



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2026

THESE N°185

**Impact pronostique des embolies vasculaires sur
le cancer du sein : Expérience du service
d'oncologie médicale du CHU Mohammed VI
Marrakech**

THESE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 22/06/2026

PAR

M. Davilma ARCHILLE

Né le 26 avril 1998 à Port-au-Prince, Haïti

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

Mots clés

Pronostic – embolies vasculaires – cancer du sein Traitements– récurrence –
survie

JURY

M. I. ESSADI

Professeur d'oncologie médicale

PRESIDENT

Mme. R. BELBARAKA

Professeur d'oncologie médicale

RAPPORTEUR

Mme. H. RAIS

Professeur d'anatomie pathologique

Mme. B. FAKHIR

Professeur de gynéco-obstétrique

Mme. L. ADARMOUCH

Professeur de santé publique-épidémiologie

JUGES

Serment d'Hippocrate

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

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes
malades sera mon premier but.*

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles
traditions de la profession médicale.*

Les médecins seront mes frères.

*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune
considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon
patient.*

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une
façon contraire aux lois de l'humanité.*

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948

LISTE DES PROFESSEURS

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI
: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Said ZOUHAIR

Vice doyen de la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen des Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Vice doyen Chargé de la Pharmacie

: Pr. Oualid ZIRAOUI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

**Liste nominative du personnel enseignants chercheurs
permanant**

N°	Nom et Prénom	Cadre	Spécialités
01	ZOUHAIR Said (Doyen)	P.E.S	Microbiologie
02	CHOULLI Mohamed Khaled	P.E.S	Neuro pharmacologie
03	BOUSKRAOUI Mohammed	P.E.S	Pédiatrie
04	KHATOURI Ali	P.E.S	Cardiologie
05	NIAMANE Radouane	P.E.S	Rhumatologie
06	AIT BENALI Said	P.E.S	Neurochirurgie
07	KRATI Khadija	P.E.S	Gastro-entérologie
08	SOUMMANI Abderraouf	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
09	RAJI Abdelaziz	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
10	SARF Ismail	P.E.S	Urologie
11	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	P.E.S	Ophtalmologie
12	AMAL Said	P.E.S	Dermatologie
13	ESSAADOUNI Lamiaa	P.E.S	Médecine interne
14	MANSOURI Nadia	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
15	MOUTAJ Redouane	P.E.S	Parasitologie
16	AMMAR Haddou	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
17	CHAKOUR Mohammed	P.E.S	Hématologie biologique
18	EL FEZZAZI Redouane	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
19	YOUNOUS Said	P.E.S	Anesthésie-réanimation

20	BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	P.E.S	Chirurgie générale
21	ASMOUKI Hamid	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
22	BOUMZEBRA Drissi	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
23	CHELLAK Saliha	P.E.S	Biochimie-chimie
24	LOUZI Abdelouahed	P.E.S	Chirurgie-générale
25	AIT-SAB Imane	P.E.S	Pédiatrie
26	GHANNANE Houssine	P.E.S	Neurochirurgie
27	OULAD SAIAD Mohamed	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
28	DAHAMI Zakaria	P.E.S	Urologie
29	EL HATTAOUI Mustapha	P.E.S	Cardiologie
30	AMINE Mohamed	P.E.S	Epidémiologie clinique
31	EL ADIB Ahmed Rhassane	P.E.S	Anesthésie-réanimation
32	ELFIKRI Abdelghani	P.E.S	Radiologie
33	ARSALANE Lamiae	P.E.S	Microbiologie-virologie
34	KAMILI El Ouafi El Aouni	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
35	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	P.E.S	Pédiatrie (Néonatalogie)
36	MATRANE Aboubakr	P.E.S	Médecine nucléaire
37	ADMOU Brahim	P.E.S	Immunologie
38	CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	P.E.S	Radiologie
39	MANOUDI Fatiha	P.E.S	Psychiatrie
40	BOURROUS Monir	P.E.S	Pédiatrie
41	TASSI Noura	P.E.S	Maladies infectieuses
42	NEJMI Hicham	P.E.S	Anesthésie-réanimation
43	LAOUAD Inass	P.E.S	Néphrologie
44	FOURAJI Karima	P.E.S	Chirurgie
45	BOUKHIRA Abderrahman	P.E.S	Biochimie-chimie
46	KHALLOUKI Mohammed	P.E.S	Anesthésie-réanimation
47	BSISS Mohammed Aziz	P.E.S	Biophysique
48	EL OMRANI Abdelhamid	P.E.S	Radiothérapie

49	SORAA Nabila	P.E.S	Microbiologie–virologie
50	KHOUCHANI Mouna	P.E.S	Radiothérapie
51	JALAL Hicham	P.E.S	Radiologie
52	EL ANSARI Nawal	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
53	AMRO Lamyae	P.E.S	Pneumo–phtisiologie
54	OUALI IDRISSE Mariem	P.E.S	Radiologie
55	ZAHLANE Mouna	P.E.S	Médecine interne
56	BENJILALI Laila	P.E.S	Médecine interne
57	NARJIS Youssef	P.E.S	Chirurgie générale
58	RABBANI Khalid	P.E.S	Chirurgie générale
59	SAMLANI Zouhour	P.E.S	Gastro–entérologie
60	LAGHMARI Mehdi	P.E.S	Neurochirurgie
61	ABOUSSAIR Nisrine	P.E.S	Génétique
62	BENCHAMKHA Yassine	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
63	CHAFIK Rachid	P.E.S	Traumato–orthopédie
64	ABKARI Imad	P.E.S	Traumato–orthopédie
65	EL BOUIHI Mohamed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
66	LAKMICHI Mohamed Amine	P.E.S	Urologie
67	AGHOUTANE El Mouhtadi	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
68	HOCAR Ouafa	P.E.S	Dermatologie
69	EL KARIMI Saloua	P.E.S	Cardiologie
70	EL BOUCHTI Imane	P.E.S	Rhumatologie
71	QAMOUSS Youssef	P.E.S	Anesthésie réanimation
72	ZYANI Mohammad	P.E.S	Médecine interne
73	QACIF Hassan	P.E.S	Médecine interne
74	BEN DRISS Laila	P.E.S	Cardiologie
75	MOUFID Kamal	P.E.S	Urologie
76	EL BARNI Rachid	P.E.S	Chirurgie générale
77	KRIET Mohamed	P.E.S	Ophtalmologie
78	BOUCHENTOUF Rachid	P.E.S	Pneumo–phtisiologie
79	ABOUCHADI Abdeljalil	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale

80	BASRAOUI Dounia	P.E.S	Radiologie
81	RAIS Hanane	P.E.S	Anatomie Pathologique
82	BELKHOUE Ahlam	P.E.S	Rhumatologie
83	ZAOUI Sanaa	P.E.S	Pharmacologie
84	MSOUGAR Yassine	P.E.S	Chirurgie thoracique
85	EL MGHARI TABIB Ghizlane	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
86	DRAISS Ghizlane	P.E.S	Pédiatrie
87	EL IDRISSE SLITINE Nadia	P.E.S	Pédiatrie
88	RADA Noureddine	P.E.S	Pédiatrie
89	BOURRAHOUE Aicha	P.E.S	Pédiatrie
90	MOUAFFAK Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
91	ZIADI Amra	P.E.S	Anesthésie-réanimation
92	ANIBA Khalid	P.E.S	Neurochirurgie
93	TAZI Mohamed Ilias	P.E.S	Hématologie clinique
94	ROCHDI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
95	FADILI Wafaa	P.E.S	Néphrologie
96	ADALI Imane	P.E.S	Psychiatrie
97	ZAHLANE Kawtar	P.E.S	Microbiologie- virologie
98	LOUHAB Nisrine	P.E.S	Neurologie
99	HAROU Karam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
100	BOUKHANNI Lahcen	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
101	FAKHIR Bouchra	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
102	BENHIMA Mohamed Amine	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
103	HACHIMI Abdelhamid	P.E.S	Réanimation médicale
104	EL KHAYARI Mina	P.E.S	Réanimation médicale
105	AISSAOUI Younes	P.E.S	Anesthésie-réanimation
106	BAIZRI Hicham	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
107	ATMANE El Mehdi	P.E.S	Radiologie
108	EL AMRANI Moulay Driss	P.E.S	Anatomie
109	BELBARAKA Rhizlane	P.E.S	Oncologie médicale
110	ALJ Soumaya	P.E.S	Radiologie
111	OUBAHA Sofia	P.E.S	Physiologie

112	EL HAOUATI Rachid	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
113	BENALI Abdeslam	P.E.S	Psychiatrie
114	MLIHA TOUATI Mohammed	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
115	MARGAD Omar	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
116	KADDOURI Said	P.E.S	Médecine interne
117	ZEMRAOUI Nadir	P.E.S	Néphrologie
118	EL KHADER Ahmed	P.E.S	Chirurgie générale
119	DAROUASSI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
120	BENJELLOUN HARZIMI Amine	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
121	FAKHRI Anass	P.E.S	Histologie-embyologie cytogénétique
122	SALAMA Tarik	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
123	CHRAA Mohamed	P.E.S	Physiologie
124	ZARROUKI Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
125	AIT BATAHAR Salma	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
126	ADARMOUCH Latifa	P.E.S	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
127	BELBACHIR Anass	P.E.S	Anatomie pathologique
128	HAZMIRI Fatima Ezzahra	P.E.S	Histologie-embyologie cytogénétique
129	EL KAMOUNI Youssef	P.E.S	Microbiologie-virologie
130	EL MEZOUARI El Mostafa	P.E.S	Parasitologie mycologie
131	SERGHINI Issam	P.E.S	Anesthésie-réanimation
132	ABIR Badreddine	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
133	GHAZI Mirieme	P.E.S	Rhumatologie
134	ZIDANE Moulay Abdelfettah	P.E.S	Chirurgie thoracique
135	LAHKIM Mohammed	P.E.S	Chirurgie générale
136	MOUHSINE Abdelilah	P.E.S	Radiologie
137	TOURABI Khalid	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
138	ARABI Hafid	P.E.S	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle

139	BELHADJ Ayoub	P.E.S	Anesthésie-réanimation
140	BOUZERDA Abdelmajid	P.E.S	Cardiologie
141	ABDELFETTAH Youness	P.E.S	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle
142	REBAHI Houssam	P.E.S	Anesthésie-réanimation
143	BENNAOUI Fatiha	P.E.S	Pédiatrie
144	ZOUIZRA Zahira	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
145	SEBBANI Majda	P.E.S	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
146	FENANE Hicham	Pr Ag	Chirurgie thoracique
147	ABDOU Abdessamad	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
148	HAMMOUNE Nabil	P.E.S	Radiologie
149	ESSADI Ismail	P.E.S	Oncologie médicale
150	ALJALIL Abdelfattah	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
151	LAFFINTI Mahmoud Amine	P.E.S	Psychiatrie
152	RHARRASSI Issam	P.E.S	Anatomie-pathologique
153	ASSERRAJI Mohammed	P.E.S	Néphrologie
154	JANAH Hicham	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
155	NASSIM SABAH Taoufik	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
156	ELBAZ Meriem	P.E.S	Pédiatrie
157	SEDDIKI Rachid	P.E.S	Anesthésie-réanimation
158	BELGHMAIDI Sarah	Pr Ag	Ophtalmologie
159	GEBRATI Lhoucine	MC Hab	Chimie
160	FDIL Naima	MC Hab	Chimie de coordination bio-organique
161	LOQMAN Souad	MC Hab	Microbiologie et Toxicologie
162	BAALLAL Hassan	Pr Ag	Neurochirurgie
163	BELFQUIH Hatim	Pr Ag	Neurochirurgie
164	AKKA Rachid	Pr Ag	Gastro-entérologie
165	BABA Hicham	Pr Ag	Chirurgie générale
166	MAOUJOUD Omar	Pr Ag	Néphrologie
167	SIRBOU Rachid	Pr Ag	Médecine d'urgence et de catastrophe

168	DAMI Abdallah	Pr Ag	Médecine Légale
169	AZIZ Zakaria	Pr Ag	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
170	ELOUARDI Youssef	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
171	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Pr Ag	Hématologie clinique
172	NASSIH Houda	Pr Ag	Pédiatrie
173	LAHMINI Widad	Pr Ag	Pédiatrie
174	BENANTAR Lamia	Pr Ag	Neurochirurgie
175	EL FADLI Mohammed	Pr Ag	Oncologie médicale
176	AIT ERRAMI Adil	Pr Ag	Gastro-entérologie
177	CHETTATI Mariam	Pr Ag	Néphrologie
178	BOUTAKIOUTE Badr	Pr Ag	Radiologie
179	SAYAGH Sanae	Pr Ag	Hématologie
180	EL FAKIRI Karima	Pr Ag	Pédiatrie
181	EL FILALI Oualid	Pr Ag	Chirurgie Vasculaire périphérique
182	EL- AKHIRI Mohammed	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
183	HAJJI Fouad	Pr Ag	Urologie
184	JALLAL Hamid	Pr Ag	Cardiologie
185	ZBITOU Mohamed Anas	Pr Ag	Cardiologie
186	RAISSI Abderrahim	Pr Ag	Hématologie clinique
187	EL HAKKOUNI Awatif	Pr Ag	Parasitologie mycologie
188	ACHKOUN Abdessalam	Pr Ag	Anatomie
189	DARFAOUI Mouna	Pr Ag	Radiothérapie
190	EL-QADIRY Rabiyy	Pr Ag	Pédiatrie
191	ELJAMILI Mohammed	Pr Ag	Cardiologie
192	HAMRI Asma	Pr Ag	Chirurgie Générale
193	ELATIQI Oumkeltoum	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
194	BENZALIM Meriam	Pr Ag	Radiologie
195	ABOULMAKARIM Siham	Pr Ag	Biochimie
196	LAMRANI HANCHI Asmae	Pr Ag	Microbiologie-virologie
197	HAJHOUI Farouk	Pr Ag	Neurochirurgie
198	EL KHASSOUI Amine	Pr Ag	Chirurgie pédiatrique

199	CHAHBI Zakaria	Pr Ag	Maladies infectieuses
200	MEFTAH Azzelarab	Pr Ag	Endocrinologie et maladies métaboliques
201	BELLASRI Salah	Pr Ag	Radiologie
202	ATMANI Noureddine	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire
203	AABBASSI Bouchra	Pr Ag	Pédopsychiatrie
204	DOUIREK Fouzia	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
205	SAHRAOUI Houssam Eddine	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
206	RHEZALI Manal	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
207	ABALLA Najoua	Pr Ag	Chirurgie pédiatrique
208	MOUGUI Ahmed	Pr Ag	Rhumatologie
209	ZOUITA Btissam	Pr Ag	Radiologie
210	HAZIME Raja	Pr Ag	Immunologie
211	SALLAHI Hicham	Pr Ag	Traumatologie-orthopédie
212	BENCHAFAI Ilias	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
213	EL JADI Hamza	Pr Ag	Endocrinologie et maladies métaboliques
214	AZAMI Mohamed Amine	Pr Ag	Anatomie pathologique
215	FASSI FIHRI Mohamed jawad	Pr Ag	Chirurgie générale
216	CHETOUI Abdelkhalek	Pr Ag	Cardiologie
217	ROUKHSI Redouane	Pr Ag	Radiologie
218	ARROB Adil	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
219	MOULINE Souhail	Pr Ag	Microbiologie-virologie
220	AZIZI Mounia	Pr Ag	Néphrologie
221	BOUHAMIDI Ahmed	Pr Ag	Dermatologie
222	YANISSE Siham	Pr Ag	Pharmacie galénique
223	KHALLIKANE Said	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
224	ZIRAOUI Oualid	Pr Ag	Chimie thérapeutique
225	IDALENE Malika	Pr Ag	Maladies infectieuses
226	LACHHAB Zineb	Pr Ag	Pharmacognosie
227	ABOUDOURIB Maryem	Pr Ag	Dermatologie
228	AHBALA Tariq	Pr Ag	Chirurgie générale
229	EL AOUAME Amal	Pr Ag	Orthodontie et orthopédie dento-faciale

230	WARDA Karima	MCHab	Microbiologie
231	SBAI Asma	MCHab	Informatique
232	ABISSY Meriem	MC	Microbiologie
233	SLIOUI Badr	MC	Radiologie
234	CHEGGOUR Mouna	MC	Biochimie
235	BELARBI Marouane	MC	Néphrologie
236	EL AMIRI My Ahmed	MC	Chimie de Coordination bio- organique
237	LALAOUI Abdessamad	MC	Pédiatrie
238	ESSAFTI Meryem	MC	Anesthésie-réanimation
239	RACHIDI Hind	MC	Anatomie pathologique
240	FIKRI Oussama	MC	Pneumo-phtisiologie
241	EL HAMDAOUI Omar	MC	Toxicologie
242	EL HAJJAMI Ayoub	MC	Radiologie
243	BOUMEDIANE El Mehdi	MC	Traumato-orthopédie
244	RAFI Sana	MC	Endocrinologie et maladies métaboliques
245	JEBRANE Ilham	MC	Pharmacologie
246	LAKHDAR Youssef	MC	Oto-rhino-laryngologie
247	LGHABI Majida	MC	Médecine du Travail
248	AIT LHAJ El Houssaine	MC	Ophtalmologie
249	RAMRAOUI Mohammed-Es-said	MC	Chirurgie générale
250	EL MOUHAFID Faisal	MC	Chirurgie générale
251	AHMANNNA Hussein-choukri	MC	Radiologie
252	AIT M'BAREK Yassine	MC	Neurochirurgie
253	ELMASRIOUI Joumana	MC	Physiologie
254	FOURA Salma	MC	Chirurgie pédiatrique
255	LASRI Najat	MC	Hématologie clinique
256	BOUKTIB Youssef	MC	Radiologie
257	MOUROUTH Hanane	MC	Anesthésie-réanimation
258	BOUZID Fatima zahrae	MC	Génétique
259	MRHAR Soumia	MC	Pédiatrie
260	QUIDDI Wafa	MC	Hématologie
261	BEN HOUMICH Taoufik	MC	Microbiologie-virologie

262	FETOUI Imane	MC	Pédiatrie
263	FATH EL KHIR Yassine	MC	Traumato-orthopédie
264	NASSIRI Mohamed	MC	Traumato-orthopédie
265	AIT-DRISS Wiam	MC	Maladies infectieuses
266	AIT YAHYA Abdelkarim	MC	Cardiologie
267	DIANI Abdelwahed	MC	Radiologie
268	AIT BELAID Wafae	MC	Chirurgie générale
269	ZTATI Mohamed	MC	Cardiologie
270	HAMOUCHE Nabil	MC	Néphrologie
271	ELMARDOULI Mouhcine	MC	Chirurgie Cardio-vasculaire
272	BENNIS Lamiae	MC	Anesthésie-réanimation
273	BENDAOUZ Layla	MC	Dermatologie
274	HABBAB Adil	MC	Chirurgie générale
275	CHATAR Achraf	MC	Urologie
276	OUMGHAR Nezha	MC	Biophysique
277	HOUMAID Hanane	MC	Gynécologie-obstétrique
278	YOUSFI Jaouad	MC	Gériatrie
279	NACIR Oussama	MC	Gastro-entérologie
280	BABACHEIKH Safia	MC	Gynécologie-obstétrique
281	ABDOURAFIQ Hasna	MC	Anatomie
282	TAMOUR Hicham	MC	Anatomie
283	IRAQI HOUSSAINI Kawtar	MC	Gynécologie-obstétrique
284	EL FAHIRI Fatima Zahrae	MC	Psychiatrie
285	BOUKIND Samira	MC	Anatomie
286	LOUKHNATI Mehdi	MC	Hématologie clinique
287	ZAHROU Farid	MC	Neurochirurgie
288	MAAROUFI Fathillah Elkarim	MC	Chirurgie générale
289	EL MOUSSAOUI Soufiane	MC	Pédiatrie
290	BARKICHE Samir	MC	Radiothérapie
291	ABI EL AALA Khalid	MC	Pédiatrie
292	AFANI Leila	MC	Oncologie médicale
293	EL MOULOUA Ahmed	MC	Chirurgie pédiatrique
294	LAGRINE Mariam	MC	Pédiatrie

