancers du sein publiée en 2012 (45).

Classification histologique

Au niveau histologique on retrouve d'autres types que le CCI (qui représentent près de 85% des cas), comme les carcinomes adénoïdes kystiques ou les carcinomes sécrétants qui sont plutôt de bon pronostic, au contraire des carcinomes métaplasiques et apocrines qui eux sont plus agressifs (46). La figure ci-dessous représente une correspondance schématique entre le type histologique, le profil génétique et le profil immunohistochimique des CSTN. On constate que les CSTN se rapportent principalement au sous-type moléculaire basal-like et Claudin-low, et que selon le type histologique les pronostics ne sont pas les mêmes. On constate également qu'une partie non négligeable des CSTN sont mutés BRCA1 (47).

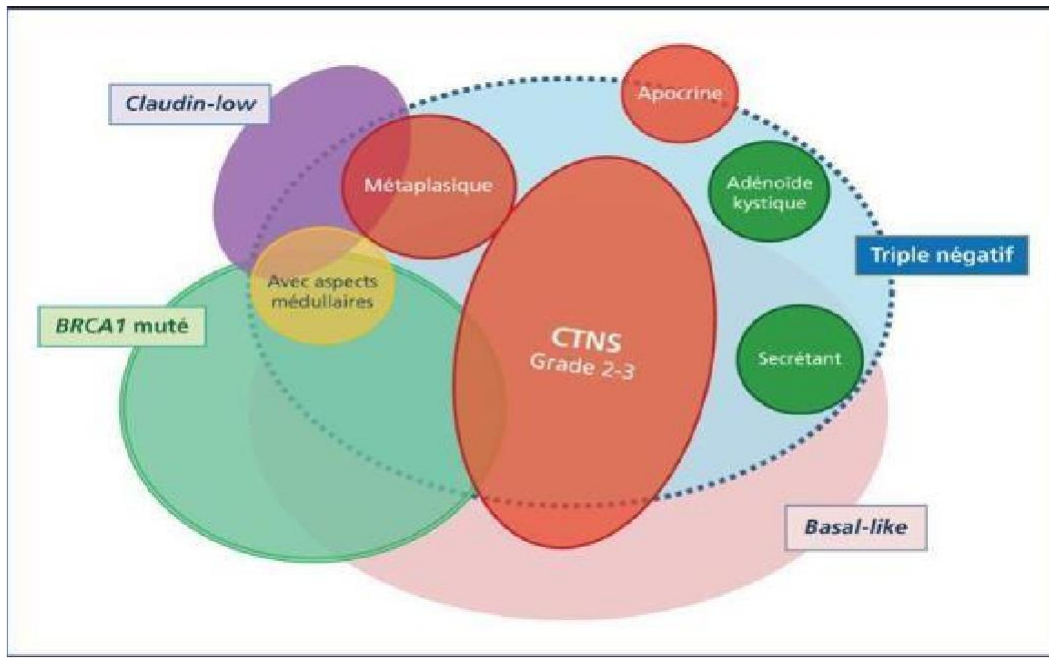


Figure 21 : Répartition des profils moléculaires de cancers du sein triple-négatifs (CSTN) et des sous-types immunohistochimiques des tumeurs basal-like

Classification immunohistochimique

Une tumeur du sein est dite triple négative (TN) si elle présente un score négatif pour les récepteurs hormonaux (RH), y compris les RE et les RP, ainsi que l'absence de surexpression/amplification de HER2. En l'absence de signature génique, d'autres marqueurs immunohistochimiques peuvent permettre d'identifier le phénotype —basal-like, parmi lesquels les CK5, les CK6 (48).

Oncogénétique du TNBC

Le CSTN présente de fortes similarités avec les cancers du sein développés dans le cadre d'une mutation du gène BRCA1 (49). Il est estimé à ce jour qu'entre 11% et 20% des CSTN portent une mutation constitutionnelle dans les gènes BRCA1/2 avec une forte prédominance dans BRCA1. Environ 60-80% des cancers du sein présentant des mutations dans BRCA1 seraient des CSTN (50). Le séquençage haut-débit a permis d'élargir le nombre de gènes testés notamment sur les CSTN et d'identifier de nouveaux gènes de prédisposition héréditaire au cancer du sein (dont le CSTN), qui se développent dans le contexte d'une mutation germinale des gènes BRCA1/2 présentent des anomalies de la recombinaison homologue

(51).

2.6. Le cancer face au système immunitaire

Les cellules tumorales doivent acquérir dix compétences au cours de leurs transformations pour donner naissance à un cancer. Dans ce modèle, la cellule tumorale doit être auto suffisante dans la production des signaux de croissance dont elle a besoin d'être insensible aux signaux inhibiteurs de croissance, d'échapper aux programmes apoptotiques, ne pas avoir de limite réplivative pouvoir induire l'angiogenèse et se disséminée sous forme de métastase.

L'exploitation de voies métaboliques permettant de supporter la forte activité proliférative des cellules transformées, l'instabilité génétique des clones tumoraux, l'induction d'une réponse pro-inflammatoire au cours du développement tumoral et la capacité des cellules tumorales à échapper à la surveillance du système immunitaire (52).



Figure 22: Caractéristiques phénotypiques des cellules cancéreuses Les caractéristiques des cellules tumorales acquises au cours de leurs mutations.

(D'après Hanahan et Weinberg, Cell, 2011)

Concept d'immuno-surveillance

Le système immunitaire détecte les cellules transformées. L'immunogénicité des tumeurs spontanées définit les cellules transformées qui dérivent des cellules normales du patient. Ainsi les clones tumoraux pourraient ne pas présenter suffisamment de différences avec les cellules normales du « soi » pour être reconnus et ciblés par le système immunitaire (53).

L'immuno-surveillance et pouvoir immunogène des tumeurs

L'existence d'une cytotoxicité à médiation cellulaire ainsi que d'une apoptose de cellules tumorales mammaires autologues ou allo-géniques induite par le complément, traduisent la présence d'anticorps (Ac) dirigés contre des Ag tumoraux dans le sang de patientes atteintes de cancer du sein (54). Des Ag tumoraux issus des mutations somatiques dans les tumeurs de sein et d'autres cancers, peuvent être pris en charge comme des Ag étrangers par le système immunitaire (55). Les mutations de NY-ESO-1, RAS, p53 et HER2/Neu, très fréquentes dans le cancer du sein, sont clairement reconnues par le système immunitaire (56). La réponse T CD8 spécifique d'Ag tumoraux a été associée à un bon pronostic dans différents types de cancers dont les carcinomes du sein, et fait appel à l'activation des cellules T CD4 effectrices.

Surveillance immune anti tumorale

L'altération du génome des cellules normales conduit à une modification des voies de signalisation intracellulaires pouvant entraîner leur transformation et le développement des tumeurs. Trois mécanismes immunitaires semblent essentiels pour prévenir l'oncogenèse. Premièrement, l'immunité protège contre les infections virales et ainsi contre la formation de tumeurs viridités. Deuxièmement, le système immunitaire protège des agents pathogènes et permet ainsi la résolution rapide des phénomènes inflammatoires qui favorisent l'oncogenèse.

Enfin, le système immunitaire a la capacité d'identifier et de détruire les cellules tumorales directement : il est capable de détecter les cellules dysplasiques ou cancéreuses et de les détruire avant que la tumeur ne se développe. Ce phénomène est appelé —**immunosurveillance anti tumorale**. Cependant, malgré cette surveillance opérée par le système immunitaire, certaines cellules tumorales peuvent se développer. Le concept d'immunosurveillance a donc laissé la place à la théorie de **l'immuno-édition**. Cette théorie définit les relations entre les cellules transformées et le système immunitaire selon 3 phases : l'élimination, l'équilibre et l'échappement (la théorie des 3 Es) (57).

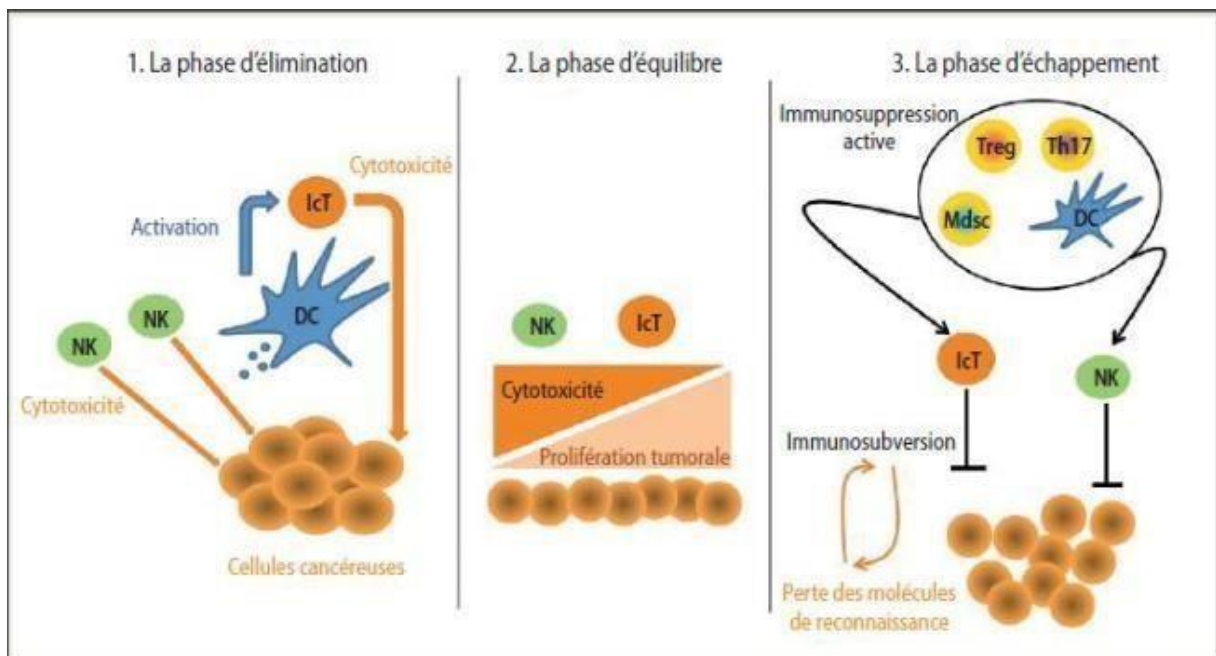


Figure 23: Théorie de l'immunosurveillance et de l'échappement.

