

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université Djillali Liabes de Sidi Bel Abbès

Faculté des sciences de la nature et de la vie

Département de biologie

# Thèse

Pour l'obtention du diplôme de

## Doctorat 3<sup>ème</sup> cycle

Spécialité : Sciences Biologiques

**Option :** Biologie de la Cellule Normale et Pathologique

### Intitulé

Approche moléculaire du cancer du sein inflammatoire  
dans la région du nord-ouest de l'Algérie.

Présentée par :

**Mme ZAKMOUT BELAGGOUNE Badra**

**Soutenue le : 08 / 11 / 2018**

|                              |                     |                   |                       |
|------------------------------|---------------------|-------------------|-----------------------|
| <b>Présidente :</b>          | MOULESSEHOUL Soraya | <b>Professeur</b> | UDL Sidi Bel Abbès    |
| <b>Examineurs :</b>          | ARIBI Mourad        | <b>Professeur</b> | Université de Tlemcen |
|                              | SAHRAOUI Toufik     | <b>Professeur</b> | Université d'Oran     |
|                              | HAOUD Khadidja      | <b>MCA</b>        | UDL Sidi Bel Abbès    |
| <b>Directrice de thèse :</b> | KLOUCHE Lynda       | <b>MCA</b>        | UDL Sidi Bel Abbès    |

**Année Universitaire : 2017-2018**



## *Dédicaces*

*Je dédie cette thèse à mon fils \*Farouk Abdel Waheb\*,  
Tu as vu le jour entre deux stages et tu as fais tes premiers pas  
Pendant que je remplissais les lignes de cette thèse.  
Sache que tu es ma plus belle réussite,  
Je t'aime ... Maman.*

*À mon très cher mari \*Med Saddek\*, Appelé : \*Noureddine\* ta  
patience, ton aide, tes belles surprises sucrées et encourageantes ainsi  
que ton profond attachement m'ont permis de réussir mes études. Que ce  
travail soit témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et  
fidèle*

*À la plus belle créature que Dieu a créée sur terre mon père  
\*Ahmed\* !... À cette source de tendresse, et de patience ma mère  
\*Batoul\* ! Ce travail est le fruit de vos sacrifices ...  
Puisse Dieu, le tout puissant, vous préserver et vous accorder santé,  
longue vie et bonheur*

*À mes adorables sœurs et mon unique frère que Dieu les protège:  
Asmaâ, Chaimaa, Yasmine et Mohammed Issam.*

### *À la mémoire de ma belle famille*

*Vous m'avez accueilli à bras ouverts dans votre famille. En témoignage  
de l'attachement que je porte pour vous. Je vous dédie ce travail*

*À tous les membres de ma famille, petits et grands et à tous mes amis  
Veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon  
Affection.*

## Remerciements

- ❖ Au nom d'**Allah** le plus grand Merci lui revient de m'avoir donné la foi et de m'avoir permis d'en arriver là.
- ❖ À notre Présidente de jury **Professeur. MOULESSEHOUL Soraya** ; Vous nous Faites l'honneur d'accepter avec une très grande amabilité de présider notre jury de thèse. Veuillez accepter ce travail Madame, en gage de notre grand respect et notre profonde reconnaissance.
- ❖ Un remerciement particulier à ma directrice de thèse **Docteur. ADDOU-KLOUCHE Lynda**. Nous avons eu le privilège de travailler parmi votre équipe de recherche et d'apprécier vos qualités et votre sens du devoir qui nous ont énormément marqués. Merci de m'avoir donnée la possibilité de travailler sur ce sujet selon différents axes, m'amenant ainsi à acquérir de nombreuses connaissances utiles pour mon futur professionnel.
- ❖ Nous souhaitons remercier vivement, pour l'honneur qu'ils nous font, Monsieur **Le professeur SAHRAOUI Toufik**, C'est pour nous un plaisir et une fierté de vous compter parmi les membres de cet honorable jury. ; Monsieur **Le professeur ARIBI Mourad**, nous vous remercions de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail en acceptant de siéger à son jury ; et madame, **Docteur HAOUD Khadidja**, nous sommes très honorée de vous compter parmi les membres de jury de cette thèse.
- ❖ Mes sincères remerciements au personnel du CHU-Oran, et l'hôpital militaire d'Oran. Veuillez trouver ici l'expression de ma respectueuse considération pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.
- ❖ Un remerciement particulier et sincère au Pr.BOUZID du Moustapha Bacha-Alger, au Dr.Khelil & Dr.Rekai du CHU-Oran et au Dr.BOUAKLINE Houssame de l'hôpital militaire d'Oran pour tous vos efforts fournis.
- ❖ Que tous ceux qui de près ou de loin m'ont assisté et m'ont apporté leur aide et dont les noms n'ont pas été cités, trouvent ici l'expression de ma profonde gratitude !

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

## Résumé

**Introduction :** Le cancer du sein inflammatoire (CSI) représente une entité clinique particulière caractérisée par son allure évolutive rapide et son pronostic péjoratif s'individualisant au sein des cancers mammaires par une épidémiologie, une histologie, un aspect moléculaire et un pronostic spécifiques.

**Objectifs :** Par une approche moléculaire et une évaluation de différents paramètres épidémiologiques et biologiques, notre travail sert à mieux comprendre la biologie tumorale et la spécificité clinique de cette forme rare et agressive de cancer du sein. L'objectif principal était de déterminer si le statut des emboles lymphatiques et dermiques (DLE) et de l'indice de prolifération Ki67, ajoutent des informations pronostiques indépendantes à la définition clinique du CSI. Le second consistait à établir un phénotype moléculaire pronostique pour les patients de CSI de l'ouest algérien.

**Matériel et méthodes :** Notre étude rétrospective a été menée sur 1513 cas de cancer du sein dont 76 sont des CSI et 1437 non-inflammatoires dans la région nord-ouest de l'Algérie entre le 1er Janvier 2010 et le 30 Juin 2016. Des corrélations aux données histo-cliniques ont été établies. Le travail a été complété par la réalisation d'une étude prospective concernant 350 cas traités à l'hôpital militaire d'Oran, dont 14 cas sont des inflammatoires et 336 non-inflammatoire ; permettant d'évaluer le statut de différents marqueurs par l'immunohistochimie y compris le Ki67 ; détermination du statut des DLE.

**Résultats :** Le CSI représente 5% de l'ensemble des cancers mammaires affectant le plus souvent les patientes de moins de 50 ans (64%) comparé aux cancers du sein non inflammatoires (43%). Le CSI est caractérisé par un grade SBR élevé III (53%), alors que le grade II est plus fréquemment retrouvé dans les non inflammatoires (45%). Le CSI est principalement retrouvé dans le sous-type triple négatif (TNBC) (29%) suivi du sous-type HER2 (+) (23%) ; les cancers du sein non inflammatoires sont associés aux tumeurs de types luminales. De plus une étude immunohistochimique a permis d'évaluer le statut de différents marqueurs dont le Ki67 est plus élevé dans les CSI par rapport aux non-inflammatoires (83% et 49% respectivement). Nous nous sommes également intéressé au statut des DLE dans le CSI qui offrent aussi un paramètre significatif caractérisant les CSI par rapport au non-inflammatoires (72% et 41% respectivement).

**Conclusion :** Notre étude a confirmé la particularité du CSI comme une entité anatomopathologique distincte à fort potentiel métastatique associé à des sous-types moléculaires particulièrement agressifs. Notre étude représente le premier rapport algérien qui met en corrélation le cancer du sein inflammatoire et le taux d'expression du Ki67, Cela donne la possibilité d'utiliser le score du Ki67 comme un marqueur moléculaire pronostic potentiel. De plus, le statut des DLE pourrait contribuer à une meilleure définition du CSI.

**Mots -clés:** Cancer du sein inflammatoire; Sous types moléculaires; Index de prolifération Ki67; Emboles lymphatiques et dermiques.

## Abstract

**Introduction:** Inflammatory breast cancer (IBC) represents a particular clinical entity characterized by its rapid evolutionary course and pejorative prognosis individualized within mammary cancers by a specific epidemiology, histology, molecular aspect and prognosis.

**Objectives:** Through a molecular approach and evaluation of different epidemiological and biological parameters, our work serves to better understand the tumor biology and the clinical specificity of this rare and aggressive form of breast cancer. The main objective was to determine whether the status of dermal lymphatic emboli (DLE) and proliferation index Ki67 add independent prognostic information to the clinical definition of IBC. The second was to establish a molecular prognostic phenotype for western Algerian IBC patients.

**Materials and Methods:** Our retrospective study was conducted on 1513 breast cancer cases, of which 76 are IBC and 1437 are n-IBC at the north-western region of Algeria between January 1, 2010 and June 30, 2016. Correlations with histo-clinical data have been established. The work was completed by a prospective study concerning 350 cases treated at the military hospital of Oran, of which 14 cases are IBC and 336 are n-IBC; to evaluate the status of different markers by immunohistochemistry including Ki67; determination of DLE status.

**Results:** IBC represents 5% of all breast cancers most commonly affecting patients under 50 years old (64%) compared to n-IBC (43%). IBC is characterized by a high SBR grade III (53%), while grade II is more often found in n-IBC (45%). IBC is mainly found in the triple negative subtype (TNBC) (29%) followed by the HER2 (+) subtype (23%); non-inflammatory breast cancers are associated with luminal tumors. In addition an immunohistochemical study has made it possible to evaluate the status of different markers whose Ki67 is higher in IBC compared to n-IBC drugs (83% and 49% respectively). We were also interested in the status of DLE in IBC that also offer a significant parameter characterizing IBC compared to n-IBC (72% and 41% respectively).

**Conclusion:** Our study confirmed the particularity of the IBC being a distinct pathological entity with high metastatic potential associated with particularly aggressive molecular subtypes. Our study represents the first Algerian report that correlates the IBC and the expression of Ki67 level. This gives the possibility of using the Ki67 score as a potential prognosis molecular marker. In addition, the DLE status could contribute to the clinical definition of IBC.

**Key words:** Inflammatory breast cancer; Molecular subtypes; Proliferation index Ki67; Dermal lymphatic emboli.

## ملخص

**مقدمة:** سرطان الثدي الإلتهابي عبارة عن مرض مختلف يتميز بمساره التطوري السريع والتنبؤ الازدراحي الذي يميزه عن سرطانات الثدي بعلم أوبئة، علم أنسجة، جانب جزيئي و تنبؤي خاص به.

**الأهداف:** من خلال دراسة النهج الجزيئي وتقييم مختلف العوامل الوبائية والبيولوجية، عملنا يهدف إلى فهم أفضل لبيولوجيا الورم والخصوصية الطبية لهذا الشكل النادر والعدواني من سرطان الثدي. الهدف الرئيسي كان تحديد ما إذا كانت الكريات اللمفاوية الجلدية ومؤشر الانتشار Ki67 يضيف معلومات مستقلة النذير إلى التعريف الطبي لسرطان الثدي الإلتهابي . الهدف الثاني ينصب حول إنشاء نمط ظاهري جزيئي لمرضى سرطان الثدي الإلتهابي بالغرب الجزائري .

**الوسائل والطرق:** أجرينا دراسة بأثر رجعي على 1513 حالة سرطان الثدي، منها 76 حالة سرطان الثدي الإلتهابي و 1437 غير الإلتهابية في المنطقة الشمالية الغربية من الجزائر بين 1 يناير 2010 و 30 جوان 2016. تم إنشاء الترابطات باستعمال المعطيات البيانية. تم تكملة العمل من خلال تحقيق دراسة مستقبلية بشأن 350 حالة عولجت في مستشفى وهران العسكري، منها 14 حالة سرطان الثدي الإلتهابي و 336 غير إلهابية. تسمح بتقييم مستويات عدة علامات عن طريق التقنية الكيمومناعية بما في ذلك Ki67 و تحديد مستوى الكريات اللمفاوية و الجلدية.

**النتائج:** يمثل سرطان الثدي الإلتهابي 5% من جميع أنواع سرطان الثدي الأكثر شيوعا التي تؤثر على المرضى تحت سن ال 50 (64%) مقارنة مع مريضات سرطانات الثدي غير الإلهابية (43%). يتميز سرطان الثدي الإلتهابي بدرجة SBR عالية III (53%) ، في حين أن الدرجة الثانية هي الأكثر تداولاً بسرطانات الثدي الغير التهابية (45%). تم العثور على سرطان الثدي الإلتهابي أساسا في النوع الفرعي الثلاثي السلبي (TNBC) (29%) يليها النوع الفرعي HER2(+) (23%) و ترتبط سرطانات الثدي غير الالتهابية بالأورام من نوع Luminaux. بالإضافة إلى ذلك ، فقد أتاحت الدراسة الكيمومناعية تقييم حالة العلامات المختلفة التي يكون فيها Ki67 أعلى في سرطانات الثدي الإلتهابية مقارنة بغير الإلهابية (83% و 49% على التوالي). كان إهتمامنا أيضاً بحالة الكريات اللمفاوية الجلدية في سرطانات الثدي الإلتهابية التي تقدم أيضاً معلومة مهمة تميزها مقارنة بغير الإلهابية (72% و 41% على التوالي).

**الخلاصة:** أكدت دراستنا خصوصية سرطان الثدي الإلتهابي كونها كيانا مرضيا متميزا مع إمكانية إنتشارية عالية يرتبط مع الأنواع الفرعية الجزيئية العدوانية. تمثل دراستنا التقرير الجزائري الأول الذي يربط بين سرطان الثدي الإلتهابي و مستوى Ki67 و هذا يعطي إمكانية إستخدام Ki 67 كعلامة جزيئية تنبئية محتملة. بالإضافة إلى ذلك فإن الكريات اللمفاوية و الجلدية يمكن أن تساهم في تعريف أفضل لسرطانات الثدي الإلتهابية.

**الكلمات المفتاحية:** سرطان الثدي الالتهابي - الأنواع الجزيئية - مؤشر الإنتشار Ki67 -الكريات اللمفاوية والجلدية .

## Table de matière

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

**Introduction** ..... 1

### ***Etude bibliographique : Chapitre I : Cancer du sein***

|                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------|----|
| I.1. Anatomie de la glande mammaire .....                           | 3  |
| I.1.1. Forme et dimensions (Modification au niveau des seins) ..... | 4  |
| I.1.2. Quadrants mammaires.....                                     | 5  |
| I.2. Cancer du sein .....                                           | 5  |
| I.2.1. Epidémiologie.....                                           | 5  |
| I.2.2. Diagnostic .....                                             | 6  |
| I.2.2.1. Examens complémentaires ; Examens para cliniques.....      | 6  |
| I.2.2.2. Anatomie Pathologique.....                                 | 8  |
| I.2.2.3. Aspects macroscopiques.....                                | 8  |
| I.2.2.4. Aspects microscopiques .....                               | 9  |
| I.2.3. Invasion et pouvoir métastatique.....                        | 9  |
| I.2.4. Les principaux facteurs de risque.....                       | 11 |
| I.2.5. Physiopathologie.....                                        | 13 |
| I.2.6. La classification conventionnelle .....                      | 13 |
| I.2.6.1. La classification TNM.....                                 | 13 |
| I.2.6.2. Classification histopathologique pTNM.....                 | 14 |
| I.2.6.3. Classification histopathologique ypTNM.....                | 15 |
| I.2.7. Les différents stades du cancer du sein .....                | 15 |
| I.2.7.1. LE STADE « 0 » .....                                       | 15 |
| I.2.7.2. STADE « I » .....                                          | 16 |
| I.2.7.3. STADE « II » .....                                         | 17 |
| I.2.7.4. STADE « III » .....                                        | 17 |
| I.2.7.5. STADE « IV » .....                                         | 18 |
| I.2.8. Les cancers invasifs : Les formes habituelles .....          | 18 |
| I.2.8.1. Le carcinome canalaire invasif.....                        | 18 |
| I.2.8.2. Le carcinome lobulaire invasif.....                        | 19 |
| I.2.8.3. Le carcinome médullaire.....                               | 19 |

|                                                      |    |
|------------------------------------------------------|----|
| I.2.8.4. Le carcinome mucineux ou colloïde.....      | 19 |
| I.2.8.5. Le carcinome tubulaire.....                 | 19 |
| I.2.8.6. La maladie du Paget du sein.....            | 19 |
| I.2.8.7. La tumeur phyllode.....                     | 20 |
| I.2.8.8. Le cancer du sein inflammatoire.....        | 20 |
| I.2.9. Classification moléculaire intrinsèque.....   | 20 |
| I.2.9.1. Les cancers du sein dits «luminaires» ..... | 20 |
| I.2.9.1.a- les sous-types d'origine luminale A.....  | 20 |
| I.2.9.1.b- les sous-types d'origine luminale B.....  | 20 |
| I.2.9.2. Les cancers du sein dits «Her2 +++».....    | 20 |
| I.2.9.3. Les cancers du sein de phénotype basal..... | 21 |
| I.2.10. Prise en charge thérapeutique .....          | 23 |
| I.2.10.1. Pour les cancers non métastatiques.....    | 23 |
| I.2.10.2. Les cancers métastatiques.....             | 26 |

## **Chapitre II. Le cancer du sein inflammatoire**

|                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------|----|
| II.1. Définition .....                                             | 28 |
| II.2. Classification .....                                         | 28 |
| II.2.1. La classification TNM .....                                | 28 |
| II.2.2. La classification de l'institut Gustave Roussy (PEV) ..... | 28 |
| II.3. Diagnostic : (Définition clinique) .....                     | 29 |
| II.3.1. Définition clinique.....                                   | 29 |
| II.3.2. Les embolies lymphatiques et dermiques .....               | 30 |
| II.4. Epidémiologie .....                                          | 30 |
| II.5. Ethnie .....                                                 | 31 |
| II.6. Histologie.....                                              | 31 |
| II.7. Pronostic.....                                               | 32 |
| II.8. Imagerie.....                                                | 33 |
| II.8. 1. Aspects échographiques .....                              | 33 |
| II.8. 2. Aspects mammographiques .....                             | 33 |
| II.8. 3. La radiologie .....                                       | 34 |
| II.9. Aspect moléculaire et génétique .....                        | 34 |
| II.9.1. RHOC GTPase .....                                          | 34 |
| II.9.2. WISP 3 .....                                               | 37 |

|                                                      |    |
|------------------------------------------------------|----|
| II.9.3. Le statut des récepteurs hormonaux .....     | 38 |
| II.9.4. HER2Neu et EGFR .....                        | 38 |
| II.9.5. p53 .....                                    | 39 |
| II.9.6. La cadhérine épithéliale (E-cadhérine) ..... | 40 |
| II.9.7. Ki67/ MIB-1 .....                            | 40 |
| II.9.8. NF-kB (Nuclear Factor-KappaB) .....          | 41 |
| II.9.9. Cox2 .....                                   | 42 |
| II.9.10. PABPC1 .....                                | 42 |
| II.9.11. CTSB .....                                  | 43 |
| II.9.12. caveolin-1 (cav-1) .....                    | 43 |
| II.9.13. Bcl-2 / BAX .....                           | 43 |
| II.9.14. MUC-1 .....                                 | 43 |
| II.9.15. eIF4G1 .....                                | 43 |
| II.9.16. c-met .....                                 | 44 |
| II.10. Modalités Thérapeutiques .....                | 45 |
| II.10.1. Chimiothérapie néoadjuvante .....           | 46 |
| II.10.1.1. Les cytotoxiques .....                    | 46 |
| II.10.1.2. Thérapeutiques ciblées .....              | 47 |
| II.10.1.3. Chimiothérapie intensive .....            | 48 |
| II.10.1.4. Chimiothérapie métronomique .....         | 49 |
| II.10.2. Chirurgie .....                             | 49 |
| II.10.3. Radiothérapie .....                         | 50 |
| II.10.4. Hormonothérapie .....                       | 51 |
| II.10.5. Traitement multimodale .....                | 51 |

## ***Problématique et objectifs***

|                                         |    |
|-----------------------------------------|----|
| II.11. Problématique et objectifs ..... | 52 |
| II.11.1 Problématique .....             | 52 |
| II.11.2 Objectifs .....                 | 52 |

## ***Etude expérimentale : Matériels et méthodes***

|                                 |    |
|---------------------------------|----|
| I. Population d'étude .....     | 54 |
| II. Echantillonnage .....       | 54 |
| III. Méthode .....              | 54 |
| IV. Matériels biologiques ..... | 55 |

|                                                                                           |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| IV.1. Etude des échantillons .....                                                        | 55 |
| IV.1.1. Enregistrement de la collection .....                                             | 55 |
| IV.1.2. Immunohistochimie (Techniques histologiques classiques ‘Technique standard’) .... | 55 |
| IV.2. Les différentes étapes de la préparation des tissus .....                           | 56 |
| IV.2.1. Fixation des échantillons .....                                                   | 56 |
| IV.2.2. Mesure et description des pièces : (Macroscopiquement) .....                      | 56 |
| IV.2.3. Fixation, inclusion en paraffine et coupe .....                                   | 58 |
| IV.2.4. Coloration à l’Hémalun-Eosine .....                                               | 58 |
| IV.2.5. Protocole pour l’immunohistochimie.....                                           | 58 |
| IV.3. Score des résultats de l’IHC .....                                                  | 59 |
| IV.4. Analyse de sous-type moléculaires du cancer du sein .....                           | 59 |

## **Résultats**

|                                                                                       |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----|
| I. Résultats de l’étude rétrospective (Résultats épidémiologiques Résultats.....      | 60 |
| I.1. Fréquence des cancers du sein inflammatoires.....                                | 60 |
| I.2. L’âge.....                                                                       | 60 |
| I.3. Le type histologique.....                                                        | 61 |
| I.4. Le grade SBR.....                                                                | 63 |
| I.5. La classification TNM.....                                                       | 63 |
| I.6. La classification TNM pour les CSI .....                                         | 64 |
| I.7. Le statut des récepteurs hormonaux .....                                         | 64 |
| I.8. Le statut de l’oncoprotéine HER2 .....                                           | 66 |
| I.9. Les sous-types moléculaires.....                                                 | 68 |
| I.10. Analyse de la survie des patientes diagnostiquées au niveau du CHU d’Oran ..... | 71 |
| I.11. Aperçu du traitement systémique et des thérapies locales.....                   | 73 |
| II. Résultats de l’étude prospective .....                                            | 74 |
| II.1. Les embolies lymphatiques.....                                                  | 74 |
| II.2. Activité proliférante (L’index de prolifération Ki67).....                      | 76 |

|                         |    |
|-------------------------|----|
| <b>Discussion</b> ..... | 80 |
|-------------------------|----|

|                                         |    |
|-----------------------------------------|----|
| <b>Conclusion et perspectives</b> ..... | 84 |
|-----------------------------------------|----|

|                                          |    |
|------------------------------------------|----|
| <b>Références bibliographiques</b> ..... | 86 |
|------------------------------------------|----|

## Liste des abréviations

CSI : Cancer du Sein Inflammatoire.

IBC: inflammatory Breast Cancer.

non-IBC: non- Inflammatory Breast Cancer.

CHU-Oran : Centre Hospitalier Universitaire d'Oran.

HMRUO : Hôpital Militaire Hospitalier Universitaire d'Oran.

TNM: Tumor, Nodes, Metastasis / Taille tumorale, Nodules, Métastases.

SBR: indice de Scarff Bloom Richardson.

HER2/ErbB2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2.

Ki67/ MIB-1: l'indice de prolifération.

DLE : Dermal Lymphatique Emboli / Emboles Lymphatiques Dermiques.

TNBC: Triple Negatif Breast Cancer.

AJCC : le Comité Américain sur le Cancer.

RH : Récepteurs Hormonaux.

RE : Récepteurs de l'Oestrogène.

RP : Récepteurs de la Progestérone.

BRCA1: Breast Cancer gene 1.

BRCA2: Breast Cancer gene 2.

CO: Contraceptifs Oraux.

THS : Traitement Hormonal Substitutif de la ménopause.

CCIS : Carcinome Canalaire In Situ.

CLIS : Carcinome Lobulaire In Situ.

GATA3: Facteur de transcription.

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor.

c-kit: Tyrosine-Protein Kinase.

NGFR/p75: anti-Nerve Growth Factor Receptor.

P53: Phosphoprotein 53.

PEV : Poussée Evolutive.

DC-IRM: Imagerie par Résonance Magnétique Dynamique.

SOR: Standards Options Recommandations.

LDH: Lactate Dehydrogenase.

RHOC GTPase: Ras Homolog gene family, member C Guanosine Tri-Phosphatase.

SUM149: Human breast cancer cell lines.

WISP3/CCN6: Wnt-1-induced secreted protein 3.

HME : Les cellules Epithéliales Mammaires Humaines.

VEGF : Facteur de Croissance Endothélial Vasculaire.

bFGF: Facteur de Croissance de Fibroblastes Basique.

IL: Interleukine.

LIBC: Lost Inflammatory Breast Cancer.

E-cadhérine : Cadhérine Epithéliale.

G1: Growth1/Gap1.

S: Phase de Synthèse.

M: Mitose.

G2: Gap2.

NF-kB: Nuclear Factor-KappaB.

ADN : Acide Désoxyribonucléique.

Cox2: Cyclooxygénase-2.

RANKL / RANK : Receptor Activator of NF-kB (ligand).

ARN: Acide Riboneuqlique.

PABPC1: Polyadenylate-Binding Protein Cytoplasmic 1.

CTSB: Cathepsin B.

Cav-1: Caveolin-1

Bcl-2 / BAX: B-Cell Lymphoma 2.

MUC-1: Mucine Humaine 1.

eIF4G1: Eukaryotic Translation Initiation Factor 4 Gamma 1.

eIF4E: Eukaryotic Translation Initiation Factor 4E.

eIF4A: Eukaryotic Translation Initiation Factor 4A.

eIF4GI: Eukaryotic Translation Initiation Factor 4GI.

eIF4F: Eukaryotic Translation Initiation Factor.

c-met: Tyrosine-protein kinase Met.

HGF : Hepatocyte Growth Factor/ Facteurs de Croissance des Hépatocytes.

PI3K: Phosphat-Idylinositol-3-Kinase.

TMA : Microarrays de Tissus.

bFGF: Facteur de Croissance des Fibroblastes.

Flt-1: Fms Related Ttyrosine Kinase 1.

Tie-1: Tyrosine kinase with immunoglobulin-like and EGF-like domains 1.

Tie-2: Tyrosine kinase with immunoglobulin-like and EGF-like domains 2.

Intégrine-V  $\beta 3$  : Integrine Beta3.

CD31: Cluster of Differentiation 31.

CCI: Cancer Canalaire Infiltrant.

CLI: Cancer Lobulaire Infiltrante.

ND : Non Disponible.

MFS: Metastasis-Free Survival.

## Liste des figures

| N° | Titre de la figure                                                                                                          | Page |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 1  | Structure de la glande mammaire normale                                                                                     | 03   |
| 2  | Anatomie de la glande mammaire d'après une coupe sagittale                                                                  | 04   |
| 3  | Anatomie et organisation histologique de la glande mammaire                                                                 | 04   |
| 4  | Illustration montrant la progression tumorale                                                                               | 09   |
| 5  | Etapes principales de la formation d'une métastase                                                                          | 10   |
| 6  | Carcinome canalaire in situ                                                                                                 | 15   |
| 7  | Carcinome lobulaire in situ                                                                                                 | 16   |
| 8  | STADE « I » du cancer du sein                                                                                               | 16   |
| 9  | STADE « II » du cancer du sein                                                                                              | 17   |
| 10 | STADE « III » du cancer du sein                                                                                             | 17   |
| 11 | STADE «IV » du cancer du sein                                                                                               | 18   |
| 12 | Carcinome canalaire invasif                                                                                                 | 18   |
| 13 | Carcinome lobulaire invasif                                                                                                 | 19   |
| 14 | Classification moléculaire des cancers du sein                                                                              | 21   |
| 15 | Analyse de 677 tumeurs mammaires à l'aide de la classification hiérarchique et de la liste des gènes Intrinsèques / UNC1300 | 22   |
| 16 | Cancer du sein inflammatoire : Aspect de « peau d'orange »                                                                  | 30   |
| 17 | Emboles lymphatiques et dermiques : coupe histologique d'un CSI                                                             | 30   |
| 18 | RHOC GTPase : A/ : Les GTPases + B/ : Les protéines Rho                                                                     | 35   |
| 19 | Les différents scores d'expression du RhoC-GTP par l'immunohistochimie                                                      | 36   |
| 20 | Production et régulation des facteurs angiogéniques                                                                         | 37   |
| 21 | Localisation génomique du gène WISP3                                                                                        | 38   |
| 22 | Cibles moléculaires du cancer du sein inflammatoire                                                                         | 48   |
| 23 | Etude Macroscopique de mastectomie d'une patiente âgée de 54 ans avec un carcinome canalaire invasif                        | 57   |
| 24 | Fréquence des CSI ; au niveau du CHU et l'hôpital militaire d'Oran [Janvier 2010- Juin 2016]                                | 60   |
| 25 | Répartition des patientes selon l'âge ; au niveau du CHU et l'hôpital militaire d'Oran [Janvier 2010- Juin 2016]            | 61   |

|    |                                                                                                                                                                                                                            |    |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 26 | Répartition des patientes selon le type histologique; au niveau du CHU et l'hôpital militaire d'Oran [Janvier 2010- Juin 2016]                                                                                             | 61 |
| 27 | Carcinome canalaire invasif: l'hôpital militaire d'Oran.<br>A/ : CCI; Grade II SBR (X100). B/ : CCI; Grade II SBR (X200)                                                                                                   | 62 |
| 28 | Carcinome lobulaire invasif : l'hôpital militaire d'Oran. A/ : CLI, Cellules non cohésives de type Plasmocytoïde (X200). B/ : CLI (X400)                                                                                   | 62 |
| 29 | Répartition des patientes selon le grade SBR; au niveau du CHU et l'hôpital militaire d'Oran [Janvier 2010- Juin 2016]                                                                                                     | 63 |
| 30 | Répartition des patientes selon la classification TNM; au niveau du CHU et l'hôpital militaire d'Oran [Janvier 2010- Juin 2016]                                                                                            | 64 |
| 31 | La classification TNM pour les CSI; au niveau du CHU et l'hôpital militaire d'Oran [Janvier 2010- Juin 2016]                                                                                                               | 64 |
| 32 | Répartition des patientes selon le statut du récepteur de l'estrogène                                                                                                                                                      | 65 |
| 33 | Répartition des patientes selon le statut du récepteur de la progestérone                                                                                                                                                  | 65 |
| 34 | Répartition des patientes selon le statut de l'oncoprotéine HER2                                                                                                                                                           | 66 |
| 35 | Niveau d'expression du récepteur de l'œstrogène: l'hôpital militaire d'Oran. A/ : ER positif (Allred Score 8) marquage nucléaire intense (X200). B/ : ER négatif (X200)                                                    | 67 |
| 36 | Niveau d'expression du récepteur de la progestérone: l'hôpital militaire d'Oran. A/ : PR positif marquage nucléaire, intense (X400). B/ : PR négatif (X400).                                                               | 67 |
| 37 | Niveau d'expression d'HER 2: l'hôpital militaire d'Oran. A/ : HER2 marquage membranaire complet positif et intense de presque toutes les cellules tumorales; SBR de grade III; CCI (X200). B/ : HER2 négatif (X200)        | 67 |
| 38 | Répartition des sous-types moléculaire dans le CSI et non-inflammatoire                                                                                                                                                    | 69 |
| 39 | Le taux de survie de 753 patientes non-inflammatoires: CHU-Oran                                                                                                                                                            | 71 |
| 40 | Le taux de survie de 63 patientes de CSI: CHU-Oran                                                                                                                                                                         | 72 |
| 41 | La courbes de survie sans métastase de Kaplan-Meier (MFS) pour les CSI et non-inflammatoires : CHU-Oran                                                                                                                    | 72 |
| 42 | Répartition des patientes selon le statut des embolés vasculaires: l'hôpital militaire d'Oran                                                                                                                              | 74 |
| 43 | Embole tumorale lymphatique: l'hôpital militaire d'Oran. A/ : embole lymphatique dermique dans le cancer du sein inflammatoire; CCI (X100). B/ : Infiltration des lymphes dermiques par les embolés tumorales: CSI (X200). | 75 |
| 44 | Répartition des patientes selon le statut de l'index de prolifération Ki67 ; l'hôpital militaire d'Oran                                                                                                                    | 76 |

|    |                                                                                                                                                                                                                                           |    |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 45 | Niveau d'expression de Ki67: l'hôpital militaire d'Oran. A/: Ki67 moins de 20% de marquage nucléaire (X200). B/: Ki67 positif plus de 20% de marquage nucléaire intense (X200). C/: Ki67 positif plus de 80% de marquage nucléaire (X200) | 77 |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

## Liste des tableaux

| N° | Titre du tableau                                                                                                                                 | Page |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 1  | La classification clinique TNM des tumeurs malignes du sein                                                                                      | 14   |
| 2  | Les caractéristiques clinicopathologiques des cas de CSI et non-inflammatoires au niveau du CHU et de l'hôpital militaire d'Oran                 | 70   |
| 3  | Les variantes modalités thérapeutiques dans la prise en charge des patientes inflammatoires et non-inflammatoires au niveau du CHU- Oran         | 73   |
| 4  | Le statut des emboles lymphatiques et dermiques caractérisant les patientes de CSI et non-inflammatoires au niveau de l'hôpital militaire d'Oran | 74   |
| 5  | Score d'expression du Ki67 dans les 2 entités CSI et non-inflammatoires au niveau de l'hôpital militaire d'Oran                                  | 78   |

# Introduction

Le cancer du sein inflammatoire (CSI) est caractérisé par la survenue brutale de la tumeur qui s'accompagne par des phénomènes inflammatoires et constitue une forme rare et agressive des cancers du sein localement avancés [1], avec un taux de survie à 3 ans de 40% par rapport aux non-inflammatoires 85%. Toutefois, les données cliniques peuvent être obscures et le diagnostic différentiel, en confondant les vrais CSI avec les autres tumeurs localement avancées [2].

Le cancer du sein inflammatoire se caractérise par une répartition géographique apparaît non uniforme avec une incidence étant plus élevée en Afrique du Nord que dans d'autres parties du monde. Les études antérieures aux États-Unis ont démontré qu'entre tous les cancers du sein 1 à 6% de sont des CSI [3], alors que sa proportion en Tunisie a été signalée jusqu'à 55% avec des estimations plus récentes suggérant que le CSI représente 5 à 7% de tous les cancers du sein [4]. Une étude fondée sur la population en Égypte a établi que 11% de tous les cancers du sein sont des CSI, ce qui est considérablement supérieur à ce qui est signalé dans la plupart des pays occidentaux [5].

Le Comité américain sur le cancer (AJCC) classe spécifiquement le CSI comme T4d [6], la définit comme " une entité clinicopathologique caractérisée par une évolution rapide de quelques semaines à quelques mois avec des adénopathies axillaires palpables et des métastases à distance, un érythème, un œdème de la poitrine souvent sans une masse palpable sous-jacente et une "peau d'orange" [7]. Un comportement métastatique élevé, une invasion rapide dans le sang et les vaisseaux lymphatiques et la formation d'emboles tumorales dans ces vaisseaux est la principale caractéristique du CSI [8,9].

En plus, les facteurs pronostiques les plus significatifs pour le CSI, les récepteurs hormonaux (RH) : (récepteurs de l'œstrogène RE et de la progestérone RP), le récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2) et l'indice de prolifération Ki67 sont également des prédicteurs plus forts de la réponse aux traitements. Ceux-ci prédisent le comportement agressif de ces tumeurs et permettent de les classer en sous-types moléculaires [6, 10]. La présence d'emboles lymphatiques dermiques (DLE) ajoute aussi une information importante à la définition clinique du CSI [11]. Le pronostic du cancer inflammatoire du sein semble être péjoratif vu son potentiel métastatique élevé.

La présente étude cherche à étudier les caractéristiques épidémiologiques, histocliniques immunohistochimiques, et d'analyser la distribution des sous-types moléculaires chez les patientes de l'ouest algérien (Oran) diagnostiquées avec un cancer du sein, ceci en comparant les cas de CSI avec les non-inflammatoires afin de révéler les différences entre ces deux entités. Elle étudie également l'aspect moléculaire de cancer du sein inflammatoire (CSI), les résultats obtenues pourraient rajoutées de nouvelles informations sur le plan clinique et moléculaire de ce type de cancer du sein particulièrement agressif.



**Etude**  
**bibliographique**

# **Chapitre I**

## **Cancer du sein**

### I.1. Anatomie de la glande mammaire

La glande mammaire est un organe de structure dynamique à développement continu qui varie selon l'âge depuis le stade embryonnaire, à travers la puberté, les cycles menstruels et la grossesse, jusqu'à l'atrophie à travers la ménopause [12]. Le sein est une glande cutanée sudoripare spécialisée d'origine ectodermique dont le soutien est assuré par la peau par l'intermédiaire des ligaments de Cooper, et par l'aréole où converge les canaux galactophoriques et les cloisons conjonctives inter lobaires (Figure 1) [2,13], un tissu complexe composé de 15 à 20 lobes principaux (de tailles variables), ces derniers sont composés de lobules contenant entre 10 et 100 alvéoles (ou acini) formées par une couche de cellules qui reposent sur une membrane basale. Chaque acini mesure 0,12 mm de diamètre [1]. Les lobules sécrétoires divergent pour former 15 à 25 canaux (ducts) qui se fondent en gros canaux (conduit lactifère), ceux-ci se dilatent en aval pour former le sinus lactifère et débouchent sur la surface du mamelon (nipple). Le pore du mamelon est de 0,4 mm à 0,7 mm de diamètre et il est entouré par des fibres musculaires circulaires. Le mamelon est entouré d'une zone de peau pigmentée appelée l'aréole (areola) (Figure 2,3) [1,6].

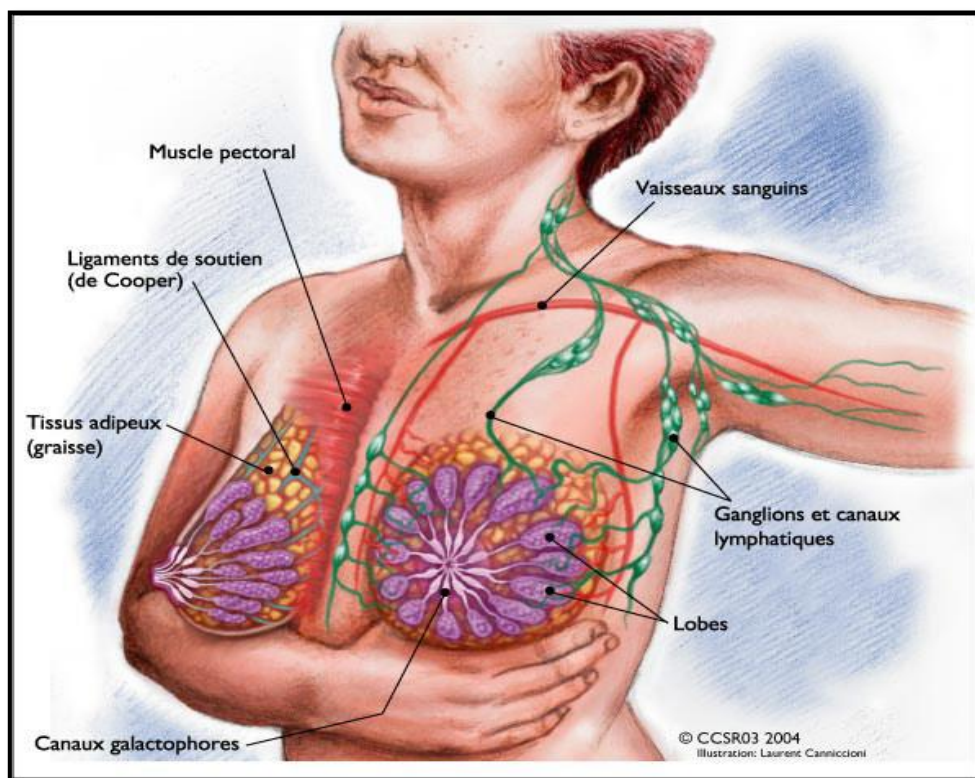


Figure 1 : Structure de la glande mammaire normale [2].

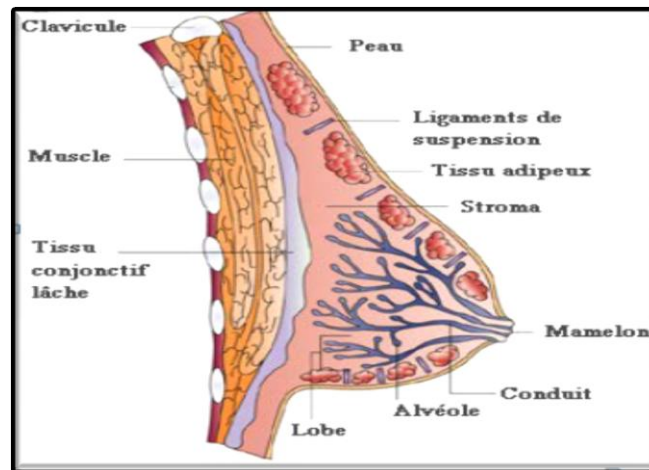


Figure 2: Anatomie de la glande mammaire d'après une coupe sagittale [5].

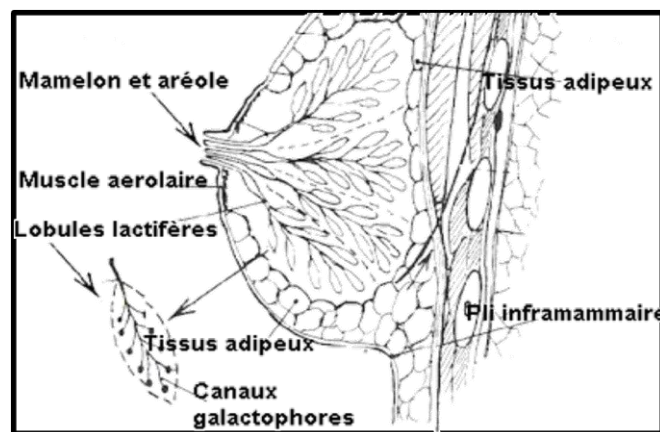


Figure 3: Anatomie et organisation histologique de la glande mammaire [6].

### I.1.1. Forme et dimensions (Modification au niveau des seins)

De la puberté à la ménopause la forme générale du sein féminin, leur volume et leur structure sont variables, le plus souvent sa forme est conique arrondie [8]. Au cours du cycle menstruel et pendant la grossesse, suite à une augmentation du taux des hormones gonadotropes FSH (Follicle-Stimulating Hormone) et LH (Luteinizing Hormone), des modifications se produisent dans les tissus du sein, comme par exemple l'arborisation des conduits lactifères. Sous l'influence de la grossesse, les seins augmentent de volume peu de temps après la nidation mais le gonflement des seins s'arrête souvent vers le 4ème ou le 5ème mois, pour reprendre à la fin de la gestation. Durant l'allaitement, les seins peuvent doubler ou même tripler de volume. Alors qu'à la ménopause le volume de la glande se réduit progressivement. Chez la femme multipare (qui a plusieurs enfants), les seins deviennent souvent volumineux. Chez les femmes âgées, les seins sont petits et ratatinés suite à une réduction du tissu adipeux et à l'atrophie du tissu glandulaire [9,10].