295	DAFIR Kenza	MC	Génétique
296	CHERKAOUI RHAZOUANI Oussama	MC	Neurologie
297	ABAINOU Lahoussaine	MC	Endocrinologie et maladies métaboliques
298	BENCHANNA Rachid	MC	Pneumo-phtisiologie
299	EL GUAZZAR Ahmed (Militaire)	MC	Chirurgie générale
300	OULGHOUL Omar	MC	Oto-rhino-laryngologie
301	AMOCH Abdelaziz	MC	Urologie
302	ZAHLAN Safaa	MC	Neurologie
303	EL MAHFOUDI Aziz	MC	Gynécologie-obstétrique
304	CHEHBOUNI Mohamed	MC	Oto-rhino-laryngologie
305	LAIRANI Fatima ezzahra	MC	Gastro-entérologie
306	SAADI Khadija	MC	Pédiatrie
307	TITOU Hicham	MC	Dermatologie
308	EL GHOUL Naoufal	MC	Traumato-orthopédie
309	BAHI Mohammed	MC	Anesthésie-réanimation
310	RAITEB Mohammed	MC	Maladies infectieuses
311	DREF Maria	MC	Anatomie pathologique
312	ENNACIRI Zainab	MC	Psychiatrie
313	BOUSSAIDANE Mohammed	MC	Traumato-orthopédie
314	JENDOUI Omar	MC	Urologie
315	MANSOURI Maria	MC	Génétique
316	ERRIFAIY Hayate	MC	Anesthésie-réanimation
317	BOUKOUB Naila	MC	Anesthésie-réanimation
318	OUACHAOU Jamal	MC	Anesthésie-réanimation
319	EL FARGANI Rania	MC	Maladies infectieuses
320	IJIM Mohamed	MC	Pneumo-phtisiologie
321	AKANOUR Adil	MC	Psychiatrie
322	ELHANAFI Fatima Ezzohra	MC	Pédiatrie
323	MERBOUH Manal	MC	Anesthésie-réanimation
324	BOUROUMANE Mohamed Rida	MC	Anatomie
325	IJDDA Sara	MC	Endocrinologie et maladies métaboliques
326	GHARBI Khalid	MC	Gastro-entérologie

327	ATBIB Yassine	MC	Pharmacie clinique
328	MOURAFIQ Omar	MC	Traumato-orthopédie
329	ZAIZI Abderrahim	MC	Traumato-orthopédie
330	HENDY Iliass	MC	Cardiologie
331	HATTAB Mohamed Salah Koussay	MC	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
332	DEBBAGH Fayrouz	MC	Microbiologie-virologie
333	OUASSIL Sara	MC	Radiologie
334	KOUYED Aicha	MC	Pédopsychiatrie
335	DRIOUICH Aicha	MC	Anesthésie-réanimation
336	TOURAIF Mariem	MC	Chirurgie pédiatrique
337	BENNAOUI Yassine	MC	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
338	SABIR Es-said	MC	Chimie bio organique clinique
339	LAATITIOUI Sana	MC	Radiothérapie
340	IBBA Mouhsin	MC	Chirurgie thoracique
341	SAADOUNE Mohamed	MC	Radiothérapie
342	TLEMCANI Younes	MC	Ophtalmologie
343	SOLEH Abdelwahed	MC	Traumato-orthopédie
344	OUALHADJ Hamza	MC	Immunologie
345	BERGHALOUT Mohamed	MC	Psychiatrie
346	EL BARAKA Soumaya	MC	Chimie analytique-bromatologie
347	KARROUMI Saadia	MC	Psychiatrie
348	EL-OUAKHOUMI Amal	MC	Médecine interne
349	AJMANI Fatima	MC	Médecine légale
350	ZOUITEN Othmane	MC	Oncologie médicale
351	MENJEL Imane	MC	Pédiatrie
352	BOUCHKARA Wafae	MC	Gynécologie-obstétrique
353	ASSEM Oualid	MC	Pédiatrie
354	ELHANAFI Asma	MC	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle
355	ABDELKHALKI Mohamed Hicham	MC	Gynécologie-obstétrique
356	ELKASSEH Mostapha	MC	Traumato-orthopédie
357	EL OUAZZANI Meryem	MC	Anatomie pathologique

358	HABBAB Mohamed	MC	Traumato-orthopédie
359	KHAMLIJ Aimad Ahmed	MC	Anesthésie-réanimation
360	EL KHADRAOUI Halima	MC	Histologie-embryologie-cyto-génétique
361	ELKHETTAB Fatimazahra	MC	Anesthésie-réanimation
362	SIDAYNE Mohammed	MC	Anesthésie-réanimation
363	ZAKARIA Yasmina	MC	Neurologie
364	BOUKAIDI Yassine	MC	Chirurgie Cardio-vasculaire
365	NABIL Mehdi	MC	Anesthésie-réanimation
366	KAAKOUA Mohamed	MC	Oncologie médicale
367	FIQHI Mohammed Kamal	MC	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
368	BEN ELHEND Salah	MC	Radiologie
369	KHERRAB Anass	MC	Rhumatologie
370	AWATI El Mehdi	MC	Hématologie
371	HAOUANE Mohamed Amine	MC	Anatomie pathologique
372	BOUABBADI Salah eddine	MC	Ophtalmologie
373	MOUNIR Reda	MC	Chirurgie Cardio-vasculaire
374	AHCHOUCH Siham	MC	Hématologie clinique
375	AZRIOUIL Ouhb	MC	Traumato-orthopédie
376	CHALOUAH Badr	MC	Traumato-orthopédie
377	EL BEJJAJ latimad	MC	Anatomie pathologique
378	BABA Zineb	MC	Rhumatologie
379	OUSSAYEH Imane	MC	Anesthésie-réanimation
380	KASSAL Ghizlane	MC	Pédiatrie Néonatalogie
381	RACHID Chaynez	MC	Pneumo-phtisiologie
382	BALILI Khaoula	MC	Neurologie
383	IGARRAMEN Tariq	MC	Biophysique
384	EL MAGHTOUM Hicham	MC	Anesthésie-réanimation
385	KAOUANI Douaa	MC	Pédiatrie
386	ESSOLI Samira	MC	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
387	HABCHANE Amal	MC	Pharmacologie
388	CHARIK Mohamed Amine	MC	Cardiologie

389	MEZDID Chaymae	MC	Anatomie
390	ROUHI Salma	MC	Hématologie
391	EL OUARRADI Assia	MC	Microbiologie-virologie
392	JOULAL Hajar	MC	Médecine interne

« La valeur des choses n'est pas dans la durée, mais dans l'intensité où elles arrivent. C'est pour cela qu'il existe des moments inoubliables, des choses inexplicables et des personnes incomparables. »

Fernando Pessoa



Ce travail est dédié à toutes les mains tendues et à tous les cœurs bienveillants qui m'ont guidé et soutenu au fil de toutes ces années.

Je dédie cette thèse ...



À mon Dieu le Tout-Puissant :

*Celui à qui j'appartiens et qui m'a toujours guidé. Au
Miséricordieux, qui m'a accordé sagesse et foi pour parcourir ce
chemin. Sans Toi, je ne suis rien ; je Te dois ce que je suis
aujourd'hui et ce que je serai demain. Loué sois-Tu pour l'éternité.*



*A MES TRÈS CHERS ET MERVEILLEUX PARENTS Danielle Dimanche
ARCHILLE et Videau ARCHILLE*

Chère maman, aujourd'hui je prends un moment pour t'exprimer ma profonde gratitude et te remercier pour le soutien inconditionnel que tu m'as apporté tout au long de ma vie mais aussi tout au long de mes longues années d'études, de stress et de doute. Tes prières et tes sacrifices m'ont comblé tout au long de mon parcours. Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soit-elles ne sauraient exprimer mon éternelle gratitude et mon amour infini. Ton soutien a été essentiel, je ne pourrais jamais assez te remercier pour tout ce que tu as fait pour moi. Depuis mon enfance, tu as été ma plus grande source d'encouragement. Tu as toujours cru en moi, même lorsque j'avais des doutes sur moi-même. Tu m'as poussé à poursuivre mes rêves et à viser toujours plus haut. Tu m'as aidé à trouver l'équilibre entre mes études exigeantes et ma vie personnelle. Tu as consenti de nombreux sacrifices pour que je puisse me concentrer sur mes études. Je sais que ce n'était pas toujours facile, mais tu n'as jamais cessé de croire en moi. Maman, je veux que tu saches à quel point je suis fier de toi. Tu es une inspiration pour moi, je te promets de faire de mon mieux pour honorer ton investissement en moi. Encore une fois, du fond du cœur, merci pour ta vie, merci pour ton bon cœur, merci pour ton esprit, merci d'être ma mère bien aimée. Je t'aime énormément

Cher Papa, mon honorable Grand maître, je t'écris aujourd'hui pour t'exprimer ma profonde gratitude et te remercier du fond du cœur pour ton soutien inconditionnel tout au long de mon enfance, mon adolescence mais surtout ma vie d'adulte. Tu as été mon pilier et ma source de motivation tout au long de ce parcours d'étude et je ne pourrais jamais assez te remercier pour ce que tu as fait et tu fais toujours pour moi. Tu as travaillé dur pour subvenir à mes besoins et me permettre de poursuivre mes rêves. Malgré les défis et les difficultés, tu n'as jamais cessé de croire en moi et de me soutenir. Tu as été mon roc, ma boussole, et je suis profondément reconnaissant d'avoir un père aussi exceptionnel que toi. Aujourd'hui je réalise combien ton soutien a été essentiel. Sans toi, je n'aurais pas pu atteindre mes objectifs. Je suis en train de réaliser ton rêve ainsi que le mien, d'être Médecin. Je t'aime énormément.

*À mon frère,
Vladimir ARCHILLE*

C'est dans le même nid que nous avons grandi. L'enfance s'est bien vite enfuie, et aujourd'hui nous voilà entrain d'accomplir les buts dont on a toujours parlé et de sentir la fierté dont on a toujours rêvé. Tu es pour moi, non seulement un frère, mais un ami sur qui je peux compter en tout temps et dont je contemple avec bonheur et fierté l'homme qu'il devient. Te voir grandir, gagner en maturité et t'affirmer jour après jour est l'une des plus belles choses que la vie m'ait données à observer. Tu as tout ce qu'il faut pour aller loin, pour construire quelque chose de grand et de beau, tu auras toujours mon soutien inconditionnel. Puisse cet amour fraternel demeurer pour toujours. Ce travail est le tien !

*À mon frère,
Amadou ARCHILLE*

Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers toi. Tu es bien plus qu'un frère, tu es ce qui me permet d'avancer. Peu importe la distance qui a pu nous séparer, mon amour pour toi demeure inchangé et je serai toujours là pour toi. Je te souhaite un avenir florissant et une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité

*À ma sœur,
Cynthia M. Guillaume*

A ma très chère sœur, la seule que j'ai envie d'avoir. Les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour toi. C'est un honneur et une chance immense de t'avoir comme grande sœur. Que Dieu te protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.

*À vous mes tantes
Nadia, Clara., Antonia, Mirlène, Gina, Junie, Guerda, Vélie, Linda, Kɛtna
Manouchecka*

*À Vous qui portez la mémoire et l'âme de notre famille. Vos bras ont toujours été un refuge, votre amour une boussole. Vous avez accompagné chacun de mes pas avec une tendresse à la fois douce et protectrice, celle d'un parent qui croit en son enfant même quand celui-ci doute de lui-même. Voir la fierté briller dans vos yeux vaut plus que n'importe quel titre. Ce travail n'est pas seulement le mien il est le reflet de vos sacrifices, de vos prières murmurées et de tout l'amour que vous avez semé. Puisse-t-il rendre honneur au nom que nous avons la chance et la responsabilité de porter.
Je vous aime !*

À vous mes oncles

Joseph , Gérald, Ronald, Junior, Ronel, Junior B., Jojo, Toyi, Gary, Charlemagne
Vous avez façonné une partie de l'homme que je suis aujourd'hui, par votre travail et
votre amour infini. Vous êtes précieux pour moi et merci de m'avoir apporté de la
lumière dans mes moments de ténèbres. Vos conseils continuent de me guider partout
où je vais.

À vous mes cousins et cousines

*Homario, Richecard, Harold, Jephthé, Duckens, Loriné J., Homara, Yahzarah,
Miclaima, Ronide, Pouchon, Alix, Bebi, Nesfy, Johnny, Chayny, Naïka, Begaelle....*
Toute mon affection pour votre soutien illimité et votre dévouement. Vous n'avez
jamais cessé de croire en moi et d'atteindre mes objectifs. J'espère qu'on gardera ce lien
fort.

À la mémoire de mes grands-parents

J'aurais tant souhaité vous voir présents aujourd'hui mais la vie en a décidé autrement.
Merci pour tout et j'espère que vous êtes fiers de moi là où vous êtes

À mes amis d'enfance

*Jennyka VINCENT, Patrice LISSADE, Stevenson DORÉ, Kendy VALÈRE, Ralph
G. CONSTANT, Jimmy M. LORDEUS, Roodmirson DABRESIL, Maïka
INNOCENT, Claire REBECCA, Harly JACQUES, Yvens D. PIERRE, Samler A.,
Christian BERNARD, Widmila SAMA, Jeph Hantz JEAN-Gilles, Laurie PIERRE-
JULES, Thaina NORCIUS, Cassandra SAINT-FLEUR..*

*Chaque instant passé à vos côtés a enrichi ma vie. Je chéris notre amitié plus que tout,
et je sais que peu importe les défis qui se présentent, nous les surmonterons ensemble.*
*C'est un véritable honneur de vous connaître et de partager des moments précieux avec
vous. Je sais qu'on va continuer à briller partout où on passe.*

*À mes compagnons de route, DORCELIEN Max wébert , AZOR Stanley,
MOCOMBE Billy, DUTREUIL Madsen*

*Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude pour tout ce que vous avez fait pour
moi. Votre soutien inébranlable et votre bienveillance m'ont toujours été précieux.*
*Vous avez été là dans les moments difficiles, m'offrant de sages conseils et une écoute
attentive. Ces années de médecine n'auraient jamais eu la même saveur sans vous. Que
nos efforts communs nous mènent vers l'excellence au service de la vie.*
Merci pour les bons moments passés ensemble.

*À toutes les familles,
ARCHILLE ET DIMANCHE*

Merci d'avoir été mon équilibre et ma joie durant toutes ces années. Ce succès est le résultat de notre solidarité et de votre présence

À mes confrères et consœurs HAITIENS,

Dr Mike Tom OCCILUS, Dr Stéphanie Chelsie M. GERMAIN, Dr Coralie HILLAIRE, Dr FRANCOIS Medjie, Dr Archey Victoria EUGENE. Dr Johnneika Medgine TELCIUS, Dr Jephthe Jean B. GILLES, Dr Jonathan Enel BOULOUTÉ, Dr Kendia LUBERICE, Dr Stecy Kenase ALCE, Dr Jeffna Pierre, Dr Jamesonder SURFIN, Dr Mirielle Louis Garcon

À mes amis de la promotion

Carlens SYLVER, Dory Keynissa A. SILLET, Gregory PIERRE, Billie CHARLES, Jacques Victor RAPHAEL, Senderly SAINT-AUDE, Daana JOSEPH

À mes amis et confrères médecins de la FMPM

Dr Imane ANJAR, Dr Inass Fatima Zahra CHENANI, Dr Souad A., Dr Fatimaezzahra Ait stimah, Dr Ismael DOMíngos, Dr Mouad A., Dr Hajar A., Dr Wissal ARBAOUI, Dr Ayoub A., Dr Zacharia A., Dr Youness A., Dr Ismael A., Dr Samir A., Dr Paule N., Dr Farídatou L., Dr Isahaku G., Dr Love C., Dr Salma A., Dr Alpha J., Dr Fatoumata N., Dr Ali K. Dr Ange D., Dr Leila A., Dr Ibrahima F., Dr James, Dr Idrissa K., Dr Nouria B., Dr Karima H., Dr Laíla Bani, Dr Ilyas C.

À mes amis

Cathy ANTENOR , Dieuson JOACHIM, Walky JOSEPH,
Réginald ST-Pierre Christy CHARLES, Saroolé Bridgena
LEVASSEUR ,Chloé Arielle CHARLESTIN, Ritchelle
JEAN-FRANCOIS, Daphcar Jn-Baptiste, Rolandrie
ALFRENA ,Shilosky PIERRE, Haspíl D. JEAN-
BAPTISTE, Kendy ORIS, Dachena R. Gracia, Georges
Samuel MINTOR, , Olgens CENEJUSTE, Peter Leison
DELBRUN,
Lendji Menard LAINE, Farah VINCINETTE, Kervens
John L. BELVAL ,Dieuson JOACHIM, Christopher
Mykerry METELLUS, Cassandra THEOLUS, Jean
Kervens PIERRE
Christopher Paul AIME, Lovenson TITUS, Adolphe
TRESOR

À tous mes confrères de l'AMIEE

À toute la communauté haïtienne de Marrakech

*À tous les résidents et personnels du service d'oncologie
du CHU Med VI :*

*Votre bienveillance, votre encouragement constant,
votre respect et votre aide précieuse ont grandement
contribué à mon parcours. Votre dévouement et votre
professionnalisme font une réelle différence, et je vous
suis profondément reconnaissant pour tout le soutien
que vous m'avez apporté.*

À tous mes enseignants de primaire, secondaire, et de la
faculté de médecine de Marrakech.

À tous ceux dont l'oubli de la plume n'est pas celui du
cœur

*Sachez que vous faites partie intégrante de ma famille
de cœur. Peu importe que nos liens soient de sang ou
d'amitié, nous formons un tout et nous avançons
ensemble. Ce succès ne m'appartient pas seul : il est le
nôtre, car c'est votre présence et votre soutien qui m'ont
porté jusqu'ici.*



REMERCIEMENTS



À NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE : PROFESSEUR
ISMAIL ESSADI, PROFESSEUR D'ONCOLOGIE MEDICALE À
L'HÔPITAL MILITAIRE AVICENNE DE MARRAKECH.

Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous avez donné en acceptant de présider notre jury de thèse. Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude pour votre bienveillance et la simplicité avec lesquelles vous nous avez accueillis et nous sommes véritablement honorés de bénéficier de votre éminente présence. Veuillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de notre grande estime et de notre sincère reconnaissance.

À NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE : PROFESSEUR
RHIZLANE BELBARAKA, PROFESSEUR ET CHEF DE SERVICE
D'ONCOLOGIE MEDICALE AU CHU MOHAMMED V1 DE
MARRAKECH.

C'est avec un profond respect et une sincère reconnaissance que je vous adresse ces remerciements pour avoir accepté de diriger ce travail. Je mesure pleinement l'honneur que vous m'avez accordé en m'accompagnant tout au long de son élaboration. Votre disponibilité constante, votre écoute attentive et la pertinence de vos conseils ont constitué des atouts majeurs dans l'aboutissement de cette thèse. Votre encadrement rigoureux, allié à une bienveillance remarquable, a été pour moi une source d'apprentissage précieuse et un véritable moteur de progression. Les orientations éclairées que vous m'avez prodiguées, ainsi que vos remarques toujours judicieuses, ont permis d'améliorer et de structurer ce travail avec exigence et pertinence. Au-delà de vos compétences scientifiques reconnues, vos qualités humaines, votre sens du partage et votre engagement inspirent admiration et respect. Vous représentez pour moi un modèle d'excellence auquel j'aspire dans mon parcours professionnel. Je tiens à vous exprimer ma gratitude la plus profonde pour le temps que vous m'avez consacré, pour votre patience et pour la confiance que vous m'avez témoignée. Soyez assurée, Professeur, de mon immense reconnaissance et de mon plus grand respect

À NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE : PROFESSEUR
HANANE RAIS, PROFESSEUR AGREGÉE D'ANATOMIE
PATHOLOGIQUE.

Nous vous remercions vivement pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Nous sommes très sensibles à votre gentillesse et à votre accueil très aimable. Votre parcours professionnel, votre compétence incontestable et vos qualités humaines font de vous un grand professeur et m'inspirent une grande admiration. Veuillez trouver, chère Maître, le témoignage de notre grande reconnaissance et de notre profond respect.

À NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE PROFESSEUR
BOUCHRA FAKHIR, PROFESSEUR DE GYNÉCOLOGIE-
OBSTÉTRIQUE.

Nous sommes très sensibles au grand honneur que vous nous faites en acceptant avec bienveillance de juger ce travail. Nous avons toujours admiré la simplicité et la facilité de votre abord et largement bénéficié de l'étendue de votre savoir et de vos hauts talents pédagogiques. Vos hautes qualités humaines et professionnelles ainsi que votre sérieux ont toujours suscité notre profond respect. Veuillez trouver dans ce travail, les marques de notre profonde gratitude et l'expression d'une reconnaissance infinie

À NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE PR. LATIFA
ADARMOUCH, PROFESSEUR AGREGÉE DE SANTÉ PUBLIQUE-
ÉPIDÉMIOLOGIE CHU MOHAMMED VI DE MARRAKECH.

Nous avons l'honneur de vous avoir parmi les membres de notre jury. Nous avons eu également le privilège de profiter de vos conseils pertinents qui nous ont été d'une aide précieuse. Veuillez accepter nos remerciements et notre admiration pour vos compétences et votre amabilité infinies.

À tout le personnel du service d'oncologie médicale CHU Mohammed VI de
Marrakech

À toute personne qui de près ou de loin a contribué à la réalisation de ce
travail.



LISTE DES ABRÉVIATIONS



Liste des abréviations

ACE	Antigène Carcino-Embryonnaire
AJCC	American Joint Committee on Cancer
CAP	Collège des pathologistes américains
CCI	Carcinome canalaire infiltrant
CI	Confidence Interval
CLI	Carcinome lobulaire infiltrant
CCIS	Carcinome canalaire in situ
CNOS	Carcinome not otherwise specified (non-specific)
CSTN	Cancer du sein triple négatif
CTC	Cellules tumorales circulantes
DMFS	Survie sans métastase à distance
DFS	Disease-free survival (survie sans récurrence)
EFS	Survie sans événement
EV	Emboles vasculaires
FAC	Fibroblastes associés au cancer
FDA	Food and Drug Administration
HR	Hazard ratios
HTA	Hypertension artérielle
ILV	Invasion lymphovasculaire
IQR	Intervalle interquartile
MEC	Matrice extracellulaire
MMP	Métalloprotéinases matricielles
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
OMS	Organisation mondiale de la santé
OR	Odds Ratio
PFS	Progression-Free Survival (survie sans progression)
PW	Pacli Weekly
RE	Récepteurs œstrogènes

RH	Récepteurs hormonaux
RP	Récepteurs progestérone
SBR	Grade histopronostique de Scarff–Bloom et Richardson
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
SG	Survie globale
SR	Score de risque
TCGA	The Cancer Genome Atlas
TEM	Transition épithélio–mésenchymateuse
TILS	Tumor–Infiltrating Lymphocytes (lymphocytes infiltrant la tumeur)
TMA	Microarray tissulaire
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor



LISTE DES FIGURES



Liste des figures

- Figure 1** Répartition selon l'état hormonal
- Figure 2** Répartition des antécédents médicaux
- Figure 3** Répartition des tumeurs selon le côté atteint
- Figure 4** Les signes cutanés
- Figure 5** Atteinte mamelonnaire
- Figure 6** Les principaux types histologiques
- Figure 7** Répartition selon le grade SBR
- Figure 8** Répartition des patientes selon la présence d'emboles vasculaires
- Figure 9** Répartition des patientes en fonction des récepteurs hormonaux
- Figure 10** Résultat du profil HER2
- Figure 11** Répartition des patientes en fonction du profil moléculaire
- Figure 12** Répartition des patientes selon le « T » de la classification TNM
- Figure 13** Répartition des patientes selon le statut ganglionnaire
- Figure 14** Répartition des sites métastatiques
- Figure 15** Stratégies thérapeutiques adoptées
- Figure 16** Survie selon le statut des emboles vasculaires
- Figure 17** Survie selon la stratégie thérapeutique initiale
- Figure 18** Survie selon la stratégie thérapeutique initiale
- Figure 19** Survie en situation adjuvante selon le profil moléculaire avec EV+
- Figure 20** Survie en situation adjuvante dans le groupe RH-/HER2+



LISTE DES TABLEAUX



Liste des tableaux

Tableau 1	Patientes ayant une microcalcification
Tableau 2	Autres caractéristiques tumorales
Tableau 3	Répartition des protocoles utilisés
Tableau 4	Comparaison des caractéristiques cliniques et paracliniques
Tableau 5	Comparaison des caractéristiques histologiques
Tableau 6	Comparaison des caractéristiques moléculaires
Tableau 7	Comparaison des stades TNM
Tableau 8	Comparaison des stratégies thérapeutiques
Tableau 9	Caractéristiques cliniques et paracliniques associées aux embolies vasculaires
Tableau 10	Caractéristiques histologiques associées aux embolies vasculaires
Tableau 11	Caractéristiques moléculaires associées aux embolies vasculaires
Tableau 12	Association du stade TNM aux embolies vasculaires



INTRODUCTION	1
MATÉRIELS ET MÉTHODES	4
I. Type d'étude	5
II. Date et lieu d'étude	5
III. Population étudiée	5
1. Critère d'inclusion	5
2. Critère d'exclusion	5
IV. Recueil des données	5
V. Analyse statistique	6
RÉSULTATS	8
RÉSULTATS DESCRIPTIFS:	9
I. Données cliniques et paracliniques	9
1. Age	9
2. Statut ménopausique :	9
3. Les antécédents	9
4. Histoire de la maladie	10
5. Signes cliniques	10
II. Caractéristiques tumorales	13
1. Caractéristiques histologiques	13
2. Caractéristiques moléculaires	15
3. L'expression d'hercept HER2	16
4. L'index de prolifération Ki67	16
5. Sous-type du cancer du sein	16
6. Stade TNM	17
III. Prise en charge thérapeutique	19
1. Traitement local	19
2. Traitement systémique	19
Résultats analytiques	21
I. Étude comparative entre groupes Emboles + et groupes sans emboles	21
1. Comparaison des caractéristiques cliniques et paracliniques	21
2. Comparaison des caractéristiques tumorales	22
3. Comparaison des stratégies thérapeutiques	25
II. Étude des facteurs associés aux emboles vasculaires	26
1. Caractéristiques cliniques et paracliniques associés	26
2. Caractéristiques tumorales associés aux Emboles Vasculaires.	27
III. Evolution, suivi et analyse de survie	29
1. Analyse de survie selon le statut des emboles vasculaires	29
2. Analyse de survie selon la stratégie thérapeutique et le sous-type moléculaire ..	30
DISCUSSION	34
I. Facteurs pronostiques dans le cancer du sein	35
1. Facteurs pronostiques de première génération	35
2. Facteurs de deuxième génération.	42
3. Facteurs de troisième génération	43
II. Les emboles vasculaires	44

1. Définition et fréquence des embolies vasculaires	45
2. Place des embolies vasculaires dans la biologie tumorale.	46
3. Impact pronostic des embolies vasculaires.....	66
Limites de l'Étude.....	81
CONCLUSION	84
RÉSUMÉ.....	87
ANNEXES	94
BIBLIOGRAPHIE	106



INTRODUCTION



Le cancer du sein demeure, à l'échelle mondiale, la néoplasie maligne la plus fréquemment diagnostiquée chez la femme et constitue un enjeu majeur de santé publique en raison de son incidence élevée et de son fardeau en termes de morbidité, de mortalité et de coûts socio-économiques (1). Sur le plan biologique et clinique, il se caractérise par une grande hétérogénéité, variations histologiques, profils moléculaires distincts (luminal A, luminal B, HER2-enrichi, triple négatif) et différences marquées dans le comportement tumoral et la réponse aux traitements. Cette hétérogénéité explique la variabilité pronostique observée d'une patiente à l'autre et justifie l'approche thérapeutique personnalisée (2) (3).

Les progrès récents en biologie moléculaire, en imagerie et en thérapeutique ont transformé la prise en charge : le sous-typage moléculaire guide désormais les décisions thérapeutiques, les thérapies ciblées (anti-HER2, inhibiteurs CDK4/6), les anticorps-médicament conjugués et l'immunothérapie ont amélioré le pronostic de sous-groupes de patientes, et les stratégies néoadjuvantes permettent d'évaluer la sensibilité tumorale au traitement (4). Malgré ces progrès diagnostiques et thérapeutiques considérables, le pronostic du cancer du sein demeure variable, y compris chez des patientes présentant des caractéristiques clinico-pathologiques apparemment similaires. Cette variabilité évolutive souligne la nécessité d'identifier des facteurs pronostiques fiables, reproductibles et indépendants, susceptibles d'améliorer la stratification du risque et d'orienter les décisions thérapeutiques (5,6).

Parmi les paramètres histopronostiques étudiés (7), la présence d'embolies vasculaires tumorales définies comme la présence d'amas de cellules néoplasiques au sein des lumières vasculaires sanguines et/ou lymphatiques bordées par un endothélium identifiable occupe une place particulière (8). Sur le plan physiopathologique, les embolies vasculaires traduisent une étape déterminante du processus métastatique (9). Par ailleurs, bien que la présence d'embolies vasculaires soit fréquemment mentionnée dans les comptes rendus anatomopathologiques, son intégration systématique dans les modèles pronostiques et les algorithmes décisionnels thérapeutiques reste limitée (10). Une évaluation rigoureuse et

contextualisée de son impact pronostique apparaît donc nécessaire, en particulier dans des cohortes contemporaines bénéficiant des standards actuels de prise en charge.

C'est dans cette perspective que s'inscrit la présente thèse, dans une volonté d'approfondir la connaissance du rôle pronostique des embolies vasculaires dans le cancer du sein. Si la présence d'embolies vasculaires est reconnue comme un marqueur associé à un risque accru de récurrence et de dissémination métastatique, des incertitudes persistent quant à son impact indépendant une fois ajusté sur les autres facteurs clinico-pathologiques et thérapeutiques, ainsi que sur sa valeur selon les sous-types moléculaires et les stades de la maladie(11). Cette étude vise donc à combler ces lacunes en évaluant de façon détaillée l'association entre la présence d'embolies vasculaires et les caractéristiques cliniques, anatomopathologiques et thérapeutiques des patientes, puis en quantifiant leur influence sur la survie globale (SG), la survie sans récurrence (DFS) et la survie sans événement (EFS).

Au-delà de l'analyse pronostique, ce travail propose un panorama synthétique et actualisé des connaissances sur le cancer du sein à l'échelle internationale, incluant son épidémiologie, ses facteurs de risque, les mécanismes biologiques impliqués dans l'invasion et la métastatisation, ainsi que le sous-typage moléculaire et ses implications thérapeutiques tout en intégrant également les avancées récentes en matière de biologie tumorale (microenvironnement, TILS, voies de signalisation), les stratégies thérapeutiques émergentes (thérapies ciblées, anticorps-médicament conjugués, immunothérapie) et les enjeux de la prise en charge à long terme, afin de situer les résultats de la cohorte dans un contexte transnational et clinique.



MATÉRIELS ET MÉTHODES



I. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle et monocentrique

II. Date et lieu d'étude

L'étude a été menée au niveau du CHU Mohammed VI de Marrakech (Maroc) sur une période de 4 ans allant du 1^{er} janvier 2020 au 31 décembre 2024

III. Population étudiée

L'étude est portée sur les patientes suivies pour cancer du sein en situation localisée ou métastatique.

1. Critère d'inclusion

- Âge ≥ 18 ans
- Diagnostic de cancer du sein confirmé par examen histologique ou cytologique
- Disponibilité d'un compte-rendu anatomopathologique et de données cliniques, thérapeutiques et de suivi suffisant pour l'analyse des critères de jugement

2. Critère d'exclusion

- Les cancers du sein en récurrence ont été exclus lorsque le clinicien a conclu à une récurrence d'un cancer mammaire antérieur sur la base de l'histologie, des caractéristiques cliniques et d'imagerie, et de l'intervalle depuis le cancer initial.

IV. Recueil des données

Pour mener cette étude, les dossiers médicaux du service d'oncologie du CHU Mohammed VI ont été examinés et l'ensemble des informations collectées ont été consignées sur une fiche d'exploitation (voir annexe).

Cette base de données contient de manière exhaustive les variables suivantes :

1. Données cliniques et paracliniques : Age, antécédents, histoire de la maladie, signes cliniques, présence de microcalcifications.
2. Caractéristiques tumorales :
 - Caractéristiques histologiques (Type histologique, grade, présence d'embolies vasculaires). Le type histologique a été rapporté en accord avec les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS, éditions 2004 et 2015). Les embolies vasculaires ont été définies par la présence de cellules tumorales dans la lumière des vaisseaux lymphatiques ou sanguins, confirmée au besoin par des techniques d'immunohistochimie.
 - Caractéristiques Moléculaires
 - Stade clinique et pathologique selon la classification TNM (AJCC)
3. Prise en charge thérapeutique : Traitement local reçu et traitement systémique
4. Evolution et suivi : Date du dernier suivi, date de décès ou du dernier contact, date de début du traitement, date de récurrence et autres événements.

V. Analyse statistique

Les données descriptives ont été présentées de manière standardisée, les variables catégorielles sont exprimées en effectifs et pourcentages, tandis que les variables continues sont décrites par leur médiane et intervalle interquartile (IQR) ou par la moyenne et écart-type lorsque la distribution approchait la normalité, évaluée par le test de Shapiro-Wilk. Pour les comparaisons univariées, les variables catégorielles ont été comparées à l'aide du test du χ^2 ou du test exact de Fisher lorsque les effectifs attendus étaient faibles, et les variables continues ont été comparées par le test t de Student pour les distributions normales ou par le test de Mann-Whitney (Wilcoxon) pour les distributions non paramétriques.

Les analyses de survie ont été réalisées par la méthode de Kaplan-Meier avec comparaison des courbes par le test de log-rank; les estimations de risque ont été exprimées sous forme de hazard ratios (HR) accompagnés de leurs IC à 95 %. Les facteurs pronostiques ont été évalués par des modèles de régression de Cox en analyse multivariée, en incluant a

priori les variables cliniquement pertinentes et celles significatives en analyse univariée ($p < 0.05$), et en vérifiant l'hypothèse des risques proportionnels par l'examen des résidus de Schoenfeld et des diagnostics graphiques. Des analyses stratifiées (par stade, phénotype moléculaire, traitement reçu) et des tests d'interaction ont été planifiés pour explorer les effets hétérogènes. Des analyses de sensibilité ont été prévues pour évaluer la robustesse des résultats (par ex. exclusion des cas avec suivi court, analyses restreintes aux patientes avec données complètes).

La gestion des données manquantes a été définie a priori. Le taux et le mécanisme des données manquantes ont été décrits, et lorsque cela était approprié des méthodes d'imputation multiple ont été utilisées pour limiter le biais, avec comparaison des résultats imputés et non imputés. Les analyses statistiques ont été conduites avec R version 4.3, et tous les tests étaient bilatéraux avec un seuil de significativité fixé à $p \leq 0.05$.



RÉSULTATS DESCRIPTIFS:

1295 cas de cancer du sein ont été retenus après sélection des malades en fonction des critères d'inclusion et d'exclusion.

I. Données cliniques et paracliniques

1. Age

L'âge moyen des patientes était de 50 ans avec des extrêmes de 43 ans et 60 ans.

2. Statut ménopausique :

605 patientes étaient déjà au stade de ménopause au moment du diagnostic ce qui représente environ 50%.

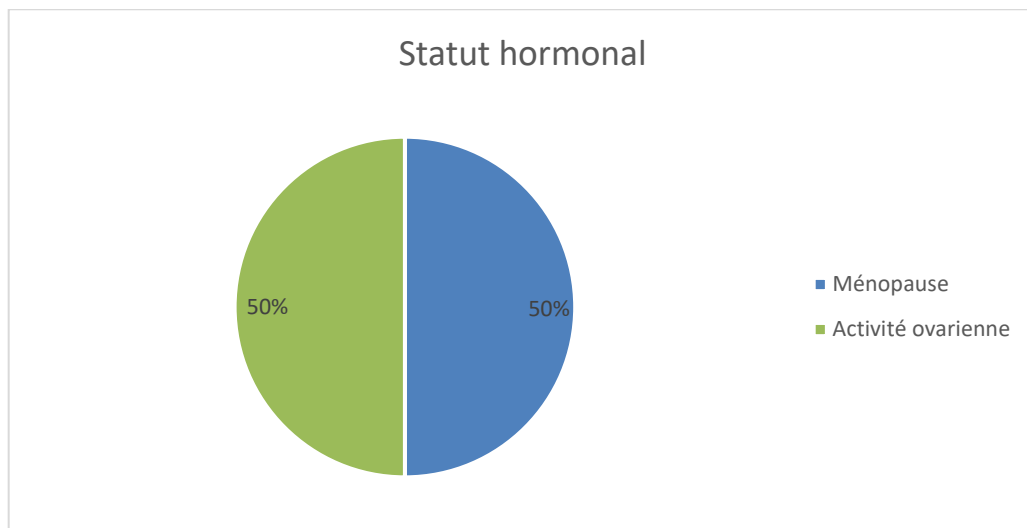


Figure 1: Répartition selon l'état hormonal.

3. Les antécédents

Pour les antécédents personnels : l'hypertension artérielle (HTA) représente 142 cas, le diabète s'élève à 186 cas, 6 cas de rhumatismes ont été retrouvés, 17 cas de tabagismes, 24 cas d'antécédents psychiatriques, 15 cas d'antécédents pulmonaires et 3 cas d'ophtalmo, 2 cas de prise de contraception

Pour les antécédents familiaux de cancer du sein: 303 patientes avaient un antécédent familial de cancer du sein

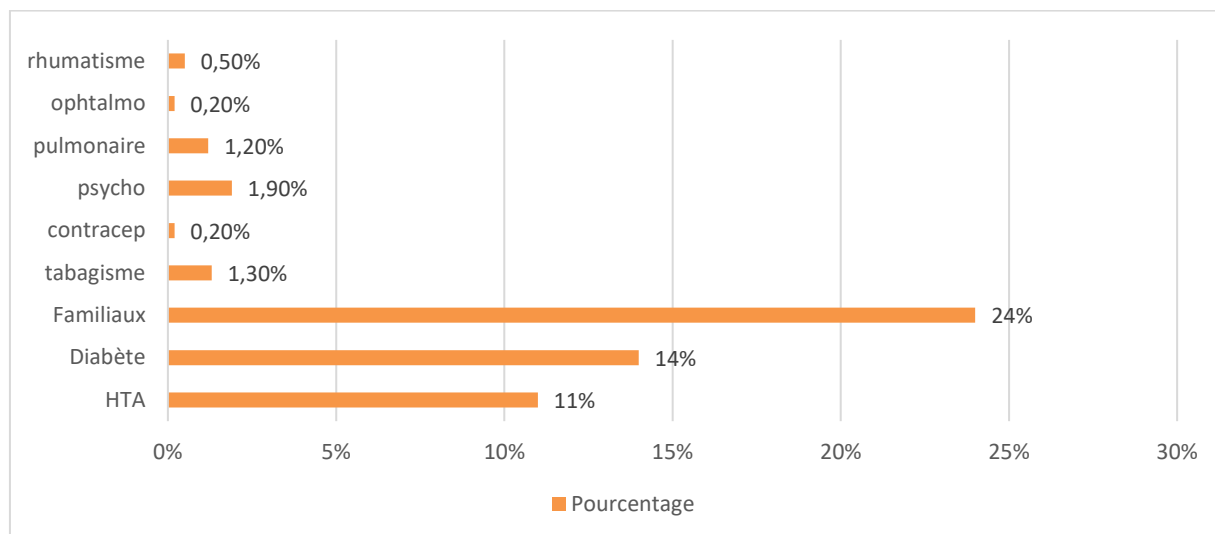


Figure 2 : Répartition des antécédents médicaux

4. Histoire de la maladie

L'histoire remontait en moyenne à 7 mois avec des extrêmes de 4 et 12 mois

5. Signes cliniques

5.1 Siègne de la tumeur

Le côté gauche était le plus atteint dans notre série avec un pourcentage de 55% des cas (713 patients). La lésion était bilatérale chez 28 patients et la localisation droite était trouvée chez 535 patients soit 42% des cas.