Le concept d'immuno-édition : la théorie des 3 Es

La phase d'élimination

La phase d'élimination est la phase décrite par la théorie de l'immunosurveillance, au cours de laquelle les cellules transformées sont reconnues et éliminées par le système immunitaire. Le développement d'une réponse immunitaire à toute agression antigénique se traduit par l'activation de deux systèmes de défense : Une réponse innée, qui constitue la première ligne de défense [les cellules T $\gamma\delta$, les

cellules Natural Killer (NK), les cellules dendritiques ou macrophagiques, les cellules T Natural Killer (NKT)], et une réponse spécifique ou adaptative impliquant des réponses humorales (les lymphocytes B) et des réponses à médiation cellulaire (les lymphocytes T). Comme toute réponse immunitaire, la réponse anti tumorale adaptative nécessite pour son déclenchement l'activation par une cellule présentatrice d'antigène, le plus souvent une cellule dendritique présentant des antigènes de tumeur. Les cellules tumorales sont des cellules du soi et, de ce fait, bien qu'anormales, très faiblement inductrices de réponse, à cause de leur faible antigénicité. Le rôle des cellules présentatrices d'antigène est donc crucial pour le développement d'une défense efficace.

Les effecteurs de la réponse immunitaire anti tumorale Les cellules dendritiques

Le contexte inflammatoire du site tumoral favorise le recrutement de cellules présentatrices d'antigènes telles que les cellules dendritiques, qui sont à l'interface entre la réponse innée et la réponse adaptative. D'autre part les cellules tumorales, suite aux nombreuses mutations génétiques ou épigénétiques qu'elles subissent, expriment des molécules aberrantes parfois antigéniques et immunogéniques, que l'on appelle les antigènes tumoraux. La nécrose ou l'apoptose de ces cellules au sein du tissu tumoral va libérer des antigènes tumoraux qui seront alors capturés par les cellules dendritiques immatures infiltrant le site inflammatoire. Sous l'influence des DAMPs, celles-ci vont mûrir, c'est-à-dire exprimer à leur surface les molécules de Co stimulation nécessaires à l'activation des lymphocytes T et migrer dans un organe lymphoïde secondaire pour présenter les antigènes tumoraux aux lymphocytes T naïfs associés aux molécules du CMH aux lymphocytes T CD4⁺ ou CD8⁺.

Les lymphocytes T Les lymphocytes T CD8+

Suite à leur activation, les lymphocytes T CD8+ naïfs entrent dans une phase de prolifération et de différenciation aboutissant à une population clonale de cellules cytotoxiques ou CTL. Les CTL migrent dans la tumeur et éliminent les cellules tumorales par cytotoxicité. Pour cela, les CTL disposent de deux principales voies inductrices de mort : la voie perforine/granzyme et la voie Fas/Fas-L. Il existe également une troisième voie basée sur la sécrétion de cytokines pro inflammatoires, comme le TNF- α ou l'IFN- γ qui, libérées à proximité des cellules cibles peuvent entraîner leur mort.

Les lymphocytes T CD4+

Il existe deux sous-populations distinctes parmi les lymphocytes T CD4+ murins spécifiques pour un antigène particulier classées sur la base de leur sécrétion cytokinique : les lymphocytes Th1 produisent de l'IFN- γ et les lymphocytes Th2 de l'IL-4. La différenciation en lymphocytes Th1 ou Th2 est fonction de multiples facteurs comme la dose antigénique, l'affinité du TCR, les signaux de Costimulation ou encore l'influence des cytokines présentes dans le milieu environnant.(58) De plus, il est important de noter que les mécanismes inducteurs d'une des deux catégories sont souvent inhibiteurs de l'autre. En effet, il est maintenant bien connu qu'un lymphocyte T CD4+ naïf peut aussi se différencier en lymphocytes Th17 ou en lymphocytes T régulateurs (Treg).

Les NK

Ce sont les principales cellules de l'immunité innée impliquées dans l'immunité anti-tumorale. Les cellules NK sont des grands lymphocytes granuleux représentant 5 à 10 % des lymphocytes circulants du sang.

Ces cellules n'expriment ni le BCR (B-cell receptor), récepteur des immunoglobulines (Ig), ni le TCR (T-cell receptor), récepteur des antigènes, et sont

capables de détruire des cellules infectées ou transformées sans qu'il y ait besoin d'une pré-immunisation, en déchargeant le contenu de leurs granules lytiques. Par ailleurs ces cellules sont capables, après activation, de produire des cytokines, notamment via cytokine IL-1 qui lui permet de persister, chimiokines et des facteurs de croissance, notamment l'interféron- γ (IFN- γ) qui a un pouvoir anti-tumoral. Les sous-populations de cellules NK sont Phénotypiquement caractérisée par l'expression des deux molécules CD16 et CD56. La première est de phénotype CD56 bright/CD16- ou dim, représente environ 10% des cellules NK du sang périphérique. - La seconde sous-population NK est CD56 dim/CD16+. (59)

Les lymphocytes B

Les cellules B régulent la réponse immunitaire dans le cancer par la production d'anticorps et d'IL-10, et par l'interaction avec d'autres cellules immunitaires. Les cellules B infiltrant les tumeurs ont été signalées comme sécrétant des anticorps contre des antigènes tumoraux tels que la β -actine et le ganglioside GD3. Les cellules B activées du ganglion lymphatique drainant la tumeur (TDLN) sécrètent de l'immunoglobuline G (IgG) en réponse aux cellules cancéreuses et qu'ils étaient également capables d'agir spécifiquement sur la destruction des cellules cancéreuses. Le transfert in vivo de ces seules cellules B activées a entraîné l'inhibition des métastases et l'induction d'une réponse immunitaire des cellules T contre les cellules cancéreuses. L'induction d'une réponse immunitaire des lymphocytes T contre la tumeur. En outre, lorsque l'IL-2 a été administré avec des cellules B TDLN, il y a eu une augmentation de la production d'IgG qui a servi de médiateur à la lyse des cellules cancéreuses 4T1 dans un mécanisme dépendant de CXCR4/CXCL12 par les voies Fas/Fas L et d'autres mécanismes.

Inversement, les cellules B régulatrices (Bregs) dans le microenvironnement de la tumeur mammaire peuvent sécréter de l'IL-10 et du TGF- β , qui renforcent l'activité des cellules T régulatrices, connue pour inhiber l'immunité anti tumorale. Bregs

expriment également PDL1, qui supprime la prolifération et l'activation des lymphocytes T spécifiques de la tumeur.

La phase d'équilibre

Dans la phase d'équilibre, les cellules tumorales restent en dormance et cliniquement invisibles pour l'hôte. Le système immunitaire de l'hôte et les cellules tumorales entrent dans un équilibre dynamique ; l'immunité anti tumorale contient alors, mais ne peut totalement éradiquer, une population hétérogène de cellules tumorales, dont certaines ont acquis des moyens de se soustraire au système immunitaire. La phase d'équilibre est à l'origine de l'hypothèse qui explique la longue période de latence depuis l'évènement de la transformation tumorale jusqu'à la phase d'échappement et à l'émergence d'une maladie maligne. Selon cette hypothèse, l'équilibre peut être la phase la plus longue de l'immunoédition, durant laquelle les effecteurs de la réponse immunitaire sélectionnent les cellules tumorales qui acquièrent des mutations permettant l'immunoévasion et pouvant conduire à la maladie cliniquement décelable. Dans ce cas, les cellules tumorales sont en division, mais la lésion ne peut s'étendre au-delà d'une certaine taille en raison soit de l'absence de néo angiogenèse, soit de la barrière du système immunitaire. Une étude utilisant de faibles doses de méthylcholanthrene montre que l'immunité maintient les lésions primaires cancéreuses dans un état d'équilibre. Ainsi, des analyses ont révélé que la déplétion des cellules de l'immunité adaptative (les cellules CD4⁺ CD8⁺) ou des cytokines comme l'IFN γ plusieurs mois après l'administration du carcinogène favorise la croissance rapide des sarcomes au site d'injection du carcinogène, alors que la maladie ne peut pas se développer en présence d'un système immunitaire.

Au contraire, les cellules immunitaires innées, comme les NK, ne semblent pas impliquées. Bien que les phases d'élimination et d'équilibre soient importantes dans le phénomène d'immunoédition, et plus généralement dans l'inhibition du

développement des cancers, certaines tumeurs échappent au contrôle du système immunitaire, ce qui conduit à l'apparition d'un cancer cliniquement détectable (60).

Mécanismes d'échappement tumoral

Ce phénomène se caractérise essentiellement par la capacité des cellules cancéreuses à développer des moyens de contrôler la réponse immunitaire anti tumorale. Ainsi, le système immunitaire contribue à la sélection des variants tumoraux agressifs et capables de bloquer la réponse anti tumorale. Les cellules transformées sont capables d'échapper à l'immunosurveillance soit par immunosélection, c'est-à-dire par la sélection de variantes cellulaires tumoraux non immunogènes, soit par **immunosubversion**, c'est-à-dire par le développement de mécanismes de suppression de la réponse immunitaire capables d'induire une tolérance du système immunitaire vis-à-vis de la tumeur (61).

Microenvironnement pro-tumoral

Lors de l'échappement au système immunitaire, les cellules tumorales n'étant pas toutes éliminées, l'inflammation devient chronique, ce qui est néfaste pour l'individu car les contrôles du système immunitaire visent à éviter une stimulation immunitaire excessive. L'inflammation devenue chronique va alors favoriser la mise en place de mécanismes d'immunosuppression via l'expression au sein du tissu, par les cellules tumorales ou par les cellules immunitaires infiltrantes, de cytokines régulatrices telle que, principalement, la cytokine pro-inflammatoire IL-6, qui module l'expression de gènes impliqués dans la survie et la prolifération cellulaire.