### I.1.2. Quadrants mammaires

Pour faciliter la localisation anatomique et la description des tumeurs, la surface du sein est subdivisée en quatre quadrants :

- Quadrant supéro-latéral. - Quadrant supéro-médial.
- Quadrant inféro-médial. - Quadrant inféro-latéral [9].

## I.2. Cancer du sein

C'est une maladie hétérogène tant du point de vue biologique que clinique [11] qui prend naissance des cellules épithéliales qui tapissent l'unité terminale ducto-lobulaire. Un équilibre entre la prolifération cellulaire, la différenciation cellulaire et la mort cellulaire est considéré comme essentiel pour le développement normal [12]. Les perturbations dans cet équilibre contribuent probablement au développement du cancer [13], dont on peut le classer comme carcinome invasif ou non invasif selon le franchissement ou non de la membrane basale [14]. Le carcinome invasif est divisé en deux principales catégories : le carcinome canalaire infiltrant qui constitue 70-80 % des cas, et le carcinome lobulaire qui constitue 5 à 15 % des cas. Certaines tumeurs montrent des aspects de proliférations et des morphologies cellulaires différentes et elles sont classées en se basant sur ces caractéristiques comme par exemple le tubulaire, le mucineux, le médullaire, le papillaire et le cribriforme [15].

### I.2.1. Épidémiologie

Le cancer du sein est la cause la plus fréquente de décès par cancer chez les femmes, Dans le monde, en 2002, l'incidence du cancer du sein était estimée à près de 1,1 million de nouveaux cas, avec plus de 400 000 décès et elle semble augmenter régulièrement avec plus de 1,6 millions de nouveaux cas en 2010 et 425 000 décès [16]. Chaque année 1,7 millions de femmes ont un diagnostic du cancer et en 2012 : 6,3 millions de femmes vivaient avec un cancer du sein diagnostiqué au cours des cinq années précédentes [17].

En Algérie, Le cancer du sein vient en tête des cas de cancer recensés avec 6625 nouveaux cas diagnostiqués en 2012 [18]. C'est le premier cancer de la femme et prend des proportions épidémiques renseignant sur les obligations en matière de prise en charge tant sur le plan préventif que curatif. Son incidence connaît une progression exponentielle alarmante depuis environ 25 ans. A partir des années 1990, il est devenu plus fréquent que le cancer du col de l'utérus. Les données du registre d'Alger illustrent bien cette augmentation réelle et régulière. En effet, l'incidence est passée de 14,5 nouveaux cas p 105 habitants en 1993 à 70,2 p 105 en 2012 [19].

En France, son incidence est de 25 000 à 30 000 nouveaux cas par an ; ce qui représente 32,2% de l'ensemble des nouveaux cancers chez la femme [20] ; En 2011, Le nombre incident de cancers du sein en France est estimé à 53 000 cas loin devant le cancer colorectal (19 000 cas) et le cancer du poumon (12 000 cas). Cela représente aussi un tiers des cancers féminins diagnostiqués chaque année en France. Le nombre de décès lié au cancer du sein pour l'année 2011 est de 11 500 [21].

Au Etats-Unis, on compte environ 207 090 de nouveaux cas de cancer du sein qui sont diagnostiqués en 2010 son incidence est de 105 pour 100 000 femme par an en 2010, il représente 28% de tous les cancers [22,23].

### **I.2.2. Diagnostic**

Avec l'âge, la glande mammaire connaît une involution adipeuse. La pathologie bénigne (kystes, adénofibromes, mastite inflammatoire...) est rare, donc toute masse palpable est suspecte d'être cancéreuse. Par ailleurs, l'involution adipeuse facilite grandement l'examen clinique et la mammographie.

Le diagnostic du cancer du sein peut être évoqué soit devant les signes radiologiques frustes, mis en évidence pendant le dépistage, soit devant des signes cliniques découverts par la patiente elle-même [24,25] ; par exemple aux Etats Unis, plus de 85% des femmes âgées détectent leur cancer du sein elles-mêmes, 12% sont détectés par le médecin et moins de 5% par une mammographie systématique. Les cancers du sein diagnostiqués sont souvent à un stade plus avancé. On note, par exemple, trois fois plus de patientes métastasées d'emblée chez les femmes âgées que chez les femmes jeunes. Il existe donc un retard au diagnostic et à la thérapeutique propre aux patientes âgées, probablement de leurs faits mais aussi par l'attitude des médecins qui, selon l'âge, vont avoir une attitude différente, mais quelque soit les circonstances de découverte, le diagnostic doit reposer sur une confrontation clinico-radiologique et surtout sur une confirmation anatomopathologique obtenue par biopsie. La tuméfaction mammaire est retrouvée par la patiente ou lors d'un examen médical [26].

#### **I.2.2.1. Examens complémentaires ; Examens para cliniques**

**- La mammographie :** La mammographie est l'examen de référence des lésions du sein, il est utilisé dans le dépistage, la prise en charge initiale et la surveillance des cancers du sein dont la sensibilité est de l'ordre de 80% [27].

La mammographie est effectuée avec des clichés des deux seins lors de la même consultation, elle comprend deux incidences par sein, l'incidence de face (aussi appelée incidence de profil) et celle oblique externe et des clichés centrés ou agrandis seront réalisés en cas de doute. Sur

une mammographie de bonne qualité, les deux seins sont sensiblement de la même taille, l'ombre du muscle pectoral apparaît et délimite la glande mammaire dans le plan supérieur. La mammographie permet de caractériser la tumeur en précisant son aspect radiologique, son diamètre, la présence de calcifications et de détecter d'autres anomalies homo ou controlatérales [28,29].

Deux images mammographiques sont pathognomoniques du cancer quand elles sont associées et très évocateurs lorsqu'elles sont isolées. Ce sont :

- L'opacité stellaire maligne typique.
- Les micros calcifications malignes typiques [27].

**- L'échographie mammaire bilatérale :** C'est un complément qui actuellement paraît très utile, surtout en cas de sein dense chez la jeune femme où la mammographie est peu sensible. Elle permet de différencier une tumeur pleine d'un kyste, situer et caractériser les anomalies visibles sur la mammographie, et sur les seins denses de type 3 et 4 ainsi de visualiser le creux axillaire et de détecter des ganglions lymphatiques suspects [28,30].

Elle est proposée en 1<sup>ière</sup> intention chez la femme enceinte, en cas de mastite, en post opératoire immédiat (à la recherche de complications), et chez la femme jeune [31].

**- L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) mammaire :** Examen incontournable en pathologie mammaire, qui peut intervenir à toutes les étapes du cancer (du dépistage au suivi post thérapeutique) ; Elle n'est utilisée qu'en cas de difficultés d'analyse des lésions par des explorations classiques ou dans l'exploration des seins préalablement traités par chirurgie conservatoire, permettant de préciser la taille et les rapports des lésions volumineuses [30].

Ses indications sont:

- \* Femmes jeunes à haut risque (mutation génétique prouvée, familles à risque).
- \* Recherche d'un cancer controlatéral chez des femmes jeunes déjà porteuses d'une tumeur mammaire (carcinome lobulaire).
- \* Dans certaines situations diagnostiques difficiles (couple mammo-écho non concluant) avec examen clinique suspect.
- \* Adénopathie métastatique avec couple mammo-écho négatif.
- \* Pour les tumeurs profondes, recherche d'une extension à la paroi avant geste chirurgical.
- \* En pré opératoire, évaluer la réponse tumorale après un traitement néo-adjuvant.
- \* Recherche de récurrence à un stade plus précoce et chez des patientes porteuses de prothèse mammaire [32].

- **La galactographie** : Elle est indiquée chaque fois qu'il existe un écoulement uni ou pluriorificiel séreux ou sanglant à la recherche d'un refoulement, d'une lacune irrégulière ou d'une amputation d'un galactophore.

- **La Kystographie** : En cas d'existence des gros kystes.

- **La cytologie** : Elle est réalisée de deux manières différentes selon que les lésions sont palpables ou non : En cas de tumeur palpable, de nodule mammographique, elle est réalisée par ponction à l'aiguille fine en plein dans la masse.

Pour les tumeurs non palpables, la cytologie se fera sous échographie guidée. La cytologie constitue parfois un geste thérapeutique en cas de kyste par ponction aspiration [33].

- **Les autres examens** : le dosage du taux de CA 15.3 et d'ACE :

Le CA15.3 est un antigène exprimé dans les membranes des vésicules graisseuses produites par la cellule mammaire. Le dosage sérique de cet antigène a peu de valeur diagnostique mais il permet de suivre l'évolution du cancer du sein lorsqu'il est effectué de façon répétée [27].

Il en est de même pour le taux d'antigène carcino-embryonnaire (A.C.E) qui présente par ailleurs un intérêt dans la détection précoce du cancer du sein à risque métastatique élevé, lorsque le dosage est effectué de façon séquentielle [34]. Le dosage des marqueurs tumoraux (CA 15.3 et ACE) à visée diagnostique n'est pas recommandé, sauf dans le cadre de la surveillance d'un traitement avec un taux de marqueur initialement élevé [35].

### I.2.2.2. Anatomie Pathologique

Elle confirme le diagnostic et précise le type histologique.

L'examen histologique pourra se faire sur :

- . Du matériel recueilli par ponction tournante au trocart (drill biopsie)
- . Une biopsie exérèse
- . Une mastectomie : En l'absence de traitement conservateur possible, une chirurgie radicale est envisagée : C'est la mastectomie<sup>13</sup>. Elle comprend l'exérèse de toute la glande mammaire avec conservation du pectoral [30,36].

### I.2.2.3. Aspects macroscopiques

L'examen macroscopique des tumeurs est réalisé par le chirurgien, et surtout par l'anatomo-pathologiste. Il permet d'avoir une forte présomption sur la nature d'une tumeur ainsi que son extension. Au cours de l'examen macroscopique, la pièce opératoire est pesée, mesurée et éventuellement photographiée. Des prélèvements numérotés, identifiant différentes zones, sont faits pour l'examen microscopique.

On distingue trois formes macroscopiques : la forme nodulaire, la forme squirreuse et la forme encéphaloïde [37].

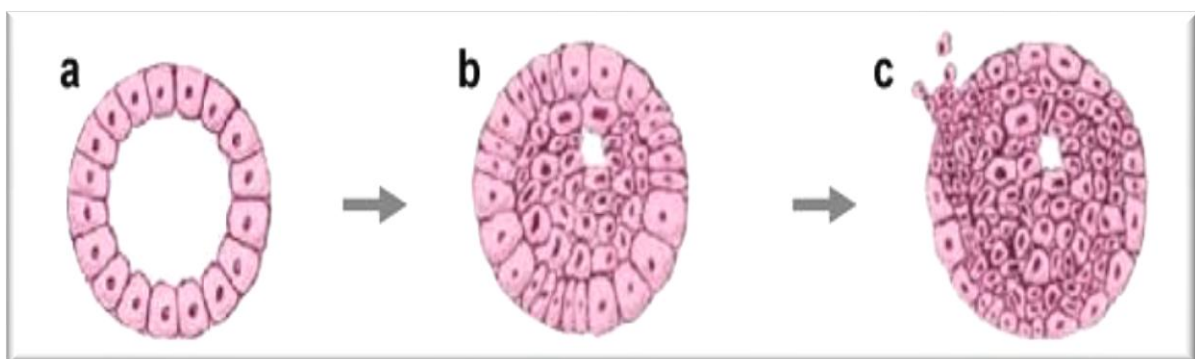
#### I.2.2.4. Aspects microscopiques

Les différents prélèvements reçus après l'examen macroscopique passent par une série de préparation, passant par la fixation, la déshydratation, l'inclusion en paraffine chauffée, le refroidissement, la réalisation de coupes, la réhydratation, ensuite la coloration des coupes par Hématéine-Eosine-Safran (HES), les coupes, ainsi colorées, est alors protégées définitivement par des lamelles de verre collées à l'aide d'un produit synthétique transparent qui se polymérise à l'air. A cette étape, une étude en microscopie optique peut être établie permettant par la suite la classification des différents types de cancer du sein.

#### I.2.3. Invasion et pouvoir métastatique

L'invasion des tissus éloignés par les cellules cancéreuses est la cause principale du décès des patientes atteintes de cancer du sein, plutôt que les tumeurs primaires elles-mêmes. La métastase cancéreuse se développe selon plusieurs étapes parmi lesquelles, le détachement des cellules métastatiques des cellules adjacentes, l'acquisition de la motilité et l'invasion d'un nouveau tissu [38].

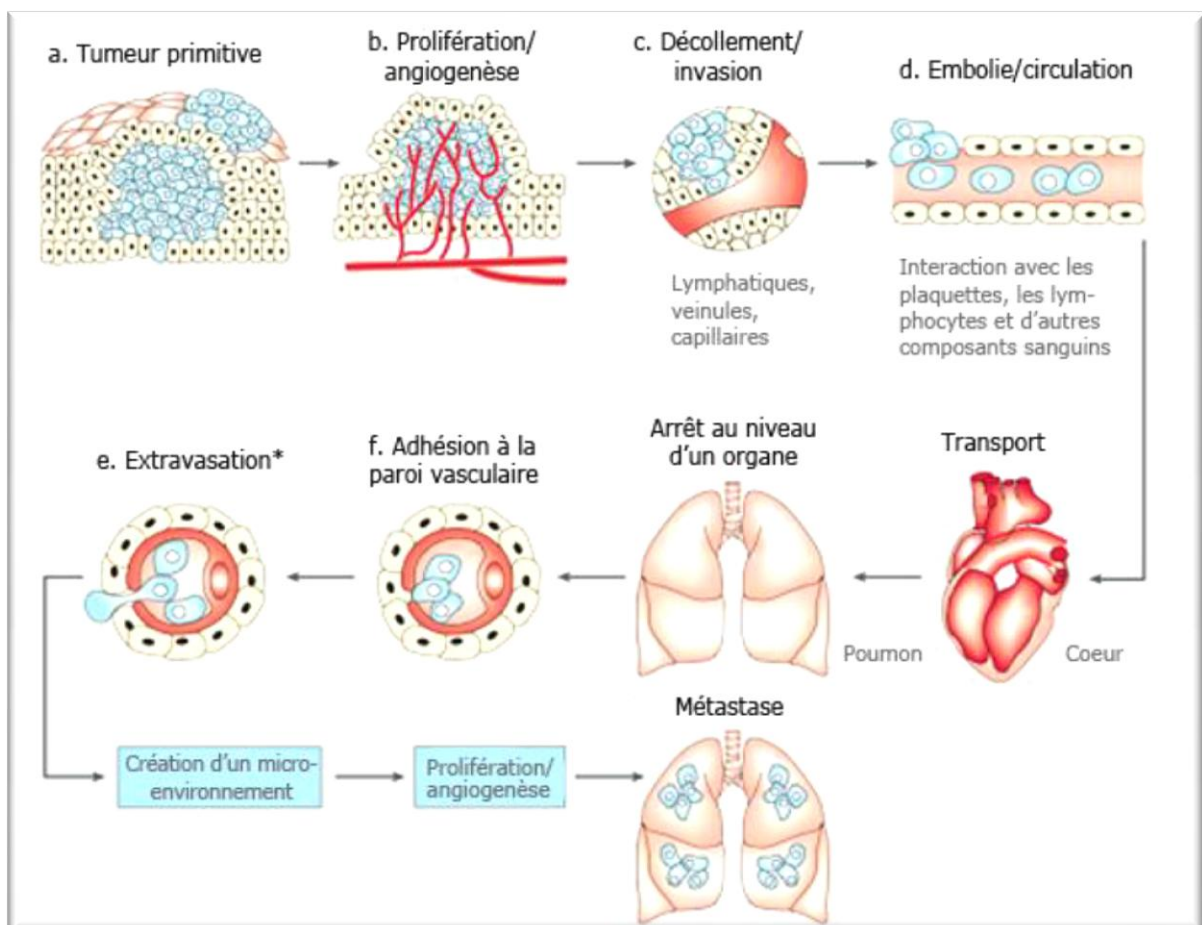
Le Carcinome Canalaire Invasif (CCI) est le type le plus répandu des cancers du sein avec un très mauvais pronostic. Il est reconnu que le Carcinome Canalaire *In Situ* (CCIS) est le véritable précurseur du CCI (Figure 4) [39].



**Figure 4. Illustration montrant la progression tumorale :**

**a/** : un canal galactophore normal avec une couche de cellules épithéliales ; **b/** : carcinome canalaire *in situ* où les cellules malignes prolifèrent à l'intérieur de la membrane basale vers la lumière du canal ; **c/** : cancer invasif où les cellules malignes prolifèrent et se propagent à travers la membrane basal [39].

➤ Le phénomène de dissémination métastatique commence par l'invasion locale des tissus environnants le foyer initial, les cellules tumorales continuent alors leur invasion jusqu'à la rencontre d'un vaisseau sanguin ou lymphatique. Le passage des membranes basales vasculaires fait intervenir les processus déjà décrits pour l'invasion locale de la tumeur primitive, on parle alors d'intravasation. Les cellules tumorales sont ainsi disséminées vers des tissus cibles distants, où elles adhèrent aux cellules endothéliales afin de retraverser la paroi des vaisseaux par extravasation. Durant toutes ces étapes les cellules tumorales doivent également échapper au système immunitaire de l'hôte et aux signaux apoptotiques. Si les cellules tumorales parviennent à franchir toutes ces étapes elles pourront alors proliférer dans l'organe et ainsi développer une tumeur secondaire, ou métastase et ce phénomène pourra être répété, produisant plusieurs métastases (Figure 5) [38].



**FIG 5 : Étapes principales de la formation d'une métastase [38].**

#### I.2.4. Les principaux facteurs de risque

Les causes du cancer du sein ne sont pas connues, mais quelques facteurs de risque qui peuvent agir conjointement pour favoriser le développement d'un cancer sont bien identifiés:

- **Le sexe:** Le simple fait d'être une femme est le facteur de risque majeur.

- **L'âge :** L'âge est le facteur de risque le plus important du cancer du sein, même s'il peut survenir dans un intervalle d'âge très large avec une courbe d'incidence monotone augmentant de 30 à 70 ans. L'incidence du cancer du sein croît avec l'âge ; 75% des cas incidents surviennent après l'âge de 50 ans. Le risque pour une femme de développer un cancer du sein est de 2,3% entre 0 et 49 ans, 7,1% entre 50 et 74 ans et de 1% après 75 ans [40,41].

- **Les mastopathies bénignes :** Certaines mastopathies bénignes ont une propension plus grande que d'autres à se transformer en cancer. Elles sont histologiquement divisées en deux groupes : les lésions prolifératives et les lésions non prolifératives avec ou sans atypie. Les lésions non prolifératives ne sont généralement pas associées à un risque accru de cancer du sein ou, si elles le sont, le risque est très faible. Les lésions prolifératives sans atypie multiplient le risque par deux, tandis que les lésions hyperplasiques avec atypie augmentent ce risque d'au moins quatre fois. Ces lésions bénignes, dont la majorité le restera, sont bien connues des médecins qui proposent aux femmes atteintes une simple surveillance et éventuellement un traitement chirurgical [42].

**Le délai de prise en charge :** Le retard de prise en charge thérapeutique assombrit nettement le pronostic. Une méta-analyse de 87 études, a révélé que les patientes pour lesquelles ce délai était supérieur à 3 mois avaient un taux de survie de 12 % inférieur à celui des femmes prises en charge plus rapidement [43].

- **La vie reproductive (fécondité) :** Multiparité et âge précoce à la première maternité : Les femmes qui n'ont pas eu d'enfant, ou qui ont eu leur première grossesse tardivement (après 30 ans), ont un risque sensiblement doublé de développer un cancer du sein, par rapport à celles ayant eu au moins un enfant avant 30 ans [44]. L'effet protecteur de la multiparité semble augmenter proportionnellement au nombre d'accouchements [45].

- **L'alimentation, l'obésité :** L'effet le plus net est celui de la quantité de calories absorbées : plus elle est élevée, plus le risque augmente ; il peut ainsi être multiplié par 1.5 ou 2 pour les consommations les plus élevées, alors que l'exercice physique régulier serait protecteur. Mais toutes ces données ne sont valables que sur un plan statistique et non pas individuel [46].

Notant que l'obésité après 50 ans augmente le risque de cancer du sein d'environ 20% [47].

Chez les femmes ménopausées, elle est associée à un profil hormonal soupçonné de favoriser le développement du cancer du sein et augmente d'environ 50 % le risque de cancer du sein, probablement en raison de l'augmentation des concentrations sériques d'œstradiol libre [42].

**- Les risques familiaux :** Ils sont de deux ordres :

- Simple susceptibilité familiale : on retrouve plusieurs cas dans la famille, mais sans transmission systématique. Il s'agit plutôt de transmission de certains facteurs de risque : hypo-fécondité, tendance à avoir une mastopathie bénigne, obésité... Dans ces familles, les risques sont multipliés par 2 à 3 [48].
- Prédisposition génétique forte : dans environ 5 à 10% des cas [49]. Un gène anormal, dit "muté" est susceptible d'être transmis d'une génération à l'autre. Dans ce cas, les risques encourus par les femmes d'une famille dans laquelle un gène prédisposant est présent (gène BRCA1 ou BRCA2) dépendent du fait qu'elles ont ou non hérité du gène anormal. Si elles n'ont pas le gène, leur risque est le même que celui des femmes n'ayant pas de prédisposition au cancer du sein ; mais Une personne porteuse de mutation au niveau de ces gènes a un risque de 80 à 90% de développer un cancer du sein, généralement avant l'âge de 50 ans, mais la prévalence de ces mutations semble être faible [50,51]. Les cancers du sein familiaux apparaissent souvent à un très jeune âge, ils sont souvent bilatéraux ou associés à d'autres tumeurs gynécologiques ou digestives, ils sont très prolifératifs, peu différenciés et de grade histopronostique élevé [52].

**-Exposition hormonale :** Il est couramment admis que le niveau d'imprégnation oestrogénique et la durée d'exposition aux œstrogènes sont des facteurs favorisant l'apparition d'un cancer du sein. En fonction de la vie génitale de la femme (âge des premières règles, âge de la première grossesse, nombres de pares et de gestes, allaitement, âge de la ménopause), et d'éventuels traitements hormonaux. Ainsi, la ménarche précoce, la ménopause tardive : une période de fertilité plus longue (puberté précoce avant 12 ans, ménopause tardive après 55 ans), la nulliparité, l'âge tardif de la première grossesse, l'absence d'allaitement et la prise d'œstrogènes seuls de façon prolongée sont des facteurs d'hyper-œstrogénie et augmentent le risque du cancer du sein. [53]. De manière réciproque, les événements de la vie d'une femme qui diminuent le taux d'œstrogènes tels que la grossesse, ou l'allaitement sont des facteurs protecteurs dans le développement d'un cancer du sein.

Les hormones œstrogéniques favorisent la prolifération cellulaire mammaire, d'où une augmentation du nombre de divisions cellulaires et un risque accru d'accumulation d'altérations géniques et génétiques aléatoires [54].

### -Les traitements hormonaux prescrits à titre de contraception ou de traitement substitutif de la ménopause :

- Pour les contraceptifs oraux (CO), La prise d'un traitement œstroprogestatif contraceptif avant les années 1975 est associée à un risque cinq fois supérieur de cancer du sein et cette forte augmentation du risque est probablement liée à la dose et le type d'œstrogènes de première génération [55]. Les données d'études recherchant un lien entre la prise de contraceptifs progestatifs seuls et le risque de cancer du sein sont assez peu nombreuses et très souvent limitées dans leurs échantillons, il est difficile de conclure même s'il semble exister une augmentation des cancers du sein avec la prise de progestatifs [56].
- Pour le traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS), tous les THS ne semblent pas augmenter de la même façon le risque de cancer du sein. Des travaux récents ont mis en évidence un sur-risque de cancer du sein chez les femmes ayant recours à un THS œstroprogestatif [42].

Il existe d'autres facteurs associés à un risque élevé de cancer du sein : le tabagisme, la consommation d'alcool, le niveau socio-économique, le stress psychologique, le facteur viral. L'allaitement maternel prolongé et le maintien de l'équilibre énergétique réduisent ce risque [57].

#### I.2.5. Physiopathologie

Le cancer du sein est d'abord caractérisé par une instabilité génique incluant des mutations somatiques, des amplifications géniques, des hyper ou hypométhylations de promoteurs et des pertes d'allèles (Loss of heterozygosity ou LOH) dans des régions de l'ADN hébergeant des gènes ayant de nombreux rôles dans la régulation de la prolifération et de la différenciation, de la transduction de signaux, du contrôle du cycle cellulaire et de la mort cellulaire programmée. Cette instabilité génique contribue d'ailleurs à la grande hétérogénéité génétique, histologique, biochimique et clinique des cancers du sein [58].

#### I.2.6. La classification conventionnelle

**I.2.6.1. La classification TNM:** [T (tumor), N (nodes), M (metastasis)] : Système de classification clinique des tumeurs malignes. Les trois lettres symbolisent la propagation de la maladie cancéreuse sur le site de la tumeur primitive (**T**), dans les ganglions lymphatiques voisins (**N** pour *node* en anglais) et à distance pour d'éventuelles métastases (**M**).

- ❖ Les cancers in situ sont toujours de stade 0.
- ❖ les métastatiques de stade IV (Tableau 1) [59].

**Tableau 1 : La classification clinique TNM des tumeurs malignes du sein [59].**

| TUMEUR T                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | GANGLION N                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | MÉTASTASES M                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Tx</b> : la tumeur ne peut pas être évaluée.</p> <p><b>T0</b> : pas de preuve de tumeur primaire.</p> <p><b>Tis</b> : carcinome in situ, DCIS ou LCIS</p> <p><b>Tis</b> maladie de Paget du sein sans masse tumorale.</p> <p><b>T1</b>: 2cm dans sa plus grande dimension.</p> <p><b>T1mic</b> : micro-invasion &lt; 0.1 cm.</p> <p><b>T1a</b> : 0,1 cm &lt; T &lt; 0,5 cm.</p> <p><b>T1b</b> : 0,5 cm &lt; T &lt; 1 cm.</p> <p><b>T1c</b> : 1 cm &lt; T &lt; 2 cm.</p> <p><b>T2</b> : tumeur comprise entre 2 et 5 cm.</p> <p><b>T3</b> : tumeur de + de 5 cm.</p> <p><b>T4</b> : tumeur de toute taille avec extension à la paroi du thorax (a) ou à la peau (b).</p> <p><b>T4a</b> : extension à la paroi thoracique.</p> <p><b>T4b</b> : œdème avec peau d'orange.</p> <p><b>T4c</b> : 4a + 4b.</p> <p><b>T4d</b> : <b>Carcinome inflammatoire.</b></p> | <p><b>Nx</b> : La présence ou l'absence de ganglions ne peut être évaluée à l'examen médical (ex : déjà enlevés).</p> <p><b>N0</b> : absence de métastase dans les ganglions régionaux.</p> <p><b>N1</b> : ganglions axillaires mobiles du même côté que le cancer.</p> <p><b>N2</b> : ganglions fixés les uns aux autres ou aux tissus avoisinants.</p> <p><b>N2a</b> : ganglions axillaires fixés.</p> <p><b>N2b</b> : ganglions mammaires internes apparents sans ganglions axillaires.</p> <p><b>N3</b> : ganglions sous-claviculaires ou mammaires internes avec présence de ganglions axillaires ou sus claviculaire.</p> <p><b>N3a</b> : ganglions sous-claviculaires et axillaires.</p> <p><b>N3b</b> : ganglions mammaires internes avec ganglions axillaires.</p> <p><b>N3c</b> : ganglions sus-claviculaires.</p> | <p><b>Mx</b> : La présence de métastases à distance ne peut être évaluée.</p> <p><b>M0</b> : Pas de métastases à distance.</p> <p><b>M1</b> : Métastases à distance (cellules tumorales dans les ganglions sus-claviculaires = métastase).</p> |

**I.2.6.2. Classification histopathologique pTNM:** Les catégories pT de la tumeur primitive correspondent aux catégories T. La taille de la tumeur est fondée sur la mesure de la composante invasive. La classification histopathologique exige la vérification de l'absence de tumeur en limite d'exérèse et la caractérisation du pT n'est possible que si l'éventuelle invasion sur un bord de la pièce opératoire n'est que microscopique. Les catégories pN de la tumeur primitive correspondent aux catégories N. Cette classification intègre la technique du ganglion sentinelle et le problème des micro-métastases. La classification histopathologique exige une dissection jusqu'au bord externe du muscle petit pectoral et la résection des tous les ganglions axillaires inférieurs (du niveau I). Une telle exérèse comporte habituellement au

moins 6 ganglions lymphatiques. Si les ganglions régionaux sont négatifs mais que le nombre habituellement examiné n'est pas atteint, la tumeur est classée comme pNx.

**I.2.6.3. Classification histopathologique ypTNM :** Elle correspond à la même classification que la précédente à l'exception qu'elle est utilisée pour les tumeurs qui ont subi un traitement néo-adjuvant avant le traitement chirurgical. Cette classification est souvent complétée par le score de réponse histologique au traitement de Sataloff et Chevalier [60].

## I.2.7. Les différents stades du cancer du sein

### I.2.7.1. LE STADE « 0 »

- **Le carcinome canalaire *in situ* (CCIS):** représente la forme la plus précoce et non invasive du cancer du sein dans sa forme canalaire; Les cellules cancéreuses sont localisées à l'intérieur du canal galactophore et n'ont pas envahi les tissus avoisinants. En théorie, ni métastases ganglionnaires ni métastases à distance, puisque le processus néoplasique se trouve confiné à l'épithélium dans les canaux où la membrane basale est optiquement intacte.

Le CCIS est classé par les anatomopathologistes selon son grade histologique SBR et sa forme architecturale prédominante en CCIS de forme micro-papillaire, cribriforme, solide et Papillaire (Figure 6) [61].

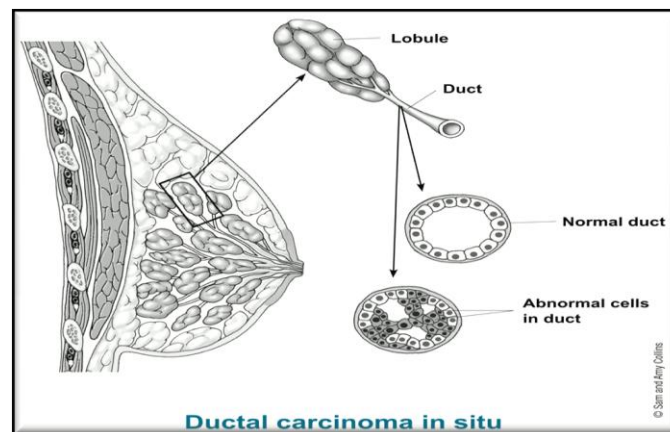


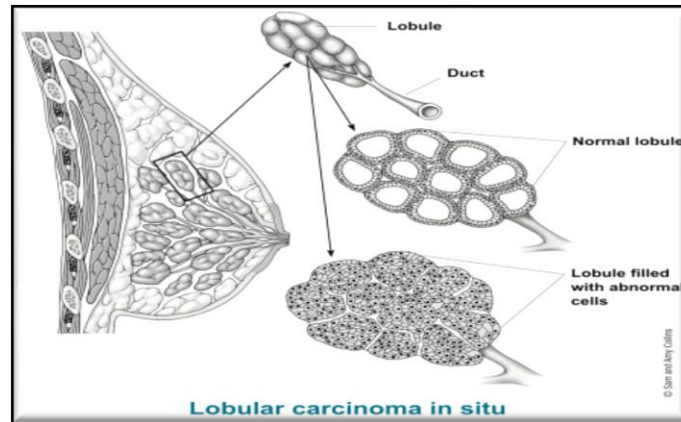
Figure 6 : Carcinome canalaire *in situ* [62].

### Un pronostic excellent

A ce stade, plus de 95 % des femmes, chez qui ce diagnostic a été porté et qui ont été traitées, peuvent être guéries. Cependant, non traité, ce cancer non invasif a tendance de progresser vers une forme invasive plus fréquemment et plus rapidement vers un carcinome *in situ* de haut grade [63].

**- Le carcinome lobulaire *in situ* (CCIS)**

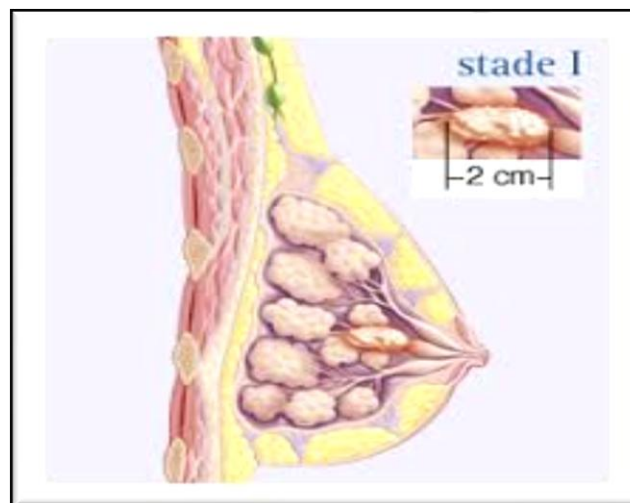
- Le CLIS est constitué de cellules anormales qui se développent à l'intérieur des glandes sécrétant le lait.
- Les cellules tumorales ne sont pas étendues au-delà de la paroi des lobules (Figure 7) [64].



**Figure 7 : Carcinome lobulaire in situ [62].**

**I.2.7.2. STADE « I »**

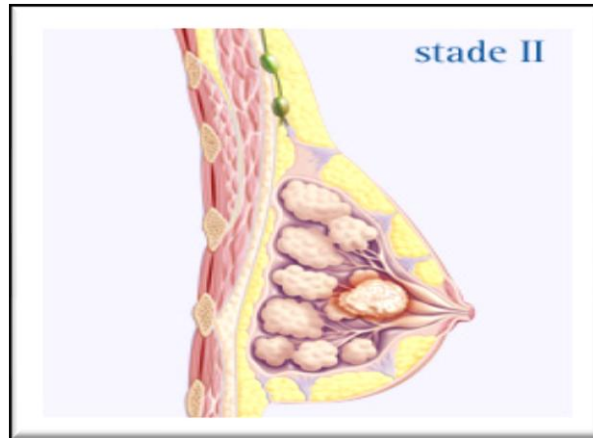
- La tumeur est à 2 cm de diamètre ou moins (T1) et ne semble pas s'être étendue au-delà des limites du sein.
- Aucun ganglion n'est touché (N0).
- Il n'y a pas de métastase à distance (M0) (Figure 8) [65].



**Figure 8 : STADE « I » du cancer du sein [66].**

**I.2.7.3. STADE « II »**

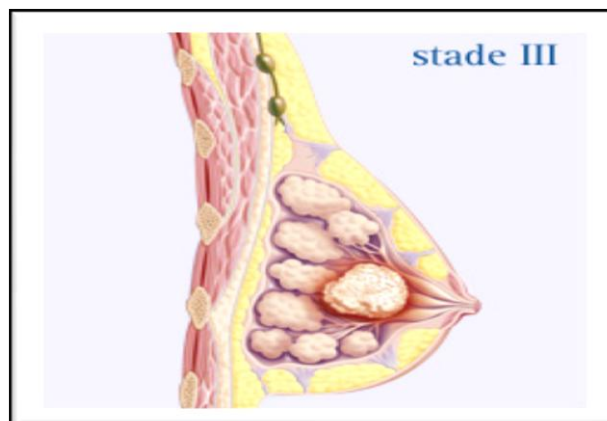
- La tumeur est entre 2 à 5 cm de diamètre (T2) et/ou elle s'est étendue aux ganglions lymphatiques dans l'aisselle du même côté du cancer du sein (N1).
- Les ganglions lymphatiques ne sont pas collés (fixés) les uns aux autres. Ils n'adhèrent pas aux tissus avoisinants (Figure 9) [65].



**Figure 9 : STADE « II » du cancer du sein [66].**

**I.2.7.4. STADE « III »**

- Soit la taille de la tumeur à plus de 5 cm de diamètre, s'est étendue à des ganglions lymphatiques de l'aisselle qui sont collés les uns aux autres ou sont fixés aux tissus avoisinants et à la paroi du thorax.
- Pas de signes d'extension aux organes à distance, ni aux ganglions lymphatiques éloignés du sein comme ceux situés sous la clavicule (M0).
- Le cancer du sein inflammatoire est classé au stade III, sauf s'il s'est étendu aux organes à distance (stade IV) (Figure 10) [67].



**Figure 10 : STADE « III » du cancer du sein [66].**

### I.2.7.5. STADE « IV »

Le cancer du sein sans considération de la taille de la tumeur (T1 à T4) a métastasé dans des organes distants comme les os, les poumons ou les ganglions lymphatiques éloignés du sein (Figure 11) [68].

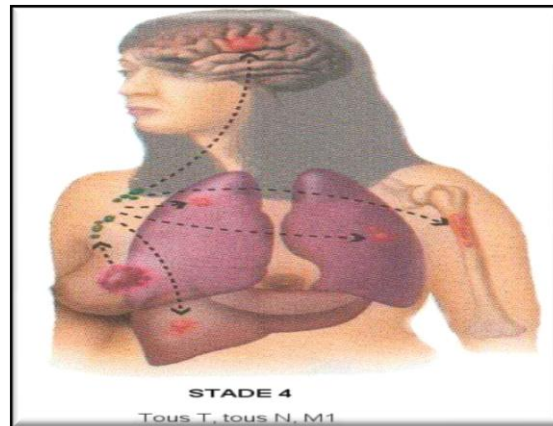


Figure 11 : STADE «IV » du cancer du sein [66].

### I.2.8. Les cancers invasifs (Les formes habituelles)

#### I.2.8.1. Le carcinome canalaire invasif

Représente 80 % des cancers du sein invasifs et débute dans le canal galactophore.

- A un stade plus avancé il s'étend au-delà des canaux galactophores et a tendance à envahir les tissus environnants (métastases) (Figure 12) [69].

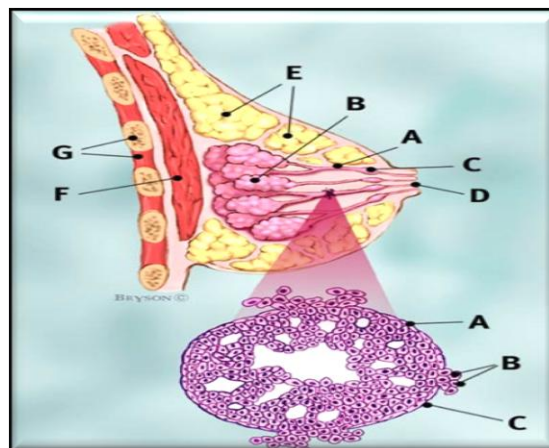


Figure 12 : Carcinome canalaire invasif [70].

### I.2.8.2. Le carcinome lobulaire invasif

Représente 10 % des cancers du sein et débute dans les cellules des glandes produisant le lait; il peut s'étendre à d'autres parties du corps et peut être aussi plus difficile à détecter par la mammographie que le carcinome canalaire (Figure 13) [69].

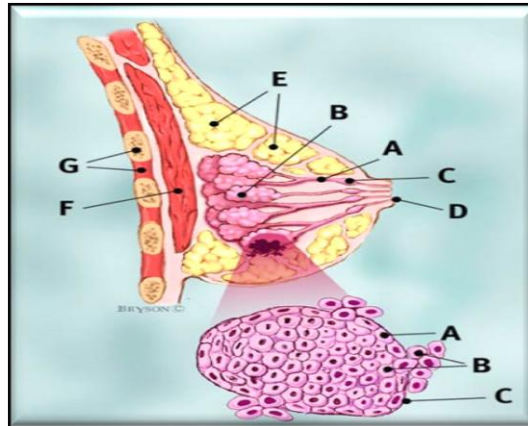


Figure 13 : Carcinome lobulaire invasif [71].

### I.2.8.3. Le carcinome médullaire

- Il représente environ 5 % des cancers du sein; Très rare après 70 ans.
- Leur pronostic est meilleur que celui des autres types de cancers invasifs.

### I.2.8.4. Le carcinome mucineux ou colloïde

- Est rare ; Se développe à partir des cellules produisant du mucus.
- Il est plus fréquent chez la femme âgée.
- Son pronostic est meilleur que celui des types de cancers du sein invasifs plus communs.

### I.2.8.5. Le carcinome tubulaire

Le carcinome tubulaire est un type spécial de carcinome du sein invasif qui représente environ 2% de tous les cancers du sein. Il a un meilleur pronostic que les carcinomes invasifs plus communs [72].

### I.2.8.6. La maladie du Paget du sein

- Un type rare de cancer du sein représentant moins d' 1% de tous les cas. Il se voit surtout chez la femme âgée.
- Débute dans les canaux galactophores et s'étend à la peau du mamelon puis à l'aréole ; La femme peut ressentir des brûlures et des picotements.
- Peut être associée à un carcinome *in situ* ou à un carcinome invasif du sein.

### I.2.8.7. La tumeur phyllode

- Elle est aussi appelée cancer encephaloïde. Ce type très rare de tumeur du sein se forme à partir du stroma (tissu conjonctif) du sein, par opposition aux carcinomes.
- Les tumeurs phyllodes sont généralement bénignes mais dans de très rares cas elles peuvent être malignes (pouvant potentiellement métastaser).

### I.2.8.8. Le cancer du sein inflammatoire

- La classification TNM des tumeurs malignes souligne la difficulté diagnostique. Tumeurs palpable sous jacente classé au **stade III B**.
- Ceci entraîne la mort de la plus part des patientes dans les 18 à 24 mois après le diagnostic.
- Le taux de survie à 5 ans en général inférieur à 5% en l'absence de traitement combiné peut atteindre 30 à 50% avec les traitements associant chimiothérapie, chirurgie, et radiothérapie.
- Le cancer inflammatoire du sein est grevé d'une grande mortalité qui est cependant variable en fonction de la modalité thérapeutique [73].

### I.2.9. Classification moléculaire intrinsèque

Est certainement la plus largement utilisée de nos jours l'identification récente des sous-types moléculaires du cancer du sein a permis de prédire une réponse aux nouvelles thérapies ciblées, contrairement aux anciennes classifications [74].

Communément, quatre entités majeures de cancer du sein ont été définies (Figure 14).