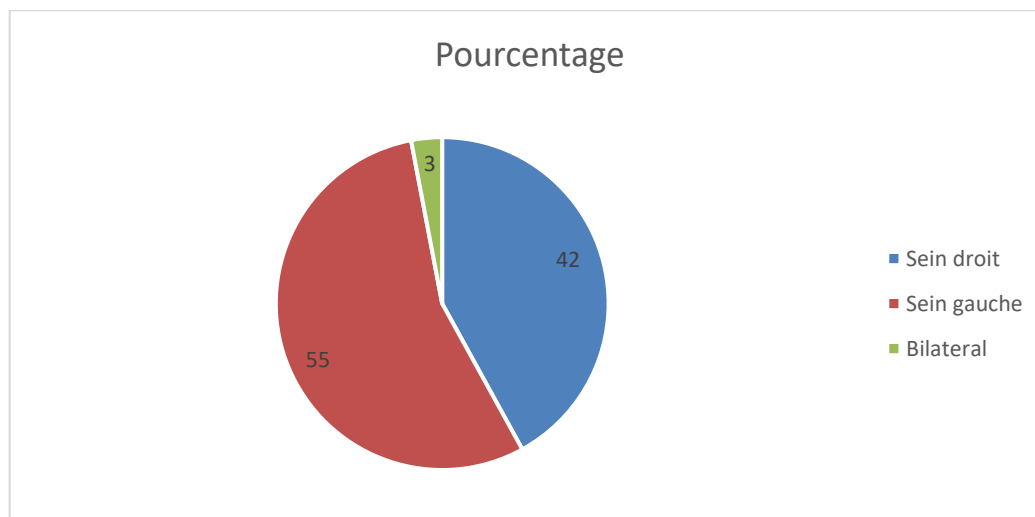


Figure 3 : Répartition des tumeurs selon le coté atteint

5.2 Signes cutanés

a) **Épaississement Cutané**

Un aspect de peau d'orange ou de peau épaisse, dure, œdématiée était trouvé chez 138 patientes soient 18 % d'entre elles.

b) **Ulcération cutanée**

14 cas d'ulcération cutanée ont été trouvés soit 1,90 % des patientes.

Pour le reste des patients (80%) aucune modification du revêtement cutané mammaire n'a été rapportée sur les dossiers.

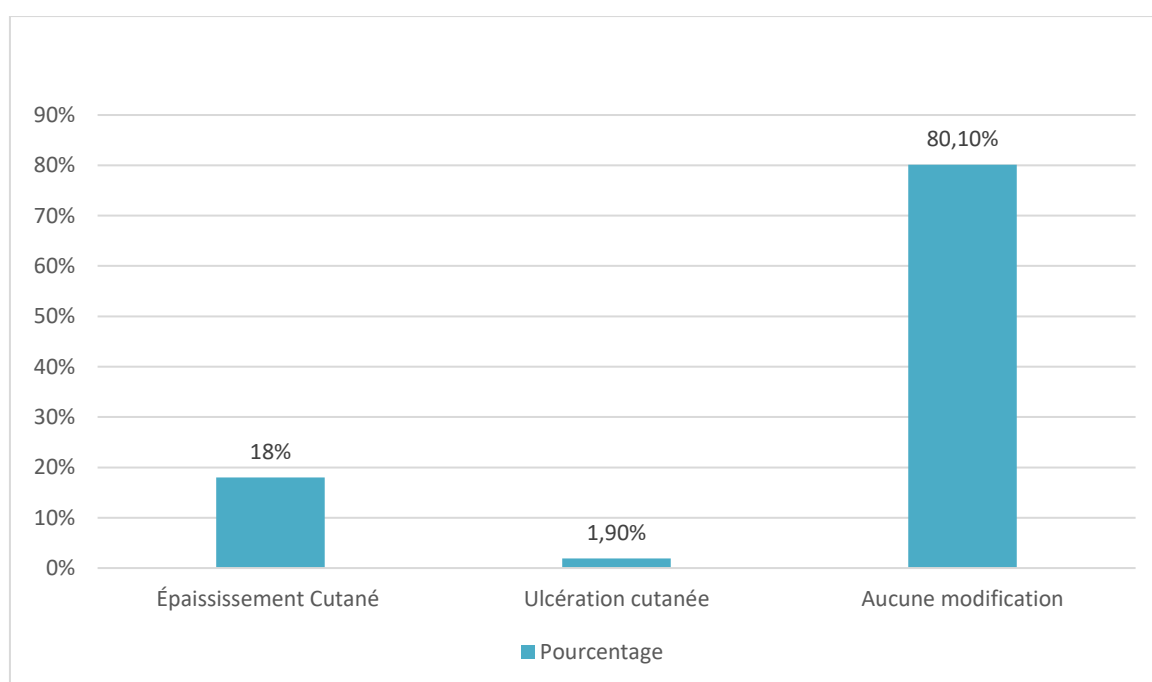


Figure 4 : Les signes cutanés

5.3 Atteinte mamelonnaire

Le mamelon était souple et non rétracté dans la très majorité des cas, 21 cas de rétraction mamelonnaire, 18 cas d'induration, 17 cas d'ulcération dont 1 ulcéro-bougeonnante, 1 cas de lésion à fond crouteux.

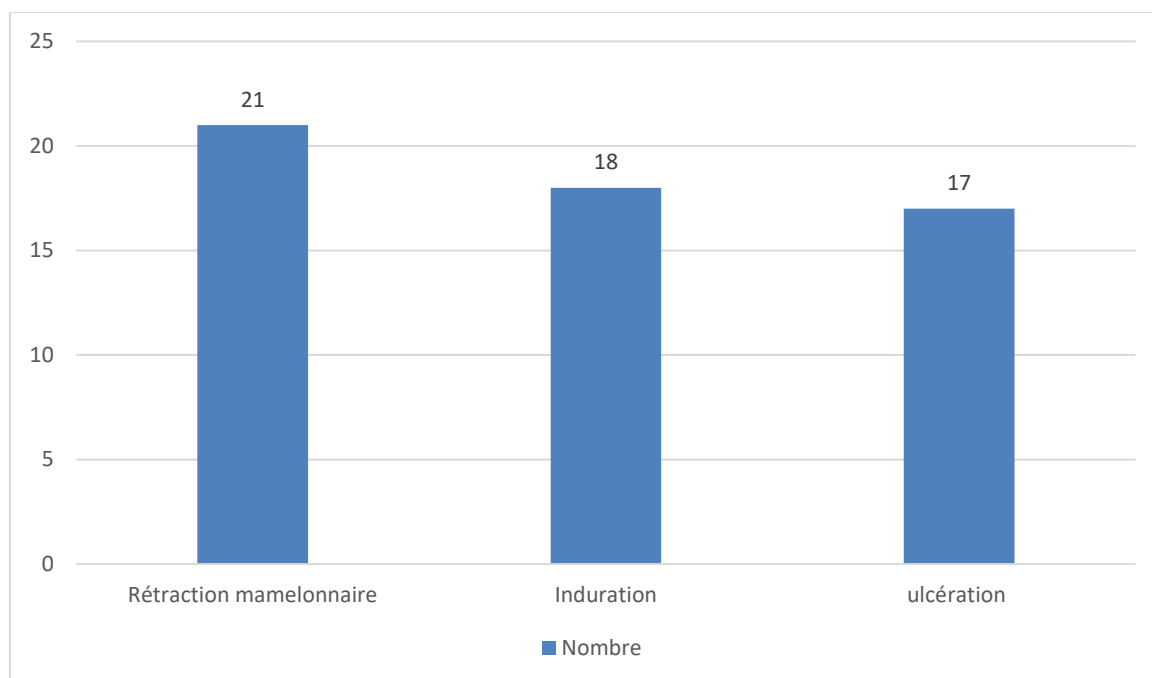


Figure 5 : Atteinte mamelonnaire

6. Caractéristiques radiologiques

Présence de microcalcification

32 cas de foyers micro calcifiés a été rapportés avec un taux de 4,2% et 47 cas de microcalcification avec un taux de 6,1 %

Tableau 1 : Patientes ayant une microcalcification

Anomalies	Nombre	Pourcentage (%)
Foyers micro calcifiés	32	4,2%
Microcalcification	47	6,1%

II. Caractéristiques tumorales

1. Caractéristiques histologiques

1.1 Type histologique :

Le type anatomopathologique le plus fréquent était le carcinome canalaire infiltrant (CCI) chez 1050 cas (81%). Le Carcinome canalaire (ou lobulaire) Infiltrant de Type Non Spécifique (CNOS) a été rapporté chez 179 patientes (14%). Le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) était retrouvé chez 53 patientes (4,1%). Le carcinome canalaire in situ (CCIS) était au nombre de 7 cas (0,5%). Un cas de carcinome cribriforme et de Carcinome papillaire encapsulée ont été trouvés. Les autres types histologiques étaient retrouvés à des taux plus faibles

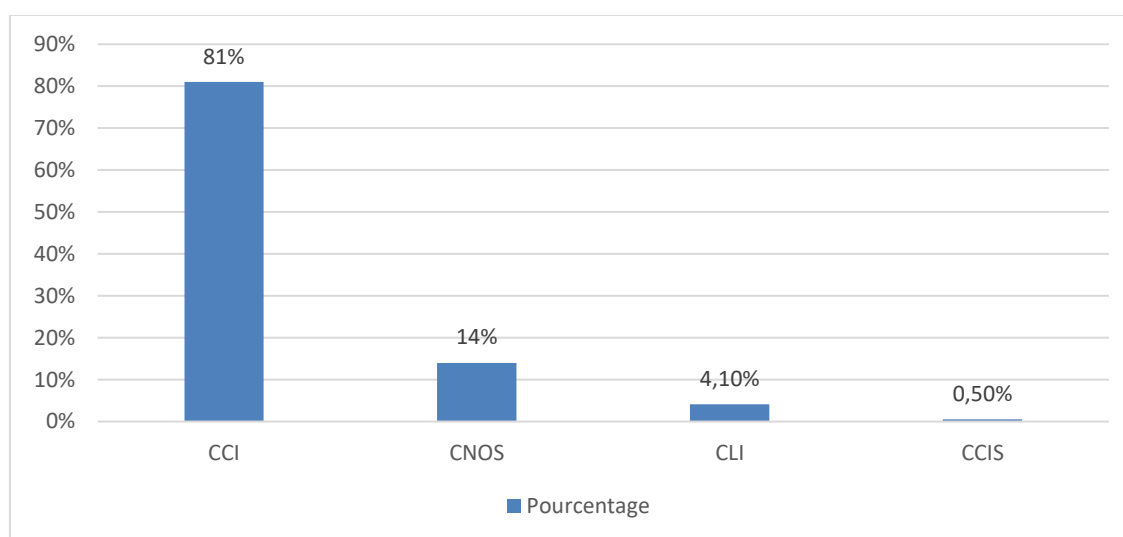


Figure 6 : Les principaux types histologiques

1.2 Grade histopronostique (SBR) :

Le grade histopronostique de Scarff–Bloom et Richardson (SBR) a été précisé chez toutes les patientes. Le grade SBR II était le plus fréquent avec un taux de 83 %, suivi du grade SBR III à un taux de 15% et le grade I avec 1,9%.

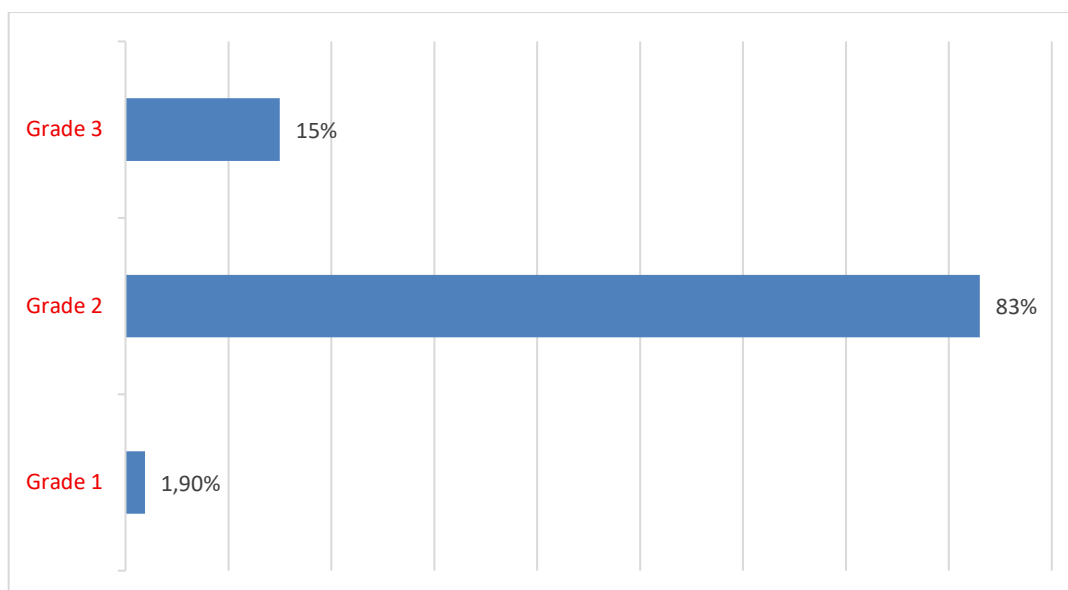


Figure 7 : répartition selon le grade SBR.

1.3 Présence d'embolies vasculaires

Dans notre travail, 513 cas d'embolies vasculaires positifs (40%) et 782 cas négatifs (60%) ont été trouvés.

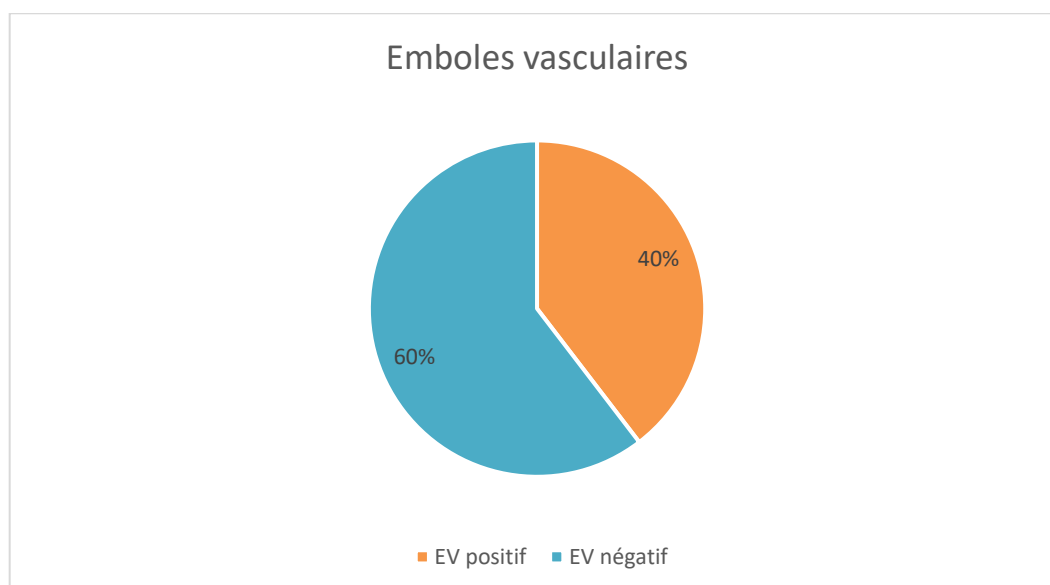


Figure 8 : Répartition des patientes selon la présence d'embolies vasculaires

1.4 Autres caractéristiques

- **Engainement Périnerveux** : Chez 43 patientes, la présence d'un engainement périnerveux a été rapportée ce qui représente 5,7% des patientes.

- **La composante intraCanalaire** : Pour 52 cas soit 6,8% des patientes, elle a été rapportée dans le dossier.
- **AMAS** : La présence d'amas a été trouvée chez 169 patientes (13%)
- **TILS** : Les lymphocytes infiltrant la tumeur avaient une valeur de 10 en moyenne avec des extrêmes de 5 et 15

Tableau 2 : Autres caractéristiques tumorales

Caractéristiques	Pourcentage (%)
Engainement Périnerveux	5,7 %
La composante intraCanalaire	6,8%
AMAS	13

2. Caractéristiques moléculaires

2.1 L'expression des récepteurs hormonaux

Les récepteurs hormonaux : La recherche des récepteurs hormonaux (RH) a été réalisée chez les patientes. Ces récepteurs à l'œstrogène (RE) étaient en moyenne à 60 avec des extrêmes de 6 et 90 et ceux à la progestérone (RP) étaient en moyenne à 10 avec des extrêmes à 0 et 60.

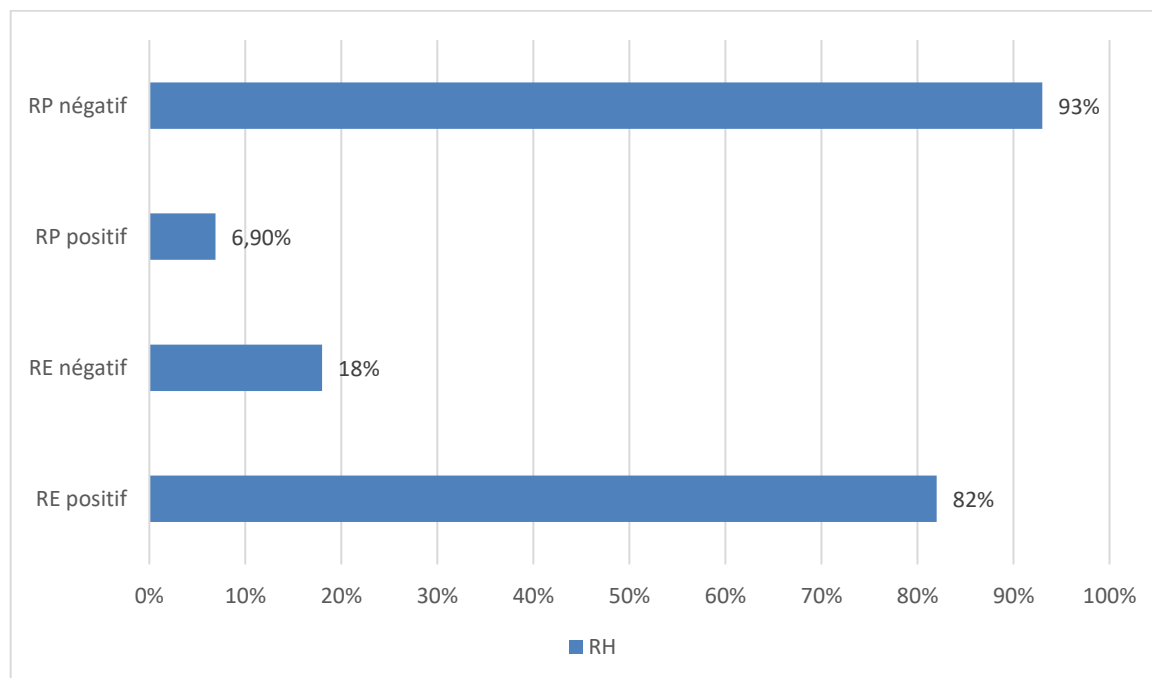


Figure 9 : Répartition des patientes en fonction des Récepteurs Hormonaux

3. L'expression d'hercept HER2

L'hercept test a été recherché. La tumeur est caractérisée d'HER2 score 0 chez 725 patientes, soit 60% de la population étudiée et d'HER2 score 1 chez 14% des patientes soit 170 cas. Un test supplémentaire par méthode d'hybridation « in situ » par la Fluorescence (FISH) a été nécessaire chez 71 autres patients chez qui l'IHC retrouvait une expression à 2+, soit 5,8%. Finalement pour 248 patientes, La tumeur est caractérisée d'HER2 score 3 soit 20 %.