L'immunosuppression générale se traduit également par l'activation de voies de signalisations centrales : - Principalement, le facteur de transcription NF- κ B (nuclear factor-kappa B) qui, sous stimulation continue inflammatoire, est constitutivement activé et assure la transcription de gènes inflammatoires cibles, comme le TNF- α , qui est une cytokine pro- inflammatoire majeure, qui peut

notamment stimuler la croissance et la survie des tumeurs et de plusieurs cellules immunitaires. Les facteurs de transcription tels que la famille des STAT, AP-1 (activator protein-1) et d'autres, régulent également les cytokines proinflammatoires et les médiateurs de renouvellement des cellules souches, la prolifération cellulaire et leur survie, tous impliqués dans le maintien de l'inflammation. Cette immunosuppression se reflète également par une perte d'expression de la chaîne δ (CD247) du TCR responsable de l'anergie, c'est-à-dire le fait que la cellule effectrice reconnaisse l'antigène tumoral mais n'est plus réactive, ou de la diminution de cellules effectives innées NK et adaptatives lymphocytes T (62).

Faible immunogénicité des cellules tumorales Altération de l'expression des molécules du CMH

La présentation des antigènes par les molécules du CMH aux LT est un mécanisme majeur de la réponse immunitaire spécifique. L'absence partielle ou totale d'expression des molécules du CMH est fréquente dans de nombreux types tumoraux humains. Dans le cancer du sein, la perte d'expression est supérieure à 50 %. Les cellules n'exprimant pas de molécules du CMH pourraient provenir de variantes tumorales issues d'une lésion cancéreuse précoce. La capacité invasive et métastatique de certains cancers a également pu être corrélée à l'absence de molécules du CMH. Cependant, cette perte d'expression n'influence pas systématiquement l'évolution de la maladie.

Perte d'expression des antigènes de surface

L'expression des antigènes tumoraux est souvent hétérogène, même au sein de tumeurs de même type. Les mécanismes contrôlant la diminution de l'expression de ces antigènes ne sont pas totalement élucidés, mais ils pourraient être facilités par le concept d'immunodominance des épitopes. Les cellules tumorales peuvent supprimer leur antigène de surface, par exemple en endocytant les anticorps qui s'y fixent afin de se purger des antigènes tumoraux. Des études ont montré que des tumeurs exprimant faiblement un antigène, bien que pouvant être reconnues par des

lymphocytes T préalablement activés, ne permettaient pas d'activer des lymphocytes T anti-tumoraux spécifiques. La présentation croisée de l'antigène dominant par les DC maintient la réponse immunitaire dirigée contre cet épitope dominant. Cette réponse ne peut plus participer à l'élimination du variant tumoral, et prévient la mise en place d'une réponse contre de potentiels antigènes cibles (63).

Perte de molécules d'adhésion

Plusieurs couples de molécules d'adhésion/Co-stimulation et leurs ligands jouent un rôle important dans la réponse immunitaire, tels que LFA- 1 -ICAM- 1, CD2LFA-3 ou CD28 et CTLA-4 avec leurs ligands B7-1 et B7-2. Nous nous focaliserons sur ce dernier système, reconnu pour Citre central en particulier dans les phénomènes de reconnaissance tumorale. La liaison de CD28 a la surface du lymphocyte avec ses ligands B7-1 ou B7-2 a la surface de la cellule tumorale fournit au lymphocyte T le second signal nécessaire à son activation complète et à la synthèse d'IL-2, nécessaire pour prévenir la survenue d'une anergie. Les tumeurs solides n'expriment pas, dans leur ensemble, B7-1 ou B7-2. Des effets tout aussi néfastes à une expression de très bas niveau. En effet, la molécule CTLA-4 se lie, comme CD28, a B7-1 et B7-2. Néanmoins, cette liaison présente deux particularités importantes par rapport à CD28 : d'une part une affinité bien plus grande et, d'autre part, la délivrance d'un signal d'inhibition des fonctions lymphocytaires si CD28 n'est pas engagé en même temps, ce qui peut se produire si un nombre très restreint de molécules B7 sont disponibles à la surface de la cellule tumorale (63).

L'immunosubversion : Recrutement de populations immunitaires régulatrices

L'immunosubversion est un processus actif, impliquant une modification du système immunitaire qui a pour conséquence l'inhibition des fonctions des cellules ayant des propriétés anti tumorales.

Les cellules dendritiques

Des facteurs dérivés des cellules tumorales peuvent inhiber la fonction des cellules dendritiques et ainsi bloquer leur capacité à induire une réponse immunitaire anti tumorale. Ces signaux correspondent à des cytokines inhibitrices de la maturation des cellules dendritiques ou à des dérivés lipidiques qui perturbent leur migration vers les ganglions lymphatiques (64).

Les lymphocytes T régulateurs

Les lymphocytes T régulateurs sont une population de lymphocytes T CD4 qui expriment l'antigène CD25 et le facteur de transcription Foxp3 ayant la capacité d'inhiber la fonction de la plupart des cellules du système immunitaire. Ils agissent notamment en produisant des molécules inhibitrices comme l'IL-10, le TGFβ et l'adénosine.

Les lymphocytes T régulateurs sont essentiels dans le phénomène d'induction de tolérance et sont souvent recrutés au site tumoral où ils suppriment l'immunité anti tumorale. Dans les modèles expérimentaux, leur expansion au site tumoral dépend de la production de TGFβ ou de chimiokines les attirant sur le site tumoral. Les infiltrats en lymphocytes régulateurs sont un facteur de mauvais pronostic dans de nombreux cancers. Le cyclophosphamide pourrait éliminer ces cellules et ainsi augmenter la réponse immunitaire anti tumorale.

Les lymphocytes Th17

Les lymphocytes Th17 sont une population de cellules T CD4 produisant de l'IL17 et exprimant le facteur de transcription RORc. Ces cellules sont induites après stimulation par l'IL-6 et le TGFβ, 2 cytokines fortement produites au site tumoral. L'IL-17 a la propriété d'induire la production de VEGF et ainsi de favoriser l'angiogenèse. Les infiltrats en lymphocytes régulateurs sont un facteur de mauvais pronostic dans de nombreux cancers. Des médicaments comme le 5fluorouracil favorisent leur expansion (65).

Les macrophages

De nombreuses tumeurs ont la capacité de recruter des macrophages au site tumoral. Les macrophages tumoraux exercent des fonctions immunosuppressives et peuvent inhiber l'immunité anti tumorale par la production de TGF β , d'IL-10 et de PGE2. Ces macrophages induisent des réponses immunitaires Th2 et limitent ainsi la réponse immunitaire anti tumorale. Ils favorisent également la néo angiogenèse par la sécrétion du facteur de croissance dérive des plaquettes (PDGF).

Les cellules myéloïdes suppressives

Les cellules myéloïdes suppressives sont une population de précurseurs myéloïdes bloquent à un stade immature de leurs différenciations. Ces cellules s'accumulent au cours de l'évolution des tumeurs, aussi bien chez l'animal que chez l'homme. Elles sont induites lorsque des précurseurs myéloïdes communs sont stimulés par des facteurs solubles et des microvésicules tumorales. Ces cellules ont la capacité d'inhiber la réponse immunitaire T CD4 et CD8 via différents mécanismes immunosuppresseurs. Récemment, il a été montré que des molécules comme la gemcitabine ou le 5-fluorouracil sont capables d'éliminer ces cellules spécifiquement (66).

Facteurs solubles immunosuppresseurs

Cytokines immunorégulatrices

Les deux principales étant le TGF- β et l'IL-10. Le TGF- β a d'abord un effet antitumoral (antiprolifératif et anti-invasif), mais celui-ci est rapidement compensé par son effet immunosuppresseur comme l'induction de lymphocytes 81 Tregs et leur sécrétion d'IL-10, ainsi que par le détournement de certaines voies de signalisation à l'avantage de la cellule tumorale. L'IL-10 peut aussi être sécrétée par les cellules tumorales et va changer le profil de la réponse immunitaire en inhibant les cellules dendritiques et en favorisant l'apparition de lymphocytes Tregs.

Cytokines pro-inflammatoires

Telles qu'IL-6 et IL-23. Ces cytokines contribuent à la carcinogénèse et à la croissance tumorale en entretenant l'inflammation chronique favorable à ce développement. De plus elles favorisent la production d'autres cytokines proinflammatoires, notamment l'IL-17 dont le rôle pro-tumoral (67).

Les MIC solubles

Des molécules inhibitrices du récepteur NKG2D, activateur indispensable à la cytotoxicité des cellules NK et des CTL peuvent également être produites par les cellules tumorales et induire une altération des réponses immunitaires anti tumorales.

Dérégulation des signaux d'apoptose

Surexpression de molécules anti-apoptotiques, comme bcl-2. Activation constitutive de p53 ou autres oncogènes codants pour des protéines antiapoptotiques. Inhibition des cascades qui devraient aboutir à l'apoptose des cellules tumorales. Expression de Fas-L à la surface des cellules tumorales qui vont induire l'apoptose des lymphocytes T cytotoxiques (68).

3. MÉTHODOLOGIE

3.1. Cadre de l'étude

Notre étude s'est déroulée au niveau de l'unité de prévention et de prise en charge des cancers gynécologiques et mammaires du département de gynécologie – obstétrique du CHU Gabriel TOURE.

3.2. Période d'étude

L'étude s'est étendue sur une période de (5) ans entre le 1^{er} janvier 2018 au 31 décembre 2022. Cette période est caractérisée par l'existence d'un programme de dépistage du cancer du col de l'utérus et de détection précoce du cancer du sein par l'examen systématique des seins appelé *Programme Weekend70*. Ce programme a concerné la période 2016 – 2022. Il a été complété par un projet d'oncologie qui a démarré en 2020, un partenariat entre le ministère de la santé et du développement social du Mali et l'ONG Médecins Sans Frontières. Ce projet assure une subvention importante pour le diagnostic, le traitement et le suivi des cas de cancer du sein et du col.