**I.2.9.1. Les cancers du sein dits «luminaux» :** sont caractérisés par l'expression des récepteurs aux estrogènes et du facteur de transcription GATA3. Ils se divisent en deux catégories :

**I.2.9.1.a- les sous-types d'origine luminale A :** se caractérisent par une prolifération cellulaire peu élevée. Ce groupe est défini par trois critères : des RE et RP positifs, HER2 négatif et Ki-67 bas (< 14 %). Une chimiothérapie n'est pas indiquée dans ce groupe. La seule exception peut concerner les cancers avec plus de trois ganglions envahis [75].

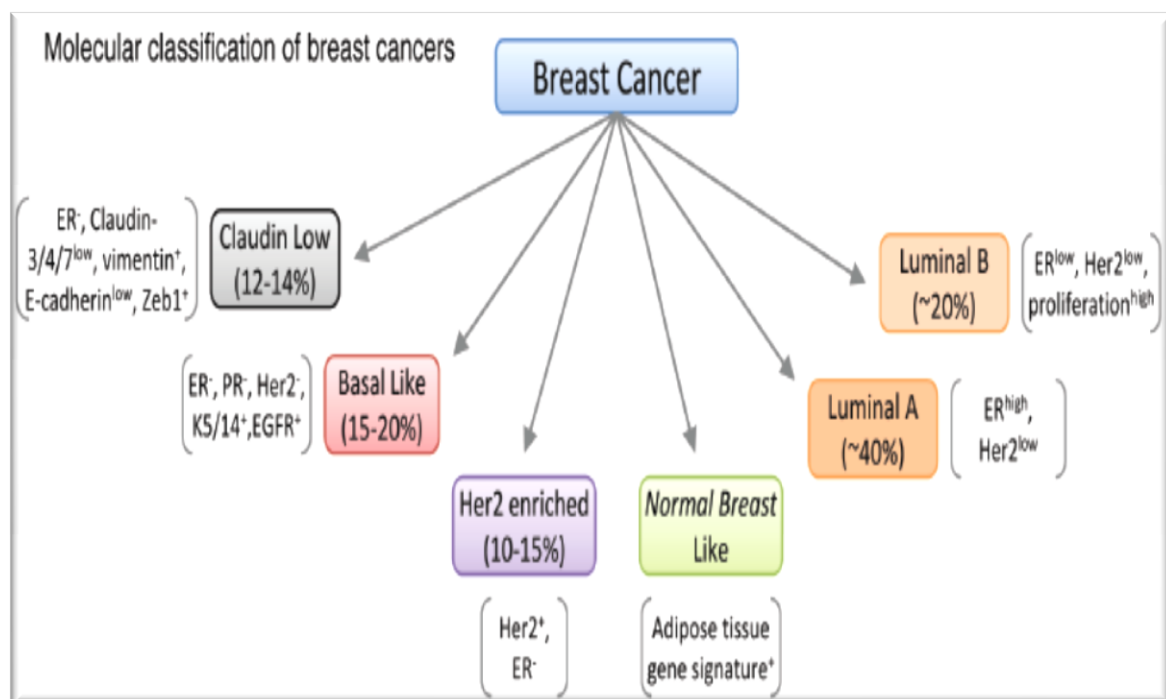
**I.2.9.1.b- les sous-types d'origine luminale B :** se caractérisent par une prolifération cellulaire plus élevée. Ce groupe est défini par la présence de RE et/ou RP positifs et par un Ki-67 élevé (> 14 %). Il comprend deux sous-groupes Her2 négatif et Her2 positif [74].

**I.2.9.2. Les cancers du sein dits «Her2 +++» :** surexpriment l'oncoprotéine cErbB2 Her2, protéine appartenant à la superfamille des récepteurs à l'EGF (Epidermal Growth Factor), mais, également, peuvent exprimer les récepteurs aux estrogènes et à la progestérone [73].

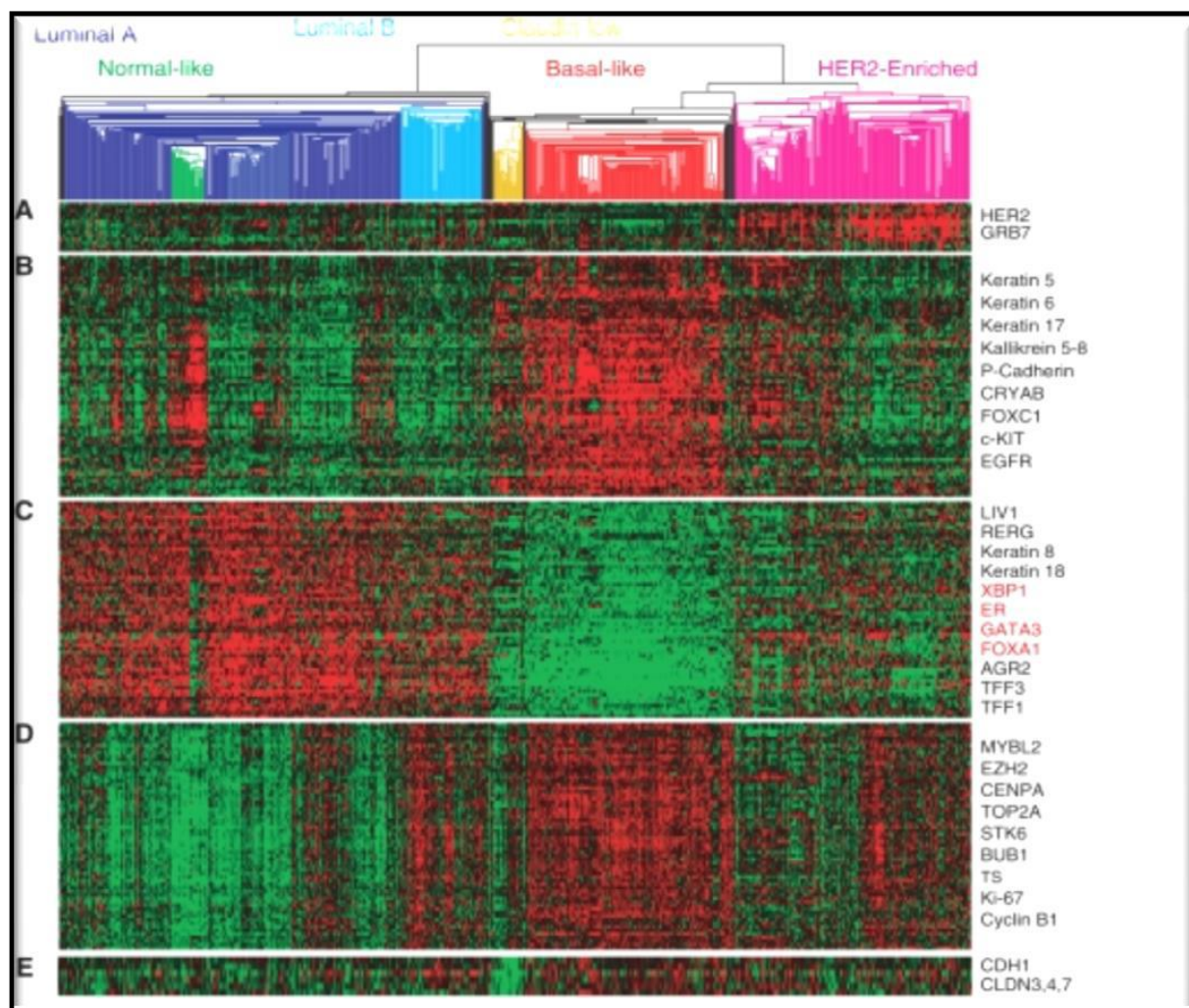
**I.2.9.3. Les cancers du sein de phénotype basal :** n'expriment ni les récepteurs hormonaux, ni l'oncoprotéine Her2. Ce dernier présente un profil d'expression protéique particulier. En outre, une tumeur mammaire, pour être de phénotype basal, doit également exprimer une partie des marqueurs « basaux » soit des cytokératines 5/6, 17, 14, EGFR, c-kit, la moesine, la caveoline, NGFR/p75. Ces tumeurs sont généralement mutées pour p53 [72].

Il reste cependant des tumeurs ne correspondant à aucune de ces catégories et, en particulier, des tumeurs triple négatives non basales, pour lesquelles les ressources thérapeutiques sont limitées. La classification en luminal A ou B ne tient pas compte des récepteurs à la progestérone [76].

Des études en cours ont récemment identifié un nouveau sous-type intrigant appelé le groupe «claudin-low» [77,78], mais pour l'instant, ces quatre sous-types de tumeurs et le groupe normal du sein sont ceux qui sont systématiquement identifiés et acceptés (Figure 15).



**Figure 14 : Classification moléculaire des cancers du sein [14].**



**Figure 15: Analyse de 677 tumeurs mammaires à l'aide de la classification hiérarchique et de la liste des gènes Intrinsèques / UNC1300 [79].**

Un ensemble unique de 340 échantillons de l'UNC et 337 de l'Institut du cancer des Pays-Bas a été combiné en utilisant la discrimination pondérée par la distance, puis regroupés pour obtenir un ensemble de données large et homogène contenant plus de 470 tumeurs différentes. L'analyse de regroupement a identifié les 5 sous-types intrinsèques majeurs de luminal A, luminal B, normal-like, basal-like, et HER2-enrichi, et a également identifié le sous-type le plus récent dans le centre appelé le groupe "claudin-low". Les ensembles de gènes les plus définitifs de chaque sous-type sont présentés **(A)** : ensemble de gènes d'amplicons HER2, **(B)** : ensemble de gènes épithéliaux basaux, **(C)** : ensemble de gènes épithéliaux luminaux contenant ER, et **(D)** : ensemble de gènes de prolifération. **(E)** : ensemble de gènes Claudin-low, y compris E-cadhérine et claudine 3, 4 et 7 [79].

### I.2.10. Prise en charge thérapeutique

#### I.2.10.1. Pour les cancers non métastatiques

Le traitement des cancers du sein vise à obtenir la plus grande probabilité de guérison ou la plus longue survie sans rechute, avec un préjudice fonctionnel esthétique, une qualité de vie ; et à un coût financier le plus réduit possibles [80].

Le traitement initial du cancer du sein non métastatique repose en première intention sur la chirurgie même s'il existe des indications de chimiothérapie néoadjuvante dans les cas de cancers inflammatoires ou dans le cas des cancers nodulaire de grande taille.

**- Les cancers opérable d'emblée :** Lorsque le cancer est de petite taille, unicentrique, et sans lésions in situ diffuses associées, la patiente peut bénéficier d'une chirurgie conservatrice ou mastectomie partielle. Les différentes techniques de mastectomies partielles comprennent toutes les exérèses partielles de la glande mammaire et leurs indications diffèrent selon la localisation de la tumeur et le rapport volume tumoral/volume mammaire. Ces mastectomies partielles sont associées soit à une technique du ganglion sentinelle soit à un curage ganglionnaire et cela en fonction du stade T de la tumeur et du statut ganglionnaire clinique/radiologique. La recherche du ganglion sentinelle peut être suivie d'une évaluation extemporanée anatomopathologique du ganglion et se convertir en un curage axillaire en cas de forte suspicion d'envahissement métastatique ganglionnaire [60].

**- Les cancers de plus grande taille :** Lorsque le cancer est de plus grande taille ou que le volume mammaire ne permet pas d'obtenir un résultat de chirurgie partielle satisfaisant, les chirurgiens peuvent proposer une mastectomie totale. Il existe plusieurs formes de mastectomies totales, celles emportant toute la glande mammaire, toute l'enveloppe cutanée, ainsi que la Mastectomie sous cutanée avec conservation de la plaque aréolomamelonnaire (PAM), connue sous le terme d'intervention selon la technique de Patey, celles emportant toute la glande mammaire sans l'enveloppe cutanée ni la PAM et celles emportant toute la glande mammaire avec la PAM sans toucher à l'enveloppe cutanée. Ces mastectomies sont le plus souvent associées à un curage axillaire (sauf si elles sont réalisées pour des raisons de lésions de carcinome *in situ* ou pré néoplasiques diffuses) [35,81].

Il peut dans certaines conditions être proposé à la patiente une chimiothérapie néoadjuvante du même type que celle proposée lors d'un cancer inflammatoire avec pour objectif de diminuer le volume tumoral et de s'orienter vers une chirurgie partielle dans un second temps.

**- Les cancers inflammatoires :** Pour les cancers inflammatoires, il est réalisé une chimiothérapie néo-adjuvante. Il n'existe pas de consensus sur le meilleur traitement d'induction à adopter. Plusieurs combinaisons de chimiothérapies comprenant des

anthracyclines et des taxanes sont associés à des taux de réponse clinique et des taux globaux à 5 ans les plus satisfaisants [82, 83]. Le protocole de chimiothérapie néo-adjuvante le plus souvent utilisé dans nos centres réunionnais comprend 4 cures d'Epirubicine-Endoxan® et 4 cures de Taxotère®. Devant le risque de récurrence homolatérale et le plus mauvais pronostic lié au cancer inflammatoire, il est le plus souvent proposé à la suite de la chimiothérapie, une mastectomie totale ainsi qu'un curage axillaire, même si la chirurgie partielle est possible après évaluation IRM [60].

**- Le traitement adjuvant :** Il est fonction des critères pronostiques anatomopathologiques recueillis en post-interventionnel (taille de la tumeur, statut des recoups chirurgicales, score SBR/MSBR de la tumeur, statut hormonal (RO-, RP-), surexpression HER2) et de critères d'envahissement ganglionnaire. En fonction de ces critères, il comprendra une radiothérapie seule ou une chimiothérapie suivie d'une radiothérapie.

Les principaux protocoles de chimiothérapie pratiqués en adjuvant de la chirurgie sont :

- 6 cures de FEC 100 (5'FluoroUracile + Farmorubicine + Cyclophosphamide ou Endoxan®)
- 3 cures de FEC 100 suivies de 3 cures de Taxotère® administrées selon le schéma de l'étude PACS 01 ou 4 ou 6 cures de Taxotère® Endoxan® ou de CMF (Endoxan® + Methotrexate + 5'Fluoro Uracile) [84].

**La radiothérapie** La radiothérapie a pour but de réduire le risque de rechute locale. Cette amélioration du contrôle local induit à long terme un bénéfice sur la survie. Elle est réalisée soit directement après la chirurgie soit après la chimiothérapie adjuvante. Cette radiothérapie est ciblée sur toute la zone de glande mammaire, la paroi thoracique, les chaînes ganglionnaires axillaires et/ou mammaires internes et elle comprend en général une dose de 50 grays (Gy) et un « boost » de 15 Gy sur le lit tumoral [60].

➤ **Pour les tumeurs exprimant le Her2: l'Herceptin®**

Lorsque sur la pièce opératoire les tests sont en faveur d'une surexpression de HER2, il est proposé à la patiente un traitement par le trastuzumab (Herceptin®).

L'Herceptin® est un anticorps monoclonal bloquant ce récepteur. Il est d'abord utilisé en situation palliative, de plus en plus souvent débutée en association avec la chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante et administrée selon un protocole temporaire de traitement mis en place par l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) en 2005. Le traitement consiste en une perfusion intraveineuse de Herceptin® toutes les trois semaines pendant un an permettant de réduire de moitié le risque de rechute chez les patientes HER2+ et d'environ un tiers la mortalité. Le protocole national PHARE étudie la possibilité de réduire ce traitement de 6 mois [60,84].

**Première ligne du traitement**

- Standard : Herceptin® + Taxanes [85,86]. (en l'absence de Pertuzumab).
- Durée du traitement par Herceptin® : jusqu'à progression ou toxicité.
- Dose : 8 mg/kg lors de la 1ère perfusion puis 6 mg/kg.

**-Deuxième : ligne :**

- Options : Herceptin® + chimiothérapie (vinorelbine...) [87]. - Lapatinib + capecitabine [88].
- Herceptin® + Lapatinib [89]. - Herceptin® + hormonothérapie [90]. - Lapatinib + hormonothérapie [35,91].

**➤ Pour les tumeurs exprimant des Récepteurs Hormonaux (RH)****L'hormonothérapie**

L'hormonothérapie est l'option préférentielle pour les maladies à RH+, le premier traitement médical du cancer du sein développé au fur et à mesure des découvertes sur les récepteurs hormonaux et sur les effets des œstrogènes et des anti-œstrogènes, même en cas d'atteinte métastatique viscérale, à moins qu'une crainte ou l'absence d'une preuve de résistance à l'hormonothérapie, ou une réponse tumorale rapide est cherchée [92,93].

Le traitement agit soit en modifiant la réponse liée à la sécrétion d'hormones soit en bloquant leur action, entravant dans les deux cas la prolifération des cellules tumorales hormono-dépendantes. Différentes molécules mises sur le marché depuis plus de 25 années sont encore utilisées aujourd'hui.

Le Tamoxifène® est un modulateur de la réponse de récepteurs aux œstrogènes (*selective estrogen receptor modulators* ou SERM) ; entraîne une inhibition compétitive des récepteurs aux estrogènes, il est dérivé du diéthylstilbestrol, et son efficacité dans la diminution du nombre de récidives de cancer du sein ainsi que dans l'amélioration de la survie a été largement démontrée. Il est en général bien toléré par les patientes mais peut être à l'origine d'effets secondaires nécessitant l'arrêt du traitement (thromboses veineuses centrales profondes et superficielles, embolies pulmonaires, polypes glandulokystiques pouvant dégénérer en adénocarcinome par un effet œstrogène-like). Les inhibiteurs de l'aromatase agissent en bloquant la synthèse de 90% de l'œstradiol, et en limitant le taux d'œstrogènes circulants et intratumoraux. Différentes molécules ont été développées et testées, celles de troisième génération comme l'anastrozole ou Arimidex®, le létrozole ou Femara®, l'exémestane ou Aromasine® sont les plus couramment prescrites [94].

Pour les patientes porteuses de RH, la dernière phase du traitement initial du cancer du sein consiste en la prescription pour 5 ans ou plus d'un traitement hormonal par Tamoxifène® si la patiente n'est pas ménopausée ou de type anti-aromatase lorsque la patiente est ménopausée

[95] (supériorité en terme de survie des inhibiteurs de l'aromatase par rapport au tamoxifène chez la femme ménopausée [96]). Le traitement hormonal peut être proposé de manière séquentielle - Tamoxifène puis anti aromatase- lorsque la ménopause survient pendant le traitement ou la surveillance, Ce blocage des RH peut être associé à une castration ovarienne chez la femme non ménopausée mais aucun standard n'est établi dans ce sens. Plusieurs méthodes existent, la castration médicale par un traitement par des analogues de la Luteinizing Hormone Releasing Hormone (LHRH) et les castrations plus radicales chirurgicale ou radique [60,95].

#### I.2.10.2. Les cancers métastatiques

Pour toutes les tumeurs métastatiques d'emblée, le traitement consiste en un contrôle de la maladie qui fait appel à une chimiothérapie et/ou une hormonothérapie. La stratégie dépend beaucoup de l'état général de la patiente, des co-morbidités, des organes touchés par les métastases et elle systématiquement validée en réunion de Concertation pluridisciplinaire (RCP).

Les protocoles de chimiothérapie proposés sont différents de ceux utilisés en adjuvant.

- **La chimiothérapie:** Elle a pour but de supprimer d'éventuelles cellules tumorales résiduelles non détectables et de prévenir le risque de récurrence. La diminution du risque de rechute peut varier selon les cas de 5 % à plus de 50% [97]. La chimiothérapie est proposée en première ligne de traitement si les métastases sont menaçantes pour une fonction noble, ou si la récurrence survient sous hormonothérapie ou s'il existe une surexpression de Her2 [98]. Les chimiothérapies contenant une taxane sont associées à une meilleure survie sans progression et un meilleur taux de réponse [86] et à moins d'effets secondaires comparés à l'adriamycine [99]. Le docétaxel a une efficacité supérieure au paclitaxel et associé à la capécitabine, il est mieux toléré [100]. Il y est associé un anticorps monoclonal à visée anti-angiogénique dirigé contre le récepteur du Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), le bévacizumab (ou Avastin®) ou l'Herceptin® si la métastase est Herβ+. En cas de poursuite évolutive de la maladie, le Taxol® peut être remplacé ou complété par un poison du fuseau, la vinorelbine (ou Navelbine®) ou par un agent intercalant, la Capécitabine (ou Xeloda®). D'autres protocoles de chimiothérapies palliatives comprenant du Méthotrexate et du 5'Fluoro-Uracile, de la mitomycine et de la vinblastine existent mais leur efficacité est inférieure à celle du docétaxel ou du paclitaxel. Ils sont donc proposés en seconde intention ou en cas d'évolution sous taxanes. Enfin de nouvelles molécules conçues pour inactiver les tyrosines kinases des récepteurs Erb donnent des résultats prometteurs dans le cancer du sein, il s'agit de molécule comme le lapatinib (ou Tyverb®). Elles ne sont pas utilisées en première intention [101].

- **La radiothérapie** : La radiothérapie a pour but de réduire le risque de rechute locale. Cette amélioration du contrôle local induit à long terme un bénéfice sur la survie **[102]**. La radiothérapie consiste soit en une irradiation de la glande mammaire atteinte pour limiter l'évolution locale, surtout proposée si un geste de mastectomie de propreté est effectué, soit en une irradiation antalgique (ou palliative) visant à soulager les symptômes induits par les métastases **[60 ;102]**.

- **L'hormonothérapie** : L'hormonothérapie est proposée en première ligne de traitement lorsque la patiente présente des RH positifs sur la biopsie et que la maladie métastatique évolue lentement. Elle reste un traitement mieux toléré et qui a moins d'effets secondaires que la chimiothérapie. Le traitement est prescrit selon les mêmes modalités que lors du traitement adjuvant et il n'existe pas de données sur l'éventuelle supériorité d'un inhibiteur de l'aromatase particulier. Il est associé à une castration si la patiente n'est pas ménopausée **[96,103]**.

# **Chapitre II**

## **Le cancer du sein inflammatoire**

### II.1. Définition

Le cancer du sein inflammatoire (CSI), (Inflammatory Breast Cancer -IBC-) est une forme rare des cancers du sein localement avancés [104], qui touche le plus fréquemment la femme jeune avec un âge moyen de 45 ans [105]. Il représente environ 1 à 6% des cancers du sein avec une fréquence variant selon les pays (élevée dans les pays du Maghreb notamment en Tunisie) et se caractérise par la survenue brutale d'une tumeur qui peut se développer et se propager rapidement, même dès les premiers stades de la maladie [106,107].

Ce type de cancer peut apparaître lorsque des cellules cancéreuses du sein bloquent les vaisseaux lymphatiques qui aident à évacuer les fluides, bactéries et autres déchets des tissus mammaires, il peut alors provoquer une inflammation des seins. Son aspect inflammatoire pourrait être dû à ses propriétés angio-invasives et angiogéniques avec de multiples **embolies tumorales** envahissant les lymphatiques du derme. Toutefois, les données cliniques concernant ces tumeurs peuvent être obscures et le diagnostic différentiel [108].

À la différence de la plupart des cancers du sein, qui provoquent le risque d'apparition d'une ou de plusieurs tumeurs solides distinctes, le cancer inflammatoire du sein a plutôt tendance à croître en formant des couches ou des nids [109].

### II.2. Classification

#### II.2.1. La classification TNM

Le CSI est classé T4d, selon la classification TNM depuis 1988 [110]. Dans la dernière et septième édition de l'AJCC il est classé IIIB, IIIC, ou encore IV en fonction du statut ganglionnaire et de la présence ou pas de localisation à distance [111].

#### II.2.2. La classification de l'institut Gustave Roussy (PEV)

En France, la notion de poussée évolutive (PEV) est la base de la classification depuis 1959. Le CSI est inclus dans les catégories PEV 2 ou PEV 3 qui diffèrent du TNM en incluant les caractéristiques de croissance tumorale et les signes inflammatoires. En raison du caractère subjectif de la PEV1, seules les tumeurs PEV2 et PEV3 sont considérées comme des tumeurs inflammatoires. Cette classification n'est pas admise par tous, notamment, elle n'est pas reconnue par les Anglo-Saxons.

### ***Poussée évolutive.***

- PEV0 : Absence.
- PEV1 : Diamètre de la tumeur a doublé dans les six derniers mois.
- PEV2 : La zone tumorale et péri-tumorale est inflammatoire avec érythème, œdème et phénomène de peau d'orange (signes inflammatoires localisés à une partie du sein).
- PEV3 : Correspond à la généralisation, signes inflammatoires diffus à l'ensemble du sein qui devient totalement inflammatoire et véritablement pris en masse évoquant le tableau classique de la mastite aiguë carcinomateuse [112].

### **II.3. Diagnostic:**

**II.3.1. Définition clinique :** Le diagnostic du cancer du sein inflammatoire repose essentiellement sur des critères cliniques dont les variations demeurent minimales d'un auteur à l'autre ; La définition la plus communément admise, est celle de l'American Joint Committee of Cancer (AJCC) qui le décrit comme étant une entité clinico-pathologique caractérisée par :

- Induration cutanée diffuse, consistance charnue, asymétrie mammaire, bords érysipéloïdes (sein gros, lourd, chaud, tendu), plaque aréolomamelonnaire parfois rétractée, croûteuse [113,114].
- La peau du sein est rouge et chaude, comme si le sein était infecté (Pseudo abcès) et en regard de la tumeur est épaisse et fripée, décrite par les médecins comme une « **peau d'orange** » (Figure 16) [115].
- Erythème : La rougeur, isolée ou accompagnée d'une dilatation des trajets veineux superficiels. La coloration rouge peut varier d'un discret érythème à un aspect violacé parfois brunâtre (du rouge vif ou rouge violacé ou parfois brunâtre) est retrouvé dans 60% des cas [116].
- La douleur, d'intensité variable suivant le caractère aigu ou chronique.
- La tumeur, difficile à palper dans un sein œdématié et douloureux présentant une peau d'orange (L'œdème prédomine au niveau des quadrants inférieurs et au niveau de l'aréole). Elle paraît toujours plus volumineuse que radiologiquement (Asymétrie mammaire).
- En absence du traitement l'inflammation et l'œdème gagnent tout le sein, parfois l'autre sein et les aires ganglionnaires pouvant évoluer vers les mastites carcinomateuses.
- Il est associé habituellement à une évolution rapide de quelques semaines à quelques mois, il faut donc reconnaître son siège central ou périphérique et ses signes d'accompagnement ; Plus de la fièvre et la circulation veineuse augmentée avec des vaisseaux dilatés, un

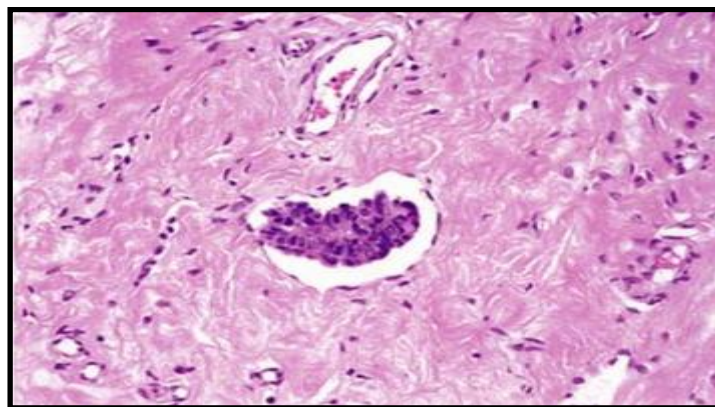
écoulement uni- ou pluri canalaire avec des adénopathies réactionnelles axillaires palpables le plus souvent douloureuses, très rarement sus claviculaires et des métastases à distance.

Le pronostic du cancer inflammatoire du sein est péjoratif vu son potentiel métastatique élevé [109,117].



**Figure 16 : Cancer du sein inflammatoire : Aspect de « peau d'orange » [114].**

**II.3.2. Les embolies lymphatiques et dermiques :** Ils correspondent à des atteintes dermiques, un envahissement histologique des lymphatiques du derme, ce qui confèrent aux cellules cancéreuses un haut potentiel métastatique et semble indiquer un mauvais pronostic (Figure 17) [134].



**Figure 17 : Embolies lymphatiques et dermiques : coupe histologique d'un CSI [134].**

## II.4. Épidémiologie

L'épidémiologie du CSI a suscité l'intérêt d'un grand nombre d'épidémiologistes, mais cette recherche épidémiologique a été handicapée par le manque d'une définition unanime et le nombre relativement faible des patientes disponibles pour les investigations monocentriques

**[82,118,119]**. Néanmoins, la distribution géographique particulière avec une répartition à l'échelle planétaire loin d'être uniforme.

-Aux États-Unis et en Europe, le CSI reste particulièrement rare, avec une fréquence ne dépassant pas les 3%, dans les séries larges Américaine de la SEER (Surveillance Epidemiology and End Results), la fréquence est de 1 à 2 % des cancers du sein avec une incidence standardisée de 2,1/100 000 **[120]**.

-Tandis qu'il est particulièrement fréquent en Afrique du Nord, notamment en Algérie, la Tunisie et le Maroc. Les données tunisiennes étaient les premières à rapporter cette incidence élevée avec de nombreuses publications, les premières retrouvaient plus de 50% de CSI, mais ces données s'avèrent erronées, confondant les vrais CSI en poussée évolutive inflammatoire rapide et les cancers du sein négligés avec un aspect inflammatoires et une évolution lente, l'équipe du Pr N. Mouri de l'Institut Salah Azaiz a ensuite vu à la baisse la fréquence à 5,6% de l'ensemble des cancers du sein **[107,120]**.

### II.5. Ethnie

- Les femmes d'origine africaine ont un risque plus élevé de développer un cancer du sein inflammatoire comparées aux femmes d'origine non africaine.

-Les données de la SEER (surveillance epidemiology and end results program) montrent une incidence plus élevée de ce type de cancer chez la race afro-américaine, ceci à été confirmée aussi par l'étude de Shine-Chang(USA) **[82]**.

### II.6. Histologie

Sur le plan histologique, le cancer du sein inflammatoire n'est pas un sous type histologique spécifique. Les différents types histologiques habituels peuvent être présents tels que le carcinome canalaire ou lobulaire infiltrant, médullaire ou encore indifférencié. Il s'agit en général d'une tumeur peu différenciée de grade pronostique élevé.

Le CSI s'individualise par une particularité : l'embolisation précoce des structures vasculaires et lymphatiques du sein spécialement au niveau du derme ce qui explique le haut potentiel métastatique de ce type de tumeur.

Ainsi le cancer du sein inflammatoire se caractérise souvent par :

- un haut grade avec un indice de Scarff Bloom Richardson de 2 ou 3 et un index de prolifération élevé **[121,122]**.
- Des récepteurs hormonaux négatifs dans 56 à 83% des cas **[123,124]**.

- Une expression de la P53 dans 30 à 69 % des cas [125,126].
- Une surexpression de l'EGFR [127,128].

Le niveau de surexpression de l'HER2neu est controversé mais il apparaît qu'il soit plus élevé dans le cancer du sein inflammatoire que dans les autres variétés de cancers mammaires (38 à 68%) [129,130].

### II.7. Pronostic

En termes de pronostic, le cancer du sein inflammatoire représente la forme la plus agressive des cancers du sein loco régionalement avancés. Au sein de cette entité, certains paramètres ont été reconnus par leur influence sur le pronostic tels que les réponses clinique et histologique à la chimiothérapie, la taille tumorale, le nombre de ganglions axillaires envahis...etc.

D'après les SOR (Standards Options Recommandations) [122,131]:

■ Les facteurs cliniques de mauvais pronostic semblent être :

➤ **Sur la survie globale** : - un érythème diffus : la taille de l'érythème cutané initial ou secondaire est un facteur défavorable reconnu [122,133].

- Des ganglions palpables : le nombre de ganglions envahis et l'atteinte ganglionnaire histologique sont un facteur péjoratif [134,135].

- L'adhérence au plan profond.

- Un âge supérieur à 50 ans ; sa valeur pronostique reste controversée car à l'inverse des SOR, la série de Palangie a montré qu'un âge supérieur à 50 ans est significativement de mauvais pronostic en terme de survie. Dans d'autres études, l'âge n'était pas un facteur pronostique [136].

➤ **Sur la survie sans rechute** : des ganglions palpables, un érythème diffus, des LDH élevés, l'adhérence au plan profond.

■ Les facteurs favorables liés au traitement chimiothérapique initial sur la survie : Une réponse clinique complète en fin de traitement, une régression complète de l'érythème après trois cycles de chimiothérapie [137].

L'obtention d'une réponse histologique complète semble être également un élément déterminant.

Dans la littérature, en plus des critères suscités, l'absence de reliquat tumoral après traitement chimio ou radiothérapique est un facteur de bon pronostic.

La présence de récepteurs ostrogéniques est un facteur de bon pronostic ; à l'inverse l'absence de récepteurs aux œstrogènes ou à la progestérone est un facteur de mauvais pronostic [138].

L'existence d'embolie lymphatique a une valeur pronostique discutée :

-Pour Lucas, le pronostic est équivalent, qu'il existe ou non des embolies lymphatiques dermiques. Au contraire, pour Levine, le pronostic est moins bon si les signes histologiques sont présents [118].

### II.8. Imagerie

Le CSI est caractérisé par une importante dissociation radio-clinique.

En pratique, le diagnostic radiologique repose sur deux examens : la mammographie et l'échographie. Cette dernière est privilégiée par rapport à la mammographie car de réalisation rapide, plus facile et surtout moins douloureuse.

#### II.8. 1. Aspects échographiques

En échographie, on retrouvera une dilatation lymphatique, un épaissement cutané localisé sur un secteur ou sur toute la glande, réalisant une bande hyper-échogène, parfois une lésion nodulaire isolée hypo-échogène est visible, ce qui peut guider la ponction. Une infiltration œdémateuse de tissu parenchymateux par modification diffuse de l'écho-structure du parenchyme, avec détection dans 80,5% d'une masse multifocale ou multicentrique, une masse solide, une atteinte du muscle pectoral, un ombre acoustique parenchymateuse focale et des adénopathies axillaires.

En doppler couleur, le signal est intense, périphérique et central, au niveau de la zone tumorale. On peut également noter un signal assez intense et diffus [139].

#### II.8. 2. Aspects mammographiques

La mammographie est quasiment toujours anormale (98%) [140]. On retrouve des modifications aspécifiques de l'inflammation à savoir : une masse palpable, une anomalie mammographique, un épaissement cutané très fréquemment retrouvé (89%), souvent associé à une rétraction mamelonnaire (45%) , il traduit l'œdème cutané et l'aspect clinique de peau d'orange, une augmentation diffuse de la densité mammaire (93%) traduit, quant à elle, l'œdème glandulaire, un épaissement trabéculaire, un cancer controlatéral synchrone, une masse ou asymétrie de densité. En raison de cette hyperdensité, l'évaluation initiale des micro-calcifications d'allure malignes peut être difficile et nécessite d'excellents clichés. Au final, on retiendra donc que cette pathologie à la présentation clinique évidente peut n'avoir aucune traduction mammographique (2%) [140,141].

### II.8.3. La radiologie

Est marquée, en plus des apports du couple mammographie-échographie par une place de plus en plus importante de la DC-IRM (dynamique) dont l'apport en matière d'évaluation de la chimiothérapie première est séduisant [142]. L'IRM a pour but l'évaluation de l'extension tumorale et de la réponse thérapeutique et pourrait dans l'avenir différencier entre le CSI et les autres syndromes inflammatoires. Une corrélation est rapportée entre la taille IRM et la taille tumorale histo-pathologique, plus fiable que l'examen clinique en particulier en cas de réponses cliniques complètes [143,144]. Le critère le plus souvent retenu en IRM reste évidemment l'épaississement cutané. Elle peut également mettre en évidence l'extension à la peau ou à l'inverse vers le muscle pectoral parfois plus difficile à apprécier en mammographie. La présentation la plus courante est une masse infiltrante décrite par l'American College of Radiology comme de forme réticulaire [145].

Une étude récente, menée par Renz et al de l'Académie Radiologique sur une série de 48 cas de CSI, avait pour but d'identifier des caractéristiques d'IRM particulières aux cancers inflammatoires par rapport aux cancers du sein localement avancés qui n'étaient pas inflammatoires. Les signes suivants étaient retrouvés avec une plus grande fréquence dans les cancers inflammatoires : un œdème (cutané ou sous-cutané (81 %), péri-aréolaire (71 %), diffus (90 %), pré-pectoral (73 %), intramusculaire (42 %)), une anomalie des ligaments de Cooper sous forme d'épaississement (75%) ou de rehaussement anormal (60%), un épaississement de la peau (83 %) et une prise de contraste punctiforme précoce de la peau (56 %). Ce dernier signe était corrélé histologiquement à l'infiltration tumorale des vaisseaux lymphatiques cutanés [142].

### II.9. Aspect moléculaire et génétique

Le cancer du sein inflammatoire a un profil immunophénotypique spécifique par rapport au cancer non inflammatoire : il possède souvent une fraction élevée de la phase S, un haut grade tumoral, une aneuploïdie et une réduction de l'expression ou bien une surexpression de certains gènes.

#### II.9.1. RHOC GTPase

RhoC guanosine triphosphatase (GTPase) est un membre de la superfamille de Ras de petites protéines de liaison au GTP, qui est fortement corrélée avec l'agressivité et joue un rôle potentiel dans la modulation du phénotype invasif des CSI. Cette divergence apparente peut résulter de l'hétérogénéité génétique des CSI (Figure 18) [146,147].

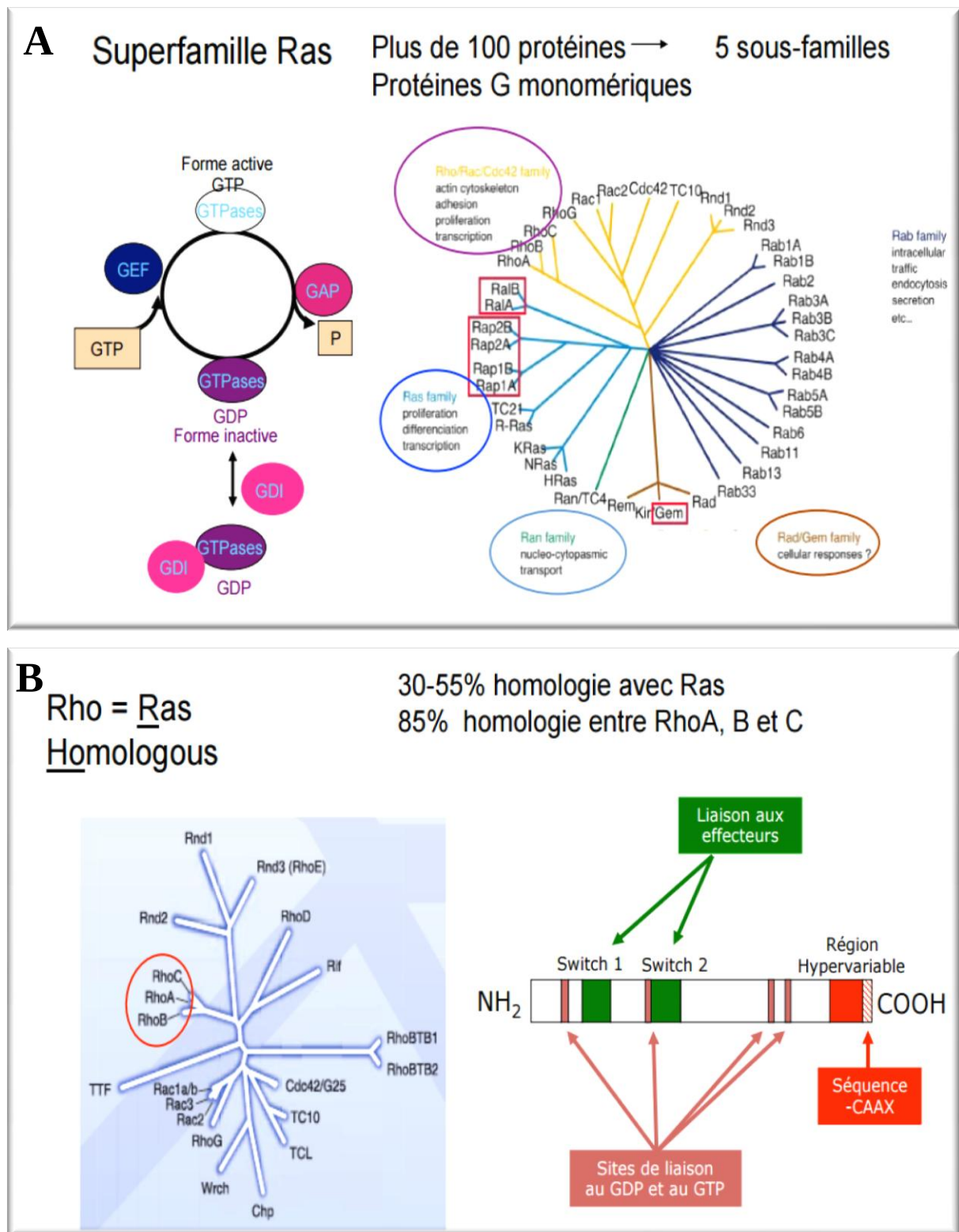
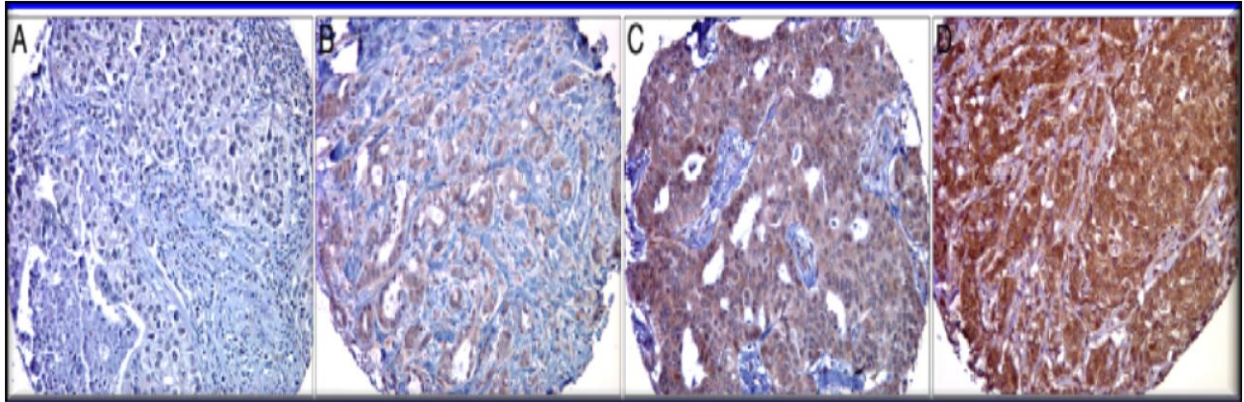


Figure 18 : RHOC GTPase : A/ : Les GTPases + B/ : Les protéines Rho [148].