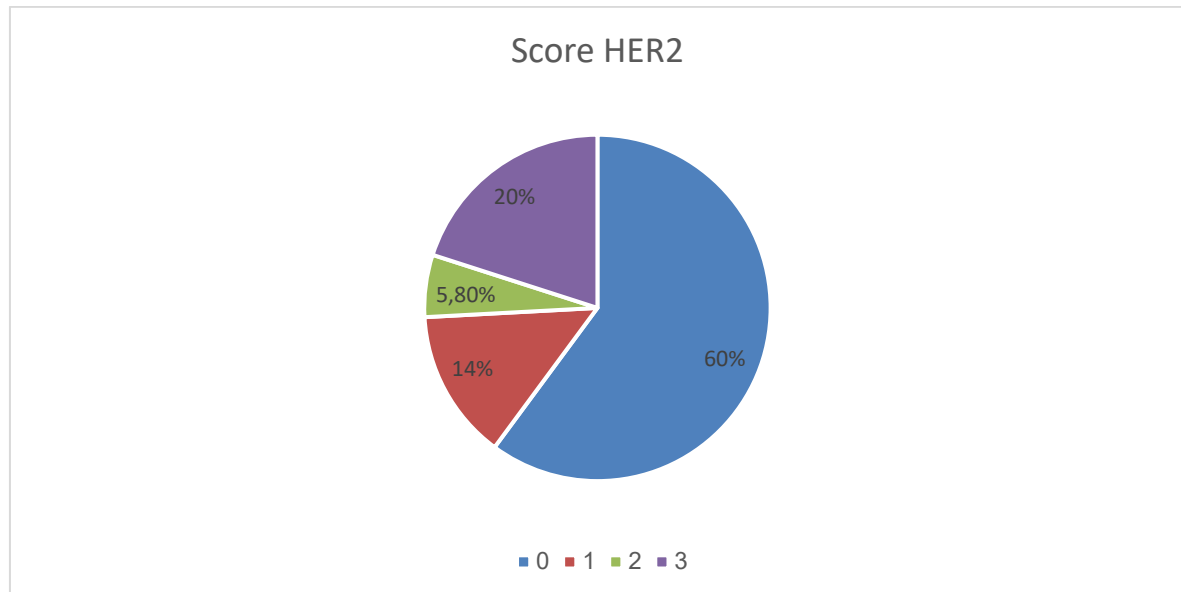


Figure 10 : Résultat du profil HER2

4. L'index de prolifération Ki67

L'index de prolifération Ki 67 a été recherché par technique immunohistochimique et était en moyenne de 25 avec des extrêmes de 15 et de 40

5. Sous-type du cancer du sein

Le sous-type triple négatif (RH-/HER2-) était majoritaire pour 733 patientes soit 61% des cas. Pour le sous-type HER2+ : ceux avec RH + représentaient 2,8 % et ceux avec RH- étaient présents dans 18% des cas. Finalement le sous-type Luminal RH+ HER2- représentait 18% des cas.

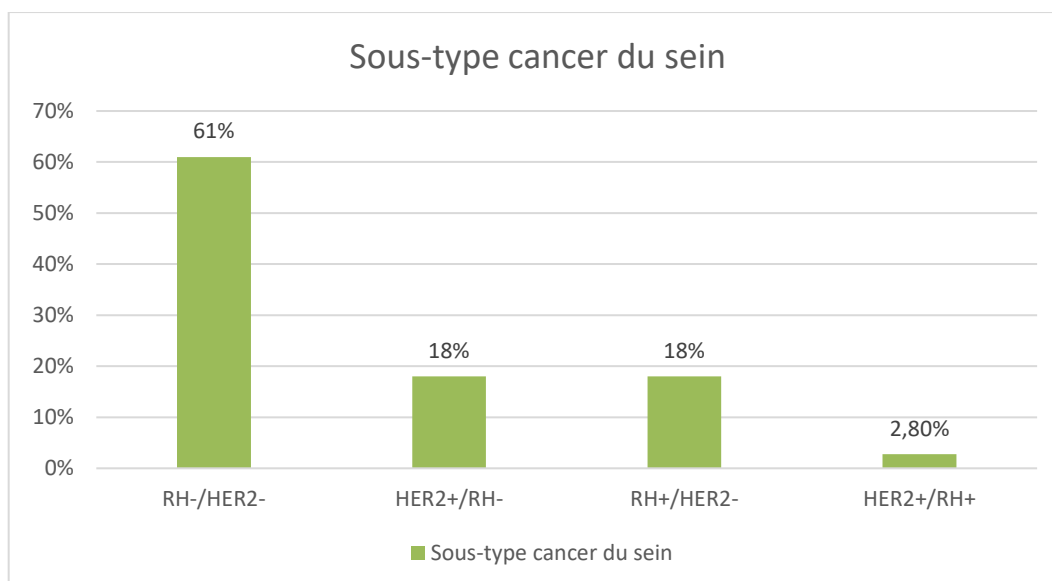


Figure 11 : Répartition des patientes en fonction du profil moléculaire

6. Stade TNM

Classification TNM : A l'issue de l'examen et du bilan d'extension, la classification cTNM a pu être établie.

6.1 Statut tumoral (T)

Le stade T2 était le plus fréquent dans 46% des cas suivi de T4 pour 23% des patientes, T3 pour 18% et T1 chez 13% des patientes.

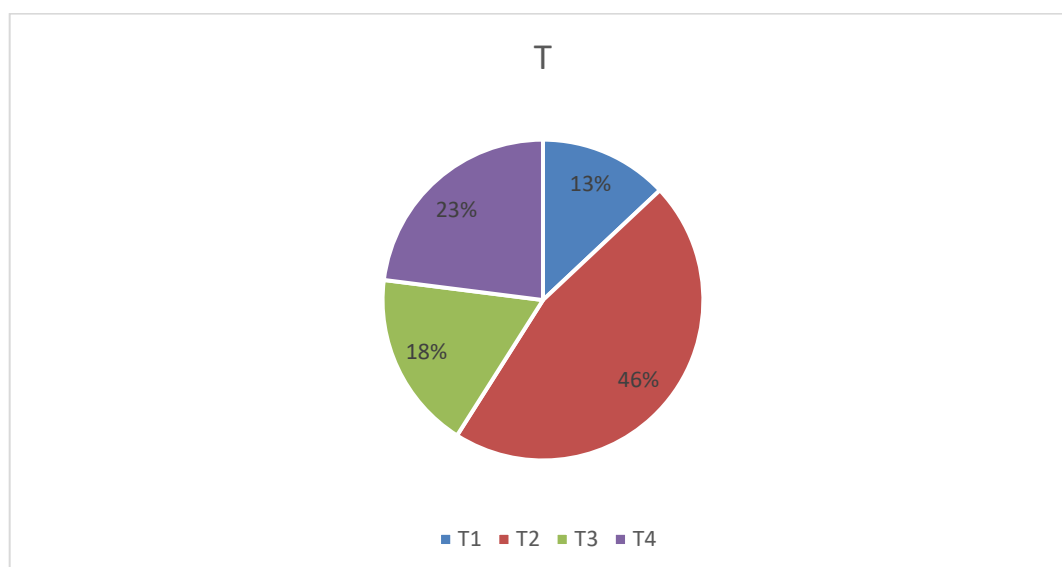


Figure 12 : Répartition des patientes selon le «T» de la classification TNM

6.2 Statut ganglionnaire (N)

Adénopathies N : L'étude de l'atteinte ganglionnaire a permis d'objectiver que les formes N0 étaient les plus fréquentes avec un taux de 38 % suivies des formes N1 à un taux de 36%, N2 à 17 % et N3 dans 9,5 % des cas.

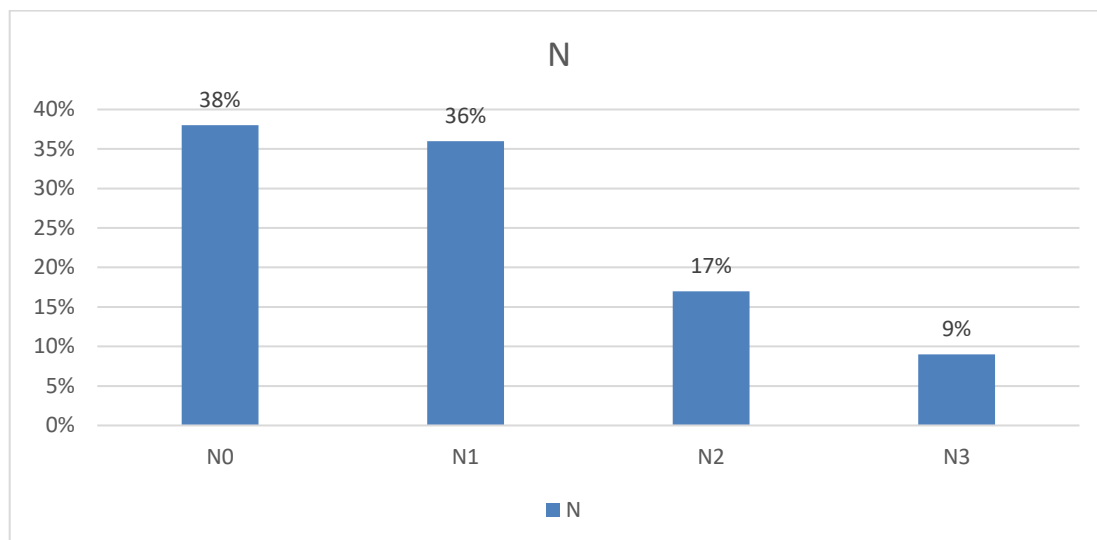


Figure 13 : Répartition des patientes selon le statut ganglionnaire

6.3 Statut métastatique (M)

Dans notre étude, 26% des patientes avaient des métastases à distance.

Les sites métastatiques les plus fréquents sont : l'os avec 17% des cas, ensuite le poumon chez 16% des patientes, le foie est le troisième site avec 11% des cas.

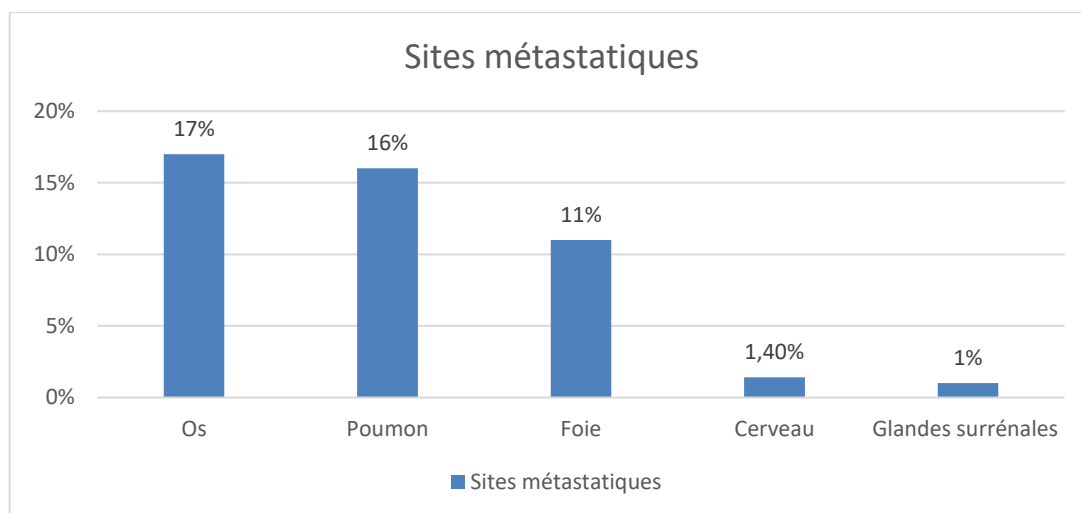


Figure 14 : Répartition des sites métastatiques

III. Prise en charge thérapeutique

1. Traitement local

1.1 Chirurgie

74 % des patientes ont bénéficié d'une chirurgie soit 50 % d'une tumerectomie et 24 % d'un Patey

1.2 Radiothérapie

39 % des patientes ont bénéficié d'une radiothérapie adjuvante

2. Traitement systémique

2.1 Stratégies thérapeutiques

Sur l'ensemble des patientes, 759 patientes (59%) ont bénéficié d'un traitement adjuvant, 485 patientes (38%) d'un traitement Neo adjuvant, 48 patientes (3 %) des patientes ont reçu un traitement palliatif et des soins de soutien pour une patiente.

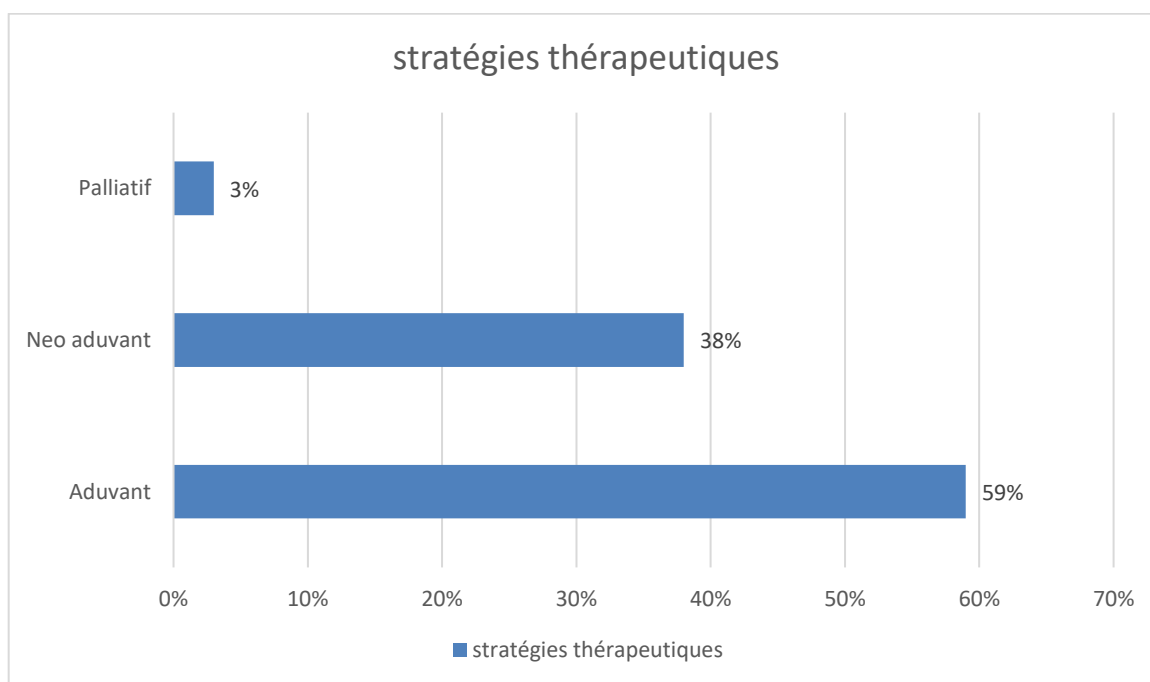


Figure 15 : stratégies thérapeutiques adoptées

2.2 Protocoles utilisés

Tableau 3 : Répartition des protocoles utilisés

Protocole	Nombre des patientes	Pourcentage (%)
AC60	95	7,4
Docetaxel	53	4,1
AC60 + Docetaxel	360	28
AC60 + Docetaxel + PW	30	2.3
AC60 + EC100	12	0.9
AC60 + PW	351	27
EC100 + Docetaxel	100	7,8
Pacli weekly (PW)	90	7
EC100 + PW	55	4.3
Ibrance	24	4
Docetaxel + PW	25	2
Acide zoledrinique	16	1,3
EC100	13	1
PW + Docetaxel	5	0.4
Ribociclib	5	0.8
PW + Capécitabine	5	0.4
Capécitabine	4	0.3
Palbo	3	0.5
DB	3	0.2
EC100 + Docetaxel + PW	3	0.2
Vinorelbine	2	0.2
PW + Vinorelbine	2	0.2
Trastuzumab	2	0.2
Pacli Carbo	1	<0.1
PW + Gemcitabine	1	<0.1
Vinorelbine+DT+Trastu	1	<0.1
Vinorelbine+Acide zoledrinique	1	<0.1
Endoxan	1	<0.1
AC60 + Docetaxel + Vinorelbine	1	<0.1
AC60 + PW + Vinorelbine	1	<0.1

Le nombre de cures en moyenne est de 6 avec des extrêmes de 4 et de 8.

Le temps du traitement est de 137 jours en moyenne avec des extrêmes de 108 et de 18 jours.

Résultats analytiques

IV. Étude comparative entre groupes Embolies + et groupes sans embolies

Dans notre cohorte de 1 295 patientes atteintes de cancer du sein, 513 (39,6 %) présentaient des embolies vasculaires positifs contre 782 (60,4 %) sans embolies. L'analyse comparative entre les patientes présentant des embolies vasculaires (EV+) et celles sans embolies (EV-) met en évidence plusieurs différences significatives suggérant un profil tumoral plus agressif en cas d'EV+.

1. Comparaison des caractéristiques cliniques et paracliniques

Les caractéristiques générales, notamment l'âge médian (50 ans vs 51 ans, $p = 0,084$) et les antécédents médicaux (HTA, Diabète, familiaux ou toxiques), étaient comparables entre les deux groupes ($p > 0,05$), suggérant une homogénéité des populations sur le plan de base et indiquant que la présence d'embolies vasculaires ne dépend pas des caractéristiques basales des patientes. En revanche, des différences significatives ont été observées concernant les données radiologiques, avec une fréquence plus élevée de microcalcifications (11 % vs 4,4 %, $p < 0,001$) et de foyers de microcalcifications (7,5 % vs 2,9 %, $p = 0,004$) dans le groupe EV+. De plus, la répartition de la localisation tumorale différait significativement entre les deux groupes ($p < 0,001$).

Tableau 4 : Comparaison des caractéristiques cliniques et paracliniques

Variable	EV - ; N=782	EV + ; N=513	p-value ²
Age	51 (42, 61)	50 (43, 59)	0,084
Ménopause	387 (52%)	218 (47%)	0,14
Histoire de la maladie (en Mois)	7 (4, 12)	6 (4, 12)	0,28
Localisation de la tumeur			<0.001
Les deux	17 (2.2%)	11 (2.2%)	
Gauche	438 (56%)	275 (55%)	
Droit	320 (41%)	215 (43%)	
MicroCalcification	24 (4.4%)	23 (11%)	<0.001
FoyerMCalci	16 (2.9%)	16 (7.5%)	0,004

2. Comparaison des caractéristiques tumorales

2.1 Comparaison des caractéristiques histologiques

Sur le plan anatomopathologique, les tumeurs associées aux embolies vasculaires étaient caractérisées par un profil plus agressif. Concernant le type histologique, le carcinome canalaire infiltrant (CCI) représentait la forme prédominante dans les deux groupes, mais sa proportion était significativement plus élevée dans le groupe EV- (88 % vs 71 % ; $p < 0,001$). À l'inverse, les carcinomes de type CNOS étaient nettement surreprésentés dans le groupe EV+ (23 % vs 7,8 %). Le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) représentait des proportions comparables dans les deux groupes (4,7 % vs 3,7 %), sans différence notable entre eux. En ce qui concerne le grade SBR, une corrélation nette et statistiquement significative a été observée entre le grade histopronostique élevé et la présence d'embolies vasculaires ($p < 0,001$). Le grade II représentait la catégorie dominante dans les deux groupes, mais sa proportion était plus élevée dans le groupe EV- (89 % vs 74 %). Plus significativement, le grade III était près de trois fois plus fréquent dans le groupe EV+ que dans le groupe EV- (25 % vs 9,1 %), tandis que le grade I était peu représenté dans les deux groupes (1,3 % vs 2,3 %). En effet, une augmentation significative de l'engainement périnerveux (18 % vs 1,1 %, $p < 0,001$), de la composante intracanaulaire (15 % vs 3,8 %, $p < 0,001$) et de la présence d'un amas tumoral (35 % vs 19 %, $p < 0,001$) a été observée dans le groupe EV+ traduisant un potentiel invasif accru. En ce qui concerne les TILs, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes (médiane de 10 [5-10] dans le groupe EV- vs 10 [5-20] dans le groupe EV+ ; $p = 0,052$), bien que la valeur de p soit proche du seuil de significativité.