3.3. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude de cohorte rétrospective.

3.4. Population d'étude

La population de notre étude était représentée par les patientes ayant des cas d'anomalies du sein suspectes cliniquement ou dont l'imagerie est étiquetée au moins ACR3 admises dans notre unité.

Critères d'inclusion

Toutes les patientes dont l'examen anatomie-pathologique a retrouvé un cancer du sein ont été incluses dans cette étude.

Critères de non inclusion

Toutes les patientes dont l'examen anatomie-pathologique a retrouvé une lésion bénigne du sein n'ont pas été incluses dans cette étude.

3.5. Collecte des données

Une base de données individuelles a été conçue sur SPSS 22.0 et était régulièrement mise à jour par un médecin en spécialisation en fin de formation.

Une sage-femme responsable d'unité assurait le suivi mensuel en appelant les patientes pour mettre à jour les résultats du traitement en termes de survie. Les principales variables incluses dans cette étude étaient relatives aux données sociodémographiques, cliniques (traitement inclus) ainsi qu'au résultat du traitement dont le critère de jugement principal était la survie (vivante ou décédée).

3.6. Analyse statistique

Les paramètres de tendance centrale (moyenne, médiane, mode) et de dispersion (Écart type, quartiles) ont été calculés pour les principales variables quantitatives.

Les boîtes en Moustaches ont été utilisées pour comparer la distribution de l'âge selon le type de cancer du sein (tumeur non T4 [NT4], cancer localement avancée [CLA] et cancer inflammatoire du sein [CI]).

La définition des types de cancers du sein et la technique d'élaboration des courbes de densité de fréquence est décrite ailleurs.

Les histogrammes superposés et les courbes de densité de fréquence ont été produits pour l'âge des patientes selon le type de cancer du sein. Les courbes de densité de fréquence ont été comparées à l'aide de la statistique de Kruskal Wallis.

Les proportions des différentes modalités des variables catégorielles / qualitatives ont été calculées.

Les tests du χ^2 de Pearson, Exact de Fisher et Anova ont été utilisés pour évaluer les associations entre les données des caractéristiques sociographiques/cliniques et les types de cancer du sein.

Les courbes de Kaplan – Meier ont été produites pour l'étude de la survie.

Le test Log Rank a été utilisé pour les comparaisons entre courbes de survie.

Une régression multivariée type modèle de Cox a été réalisée pour identifier les facteurs influençant la survie du cancer du sein. Les Hazard Ratio ajustés (HRA) et

leurs intervalles de confiance à 95% (IC à 95%) ont été calculés. Le seuil de significativité statistique a été fixé à 5%.

3.7. Aspects éthiques

Tous les aspects éthiques ont été respectés depuis le début jusqu'à la fin de ce travail. Ce travail concerne les cancers gynécologiques notamment le cancer du sein à travers le dépistage dans le secteur de la santé de reproduction et sexuelle de la femme. Les secrets médicaux et l'anonymat des femmes ont été respectés dans le fond et dans la forme dans ce travail.

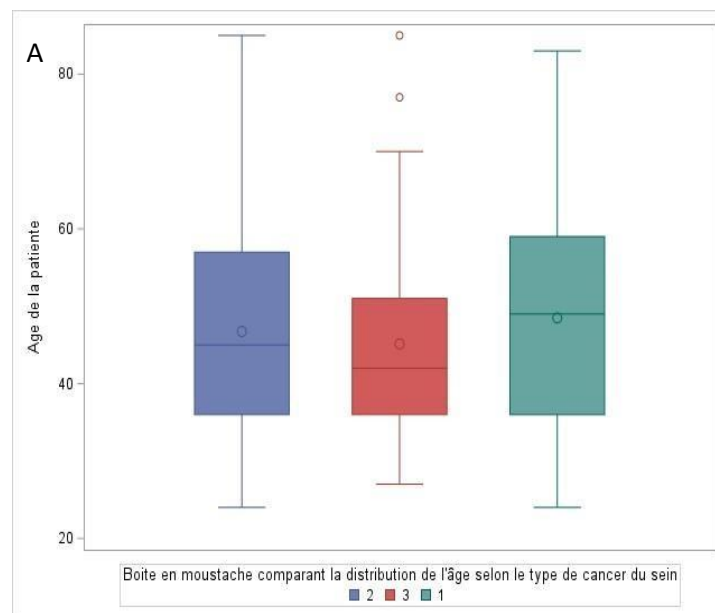
4. RÉSULTATS

4.1. Description générale de l'échantillon

Pendant les 5 années de l'étude, 255 cas de cancer du sein histologiquement confirmés ont été admis au niveau de l'unité de prévention et de prise en charge des cancers gynécologiques et mammaires du CHU Gabriel Touré. Presque toutes les ethnies du pays étaient représentées. L'âge moyen au diagnostic était de 46,9 ans.

4.2. Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des cancers du sein

Globalement, chacun des trois de types de cancer du sein présente un pic précoce avant 40 ans. Tandis que les NT4 ont une densité de fréquence bimodale avec un deuxième pic entre 55 et 59 ans, les CLA présentent un plateau entre 50 et 57 ans avant d'amorcée une inflexion douce. Quant aux tumeurs inflammatoires du sein, elles ont une courbe de densité uni modale.



B

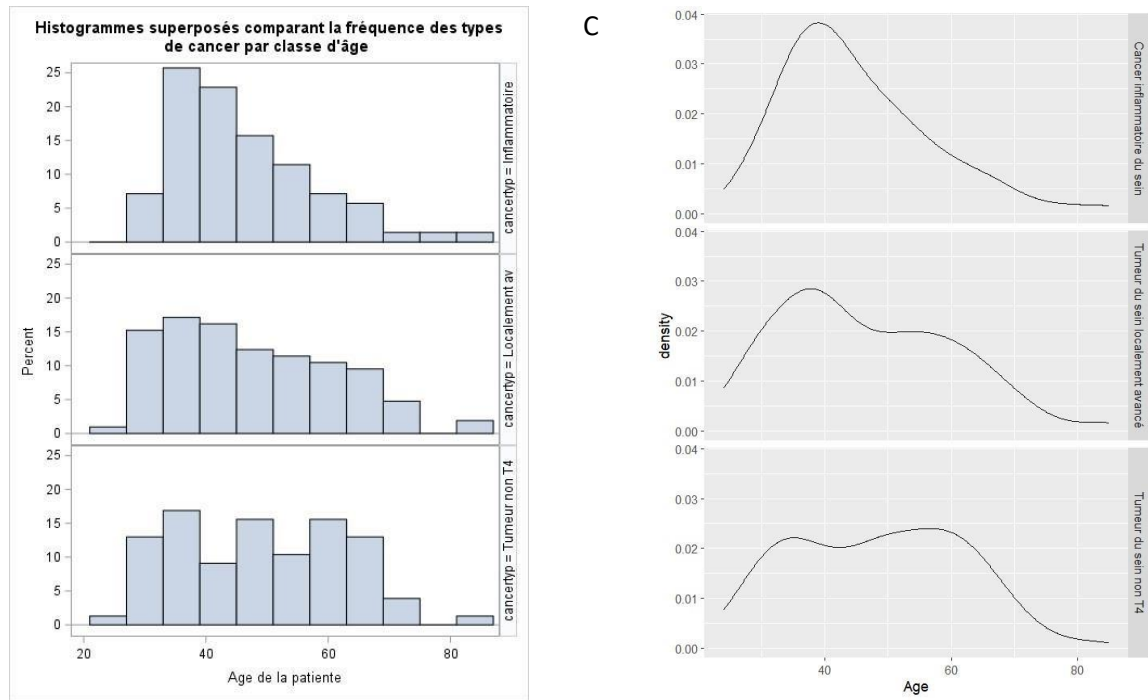


Figure 24: Fréquence des types de cancer du sein selon la distribution de l'âge

A : Boîte en Moustaches comparant la distribution de l'âge entre les types de cancer du sein (1 =Tumeur non T4, 2 = cancer localement avancé et 3= cancer inflammatoire du sein) ;

B : Histogrammes superposés comparant la fréquence des types de cancer du sein par classe d'âge. **C :** Densité de Kernel comparant la probabilité de densité par classe d'âge des types de cancer du sein.

Les NT4, CLA et CI sont comparables en ce qui concerne l'âge, le statut matrimonial, la parité, l'antécédent de contraception ou d'allaitement maternel, le statut de ménopause, et l'existence d'une comorbidité ($p > 0,05$). Pareillement, l'âge moyen à la ménarche était comparable pour les 3 types de cancers du sein : NT4 (14,71 ans), CLA (14,96 ans) et CI (14,55 ans) ; Anova $p > 0,05$. Les âges moyens à la première grossesse étaient 20,64 ans, 20,15 ans et 19,89 ans respectivement pour les NT4, CLA et CI. Ces moyennes étaient également comparables (test Anova, $p > 0,05$). Cependant, en ce qui concerne la profession des patientes cancéreuses du sein, les ménagères étaient significativement plus représentées parmi les CLA et les CI par rapport aux NT4 ($p < 0,001$). Aussi, les antécédents de fausses couches étaient observés chez 46,7%, 25,7% et 27,1% des NT4, CLA et CI respectivement ($p < 0,05$).

Par ailleurs, l'antécédent d'infertilité était significativement plus fréquent parmi les tumeurs non T4 par rapport aux deux autres entités.

À l'examen physique, l'indice de performance de l'OMS ≤ 1 était observé dans les fréquences suivantes NT4 (87,7%), CLA (69,5%) et CI (80%) ; test khi², $p > 0,05$. Le profil des trois types de cancer du sein était différent en ce qui concerne le sein atteint (test khi², $p < 0,001$). En effet, les NT4 ont été plus fréquemment rencontrées sur le sein droit (49,4%) suivi du sein gauche (46,8%) et une atteinte bilatérale (3,9%). Ces statistiques pour le CLA étaient : 68,6% ; 22,9% et 8,6%. Cependant, la grande majorité des cas de CI étaient observés sur le sein gauche (84,3%), suivi du sein droit (8,6%) et de 7,1% d'atteinte bilatérale.