La RhoC-GTPase représente un oncogène spécifique au sein, qui s'est révélé être surexprimé dans ~ 90% des tumeurs du CSI comparativement à 38% des tumeurs non inflammatoires et est associé à un stade histologique élevé, à un stade avancé et à un pronostic faible (Figure 19) [147].



**Figure 19: Les différents scores d'expression du RhoC-GTP par l'immunohistochimie:**  
A/: Score 1(Négatif), B/: Score 2(Faible), C/: Score 3 (Modéré), D/: Score 4(Élevé) [149].

Dans la ligne cellulaire CSI -SUM149, la surexpression de RhoC-GTPase est associée à la perte de WISP3 et à la restauration de WISP3 dans ces cellules régule la production de RhoC-GTPase et inhibe le potentiel invasif des cellules SUM140 [150].

L'activation des protéines RhoC par des facteurs solubles, tels que le sérum ou les facteurs de croissance, conduit à l'assemblage des filaments contractiles d'actine-myosine et des complexes d'adhésion focale, de sorte que l'expression exagérée entraîne une augmentation de la fibre de stress d'actine et la formation de contact d'adhésion focale [151]. En effet, RhoC-GTPase joue un rôle essentiel dans le comportement métastatique des CSI en augmentant les aspects du processus métastatiques tels que la motilité cellulaire et l'invasion, l'assemblage cytosquelettique et l'adhérence cellulaire [152-153]. L'activation de Rho GTPases représente une cible de la signalisation des chimiokines, fournissant une adhésion cellulaire, oriente la direction pendant la migration [154] et joue un rôle majeur spécifique à la migration des cellules cancéreuses, c'est un facteur du phénotype métastatique présenté par les CSI [155,156].

Des études ont suggéré que la RhoC-GTPase est un oncogène transformant pour les cellules épithéliales mammaires humaines (HME) conduisant à augmenter la motilité et l'invasion

[146, 157], influe également la survie et la prolifération des cellules, ainsi que les fonctions qui jouent un rôle dans la progression des cancers, comme l'angiogenèse et la dégradation de la matrice. Par conséquent, la surexpression de RhoC-GTPase conduit à la transformation de cellules HME immortalisées avec un phénotype invasif tel que le CSI [158]. En plus de cela, plusieurs études ont révélé que l'expression élevée de RhoC-GTPase est liée à une classe histologique élevée, un statut ganglionnaire positif, un statut de récepteur hormonaux négatif et une surexpression de l'HER-2 [157]. En outre, la RhoC-GTPase est associée à une régulation ascendante du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), du facteur de croissance de fibroblastes basique (bFGF), de l'interleukine-6 (IL-6) et de l'interleukine-8 (IL-8), contribuant à un type distinct de formation de stroma angiogénique dans les CSI (Figure 20) [159].

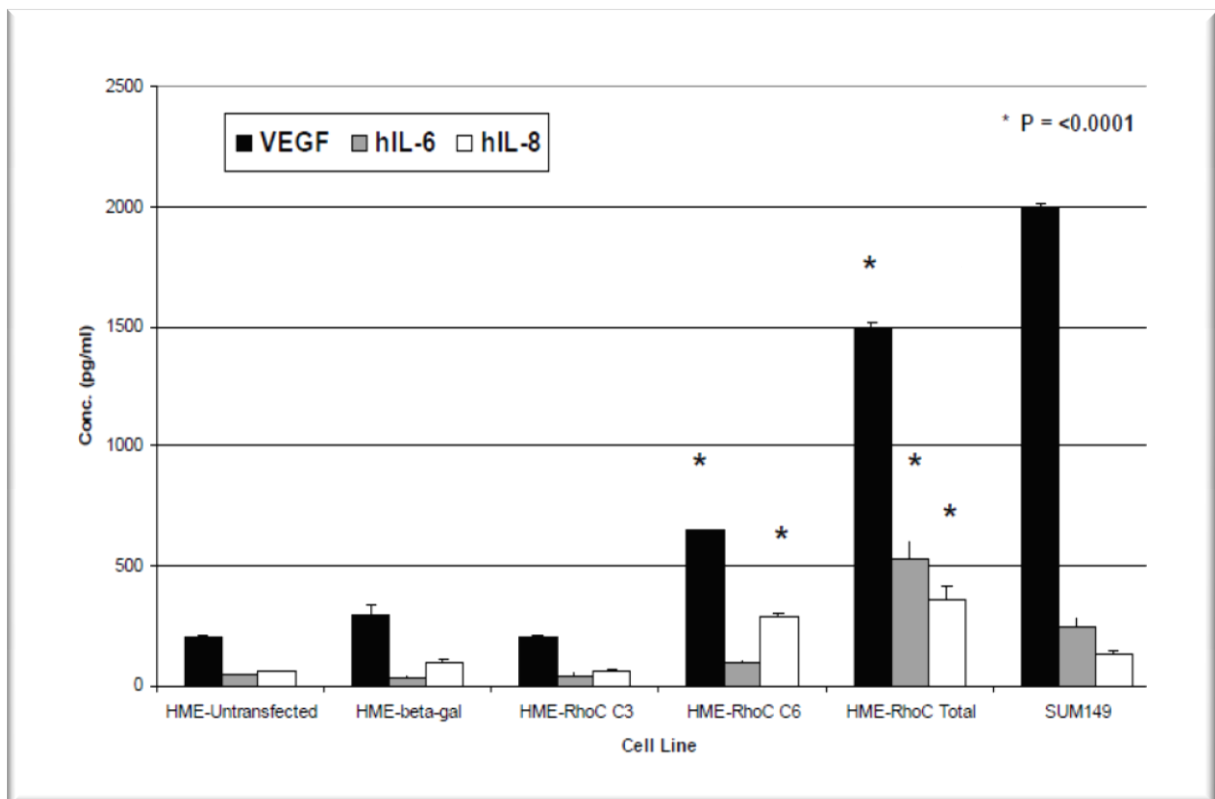
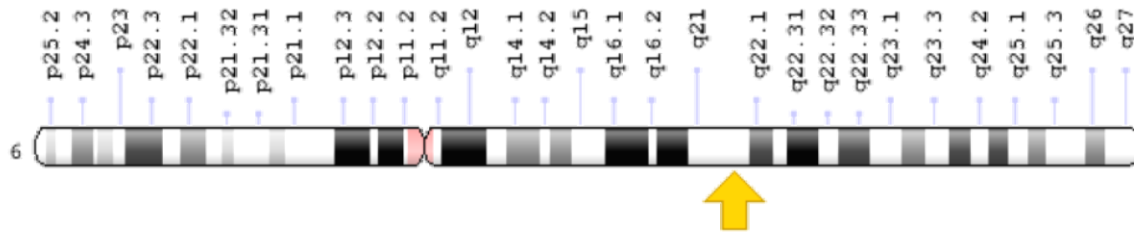


Figure 20 : Production et régulation des facteurs angiogéniques [149].

### II.9.2. WISP 3

Un gène situé à 6q21 également connu sous le nom de CCN6 ou LIBC, fonctionne comme un gène suppresseur de tumeur mammaire par modulation de l'activité d'IGF et l'inhibition résultante de la prolifération cellulaire, de la croissance et de l'angiogenèse (Figure 21) [146].



**Figure 21 : Localisation génomique du gène WISP3 [160].**

Une protéine riche en cysteine qui inhibe le potentiel invasif et angiogénique des cellules du CSI dans les cultures des tissus et les modèles des animaux.

La perte d'expression de Wisp 3 s'est avérée avec une fréquence élevée dans les tumeurs de CSI. Son niveau d'expression est en corrélation avec le niveau d'agression apparent phénotypiquement et qu'il peut s'agir d'une altération génétique clé qui contribue au phénotype unique pour les CSI [161].

Une enquête sur 127 patients inscrits à l'Institut Salah Aziz en Tunisie. À l'aide de la RT-PCR montre que le phénotype (WISP3-, RhoC +) est significativement associé aux tumeurs CSI, tandis que le phénotype (WISP3 +, RhoC-) est principalement associé à des tumeurs non - inflammatoires. Il semble ainsi que le niveau d'expression des gènes WISP3 et RhoC définit une signature moléculaire pour les CSI [162].

### II.9.3. Le statut des récepteurs hormonaux

En général, l'absence d'expression de récepteur d'œstrogène (ER) et de récepteur de progestérone (PR) est corrélée avec un temps de survie plus court et un résultat clinique global médiocre des patients atteints de cancer du sein, y compris ceux qui ont un CSI [162].

Contrairement aux tumeurs non inflammatoires, plusieurs études ont documenté une fréquence plus élevée d'ER négatif et de PR négatif dans les tumeurs de CSI, dont certaines rapportant jusqu'à 83% des tumeurs étant ER négatif [123,124].

Le manque d'expression des récepteurs hormonaux s'est révélé associé à un phénotype clinique plus agressif du cancer du sein et est associé à une diminution de la survie globale et chez les femmes atteintes de tumeurs de CSI [129].

### II.9.4. HER2Neu et EGFR

La famille ErbB est une famille de récepteurs tyrosine kinase (TYPE I) qui comprend 4

membres : HER 1 ou EGFR, HER2neu ou c-erbB-2, HER 3 et HER 4. Ce sont des médiateurs importants de la croissance, de la différenciation et de la survie cellulaire. L'HER2neu est localisé sur le chromosome 17q21 et l'EGFR se situe sur le chromosome 7 dans les cancers du sein inflammatoires [128].

Une surexpression de l'EGFR a été constatée dans les tumeurs de CSI [163], il apparaît aussi que le niveau d'expression de l'HER2neu soit plus élevé dans le cancer du sein inflammatoire que dans les autres variétés de cancers mammaires (38 à 68%) [128,129]. Cependant, contrairement aux tumeurs non inflammatoires, où la surexpression de l'HER2 est généralement associée à un mauvais pronostic, la vraie signification pronostique de la surexpression de l'HER2 chez les femmes atteintes de tumeurs de CSI est actuellement inconnue [129].

Dans les travaux de Guerin et al., les auteurs ont étudiés la structure et l'expression de ces deux gènes dans 221 cas de cancers du sein inflammatoires et non inflammatoires : Dans les CSI, la surexpression de c-erbB-2 n'était corrélée ni avec l'absence de récepteurs hormonaux ni avec le grade histologique [164]. Les transcrits EGFR étaient détectés dans 46% des tumeurs et observés plus fréquemment dans les cancers inflammatoires que dans les non inflammatoires. Ces deux gènes étaient indépendamment activés dans les cancers non inflammatoires, en contraste avec les cancers inflammatoires dans lesquels les gènes activés étaient négativement corrélés, suggérant que ces deux gènes jouent des rôles différents dans les cancers du sein inflammatoires et non inflammatoires [128].

À cette époque, il existe des preuves indiquant que l'HER2 a un rôle prédictif en indiquant quels patients avec un CSI bénéficieront d'agents thérapeutiques ciblés contre l'HER2 [129].

**De nouveaux facteurs biologiques**, potentiellement susceptibles d'être pronostiques dans le cancer du sein inflammatoire, sont étudiés en immunohistochimie :

### II.9.5. p53

Un gène suppresseur de tumeur localisé sur le bras court du chromosome 17. Les mutations de ce gène sont les mutations les plus courantes dans les cancers humains [165]. Des études ont montré que la surexpression de la protéine liée au gène p53 ou une mutation au niveau de p53 entraînait chez ces patients un risque relatif de décès de 8,6 par rapport aux patients sans anomalie du gène p53 indépendamment du statut des récepteurs hormonaux. Il a été également retrouvé que les tumeurs inflammatoires présentant des mutations de p53 étaient plus volumineuses et plus fréquemment métastatiques au moment du diagnostic [166]. Le Tp53 est muté dans 30 à 60% des CSI [167]. Les mutations p53 se sont révélées dans les

tumeurs de CSI et sont associées à une diminution de la réponse à la chimiothérapie et à des résultats de survie médiocres [125].

La p53 de type sauvage peut agir comme un régulateur négatif de la prolifération cellulaire par induction de l'arrêt du cycle cellulaire ou par l'induction de la machinerie apoptotique de la cellule [168]. Les mutations au niveau du locus p53 constituent le mécanisme le plus commun pour annuler les effets réglementaires du p53. Une étude réalisée par Moll et al. [169] décrit deux mécanismes qui modifient la fonction de p53 dans un panel de 27 cas de CSI. En utilisant la technique d'immunohistochimie, ils ont constaté que les cas sont partagés en trois groupes distincts: Les tumeurs avec des niveaux élevés de p53 détectés dans le noyau, les tumeurs sans coloration détectable du p53 et les tumeurs colorées du p53 dans le cytoplasme. Le séquençage direct a démontré que la p53 de type sauvage dans les échantillons avec coloration p53 cytoplasmique ou pas de coloration p53 détectable. Les échantillons qui contenaient une coloration nucléaire intense p53 contenaient une variété de mutations faux-sens qui ont été regroupées dans les exons 5-8. Ces résultats suggèrent que deux mécanismes distincts, mutation directe ou la séquestration cytoplasmique de la protéine de type sauvage, peut subvertir le rôle normal de p53 dans le CSI et dans d'autres cancers du sein.

### II.9.6. La cadhérine épithéliale (E-cadhérine)

Une glycoprotéine transmembranaire qui médie l'adhésion épithéliale cellule-cellule. Il s'agit d'un puissant suppresseur de tumeur dans le cancer du sein, de sorte que sa stabilisation maintient la structure des emboles tumorales, leur permettant de survivre et de métastaser en tant que structures entières, et la diminution ou la perte de l'expression de la E-cadhérine s'est révélée en corrélation avec l'invasion, les métastases et un mauvais pronostic [170]. Cependant, des études récentes ont démontré que l'E-cadhérine était toujours surexprimée dans les CSI [171].

Van den Eynden et al., ont étudié le profil immunohistochimique de 34 tumeurs du sein inflammatoires et l'ont comparé à une série témoin de 41 tumeurs non inflammatoires. Ils ont confirmé la surexpression de l'E-cadhérine, HER2 et p53 ainsi que l'absence d'expression des récepteurs hormonaux [153].

### II.9.7. Ki67/ MIB-1

MIB-1 est un endogène nucléaire exprimé uniquement dans les cellules proliférantes pendant toutes les phases actives du cycle cellulaire (fin G1, S, M et G2), mais est absent dans les cellules en repos [172,173].

Depuis son découverte au début des années 1980, le Ki-67 joue un rôle intéressant comme marqueur de prolifération dans le cancer, En particulier les lymphomes, les cancers du sein, de l'endocrine et du cerveau. Il est couramment utilisé comme complément aux systèmes de classement qui incluent le dénombrement mitotique comme signe de prolifération. Fait intéressant, le Ki-67 est l'un des cinq gènes de prolifération qui contribue à l'importance du score Oncotype, sur 16 gènes associés au cancer [174].

Dans une étude de Van Golen et al., le cancer du sein inflammatoire avait un score du Ki67 statistiquement plus élevé par rapport aux patients atteints de cancer du sein non-inflammatoire au stade III (93% contre 11%,  $P < 0,001$  [175]). Une autre étude statistique faite par Elisabeth Luporsi et al. a révélé une différence statistiquement significative entre un score élevé de MIB-1 dans les CSI (81,3%) que dans les cancers du sein localement avancés (43,8%) en augmentant donc la possibilité d'utiliser le score MIB-1 comme un marqueur moléculaire potentiel pour les CSI [176].

L'indice de prolifération Ki-67 est un facteur pronostique indépendant permet le classement du cancer du sein en sous-types moléculaires [177, 178]. Ceci est conforme à plusieurs autres rapports qui ont montré que l'expression de Ki-67 était corrélée à un risque de rechute plus élevé et une survie pire chez les patients atteints de cancer du sein [179, 180]. Un score élevé du Ki67 est l'un des caractéristiques potentielles des CSI, associé au mauvais pronostic.

### II.9.8. NF- $\kappa$ B (Nuclear Factor-KappaB)

Est une protéine hétérodimère composée de différentes combinaisons des membres de la famille Rel des facteurs de transcription.

La NF- $\kappa$ B activée provoque l'induction de multiples fonctions cellulaires comprenant une augmentation de la prolifération cellulaire et une diminution de l'apoptose [181], des adhésions intracellulaires altérées, le recrutement de cellules inflammatoires, l'amplification des signaux pathogénétiques primaires et le début ou l'accélération de la tumorigénie.

Les gènes réglementés par NF- $\kappa$ B sont impliqués dans l'invasivité, la prolifération, l'angiogenèse, la lymphangiogenèse et l'inflammation, et sont donc de bons candidats pour expliquer les caractéristiques particulières des CSI [182, 183].

Deux grandes lignes de preuve impliquent des voies associées à NF- $\kappa$ B dans les CSI. Premièrement, les gènes cibles de NF- $\kappa$ B sont impliqués dans les principaux processus qui sont dysrégulés au niveau clinique et moléculaire dans les CSI, comme l'inflammation, la prolifération et l'invasivité [184]. Deuxièmement, les récentes études sur les microarrays d'ADN dans les CSI ont montré une expression anormale de certains gènes cibles de NF- $\kappa$ B.

Par conséquent, NF- $\kappa$ B peut non seulement servir de paramètre pronostique, mais aussi évoluer en tant que nouvelle cible thérapeutique dans ce contexte [185].

### II.9.9. Cox2

La cyclooxygénase-2 (COX-2) et l'activateur du récepteur du facteur nucléaire kappa B (RANKL / RANK) suivent une réponse inflammatoire liée à la progression du cancer du sein. Cependant, le mécanisme de la façon dont COX-2 et RANKL / RANK régule la progression des CSI n'est pas clair. Tandis que le rôle de la cyclo-oxygénase (Cox-2) dans l'oncogenèse mammaire est bien établi, et les résultats cliniques des inhibiteurs de COX2 comme le célécoxib sont en cours dans le cancer du sein. Cependant, COX2 a également été régulé à la hausse dans les métastases de cancer du sein et n'était pas donc spécifiquement dysrégulé dans les CSI [186,187].

Dans une étude faite par MONICA ELIZABETH et al., ils ont suivi le rôle du COX-2 et RANKL / RANK dans les CSI et les cancers du sein triple négatives TNBC. Ils ont supposé que l'inhibition ciblée de COX-2 et RANK dans les CSI et les triples négatifs, respectivement, pourrait éradiquer CSC (cancer stem-like cell) pour supprimer la progression tumorale. En observant des niveaux élevés de COX-2 dans des cellules de CSI positives à EGFR et une corrélation significative entre l'expression du gène de COX-2 et l'EGFR dans les tumeurs de CSI. La façon dont la COX-2 liée aux CSC et la régulation de la progression du CSI n'est pas bien comprise. Ils ont émis l'hypothèse que la COX-2 serait critique pour la progression des CSI par la régulation de la population du SCC. Celecoxib, un inhibiteur sélectif de la COX-2, a des effets anti-tumorigènes en réduisant la migration et l'invasion des cellules de cancer du sein [186].

Les premières études de l'expression de l'ARN / protéine COX-2 dans le cancer du sein invasif (CSI) ont donné des résultats incohérents, l'expression étant comprise entre 0 et 100% des échantillons [187,188]. Les études immunohistochimiques de l'expression de l'antigène COX-2 dans le CSI ont produit des résultats plus cohérents, avec des niveaux modérés ou forts d'expression de COX-2 dans 36 à 56% des CSI [189,190], avec une expression de COX-2 prédisant une survie peu efficace [191].

### II.9.10. PABPC1

L'expression de PABPC1 traduit des niveaux élevés d'angiogenèse dans les CSI et la résistance à l'hypoxie, permettant aux cellules de CSI de s'adapter à l'hypoxie persistante

qu'elles éprouvent sous forme d'emboles tumorales, elles représentent de nouveaux candidats pour une validation clinique et fonctionnelle supplémentaire dans les CSI [192].

### **II.9.11. CTSB**

Est localisé dans les microdomaines membranaires de caveol dans les lignées cellulaires cancéreuses, y compris les CSI [193].

### **II.9.12. caveolin-1 (cav-1)**

Une protéine structurale de caveol dans le CSI. CTSB et cav-1 ont été surexprimés dans le CSI par rapport aux tissus non inflammatoires. En outre, il existe une corrélation positive significative entre l'expression de CTSB et le nombre de ganglions métastatiques positifs dans le CSI, de sorte qu'il peut s'agir d'un marqueur pronostique potentiel et peut déclencher des voies protéolytiques cruciales pour l'invasion par le CSI [194].

### **II.9.13. Bcl-2 / BAX**

La voie apoptotique Bcl-2 / BAX peut être une cible importante. BAX a été significativement augmenté dans les CSI. Une analyse plus approfondie a révélé que la nature apoptotique de BAX peut être neutralisée lorsque BAX est lié à Bcl-2 ou à d'autres membres de la famille Bcl-2 (par exemple, Bcl-XL) [195]. Réduire ou nier les effets apoptotiques de ce gène peut être la prochaine cible potentielle pour l'introduction de thérapies géniques et donc améliorer les résultats chez les patients de CSI [196].

### **II.9.14. MUC-1**

La mucine humaine 1 (MUC-1) est une glycoprotéine de la mucine qui est exprimée dans 90% de tous les adénocarcinomes mammaires. C'est l'antigène épithélial le plus courant dans les cellules mammaires malignes et représente une cible valable pour le traitement immuno-modulateur. Les antigènes associés à MUC 1 sont considérés comme les marqueurs de tumeurs mammaires les plus sensibles. Le MUC-1 peut prédire l'efficacité et l'issue du traitement chez les patients atteints de CSI. Par conséquent, ces marqueurs peuvent être utiles pour évaluer les options thérapeutiques pour les patients atteints de CSI [197].

### **II.9.15. eIF4G1**

eIF4E, eIF4A et eIF4GI, forment un complexe (eIF4F) qui recrute des ribosomes à l'extrémité coiffée de l'ARNm pour initier une traduction dépendante du cap [198]. Et maintenant, les chercheurs de l'Institut de cancérologie de l'Université de New York ont identifié un nouveau

gène, appelé eIF4G1, qui peut être un autre marqueur possible du CSI. Dirigé par Robert Schneider, Ph.D., directeur associé à l'Institut, et Deborah Silvera, Ph.D., chercheur postdoctoral, l'équipe a analysé des échantillons de biopsie de 37 tumeurs de CSI, 30 tumeurs non inflammatoires et 10 normales Éprouvettes de tissus mammaires. Ils ont constaté que l'eIF4G1 était surexprimé dans 80% des tumeurs de CSI, par rapport aux échantillons témoins. La surexpression d'eIF4G1 peut expliquer comment les cellules de CSI peuvent maintenir des niveaux élevés de l'E-cadhérine, a déclaré Schneider. D'autres protéines, y compris une protéine appelée p120 catenine, ancre E-cadhérine à la surface de la cellule. Schneider a trouvé le gène qui code pour une protéine qui permet la traduction de la caténine p120. Putativement, si l'expression de l'eIF4G1 était bloquée, p120 catenin ne pouvait pas être traduit et l'E-cadhérine ne pouvait pas fonctionner. Les niveaux élevés d'eIF4G1 sont une cible de drogue excellente car les cellules normales peuvent s'accrocher avec des niveaux très bas, a déclaré Schneider, et sans eIF4G1, les cellules de CSI peuvent ne pas survivre parce que des niveaux élevés sont requis pour leur fonctionnement. Le travail de Schneider est important, a déclaré Merajver, car non seulement il a identifié le gène eIF4G1, mais il a également expliqué un rôle possible du gène dans la progression du CSI [199].

### II.9.16. c-met

Le proto-oncogène c-met codé pour le récepteur de thyrosine kinase à haute affinité pour les facteurs de croissance des hépatocytes (HGF) ou les facteurs de dispersion (SF). C-Met et HGF jouent un rôle majeur dans la migration cellulaire, la différenciation morphogénique, l'organisation de structures tubulaires tridimensionnelles, la croissance cellulaire et l'angiogenèse [200,201]. La dérégulation de c-Met et HGF s'est révélée corrélée à un résultat médiocre chez plusieurs tumeurs humaines majeures, en particulier les carcinomes mammaires [202,203]. Dans les carcinomes humains, la récepteur tyrosine kinase c-Met est activée par plusieurs mécanismes, y compris une surexpression et une activation kinase constitutive en présence ou en absence d'amplification du gène, l'activation paracrine et autocrine, une régulation positive par mutation ou mécanismes épigénétiques tels que les facteurs de croissance sécrétés, l'hypoxie tumorale et l'activation d'autres oncogènes [200,204]. Différents inhibiteurs ont été développés et évalués expérimentalement comme médicaments potentiels pour le traitement des cancers humains [201,205]. Ainsi, la surexpression de c-Met peut être ciblée par des inhibiteurs spécifiques [205,206] et une surexpression immunohistochimique détectée au sein des biopsies tumorales au moment de diagnostic peut être pertinent pour la gestion des patients.

L'expression c-Met n'a jamais été spécifiquement évaluée dans les CSI. Comme la diffusion de cellules tumorales à des sites éloignés et des métastases sont responsables de la mort précoce du patient, dans une étude de Charafe-Jauffret et al., ils ont émis l'hypothèse que c-Met pourrait être surexprimé et impliqué de manière significative dans le processus de métastase des CSI et que la thérapie spécifique pourrait améliorer le pronostic pour ces patients. Dans cette étude, l'objectif était d'évaluer l'expression de c-Met dans les CSI, parallèlement à l'expression du signal transductif PI3K de phosphatidylinositol-3-kinase. L'expression de l'e-cadhérine a également été évaluée, compte tenu des résultats précédents montrant de manière inattendue une surexpression dans les CSI et une augmentation subséquente de l'adhésion cellulaire-cellulaire paradoxalement dans des tumeurs hautement métastatiques [207].

Dans un autre rapport de Kallioniemi et al., Ils ont étudié l'expression immunocytochimique de c-Met dans 41 patientes de CSI et les comparée à celle d'un témoin de 480 carcinomes canaux du sein non spécifiés. À cet effet, Ils ont construit des microarrays de tissus (TMA) spécifiques aux CSI et 480 non inflammatoires de diverses nuances, la taille, le statut des nodules, et des immunoprécipités c-Met quantifiés dans le TMA, en utilisant des logiciels spécifiques récemment développés pour l'analyse d'image (SAMBAA 2050) [208].

Le fait qu'ils ont trouvé que PI3K était surexprimé concomitamment avec c-Met, de même dans l'hypothèse selon laquelle l'activation de c-Met dans les CSI induit la signalisation en aval à travers la voie PI3K. Collectivement, toutes ces données appuient sur la notion que c-Met est une cible thérapeutique potentielle pour les petites molécules ou les inhibiteurs biologiques de la transduction du signal en aval, avec des conséquences biologiques dans les cellules tumorales qui seraient utiles dans la prise en charge des patients atteints de CSI [209].

Bien que nommé « inflammatoire », ce type de cancer produit peu de cytokines inflammatoires (IL1, IL2 ...), Certains gènes humains (interleukine-8 [IL-8], facteur de croissance des fibroblastes [bFGF], angiopoïétine 1, Flt-1, Tie-2, Tie-1, intégrine- $\alpha$ 5 $\beta$ 1 et CD31) sont surexprimés dans les CSI [193].

### II.10. Modalités Thérapeutiques

Le traitement de cette forme considérée comme la plus agressive des cancers du sein (médiane de survie de moins de 3 ans) [210] a beaucoup évolué au cours des 3 dernières décennies [111, 212, 213]. Les différentes études restent insuffisantes ne déterminent pas la combinaison la plus efficace pour le traitement du cancer du sein inflammatoire mais

soulignent la nécessité d'une approche multidisciplinaire comprenant la chimiothérapie, la chirurgie, la radiothérapie et l'hormonothérapie, dans le but de prolonger la survie des patientes, qui est actuellement bien séquencée avec une chimiothérapie néoadjuvante avec des médicaments anticancéreux en première ligne de traitement [214].

### II.10.1. Chimiothérapie néoadjuvante

La chimiothérapie néo-adjuvante a plusieurs avantages dans le traitement des cancers du sein inflammatoire, ces avantages incluent le Down-staging de la tumeur, avec pour objectif : de réduire

- La disparition des signes inflammatoires, augmentant ainsi les chances d'opérabilité de la tumeur en réduisant la masse tumorale avant tout acte chirurgical.
- L'obtention d'une réponse histologique maximale.
- Assurer le contrôle local de la maladie.
- Eradiquer les micro-métastases systémiques.

L'introduction de cette chimiothérapie première a bouleversé le pronostic des CSI avec un taux de réponse objective plus important et une nette amélioration de la survie médiane.

Le traitement locorégional incluant radiothérapie dans la paroi thoracique avec ou sans intervention chirurgicale joue un rôle primordial à la suite d'un traitement médical approprié et diminue le risque de récurrences locorégionales et peut permettre de réduire les doses de radiothérapie [215,216].

#### II.10.1.1. Les cytotoxiques

##### A/- Anthracycline

Les premiers essais de chimiothérapie néoadjuvante dans les CSI testaient des protocoles à base d'anthracyclines, ils permettaient d'obtenir des taux de réponses objectives entre 50 et 80% dont 10-15% de réponses complètes [138,217].

Le régime idéal de chimiothérapie demeure peu clair, plusieurs drogues et combinaisons ont été étudiées, la polychimiothérapie lourde et séquentielle est la règle. Cristofanilli et autres [218] suggèrent que le régime standard devra associer préférentiellement des Anthracyclines (adriamycine, cyclophosphamide ou 5-fluorouracile + adriamycine + cyclophosphamide (FAC) suivi de taxanes (Docétaxel ou paclitaxel) [219,220].

### **B/- Taxanes**

Il existe très peu d'essais spécifiques aux CSI testant l'apport des taxanes, l'intégration des taxanes avec les anthracyclines paraît évidente par similitude au bénéfice en pCR (réponse histologique complète) et en survie sans progression des taxanes en situation néoadjuvante.

Dans une analyse rétrospective de M.Cristofanilli et al, comprenant 240 patientes incluses dans 6 études entre 1973 et 2000, l'ajout du paclitaxel à une chimiothérapie à base d'anthracyclines (FAC) a permis d'augmenter le taux pCR de manière significative (25% pour le bras FAC puis paclitaxel versus 10% pour le bras FAC seul) et aussi une amélioration des taux de survie sans progression et survie globale [220].

### **II.10.1.2. Thérapeutiques ciblées**

#### **A/- Trastuzumab**

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal anti-HER2, son intégration en situation néoadjuvante dans les cancers du sein non inflammatoire, a permis d'augmenter le taux de pCR qui est un « surrogate » marqueur pour la survie [221].

Plusieurs études de phase II ont évalué le trastuzumab en association à la chimiothérapie néoadjuvante dans des CSLA HER2-positifs, incluant des CSI avec des résultats prometteurs en terme de pCR (jusqu'à 55 %) [222,223]. L'essai randomisé de phase III de NOHA a inclus 343 patientes HER2 positif, dont 63 avec un cancer inflammatoire, elle évalue l'intérêt de l'addition du trastuzumab à une chimiothérapie néoadjuvante. Les résultats montrent un doublement du taux de pCR chez les patientes recevant le trastuzumab comparé aux patientes qui n'ont pas reçu le trastuzumab : 50% versus 26%. 32 patientes avec un cancer inflammatoire du sein ont reçu le trastuzumab, l'analyse des sous groupes été très en faveur de l'utilisation du trastuzumab chez ces patientes HR 0,27 [0,11-0,65].

La survie sans événement à 3 ans était de 70% dans le bras avec le trastuzumab et de 53% dans le bras à base de chimiothérapie seule [221].

#### **B/- Lapatinib**

Le lapatinib est un inhibiteur oral de la tyrosine kinase d'HER2, mais également d'EGFR, dont l'expression semble être associée à un plus mauvais pronostic dans les CSI [224]. Un essai phase II, a évalué l'intérêt du lapatinib associé au paclitaxel chez les patientes avec un cancer inflammatoire surexprimant l'HER2. Les résultats sont intéressants avec un taux de réponse clinique objective de 77% et une réponse pathologique complète de 17% (Figure 22) [225].

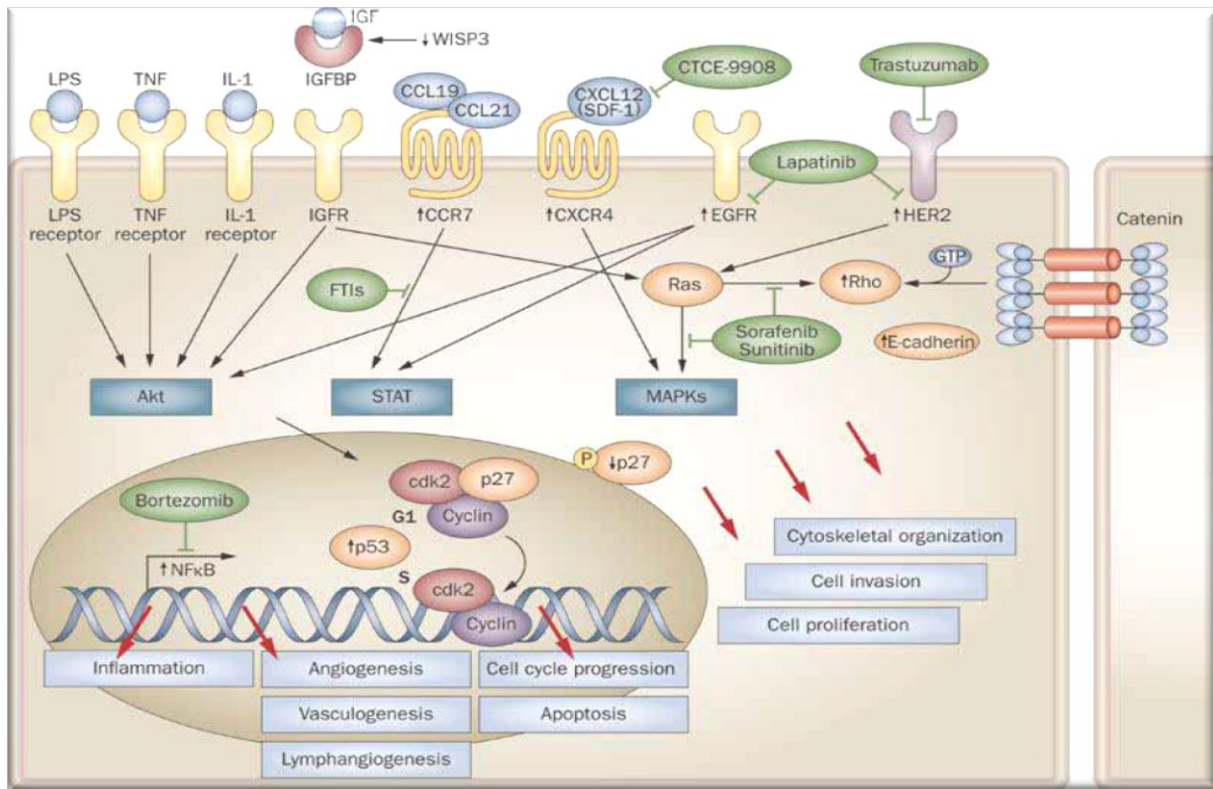


Figure 22 : Cibles moléculaires du cancer du sein inflammatoire [226].

### II.10.1.3. Chimiothérapie intensive

Le pronostic du cancer du sein inflammatoire est étroitement lié à la réponse après chimiothérapie ; pour essayer d'augmenter le taux de réponse tumorale et donc le bénéfice à long terme, différents auteurs ont proposé une chimiothérapie à haute dose [227].

Somlo et coll. [228] ont rapporté les résultats d'une cohorte de 120 patientes avec des CSI ayant été traitées par chimiothérapie intensive plus chirurgie, les auteurs ont rapporté des taux de survie sans récurrence et de SG à 5 ans de 44% et 64% respectivement. Cheng et coll. [229] ont rapporté une première analyse d'une étude prospective qui a incorporé des chimiothérapies haute dose au traitement de 177 femmes avec des cancers du sein de haut risque dont 10% de patientes avec CSI, les taux de survie à 5 ans étaient de 36 %. Viens et coll. [230] ont rapporté dans l'essai PEGASE 02, qui a évalué la chimiothérapie intensive dans une cohorte de 90 patientes traitées pour des CSI et qui ont reçu une chimiothérapie première à base d'anthracyclines. Le taux de réponse pathologique complète était de 32% et la survie à 3 ans de 70%. Malgré ces résultats encourageants, l'utilisation de la chimiothérapie intensive chez les patientes avec CSI demeure controversée. Des essais prospectifs portant sur un plus grand nombre de patientes avec des CSI sont nécessaires pour

définir l'efficacité et l'innocuité de cette approche avant qu'une recommandation définitive ne soit établie. A l'heure actuelle cette approche reste exclusivement expérimentale [112].

### II.10.1.4. Chimiothérapie métronomique

L'essai du SWOG 0012, est une étude phase III, regroupant 267 patientes, dont avec un cancer du sein localement avancé et 88 cancers inflammatoires. Les patientes recevaient :

- Doxorubicine Cyclophosphamide (AC), ou
- Paclitaxel hebdomadaire, ou
- Doxorubicine 24 mg/m<sup>2</sup> hebdo + Cyclophosphamide 60 mg/m<sup>2</sup>/j suivi de paclitaxel hebdo

La pCR chez les patientes ayant un cancer inflammatoire du sein était de 13% versus 27% avec le schéma métronomique [231].

### II.10.2. Chirurgie

Avec l'introduction de la chimiothérapie néoadjuvante, la majorité des patientes avaient des réponses et pouvaient ainsi bénéficier avec succès d'une mastectomie [232]. La modalité chirurgicale la plus utilisée est donc la mastectomie radicale (Patey) : elle comporte l'ablation de la glande (y compris la plaque aréolo-mamelonnaire) par une incision horizontale, permettant par une voie d'abord unique de pratiquer un curage axillaire complet associé. L'évidement axillaire a une valeur pronostique et thérapeutique. Dans le Patey, le curage axillaire doit comporter les trois étages de Berg. Le compte rendu histologique doit préciser : le nombre de ganglions examinés, le nombre de ganglions métastatiques et ceux avec rupture capsulaire [233,234].

Cette chirurgie a pour but d'être carcinologique en réséquant tous les sites de maladie avec des marges chirurgicales négatives. Cet objectif de marges saines est plus difficile à atteindre dans le CSI en raison de l'infiltration lymphatique du derme qui peut être très étendue rendant difficile la détermination de l'étendue de la chirurgie surtout chez les patientes en bonne réponse, avec souvent une évaluation de la réponse par le clinicien et le radiologue sous estimant l'extension vraie de la maladie résiduelle et ce chez plus de 60% des patientes [235]. L'importance des marges négatives dans la maladie carcinologique a été démontrée dans différentes localisations grâce à de nombreuses études [236,237].

Plus spécifiquement, dans le CSI il a été prouvé que des marges positives étaient associées à de mauvais résultats de survie globale, dans une série de 90 patientes traitées pour des CSI, la comparaison de la survie globale à 3 ans parmi les patientes opérées a révélé des taux de 47%

chez celles avec des marges chirurgicales négatives contre 0% chez les patientes avec des marges positives [238].

C'est dans ce but d'obtenir des marges chirurgicales négatives que le timing de la chirurgie peut être modifié, la chirurgie peut être faite après la radiothérapie chez les patientes qui restent non opérables après chimiothérapie néoadjuvante où chez celles où le chirurgien a des doutes la qualité de ses marges. Le MADCC rapporte les résultats de 42 patientes traitées pour des CSI et qui ont eu une irradiation préopératoire (données non publié) [115], à 5 ans le taux de contrôle local et de SSM étaient de 75% et de 20% respectivement, et 8 patientes ont vécu plus de 40 mois sans maladie métastatique. Il faut cependant noter que cette radiothérapie préopératoire n'est pas dénuée de toxicités, Pisansky et coll. [239] ont rapporté dans leur publication des taux de nécrose de lambeau chez 6 (21%) des 29 patientes qui ont reçu une radiothérapie préopératoire pour un CSI à la dose de 44,2 à 50,4 Gy, ainsi il paraît donc souhaitable de proposer aux patientes dès qu'elles sont opérables une chirurgie première. Toutes les patientes qui ont eu une mastectomie pour un CSI doivent avoir une irradiation post opératoire, raison pour laquelle la reconstruction immédiate est déconseillée. La radiothérapie est nuisible à toute reconstruction qui serait faite et la reconstruction pourrait réduire la qualité de couverture des volumes par la radiothérapie [240].

### II.10.3. Radiothérapie

La radiothérapie a été longtemps utilisée comme traitement exclusif dans le cancer inflammatoire du sein. L'analyse des premiers résultats observés a montré une amélioration notable du contrôle local de la maladie par rapport à la chirurgie seule, mais sans effet significatif sur la survie. Avec la radiothérapie seule, la médiane de survie est comprise entre 4 et 33 mois et le taux de survie à 5 ans est généralement inférieur à 18%.

Trois buts sont dévolus à la radiothérapie :

- Réduire le risque local et régional.
- Augmenter la survie.
- Intérêt palliatif pour les métastases osseuses et cérébral [241].

La dose totale d'irradiation délivrée est un élément important pouvant améliorer le pronostic des CSI. L'expérience de Chu et al. [242], et Bruckman et al. [243] a montré qu'une dose de 60Gy au moins est nécessaire pour avoir un contrôle local de 80% contre 20% en cas de dose moindre. La radiothérapie avec escalade de dose- 66Gy au lieu de 60Gy – a montré son intérêt dans l'étude de Z.Leo et al ; 32 patientes recevant une dose totale de 60Gy ont été comparées

à 39 patientes avec une dose totale (DT) de 66Gy, avec une grande amélioration du taux de contrôle locale 84% versus 54% en faveur du groupe avec une DT de 66Gy.

Le sous groupe de patientes à faible risque bénéficient le mieux de la radiothérapie avec escalade de dose [244].

### II.10.4. Hormonothérapie

L'hormonothérapie s'adresse aux cancers inflammatoires du sein dits hormonosensibles, elle n'est envisagée qu'en cas de récepteurs positifs (RE+ et/ou RP+), celle-ci sera instaurée après chimiothérapie première et traitement locale.

Le traitement hormonal sera soit du tamoxifène, soit des antiaromatases ou la combinaison des deux, en fonction du statut ménopausique pour une durée minimale de 5 ans [116].

### II.10.5. Traitement multimodale

Les différentes études exploitées mettent en évidence la nécessité d'une approche multidisciplinaire, associant chimiothérapie et traitement locorégional (chirurgie et/ou radiothérapie) dans la prise en charge efficace du CSI, et le bénéfice apporté par l'introduction d'une chimiothérapie première dans la stratégie thérapeutique de ce cancer, visant, à réduire la masse tumorale, atténuer les signes inflammatoires et à éviter une dissémination métastatique d'emblée, tout en améliorant le taux de survie à 5ans de plus de 30% [245,246].