Tableau 5 : Comparaison des caractéristiques histologiques

Variable	EV - ; N =782	EV + ; N=513	p-value ²
Type histologique			
CCI	685 (88%)	365 (71%)	
CCIS	3 (0.4%)	4 (0.8%)	
CLI	29 (3.7%)	24 (4.7%)	
CNOS	61 (7.8%)	118 (23%)	<0.001
SBR			
I	17 (2.3%)	6 (1.3%)	
II	654 (89%)	344 (74%)	
III	67 (9.1%)	117 (25%)	<0.001
EngainementPeriNerveux	6 (1.1%)	37 (18%)	<0.001
AMAS	100 (19%)	69 (35%)	<0.001
CompointraCanal	21 (3.8%)	31 (15%)	<0.001
TILS	10 (5, 10)	10 (5, 20)	0,052

2.2 Comparaison des caractéristiques moléculaires

Concernant les caractéristiques biologiques, une différence significative était retrouvée pour les récepteurs à la progestérone (RP) ($p = 0,017$), le statut HER2 ($p = 0,018$) et l'index de prolifération Ki-67 ($p = 0,031$), suggérant un profil tumoral plus agressif dans le groupe EV+. En revanche, l'expression des récepteurs aux œstrogènes (RE) ne différait pas significativement entre les groupes ($p = 0,78$). Concernant le sous-type moléculaire, Une différence globalement significative était observée entre les deux groupes ($p = 0,005$). Le sous-type triple négatif (RH-/HER2-) constituait le profil prédominant dans les deux groupes, mais était légèrement moins représenté dans le groupe EV+ (58 % vs 63 %). Le profil HER2+/RH- présentait des proportions comparables dans les deux groupes (19 % vs 17 %), sans différence notable. Le profil RH+/HER2- représentait des proportions identiques dans les deux groupes (18 % vs 18 %). La différence la plus marquée et cliniquement la plus significative concernait le profil HER2+/RH+, dont la prévalence était plus de trois fois supérieure dans le groupe EV+ par rapport au groupe EV- (4,7 % vs 1,4 %).

Tableau 6: Comparaison des caractéristiques moléculaires

Variable	EV - ; N =782	EV + ; N=513	p-value ²
RE	60 (5, 90)	70 (10, 80)	0,78
RP	10 (0, 50)	20 (0, 60)	0,017
HER2			0,018
0	436 (61%)	289 (58%)	
1 +	97 (14%)	73 (15%)	
2 +	52 (7.3%)	19 (3.8%)	
3 +	132 (18%)	116 (23%)	
Ki67	30 (15, 40)	25 (15, 40)	0,031
Ss-type moléculaire			0,005
RH- /HER2-	448 (63%)	285 (58%)	
HER2+ /RH-	122 (17%)	92 (19%)	
RH+ /HER2-	128 (18%)	90 (18%)	
HER2+ /RH+	10 (1.4%)	23 (4.7%)	

2.3 Comparaison des stades TNM

Sur le plan de l'extension tumorale, les patientes EV+ présentaient plus fréquemment des stades tumoraux intermédiaires (T2 : 53 % vs 40 %) et des atteintes ganglionnaires plus avancées (N2-N3 : 38 % vs 18,5 %, $p < 0,001$), malgré une taille tumorale (T) paradoxalement moins élevée dans certains cas, ce qui suggère une dissémination précoce. En revanche, la présence de métastases à distance (M), ainsi que leur localisation (pulmonaire, osseuse, hépatique ou cérébrale) ($p > 0,05$), ne différait pas significativement entre les deux groupes.

Tableau 7: Comparaison des stades TNM

Variable	EV - ; N =782	EV + ; N=513	p-value ²
T			<0.001
1	85 (12%)	75 (15%)	
2	285 (40%)	261 (53%)	
3	133 (19%)	84 (17%)	
4	203 (29%)	71 (14%)	
N			<0.001
0	320 (45%)	138 (28%)	
1	254 (36%)	173 (35%)	
2	98 (14%)	102 (21%)	
3	32 (4.5%)	82 (17%)	

3. Comparaison des stratégies thérapeutiques

L'analyse de la prise en charge thérapeutique selon le statut des embolies vasculaires a révélé des différences hautement significatives concernant aussi bien le recours à la radiothérapie que les stratégies systémiques adoptées ($p < 0,001$ pour l'ensemble des comparaisons). Concernant la radiothérapie, elle était significativement plus prescrite dans le groupe EV+ que dans le groupe EV- (53 % vs 31 % ; $p < 0,001$), soit une fréquence presque deux fois supérieure dans le groupe présentant des embolies vasculaires. Concernant les stratégies thérapeutiques systémiques, des différences très marquées ont été observées entre les deux groupes ($p < 0,001$). La stratégie adjuvante était nettement plus fréquente dans le groupe EV+ que dans le groupe EV- (74 % vs 49 %). À l'inverse, la stratégie néoadjuvante était significativement moins représentée dans le groupe EV+ que dans le groupe EV- (21 % vs 48 %). La stratégie palliative concernait des proportions comparables et faibles dans les deux groupes (4,5 % dans le groupe EV+ vs 3,2 % dans le groupe EV-), sans différence statistiquement significative malgré une tendance numérique légèrement plus élevée dans le groupe EV+.

Tableau 8 : Comparaison des stratégies thérapeutiques

Variable	EV - ; N =782	EV + ; N=513	p-value ²
Radiothérapie	205 (31%)	210 (53%)	<0.001
Stratégies			<0.001
Adjuvante	379 (49%)	380 (74%)	
Neo Adjuvante	375 (48%)	110 (21%)	
Palliative	25 (3.2%)	23 (4.5%)	
Soin de Support	1 (0.1%)	0 (0%)	

V. Étude des facteurs associés aux embolies vasculaires

L'analyse multivariée des facteurs associés à la présence d'embolies vasculaires a objectivé plusieurs corrélations statistiquement significatives, qui peut, ou ne peut pas être associée à un profil tumoral plus agressif.

1. Caractéristiques cliniques et paracliniques associés.

L'âge est significativement associé à la présence d'embolies vasculaires (OR = 0,99 ; 95% CI, 0.98-1.00; p = 0,024), suggérant une légère diminution du risque avec l'augmentation de l'âge. En revanche, aucune association significative n'a été retrouvée avec les comorbidités, le statut ménopausique, l'ancienneté de la maladie, ni avec les signes cutanés tels que l'épaississement ou l'ulcération. Sur le plan radiologique, la présence de microcalcifications et de foyers micro-calcifiés est significativement corrélée à la positivité des embolies vasculaires (OR = 2.64 ; 95% CI, 1.45-4.81; p = 0.001 et OR = 2.72; 95% CI, 1.33-5.58; p = 0.006, respectivement). Concernant la latéralité, l'atteinte du sein gauche est associée à une diminution significative du risque (OR = 0.58; 95% CI, 0.45-0.76; p < 0.001), tandis que les tumeurs bilatérales ne présentent pas de différence significative.

Tableau 9: Caractéristiques cliniques et paracliniques associés aux embolies vasculaires

Caractéristiques	OR	95% CI	p-value
1-Age	0,99	0.98, 1.00	0,024
2-Foyers Micro - Calcifiés			
Oui	2,72	1.33, 5.58	0,006
3-Micro - Calcification			
Oui	2,64	1.45, 4.81	0,001
4-Latéralité			
Gauche	0,58	0.45, 0.76	<0.001

2. Caractéristiques tumorales associés aux Embolies Vasculaires.

2.1 Caractéristiques histologiques

L'infiltration lymphocytaire tumorale (TILs) montre une tendance à l'association sans atteindre le seuil de significativité ($p = 0.054$). Concernant les caractéristiques histopathologiques, des associations fortes ont été retrouvées avec l'engainement péri-nerveux (OR=20.1 ; 95% CI, 8.96-53.7; $p<0.001$), la présence d'une composante intra-canalaires (OR=4.41 ; 95% CI, 2.49-7.97; $p<0.001$), ainsi que la présence d'amas tumoraux (OR=2.3; 95% CI, 1.60-3.31; $p<0.001$). Le type histologique carcinome non spécifique (CNOS) était également significativement associé (OR=3.63 ; 95% CI, 2.61-5.10; $p<0.001$), contrairement aux autres sous-types. Le grade SBR III était significativement associé (OR=4.95; 95% CI, 1.95-14.3; $p=0.001$)

Tableau 10 : Caractéristiques histologiques associés aux embolies vasculaires.

Caractéristiques	OR	95% CI	p-value
1-TILS	1,03	1.00, 1.06	0,054
2-Engainement Peri-nerveux			
oui	20,1	8.96, 53.7	<0.001
3-Composante Intra canalaire			
oui	4,41	2.49, 7.97	<0.001
4-AMAS			
Yes	2,3	1.60, 3.31	<0.001
5-Histologie			
CNOS	3,63	2.61, 5.10	<0.001
6-SBR Classification			
III	4,95	1.95, 14.3	0,001

2.2 Caractéristiques moléculaires

Concernant les récepteurs hormonaux (œstrogène et progestérone), le Ki67 et la majorité des statuts HER2 ne montrent pas d'association significative, à l'exception du statut HER2 2+ qui apparaissait associé à une diminution du risque (OR=0.55; 95% CI, 0.31-0.94] ; $p=0.033$). Sur le plan moléculaire, le sous-type HER2+ /RH+ est significativement corrélé à la positivité des embolies vasculaires (OR = 3.62; 95% CI, 1.74-8.06; $p < 0.001$), tandis que les autres profils ne l'étaient pas. Concernant le sous-type moléculaire, La différence la plus marquée et cliniquement la plus significative concernait le profil HER2+ /RH+, dont la

prévalence était plus de trois fois supérieure dans le groupe EV+ par rapport au groupe EV- (4,7 % vs 1,4 %)

Tableau 11 : Caractéristiques moléculaires associés aux embolies vasculaires.

Caractéristiques	OR	95% CI	p-value
1-HER2 Statuts			
2+	0,55	0.31, 0.94	0,033
2-Ss-type Moléculaire			
HER2+/RH+	3,62	1.74, 8.06	<0.001

2.3 Stade TNM

L'analyse des paramètres cliniques montre une forte association entre l'atteinte ganglionnaire et la présence d'embolies vasculaires, avec une augmentation progressive du risque selon le stade N (N1 : OR = 1.5; 95% CI 1.20–2.09; p = 0.001 ; N2 : OR = 2.41; 95% CI, 1.72–3.4; p < 0.001; N3 : OR = 5.94; 95% CI, 3.81–9.47; p < 0.001). À l'inverse, le stade tumoral T4 est significativement associé à une moindre probabilité d'embolies vasculaires (OR = 0.4; 95% CI, 0.26–0.6; p < 0.001). La durée du traitement montrait une association significative mais marginale (p=0.044), tandis que la présence de métastases à distance n'est pas corrélée à la positivité des embolies vasculaires

Tableau 12: Association du Stade TNM aux embolies vasculaires

Caractéristiques	OR	95% CI	p-value
1-Catégorie clinique T			
T4	0,4	0.26, 0.60	<0.001
2-Catégorie N			
1	1,58	1.20, 2.09	0,001
2	2,41	1.72, 3.40	<0.001
3	5,94	3.81, 9.47	<0.001

Abréviations: CI = Confidence Interval, OR = Odds Ratio

VI. Evolution, suivi et analyse de survie

- Données de survie et événements

En raison du caractère immature des données au moment du cutoff, tel que décrit dans la section Méthodes, les analyses de survie ont été restreintes à trois indicateurs principaux selon la stratégie thérapeutique initiale : la survie sans récidive (DFS) pour les patientes ayant reçu une stratégie adjuvante d'emblée, la survie sans événement (EFS) pour celles programmées en néoadjuvant, et la survie sans progression (PFS) pour les patientes prises en charge dans une intention palliative.

1. Analyse de survie selon le statut des emboles vasculaires

Au total, 91 événements (18 %) de récidive ou de progression ont été observés dans la population EV+ contre 164 événements (21 %) dans la population EV-, sans différence statistiquement significative ($p = 0.15$). Le délai médian jusqu'à la progression ou la récidive était de 28 mois (95% CI, 27-33) pour les patientes EV- et de 32 mois (95% CI, 29-38) pour les patientes EV+, sans différence notable selon le statut des emboles vasculaires (Figure 16).

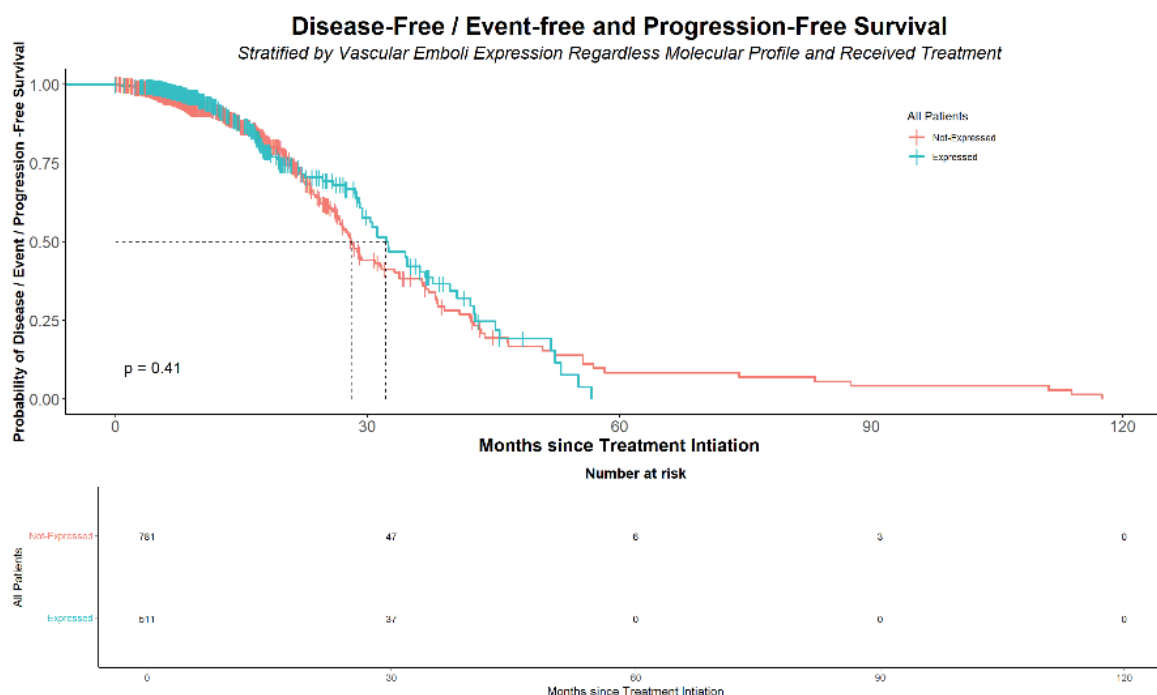


Figure 16 : Survie selon le statut des emboles vasculaires

2. Analyse de survie selon la stratégie thérapeutique et le sous-type moléculaire

2.1 Survie selon la stratégie

Chez les patientes EV+, la DFS médiane était de 33 mois, l'EFS médiane de 31 mois, et la PFS médiane de 18 mois. Dans la cohorte EV-, la DFS médiane était de 27 mois (95% CI, 23–38), l'EFS médiane de 31 mois (95% CI, 29–38), et la PFS médiane de 26 mois (95% CI, 17–NE). La stratégie adjuvante était associée à une meilleure survie, avec un HR de 0.73 (95% CI, 0.53–0.92 ; $p = 0,002$) (Figure 18).

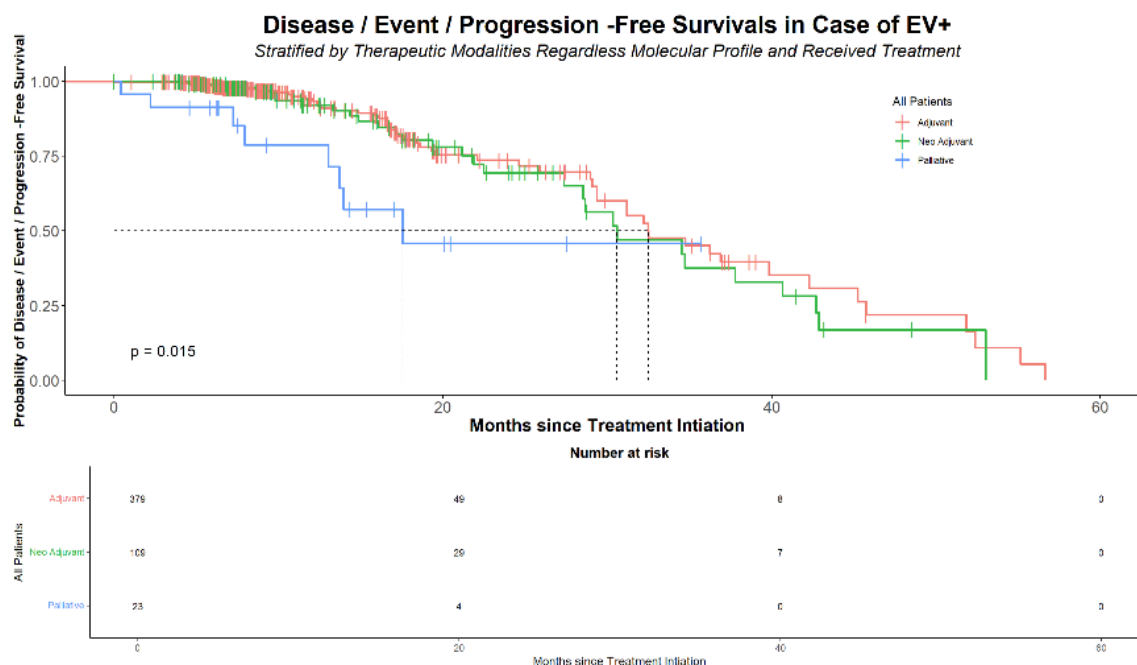


Figure 17 : Survie selon la stratégie thérapeutique initiale

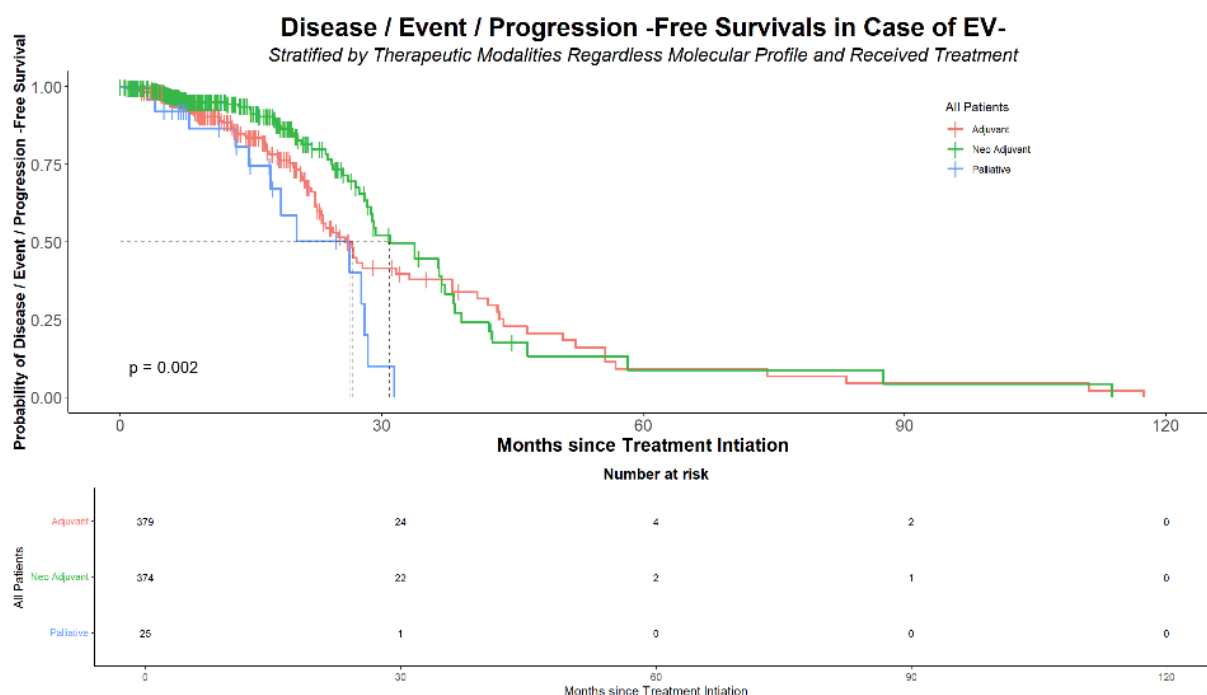


Figure 18 : Survie selon la stratégie thérapeutique initiale

2.2 Survie en situation adjuvante selon le profil moléculaire avec EV+

Dans la cohorte EV-, les résultats apparaissent plus homogènes et moins discriminants. La DFS médiane était de 25 mois (95% CI, 22-38) dans la population TNBC, de 27 mois (95% CI, 23-NE) dans le groupe ER-/HER2+, de 32 mois (95% CI, 24-NE) dans le groupe ER+/HER2-, et non estimable (95% CI, NE-NE) dans le groupe ER+/HER2+. Contrairement aux patientes EV+, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les sous-groupes moléculaires ($p = 0,71$). (Figure19)