Les taux de comorbidités (HTA, diabète, anémie, autre cancer...) n'étaient pas statistiquement différents, respectivement 50,6% ; 48,6% et 50% pour les NT4, CLA et CI.

À l'examen histologique, le carcinome infiltrant de type non spécifique était le plus fréquemment observé quel que soit le type de cancer du sein : 87,1% ; 94,8% et 95,4% respectivement (test exact de Fisher, $p > 0,05$).

Tableau I: Caractéristiques sociodémographiques, gynécologiques et obstétriques des patientes atteintes de cancer du sein au CHU Gabriel Touré

Tumeur	Tumeur du sein	Tumeur du sein inflammatoire	Tumeur - non inflammatoire	Valeur - non
T4 localement avancée				
Caractéristiques sociodémographiques				0,821 ^{&}
Tranche d'âge en année, n (%)				
< 30	5 (6,5)	9 (8,6)	4 (5,7)	
≥ 30	72 (93,5)	96 (91,4)	66 (94,3)	
Profession				0,000
Ménagère	37 (48,1)	75 (71,4)	53 (75,7)	
Autres*	40 (51,9)	30 (28,6)	17 (24,3)	
Statut matrimonial				0,713
Mariée	56 (72,7)	79 (75,2)	55 (78,6)	
Célibataire**	21 (27,3)	26 (24,8)	15 (21,4)	
Caractéristiques gynécologiques – obstétriques et cliniques				
Parité				0,129 ^{&}
Nullipare	8 (10,4)	11 (10,5)	4 (5,7)	
Paucipare	20 (26,0)	13 (12,4)	12 (17,1)	
Multipare	49 (63,6)	81 (77,1)	54 (77,1)	
Nombre d'avortements spontanés				0,015 ^{&}
0	41 (53,3)	78 (74,3)	51 (72,9)	
1	19 (24,7)	19 (18,1)	13 (18,5)	
≥ 2	17 (22,0)	8 (7,6)	6 (8,6)	
Utilisation des méthodes contraceptives modernes				0,211

4.3. Survie des cancers du sein

La durée médiane de survie était de 9 mois. Le taux global de survie à 5 ans était inférieur à 40%. Il n'y avait pas de différences statistiquement significatives entre les courbes de survie des patientes de moins de 30 ans vs plus de 30 ans. Il en est de même pour celles ayant une comorbidité vs n'ayant pas de comorbidité. Le type de cancer du sein était significativement associé à la survie avec des courbes survie rapidement decrescendo pour le CI.

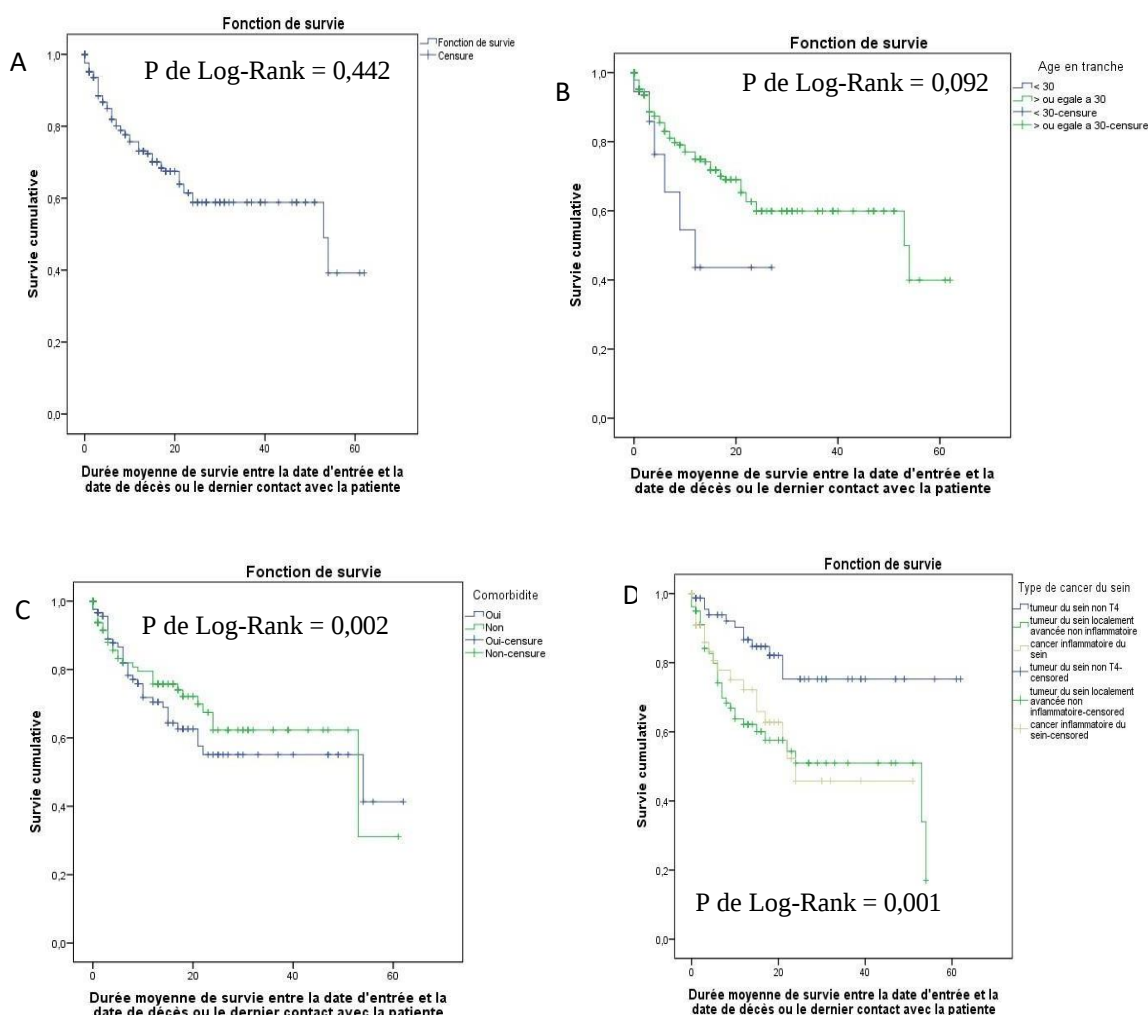


Tableau II: Courbe de survie selon la méthode de Kaplan Meier

A : Courbe de survie globale ;

B : Courbe de survie selon les tranches d'âge ; C : Courbe de survie selon la présence de comorbidité ; D : Courbe de survie selon le type de cancer du sein.

En analyse multivariée selon le modèle de Cox, le modèle le plus robuste incluait deux facteurs significativement associés à la survie : l'antécédent d'infertilité et le CI avec des HRA de 1,63 [1,01 – 2,63] et 1,68 [1,09 – 2,59] respectivement.

Tableau III: Analyse multivariée du modèle de régression de Cox pour l'identification des facteurs associés au mauvais pronostic du cancer du sein

	HR brute [IC 95%]	Valeur - P	HRa [IC 95%]	eur - p
Ménagères		0,399		0,435
Non	1,00		1,00	
Oui	1,14 [0,84 – 1,53]		3 [0,83 – 1,54]	
Antécédent de contraception hormonal		0,771		0,940
Oui	5 [0,71 – 1,28]		1 [0,74– 1,38]	
Non	1,00		1,00	
Antécédent d'infertilité		0,112		0,044
Oui	5 [0,91 – 2,30]		3 [1,01 – 2,63]	
Non	1,00		1,00	
Ménopause		0,625		0,775
Oui	3 [0,91 – 1,24]		5 [0,69 – 1,30]	
Non	1,00		1,00	
Sein atteint		0,857		0,598
Sein droit	1,00		1,00	
Sein gauche	2 [0,76 – 1,38]		6 [0,60 – 1,22]	
Atteinte bilatérale	0 [0,62 – 2,32]		3 [0,58 – 2,22]	
Type de cancer		0,095		0,060
Tumeur du sein non T4	1,00		1,00	
Tumeur du sein localement avancée	5 [0,88 – 1,76]		3 [0,86 – 1,75]	
Cancer inflammatoire	2 [1,04 – 2,22]		8 [1,09 – 2,59]	

Abréviation : HR, Hazard Ratio ; HRa, Hazard Ratio ajusté

@Antécédents personnels d'hypertension artérielle, de diabète, cancer et VIH.

5. DISCUSSION

Nous avons observé dans cette étude une incidence précoce du cancer du sein quel que soit le type avec un premier pic avant 40 ans, bien que le pic du cancer inflammatoire soit unique tandis que les CLA et NT4 aient une distribution bimodale. Le pic le plus élevé du CLA survient avant 40 ans, tandis que le pic le plus élevé des NT4 survient entre 55 et 59 ans.

Ces constatations contrastent avec ceux rapportés pour des populations occidentales avec un accès universel aux soins de santé (69). En effet, les courbes de densité dans ces contextes présentent un aspect bimodal avec le pic de densité le plus élevé à 69 ans pour les NT4 et 74 ans pour les CLA.

D'autres auteurs africains ont observé une distribution bimodale dans leurs populations de cancers du sein (70) (71). Ces différences de densité de fréquence peuvent s'expliquer en partie par les différences de sources de données. En effet, nous avons utilisé une base de données hospitalières ; tandis que les autres auteurs ont utilisé des données de registre de cancer populationnel. Par ailleurs, nous avons utilisé des critères anatomocliniques pour définir les sous populations de cancer du sein ; tandis que l'étude sud-africaine a utilisé la race et les critères biomoléculaires.

Dickens C et al, pensent que ces différences peuvent aussi s'expliquer par la population relativement plus jeune en Afrique ; les nombreux facteurs de risque qui abrègent la vie des femmes, empêchant d'avoir plus de cas de cancer de la femme âgée ; le sous diagnostic du cancer du sein de la femme âgée surtout pour les femmes vivant en milieu rural.

Sur le plan sociodémographique, nos données rapportent qu'au moins 7 patientes sur 10 des cas de CLA ou CI étaient des ménagères de même que presque la moitié des NT4.