L'hormonothérapie n'est envisagée qu'en cas de positivité des récepteurs hormonaux.

❖ Actuellement la séquence recommandée et habituellement utilisée par la majorité des équipes est :

- Chimiothérapie d'induction = séquence anthracyclines + Taxanes +/- Trastuzumab si Her2 positif, 6 à 8 cycles de chimiothérapie
- Chirurgie = Mastectomie avec curage axillaire.
- Radiothérapie adjuvante
- Hormonothérapie adjuvante chez les patientes RH(+) [215].

## **II.11 PROBLEMATIQUE ET OBJECTIFS**

### **II.11.1 PROBLEMATIQUE**

Le cancer de sein est une maladie complexe et hétérogène, comprenant plusieurs entités pathologiques avec différents comportements cliniques. Le cancer du sein inflammatoire (CSI) constitue une entité clinicopathologique et biologique distincte du cancer non inflammatoire. Le CSI est une maladie rare, qui affecte principalement les femmes d'âge relativement jeune associé à une évolution rapide et agressive, avec des caractéristiques particulières sur le plan histologique, en termes d'évolution clinique et de réponse aux traitements. Sur le plan clinique les CSI sont classés en tumeurs de stade T4d et sont caractérisés par la présentation d'œdème et d'érythème du sein. Cette apparence clinique serait due à l'obstruction des lymphatiques dermiques par des embolies tumorales qui confèreraient un haut potentiel métastatique à ces carcinomes. Les mécanismes biologiques associés aux CIS sont très peu connus. Ceci pourrait s'expliquer en partie par leur rareté et par le fait qu'ils soient mal identifiés car souvent confondus avec d'autres carcinomes du sein localement avancés.

Dans ce contexte, nous nous sommes proposé d'identifier des marqueurs spécifiques permettant d'aider au diagnostic et à la compréhension de la biologie tumorale associée aux carcinomes mammaires inflammatoires.

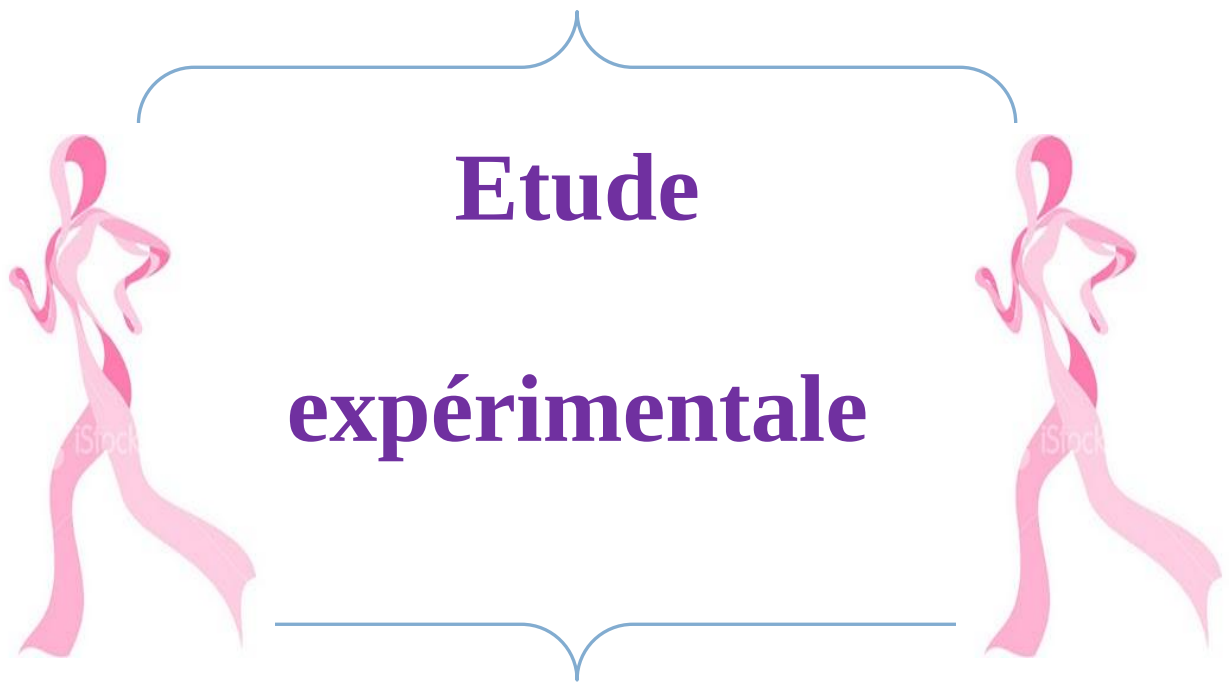
### **II.11.2 OBJECTIFS**

**L'objectif premier de notre thèse était :**

- d'étudier les paramètres histocliniques et moléculaires des tumeurs issues de patientes atteintes de cancer du sein inflammatoire d'une part et non inflammatoire d'autre part dans la région du nord-ouest de l'Algérie,
- d'identifier les sous types moléculaires caractérisant ces 2 entités cliniques distinctes à savoir le cancer du sein inflammatoire et non inflammatoire et ce par une approche immunohistochimique,
- d'établir des corrélations entre le type de cancer du sein et la survie des patientes, ainsi qu'en terme de réponse au traitement.

**Nous avions pour second objectif :**

- d'évaluer le niveau d'expression de Ki67 dans les différents sous types moléculaires du cancer du sein, en comparant les tumeurs du sein inflammatoires et non inflammatoires.
- de corréler l'expression de Ki67 avec les différents paramètres histologiques, cliniques et moléculaires,
- de déterminer le statut des embolies lymphatiques et dermiques par une étude comparative incluant les cas de cancer du sein inflammatoire et non inflammatoire dans la région du nord-ouest de l'Algérie.



# **Matériels et méthodes**

## I. Population d'étude

Elle a été constituée par l'ensemble des patientes atteintes d'un cancer du sein diagnostiqué dans notre large étude épidémiologique rétrospective ayant colligé tous les cancers du sein inflammatoires et non inflammatoires au niveau des services d'Oncologie de l'Hôpital universitaire CHU -Oran et le service d'anatomopathologie de l'hôpital militaire régional universitaire d'Oran (HMRUO) entre le 1er janvier 2010 et le 30 Juin 2016. Une 2<sup>ème</sup> étude immunohistochimique prospective a été réalisé au niveau du service d'anatomopathologie de l'hôpital militaire d'Oran incluant des cas des cancers du sein inflammatoires et non inflammatoires.

## II. Echantillonnage

- **Critères d'inclusion :** Ont été inclus dans notre étude toutes les patientes ayant un cancer du sein confirmé histologiquement pendant notre période d'étude.
- **Critères d'exclusion:** N'ont pas été inclus les patientes qui n'ont pas fait d'analyse histologique et ceux dont la classification TNM n'est pas mentionnée, ainsi que les cas de cancer du sein chez l'homme.

## III. Méthode

La constitution de la population de notre étude épidémiologique repose sur les données histocliniques, qui ont été complétées par un retour systématique aux dossiers médicaux pour recueillir les informations collectées pour chaque patiente, notons que les principales sources de données sont les laboratoires de cytologie et d'anatomopathologie.

- Données épidémiologiques: taille (en cm), poids (en kg), tabagisme, antécédents familiaux, vie gynécologique: âge aux premières, données concernant les modes de contraception, la parité ainsi que l'âge au premier enfant, la présence d'une période d'allaitement et sa durée, le statut ménopausique.
- Circonstances de diagnostic: signes d'appel ou dépistage, données mammographiques, délai d'apparition des symptômes, première consultation d'un spécialiste en oncologie ou d'un chirurgien spécialiste.
- Présentation clinique: localisation précise de la tumeur, taille, atteinte cutanée et/ou profonde, inflammation, présence d'adénopathies ; classifications TNM.
- Paraclinique: bilan d'extension (types d'examens effectués et résultats), anatomopathologie

(Type histologique, taille de la tumeur, multifocalité/multicentricité, présence de carcinome in situ, d'embolies vasculaires et/ou lymphatiques, grade SBR, type histologique, nécrose tumorale, envahissement ganglionnaire, type du stroma tumoral.

- Traitements: séquences thérapeutiques, nature du traitement chirurgical.

- Suivi : date des dernières nouvelles, statut aux dernières nouvelles, existence d'une récurrence (Date, localisation et type histologique le cas échéant), second cancer.

Certaines variables n'ont pu être exploitées vu le nombre important de données manquantes, imputable au mode de recueil des données (rétrospectif sur dossier).

- La méthode de **Kaplan-Meier** consiste à estimer la probabilité de survie sur un intervalle de temps, et donc à réaliser une estimation de la probabilité d'événement à chaque fois qu'un événement se produit. Elle nous a permis d'analyser la survie des patientes, tracer les courbes de survie globale (la période entre la date du diagnostic et la date de décès quelque soit la cause) des patientes, et les courbes de survie sans métastases, en comparant les résultats des 2 groupes : les patientes avec un cancer du sein et les cas non-inflammatoire, par le test (log-rank), utilisé pour examiner la signification des différences de survie entre les distributions des groupes. Une valeur de p inférieure à 0.05 est considérée comme statistiquement significative pour toutes les analyses, en règle générale.

#### IV. Matériels biologiques

Pour notre étude prospective au niveau de l'hôpital militaire d'Oran, en plus de l'étude épidémiologique on a pu réaliser une étude immunohistochimique sur 350 patientes, parmi eux : 14 cas représentent un carcinome inflammatoire et 336 cas avec un cancer du sein non inflammatoire. Les échantillons inclus dans cette étude avec leurs données histocliniques ont été aimablement fournis par le service d'anatomopathologie de l'hôpital militaire d'Oran, dont les tumeurs ont été préalablement conservées dans des blocs de paraffine.

##### IV.1. Etude des échantillons

**IV.1.1. Enregistrement de la collection :** Lorsque l'échantillon arrive au niveau du laboratoire, il est enregistré et reçoit un numéro d'identification qui sera transcrit sur les blocs et les lames à examiner au microscope. Chaque échantillon doit être accompagné d'une fiche d'information complétée par l'oncologue qui doit indiquer: - L'identité du patient: nom et âge. -L'histoire de la maladie des patients. - Prise de tout traitement (hormone). -Le nom et l'information du médecin prescripteur.

**IV.1.2. Immunohistochimie (Techniques histologiques classiques ‘Technique standard’) :** L'immunohistochimie (IHC) est une méthode qui permet de détecter des protéines ou d'autres antigènes dans des tissus. À cet effet, les sections sont exposées à des anticorps marqués dirigés contre des épitopes de la protéine cible. Il est alors possible de visualiser une cible à l'aide d'un marqueur, par exemple, d'un colorant fluorescent, d'une enzyme, d'un traceur radioactif ou d'or colloïdal.

L'application des anticorps peut se faire de deux manières distinctes : par méthode directe, c'est-à-dire en liant un anticorps conjugué à un marqueur à sa substance cible, ou par méthode indirecte, en incubant l'anticorps primaire dans la substance cible, puis en liant un anticorps secondaire marqué à l'anticorps primaire.

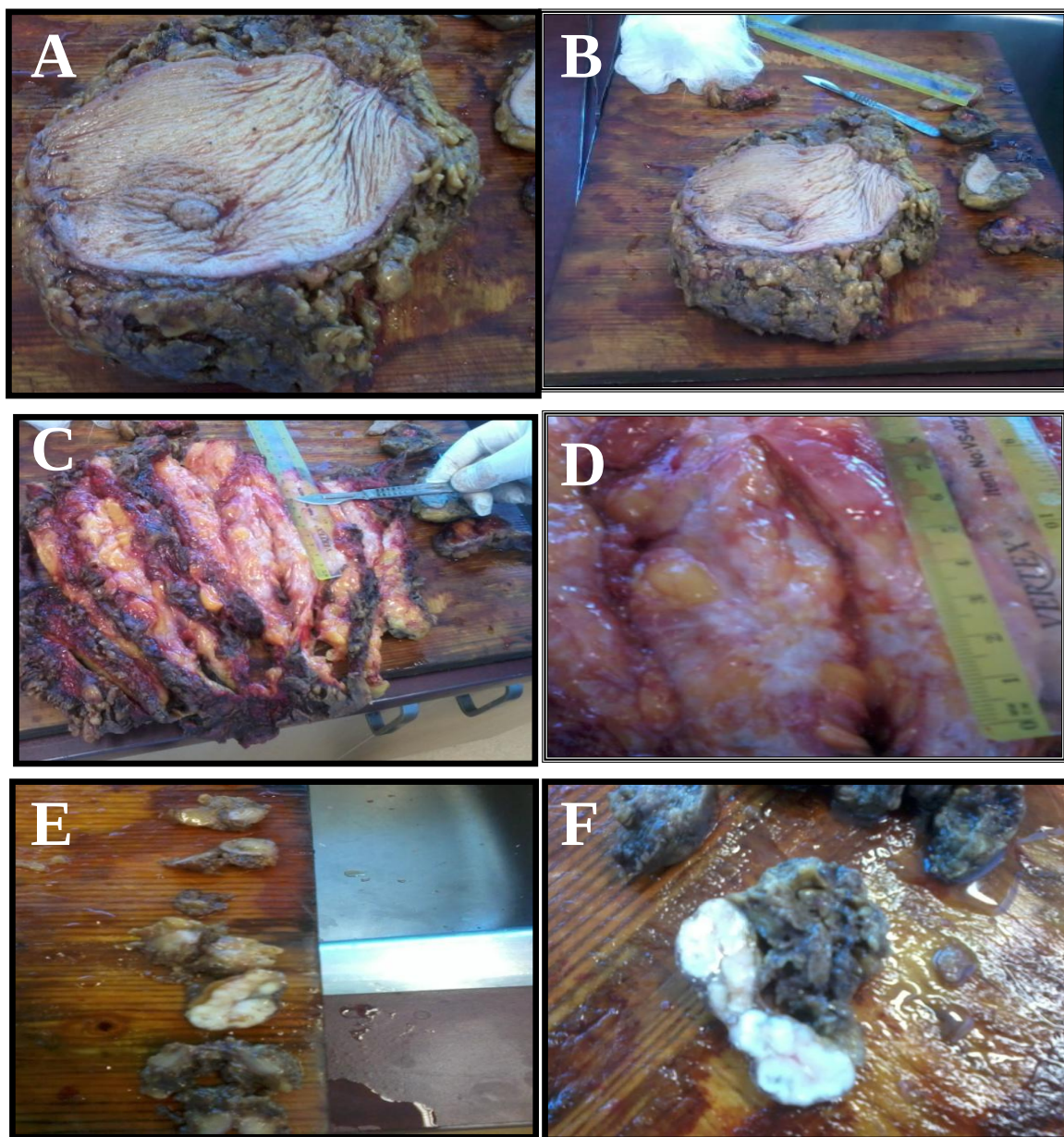
## **IV.2. Les différentes étapes de la préparation des tissus**

**IV.2.1. Fixation des échantillons:** est l'étape clé pour réussir l'IHC.

Les spécimens chirurgicaux arrivant au laboratoire peuvent être fixés dans du formol tamponné pour les sections de paraffine à 10% pendant 4 à 6 heures, mais les coupes congelées sont fixées par l'acétone. La fixation devrait commencer dès que l'excision chirurgicale est pratiquement possible pour prévenir l'autolyse et la décomposition bactérienne (Figure 23/A, B, C).

### **IV.2.2. Mesure et description des pièces, (Macroscopiquement)**

Les échantillons chirurgicaux ont été mesurés, pesés et décrits : Notation de la taille, de l'apparence et de la cohérence des lésions tumorales et de leur relation avec les tissus sains adjacents et les limites de la résection (Figure 23/D, E, F).



**FIG 23 : Etude Macroscopique de mastectomie d'une patiente âgée de 54 ans avec un carcinome canalaire invasif: l'hôpital militaire d'Oran [2014- 2016]. A/ B :** Une simple mastectomie "totale" (à gauche) contenant le tissu mammaire, le mamelon, l'aréole, la peau et les ganglions lymphatiques. **C :** Travail sur le tissu, préparation des tranches. **D :** section de la tranche de la tumeur. **E :** 16 ganglions lymphatiques. **F :** Grand ganglion métastatique.

#### IV.2.3. Fixation, inclusion en paraffine et coupe

Les prélèvements ont été fixés dans du formol à 10%, tamponné à la neutralité, pendant 24 heures ou plus et inclus en paraffine.

Des coupes sériées de 4 microns d'épaisseur (l'idéal pour l'IHC) de chaque tumeur sont réalisées à l'aide d'un microtome puis étalées sur des lames silanisées, les lames sont alors déposées dans une étuve à 56°C pendant 12 heures

#### IV.2.4. Coloration à l'Hémalun-Eosine

Pour chaque prélèvement, une des coupes a été colorée à l'Hémalun-Eosine afin d'établir le type histologique exact de la tumeur sur les critères histologiques standards.

#### IV.2.5. Protocole pour l'immunohistochimie

Différents anticorps ont ainsi été utilisés avec leurs dilutions correspondantes:

- Un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de l'œstrogène (Dako; clone 1D5; dilution 1/100),
- Un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de la progestérone (Dako; clone PgR 636; dilution 1/100),
- Un anticorps monoclonal dirigé contre HER2 (Dako, clone PN2A, dilution 1/100),
- Un anticorps monoclonal dirigé contre Ki67 (Clone: MIB-1; M7240; dilution: 1/25).

L'application de la technique a été réalisée par automate (Autostainer Link48/DAKO), permettant d'automatiser les étapes suivantes : Le déparaffinage, la réhydratation, le démasquage dans la solution de démasquage (target retrieval solution Citrate pH 6.0. Réf S1699), le rinçage à l'aide de Tampon Phosphate Salin (PBS. Ref. S3024 ; Dako, France), le blocage de l'activité de la peroxydase endogène a été bloquée en utilisant une solution de méthanol à 1% de peroxyde d'hydrogène (30 Volumes) pendant 30 minutes puis, l'incubation avec les anticorps primaires appliqués aux dilutions indiquées précédemment, pendant 1 heure, rinçage par PBS quatre rinçages de 5 minutes, l'incubation avec l'anticorps secondaire (HRP lapin/souris, Dako real envision; Réf.K5007, Dako, France) pendant 30 minutes , le passage à une solution de substrat chromogène 3,3'-diaminobenzidine tétrahydrochloride (DAB), (Réf.K5007, Dako, France) pendant 15 à 20 minutes , rinçage et la contre coloration des sections avec l'Hematoxyline de Mayer pendant 15 secondes.

- Montage avec lamelles et la lecture à l'aide d'un microscope.

#### IV.3. Score des résultats de l'IHC

- Le statut positif pour les récepteurs d'œstrogène ER et les récepteurs de progestérone PR est définit pour une coloration nucléaire dans au moins 10% des cellules tumorales invasives. -
- La coloration membranaire par l' HER2 a été définit par quatre niveaux, selon les instructions

du fabricant (0, 1, 2 et 3). Le statut positif de l'HER2 a été défini comme un score 3 dans l'IHC. Les tumeurs ayant un score 1 ou 2 doivent être confirmées par la technique d'hybridation par chromogène in situ (CISH).

- Pour Ki67 : Les tumeurs ont été classées comme positives lorsque plus de 5% des cellules tumorales ont exprimé des quantités détectables de Ki67. En outre, les tumeurs ont été classées comme ayant un score élevé si au moins 14% de leurs cellules expriment le Ki67 par MIB1immunocoloration. Cette valeur a été choisie car elle a sélectionné pour le quadrille le plus élevé des valeurs Ki67, alors que les tumeurs avec 5 à 19% de leurs cellules exprimant l'immunocoloration Ki67 ont été classées comme ayant un faible score.

#### **IV.4. Analyse des sous-types moléculaires du cancer du sein**

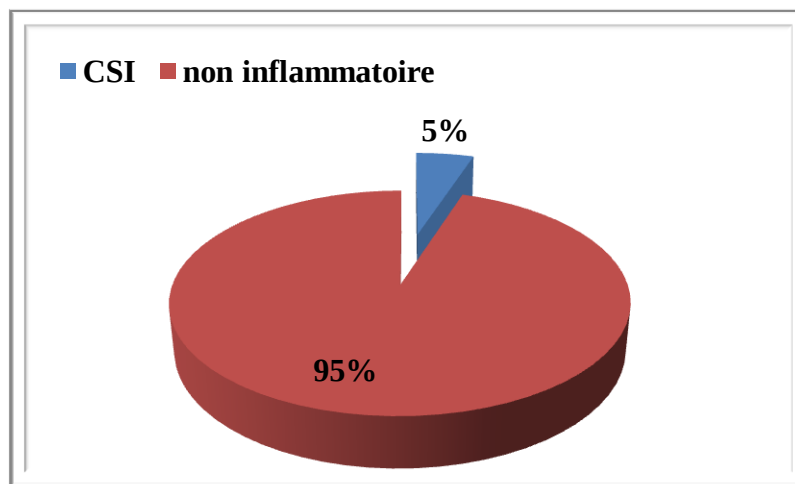
Les patients ont été répartis en quatre groupes selon leur statut HR et HER2: HR + / HER2-, HR + / HER2 +, HR- / HER2 + et HR- / HER2-. Pour notre étude, nous utilisons également le marqueur de prolifération Ki67, qui est un bon marqueur de substitution pour discriminer les sous-types intrinsèques Luminal A et Luminal B et pourrait révéler une différence importante entre le CSI et les non-inflammatoires. En outre, c'est ce que nous essayons de démontrer dans notre étude.

# Résultats

## I. Résultats de l'étude rétrospective (Etude épidémiologique)

### I.1. Fréquence des cancers du sein inflammatoires

Parmi les 1513 cas diagnostiqués entre le 1er Janvier 2010 et le 30 Juin 2016 au niveau de l'hôpital universitaire CHU-Oran et l'hôpital militaire d'Oran, 76 patientes ont été diagnostiquées avec un cancer du sein inflammatoire, ce qui représente 5% des cas, tandis que le nombre des cancers non inflammatoires est de l'ordre de 1437 cas soit 95% (Figure 24).

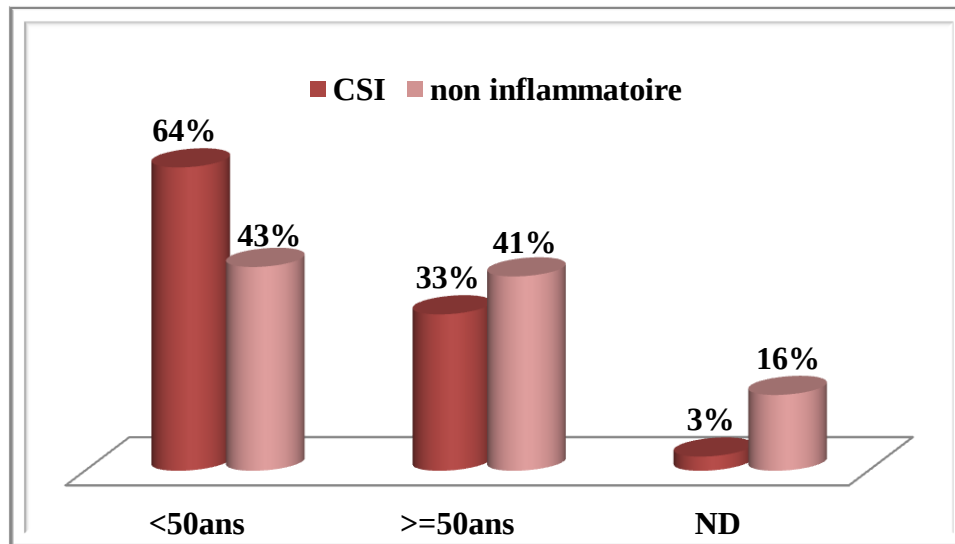


**Figure 24 : Fréquence des CSI ; au niveau du CHU et l'hôpital militaire d'Oran**  
[Janvier 2010- Juin 2016].

### I.2. L'âge

Le cancer du sein inflammatoire affecte principalement les femmes d'un âge relativement jeune de moins de 50 ans. Le CSI est retrouvé chez 64% des patientes de moins de 50 ans et 33% des patientes de plus de 50 ans.

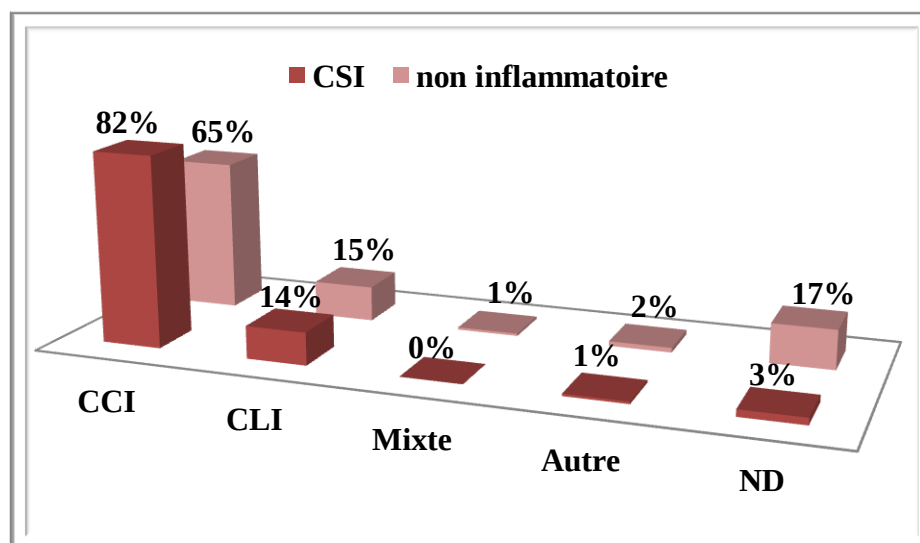
Représentant donc une tranche d'âge entre [29 et 65] ans pour le CSI et entre [22 et 87] ans pour les non-inflammatoires, l'âge moyen de diagnostic dans les cas de CSI est de 46 ans tandis que pour les non-inflammatoires est de 55 ans (Figure 25).



**Figure 25 : Répartition des patientes selon l'âge ; au niveau du CHU et l'hôpital militaire d'Oran [Janvier 2010- Juin 2016].**

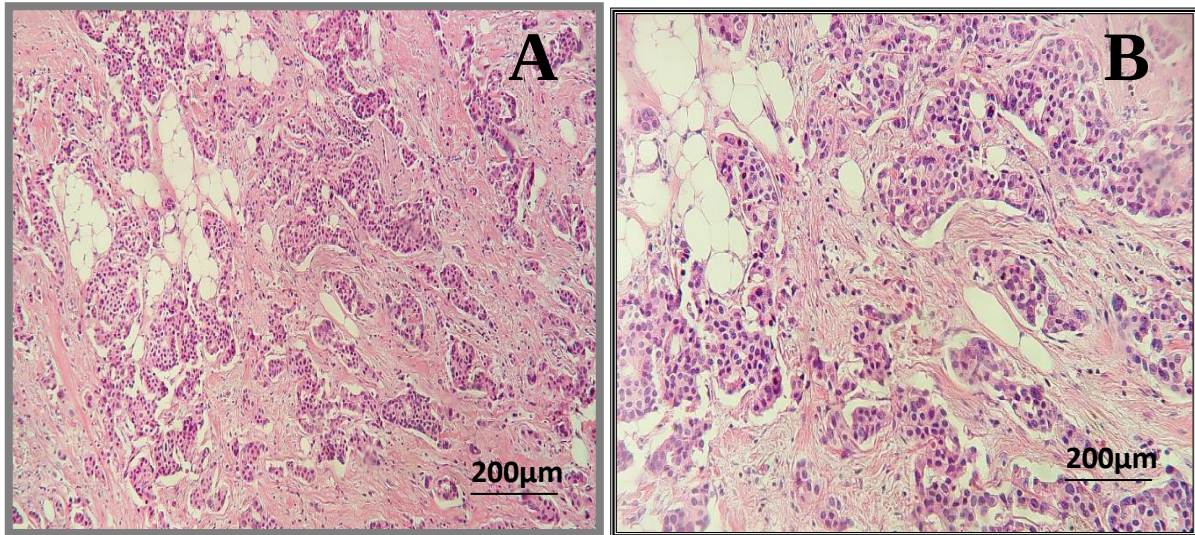
### I.3. Le type histologique

Nous remarquons que pour les 2 entités que se soit le cancer du sein inflammatoire ou non-inflammatoire au niveau du CHU et l'hôpital militaire d'Oran ; le type histologique canalaire infiltrant est le plus prédominant de l'ordre de 82% pour le CSI et de 65% pour les non-inflammatoires, suivis par les autres types histologiques représentant presque les mêmes proportions avec une augmentation légère du type lobulaire infiltrant (Figure 26).



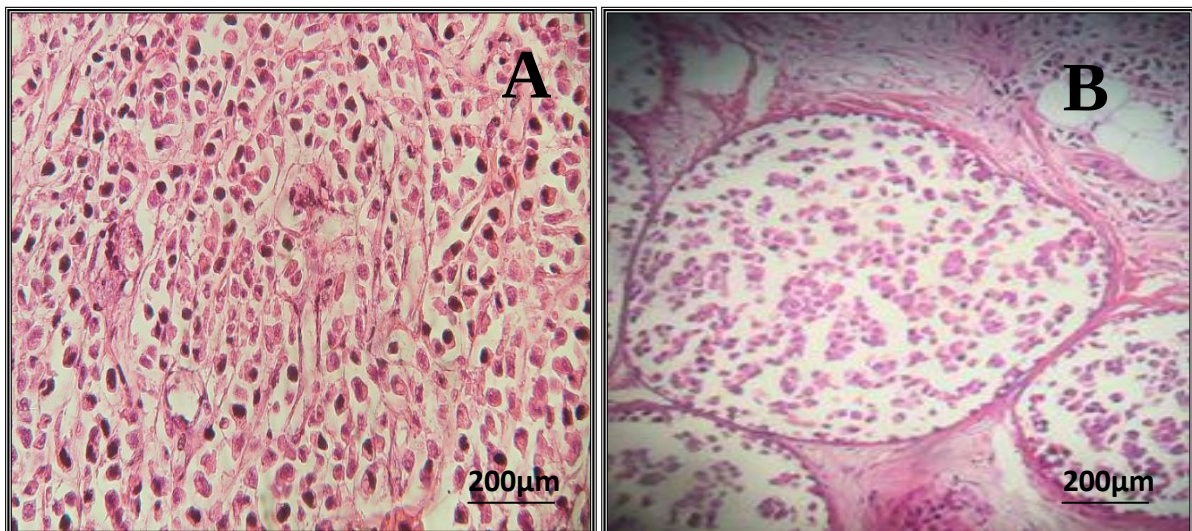
**Figure 26 : Répartition des patientes selon le type histologique; au niveau du CHU et l'hôpital militaire d'Oran [Janvier 2010- Juin 2016].**

Prenons 2 cas des patientes atteintes de CSI au niveau de l'hôpital militaire d'Oran, une avec un CCI et l'autre avec un CLI. L'observation microscopique des 2 types histologiques représentée ci-dessous : (Figure 27, 28).



**Figure 27 : Carcinome canalaire invasif: l'hôpital militaire d'Oran.**

**A/ :** CCI; Grade II SBR (X100). **B/ :** CCI; Grade II SBR (X200).

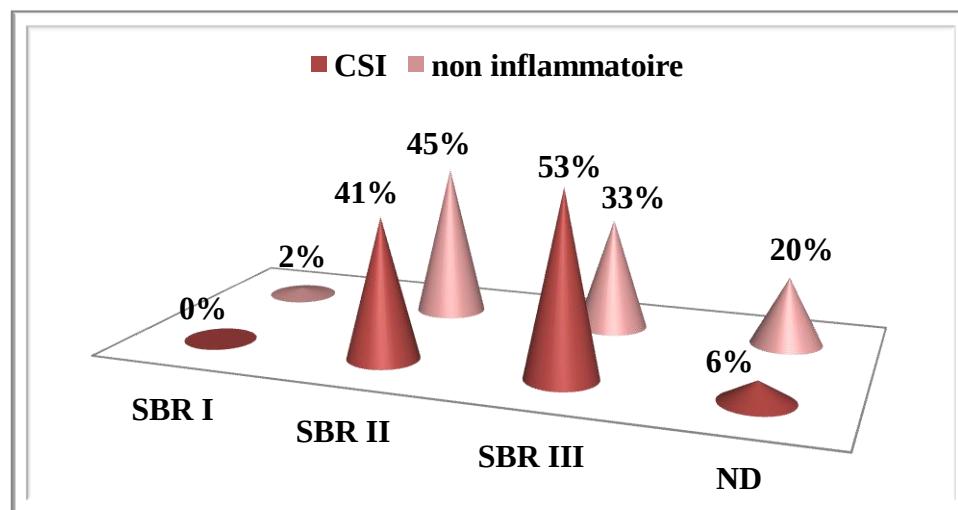


**Figure 28 : Carcinome lobulaire invasif : l'hôpital militaire d'Oran. A/ :** CLI, Cellules non cohésives de type Plasmocytöide (X200). **B/ :** CLI (X400).

#### I.4. Le grade SBR

Le CSI a tendance à évoluer de manière plus rapide et plus agressive que les autres types de cancers du sein. Nous avons constaté une incidence élevée de CSI dans notre population avec un haut grade de Scarff Bloom Richardson de III observé dans 53% des cas, alors que 45% avaient un score de II pour les cas non-inflammatoires.

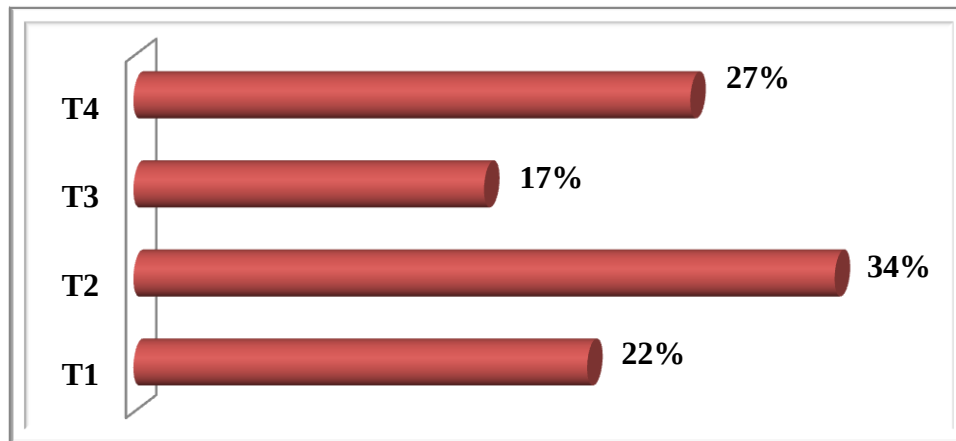
Le grade I de Scarf Bloom Richardson (SBR) (faible grade) n'a pas été retrouvé dans les cas de CSI mais existe dans 2% des cas non-inflammatoires (Figure 29).



**Figure 29 : Répartition des patientes selon le grade SBR;** au niveau du CHU et l'hôpital militaire d'Oran [Janvier 2010- Juin 2016].

#### I.5. La classification TNM

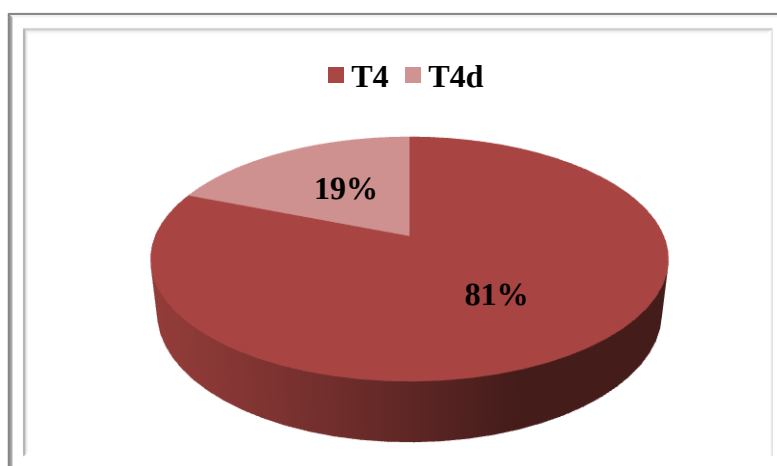
Selon leur taille tumorale (T), leur statut ganglionnaire (N) et la présence ou pas de métastases (M), nos échantillons répartis en 4 groupes où la deuxième classe T2 (34%) est la plus fréquente suivis par les T4 (27%), les T1 (22%) et les T3 (17%) (Figure 30).



**Figure 30 : Répartition des patientes selon la classification TNM; au niveau du CHU et l'hôpital militaire d'Oran [Janvier 2010- Juin 2016].**

### I.6. La classification TNM pour les CSI

Ce type de cancer trouve sa place parmi la classe des T4 puisqu'il correspond au stade T4d qui représente 19% de toute la classe T4 de nos échantillons du CHU et de l'hôpital militaire d'Oran dont 81% restante incluent les T4a, T4b et T4c (Figure 31).



**Figure 31 : La classification TNM pour les CSI; au niveau du CHU et l'hôpital militaire d'Oran [Janvier 2010- Juin 2016].**

### I.7. Le statut des récepteurs hormonaux

Au niveau des 2 établissements : CHU et l'hôpital militaire d'Oran et sur le plan moléculaire, la répartition des patientes selon l'expression des récepteurs hormonaux montre que les

tumeurs du CSI et les non-inflammatoires représentent un taux de positivité plus élevé pour les récepteurs d'œstrogènes RE à savoir (46% ,53% respectivement). Tandis que pour les récepteurs de la progestérone un taux de négativité plus élevé a été observé dans les cas de CSI à savoir 51% comparant par les non-inflammatoires où le taux de positivité est plus élevé 52% (Figure 32, 33).

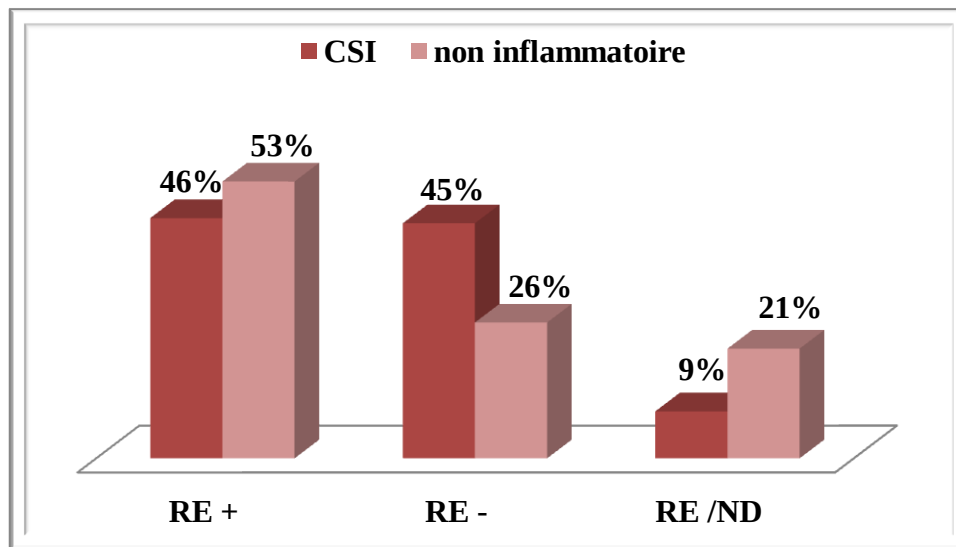


Figure 32 : Répartition des patientes selon le statut du récepteur de l'œstrogène.

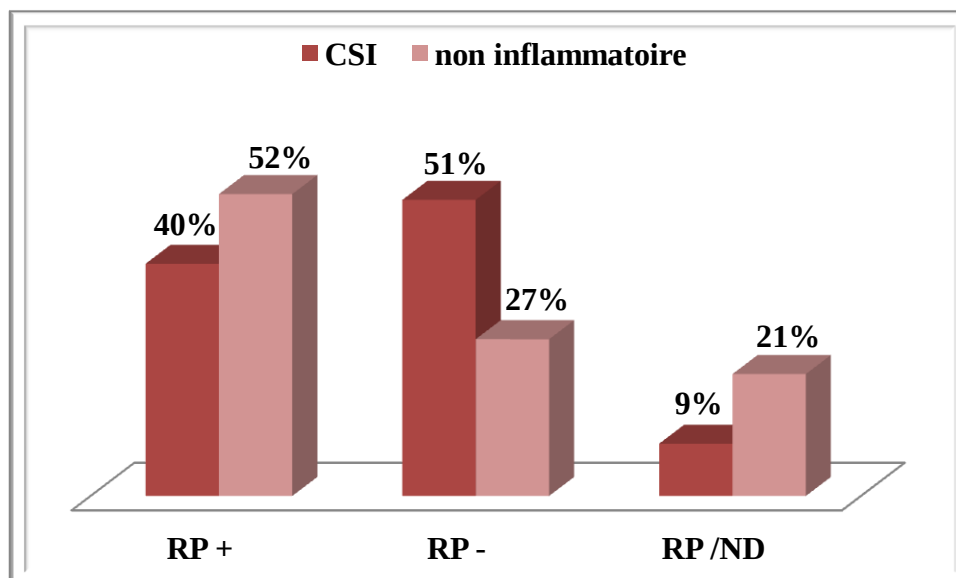
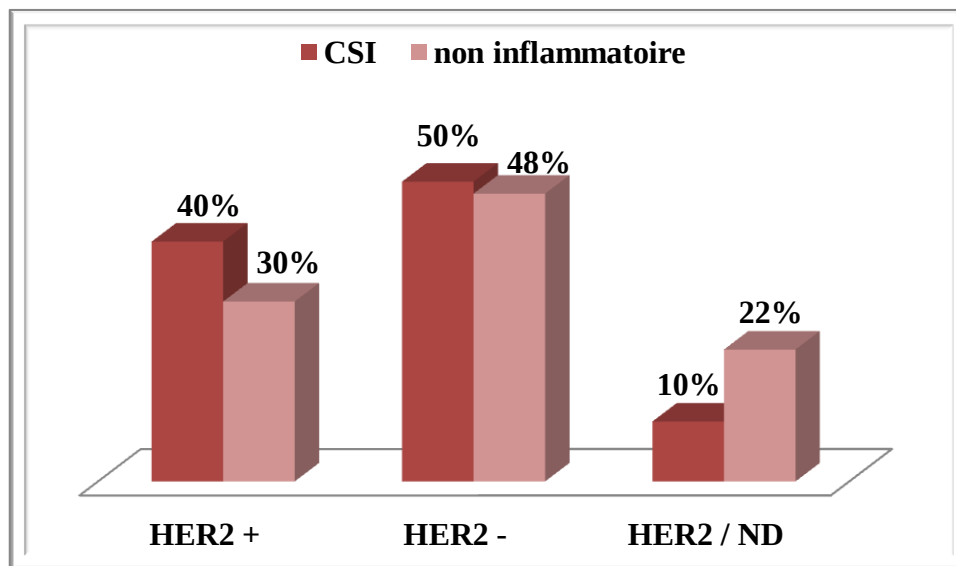


Figure 33 : Répartition des patientes selon le statut du récepteur de la progestérone.