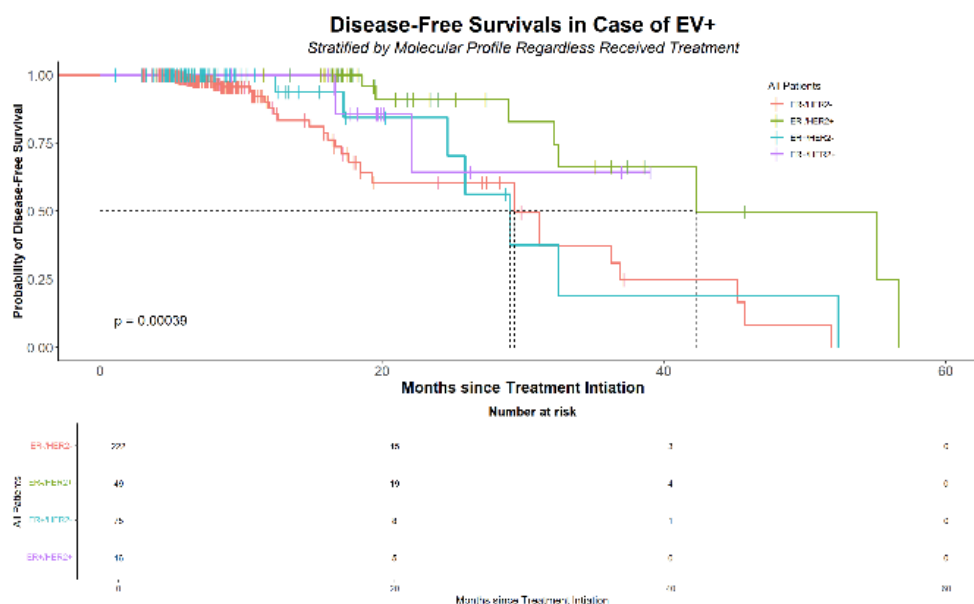


Figure 19 : Survie en situation adjuvante selon le profil moléculaire avec EV+

2.3 Survie en situation adjuvante dans le groupe HER2+/RH-

La stratification selon le statut EV pour chaque profil moléculaire, chez les patientes ayant bénéficié d'un traitement adjuvant, n'a révélé aucune différence significative de survie dans la population TNBC entre EV+ et EV- ($p = 0,7$), ni dans le sous-groupe HR+/HER2- ($p = 0,82$). En revanche, dans la sous-population présentant une maladie HR-/HER2+, une DFS médiane de 27 mois (95% CI, 23-NE) a été trouvée pour les EV- contre **42 mois** (95% CI, 32-NE) pour les EV+ (Figure 20).

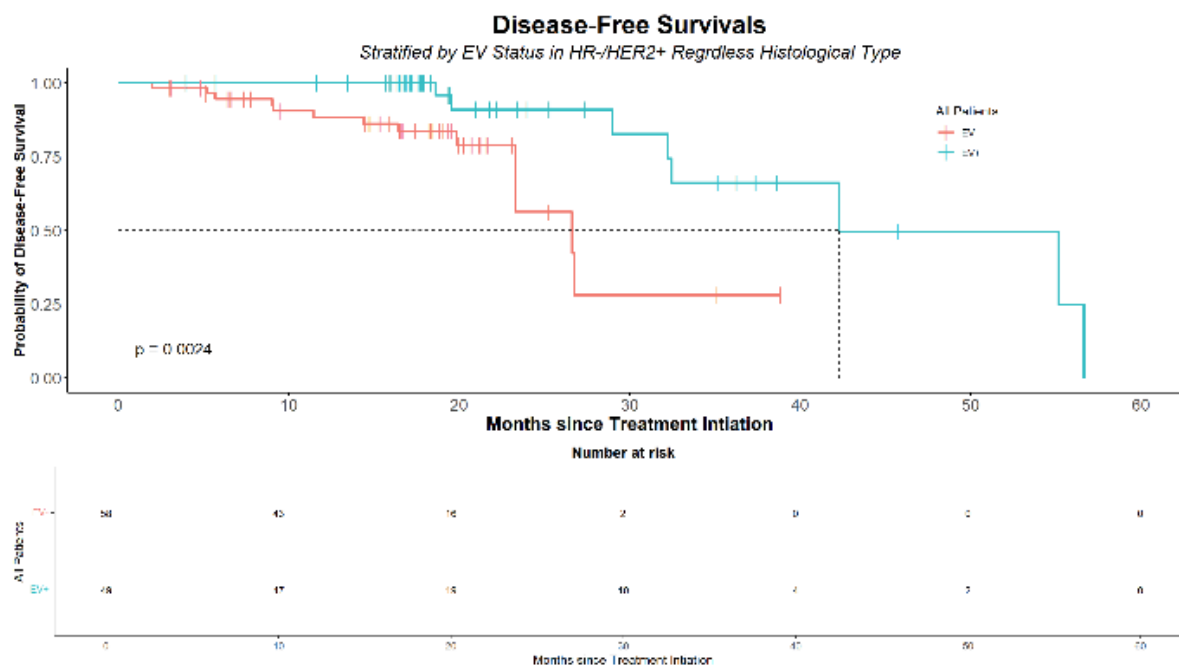


Figure 20 : Survie en situation adjuvante dans le groupe HER2+/RH-

2.4 Survie en situation néoadjuvante

Chez les patientes programmées pour une stratégie néoadjuvante à visée curative, et ce quel que soit le stade initial (I, II ou III), l'analyse de la survie sans événement (EFS) n'a pas montré de différence statistiquement significative entre les groupes EV- et EV+. Dans la sous-population HR-/HER2- (TNBC), l'EFS médiane était de 31 mois (95% CI, 26-42) pour les EV- contre 29 mois (95% CI, 19-NE) pour les EV+, avec une tendance en faveur des EV- mais non significative ($p = 0,27$). De manière similaire, dans le groupe HR+/HER2-, l'EFS médiane était de 28 mois (95% CI, 24-NE) pour les EV- contre NE (95% CI, 18-NE) pour les EV+, sans différence significative ($p = 0,16$). Contrairement aux résultats observés dans le contexte adjuvant, les patientes atteintes de maladie HER2+ n'ont pas montré de différence statistique selon le statut EV. L'EFS médiane était de 37 mois (95% CI, 34-NE) pour les EV- et de 31 mois (95% CI, 27-NE) pour les EV+ ($p = 0,59$) dans le sous-groupe HR- . Enfin, dans le sous-groupe HR+, l'EFS était comparable entre les deux statuts EV ($p = 0,32$) mais n'a pas pu être calculée de manière robuste en raison du faible nombre d'événements, lié à une taille d'échantillon insuffisante.



I. Facteurs pronostiques dans le cancer du sein.

Le cancer du sein repose sur un ensemble de facteurs cliniques, anatomopathologiques et biologiques (12) (13,14) qui permettent d'estimer le risque individuel de rechute et de décès (15) (16) (17). L'identification et la hiérarchisation de ces facteurs sont essentielles pour classer les patientes en groupe de risques afin d'adapter l'intensité des traitements et éviter le sous ou le surtraitement (18)(19).

1. Facteurs pronostiques de première génération

1.1 Âge

De manière générale, l'évolution du cancer du sein est considérée comme défavorable chez les patientes très jeunes et très âgées. Les patientes très jeunes (moins de 35 ans) présentent généralement un cancer du sein à un stade plus avancé, avec un statut négatif pour les récepteurs aux œstrogènes (RE) et une biologie tumorale agressive, ce qui se traduit par un délai plus court avant la récurrence locorégionale, un intervalle sans métastases à distance plus court et une survie globale plus faible (20,21) . Les patientes de plus de 65 ans ont des taux de survie relative plus faibles car leur cancer est diagnostiqué à un stade plus avancé et elles sont plus susceptibles de présenter des comorbidités et des disparités de traitement(22) . Les femmes âgées de 45 à 49 ans ont le meilleur pronostic(22) . L'influence de l'âge dépend également du sous-type de cancer du sein. L'âge pourrait avoir une importance pronostique plus grande dans les cancers luminaux que dans les autres types de cancer du sein. Les patientes jeunes atteintes de tumeurs ER-positives présentent une survie sans maladie plus courte que celles atteintes de tumeurs ER-négatives, tandis que chez les patientes plus âgées, le taux de survie sans maladie est similaire quel que soit le statut ER (23) .

1.2 Atteinte ganglionnaire

Le stade N est déterminé en fonction de la taille des dépôts métastatiques ganglionnaires, du nombre et de l'emplacement des ganglions lymphatiques impliqués (24). Le ganglion lymphatique axillaire homolatéral est le site d'atteinte le plus fréquent et, pris isolément, son statut constitue le facteur pronostique le plus important (25,26).

Une étude menée par Carter et al. (27) auprès de 24 740 femmes, à partir de la base de données du programme SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), a montré que la survie globale à 5 ans diminue d'environ 14 % en cas d'atteinte ganglionnaire. À stade tumoral égal, le risque de décès est estimé à 6 % supplémentaire pour chaque ganglion lymphatique positif (28). Cependant, le pronostic est plus complexe lorsque le ganglion lymphatique cliniquement négatif présente une cellule tumorale isolée ($< 0,2$ mm) ou des micrométastases (< 2 mm). Les auteurs de certaines études (29,30) suggèrent que la survie globale n'est pas affectée par la présence d'une cellule tumorale isolée, mais qu'elle est légèrement diminuée en cas de micrométastases. La présence de ganglions lymphatiques intramammaires et de ganglions de la chaîne mammaire interne positifs a une valeur pronostique négative similaire à celle des métastases ganglionnaires axillaires (31,32). L'essai Z0010 de l'American College of Surgeons Oncology Group (33) et l'essai B-32 du National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) (34) ont montré que la présence de métastases occultes peut augmenter le risque de récurrence, mais n'affecte pas nécessairement la survie globale.

1.3 Taille de la tumeur

La taille de la tumeur a été l'un des premiers facteurs pronostiques indépendants identifiés. Elle peut être déterminée par une combinaison de données radiologiques, macroscopiques et microscopiques. La plus grande dimension d'une composante invasive, en l'absence de composante in situ adjacente, est utilisée pour déterminer le stade T. En cas de maladie multifocale (présence de cancers supplémentaires dans le même quadrant) ou multicentrique (présence de cancers supplémentaires dans différents quadrants), seul le plus grand diamètre de la masse la plus volumineuse est pris en compte pour la détermination du stade T. Carter et al. (35) ont montré que les tumeurs de plus grande taille présentent une probabilité plus élevée d'atteinte ganglionnaire et un pronostic plus défavorable, avec des taux de survie globale à 5 ans de 91 %, 80 % et 63 % pour les tumeurs T1, T2 et T3, respectivement. À statut ganglionnaire similaire, une augmentation

de 1 mm de la taille de la tumeur entraîne une diminution de 1 % du taux de survie à 15 ans (36). Le stade T4 est réservé aux tumeurs de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique (T4a), à la peau (T4b) ou aux deux (T4c).

1.4 Type histologique

La littérature anatomopathologique distingue classiquement plusieurs catégories de types histologiques selon leur degré d'agressivité, allant des formes de bon pronostic telles que le carcinome tubuleux, le carcinome mucineux, le carcinome adénoïde cystique et le carcinome cribriforme infiltrant aux formes de mauvais pronostic comme le carcinome inflammatoire et certaines variantes rares (37,38) .

❖ Groupe 1 – Excellent pronostic : carcinomes de type spécial pur (tubuleux, cribriforme, mucineux, médullaire, adénoïde kystique)

Les carcinomes de type spécial pur, définis par des critères histologiques stricts incluant le carcinome tubulaire pur, le carcinome mucineux pur, le carcinome médullaire et le carcinome cribriforme pur, sont associés à un excellent pronostic avec une survie à 10 ans supérieure à 90 % en l'absence de chimiothérapie adjuvante. Le carcinome tubuleux, représentant 1 à 2 % des cancers du sein infiltrants, se manifeste davantage chez les femmes de 55 ans et plus (39) . Le carcinome mucineux (colloïde), forme rare observée dans moins de 5 % des cas, est majoritairement ER et PR-positif avec une rare surexpression de HER2 ; les patientes porteuses d'un carcinome mucineux pur bénéficient d'un excellent pronostic avec une survie supérieure à 80 % à 10 ans (40,41).

❖ Groupe 2 – Bon pronostic : carcinomes de type mixte (tubuleux mixte, mucineux mixte, lobulaire classique, papillaire)

Dans les études comparant le carcinome tubulaire pur et le carcinome canalaire infiltrant NOS, la présence d'un ou deux envahissements des ganglions axillaires inférieurs ne nuit pas à la survie dans les formes tubulaires pures, tandis que la présence d'une composante non conforme aux critères du type spécial augmente le risque non seulement d'envahissement ganglionnaire mais aussi de survie plus courte, soulignant l'importance décisive du degré de

pureté architecturale dans la stratification pronostique de ces tumeurs (42). Les carcinomes papillaires kystiques présentent une faible activité mitotique témoignant d'une évolution indolente et d'un bon pronostic, de même que les formes mucineux et médullaires classiques qui évoluent lentement et sont généralement diagnostiqués avant une possible propagation ganglionnaire. Le carcinome lobulaire classique présente des caractéristiques initialement associées à un bon pronostic (43,44).

❖ **Groupe 3 – Pronostic intermédiaire : carcinome canalaire infiltrant classique (CCI / NST) et carcinome lobulaire infiltrant classique**

Le carcinome canalaire infiltrant reproduit l'architecture des acini mammaires ; deux étapes essentielles de la progression, sortes d'intermédiaires entre carcinome in situ et infiltrant, sont les carcinomes microinvasifs et canaux infiltrants à prédominance endocanalaire, qui représentent des formes de transition avec un pronostic modulé par le grade histologique SBR, le statut ganglionnaire et la présence d'embolies vasculaires. Le pronostic du CCI est hétérogène et dépend de la constellation de facteurs clinicopathologiques associés (45).

❖ **Groupe 4 – Mauvais pronostic : carcinome micropapillaire invasif, carcinome métaplasique, carcinome lobulaire pléomorphe, carcinome inflammatoire**

Le carcinome micropapillaire invasif du sein est une variante histologique rare et distincte représentant moins de 3 % de l'ensemble des carcinomes mammaires ; il se caractérise par un pronostic péjoratif en raison d'un envahissement ganglionnaire massif et de la présence de nombreux embolies vasculaires et lymphatiques, le plaçant au premier rang des types histologiques pour la prévalence des embolies vasculaires, avec des taux d'envahissement ganglionnaire de 70 à 90 % dans les séries publiées(46). Le carcinome canalaire invasif micropapillaire présente un phénotype plus agressif malgré sa positivité aux récepteurs hormonaux dans approximativement 70 % des cas ; une revue rétrospective de 1 400 cas de carcinomes invasifs a identifié 83 cas (6 %) présentant une composante de carcinome canalaire micropapillaire, avec un nombre de ganglions envahis en corrélation

directe avec la survie, illustrant la capacité unique de ce sous-type à envahir massivement les vaisseaux lymphatiques péri-tumoraux (47). Le carcinome métaplasique figure également parmi les types histologiques de mauvais pronostic. Certains sous-types histologiques du carcinome lobulaire invasif, comme les types pléomorphes et solides, sont associés à un pronostic plus sombre que le type classique, avec une plus grande susceptibilité aux métastases ganglionnaires et à distance, un pléomorphisme nucléaire plus marqué et une plus grande probabilité de présence d'embolies vasculaires, faisant du variant pléomorphe une entité à classer dans le groupe de mauvais pronostic (48).

1.5 Grade histologique de la tumeur

Le grade histologique tumoral est un facteur pronostique important, un grade élevé étant généralement associé à un pronostic plus défavorable(49). Les pathologistes évaluent le grade des cancers du sein à l'aide du système de score histologique de Nottingham (modification d'Elston–Ellis(50) du système de Scarff–Bloom–Richardson), qui permet une évaluation objective des tumeurs selon trois caractéristiques : la formation de tubules (ou différenciation glandulaire), les caractéristiques nucléaires et l'activité mitotique . Les tumeurs sont notées sur une échelle à trois points pour chacune des trois catégories, et les scores sont additionnés pour un total maximal de neuf points. Les tumeurs ayant un score de 1 pour la formation de tubules présentent des glandes dans plus de 75 % du tissu et une meilleure différenciation ; celles ayant un score de 2 présentent des glandes dans 10 % à 75 % du tissu ; et celles ayant un score de 3 présentent des glandes dans moins de 10 % du tissu (50). L'évaluation du pléomorphisme nucléaire est sans doute l'aspect le plus subjectif du système de Nottingham, intégrant des caractéristiques telles que la taille du noyau et la prééminence des nucléoles. Les tumeurs de score 1 présentent généralement de petits noyaux réguliers avec des nucléoles rares. Les tumeurs de score 2 ont des noyaux plus grands et légèrement pléomorphes avec des nucléoles peu visibles, tandis que les tumeurs de score 3 présentent des noyaux nettement agrandis et souvent atypiques avec des nucléoles proéminents(51). L'activité mitotique est évaluée en comptant les figures mitotiques dans 10 champs

microscopiques à fort grossissement ; le score exact dépend du diamètre du champ microscopique, mais suit le principe selon lequel les tumeurs de haut grade présentent davantage de mitoses. Un score total de 3 à 5 indique une tumeur de bas grade (grade 1), tandis qu'un score de 8 à 9 correspond à une tumeur de haut grade (grade 3) avec des caractéristiques agressives probables (51). La huitième édition du manuel de stadification TNM de l'AJCC intègre les grades histologiques dans un stade pronostique clinique et un stade pronostique pathologique.

1.6 Présence d'embolies vasculaires

Les embolies vasculaires correspondent à l'entrée de cellules cancéreuses dans les vaisseaux sanguins entourant les canaux et lobules(52) ; une fois dans ces vaisseaux, elles risquent de disséminer dans la circulation sanguine et de fonder des métastases dans un autre organe (foie, poumon, os), faisant des embolies un marqueur précoce du potentiel de dissémination métastatique(53). La présence d'embolies tumorales intravasculaires dans la tumeur est un facteur de risque de récurrence locale. Sa présence peut influencer les décisions thérapeutiques concernant les traitements adjuvants (54,55).