D'autres auteurs ont mis l'accent sur ce constat dans une étude hospitalière cas – témoins sur les facteurs de risque du cancer du sein en rapportant un risque accru de cancer du sein chez les ménagères (OR= 2.94; IC 95% : 2,20–3,92)(72). Cependant, les études sur la relation entre le cancer du sein et le statut de ménagère demeurent conflictuelles avec des auteurs considérant l'augmentation du risque de cancer comme accidentelle. Aussi, les premières études sur les effets du statut économique et social se sont – elles focalisées sur le niveau d'éducation et le revenu. Ces travaux ont rapporté que les femmes qui avaient un niveau d'étude supérieur et un revenu élevé avaient un risque accru de cancer du sein (73).

Depuis quelques années, de plus en plus de travaux s'intéressent à cette relation paradoxale entre le niveau socio-économique élevé et le cancer. Des auteurs contre ces assertions ont comparé le niveau de stress entre les femmes travaillant hors de la maison et les ménagères. Ils ont observé que les niveaux de stress modérés étaient plus fréquents parmi les ménagères et que le niveau de stress élevé était le même dans les deux groupes (74). Ces trouvailles sont des observations quotidiennes dans notre contexte où les ménagères sont au cœur de l'éducation des enfants, de l'alimentation de la famille, des petites activités génératrices de revenue souvent infructueuses.

Ce stress parfois supérieur à celui des femmes intellectuelles à des niveaux de responsabilité professionnelle élevés implique au-delà de l'action des stéroïdes oestrogéniques ovariens, l'augmentation de la sécrétion des glucocorticoïdes surrénaliens dont le principal chez les êtres humains est le cortisol. Cette sécrétion est induite par le stress social chronique. L'élévation chronique du cortisol entraîne l'activation du récepteur des glucocorticoïdes présents de façon ubiquitaire dans le tissu mammaire aussi bien dans l'épithélium normal que dans les cellules cancéreuses. L'activation de ce récepteur peut directement augmenter la prolifération cellulaire mammaire et en même temps inhiber l'apoptose, conduisant ainsi à la transformation maligne (75).

Il ressort de ce qui précède, la nécessité d'initier des travaux de recherche sur la relation entre le statut de ménagère et la survenue du cancer du sein.

Les caractéristiques de la vie reproductive notamment l'antécédent de fausse couche et d'infertilité étaient fréquentes dans les trois groupes, mais plus représentées parmi les NT4 comparées aux CLA et aux CI. Les rationnels soutenant cette observation se fondaient sur le fait que les modifications hormonales de la grossesse entraînent la prolifération et la différenciation du tissu mammaire. La fausse couche interrompt ce processus et peut laisser le tissu mammaire proliféré indifférencié qui est à risque élevé de transformation carcinogène (76). Cependant, des méta-analyses récentes ne confirment pas ces associations (77).

Le cancer du sein peut affecter chacun des deux seins. Cependant, nous avons recensé plus de CLA sur le sein droit (68,6%) ; et il y avait plus de CI sur le sein gauche (84,3%), comparé aux NT4 et au CLA. Une fréquence plus élevée d'atteinte du sein gauche en cas de cancer inflammatoire a été aussi rapportée par d'autres auteurs(78). Une étude portant sur 228 cancers du sein suivis entre 1999 et 2020 a corroboré ces trouvailles en rapportant que le CLA était plus fréquent sur le sein droit ; tandis que les tumeurs précoces étaient plus fréquentes sur le sein gauche (79).

Le cancer inflammatoire du sein entre dans ce cas de figure. Une étude de grande échelle utilisant les données du programme SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) des Etats Unis d'Amérique a rapporté que les cancers survenant sur le sein gauche étaient plus agressifs et associés à un mauvais pronostic par rapport à ceux observés sur le sein droit. Bien qu'il n'y ait pas encore de confirmation, ces caractéristiques sont plus fréquentes dans le cancer inflammatoire du sein (80).

Nous avons observé des fréquences relativement plus élevées de cancer du sein bilatéral parmi les CLA et CI comparés aux NT4.

L'obstruction lymphatique étendue impliquée dans la fréquence élevée de métastases à distance observée dans les cancers inflammatoires du sein(81), a été

extrapolée par certains auteurs comme pouvant expliquer l'atteinte du sein controlatéral (82). Bien que ces fréquences de 8,7% et 7,1% que nous avons observées soient dans les limites des proportions de cancer du sein bilatéral qui sont de 2% à 11% (83) ; elles soulèvent l'épineuse question du pronostic du cancer du sein dans un contexte où la complétude de la prise en charge du cancer du sein est rarement la règle. Dans une méta-analyse d'études récentes, il est ressorti que le cancer du sein bilatéral en particulier les cas synchrones, ont un mauvais pronostic en termes de survie globale lorsqu'ils sont comparés au cancer du sein unilatéral.

Nous n'avons pas pu préciser la nature synchrone ou métachrones de la bilatéralité qui se fonde sur une notion de délai entre l'apparition du cancer dans les deux seins qui varie de 1 mois à 5 ans. Nos trouvailles impliquent la nécessité de mener des études spécifiques sur l'épidémiologie du cancer du sein bilatéral dans notre contexte.

Globalement, la survie du cancer du sein demeure réservée malgré les efforts consentis par l'État et ses partenaires ces dernières années. Les traitements souvent incomplets du fait de la précarité des ressources sont sans nul doute une hypothèse explicative majeure. Nous avons retrouvé deux facteurs majeurs qui impactaient négativement la survie du cancer du sein : l'antécédent d'infertilité et le type inflammatoire du cancer du sein.

Une analyse secondaire d'un essai randomisé a en effet rapporté que les femmes ayant un antécédent d'infertilité avaient une augmentation de 10% du risque de décès toutes causes confondues ; et particulièrement, le risque décès par cancer du sein était multiplié par 2 ou plus chez les femmes qui étaient considérées comme à faible risque de décès par cancer du sein (84).

L'existence de travaux démontrant une corrélation en les mutations du gène BRCA-1 et les faibles niveaux d'hormone antimüllérienne (AMH) et de réponse ovarienne laissent entrevoir la possibilité d'interrelations entre la survenue et le pronostic du

cancer du sein avec l'infertilité (85). Néanmoins, nos résultats laissent envisager que la fréquence élevée de types anatomocliniques agressifs impacte négativement sur le pronostic du cancer du sein. Des études de registres populationnels confirment cela en rapportant que le CLA, facteur associé à la survenue de décès, est plus associé aux métastases (80). Quant au cancer inflammatoire du sein son profil biomoléculaire le rend plus agressif et peu répondant aux traitements du fait de sa fréquence élevée en cancer triple négatif (86).

La force de cette étude est qu'il s'agit d'une des premières en notre connaissance qui rapporte les caractéristiques épidémio-cliniques du cancer du sein sur des données de routine au Mali. Les principales limites comprennent entre autres : (i) l'absence de relecture des lames d'anatomie pathologique pour assurer un contrôle de qualité ; (ii) la fréquence non négligeable de données manquantes ; (iii) la non réalisation en routine du typage moléculaire

CONCLUSION

Le cancer du sein est fréquent en pratique de routine au CHU Gabriel Touré. Il est caractérisé non seulement par la fréquence élevée des sous populations de mauvais pronostic mais aussi par la présentation tardive des patientes aux agents de santé, ce qui a une influence négative sur la survie globale. Les principales limites de ce travail et ses résultats peuvent être prises en compte pour améliorer la prise en charge du cancer du sein dans notre pays.

RECOMMANDATIONS

Au terme de cette étude nous pouvons formuler les recommandations suivantes :

Aux autorités sanitaires

Mettre en place un système de sensibilisation de la population sur le cancer du sein

Améliorer le plateau technique pour le dépistage et la prise en charge du cancer du sein

Aux personnels sanitaires

La pratique systématique de l'examen clinique des seins

Demander la mammographie de dépistage chez les femmes ménopausées

Faire la recherche de mutation du gène BRCA 1 et 2 chez les patientes avec un antécédent familial de cancer du sein, initié précocement la mammographie chez ces patientes

A la population

Nous exhortons les femmes à s'auto palper les seins

A se soumettre au dépistage de routine du cancer du sein

A mené une activité sportive régulière

RÉFÉRENCES

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2021;71(3):209-49.
2. Guindo F. Cancer du sein chez les femmes de moins de 40 ans au Mali: aspects épidémiologiques, histopathologiques et immuno- histochimiques. [Internet] [Thesis]. USTTB; 2022 [cité 22 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/5736>
3. Doridt V, Clough KB. Cancer du sein, épidémiologie, anatomie pathologie, dépistage, diagnostic. La revue du praticien (Paris) 2001. 2001;
4. Roussy, Gustave, Leroux Roger,, Oberling Charles,. Roussy G, Leroux R, Oberling CH. Précis d'anatomie pathologie.Paris; Masson 1950: 1123-11. 3e édition. Paris: Masson et Cie; 1950;
5. Chiquette J, Hogue JC. LA SÉNOLOGIE AU QUOTIDIEN.
6. Frikha N, Chlif M. An overview of the risk factors for breast cancer. BULLETIN DE L ACADEMIE NATIONALE DE MEDECINE. 2021;205(5):519-27.
7. BOUFATAH N al I, BOUKHEDIMI N, KOUCHKAR A. Etude épidémiologique sur le cancer du sein en Algérie [PhD Thesis]. 2022.
8. Garcia S, Zaman K, MER P. Follow-up des patientes avec cancer du sein qui ont bénéficié d'un traitement de préservation de la fertilité.
9. Zavala VA, Serrano-Gomez SJ, Dutil J, Fejerman L. Genetic Epidemiology of Breast Cancer in Latin America. Genes (Basel). 18 févr 2019;10(2):153.
10. Sancho-Garnier H, Colonna M. Épidémiologie des cancers du sein. La Presse Médicale. 2019;48(10):1076-84.
11. Li CI, Beaber EF, Tang MTC, Porter PL, Daling JR, Malone KE.

Reproductive factors and risk of estrogen receptor positive, triple-negative, and HER2-neu overexpressing breast cancer among women 20–44 years of age. *Breast cancer research and treatment*. 2013;137:579-87.