### I.8. Le statut de l'oncoprotéine HER2

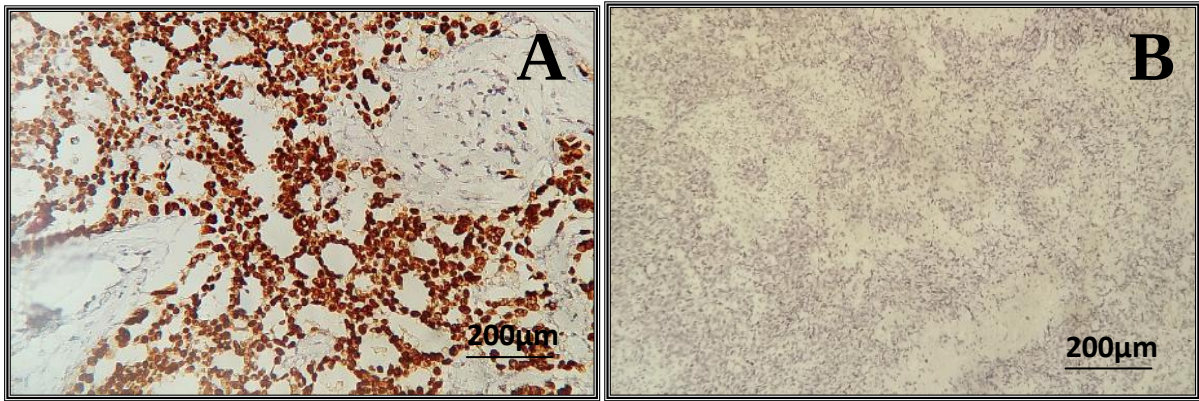
L'oncoprotéine HER2 est aussi bien retrouvé dans les CSI que dans les cancers du sein non inflammatoires. Elle est cependant plus élevée dans les cancers du sein inflammatoires (40% vs 30% respectivement) (Figure 34).



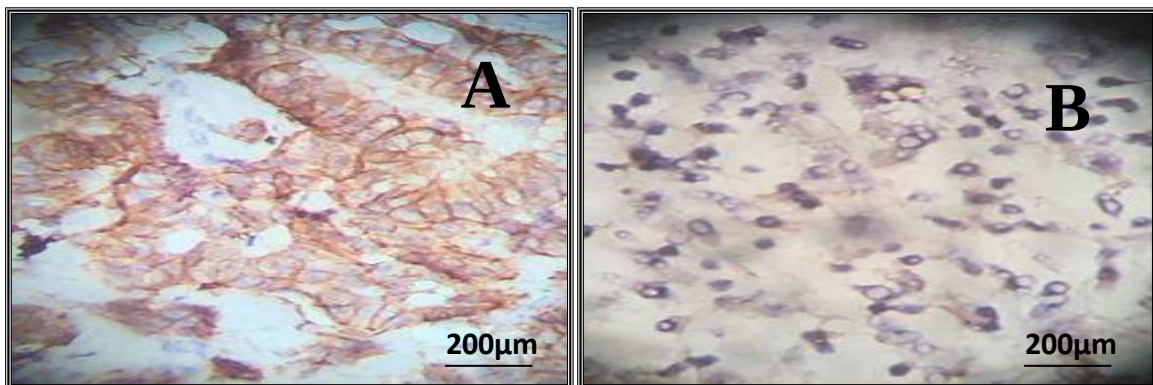
**Figure 34 : Répartition des patientes selon le statut de l'oncoprotéine HER2.**

❖ Les figures ci-dessous représentent le niveau d'expression des récepteurs

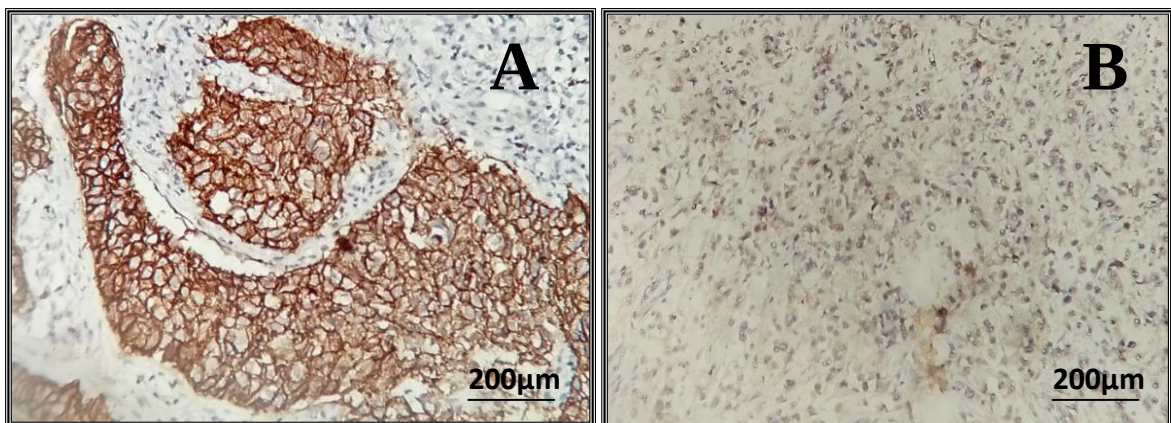
hormonaux (Récepteurs d'œstrogènes et récepteurs de la progestérone) et du HER2 dans des tumeurs inflammatoires de cancer du sein. (Figure.35, 36, 37).



**Figure 35 : Niveau d'expression du récepteur de l'œstrogène. A/ : ER positif (Allred Score 8) marquage nucléaire intense (X200). B/ : ER négatif (X200).**



**Figure 36 : Niveau d'expression du récepteur de la progestérone. A/ : PR positif marquage nucléaire, intense (X400). B/ : PR négatif (X400).**



**Figure 37 : Niveau d'expression d'HER2. A/ : HER2 marquage membranaire complet positif et intense de presque toutes les cellules tumorales; SBR de grade III; CCI (X200). B/ : HER2 négatif (X200).**

**I.9. Les sous-types moléculaires:** ont été définis de la façon suivante :

- Luminal A (ER+, PR+/-, HER2-),
- luminal B (ER+, PR+/-, HER2+),
- HER2+ (ER-, PR-, HER+) et
- TNBC (ER-, PR-, HER2-).

❖ L'étude immunohistochimique des statuts des récepteurs hormonaux et de l'oncoprotéine HER2 de nos échantillons de cancer du sein au niveau du CHU et l'hôpital militaire d'Oran a permis d'établir une classification moléculaire qui identifie les profils moléculaires distincts suivants :

**- Cas de CSI :**

Triple négatif 29%, HER 2 (+) 23%, luminal A 21%, et luminal B 18%.

**- Cas des non-inflammatoires :**

luminal A 32%, luminal B 20%, triple négatif 17%, et HER2 (+) 09%.

❖ Le cancer du sein inflammatoire est principalement associé à des sous-types moléculaires particulièrement agressifs « triple négatif » et HER+ (29% et 23% respectivement). Les cancers du sein non inflammatoires sont quand à eux principalement associés aux tumeurs lumineuses de meilleur pronostic (Figure38).

Le tableau 2 résume les caractéristiques des patientes atteintes de CSI et non inflammatoire.

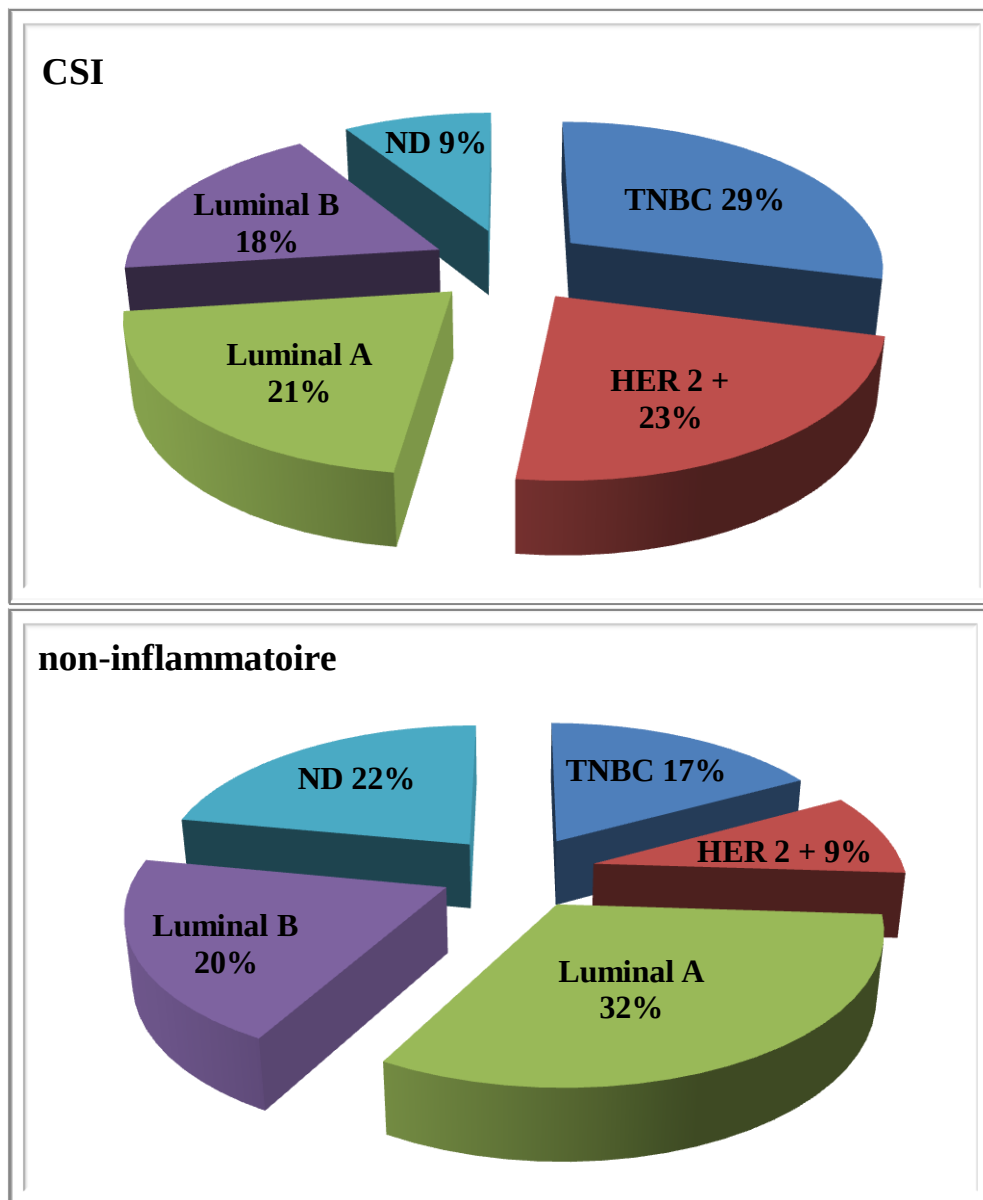


Figure 38 : Répartition des sous-types moléculaire dans le CSI et non-inflammatoire.

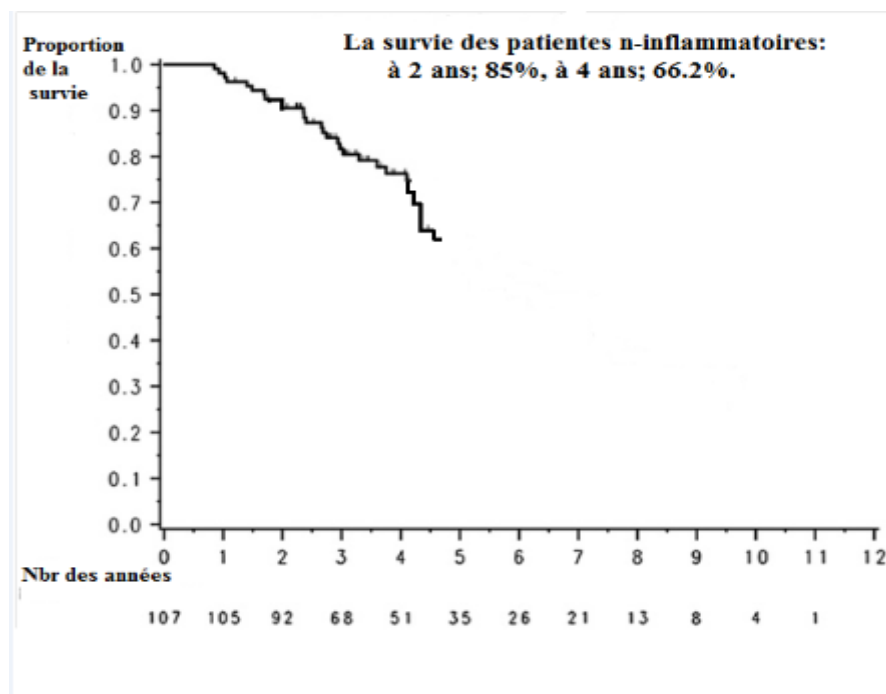
**Tableau 2.** Les caractéristiques clinicopathologiques des patientes atteintes de CSI et non-inflammatoires au niveau du CHU et de l'hôpital militaire d'Oran.

| Caractéristiques             | CSI (total = 14) | N-CSI<br>(total = 336) |
|------------------------------|------------------|------------------------|
| Âge moyen (Fourchette d'âge) | 46 (29–65)       | 55(22–87)              |
| Type histologique            |                  |                        |
| Canalaire                    | 62 (82%)         | 934 (65%)              |
| Lobulaire                    | 11 (14%)         | 209 (15%)              |
| Mixte                        | 00 (00%)         | 05 (01%)               |
| Autres                       | 01 (01%)         | 37 (02%)               |
| ND                           | 02 (03%)         | 252 (17%)              |
| SBR                          |                  |                        |
| I                            | 00 (00%)         | 29 (02%)               |
| II                           | 31 (41%)         | 642 (45%)              |
| III                          | 40 (53%)         | 475 (33%)              |
| ND                           | 05 (06%)         | 291 (20%)              |
| Récepteur d'œstrogène        |                  |                        |
| Positif                      | 35(46%)          | 758(53%)               |
| Négatif                      | 34(45%)          | 376(26%)               |
| ND                           | 07(09%)          | 303(21%)               |
| Récepteur de la progestérone |                  |                        |
| Positif                      | 30(40%)          | 738(52%)               |
| Négatif                      | 39(51%)          | 393(27%)               |
| ND                           | 07(09%)          | 306(21%)               |
| HER-2/neu                    |                  |                        |
| Positif                      | 30 (40%)         | 439(30%)               |
| Négatif                      | 38 (50%)         | 687(48%)               |
| ND                           | 08(10%)          | 311(22%)               |
| Sous-types moléculaires      |                  |                        |
| Luminal A                    | 15(21%)          | 454(32%)               |
| Luminal B                    | 13(18%)          | 290(20%)               |
| HER-2 positive               | 19(23%)          | 127(09%)               |
| Triple négatif               | 22(29%)          | 249(17%)               |
| ND                           | 07(09%)          | 317(22%)               |

### I.10. Analyse de la survie des patientes diagnostiquées au niveau du CHU d'Oran

L'analyse de Kaplan-Meier a révélé une survie globale à 2 ans dans les séries exploitées de 85% pour les patientes atteintes de cancer du sein non-inflammatoires (IC 95%, 82,5% -88,6%) comparativement à 78% de survie pour les patientes avec CSI (IC 95%, 72,0% -85,4%;  $P < .0002$ ). Le taux de survie globale à 4 ans pour les patientes avec non-CSI était de 66,2% (IC 95%, 62,2% -69,7%); (Figure 39). Ce taux de survie est diminué de moitié chez les patientes ayant un CSI 32% (IC à 95%, 28,4% -35,5%;  $P < .0002$ ); (Figure 40).

Les courbes de survie sans métastase de Kaplan-Meier (MFS) des 753 non-inflammatoires sont présentées avec des intervalles de confiance de 95% (ligne pointillée). Le MFS à 5 ans était de 75% (95 ° C = [0,67-0,83]); 55% du temps de survie (mois) était de 149,5 et la médiane de suivi (mois) était de 24,33 par rapport aux patients du CSI ( $n = 63$ ), la MFS à 5 ans était de 37% (IC 95%: 25-52%) ( $p = 2,7E-9$ ; test log-rank); (Figure 41).



**Figure 39 : Le taux de survie de 753 patientes non-inflammatoires: CHU-Oran.**

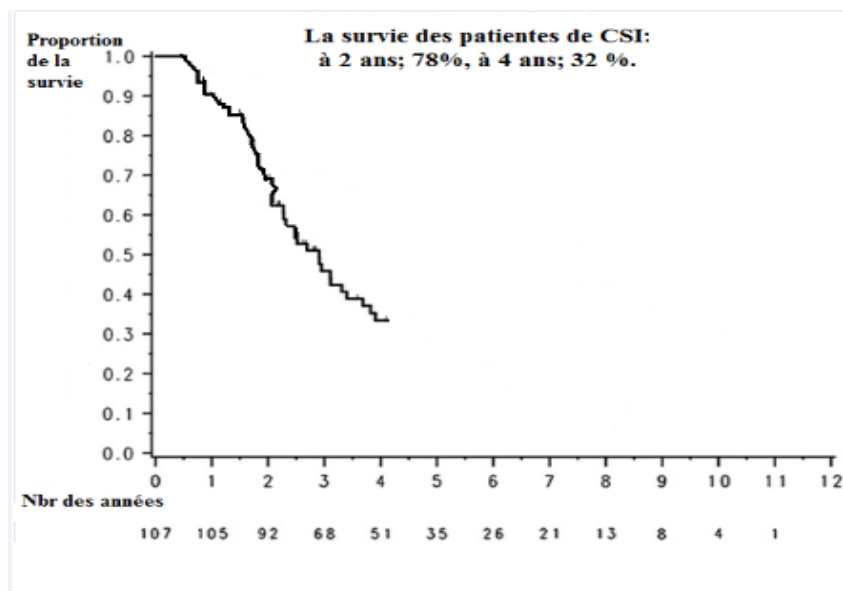


Figure 40 : Le taux de survie de 63 patientes de CSI: CHU-Oran.

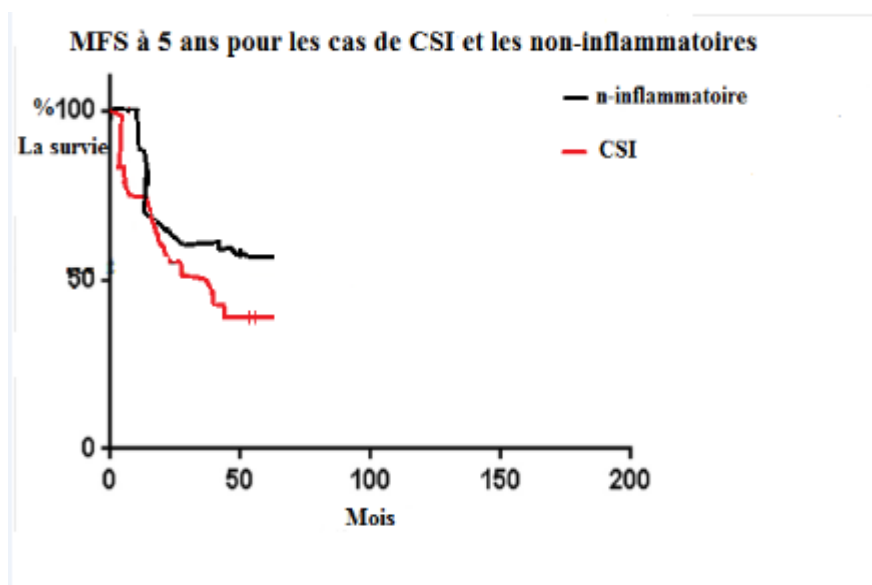


Figure 41 : La courbes de survie sans métastase de Kaplan-Meier (MFS) pour les CSI et non-inflammatoires : CHU-Oran.

### I.11. Aperçu du traitement systémique et des thérapies locales

Cette étude concerne uniquement les patientes traitées au CHU-Oran, vu que les paramètres nécessaires pour l'établir au niveau de l'hôpital militaire d'Oran ne sont pas mentionnés dans de nombreux dossiers.

En termes de réponse au traitement, les patientes atteintes de cancer du sein non-inflammatoire et qui ont subi une chimiothérapie au niveau du CHU-Oran ont démontré une survie statistiquement plus élevée du cancer du sein que les patientes du CSI qui ont subi une chimiothérapie (98,8% contre 96,82% respectivement  $P = 0,02$ ); La radiothérapie a également montré une tendance à une meilleure survie dans les non-inflammatoires que les inflammatoires (97,34% contre 71,42%;  $P = 0,04$ ). La thérapie hormonale seule était associée à une récurrence plus élevée dans les non-inflammatoires que dans le CSI (68,52% contre 20,63% Respectivement;  $P = 0,02$ ) (Tableau3).

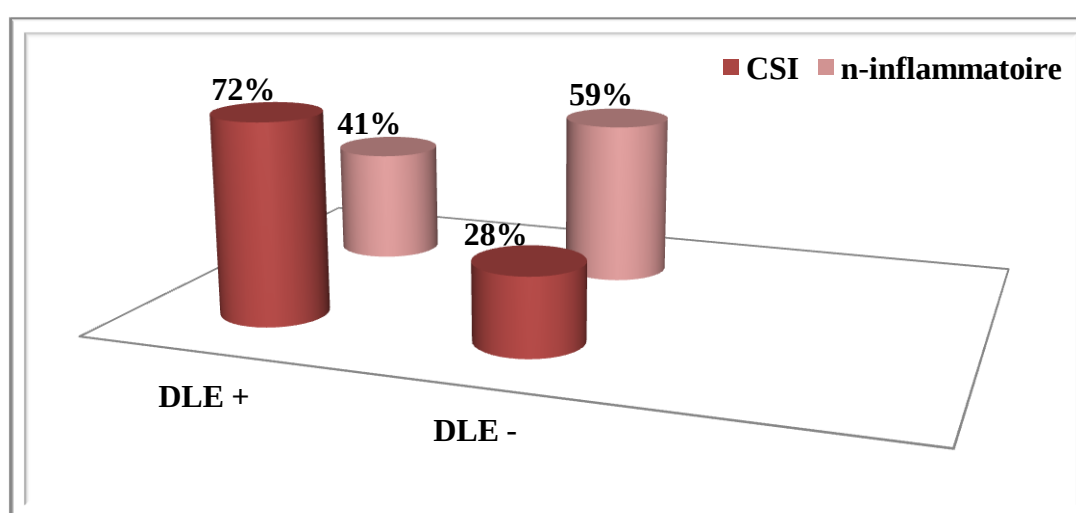
**Tableau 3.** Les variantes modalités thérapeutiques dans la prise en charge des patientes inflammatoires et non-inflammatoires au niveau du CHU- Oran.

| Caractéristiques | CSI (total = 63) | Non-inflammatoire (total = 1101) |
|------------------|------------------|----------------------------------|
| Chimiothérapie   |                  |                                  |
| Oui              | 61 (96.82%)      | 744 (98.8%)                      |
| Non              | 02 (03.18%)      | 09 (01.2%)                       |
| Radio thérapie   |                  |                                  |
| Oui              | 45(71.42%)       | 733(97.34%)                      |
| Non              | 18(28.58%)       | 20 (02.66%)                      |
| Hormono-thérapie |                  |                                  |
| Oui              | 13(20.63%)       | 516(68.52%)                      |
| Non              | 50(79.37%)       | 237 (31.48%)                     |

## II. Résultats de l'étude prospective

### II.1. Les emboles lymphatiques

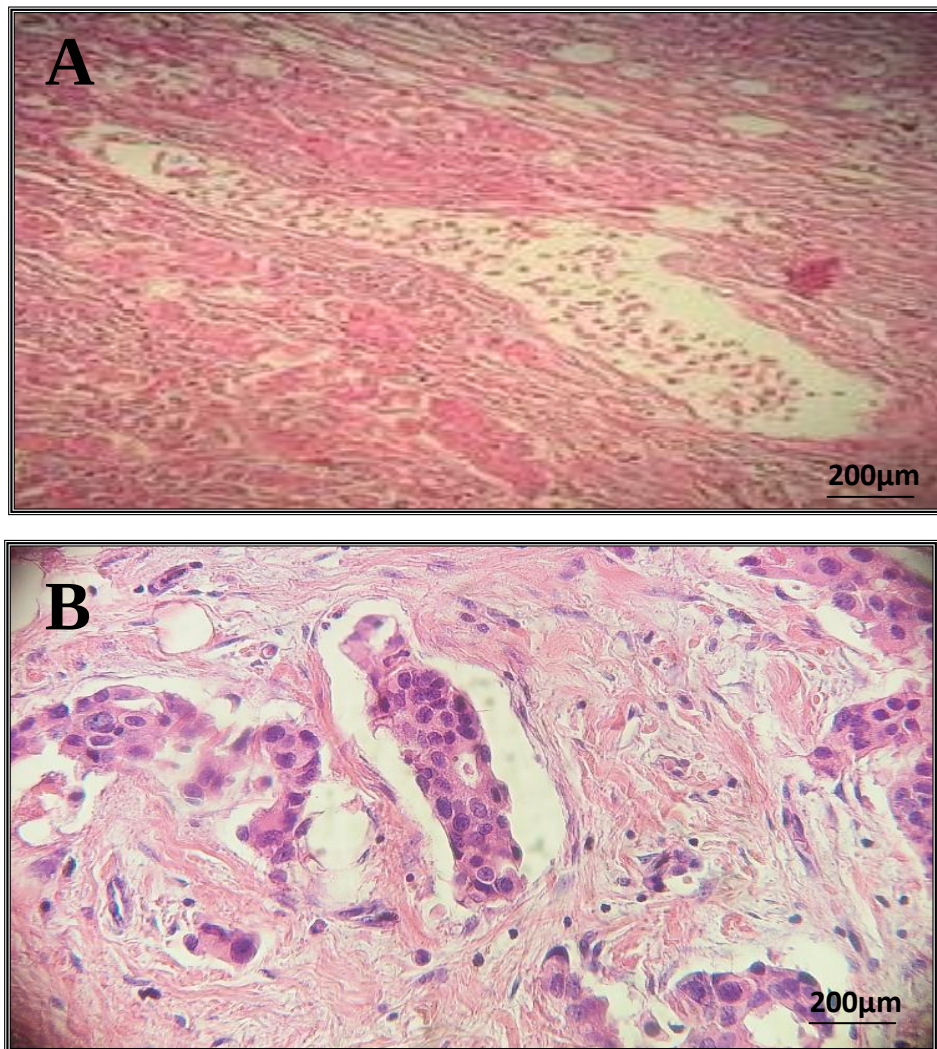
Au total, 14 patientes ont présenté un cancer du sein inflammatoire et 336 présentent des tumeurs non-inflammatoires. Les emboles lymphatiques (Dermal lymphatic emboli ; DLE) ont été trouvés dans 72% des cas de CSI et dans seulement 41% des cas non inflammatoires. Nous avons trouvé une interaction significative entre la présence des emboles lymphatiques et le CSI diffus (Figure 42,43). Les taux de présence des DLE chez les patientes sont présentés dans le tableau (Tableau 4).



**Figure 42 : Répartition des patientes selon le statut des emboles vasculaires: l'hôpital militaire d'Oran.**

**Tableau 4.** Le statut des emboles lymphatiques et dermiques caractérisant les patientes de CSI et non-inflammatoires au niveau de l'hôpital militaire d'Oran.

| Caractéristiques                  | CSI (total = 14) | Non inflammatoire (total = 336) |
|-----------------------------------|------------------|---------------------------------|
| Emboles lymphatiques et dermiques |                  |                                 |
| Oui                               | 10 (72%)         | 138 (41%)                       |
| Non                               | 04 (28%)         | 198 (59%)                       |

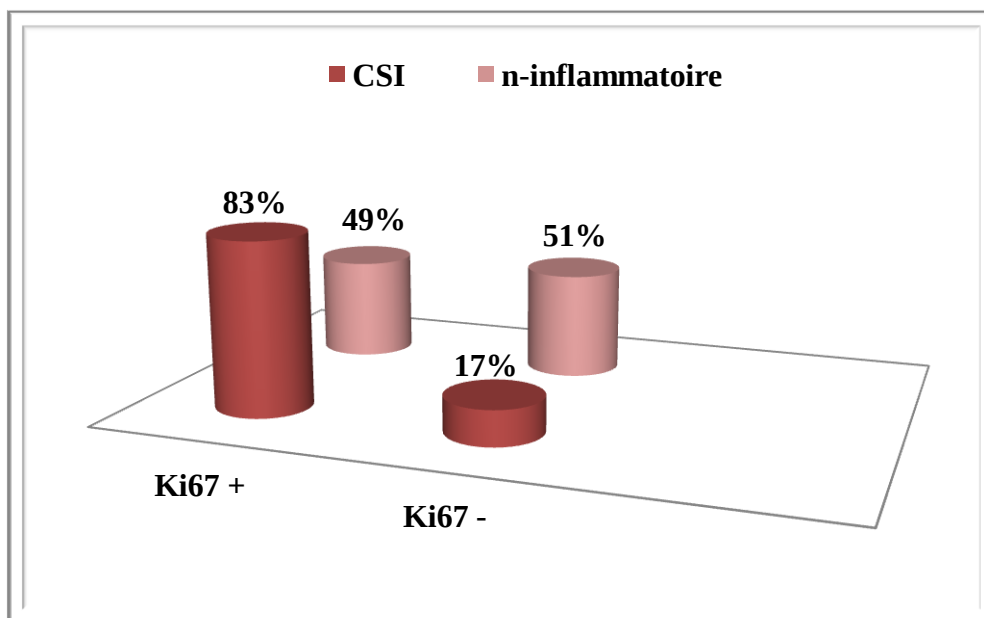


**Figure 43 : Embole tumorale lymphatique:** l'hôpital militaire d'Oran. **A/ :** embole lymphatique dermique dans le cancer du sein inflammatoire; CCI (X100). **B/ :** Infiltration des lymphes dermiques par les embolus tumorales: CSI (X200).

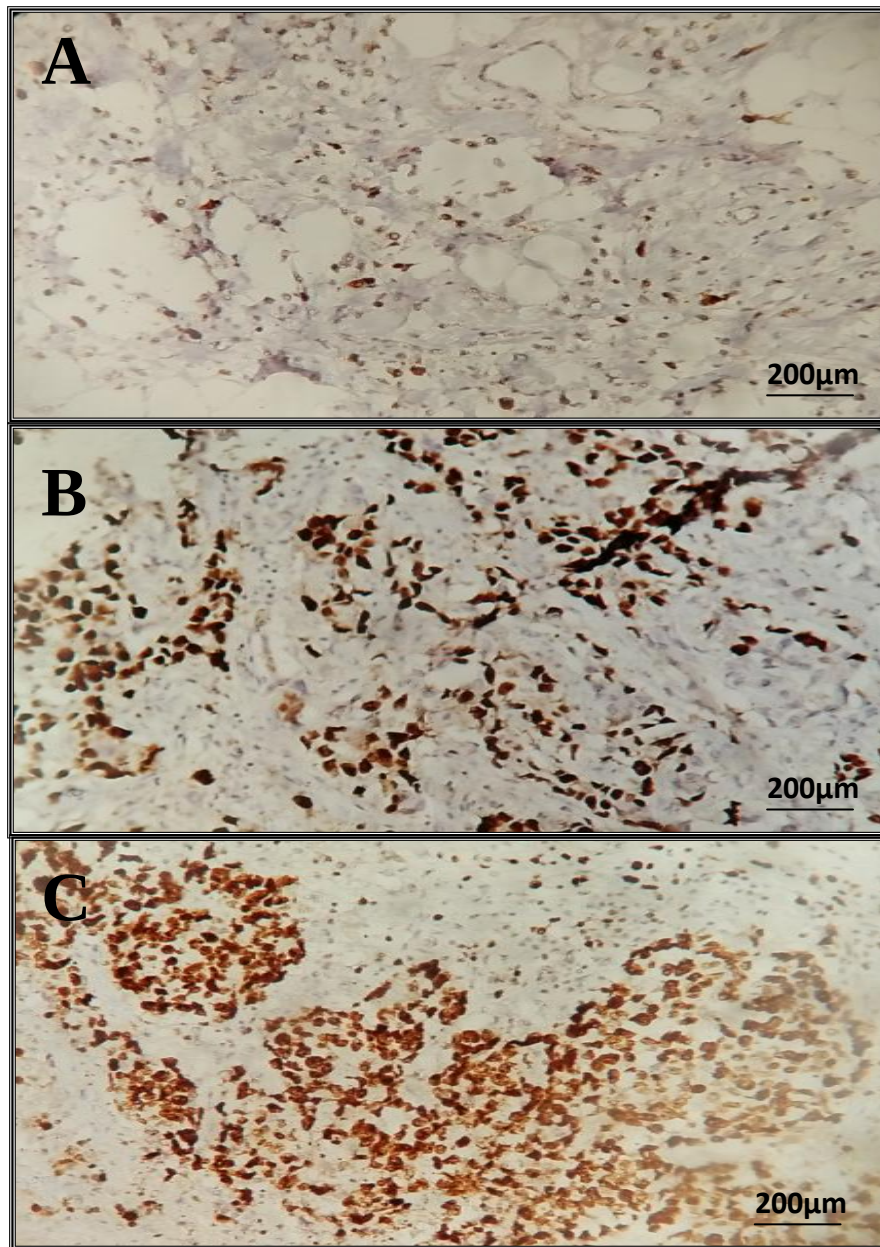
## II.2. Activité proliférante (L'index de prolifération Ki67)

Une différence significative dans l'activité proliférative a été démontrée par la surexpression du Ki67 dans les spécimens de CSI de l'hôpital militaire d'Oran (83%) tandis que le taux d'expression dans les cas non-inflammatoires est de 17%. (Figure 44, 45).

Les caractéristiques clinicopathologiques et moléculaires en fonction du score de Ki67 des patients sont présentées dans le tableau (Tableau 5).



**Figure 44 : Répartition des patientes selon le statut de l'index de prolifération Ki67 ; l'hôpital militaire d'Oran.**



**Figure 45 : Niveau d'expression de Ki67: l'hôpital militaire d'Oran. A/:** Ki67 moins de 20% de marquage nucléaire (X200). **B/:** Ki67 positif plus de 20% de marquage nucléaire intense (X200). **C/:** Ki67 positif plus de 80% de marquage nucléaire (X200).

**Tableau 5.** Score d'expression du Ki67 dans les 2 entités CSI et non-inflammatoires au niveau de l'hôpital militaire d'Oran.

|                              | CSI (14)            |                     | Non-inflammatoire (336) |                      | p-value |
|------------------------------|---------------------|---------------------|-------------------------|----------------------|---------|
|                              | Ki67(+)/<br>12(83%) | Ki67(-)/<br>02(17%) | Ki67(+)/<br>165(49%)    | Ki67(-)/<br>171(51%) |         |
| Âge moyen (Fourchette d'âge) | 44 (32–54)          | 46 (44–61)          | 57 (49–82)              | 54 (25–70)           | 0.85    |
| Type histologique            |                     |                     |                         |                      |         |
| Canalaire                    | 08(57%)             | 01(07%)             | 112(33%)                | 124 (37%)            |         |
| Lobulaire                    | 04 (29%)            | 01(07%)             | 44(13%)                 | 41 (12%)             |         |
| Autres                       | 00(%)               | 00(00%)             | 09 (3%)                 | 06(2%)               | 0.94    |
| SBR                          |                     |                     |                         |                      |         |
| I                            | 00 (00%)            | 00 (00%)            | 07(02%)                 | 02 (01%)             |         |
| II                           | 04 (29%)            | 00 (00%)            | 99(29%)                 | 106(31%)             |         |
| III                          | 08 (57%)            | 02 (14%)            | 59(18%)                 | 63 (19%)             |         |
| Taille tumorale              |                     |                     |                         |                      |         |
| < 2 cm                       | 01(07%)             | 01 (07%)            | 26 (08%)                | 61 (18%)             |         |
| >= 2 cm                      | 11(79%)             | 01 (04%)            | 42 (12%)                | 207(62%)             | 0.003   |
| Nodule lymphatique axillaire |                     |                     |                         |                      |         |
| Positif                      | 12(86%)             | 02 (14%)            | 72(21%)                 | 156 (46%)            |         |
| Négatif                      | 00(00%)             | 00 (00%)            | 93 (28%)                | 15(05%)              | 0.76    |
| Récepteur d'œstrogène.       |                     |                     |                         |                      |         |
| Positif                      | 04(29%)             | 01 (07%)            | 107(33%)                | 143 (42%)            |         |
| Négatif                      | 08(57%)             | 01(07%)             | 58(17%)                 | 28(08%)              | 0.86    |
| Récepteur de progestérone    |                     |                     |                         |                      |         |
| Positif                      | 05 (36%)            | 01 (07%)            | 104 (31%)               | 137(41%)             |         |
| Négatif                      | 07(50%)             | 01 (07%)            | 61(18%)                 | 34 (10%)             | 0.84    |
| HER-2/neu                    |                     |                     |                         |                      |         |
| Positif                      | 08 (57%)            | 01 (07%)            | 98 (29%)                | 48 (14%)             |         |
| Négatif                      | 04 (29%)            | 01 (07%)            | 67 (20%)                | 123 (37%)            | 0.54    |

## Soutype moléculaire

|                |          |          |          |          |      |
|----------------|----------|----------|----------|----------|------|
| Luminal A      | 02 (14%) | 00 (10%) | 38 (11%) | 86 (26%) | 0.83 |
| Luminal B      | 01(07%)  | 00(00%)  | 42(12%)  | 54(16%)  | 1.00 |
| HER-2 positif  | 06 (43%) | 01 (07%) | 19(01%)  | 12(04%)  | 0.78 |
| Triple negatif | 03(21%)  | 01 (07%) | 66 (20%) | 19 (06%) | 0.81 |

Emboles lymphatiques  
dermiques

|     |          |          |           |           |
|-----|----------|----------|-----------|-----------|
| Oui | 09 (64%) | 01 (07%) | 101 (30%) | 37 (11%)  |
| Non | 03 (21%) | 01 (07%) | 64 (19%)  | 134 (40%) |

## Discussion

Le cancer du sein inflammatoire (CSI) est une forme très distincte de néoplasie mammaire avec des caractéristiques cliniques et pathologiques uniques qui expliquent le caractère extrêmement agressif des CSI.

Dans notre travail, on a réalisé une large étude rétrospective et une étude prospective :

➤ L'étude rétrospective a porté sur 1513 patientes présentant un cancer du sein au niveau de l'hôpital universitaire CHU-Oran et l'hôpital militaire d'Oran dont le nombre des cas présentant un cancer du sein inflammatoire est de 76 patientes, pour les non-inflammatoires, on a compté 1437. Les cas sélectionnés étaient limités aux personnes diagnostiquées entre le 1er janvier 2010 et le 30 juin 2016.

➤ Notre étude prospective concerne seulement les cas traités au niveau de l'hôpital militaire d'Oran, parmi 350 patientes on a relevé 14 cas diagnostiqués avec un cancer du sein inflammatoire et 336 cas avec un cancer du sein non inflammatoire.

Le CSI compte pour 5% dans les 2 établissements hospitaliers ; le CHU et l'hôpital militaire d'Oran. Les résultats de notre étude concordent avec un rapport de Hance et al. Qui a déclaré que la fréquence des CSI représentait 1% à 6% de tous les cancers du sein [210,247]. Il représente en effet 2% des cancers du sein dans les pays occidentaux [120], mais 7% des causes de décès par cancer. Le CSI est plus fréquent en Afrique du nord, en Tunisie, environ 50% des cancers du sein sont décrits comme des cancers inflammatoires et touche 10% de la population noire [248].

Le CSI a tendance à se manifester chez les femmes d'âge relativement jeune, l'âge moyen au moment du diagnostic des patientes avec un CSI était de 49 ans [249]. Ceci a été confirmé dans notre étude dont 64% des patientes avaient moins de 50 ans et l'âge moyen au moment du diagnostic était 46 ans; La tranche d'âge de nos patientes avec un CSI est comprise entre 29 et 65 ans. Pour les patientes ayant un cancer du sein non inflammatoires : 43% avaient moins de 50 ans, l'âge moyen est de 55ans avec une tranche d'âge comprise entre 22 et 87 ans.

Dans notre étude, les cancers du sein CSI et non-CSI dans notre étude ont été associées à un sous-type histologique particulier: Le carcinome canalaire invasif (82% et 65% respectivement) au niveau des 2 établissements hospitaliers. Ceci concorde les données de

toutes les séries de Ouziane dont les carcinomes de type histologique canalaire infiltrant sont largement prédominants, représentant entre 87% et 95% [215], ainsi que dans la série de Charaffe-Jauffret, ils représentent 94,5% de l'ensemble des CSI [126].

Le CSI était plus fréquemment de haut grade histologique. En fait, 100% des CSI sont de haut grade dans la série de Bertucci ; 96,6% dans la série de Charaffe-Jauffret [121,126]; Nos cas de CSI dans le CHU et l'hôpital militaire d'Oran sont associés à un grade SBR élevé III (53%) par rapport aux cancers du sein non inflammatoires qui sont associés à un grade SBR intermédiaire II (45%).

L'analyse immunohistochimique a montré que les tumeurs des patientes atteintes de CSI au CHU et au HMRUO représentent une faible positivité pour les RE (45%) sont négatifs ainsi que pour le RP (51%) négatif. Tandis que pour les cas de cancer du sein non inflammatoires le taux de positivités était élevé pour les 2 récepteurs hormonaux à savoir (53%) exprimaient les RE et (52%) les RP.

Dans les cas du CSI, à l'exception du taux de positivité légèrement important des RE et cela peut être due à l'absence de l'information dans certains dossiers médicaux dont 9% des cas le taux d'expression du RE n'a pas été mentionné, mais sinon les résultats d'autres recherches confirment que la majorité des tumeurs de CSI sont de RE et RP négatifs : dans la série de Charaffe-Jauffret, ce cancer est RE- dans 53,8% et RP- dans 52,8% des cas et dans la série de Rory, l'absence d'expression de RE et RP est retrouvée dans 48,4% et 52,3% des cas respectivement [126,250].

Dans notre série, nous remarquons une faible expression de l'oncoprotéine HER2 dans les tumeurs CSI et donc un taux de négativité élevé à savoir (50%) avec l'absence d'expression des récepteurs hormonaux nous avons noté une prédominance du sous-type triple négatif, ce qui concorde avec les résultats de Kertmen et al. [177].