12. Nkondjock A, Ghadirian P. Risk factors and risk reduction of breast cancer. *Medecine Sciences: M/S*. 2005;21(2):175-80.
13. Pike MC, Pearce CL, Wu AH. Prevention of cancers of the breast, endometrium and ovary. *Oncogene*. 2004;23(38):6379-91.
14. Byng JW, Yaffe MJ, Jong RA, Shumak RS, Lockwood GA, Tritchler DL, et al. Analysis of mammographic density and breast cancer risk from digitized mammograms. *Radiographics*. 1998;18(6):1587-98.
15. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *The lancet oncology*. 2001;2(3):133-40.
16. Rojas K, Stuckey A. Breast cancer epidemiology and risk factors. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2016;59(4):651-72.
17. Cordina-Duverger E, Truong T, Anger A, Sanchez M, Arveux P, Kerbrat P, et al. Risk of breast cancer by type of menopausal hormone therapy: a casecontrol study among post-menopausal women in France. *PloS one*. 2013;8(11):e78016.
18. Ewertz M, Duffy SW, Adami HO, Kvåle G, Lund E, Meirik O, et al. Age at first birth, parity and risk of breast cancer: a meta-analysis of 8 studies from the Nordic countries. *International journal of cancer*. 1990;46(4):597-603.
19. Kungu A, Hamajima N, Hirose K. Alcohol, tobacco and breast cancer—collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. 2002;
20. Chazelas E, Srouf B, Desmetz E, Kesse-Guyot E, Julia C, Deschamps V, et al. Sugary drink consumption and risk of cancer: results from NutriNetSanté prospective cohort. *bmj*. 2019;366.
21. Lauby-Secretan B, Dossus L, Marant-Micallef C, His M. Obésité et cancer. *Bulletin du cancer*. 2019;106(7-8):635-46.

22. Marinari G, Espitalier-Rivière C, Fédou C, Romain AJ, de Mauverger ER, Brun JF. Activité physique, obésité et cancer du sein: quelles conclusions pratiques? *Science & Sports*. 2019;34(4):191-8.
23. Desnoyers A, Riesco E, Fülöp T, Pavic M. Activité physique et cancer: mise au point et revue de la littérature. *La Revue de médecine interne*. 2016;37(6):399-405.
24. Cosset JM, Chargari C, Demoor C, Giraud P, Helfre S, Mornex F, et al. Prévention des cancers radio-induits. *Cancer/Radiothérapie*. 2016;20:S61-8.
25. Rodgers KM, Udesky JO, Rudel RA, Brody JG. Environmental chemicals and breast cancer: An updated review of epidemiological literature informed by biological mechanisms. *Environmental research*. 2018;160:152-82.
26. Benabu JC, Stoll F, Gonzalez M, Mathelin C. Travail de nuit, travail posté: facteur de risque du cancer du sein? *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2015;43(12):791-9.
27. Dossus L, Boutron-Ruault MC, Kaaks R, Gram IT, Vilier A, Fervers B, et al. Active and passive cigarette smoking and breast cancer risk: results from the EPIC cohort. *International journal of cancer*. 2014;134(8):1871-88.
28. Vargas AC, Reed AEM, Waddell N, Lane A, Reid LE, Smart CE, et al. Gene expression profiling of tumour epithelial and stromal compartments during breast cancer progression. *Breast cancer research and treatment*. 2012;135:153-65.
29. Gruel N, Fuhrmann L, Lodillinsky C, Benhamo V, Mariani O, Cédenot A, et al. LIN7A is a major determinant of cell-polarity defects in breast carcinomas. *Breast Cancer Research*. 2016;18(1):1-10.
30. Ely S, Vioral AN. Breast cancer overview. *Plastic and Aesthetic Nursing*. 2007;27(3):128-33.
31. Black MM, Barclay TH, Hankey BF. Prognosis in breast cancer utilizing histologic characteristics of the primary tumor. *Cancer*. 1975;36(6):2048-55.

32. Tsuda H. General Rule Committee of the Japanese Breast Cancer Society: Histological classification of breast tumors in the General rules for clinical and pathological recording of breast cancer. *Breast Cancer*. 2020;27(3):309-21.
33. Thakur P, Baraskar K, Shrivastava VK. Histopathological Characteristics: Breast Cancer Subtypes Depending on Receptor Status, Clinical and Pathological Staging of Breast Cancer. In: *Breast Cancer: From Bench to Personalized Medicine*. Springer; 2022. p. 31-46.
34. Bombardieri E, Bonadonna G, Gianni L. Nuclear Medicine in Diagnosis and Therapeutic Options. *Breast Cancer*. 2008;
35. Bullier B, MacGrogan G, Bonnefoi H, Hurtevent-Labrot G, Lhomme E, Brouste V, et al. Imaging features of sporadic breast cancer in women under 40 years old: 97 cases. *European radiology*. 2013;23:3237-45.
36. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *Journal of the National cancer Institute*. 2011;103(22):1656-64.
37. Prat A, Cheang MCU, Martín M, Parker JS, Carrasco E, Caballero R, et al. Prognostic significance of progesterone receptor–positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer. *Journal of clinical oncology*. 2013;31(2):203.
38. Ades F, Zardavas D, Bozovic-Spasojevic I, Pugliano L, Fumagalli D, De Azambuja E, et al. Luminal B breast cancer: molecular characterization, clinical management, and future perspectives. *Journal of clinical oncology*. 2014;32(25):2794-803.
39. Morrison DH, Rahardja D, King E, Peng Y, Sarode V. Tumour biomarker expression relative to age and molecular subtypes of invasive breast cancer. *British journal of cancer*. 2012;107(2):382-7.

40. Malin D, Strekalova E, Petrovic V, Deal AM, Al Ahmad A, Adamo B, et al. α B-crystallin: a novel regulator of breast cancer metastasis to the brain. *Clinical Cancer Research*. 2014;20(1):56-67.
41. Furney SJ, Turajlic S, Fenwick K, Lambros MB, MacKay A, Ricken G, et al. Genomic characterisation of acral melanoma cell lines. *Pigment Cell & Melanoma Research*. 2012;25(4):488-92.
42. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. 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*. 2013;24(9):2206-23.
43. Freres P, Collignon J, Gennigens C, Scagnol I, Rorive A, Barbeaux A, et al. « Triple negative » breast cancer. *Revue Medicale de Liege*. 2010;65(3):120-6.
44. Agarwal G, Nanda G, Lal P, Mishra A, Agarwal A, Agrawal V, et al. Outcomes of triple-negative breast cancers (TNBC) compared with nonTNBC: does the survival vary for all stages? *World journal of surgery*. 2016;40:1362-72.
45. Alluri P, Newman LA. Basal-like and triple-negative breast cancers: searching for positives among many negatives. *Surgical Oncology Clinics*. 2014;23(3):567-77.
46. Boisserie-Lacroix M, MacGrogan G, Debled M, Ferron S, Asad-Syed M, McKelvie-Sebileau P, et al. Triple-negative breast cancers: associations between imaging and pathological findings for triple-negative tumors compared with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor-2-negative breast cancers. *The Oncologist*. 2013;18(7):802-11.
47. Stacoffe M, Arbion F, Végas H, Ouldamer L, Cancel M, Vinceneux A, et al. Les cancers du sein «triple-négatifs»: une pseudo-entité en cours de démembrement. *Innovations & Thérapeutiques en Oncologie*.

2017;3(5):243-56.

48. Gravier E, Pierron G, Vincent-Salomon A, Gruel N, Raynal V, Savignoni A, et al. A prognostic DNA signature for T1T2 node-negative breast cancer patients. *Genes, chromosomes and cancer*. 2010;49(12):1125-34.
49. van der Groep P, Bouter A, van der Zanden R, Siccama I, Menko FH, Gille JJ, et al. Distinction between hereditary and sporadic breast cancer on the basis of clinicopathological data. *Journal of clinical pathology*. 2006;59(6):611-7.
50. Atchley DP, Albarracin CT, Lopez A, Valero V, Amos CI, GonzalezAngulo AM, et al. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(26):4282.
51. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, et al. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(16):1529-41.
52. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *cell*. 2011;144(5):646-74.
53. Martin TD, Patel RS, Cook DR, Choi MY, Patil A, Liang AC, et al. The adaptive immune system is a major driver of selection for tumor suppressor gene inactivation. *Science*. 2021;373(6561):1327-35.
54. Della Porta G, Canevari S, Fossati G. Immune responses to tumour and embryo cells in patients with mammary carcinoma. *The British Journal of Cancer Supplement*. 1973;1:103.
55. DeLassus GS, Cho H, Eliceiri GL. New signaling pathways from cancer progression modulators to mRNA expression of matrix metalloproteinases in breast cancer cells. *Journal of Cellular Physiology*. 2011;226(12):3378-84.
56. Vermeulen JF, van de Ven RA, Ercan C, van der Groep P, van der Wall E, Bult P, et al. Nuclear Kaiso expression is associated with high grade and triple-negative invasive breast cancer. *PloS one*. 2012;7(5):e37864.