Dans une autre étude le récepteur du facteur de croissance HER-2 est souvent associé à un pronostic plus faible et à une augmentation de la prolifération tumorale, La série tunisienne de Ben Hamida vient appuyer ces résultats, objectivant un taux d'expression d'HER2 de 33,3% dans les CSI versus 14,5% dans les cancers non inflammatoires [251]. Ceci pourrait expliquer nos 40% de cas de CSI présentant un HER2 positif.

Cette observation importante a suggéré que les patients souffrant de surexpression de l'HER2, RE- et RP- ont une forme particulièrement agressive de CSI et que leur risque de décès par la maladie n'est que légèrement réduit et ce malgré l'hormonothérapie. En revanche, les patientes atteintes de CSI qui ne présentent pas de négativité pour les récepteurs hormonaux et de surexpression de l'HER2 ont un meilleur pronostic lorsqu'ils sont traités avec des traitements systémiques et locorégionaux optimisés et peuvent avoir de plus grandes chances de guérison [212].

Au niveau des 2 établissements, la répartition des cas de CSI selon les différents sous-types de la classification moléculaire était la suivante : Triple négatif 29%, HER 2 (+) 23%, luminal A 21%, et luminal B 18%, avec 9% des cas dont les statuts des marqueurs ne sont pas mentionnés. Alors que pour les non inflammatoires : luminal A 32%, luminal B 20%, triple négatif 17%, et HER2 (+) 09%, avec 22% des cas dont les statuts des marqueurs ne sont pas mentionnés.

Dans notre population de CSI, le triple négatif' était le sous-type prédominant, suivi des sous-types HER 2 (+), luminal A et luminal B.

Nos résultats corroborent ceux indiqués dans l'étude menée par Kertmen et al. [177] qui ont montré que l'analyse de distribution des sous-types moléculaires a révélé une incidence plus faible du sous type luminal A et une incidence plus élevée du cancer du sein triple négatif et HER 2 (+) dans les CSI.

En ce qui concerne les différences moléculaires entre ces patientes et la population non inflammatoires, les proportions de sous-types moléculaires luminal A et luminal B étaient plus élevées en comparant avec les triples négatifs et les cas HER2 (+), ces résultats concordent avec l'étude menée par Van Laere et al. [164]. Il est bien établi aussi dans l'étude de Bertucci et al., que les cancers du sein inflammatoires contiennent les cinq sous-types moléculaires avec une prédominance des cancers triples négatifs [121]. Le profil moléculaire HER2 était prédominant : 31% dans l'étude M Affane et al. [252].

Dans notre cohorte, la survie globale projetée sur 2 et 4 ans pour les cas de CSI est, respectivement de 78% (IC 95%, 72,0% -85,4%;  $P < .0002$ ) et 32% (IC à 95%, 28,4% -35,5%;  $P < .0002$ ). Pour les non inflammatoires elle est respectivement de 85% (IC à 95%, 82,5% - 88,6%) et 66,2% (IC à 95%, 62,2% -69,7%).

Nos résultats sont en accord avec d'autres études: 76% (IC 95% 69,3-82,7) pendant 2 ans et 40% (IC 95%, 34,5% -47,4%) pendant 4 ans pour les cas de CSI, pour les non inflammatoires respectivement de 88% (IC à 95%: 86-98%) et 67% (IC à 95%, 68,2% -75,7%) **[82,213]**. Cette étude a montré que les patientes atteintes de CSI avaient une survie globale à 4 ans significativement inférieure à celle des patientes non inflammatoires.

Le taux de MFS à 5 ans pour nos cas de CSI était de 37% (IC 95%: 25-52%) alors qu'il est de 49% (IC 95%: 37-64%) dans d'autres études **[253]**. Comparé aux patientes non inflammatoires dans notre étude qui sont représentées par 75% (95 IC = [0,67-0,83]), confirmant donc ceux des autres auteurs 82% (IC 95%: 76-88%) **[254]**.

L'étude actuelle représente un premier rapport algérien qui met en corrélation le cancer du sein inflammatoire et le niveau d'expression du facteur de prolifération Ki67, dans lequel on a noté un score élevé du Ki67 dans les cas de CSI au niveau de l'hôpital militaire d'Oran à savoir (83%) que dans les non inflammatoires (49%), augmentant donc la possibilité d'utiliser le score du Ki67 comme un marqueur moléculaire potentiel pour les CSI. Dans un autre rapport, le CSI a statistiquement un score plus élevé du Ki67 par rapport aux patientes aux cancers du sein non inflammatoires (81,3% contre 43,8%) **[176]**.

Les embolies lymphatiques dermiques (DLE) offrent un paramètre significatif caractérisant nos tumeurs de CSI au niveau de l'hôpital militaire d'Oran par rapport au non inflammatoires. La dissémination a eu lieu dans respectivement 72% contre 41%. Dans une étude similaire de Gruber G et al., les auteurs ont également constaté par une comparaison des tumeurs CSI et non inflammatoires que le CSI est plus souvent associé à la présence des DLE (93% contre 11%) **[255]**. Dans la série de Bertucci 78% des CSI présentent des DLE **[121]**.

De plus grandes études prospectives doivent être effectuées pour confirmer ces observations et pour contribuer à une meilleure compréhension de la biologie moléculaire de cette forme particulièrement agressive de cancer du sein. Ce n'est que grâce à des efforts coordonnés multidisciplinaires et multicentriques qu'il sera possible de développer des traitements plus spécifiques et ciblés susceptibles d'affecter de manière significative le pronostic de ces patients.

## Conclusion et perspectives

Le cancer du sein inflammatoire est la forme la plus mortelle de cancer du sein localement avancés, qui demeure heureusement rare avec un diagnostic avant tout clinique.

Nos travaux représentent des progrès importants dans la compréhension de cette forme rare et agressive de cancer du sein. L'évaluation des différents paramètres épidémiologiques, biologiques et moléculaires a permis de montrer que les CSI que nous avons étudiés présentent les caractéristiques suivantes :

- ❖ Un aspect particulier sur le plan épidémiologique puisqu'il représente une pathologie qui touche des femmes relativement jeunes.
  - ❖ Un aspect anatomopathologique comparable à celui décrit dans la littérature (haut grade SBR, prédominance du type histologique canalaire infiltrant, présence d'emboles lymphatiques et dermique).
  - ❖ Un profil immunohistochimique distinct, où la majorité des tumeurs CSI sont associées aux sous-types moléculaires HER 2 (+) et triples négatifs.
- Nous avons démontré ainsi que le score du Ki67 élevé était un signe potentiel permettant de conclure que le CSI est souvent caractérisé par des altérations génomiques qui sont à l'origine de l'agressivité de ces tumeurs.
- Les emboles lymphatiques et dermiques (DLE) signent aussi le diagnostic du CSI, et sont associés à un pronostic péjoratif et une récurrence précoce par rapport aux cancers du sein non-inflammatoires.

Le cancer du sein inflammatoire correspond donc à une entité clinicopathologique distincte de cancer du sein. Nous espérons générer d'autres hypothèses en utilisant différentes approches multidisciplinaires toutes soulignent la nécessité d'une meilleure connaissance de la biologie moléculaire et des facteurs étiologiques du CSI, permettront donc l'adaptation des choix thérapeutiques plus efficaces qui ciblent des molécules spécifiques au CSI; de sorte que de

nouvelles perspectives de traitement sont en cours d'étude et d'évaluation avec des résultats préliminaires encourageants qui semblent appuyer sur l'intérêt de développer de nouvelles thérapies ciblées à l'avenir.

Il est donc indispensable de mieux comprendre la biologie tumorale inhérente à cette entité clinique particulièrement péjorative de cancer du sein ce qui améliorerait la prise en charge de ces patientes. L'étude des CSI pourrait être appréhendée par des techniques de biologie moléculaires telles que la CGH array ou des techniques transcriptomiques, cela permettrait de définir des profils d'expression géniques et donc d'établir une signature immunophénotypique spécifiques des cancers du sein inflammatoires.



## **DERMAL LYMPHATIC EMBOLI (DLE) AND Ki-67 BIOMARKER IN ALGERIAN INFLAMMATORY BREAST CANCER PATIENTS**

**BADRA ZAKMOUT-BELAGGOUNE<sup>1</sup>, LYNDA ADDOU-KLOUCHE<sup>1,2\*</sup>,  
AMINA BENDAOU<sup>1</sup>, MERIEM BENYELLES<sup>1</sup>, AMINA BELHADJ<sup>1</sup>,  
DAHMANI ZOHEIR<sup>2</sup>, SORAYA MOULESSEHOUL<sup>1</sup>,  
MEDJAMIA MILOUD<sup>3</sup> AND BOUAKLINE HOUSSEM<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Department of Biology, University of Sidi Bel Abbes, Algeria.

<sup>2</sup>Laboratory of Applied Molecular Biology and Immunology, University of Tlemcen, Algeria.

<sup>3</sup>Anatomy and Pathology Laboratory, Regional Military University Hospital, Oran, Algeria.

### **AUTHORS' CONTRIBUTIONS**

This work was carried out in collaboration between all authors. All authors read and approved the final manuscript.

**Received: 24<sup>th</sup> April 2017**

**Accepted: 10<sup>th</sup> May 2017**

**Published: 27<sup>th</sup> May 2017**

**Original Research Article**

### **ABSTRACT**

**Purpose:** Inflammatory breast cancer (IBC) is a distinct and rare form of locally advanced breast cancer that affecting younger ages than those for non-inflammatory breast cancer (non-IBC). The primary objective was to determinate whether dermal lymphatic emboli (DLE) and higher proliferation as measured by Ki67 index adds independent prognostic information to the clinical definition of IBC. The secondary was to establish a prognostic molecular phenotype for west Algerian IBC patients.

**Methods:** We performed a prospective study on 350 patients. In this study, we enrolled 14 IBC and 336 non-IBC patients between January 2014 and December 2016 presented in the Military hospital of Oran. Molecular Subtype analysis was performed using immunohistochemical testing for molecular markers: ER, PR, HER2 and proliferative index Ki67. We investigate that (DLE) status and higher Ki67 level might be a prognostic indicator exclusively in patients with IBC.

**Results:** The incidence of IBC in our series was 4%. The median age was 47 for IBC patients and 58 for non-IBC cases. Distribution analysis of molecular subtypes revealed a higher incidence of both HER2 (+) 50% and triple negative 29% breast cancer in IBC. For non-IBC, luminal A was the predominant subtype: 37%. We found that 83% IBC patients had a high Ki67 score as compared with 49% of n-IBC. DLE were increased in IBC cancer 72%.

**Conclusions:** Inflammatory breast cancer west Algerian patients' frequency is higher in HER2 overexpressing and triple negative subtypes. This relation may explain the poor prognosis and the aggressive form of IBC. A high Ki67 score is a potential molecular marker and dermal lymphatic emboli might be useful prognostic indicator for IBC. It would be of great interest to identify the novel treatments based on the biological characteristics of IBC.

\*Corresponding author: Email: addouklouche.lynda@yahoo.fr;  
Email: zakmout-b@hotmail.fr;

**Keywords:** Inflammatory breast cancer; molecular subtype; proliferative index Ki67; dermal lymphatic emboli; West Algeria.

## 1. INTRODUCTION

Inflammatory breast cancer (IBC) is a rare but aggressive and lethal form of locally advanced breast cancer [1], with a 3-year survival rate of 40% as compared to 85% for non-IBC [2].

Inflammatory breast cancer is characterized by an apparent non uniform geographical distribution in incidence, being more common in North Africa than in other parts of the world. Prior studies have demonstrated that between 1-6% of all breast cancers in the United States are IBC [3], while the proportion of IBC in Tunisia has been reported as high as 55% with more recent estimates suggesting that IBC represents 5-7% of all breast cancers in Tunisia [4]. A population-based study in Egypt established that 11% of all breast cancers there were IBC, which is considerably higher than what is reported in most of the western world [5].

The American Joint Committee on Cancer (AJCC) specifically classifies IBC as T4d [6], defining it as “a clinicopathologic entity including a rapid onset, erythema, edema of the breast often without an underlying palpable mass and a “peau d’orange” appearance of the skin [7]. High metastatic behavior, rapid invasion into blood and lymphatic vessels and formation of tumor emboli within these vessels are also major characteristics of IBC [8,9].

In addition to being the most significant prognostic factors for IBC, hormonal receptors/HRs (estrogen ER and progesterone PR receptors), Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) and a proliferative index Ki67 status are also the strongest predictors of response to treatment. These predict tumor behavior and permit breast cancer to be classified into molecular subtypes [6,10]. The presence of dermal lymphatic emboli (DLE) adds important information to the clinical definition of IBC [11].

This present study showed that distribution analysis of molecular subtypes in West Algerian (Oran) patients diagnosed with breast cancer revealed a difference between IBC and non-IBC tumors.

## 2. METHODOLOGY

### 2.1 Patient Population

Our work consists in a prospective epidemiological and immunohistochemical studies over a period of 3 years between January 2014 and December 2016 of breast samples, the records of 350 patients. Of these,

14 cases represented clinical inflammatory carcinoma and 336 cases with non inflammatory breast cancer identified in the Military hospital of Oran. Comprehensive histological and clinical data were collected on those patients.

### 2.2 Immunohistochemical Testing

1/ Evaluation of ER, PR, HER2 and Ki67: Expression levels were evaluated using standard procedures of immunohistochemical staining (IHC) for 14 patients with the diagnosis of primary IBC and 336 non-IBC patients who were treated at the Military hospital of Oran.

Tumor specimens were subjected to manual and/or automated tissue slicing. Excess fat tissue was discarded using surgical tools and tissue slices of approximately 2 mm thickness were manually generated under sterile conditions. Skin samples were fixed in 10% formalin overnight before transfer into 70% ethanol and embedding in paraffin. 4 µm sections were used in all staining procedures. Which included hematoxylin-eosin (H&E). Standard streptavidin-biotin immunoperoxidase method was used for Immunostaining by automated Autostainer in the following order: primary antibody Using antibodies against ER (Dako; clone 1D5; dilution 1:100), PR (Dako; clone PgR 636; dilution 1:100), HER2 (Dako; clone clone PN2A; dilution 1:100), and Ki-67 (Clone: MIB-1 (Monoclonal antibody used to detect Ki-67 in the nuclei); M7240; DakoCytomation, Denmark, dilution: 1:25). The tissue sections were deparaffinized in xylene, rehydrated in alcohol series, immersed in distillate water. The sections were then boiled in citrate buffer solution (10 mmol/L, pH=6.0) in a microwave oven, 3 times for ten minutes. Endogenous peroxidase activity was blocked using a 0.3% solution of hydrogen peroxide in tris-buffered saline (TBS) at room temperature for 10 minutes and rinsed with TRIS buffer. Primary antibodies were applied for 30 minutes at room temperature and washed in TRIS buffer. Linking antibody and streptavidin peroxidase complex (DAKO LSAB Kit, K0355; DakoCytomation, Denmark) were added consecutively for ten minutes at room temperature and washed in TRIS buffer. A chromogen substrate solution containing hydrogen peroxide (0.03% v/v) and diaminobenzidine tetra hydrochloride (DAB) (DAB kit; K3467; DakoCytomation, Denmark), was added to each specimen for 5 min. The sections were then washed in deionizer water, counterstained with Mayer's Hematoxylin and mounted. Reading begins with a review boards at low magnification (04 x) and with higher magnification (100 x) and (200 x).

## 2.3 Scoring of IHC Results

Positive status for ER and PR was defined as having nuclear staining in at least 10% of invasive tumor cells. HER2 protein staining of the membrane was set at four levels, according to the manufacturers' instructions (0, 1, 2, and 3). HER2 positive status was defined as an IHC score of 3. The tumors with an IHC score of 1 or 2 were confirmed by chromogenic in situ hybridization (CISH).

Tumors were classified as positive where greater than 5% of tumor cells expressed detectable quantities of Ki67. Additionally, tumors were classified as having high score if at least 14% of their cells express Ki67 by MIB1 immunostaining. This value was chosen because it selected for the highest quadrile of Ki67 values, whereas tumors with 5–19% of their cells expressing Ki67 immunostaining were classified as having low score.

## 2.4 Subtype Analysis

Patients were divided into four groups by their HR and HER2 status: HR+/HER2+, HR+/HER2-, HR-/HER2+, and HR-/HER2-. For our study we use also the proliferation marker Ki67, which is a good surrogate marker for discriminating between Luminal A and Luminal B intrinsic subtypes and may revealed an important difference between IBC and non-IBC tumors. Moreover, this is what we are trying to show in our study.

## 3. RESULTS

### 3.1 Demographic Data

The incidence of IBC in our series of 350 breast cancer patients recorded in the Military hospital of Oran was 4%.

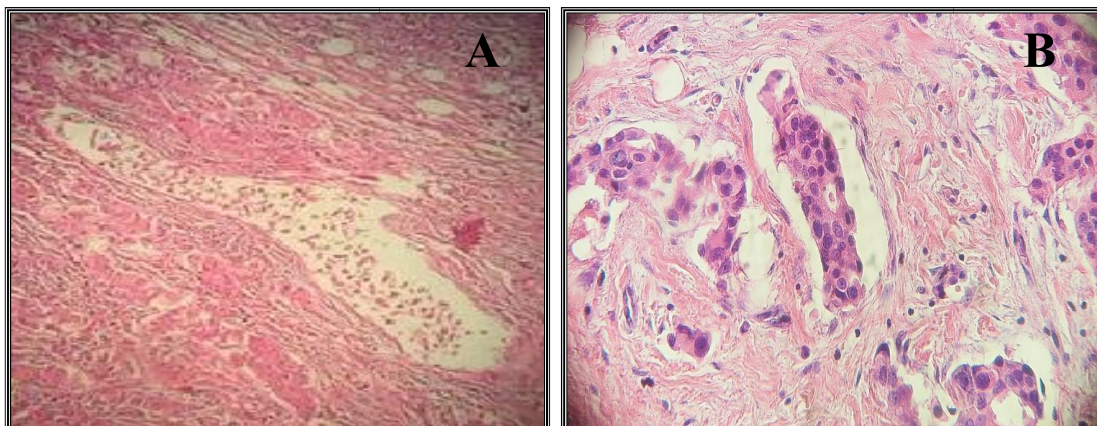
IBC tends to occur in younger women, aged between 32-61 years with a mean age of 47.58 and the median age at time of diagnosis of 47 years and n-IBC patients were aged 25-82 Years with a mean age of 55.42 and the median age at time of diagnosis of 58 years old. 10 (71%) patients with IBC tumors has < 50 years old compared to n-IBC 4 (29%).

The tumor histological types were as follows: Invasive ductal carcinoma (IDC) was observed with high incidence in both IBC 10 (71%) and n-IBC tumors 236 (70%). Regarding invasive lobular carcinoma (ILC), IBC patients were at 4 (29%) cases and 85(26%) n-IBC cases.

The Scarff Bloom Richardson (SBR) grade I (low grade) wasn't found in IBC cases compared to n-IBC cases 10 (3%), 3 (21%) IBC patients and 206 (61%) n-IBC patients had a intermediated SBR grade II, and 11 (79%) IBC cases were high stage III compared to n-IBC patients 120 (36%).

IBC tends to grow more quickly and aggressively than the more common types of breast cancer, we identified the high incidence of IBC cases with the SBR grade III compared to n-IBC patients when SBR grade II is the most frequent 436 (40%).

In total, 14 patients presented with inflammatory breast cancer, and 236 with non-IBC. Dermal lymphatic emboli were found in 72% of IBC cases, and in 41% of non-IBC cases. We found a significant interaction between the presence of DLE and diffuse IBC (Fig. 1). Patient demographic characteristics are shown in Table 1.



**Fig. 1. Lymphatic tumor emboli. A: Dermal lymphatic emboli in inflammatory breast cancer; IDC (X100). B: Infiltration of dermal lymphatics by tumor emboli: IBC (X200)**

**Table 1. Clinicopathological characteristics of IBC and n-IBC cases**

| <b>Characteristic</b>                   | <b>IBC (total = 14)</b> | <b>n-IBC (total = 336)</b> |
|-----------------------------------------|-------------------------|----------------------------|
| Mean age (range)                        | 47 (32–61)              | 58 (25–82)                 |
| <b>Type</b>                             |                         |                            |
| Ductal                                  | 10 (71%)                | 236 (70%)                  |
| Lobular                                 | 04 (29%)                | 85 (26%)                   |
| Other                                   | 00 (00%)                | 15 (04%)                   |
| <b>SBR</b>                              |                         |                            |
| I                                       | 00 (00%)                | 10 (03%)                   |
| II                                      | 03 (21%)                | 206 (61%)                  |
| III                                     | 11 (79%)                | 120 (36%)                  |
| <b>Pathological tumor size</b>          |                         |                            |
| < 2 cm                                  | 02 (04%)                | 87 (26%)                   |
| ≥ 2 cm                                  | 12 (86%)                | 249 (74%)                  |
| <b>Pathological axillary lymph node</b> |                         |                            |
| Positive                                | 14 (100%)               | 228 (68%)                  |
| Negative                                | 00 (00%)                | 108 (32%)                  |
| <b>Tumor, node and metastasis (TNM)</b> |                         |                            |
| T0                                      | 00(00%)                 | 00(00%)                    |
| T1                                      | 00(00%)                 | 40(12%)                    |
| T2                                      | 00(00%)                 | 199(59%)                   |
| T3                                      | 00(00%)                 | 59(18%)                    |
| T4                                      | 14(100%)                | 38(11%)                    |
| N0                                      | 02(00%)                 | 140(42%)                   |
| N1                                      | 05(00%)                 | 126(38%)                   |
| N2                                      | 07(100%)                | 61(18%)                    |
| N3                                      | 00(100%)                | 09(02%)                    |
| M0                                      | 06(43%)                 | 308(92%)                   |
| M1                                      | 08(57%)                 | 28(07%)                    |
| <b>Estrogen receptor</b>                |                         |                            |
| Positive                                | 05(36%)                 | 250(74%)                   |
| Negative                                | 09(64%)                 | 86(26%)                    |
| <b>Progesterone receptor</b>            |                         |                            |
| Positive                                | 06 (43%)                | 241(72%)                   |
| Negative                                | 08(57%)                 | 95(28%)                    |
| <b>HER-2/neu</b>                        |                         |                            |
| Positive                                | 09 (64%)                | 146(43%)                   |
| Negative                                | 05 (36%)                | 190(57%)                   |
| <b>Molecular subtypes</b>               |                         |                            |
| Luminal A                               | 02 (14%)                | 124 (37%)                  |
| Luminal B                               | 01(07%)                 | 96 (29%)                   |
| HER-2 positive                          | 07 (50%)                | 31 (09%)                   |
| Triple negative                         | 04 (29%)                | 85 (25%)                   |
| <b>Dermal lymph emboli</b>              |                         |                            |
| Yes                                     | 10 (72%)                | 138 (41%)                  |
| No                                      | 04 (28%)                | 198 (59%)                  |

### 3.2 Molecular Subtypes. IBC and n-IBC in the Military Hospital of Oran

We defined breast cancer molecular subtypes as follow: Luminal A (ER+, PR+/-, HER2-, proliferation ki67 low grade Ki67<14%), luminal B (ER+, PR+/-, HER2+, Ki67 >14% high grade), HER2+(ER-, PR-, HER+), Triple negative/basal-like (ER-, PR-, HER2-, Proliferation Ki67 high grade).

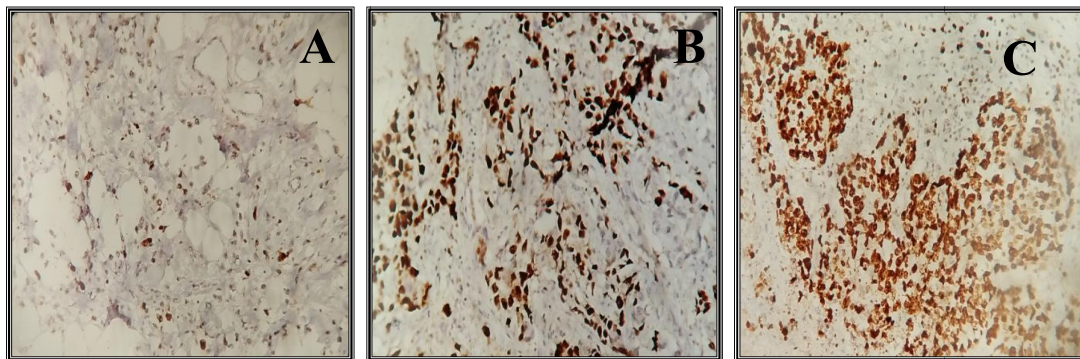
For our IBC Patients, ER, PR, HER2 and ki67 statuses were evaluated and molecular subtypes were determined: 50% (N=7) were HER 2 (+), 29% (N=4)

triple negative, 14% (N=2) luminal A, and 7% (N=1) luminal B. For n-IBC Patients the proportion of luminal A was: 37% (N=124), luminal B 29% (N=96), triple negative 25% (N=85), and HER 2 (+) 9% (N=31).

While the incidence of both HER 2 (+) and triple negative was increased in the IBC patients, an decrease was observed in the incidence of both luminal A and luminal B, interestingly different results have observed a highest proportion of luminal A and luminal B subtypes in non-IBC population.

**Table 2. Scoring of Ki67 expression in IBC versus non-IBC cases**

|                                         | IBC (14)        |                 | n-IBC (336)      |                   | p-value |
|-----------------------------------------|-----------------|-----------------|------------------|-------------------|---------|
|                                         | Ki67(+)/12(83%) | Ki67(-)/02(17%) | Ki67(+)/165(49%) | Ki67(-)/ 171(51%) |         |
| Mean age (range)                        | 44 (32–54)      | 46 (44–61)      | 57 (49–82)       | 54 (25–70)        | 0.85    |
| <b>Type</b>                             |                 |                 |                  |                   |         |
| Ductal                                  | 08(57%)         | 01(07%)         | 112(33%)         | 124 (37%)         |         |
| Lobular                                 | 04 (29%)        | 01(07%)         | 44(13%)          | 41 (12%)          |         |
| Other                                   | 00(%)           | 00(00%)         | 09 (3%)          | 06(2%)            | 0.94    |
| <b>SBR</b>                              |                 |                 |                  |                   |         |
| I                                       | 00 (00%)        | 00 (00%)        | 07(02%)          | 02 (01%)          |         |
| II                                      | 04 (29%)        | 00 (00%)        | 99(29%)          | 106(31%)          |         |
| III                                     | 08 (57%)        | 02 (14%)        | 59(18%)          | 63 (19%)          |         |
| <b>Pathological tumor size</b>          |                 |                 |                  |                   |         |
| < 2 cm                                  | 01 (07%)        | 01 (07%)        | 26 (08%)         | 61 (18%)          |         |
| >= 2 cm                                 | 11 (79%)        | 01 (04%)        | 42 (12%)         | 207 (62%)         | 0.003   |
| <b>Pathological axillary lymph node</b> |                 |                 |                  |                   |         |
| Positive                                | 12(86%)         | 02 (14%)        | 72(21%)          | 156 (46%)         |         |
| Negative                                | 00 (00%)        | 00 (00%)        | 93 (28%)         | 15(05%)           | 0.76    |
| <b>Estrogen receptor</b>                |                 |                 |                  |                   |         |
| Positive                                | 04(29%)         | 01 (07%)        | 107(33%)         | 143 (42%)         |         |
| Negative                                | 08(57%)         | 01(07%)         | 58(17%)          | 28(08%)           | 0.86    |
| <b>Progesterone receptor</b>            |                 |                 |                  |                   |         |
| Positive                                | 05 (36%)        | 01 (07%)        | 104 (31%)        | 137(41%)          |         |
| Negative                                | 07(50%)         | 01 (07%)        | 61(18%)          | 34 (10%)          | 0.84    |
| <b>HER-2/neu</b>                        |                 |                 |                  |                   |         |
| Positive                                | 08 (57%)        | 01 (07%)        | 98 (29%)         | 48 (14%)          |         |
| Negative                                | 04 (29%)        | 01 (07%)        | 67 (20%)         | 123 (37%)         | 0.54    |
| <b>Molecular subtypes</b>               |                 |                 |                  |                   |         |
| Luminal A                               | 02 (14%)        | 00 (10%)        | 38 (11%)         | 86 (26%)          | 0.83    |
| Luminal B                               | 01(07%)         | 00(00%)         | 42(12%)          | 54(16%)           | 1.00    |
| HER-2 positive                          | 06 (43%)        | 01 (07%)        | 19(01%)          | 12(04%)           | 0.78    |
| Triple negative                         | 03(21%)         | 01 (07%)        | 66 (20%)         | 19 (06%)          | 0.81    |
| <b>Dermal lymph emboli</b>              |                 |                 |                  |                   |         |
| Yes                                     | 09 (64%)        | 01 (07%)        | 101 (30%)        | 37 (11%)          |         |
| No                                      | 03 (21%)        | 01 (07%)        | 64 (19%)         | 134 (40%)         |         |

**Fig. 2. Expression level of Ki67. A: Ki67 less than 20% nuclear marking (X200). B: Ki67 more than 20% intense nuclear marking (X200). C: Ki67 more than 80% nuclear marking (X200)**

### 3.3 Proliferative Activity

There was a significant difference in the number of specimens with a high Ki67 score: 83% in patients with IBC as compared with only 49% in patients with n-IBC (Fig. 2). Patient molecular characteristics are shown in Table 2.

### 4. DISCUSSION

The current study represents a first Algerian report that correlates inflammatory breast cancer regarding molecular Ki67 level. Our prospective study review 350 patients diagnosed with inflammatory breast cancer (11) and non

inflammatory breast cancer (336) over 3-Years period (2014 – 2016).

IBC is a very distinct form of breast carcinoma with unique clinical and pathologic features that pursues an extremely aggressive course, IBC accounts for 4% in Military hospital of Oran. The results of our studies agree with a report by Hance et al. who declared that IBC frequency accounting for 1%–6% of all breast cancers [3,6,12].

IBC tends to occur in younger women, the average age at time of diagnosis of IBC was 49 years old [12,13]. That is confirmed in our prospective study; the median age, range of our IBC patients is between 32 and 61 years old, the median age at time of diagnosis of 47 years. In n-IBC patient's median age, range is between 25 and 85 years old, the median age was 58 years old.

Both IBC and n-IBC tumors from the military hospital of Oran were associated with a particular histological subtype: Invasive ductal carcinoma (71%, 70% respectively). That is occurred with a recent report that suggest 89.8%% IBC cases are invasive ductal carcinoma [14].

IBC were more frequently of high histologic grade [8]. Our IBC cases are characterized by a grade III of SBR (79%) compared with those with n-IBC when grade II was more frequently (61%).

In our IBC population, HER 2 (+) was the predominant subtype, followed by triple negative, luminal A, and luminal B subtypes (50, 29, 14, 16, and 7%, respectively). Our findings are the same as noted by the study conducted by Kertmen et al. [6] who have shown that distribution analysis of molecular subtypes revealed a lower incidence of luminal A and a higher incidence of both HER 2 (+) and triple negative breast cancer in IBC.

Pointing to molecular differences between these patients and non IBC population. Proportions of molecular subtypes were as follows: 37% luminal A, 29% luminal B, 25% triple negative and 9% HER2 (+), these findings are in agreement with the study conducted by Gonzalez-Angulo et al. [15] and Van Laere et al. [16]. We also noted that difference between a high Ki67 score in the IBC (83%) than in the n-IBC (49%), raising the possibility of using Ki67 high score as a potential molecular marker for IBC. In another report IBC had statistically higher Ki67 as compared with non-IBC patients (81.3%versus 43.8%) [10,17].

Dermal lymphatic emboli (DLE) offered a significant parameter characterizing IBC tumors as compared

with n-IBC. Dissemination occurred in (72% versus 41%) respectively]. In a similar study by Gruber G et al. [18] the authors also found that comparing IBC and n-IBC tumors. IBC is more often associated with presence of DLE (93% versus 11%) [19,20].

## 5. CONCLUSION

Our previous work represents important progress to our understanding of this rare and aggressive form of breast cancer. By evaluating different epidemiologic and biologic parameters and showed that the majority of IBC tumors are associated with HER 2 (+) and triple negative molecular subtypes. We demonstrated here that high Ki67 score and dermal lymphatic emboli (DLE) were potential hallmarks for IBC that was associated with a worse prognosis and a distinctive pattern of early recurrence compared with n-IBC.

We hope to generate further hypotheses about potentially modifiable risk and etiologic factors for IBC.

## CONSENT

As per international standard or university standard, patient's written consent has been collected and preserved by the authors.

## ETHICAL APPROVAL

All authors hereby declare that all experiments have been examined and approved by the appropriate ethics committee and have therefore been performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki.

## COMPETING INTERESTS

Authors have declared that no competing interests exist.

## REFERENCES

1. Chaheer N, Arias-Pulido H, Terki N, Qualls C, Bouzid K, Verschraegen C, Wallace AM, Royce M. Molecular and epidemiological characteristics of inflammatory breast cancer in Algerian patients. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2012;131:437-444.
2. Nouh MA, Mohamed MM, El-Shinawi M, Shaalan MA, Cavallo-Medved D, Khaled HM, Sloane BF. Cathepsin B: A potential prognostic marker for inflammatory breast cancer. *Journal of Translational Medicine*. 2011;9:1.
3. Hirko KA, Soliman AS, Banerjee M, Ruterbusch J, Harford JB, Chamberlain RM,

- Graff JJ, Merajver SD, Schwartz K. Characterizing inflammatory breast cancer among Arab Americans in the California, Detroit and New Jersey Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) registries (1988–2008). Springer Plus. 2013; 2:3.
4. Boussen H, Bouzaïene H, Hassouna JB, Gamoudi A, Benna F, Rahal K. Inflammatory breast cancer in Tunisia: Reassessment of incidence and clinicopathological features. *Semin Oncol*. 2008;35:17–24.
5. Soliman AS, Banerjee M, Lo AC, Ismail K, Hablas A, Seifeldin IA, Ramadan M, Omar H.G, Fokuda A, Harford JB, Merajver SD. High proportion of inflammatory breast cancer in the population-based cancer registry of Gharbiah, Egypt. *Breast J*. 2009;15(4):432–434.
6. Kertmen N, Babacan T, Keskin O, Solak M, Sarici F, Akin S, Arik Z, Aslan A, Ates O, Aksoy S, Ozisik Y, Altundag K. Molecular subtypes in patients with inflammatory breast cancer: A single center experience. *JBUON*. 2015;20(1):35-39.
7. Mohamed MM, Al-Raawi D, Sabet SF, El-Shinawi M. Inflammatory breast cancer: New factors contribute to disease etiology: A review. *Journal of Advanced Research*. 2014; 5:525–536.
8. Downey CL, Thygesen HH, Sharma N, Shaaban AM. Prognostic significance of tumour stroma ratio in inflammatory breast cancer. Springer Plus. 2015;4:68.
9. Robertson FM, Bondy M, Yang W, Yamauchi H, Wiggins S, Kamrudin S, Krishnamurthy S, Le-Petross H, Bidaut L, Player AN, Barsky SH, Woodward WA, Buchholz T, Lucci A, Ueno NT, Cristofanilli M. Inflammatory breast cancer: The disease, the biology, the treatment. *CA Cancer J Clin*. 2010;60(6):351–375.
10. Bastawisy AS, Gaafar RM, Eisa SS, Amira GM, Helal MH. Inflammatory breast cancer: Is it really a separate entity? *E Cancer*. 2012; 6:250.
11. Lê MG, Arriagada R, Contesso G, Cammoun M, Pfeiffer F, Tabbane F, Bahi J, Dilaj M, Spielmann M, Travagli JP, Tursz T, Mourali N. Dermal lymphatic emboli in inflammatory and noninflammatory breast cancer: A French-Tunisian joint study in 337 patients. *Clin Breast Cancer*. 2005;6(5):439-45.
12. Hidar S, Bibi M, Gharbi O, Tebra S, Trabelsi A, Korbi S, Bouaouina N, Ben Ahmed S, Khairi H. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in inflammatory breast cancer. *International Journal of Surgery*. 2009;7:272–275.
13. Boussen H, Bouzaïene H, Ben Hassouna J, et al. Epidemiology of inflammatory breast cancer in Tunisia: Comparison between historical data. *Cancer*; 2010.
14. Raghav K, French JT, Ueno NT, Lei X, Krishnamurthy S, Reuben JM, Valero V, Ibrahim NK. Inflammatory breast cancer: A distinct clinicopathological entity transcending histological distinction. *PLoS ONE*. 2016; 11(1).
15. Gonzalez-Angulo AM, Hennessy BT, Broglio K, et al. Trends for inflammatory breast cancer: Is survival improving? *Oncologist*. 2007; 12:904-912.
16. Van Laere SJ, Ueno NT, Finetti P, et al. Uncovering the molecular secrets of inflammatory breast cancer biology: An integrated analysis of three distinct asymmetric gene expression datasets. *Clin Cancer Res*. 2013;19:4685-4696.
17. Nguyen DM, Sam Tsimelzon A, Li X, Wong H, Syed M, et al. Molecular heterogeneity of inflammatory breast cancer: A hyperproliferative phenotype. *Clinical Cancer Research*. 2006;12:5047-5054.
18. Gruber G, Ciriolo M, Altermatt HJ, Aebi S, Berclaz G, Greiner RH. Prognosis of dermal lymphatic invasion with or without clinical signs of inflammatory breast cancer. *Int J Cancer*. 2004;109(1):144-8.
19. Francisco Beca, Andrew H. Beck. Precision cancer diagnostics: Tracking genomic evolution in clinical trials. *PLoS Med*. 2016; 13(12).
20. Zorica T, Daniela K. Inflammatory breast cancer – does the confirmation of dermal lymphatic invasion predict the worst outcome? *European Oncology & Haematology*. 2012;8(1):20–3.

## Références bibliographiques

1. Bellico J.P, Chenard M.P. Traité d'histologie. 2006.
2. Gooding M.J, Finlay J, Shipley J.A and Francis D.A. Three-Dimensional Ultrasound Imaging of Mammary Ducts in Lactating Women A Feasibility Study. J Ultrasound Med. 2010 Jan; 29(1):95-103.
3. Love S.M, Barsky S.H. Anatomy of the nipple and breast ducts revisited. Cancer. 2004; 101:1947–57.
4. Maxwell G.P, Gabriel A. The evolution of breast implants. Clin Plast Surg. Jan, 2009; Vol 36, p: 1-13.
5. Ali S, Coombes R.C. Endocrine-responsive breast cancer and strategies for combating resistance. Nature reviews Cancer. 2002; 2(2):101-12.
6. A Breast Cancer Journey. Copyright 2006. American Cancer Society, Inc. Reprinted with permission.
7. Carolyn M.K, Coltrera F. Living through breast cancer: what a Harvard doctor and survivor wants you to know about getting the best care while preserving yourself image, Ed: McGraw-Hill Professional, 2005; p: 5.
8. Sakhri S. Chimiothérapie néoadjuvante associée a l'acide zoledronique dans le cancer du sein localement avancé. Thèse pour le degré de docteur en Sciences médicales, sous la direction de Pr.Rabah FERHAT.Université Mouloud Mammeri, faculté de médecine Tizi Ouzou, 2015, 6p.
9. Moore K.L. et Dalley A.F. Anatomie Médicale : aspect fondamentaux et applications cliniques : De Boeck ed, 2001, 72-74.
10. Kamina P. : Anatomie gynécologique et obstétricale. Paris :Maloine , 1984 , P459 -469 ; 471-476 , 513.
11. Dent R, Trudeau M, Pritchard K.I, et al. Triple-negative breast cancer : clinical features and patterns of recurrence. Clin Cancer Res. 2007; 13, 4429-4434.
12. Cariati M, Purushotham A.D. Stem cells and breast cancer. Histopathology. 2008; 52(1):99-107.

13. Russo J, Lynch H, Russo I.H. Mammary Gland Architecture as a Determining Factor in the Susceptibility of the Human Breast to Cancer. *The Breast Journal*. 2001; 7(5):278-91.
14. Malhotra G.K., Zhao X., Band H., et Band V. Histological, molecular and functional subtypes of breast cancers. *Cancer Biology & Therapy*. 2010; 10 (10), 955-960.
15. Tavassoéli FA, Devilee P. Tumours of the Breast and Female Genital Organs. *Pathology and Genetics*. 2003; IARC WHO Classification of Tumours(4).
16. Krieger N, Bassett M.T, Gomez SL. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010. *Lancet*. 2012 Apr 14; 379(9824):1391-2.
17. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide. IARC CancerBase. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
18. Terki. N, et al. Incidence annuelle du cancer du sein dans la population Algérienne diagnostiquée au niveau des centres de référence d'anatomopathologie en Algérie. *Le fascicule de la santé* n°19- Avril 2015.
19. Registre du cancer d'Alger. Année 2012.
20. Esplé M. Nouveaux inhibiteurs de l'aromatase et cancer du sein. *Le sein, du normal pathologie . état de l'art* . 2001 ; 854-861.
21. Leclerc B, Molinie F, Tretarre B, et al. Trends in incidence of breast cancer among women under 40 in seven European countries: A GRELL cooperative study. *Cancer Epidemiol* . 2013 ; 37(5):544-9.
22. Bouzid.K. Enquête nationale du comité cancer.ALGER : 2005.
23. Tardivon A, Malhaire C. cancer du sein épidémiologie, facteurs de risque, imagerie. Elsevier Masson. 2009 ; S1241-8218(09)42047-X.
24. Patric.M. Gynécologie obstétrique et fertilité. 2011 ; 39 : 81-86.
25. Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al. Effect of preoperative chemotherapy local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from Naional Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol*. 1997 ; 15:2483-93.

26. Espié M., Hocini H., et al. Cancer du sein chez les femmes âgées : traitements locorégional et adjuvant. Eurocancer. 2006 ; 85-92.
27. Gros CM. : Les maladies du sein. Paris. Masson .1963.
28. Leconte I, Feger C, Galant C, et al. Mammography and subsequent whole-breast sonography of nonpalpable breast cancers: the importance of radiologic breast density. AJR Am J Roentgenol. 2003; 180:1675-9.
29. Kolb T.M, Lichy J, Newhouse J.H. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. Radiology . 2002 ; 225:165-75.
30. Traoré S.T. Cancer du sein au Mali : Anatomie clinique et suivi. Thèse Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine (Diplôme d'état), sous la direction de Pr.Sadio Yena. Université de Bamako Faculté de médecine de pharmacie et d'odontostomatologie, 2008, 47p.
31. Perry N, Broeders M, deWolf C, et al. European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis. 4th edition. Luxembourg: European Commission Office for Official Publications of the European Communities, 2006.
32. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. Eur J Cancer . 2010 ; 46: 1296–1316.
33. Gouzien P, Bourhis T, Boyer B, et al. Le cancer du sein chez l'homme. Rev Im Méd. 1994 ; 4: 141-147.
34. Preecz P.E, Baum M, Mansel R.Z, et al. Importance of mastalgia in operable breast cancer. Rev Afr Noire. 1971 ; 8 (3): 166-185.
35. Sami S, Admane S, et al. Manuel de Prise en Charge Du Cancer du Sein . Février 2016.
36. Association of Breast Surgery at Baso 2009. Surgical guidelines for the management of breast cancer. Eur J Surg Oncol . 2009 ; 35(Suppl 1): 1–22.
37. Roussy G, Leroux R, Oberling C.H.: Précis d'anatomie pathologie. Paris : Masson, 1950, 1123-1125.