57. Rébé C, Végran F, Berger H, Ghiringhelli F. STAT3 activation: A key factor in tumor immunoescape. *Jak-stat*. 2013;2(1):e23010.
58. Caza T, Landas S. Functional and phenotypic plasticity of CD4⁺ T cell subsets. *BioMed research international*. 2015;2015.
59. Lacan C, Caron J, Tarantino N, Fouquet B, Cherai M, Parizot C, et al. CAR-T cell therapy for central nervous system lymphomas: blood and cerebrospinal fluid biology, and outcomes. *Haematologica*. 2020;
60. Atsou KK. Modélisation mathématique des interactions tumeurs-système immunitaire: phase d'équilibre et d'échappement [PhD Thesis]. Université Côte d'Azur; 2020.
61. Chollat-Namy M. Effet de l'inactivation du gène suppresseur de tumeur p53 et de sa réactivation pharmacologique sur la réponse cytotoxique antitumorale [PhD Thesis]. Université Paris-Saclay; 2020.
62. Baniyash M, Sade-Feldman M, Kanterman J. Chronic inflammation and cancer: suppressing the suppressors. *Cancer immunology, immunotherapy*. 2014;63:11-20.
63. Calmels B. Immunology and cancer: tumor-induced immunosuppression. *Oncologie*. 2004;6:525-33.
64. Faget J, Bendriss-Vermare N, Gobert M, Durand I, Olive D, Biota C, et al. ICOS-ligand expression on plasmacytoid dendritic cells supports breast cancer progression by promoting the accumulation of immunosuppressive CD4⁺ T cells. *Cancer research*. 2012;72(23):6130-41.
65. Bruchard M, Mignot G, Derangère V, Chalmin F, Chevriaux A, Végran F, et al. Chemotherapy-triggered cathepsin B release in myeloid-derived suppressor cells activates the Nlrp3 inflammasome and promotes tumor growth. *Nature medicine*. 2013;19(1):57-64.
66. Apetoh L, Vegran F, Ladoire S, Ghiringhelli F. Restoration of antitumor immunity through selective inhibition of myeloid derived suppressor cells by anticancer therapies. *Current molecular medicine*. 2011;11(5):365-72.

67. Elkord E, Alcantar-Orozco EM, Dovedi SJ, Tran DQ, Hawkins RE, Gilham DE. T regulatory cells in cancer: recent advances and therapeutic potential. Expert opinion on biological therapy. 2010;10(11):1573-86.
68. Whiteside TL. Regulatory T cell subsets in human cancer: are they regulating for or against tumor progression? Cancer Immunology, Immunotherapy. 2014;63:67-72.
69. Hance KW, Anderson WF, Devesa SS, Young HA, Levine PH. Trends in Inflammatory Breast Carcinoma Incidence and Survival: The Surveillance, Epidemiology, and End Results Program at the National Cancer Institute. J Natl Cancer Inst. 6 juill 2005;97(13):966-75.
70. Dickens C, Pfeiffer RM, Anderson WF, Duarte R, Kellett P, Schüz J, et al. Investigation of breast cancer sub-populations in black and white women in South Africa. Breast Cancer Res Treat. 1 déc 2016;160(3):531-7.
71. Sighoko D, Kamaté B, Traore C, Mallé B, Coulibaly B, Karidiatou A, et al. Breast cancer in pre-menopausal women in West Africa: analysis of temporal trends and evaluation of risk factors associated with reproductive life. Breast. oct 2013;22(5):828-35.
72. Özkan M, Yıldırım N, Dişçi R, İlgün AS, Sarsenov D, Alço G, et al. Roles of Biopsychosocial Factors in the Development of Breast Cancer. Eur J Breast Health. oct 2017;13(4):206-12.
73. Hosseinzadeh M, Eivazi Ziaei J, Mahdavi N, Aghajari P, Vahidi M, Fateh A, et al. Risk factors for breast cancer in Iranian women: a hospital-based case-control study in tabriz, iran. J Breast Cancer. sept 2014;17(3):236-43.
74. PubMed [Internet]. [cité 14 oct 2023]. Sultanpur M, N. Level Between Housewives and Employed Women. International Education and Research Journal 2019;5(6). - Search Results. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Sultanpur+M%2C+N.+Level+Between+Housewives+and+Employed+Women.+International+Education+and+Research+Journal+2019%3B5%286%29.&filter=simsearch1.fha&filter=simsearch>

2.frrft

75. Hermes GL, Delgado B, Tretiakova M, Cavigelli SA, Krausz T, Conzen SD, et al. Social isolation dysregulates endocrine and behavioral stress while increasing malignant burden of spontaneous mammary tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 29 déc 2009;106(52):22393-8.
76. Kitchen AJ, Trivedi P, Ng D, Mokbel K. Is there a link between breast cancer and abortion: a review of the literature. *Int J Fertil Womens Med*. 2005;50(6):267-71.
77. Manouchehri E, Taghipour A, Ghavami V, Shandiz FH, Ebadi A, Roudsari RL. Menstrual and Reproductive Factors and Risk of Breast Cancer in Iranian Female Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Prev Med*. 2022;13:26.
78. Dershaw DD, Moore MP, Liberman L, Deutch BM. Inflammatory breast carcinoma: mammographic findings. *Radiology*. mars 1994;190(3):831-4.
79. Al Saad S, Al Shenawi H, Almarabheh A, Al Shenawi N, Mohamed AI, Yaghan R. Is laterality in breast Cancer still worth studying? Local experience in Bahrain. *BMC Cancer*. 10 sept 2022;22(1):968.
80. Abdou Y, Gupta M, Asaoka M, Attwood K, Mateusz O, Gandhi S, et al. Left sided breast cancer is associated with aggressive biology and worse outcomes than right sided breast cancer. *Sci Rep*. 4 août 2022;12(1):13377.
81. Wang Z, Chen M, Pan J, Wang X, Chen XS, Shen KW. Pattern of distant metastases in inflammatory breast cancer - A large-cohort retrospective study. *J Cancer*. 2020;11(2):292-300.
82. Levy S, Hanna M. A Case of Bilateral Inflammatory Breast Cancer. *Cureus*. juin 2023;15(6):e40101.
83. Ozturk A, Alco G, Sarsenov D, Ilgun S, Ordu C, Koksall U, et al. Synchronous and metachronous bilateral breast cancer: A long-term experience. *J BUON*. 2018;23(6):1591-600.
84. Stentz NC, Koelper N, Barnhart KT, Sammel MD, Senapati S. Infertility and mortality. *Am J Obstet Gynecol*. mars 2020;222(3):251.e1-251.e10.

85. Phillips KA, Collins IM, Milne RL, McLachlan SA, Friedlander M, Hickey M, et al. Anti-Müllerian hormone serum concentrations of women with germline BRCA1 or BRCA2 mutations. Hum Reprod. mai 2016;31(5):1126-32.
86. Funakoshi Y, Wang Y, Semba T, Masuda H, Hout D, Ueno NT, et al. Comparison of molecular profile in triple-negative inflammatory and noninflammatory breast cancer not of mesenchymal stem-like subtype. PLoS One. 2019;14(9):e0222336.

ANNEXES

Résumé

Peu de travaux sont consacrés au cancer du sein malgré son fardeau élevé dans notre contexte. Ainsi, les objectifs de ce travail étaient de : (1) préciser les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des cancers du sein ; et (2) déterminer les facteurs influençant la survie du cancer du sein au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Gabriel Touré.

Il s'agissait d'une étude de cohorte rétrospective réalisée au CHU Gabriel Touré entre le 1^{er} janvier 2018 au 31 décembre 2022. Les cas de cancer du sein histologiquement confirmés ont été inclus et repartis en trois groupes anatomocliniques (Tumeur non T4 [NT4], cancer localement avancé [CLA] et cancer inflammatoire du sein [CI]). Les proportions des différentes modalités des variables catégorielles / qualitatives ont été comparées à l'aide des tests du Khi² de Pearson ou Exact de Fisher. Des courbes de densité de fréquence ont été produites selon les trois types et comparées à l'aide de la statistique de Kruskal Wallis. Les courbes de Kaplan – Meier ont été produites pour l'étude de la survie et la régression de Cox a été utilisée pour identifier les facteurs influençant la survie du cancer du sein. Les Hazard Ratio ajustés (HRA) et leurs intervalles de confiance à 95% (IC à 95%) ont été produits.

Au total 255 cas de cancer du sein ont été inclus dans cette étude. L'âge moyen était de 46,9 ans. Quel que soit le type anatomoclinique un pic de densité de fréquence apparaissait avant 40 ans. Les NT4 et les CLA étaient plus fréquemment observés sur le sein droit, tandis que le CI survenait sur le sein gauche ($p < 0,001$). Les proportions de comorbidités étaient comparables entre les trois groupes. La durée médiane de survie était de 9 mois et le taux global de survie à 5 ans était $< 40\%$. L'antécédent d'infertilité et le CI influençaient significativement la survie avec des HRA de 1,63 [1,01 – 2,63] et 1,68 [1,09 – 2,59] respectivement.

Le cancer du sein au CHU Gabriel Touré est caractérisé par une survenue précoce et un mauvais pronostic suggérant de mettre un accent particulier sur le diagnostic précoce et la qualité de la prise en charge.

Title. Comparative profiles of breast cancers according to tumor type at the Gabriel Touré University Hospital, Bamako - Mali, between 2018 and 2022.

Few studies have been conducted on breast cancer despite its high burden in our context. Therefore, this study aimed to: (1) specify the sociodemographic and clinical characteristics of breast cancer; and (2) determine the factors associated with breast cancer survival at Gabriel Touré University Hospital (CHU).

This was a retrospective cohort study conducted at CHU Gabriel Touré between January 1st 2018 and 31st, December 2022. Histologically confirmed cases of breast cancer were included and divided into three anatomoclinical groups (nonT4 tumor [NT4], locally advanced cancer [LAC] and inflammatory breast cancer [IBC]). We used Pearson's Chi-square or Fisher's Exact tests to compare proportions. The frequency distributions using density plots were constructed for the three breast types. They were compared using the Kruskal Wallis statistic. Kaplan-Meier curves were estimated for the survival analysis and Cox regression was used to identify factors associated with breast cancer survival. Adjusted hazard ratios (AHRs) and their 95% confidence intervals (95% CIs) were computed.

A total of 255 cases of breast cancer were included in this study. The mean age was 46.9 years old. Whatever the anatomoclinical type, the density plot curve peaked before the age 40. NT4 and LAC were more frequently observed on the right breast, while IBC occurred on the left breast ($p < 0.001$). Comorbidity rates were comparable between the three groups. The median survival time was 9 months, and the overall 5-year survival rate was $< 40\%$. Infertility history and IBC had a significant influence on survival, with AHRs of 1,3 [1,01 – 2,63] and 1,52 [1,04 – 2,22] respectively.

Breast cancer at Gabriel Touré University Hospital is characterized by an early onset and a poor prognosis, suggesting that particular emphasis should be placed on early diagnosis and the quality of management.