38. Fidler I.J. The pathogenesis of cancer metastasis: the “seed and soil” hypothesis revisited. *Nat. Rev. Cancer* 3. 2003; 1-6.
39. Sakr R.A. Does molecular biology play any role in ductal carcinoma in situ? *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2013; 41, 45–53. 29.
40. Hachana M.R. Contribution à l'étude de l'implication des virus et évaluation de leur valeur pronostique dans le cancer du sein de la femme dans la région du centre tunisien. Thèse de doctorat en vue de l'obtention du grade de Docteur d'Université en Sciences Biologiques et Biotechnologiques, sous la direction de Mr. Mounir TRIMECHE. Université de Monastir Institut Supérieur de Biotechnologie de Monastir, 2009, 4p.
41. Durieux A, Cancer du sein opéré d'emblée chez la femme jeune de moins de 40 ans : Facteurs pronostiques de la rechute métastatique. Thèse de doctorat en médecine. Université Bordeaux2 numéro 2005BOR2M3065 , 2005, 77 p.
42. Key T.J, Verkasalo P.K, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol*. 2001; 2: 133-40.
43. Richardson A. Is breast cancer caused by late exposure to a common virus?. *Med Hypotheses*. 1997; 48: 491-497.
44. Layde P.M, Webster L.A, Baughman A.L, et al. The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer. Cancer and steroid hormone study group. *J Clin Epidemiol*. 1989; 42: 963-73.
45. Hinkula M, Pukkala E, Kyyronen P, et al. Grand multiparity and the risk of breast cancer : population-based study in Finland. *Cancer Causes Control* . 2001 ; 12 : 491-500.
46. Marc Espié, et al. Obésité et cancer du sein. HMSO. 1998 ; Prentice A. *BMJ*. 1995; 311: 437-9.
47. Kelsey J.L, Bernstein L. Epidemiology and prevention of breast cancer. *Annu Rev Public Health*. 1996; 17:47-67.
48. Heisey R, Carroll J.C. Identification et prise en charge des femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein. 2016 Oct; 62(10): e572–e577.

49. Lilia A, Kristan A, et Christopher R.M. Stress and breast cancer: from epidemiology to molecular biology. *Breast Cancer Research*. 2011; 13:208.
50. Futreal P.A, Liu Q, Shattuck-Eidens D, et al. BRCA1 mutations in primary breast and ovarian carcinomas. *Science*. 1994; 266:120-2.
51. Wang B, Matsuoka S, Ballif B.A, et al. Abraxas and RAP80 form a BRCA1 protein complex required for the DNA damage response. *Science*. 2007 ; 316(5828):1194-8.
52. Van Sprundel T.C, Schmidt M.K, Rookus M.A, et al. Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer*. 2005; 93:287-92.
53. Hilakivi-Clarke L. Estrogens, BRCA1, and breast cancer. *Cancer Res* . 2000 ; 60:4993-5001.
54. Nkondjock A, Ghadirian P. Facteurs de Risque du cancer du sein. *Medecine/ Science*. 2005; 21:175-180.
55. Grabrick D.M, Hartmann L.C, Cerhan J.R, et al. Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer. *JAMA*. 2000; 284(14):1791-98.
56. Fabre A, Fournier A, Mesrine S, et al. Progestagens use before menopause and breast cancer risk according to histology and hormone receptors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008 Oct 17; (10):2723-8.
57. Botelho F, Ferreira, França J.L, et al, Breastfeeding and its relationship with reduction of breast cancer: a review, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2012; 13(11): 5327-5332.
58. Guinebretière J.M, Menet E, Fourme E, et al. Le risque histologique, *Compte Rendu du cours supérieur francophone de cancérologie*. Saint paul de Vence 18-20. Paris : Springer-Verlag France, ed 2007,
59. Tavassoli F.A, Devilee P. Tumours of the Breast and Female Genital Organs. *Pathology and Genetics. IARC WHO Classification of Tumours (4)*.2003.
60. Dubard-Gault M. Le cancer du sein chez la femme de moins de 50 ans à la Réunion entre 2005 et 2010. Thèse pour l'obtention du Diplôme d'état de docteur en. Discipline : Santé

Publique et Médecine Sociale, sous la direction de Dr. Emmanuel Chirpaz. Université Bordeaux 2 – Victor Segalen U.F.R. Des Sciences médicales, 2013, 32p.

61. Le Bouëdec G, de Lapasse C, Mishellany F, et al. Cancer canalaire in situ du sein avec micro-invasion. Place du ganglion sentinelle. Gynécologie Obstétrique & Fertilité . 2007 ; 317–322.

62. Corben A.D and Brogi E. Chapter 21: Ductal Carcinoma In Situ and Other Intraductal Lesions: Pathology, Immunohistochemistry, and Molecular Alterations. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. Diseases of the Breast. 5th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Williams & Wilkins; 2014.

63. Jaffer S, Bleiweiss I.J. Histologic classification of ductal carcinoma in situ. Microsc Res Tech. 2002; vol 59, p:92-101.

64. Maluf H, Koerner F. Lobular carcinoma in situ and infiltrating ductal carcinoma: frequent presence of DCIS as a precursor lesion. Int J Surg Pathol. 2001; vol 9, p: 127-131.

65. Valerie M.J, Mayer I. Early stage breast cancer: How to know whether to forgo chemo. SAST. September 2, 2016.

66. [http://www.arcagy.org/infocancer/img/538\\_popup\\_cancer-sein-stade-3-3555410.jpg](http://www.arcagy.org/infocancer/img/538_popup_cancer-sein-stade-3-3555410.jpg)

67. Morrow M, Burstein H.J, and Harris J.R.. Malignant tumors of the breast. Cancer.Principles and Practice of Oncology. (10th Édition). Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. 2015; 79: 1117-1156.

68. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer (Version 2.2015).

69. Stuart J Schnitt. Classification and prognosis of invasive breast cancer: from morphology to molecular taxonomy. Modpath. 2010.

70. ([http://www.breastcancer.org/pictures/breast anatomy/image\\_2](http://www.breastcancer.org/pictures/breast%20anatomy/image_2)).

71. ([http://www.breastcancer.org/pictures/breast anatomy/image\\_3](http://www.breastcancer.org/pictures/breastanatomy/image_3)).

72. Gautam K, Malhotra, Xiangshan Z, et al. Histological, molecular and functional subtypes of breast cancers. Cancer Biology & Therapy. Review. 2010 ; 10, 955-960.

73. Alunni J.P. Imagerie du cancer du sein inflammatoire. Journal de Radiologie diagnostique et interventionnelle. février 2012 ; Vol(93) : n° 2, p 103-111.
74. Bourgier C, Heymann S, Vielh P.D. Implications radiobiologiques de la classification moléculaire des cancers du sein : présent ou avenir ?. Cancer/Radiothérapie. 2012; 29–33.
75. Goldhirsch A, Wood W.C, Coates A.S, et al. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. Ann Oncol. 2011; 22: 1736-47.
76. Eva Y.H.P. Lee et William J. M. Oncogenes and Tumor Suppressor Genes. Cold Spring Harb. 2010; 2(10), a003236.
77. Herschkowitz J.I, Simin K, Weigman V.J, et al. Identification of conserved gene expression features between murine mammary carcinoma models and human breast tumors. Genome Biol. 2007; 8: R76.
78. Charles M. P and Anne-Lise B.D. Systems Biology and Genomics of Breast Cancer. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2011; 3: a003293.
79. Perou C M, Børresen-Dale A L. Systems Biology and Genomics of Breast Cancer. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2011;3: a003293.
80. Gouzien P, Bourhis T, Boyer B, et al. Le cancer du sein chez l'homme. Rev Im Méd . 1994 ; 4 : 141-147.
81. Bonnier P, Coscas Y, Eisinger F, et al. Prise en charge par le chirurgien d'une élévation du risque du cancer du sein. Compte Rendu du cours supérieur francophone de cancérologie. Saint paul de Vence 18-20. Paris: Springer-Verlag France, 2007.
82. Chang S, Parker SL, Pham T, et al. Inflammatory breast carcinoma incidence and survival: The SEER program of the National Cancer Institute 1975-1992. Cancer. 1998 Jun 15; 82(12):2366-72.
83. Fields J.N, Perez C.A, Kuske R.R, et al. Inflammatory carcinoma of the breast: Treatment results on 107 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1989; 17:249-55.
84. Roche H, Fumoleau P, Spielmann M, et al. Five years analysis of the PACS 01 trial: 6 cycles of FEC100 vs 3 cycles of FEC100 followed by 3 cycles of docetaxel (D) for the

adjuvant treatment of node positive breast cancer. Proceedings of the San Antonio Breast Cancer Symposium. Breast Ca Res Treat. 2004; 88(suppl 1): S16. Abstract 27.

85. Mary M, et al. Randomized phase III trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first line treatment: the M77001 study group. J Clin Oncol. 23 (2005); 4265- 4274.

86. Gaspaini G, et al. Randomized phase II trial of weekly paclitaxel alone versus trastuzumab plus weekly paclitaxel as first line therapy of patients with HER2 positive advanced breast cancer. Breast Cancer Res.Treat. 2007; (101): 355-365.

87. Chan A, et al. Navelbine Herceptin Project . Vinorelbine plus trastuzumab combination as first line therapy for HER2 positive metastatic breast cancer patients: an international phase II trial. Br. J. Cancer. 2006; 788-793.

88. Geyer C.E, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2 positive advanced breast cancer. N. Engl. J. Med. 2006; (355): 2733-2743.

89. Blackwell K.L, et al. Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ERB2 positive, trastuzumab refractory metastatic breast cancer. J. Clin. Oncol. 2010; 28 (7): 1124-30.

90. Mackey J.R, Kaufman B, Clemens M, et al. Trastuzumab prolongs progression-free survival in hormone-dependent and HER2-positive metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treatment. 2006; 100(Suppl. 1): abstract 3.

91. Schwartzberg L.S, et al. Lapatinib plus letrozole as first-line therapy for HER-2+ hormone receptor-positive metastatic breast cancer. Oncologist. 2010; 15(2):122-9.

92. NCCN guidelines Version 1. Breast cancer. 2016.

93. Babjera G.V, et al. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor. Ann Surg Oncol. 2006;13: 776-782.

94. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, et al. Meta analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatases inhibitors versus tamoxifene. J Clin Oncol. 2010; 28: 509-518.

95. Klijn J.G, Blamey R.W, Boccardo F, et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer : a metanalysis of 4 randomized trials. *J Clin Oncol*. 2001;19:343-53.
96. Mauri D, Pavlidis N, Polyzos N.P, et al. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: a metanalysis. *JNCI Cancer Spectrum*. 2006; 98:1285-91.
97. Lancet, et al. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15 years survival an overview of the randomized trials. 2005; 365:1687- 1717.
98. De Laurentiis M, Arpino G, Massarelli E, et al. A meta-analysis on the interaction between HER2 expression and response to endocrine treatment in advanced breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2005; 1113:4741-8.
99. Paridaens R, Biganzoli L, Bruning P, et al, Paclitaxel versus Doxorubicine as first-line single-agent chemotherapy for metastatic breast cancer: a European Organization For Research and Treatment of Cancer Randomized study with cross-over. *J Clin Oncol*. 2000; 18:724-33.
100. Nabholz J.M, Senn H.J, Bezwoja W.R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus mitomycin plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline containing chemotherapy. 304 Study group. *J Clin Oncol*. 1999; 17:1413-24.
101. Sjostrom J, Blomqvist C, Mouridsen H, et al. Docetaxel compared with sequential methotrexate and 5-fluorouracil in patients with advanced breast cancer after anthracycline failure : a randomized phase III study with crossover on progression by the Scandinavian Breast Group. *Eur J Cancer*. 1999; 35:1194–1201.
102. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005; 17:2087–106.
103. Albain K.S, Barlow W.E, Ravdin P.M, et al. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 374: 2055–2063.

104. Chaher N, Arias-Pulido H, Terki N, et al. Molecular and epidemiological characteristics of inflammatory breast cancer in Algerian patients. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2012; 131:437-444.
105. Affane M, Aloulou S, Eroui M, et al. Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et moléculaires du cancer du sein inflammatoire. *Research fr*. 2014; 1:835.
106. Cariati M, Bennett-Britton T.M, Pinder SE, Purushotham AD. "Inflammatory" breast cancer. *Surg Oncol*. 2005; 14:133–43.
107. Boussen H, Bouzaïene H, Ben Hassouna J, et al. Epidemiology of inflammatory breast cancer in Tunisia: Comparison between historical data. *Cancer*. 2010.
108. Merajver S.D, Sabel M.S. Inflammatory breast cancer. 3rd ed. Philadelphia: In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, editors. *Diseases of the Breast*. Lippincott Williams and Wilkins. 2004.
109. Walshe J.M, Swain S.M. Clinical aspects of inflammatory breast cancer. *Breast Dis*. 2005-2006; 22(1):35-44.
110. Singletary S.E, Allred C, Ashley P, et al. Staging System for Breast Cancer: Revisions for the 6th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *Surgical Clinics of North America*. 2003; 83: 803.
111. Edge S.B, Compton D, Fritz C, et al. *Breast AJCC Cancer Staging Manual*. New York: Springer-Verlag . 2010.
112. Abrous S. Traitement multimodal du cancer du sein inflammatoire, Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine, sous la direction de Dr. Marc BOLLET, Paris, Université Paris 12 Val-De-Marne, 2011, 62 p.
113. Pasta V, Mitri F, Amabile M.I, Picardi N. Inflammatory breast cancer. *Ann Ital Chir*. 2006 May-Jun; 77(3):275-9.
114. Mohamed M M, Al-Raawi D, Sabet S F, El-Shinawi M. Inflammatory breast cancer: New factors contribute to disease etiology: A review. *Journal of Advanced Research*. 2014; 5: 525–536.

115. Robertson F.M, Bondy M, Yang W, et al. Inflammatory breast cancer: the disease, the biology, the treatment. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2010; 60(6):351–375.
116. Dawood S, et al. International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. *Ann Oncol* 22. 2011; 515–523.
117. C L Downey, H H Thygesen, Sharma N, Shaaban A M. Prognostic significance of tumour stroma ratio in inflammatory breast cancer. *SpringerPlus*. 2015; 4:68.
118. Levine P.H, Steinhorn S.C, Ries L.G, et al. Inflammatory Breast- Cancer - the Experience of the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *Journal of the National Cancer Institute*. 1985; 74: 291-297.
119. Wingo P.A, Jamison P.M, Young J.L, et al. Population-Based Statistics for Women Diagnosed with in Inflammatory Breast Cancer (United States). *Cancer Causes & Control*. 2004; 15: 321-328.
120. Emmanuelle Charafe-Jauffret, et al. Inflammatory breast cancers in Tunisia and France show similar immunophenotypes. *The Breast*. 2007; 16, 352–358.
121. Bertucci F, Finetti P, Rougemont J, et al. Gene expression profiling for molecular characterization of inflammatory breast cancer and prediction of response to chemotherapy. *Cancer Res*. 2004; 64(23): 8558–8565. PMID: 15574762.
122. Chevalier B, Asselain B, Kunlin A, et al. Inflammatory breast cancer.Determination of prognostic factors by univariate and multivariate analysis. *Cancer*. 1987; 60: 897-902.
123. Harvey H.A, Lipton A, Lawrence B.V, et al. Estrogen receptor status in inflammatory breast carcinoma. *J Surg Oncol*. 1982; 21: 42–44.
124. Nguyen D.M, Sam K, Tsimelzon A, et al. Molecular heterogeneity of inflammatory breast cancer: a hyperproliferative phenotype. *Clin Cancer Res*. 2006; 12: 5047–5054.
125. Gonzalez-Angulo A.M, Sneige N, Buzdar A.U, et al. p53 expression as a prognostic marker in inflammatory breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2004; 10: 6215–6221.
126. Charafe-Jauffret E, Tarpin C, Ginestier C, et al. Inflammatory breast carcinoma: towards molecular characterization?. *Ann Pathol*. 2013; 23: 564-9.

127. Gong Y, Gonzalez-Angulo A, Broglio K, et al. Expression of Notch-1 and Bcatenin: defining the molecular portrait of inflammatory breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2006; 100: S299.
128. Van der Auwera I, Van Laere S.J, Van den Eynden G.G, et al. Increased angiogenesis and lymphangiogenesis in inflammatory versus noninflammatory breast cancer by real-time reverse transcriptase-PCR gene expression quantification. *Clin Cancer Res.* 2004; 10: 7965–7971.
129. Zell J.A, Tsang W.Y, Taylor T.H, et al. Prognostic impact of human epidermal growth factor-like receptor 2 and hormone receptor status in inflammatory breast cancer (IBC): analysis of 2,014 IBC patient cases from the California Cancer Registry. *Breast Cancer Res.* 2009; 11: R9.
130. Yamauchi H, et al. Targeted Therapy in Inflammatory Breast Cancer. *Cancer* . June 1, 2010; 2758.
131. Standards, Options, Recommandations. FNLCC 1998, cancers du sein non métastatiques, p 293-304.
132. Mathew J, Asgeirsson K.S, Cheung K.L, et al. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer: a review of the literature and future directions. *European Journal of Surgicall Oncology.* fevrier 2009; Vol. 35, pp. 113-22.
133. Palangie T, Mosseri V, Mihura J, et al. Prognosis factors in inflammatory breast cancer and therapeutic implications. *Eur J Cancer.* 1994; 30A (7): 921-927.
134. Carter C.I, Allen C, Henson D.E. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24740 breast cases. *Cancer.* 1989 ; 63(1): 181-187.
135. Garbay J.R, Hacène K, Tubiana-hulin M, et al. Les facteurs cliniques de pronostic dans le cancer du sein: étude rétrospective de 5609 cas. *Bull Cancer.* 1994; 81: 1078-1084.
136. Maloisel F, Dufour D, Bergerat J.P, et al. Results of initial doxorubicin, 5-fluorouracil and cyclophosphamide combination chemotherapy for inflammatory carcinoma of the breast. *Cancer.* 1990; 65(4): p.851-5.
137. Feldman L.D, Hortobagyi G.N, Budzar A.U, et al. Pathological assessment of response to induction chemotherapy in breast cancer. *Cancer Research.* 1986; 46: p.2578-81.

138. Chevallier B, Bastit P, Graic Y, et al. The center H. Becquerel studies in inflammatory non metastatic breast cancer. Combined modality approach in 178 patients. *Br J Cancer*. 1993; 67: 594-601.
139. Günhan-Bilgen I, Üstün E.E, Memis A. Inflammatory breast carcinoma: mammographic, ultrasonographic, clinical and pathological findings in 142 cases. *Radiology*.2002;223:829-38.
140. Chow C.K. Imaging in inflammatory breast carcinoma. *Breast disease*.2005-2006;22: 45.
141. Lee K.W. Inflammatory breast cancer: imaging findings. *Clin Imaging*. (Jan-Feb 2005); 29(1); 22-25.
142. Renz D.M, Baltzer PAT, Böttcher J, et al. Inflammatory breast carcinoma in magnetic resonance imaging: a comparison with locally advanced breast cancer. *Acad Radiol*. 2008; 15:209-21.
143. Rieber A.J. MRI of the breast in the differential diagnosis of mastitis versus inflammatory carcinoma and follow-up.*Comput Assist Tomogr*.(Jan-Feb1997);21(1):128-132.
144. Rieber A. Breast MRI for monitoring response of primary breast cancer to neo-adjuvant chemotherapy. *Eur Radiol*. Jul 2002; 12(7); 1711-1719.
145. American college of Radiology BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) atlas.
146. van Golen K.L., Wu Z. F., Qiao X, et al. RhoC GTPase, a novel transforming oncogene for human mammary epithelial cells that partially recapitulates the inflammatory breast cancer phenotype. *Cancer Res*. 2000; 60, 5832-5838.
147. Kleer C.G, Griffith K.A, Sabel M.S, et al. RhoC-GTPase is a novel tissue biomarker associated with biologically aggressive carcinomas of the breast. *Breast cancer research and treatment* 93. 2005 ; 101-110.
148. Anne-Françoise Tilkin-Mariamé. Modulation de l'immunité anti tumorale par des agents pharmacologiques: Inhibiteurs des GTPases Rho. Décembre 2011.
149. Sofia D, Merajver M.D. Clinical and Molecular Advances in Inflammatory Breast Cancer: A Paradigm of Translational Research. *NCI-Cairo*. May, 2004.

150. Kleer C.G, Zhang Y, Pan Q, et al. WISP3 and RhoC guanosine triphosphatase cooperate in the development of inflammatory breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2004; 6(2), R110-5.
151. Anderson W.F, Schairer C, Chen B.E, et al. Epidemiology of inflammatory breast cancer (IBC). *Breast Dis.* 2005; 22:9–23
152. van Golen K.L, Bao L, DiVito M.M, et al. Reversion of RhoC GTPase-induced inflammatory breast cancer phenotype by treatment with a farnesyl transferase inhibitor. *Mol Cancer Ther.* 2002; 1(8):575–83.
153. Van den Eynden G.G, Van der Auwera I, Van Laere S, et al. Validation of a tissue microarray to study differential protein expression in inflammatory and non-inflammatory breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2004; 85(1):13–22.
154. Mona M. M, Al-Raawi D, Salwa F. Sabet, et al. Inflammatory breast cancer: New factors contribute to disease etiology: A review. *Journal of Advanced Research.* 2014; 5, 525–536.
155. Wang J. B., Erickson J. W., Fuji R., et al. Targeting mitochondrial glutaminase activity inhibits oncogenic transformation. *Cancer Cell.* 2010; 18, 207-219.
156. van Golen K. L, Davies S, Wu Z.F, et al. A novel putative low-affinity insulin-like growth factor-binding protein, LIBC (lost in inflammatory breast cancer), and RhoC GTPase correlate with the inflammatory breast cancer phenotype. *Clin. Cancer. Res.* 1999; 5, 2511-2519.
157. Kleer C.G, van Golen K.L, Zhang Y, et al. Characterization of RhoC expression in benign and malignant breast disease: a potential new marker for small breast carcinomas with metastatic ability. *Am J Pathol.* 2002; 160(2):579–84.
158. van Golen K.L, Wu Z.F, Qiao X.T, et al. RhoC GTPase overexpression modulates induction of angiogenic factors in breast cells. *Neoplasia.* 2000 ; 2(5):418–25.
159. Wu M, Wu Z.F, Kumar-Sinha C, et al. RhoC induces differential expression of genes involved in invasion and metastasis in MCF10A breast cells. *Breast Cancer Res Treat.* 2004; 84(1):3–12.
160. Genetics Home Reference: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/WISP3#location>
161. Kleer C.G, Zhang Y, Pan Q, et al. WISP3 is a novel tumor suppressor gene of inflammatory breast cancer. *Oncogene.* 2002; 21: 3172- 3180.

162. Aziz S.A, Pervez S, Khan S, et al. Case control study of prognostic markers and disease outcome in inflammatory carcinoma breast: a unique clinical experience. *Breast J.* 2001; 7: 398-404.
163. Guerin M, et al. Structure and expression of c-erbB-2 and EGF receptor genes in inflammatory and non inflammatory breast cancer: prognostic significance. *Int J Cancer.* 1989; 43(2): p. 201-8.
164. Van Laere S.J, Ueno N.T, Finetti P, et al. Uncovering the molecular secrets of Inflammatory Breast Cancer biology: an integrated analysis of three distinct Affymetrix gene expression data sets. *Clin Cancer Res.* 2013; 19(17):4685–96.
165. Blondal J.A, Benchimol S. The role of p53 in tumor progression. *Semin Cancer Biol.* 1994; 5:177–186.
166. Krajewski S, Mai J.K, Krajewska M, et al. Upregulation of bax protein levels in neurons following cerebral ischemia. *JNeurosci .* 1995 ; 15:636476.
167. Turpin E, Bieche I, Bertheau P, et al. Increased incidence of ERBB2 overexpression and TP53 mutation in inflammatory breast cancer. *Oncogene.* 2002; 21(49):7593–5.
168. Yonish-Rouach E, Resnitzky D, Lotem J, et al. Wild-type p53 induces apoptosis of myeloid leukaemic cells that is inhibited by interleukin-6. *Nature.* 1991; 352:345–347.
169. Moll U, Riou G, Levin A. Two distinct mechanisms alter p53 in breast cancer: mutation and nuclear exclusion. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992; 89:7262–7266.
170. Tomlinson J.S, Alpaugh M.L, Barsky S.H. An intact overexpressed E-Cadherin/alpha, beta-catenin axis characterizes the lymphovascular emboli of inflammatory breast carcinoma. *Cancer Res.* 2001; vol 61, p: 5231–5241.
171. Dong H.M, Liu G, Hou Y.F, et al. Dominant-negative E-cadherin inhibits the invasiveness of inflammatory breast cancer cells in vitro. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2007; vol 133, p: 83–92.
172. Wintzer H, Zipfel I, Schulte-Mounting J, et al. Ki67 immunostaining in human breast tumours and its relationship to prognosis. *Cancer.* 1991; 67:421 8.

173. Reyal F, Bollet M. A, Caly M, et al. "Respective prognostic value of genomic grade and histological proliferation markers in early stage (pN0) breast carcinoma," PLoS ONE. 2012; vol. 7, no. 4, Article ID e35184.
174. Gerdes J, Lemke H, and Baisch H. "Cell cycle analysis of a cell proliferation associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67," Journal of Immunology. 1984; vol. 133, no. 4, pp. 1710–1715.
175. Van Golen, et al. Aapro M Neoadjuvant Therapy in Breast Cancer: Can We Define Its Role?. The Oncologist. 2001; 6(suppl 3):36–9.
176. Luporsi E, Andre F, Spyrtos F, et al. Ki-67: level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review. Breast Cancer Res Treat. 2012;132:895–915.
177. Kertmen N, Babacan T, Keskin O, et al. Molecular subtypes in patients with inflammatory breast cancer: A single center experience. JBUON. 2015; 20(1):35-39.
178. Bastawisy A.S, Gaafar R.M, Eisa S.S, et al. Inflammatory breast cancer: Is it really a separate entity?. E Cancer. 2012; 6:250.
179. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, et al. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. Lancet Oncol. 2010; 11: 174-183.
180. Song W.J, Kim K.I, Park S.H, et al. The Risk Factors Influencing between the Early and Late Recurrence in Systemic Recurrent Breast Cancer. J Breast Cancer. 2012; 15: 218-223.
181. Biswas D.K, Martin K.J, McAlister C. Apoptosis caused by chemotherapeutic inhibition of nuclear factor- $\kappa$ B activation. Cancer Res. 2003; 63:290–5.
182. Aggarwal B.B. Nuclear factor- $\kappa$ B the enemy within. Cancer Cell. 2004; 6:203-208.
183. Karin M, Cao Y, Greten F.R, et al. NF- $\kappa$ B in cancer: from innocent bystander to major culprit. Nat Rev Cancer . 2002 ; 2:301-310.
184. Lerebours F, Vacher S, Andrieu C, et al. NF- $\kappa$ B genes have a major role in Inflammatory Breast Cancer. BMC Cancer. 2008; 1471-2407:8-41.
185. Ayesha A. Prognostic and therapeutic role of nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B) in breast cancer. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2010; 22(3).

186. Reyes M.E. Targeting COX-2 and Rank in aggressive breast cancers: Inflammatory breast cancer and triple-negative breast. Thèse pour le degré de docteur en philosophie, sous la direction de Mr Naoto T. Ueno, Houston, Texas, Faculté de l'Université du Texas, 2014, 146p.
187. Parrett M.L, Harris R.E, Joarder F.S, et al. Cyclooxygenase-2 expression in human breast cancer. *Int J Oncol.* 1997; 10:503–507. [PubMed].
188. Hwang D, Scollard D, Byrne J, et al. Expression of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in human breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1998; 90:455–460. [PubMed].
189. Spizzo G, Gastl G, Wolf D, et al. Correlation of COX-2 and Ep-CAM overexpression in human invasive breast cancer and its impact on survival. *Br J Cancer.* 2003; 88:574–578. [PMC free article] [PubMed].
190. Balraj S, LaTashia R, Irving B.A, et al. Overexpression of COX-2 in celecoxib-resistant breast cancer cell lines. *J Surg Res.* 2010 Oct; 163(2): 235–243.
191. Denkert C, Winzer K.J, Muller B.M, et al. Elevated expression of cyclooxygenase-2 is a negative prognostic factor for disease survival and overall survival in patients with breast cancer. *Cancer.* 2003; 97:2978–2987.
192. Bieche I, Lerebours F, Tozlu S, et al. Molecular profiling of inflammatory breast cancer: identification of a poor-prognosis gene expression signature. *Clin Cancer Res.* 2004; vol 10, p:6789-6795.
193. Shirakawa K, Wakasugi H, Heike Y, et al. Vasculogenic mimicry and Pseudo-comedo formation in breast cancer. *Int J Cancer.* 2002; vol 99, p: 821–828.
194. Nouh M.A, et al. Cathepsin B: a potential prognostic marker for inflammatory breast cancer. *Journal of Translational Medicine .* 2011; 9(1).
195. Berardo M.D, Elledge R.M, Moor C, et al. Allred D.C.bcl-2 and apoptosis in lymph node positive breast carcinoma. *Cancer.* 1998; vol 82, p: 1296-1302.
196. Dang M.N, Kathy S, Tsimelzon A, et al. Molecular Heterogeneity of Inflammatory Breast Cancer:A Hyperproliferative Phenotype. *Human Cancer Biology.* 2006; 12(17).

197. Resetkova E, Gonzalez-Angulo A.M, Sneige N, et al. Prognostic Value of P53, MDM-2, and MUC-1 for Patients With Inflammatory Breast Carcinoma. Wiley InterScience. 2004; 101(5).
198. Deborah S, Arju R, Darvishian F, et al. Essential role for eIF4GI overexpression in the pathogenesis of inflammatory breast cancer. *Nature cell biology*. 2009; 10.1038/ncb1900.
199. Rowan K. Inflammatory Breast Cancer: New Hopes and Many Hurdles. *JNCI*. 2009; 101(1).
200. Birchmeier C, Birchmeier W, Gherardi E, et al. Met,metastasis, motility and more. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2003; 4: 915–925
201. Christensen J.G, Burrows J, Salgia R. C-met as a target for human cancer and characterization of inhibitors for therapeutic intervention. *Cancer Lett*. 2005; 225: 1–26.
202. Beviglia L, Matsumoto K, Lin C.S, et al. Expression of the c-met/HGF receptor in human breast carcinoma: correlation with tumour progression. *Int J Cancer*.1997;74:301- 309.
203. Lee W.Y, Chen H.H, Chow N.H, et al. Prognostic significance of co-expression of Ron and Met receptors in node-negative breast cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2005 ; 11: 2222-2228.
204. Pennacchietti S, Michieli P, Galluzzo M, et al. Hypoxia promotes invasive growth by transcriptional activation of the met protooncogene. *Cancer Cell*. 2003 ; 3: 347–361.
205. Maulik G, Shrikhande A, Kijima T, et al. Role of the hepatocyte growth factor receptor, c-met, in oncogenesis and potential for therapeutic inhibition. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2002; 13: 41–59.
206. Ma P.C, Maulik G, Christensen J, et al. C-met: Structure, functions and potential for therapeutic inhibition. *Cancer Meta Rev*. 2003; 22: 309– 325.
207. Charafe-Jauffret E, Tarpin C, Bardou V.J, et al. Immunophenotypic analysis of inflammatory breast cancers: identification of an ‘inflammatory signature’. *J Pathol*. 2004; 202: 265–273.
208. Kallioniemi O.P, Wagner U, Kononen J, et al. Tissue microarray technology for high-throughput molecular profiling of cancer. *Hum Mol Genet*. 2001; 10: 657–662

209. Garcia S, Dale J.P , Jacquemier J, et al. c-Met overexpression in inflammatory breast carcinomas: automated quantification on tissue microarrays. *British Journal of Cancer*. 2007; 96, 329 – 335.
210. Hance K.W, Anderson W.F, Devesa S.S, et al. Trends in Inflammatory Breast Carcinoma Incidence and Survival: The Surveillance, Epidemiology, and End Results Program at the National Cancer Institute. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005; 97: 966-975.
211. Jaiyesimi I.A, Buzdar A.U, Hortobagyi G. Inflammatory Breast-Cancer - a Review. *J Clin Oncol*. 1992; 10: 1014-1024.
212. Dawood S, Broglio K, Gong Y, et al. Prognostic Significance of Her-2 Status in Women with Inflammatory Breast Cancer. *Cancer*. 2008 ; 112: 1905-1911.
213. Cristofanilli M, Valero V, Buzdar A.U, et al. Inflammatory Breast Cancer (IBc) and Patterns 50 of Recurrence - Understanding the Biology of a Unique Disease. *Cancer*. 2007; 110: 1436-1444.
214. Mego M, Gao H, Cohen E.N, et al. Circulating Tumor Cells (CTC) Are Associated with Defects in Adaptive Immunity in Patients with Inflammatory Breast Cance. *Journal of Cancer* . 2016 ; 7(9): 1095-1104.
215. Ouziane I. Cancer du sein inflammatoire, l'expérience Marocaine, Thèse pour le diplôme du doctorat en médecine, sous la direction de Pr. Hassan Errihani, Maroc, UNIVERSITE MOHAMMEDV-SOUISSI. FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT, 2011, 62 p.
216. Bristol I.J, Woodward W.A, Strom E.A, et al. Locoregional treatment outcomes after multimodality management of inflammatory breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* . 2008 ; 72(2): 474–84.
217. Rouesst J, Friedman S, Sarrazin D, et al. Primary chemotherapy in the treatment of inflammatory breast carcinoma: a study of 230 cases from theinstitut Gustave-Roussy. *J Clin Oncol*. 1986; 4 : 1765-71.
218. Cristofanilli A. Paclitaxel in the multimodality treatment for inflammatory breast carcinoma. *Cancer*. 2001; 91 :1775-1782.

219. Sherko K, Anke T, Stefan P, et al. Primary systemic chemotherapy with sequential, dose –dense epirubicin and docetaxel for inoperable, locally advanced inflammatory breast cancer : a phase II study. *Acta Oncologica*. 2005; 44 : 248-254.
220. Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo A.M, Buzdar A.U, et al. Paclitaxel improves the prognosis in estrogen receptor negative inflammatory breast cancer: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Clin Breast Cancer*. 2004; 4:415-419.
221. Gianni L, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone in patients with HER2 – positive, locally advanced breast cancer, The NOAH trial *The lancet*. 2010; Volume 375, January 30,.
222. Hurley J, Doliny P, Reis I, et al. Docetaxel, cisplatin, and trastuzumab as primary systemic therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006; 24, pp. 1831-8.
223. Burstein H.J, Harris L.N, Gelman R, et al. Preoperative therapy with trastuzumab and paclitaxel followed by sequential adjuvant doxorubicin/cyclophosphamide for HER2 overexpressing stage II or III breast cancer: a pilot study. *J Clin Oncol* . 2003 ; 21, pp. 46-53.
224. Cabioglu N, Gong Y, Islam R, et al. Expression of growth factor and chemokine receptors: new insights in the biology of inflammatory breast cancer. Department of Pathology, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX 77230, USA. : s.n., 2007, *Ann Oncol*, pp. 1021-9. Epub 2007 Mar 9.
225. Cristofanilli, M Boussen. Phase II combination study of lapatanib and paclitaxel as neoadjuvant therapy in patients with newly diagnosed inflammatory breast cancer . *Breast Cancer, JCO*. 2010; 3248-3255.
226. photo Cibles Moléculaires du Cancer du Sein Inflammatoire Hideko Yamauchi, and Naoto T. Ueno, Targeted Therapy in Inflammatory Breast Cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2009. *Cancer* 2010; 116 (11 suppl): 2758–9.
227. Viens P, Tarpin C, Roche H, et al. Systemic Therapy of Inflammatory Breast Cancer From High-Dose Chemotherapy to Targeted Therapies. *Cancer*. 2010 Jun 1; 116 (11 Suppl) : 2829-36.

228. Somlo, G, Frankel P, Chow W, et al. Prognostic Indicators and Survival in Patients with Stage IIIB Inflammatory Breast Carcinoma after Dose Intense Chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 1839- 1848.
229. Cheng, Y.C, Rondon G, Yang Y, et al. The Use of High-Dose Cyclophosphamide, Carmustine, and Thiotepa Plus Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation as Consolidation Therapy for High-Risk Primary Breast Cancer after Primary Surgery or Neoadjuvant Chemothermpy. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2004;10: 794-804.
230. Viens P, Palangie T, Janvier M, et al. First-Line High-Dose Sequential Chemotherapy with Rg-CSF and Repeated Blood Stem Cell Transplantation in Untreated Inflammatory Breast Cancer: Toxicity and Response (PEGASE 02 Trial). *British Journal of Cancer.* 1999; 81: 449-456.
231. ELLIS K. Phase III Comparison of Standard Doxorubicin and Cyclophosphamide Versus Weekly Doxorubicin and Daily Oral Cyclophosphamide Plus Granulocyte Colony-Stimulating Factor As Neoadjuvant Therapy for Inflammatory and Locally Advanced Breast Cancer.*Journal of clinical oncology.* 2008.
232. Woodward W.A, Buchholz T.A. The role of locoregional therapy in inflammatory breast cancer. Department of Radiation Oncology, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, 1515 Holcombe Boulevard, Houston, TX 77030, USA : s.n., Fevrier 2008, *Semin Oncol.*, Vol. 35, pp. 78-86. doi: 10.1053/j.
233. Malcom R, Kelle M, Morrow G. Surgical aspects of inflammatory breast cancer. *Breast Disease.* 2005-2006; 22 :67-73.
234. Emil J, Rutgers T.H, Philip M, et al. Clinical trials update of the European Organisation for Research and Treatment of Breast Cancer Group. *Breast Cancer Res.* 2004; 6 :165-169.
235. Hortobagi G, Strom E.A. Treatment of Locally Advanced and Inflammatory Breast Cancer. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams Sc Wis: 2000.
236. Horst K.C, Goffinet D.R, Carlson R.W. Predictors of Local Recurrence after Breast-Conservation Therapy. *Clin Breast Cancer.* 2005; 5: 425-438.

237. Laskar S.G, Srinivas C, Dinshaw K.A. Radiotherapeutic Management of Locally Advanced Head and Neck Cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2006; 6.
238. Curcio L.D, Williams W.L, Clarke K, et al. Beyond Palliative Mastectomy in Inflammatory Breast Cancer—a Reassessment of Margin Status. *Ann Surg Oncol.* 1999; 6: 249-254.
239. Pisansky T.S, Loprinzi C.L. Donohue J.H. et al. Inflammatory Breast Cancer: Integration of Irradiation,Surgery, and Chemotherapy. *Am J Clin Oncol.* 1992; 15: 376-387.
240. Motwani S.B, Schechter N.R, Butler C.E, et al. The Impact of Immediate Breast Reconstruction on the Technical Delivery of Postmastectomy Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 66: 76-82.
241. Ann M, William M.D, Wood C, et al. Inflammatory breast carcinoma treated by radical radiotherapy. *Cancer* .1980 ; 45 : 2730-2737.
242. Chu, et al, inflammary breast carcinoma treated by radical radiotherapy. *Cancer.* 1980; 67,594-601.
243. Bruckman, et al. Results of treating stage III carcinoma of the breast by primary radiation therapy. *Cancer.* 1979; 43 : 985-93.
244. Fredika M.R .Inflammatory breast cancer : the disease,the biology,the treatment. *CA Cancer J Clin.* 2010 Nov-Dec; 60(6): 351-75.
245. Genet D, Lejeune C, Bonnier P, et al. Concomitant intensive chemoradiotherapy induction in non-metastatic inflammatory breast cancer: long-term follow-up. *Br J Cancer.* Epub 2007 Sep 18 ; Vol. 97, pp. 883-7.
246. Abstracts of the 30th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, Texas, USA: *Breast Cancer Res Treat*, s.n., 13-16 Dec 2007,Vol. 106 suppl 1, pp. S1-350. PMID: 17957466.
247. Anderson W.F, Schairer C, Chen B.E, et al. Epidemiology of inflammatory breast cancer (IBC). *Breast Dis* . 2005–2006 ; 22:9 –23.

248. Mourali N, Levine P.H, et al. Rapidly progressing breast cancer (poussee evolutive) in Tunisia: studies on delayed hypersensitivity. *Int J Cancer* . 1978 ; 22(1):1–3.
249. Benbrahima Z, Berradaa A, Amaadour L, et al., Étude comparative du cancer du sein localement avancé inflammatoire et non inflammatoire : expérience d’un centre hospitalier marocain Comparative study of inflammatory and non-inflammatory locally advanced breast cancer – the experience of a Moroccan hospital. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie* . 2017 ; Volume 45, Issue 11, P604-608.
250. Rory L, Cody A, Amy C, et al. A Single-Center Experience With Inflammatory Breast Cancer, 1985-2003. *Arch Surg* . 2006; 141:567-573.
251. Benhammida. Markers of subtypes in inflammatory breast cancer studied by immunohistochemistry. *BMC Cancer*. 2008 ; 8:28.
252. Affane M, Aloulou S, Eroui M, et al. Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et moléculaires du cancer du sein inflammatoire. *Research fr*. 2014; 1:835.
253. Bertucci1 F, Lagarde A, Ferrari1 A, Finetti P, Charafe-Jauffret E, Van Laere S, Adelaide J, Viens P, Thomas G, Birnbaum D, Olschwang S. 8q24 Cancer Risk Allele Associated with Major Metastatic Risk in Inflammatory Breast Cancer. *Inherited Metastatic Risk in Breast Cancer PLoS ONE*. 2012; 7:5.
254. Lerebours F, Cizeron-Clairac G, Susini A, Vacher S, Mouret-Fourme E, Belichard C, Brain E, Alberini J-L, Spyrtos F, Lidereau R, Bieche I. miRNA expression profiling of inflammatory breast cancer identifies a 5-miRNA signature predictive of breast tumor aggressiveness. *International Journal of Cancer*. 2013; 133: 1614–1624.
255. Zorica T, Daniela K. Inflammatory breast cancer – does the confirmation of dermal lymphatic invasion predict the worst outcome? *European Oncology & Haematology*. 2012; 8(1):20–3.