1.7 Marges d'exérèse

Le statut des marges d'exérèse représente un facteur pronostique majeur de récurrence locale après traitement conservateur du sein. Les marges d'exérèse incomplètes sont un facteur déterminant du pronostic post-chirurgical. Une marge chirurgicale positive signifie que le chirurgien a coupé à travers la tumeur, laissant un résidu tumoral in situ et exposant la patiente à un risque élevé de récurrence, tandis qu'une marge négative garantit l'absence de tissu cancéreux au contact des limites encrées de la pièce d'exérèse. Le taux de récurrence locale montre une diminution à partir de 2 mm comme marge minimale ; les recommandations actuelles soulignent l'importance des marges d'exérèse comme éléments clés dans la gestion du cancer du sein.(56-58)

1.8 Récepteurs hormonaux

- **Récepteurs d'œstrogènes et de progestérone**

L'ER est un facteur de transcription nucléaire activé par les œstrogènes qui régule le développement et la prolifération du tissu mammaire, bénin et néoplasique(59) . De même, le PR est également un facteur de transcription nucléaire et un composant de la voie de signalisation de l'ER(60) . La majorité des tumeurs exprimant l'ER expriment également le PR, et la plupart des tumeurs ER-négatives n'expriment pas non plus le PR . L'existence d'une entité distincte pour les tumeurs ER-positives et PR-négatives fait débat, bien que certaines données suggèrent que ces tumeurs pourraient représenter un sous-type plus agressif de tumeurs ER-positives (60) .De manière générale, le statut ER et PR est considéré ensemble comme le statut des récepteurs hormonaux. Environ 75 % des carcinomes mammaires invasifs sont positifs aux récepteurs hormonaux (60). Ces tumeurs sont généralement de bas grade et présentent une évolution plus indolente, bien que le statut des récepteurs hormonaux ne soit pas corrélé au stade tumoral(59) . Le statut des récepteurs de la progestérone (RP) et, surtout, des récepteurs aux œstrogènes (RE) est reconnu comme un facteur prédictif positif important depuis l'avènement des hormonothérapies ciblées. L'hormonothérapie adjuvante est associée à une réponse favorable au traitement chez près d'un tiers des patientes présentant des tumeurs RE-positives et a également démontré une réduction du taux de récurrence pouvant atteindre 50 % chez ces patientes (61,62) . Bien que des tests moléculaires pour les récepteurs aux œstrogènes (ER) et à la progestérone (PR) soient actuellement disponibles, le statut des récepteurs hormonaux est le plus souvent déterminé par immunohistochimie sur des tissus fixés au formol et inclus en paraffine, au laboratoire d'anatomopathologie. Les résultats sont généralement exprimés en pourcentage ou en intervalle de pourcentages de positivité nucléaire, le seuil de positivité étant fixé à 1 % (63). L'intensité moyenne du marquage nucléaire des ER et PR est généralement qualifiée de faible, modérée ou forte(64).

- **HER 2**

L'oncogène HER2/neu (ERBB2) est amplifié dans 20 % des cancers du sein et constitue un facteur pronostique de rechute et de survie globale défavorable ; la surexpression de la protéine HER2 est associée à un haut degré de malignité avec un index de prolifération élevé, un moindre degré de différenciation et un risque initial plus élevé de dissémination métastatique ganglionnaire(65). Le cancer du sein HER2 positif représente 20 % de tous les cancers du sein invasifs ; il est associé à une récurrence accrue, à un risque élevé de métastases cérébrales et à une survie globale plus courte que les cancers de type luminal A et B, et la présence d'une amplification du gène ERBB2 constitue une condition prédictive d'une bonne réponse aux thérapies anti-HER2. La surexpression de HER2 est un facteur histopronostique indépendant de tous les autres facteurs pronostiques classiques, s'accompagnant d'une diminution de la survie globale en raison d'une augmentation de la fréquence des métastases synchrones et des rechutes.(66,67)

2. Facteurs de deuxième génération.

2.1 Les marqueurs de Prolifération

Les marqueurs de prolifération évaluent l'activité mitotique et la vitesse de croissance des cellules tumorales dans le cancer du sein. Le marqueur le plus utilisé en pratique est le Ki-67, exprimé au niveau des noyaux cellulaires en phase active du cycle cellulaire

Ki-67 : c'est une protéine nucléaire impliquée dans la prolifération cellulaire. La prolifération incontrôlée étant une caractéristique de la malignité, l'expression de Ki-67 est fréquemment recherchée chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. Son importance pronostique et prédictive reste incertaine, bien qu'un taux de prolifération élevé soit généralement considéré comme défavorable(68). Pour la stratification des cancers du sein selon leurs sous-types moléculaires intrinsèques, la coloration immunohistochimique de Ki-67 permet de différencier les tumeurs lumineuses A des tumeurs lumineuses B, ces dernières présentant un taux de prolifération plus élevé(69). Le consensus de Saint-Gall de 2015(70,71) propose que la valeur médiane de Ki-67 d'un

laboratoire serve de seuil pour distinguer une prolifération élevée d'une prolifération faible dans les cancers du sein ; cette valeur correspond généralement au seuil précédemment suggéré de 14 %. Un taux élevé de Ki-67 est généralement associé à une tumeur plus agressive, à un risque accru de récurrence et à une diminution de la survie globale. Les cancers présentant un index de prolifération élevé sont souvent corrélés à un grade histologique élevé et à des sous-types moléculaires agressifs tels que les cancers triple négatifs ou HER2 positifs. Son index constitue un facteur pronostique indépendant dans les cancers du sein RE+, un taux élevé traduisant une forte agressivité tumorale et, paradoxalement, une meilleure sensibilité à la chimiothérapie (72,73)

2.2 uPA / PAI-1

Dans le cancer du sein, des taux tissulaires élevés de PAI-1 sont associés à un risque accru de récurrence ; conjointement avec l'urokinase (uPA), il constitue un biomarqueur pronostique d'invasion validé et utilisé en clinique. Chez les patientes sans envahissement ganglionnaire (pN0), uPA/PAI-1 est le seul biomarqueur mammaire à avoir atteint le plus haut niveau de preuve (LOE I selon la grille de Hayes), confirmant sa valeur pronostique supérieure aux outils classiques disponibles à l'époque. Selon les recommandations de l'INCa, un taux d'uPA supérieur à 3 ng/mg de protéines et/ou de PAI-1 supérieur à 14 ng/mg de protéines traduit un pronostic défavorable ; les patientes à faible risque ainsi identifiées ne tirent pas de bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante. Les valeurs pronostique et prédictive d'uPA/PAI-1 ont été confirmées dans l'actualisation du rapport INCa de 2012 (74,75).

3. Facteurs de troisième génération

6.1 Sous-types moléculaires

La classification moléculaire du cancer du sein représente une avancée majeure dans la compréhension de l'hétérogénéité tumorale mammaire. Elle repose sur l'analyse de l'expression génique et permet de distinguer plusieurs sous-types intrinsèques : Luminal A, Luminal B, HER2 enrichi, basal-like/triple négatif et normal-like(76). Les tumeurs Luminal A présentent généralement le meilleur pronostic, avec une faible prolifération et une forte

hormonodépendance. À l'inverse, les sous-types HER2 enrichi et triple négatif sont associés à une agressivité biologique importante, un risque élevé de récurrence et une survie plus faible. Cette classification possède une valeur pronostique et prédictive essentielle et permet d'adapter les traitements systémiques de manière plus personnalisée. Le sous-type HER2 se distingue par la taille tumorale la plus élevée et un fort taux d'envahissement ganglionnaire, tandis que les tumeurs de type basal présentent une haute prévalence de types histologiques de mauvais pronostic (carcinomes métaplasiques, papillaires et indifférenciés), avec un grade SBR élevé et une forte association avec la présence de métastases à distance (77).

6.2 Signature génomique

De nombreux outils moléculaires sont actuellement disponibles en cancérologie mammaire à visée pronostique et/ou prédictive : la signature à 70 gènes MammaPrint®, le grade génomique MapQuant Dx®, et la signature à 21 gènes Oncotype DX®, pour ne citer que les plus utilisés en complément des approches clinicopathologiques classiques, dont on connaît la valeur mais aussi les limites (78). Les quatre tests génomiques disponibles 'Oncotype DX, MammaPrint, Prosigna et EndoPredict' se différencient par leur périmètre de validation clinique, les populations étudiées et les types d'études ; EndoPredict et Prosigna présentent l'avantage d'intégrer des critères cliniques (taille et statut ganglionnaire) dans le calcul du score de risque de rechute, contrairement aux deux autres tests (79,80).

Selon les recommandations actualisées de la HAS fin 2023, la seule signature génomique indiquée pour les femmes de moins de 50 ans est Oncotype DX, tandis que pour les femmes ménopausées, les quatre signatures peuvent être utilisées, les données ayant montré que leur valeur discriminante est particulièrement probante dans ce dernier groupe(81).

II. Les embolies vasculaires

À l'ère de la médecine personnalisée, outre la classification TNM, plusieurs outils permettent d'estimer le pronostic d'une patiente après un diagnostic de cancer du sein, en se basant sur les marqueurs tissulaires, les caractéristiques biologiques de la tumeur et le profil génétique. Les recommandations de l'AJCC soulignent l'importance de la stadification

pronostique. La présence d'embolies vasculaires tumoraux est reconnue comme un facteur pronostique indépendant traduisant une capacité accrue de dissémination métastatique et associée à un risque plus élevé de récurrence locale et à distance, même dans les tumeurs de petite taille.

4. Définition et fréquence des embolies vasculaires

4.1 Définition des embolies vasculaires

Les embolies vasculaires ont été définies par la présence d'embolies néoplasiques à l'intérieur de lumières vasculaires (incluant à la fois les espaces lymphatiques et les capillaires sanguins) dans des zones adjacentes mais situées en dehors des marges du carcinome. Sur le plan histologique, les embolies étaient définies par la présence d'amas cohésifs de cellules néoplasiques de taille variable mais plus petits que la lumière vasculaire(82)(83) . Les embolies vasculaires ont été associées à un pronostic plus défavorable pour les patients atteints de cancer du sein(84–86).

4.2 Fréquence des embolies vasculaires dans le cancer du sein

Les embolies vasculaires tumoraux représentent un paramètre histopathologique fréquent dans le cancer du sein. Leur incidence varie largement selon les séries, oscillant entre 20 % et 40 % des cas dans les cohortes contemporaines. Cette variabilité s'explique par des différences de techniques histologiques, de critères d'interprétation et de caractéristiques tumorales propres aux populations étudiées. Dans notre étude, l'incidence est de 39,6 % des cas.

Dans une série tunisienne portant sur 114 patientes atteintes d'un carcinome mammaire invasif non métastatique traitées au pôle de Carcinologie du Nord–Ouest tunisien sur une période de 6 ans (2011–2016), des embolies vasculaires étaient identifiées dans 23,7 % des cas (87) . Dans une étude rétrospective descriptive conduite au CHU Ibn Rochd de Casablanca en 2018 sur 668 cas de cancer du sein nouvellement diagnostiqués, la présence d'embolies vasculaires et lymphatiques a été notée chez 42,2 % des patients (88). Dans une étude anatomopathologique tunisienne portant sur 116 patientes dans la région du Cap Bon sur une

période de 5 ans (2010–2015), les embolies péri-tumoraux étaient présents dans 33 % des tumeurs (89).

La présence d'embolies vasculaires est plus fréquemment observée dans les tumeurs de grade élevé, de grande taille ou associées à un statut ganglionnaire positif(90). Les études récentes confirment que l'incidence des embolies vasculaires demeure relativement stable malgré les avancées diagnostiques et thérapeutiques. L'amélioration des techniques d'immunohistochimie, notamment l'utilisation d'anticorps tels que D2–40 ou CD31, a permis de mieux identifier les embolies vasculaires, conduisant à leur reconnaissance de manière plus précise dans les tumeurs mammaires. De plus, l'incidence est plus élevée dans certains sous-types agressifs, comme le triple négatif et les tumeurs HER2–positives, où elle peut atteindre 40%. Les embolies vasculaires sont désormais intégrés comme critère important dans les principaux modèles pronostiques modernes et dans les versions récentes de la stadification AJCC(91). L'incidence des embolies vasculaires apparaît élevée dans le cancer du sein, ce qui peut s'expliquer par la richesse du réseau vasculaire mammaire et la forte capacité invasive de certains sous-types tumoraux (92,93).

5. Place des embolies vasculaires dans la biologie tumorale.

5.1 Mécanisme physiopathologique des embolies vasculaires.

Les hypothèses dominantes dans ce domaine postulent que l'invasion et la métastase, notamment la formation d'embolies tumoraux dans les espaces vasculaires, sont des manifestations de la transition épithélio–mésenchymateuse (TEM). Au cours de ce processus, les cellules tumorales acquièrent une mobilité accrue, perdent leurs molécules d'adhérence épithéliales, expriment des métalloprotéinases matricielles et envahissent les tissus stromaux adjacents, incluant les espaces lymphovasculaires(94,95). L'acquisition d'un phénotype de cellule souche est synchrone à la TEM(96). Outre l'invasion locale, la capacité de dissémination, à l'origine de métastases, constitue l'une des principales caractéristiques du cancer. Il est à noter que les métastases représentent la première cause de mortalité chez les patients atteints

de cancer(97) . Avant de métastaser vers un site secondaire, les cellules cancéreuses doivent d'abord pénétrer dans le système vasculaire et s'y disséminer.

La formation des embolies vasculaires constitue une étape essentielle du processus métastatique dans le cancer du sein. Ce phénomène résulte de la capacité des cellules tumorales à franchir la membrane basale, envahir le stroma périductal puis pénétrer les lumières vasculaires sanguines ou lymphatiques. L'acquisition d'un phénotype mésenchymateux, via le processus de transition épithélio-mésenchymateuse (TEM), facilite la perte d'adhérence intercellulaire et accroît la motilité tumorale. Parallèlement, la sécrétion de métalloprotéinases matricielles (MMP-2, MMP-9) et d'enzymes protéolytiques permet la dégradation de la matrice extracellulaire et favorise la pénétration des cellules dans les vaisseaux. Une fois intravasées, les cellules tumorales peuvent se regrouper en agrégats cohésifs, constituant les embolies vasculaires, dont la structure confère une protection accrue contre les contraintes mécaniques et immunitaires.

Les interactions dynamiques entre les cellules tumorales et le système vasculaire jouent un rôle déterminant dans la formation des embolies. L'activation des cellules endothéliales, induite par des facteurs pro-angiogéniques tels que VEGF, modifie la perméabilité vasculaire et facilite l'intravasation tumorale. Les cellules tumorales, via l'expression de molécules d'adhésion (telles que VCAM-1, ICAM-1 ou intégrines), parviennent à se fixer à l'endothélium, favorisant ainsi leur transit vers les vaisseaux lymphatiques ou sanguins. Par ailleurs, des interactions paracrines entre cellules tumorales, fibroblastes associés au cancer et cellules immunitaires modulent le microenvironnement vasculaire, renforçant la capacité d'invasion. Ce remodelage vasculaire spécifique contribue à la formation d'« hotspots » d'intravasation, zones privilégiées pour la constitution d'embolies vasculaires qui seront à l'origine de la dissémination métastatique.

La formation d'embolies tumoraux dans les espaces lymphovasculaires, pourrait constituer une étape cruciale dans la genèse des micrométastases et a été judicieusement qualifiée de « métastase prise sur le fait »(98-100). Des données expérimentales récentes

suggèrent que ces embolies tumorales lymphovasculaires pourraient donner naissance à des cellules tumorales circulantes (CTC) qui, à terme, engendrent des métastases(101). Toutefois, les études cliniques ne permettent pas de déterminer si ces observations expérimentales sont spécifiques au cancer inflammatoire du sein (CIS) ou si elles s'appliquent plus largement à d'autres types de cancers du sein présentant des embolies vasculaires(102). Le cancer inflammatoire du sein (CIS) étant le cancer du sein présentant le degré d'invasion vasculaire important des vaisseaux dermiques adjacents, dont l'obstruction contribue à l'érythème, au gonflement et à la sensibilité de la peau sus-jacente(103,104).

5.2 Associations des embolies vasculaires avec des caractéristiques clinicopathologiques

a- Association des embolies vasculaires avec les caractéristiques cliniques

❖ Age

Cliniquement, les embolies vasculaires ont été systématiquement associées à un âge plus jeune chez les patientes(105–107). La présence d'embolies vasculaires (EV) a été significativement associée à un âge ≤ 40 ans ($p = 0,048$) dans une étude rétrospective portant sur des patientes atteintes de cancer du sein en stade précoce, suggérant que les tumeurs des femmes jeunes présentent une biologie plus agressive favorisant l'invasion vasculaire(108). Dans une grande série de 3 812 cas de cancer du sein opérable, Rakha et al. ont démontré une association positive entre la présence d'EV et une présentation symptomatique chez des patientes jeunes et préménopausées (109). Enfin, une étude portant sur 349 patientes avec envahissement ganglionnaire a montré que la présence d'EV était significativement associée à un âge ≤ 40 ans ($p = 0,009$) (110).

Dans notre étude, l'âge médian de 51 ans était significativement associé à la présence d'embolies vasculaires avec un OR de 0,99 ($p = 0,024$), traduisant une légère diminution du risque avec l'augmentation de l'âge, ce qui est cohérent avec les données de Rakha et al. et avec l'étude portant sur 349 patientes ganglion-positives, qui ont toutes deux confirmé l'association entre jeune âge et présence d'embolies vasculaires. Cette concordance s'explique par le fait que les tumeurs des femmes jeunes présentent une biologie intrinsèquement plus agressive avec un grade histologique plus élevé, une surreprésentation des sous-types HER2–

enrichi et triple négatif, un index prolifératif élevé, créant un microenvironnement tumoral particulièrement propice à l'invasion vasculaire précoce

❖ **Statut ménopausique**

Une étude portant sur 381 patientes avec carcinome canalaire invasif (stades I à IIIA) a démontré une association statistiquement significative entre le statut ménopausique et la présence d'embolies vasculaires (111). En revanche, dans une série de 81 patientes de Yildirim et al., aucune association statistiquement significative n'a été retrouvée entre le statut ménopausique et la présence d'EV ($p = 0,25$) (112).

Dans notre étude, aucune association significative n'a été retrouvée entre le statut ménopausique et la présence d'embolies vasculaires, un résultat concordant avec celui de Yildirim et al. mais divergeant de l'étude portant sur 381 patientes atteintes de carcinome canalaire invasif stades I-IIIa qui rapportait une association significative. Cette discordance peut s'expliquer par le fait que le statut ménopausique est étroitement corrélé à l'âge et au profil hormonal tumoral, deux variables dont l'effet pronostique propre sur les embolies vasculaires peut être capturé plus précisément par l'analyse directe de l'âge et du profil moléculaire tumoral, rendant le statut ménopausique redondant et statistiquement non significatif en présence de ces covariables dans les modèles multivariés.

❖ **Formes héréditaires (BRCA1 /BRCA2)**

Un point intéressant concerne les embolies vasculaires dans le cancer du sein héréditaire. Étant donné que les jeunes femmes présentent une incidence d'embolies vasculaires plus élevée que les femmes plus âgées(105,113,114), une hypothèse plausible pour expliquer cette observation serait une corrélation possible avec des mutations germinales, plus fréquentes chez les patientes jeunes. Malheureusement, peu d'études ont spécifiquement analysé cette question, et les données cumulées disponibles proviennent d'un échantillon relativement restreint de patientes atteintes d'un cancer du sein.

Dans notre série, un antécédent familial de cancer du sein a été rapporté chez 23 % des patientes ayant un embolie vasculaire

Van Voss et al. ont évalué la présence d'embolies vasculaires dans 28 cancers du sein associés à *BRCA1* (115). Les cancers du sein associés à *BRCA1* sont généralement caractérisés par des marges tumorales refoulantes, ce qui, selon eux, ne favorise pas l'accès aux vaisseaux. Cependant, cette affirmation subjective n'est pas étayée par des données scientifiques cohérentes et est contredite par une étude antérieure ayant identifié une association significative entre les embolies vasculaires et les tumeurs non étoilées(116). Les résultats ont montré que les embolies vasculaires étaient aussi fréquents dans les cancers du sein associés à *BRCA1* que dans les cancers sporadiques (25 % contre 20,6 %), ce qui conduit à la conclusion que ces cellules cancéreuses pourraient être capables de surmonter l'obstacle apparent à l'accès aux vaisseaux(115).

Si certaines études n'ont pas rapporté une incidence plus élevée d'EV dans les cancers du sein associés à *BRCA1* et *BRCA2*, d'autres ont au contraire montré une proportion plus importante, notamment chez les porteuses de la mutation *BRCA1*. Une seule étude a décrit une présence d'embolies vasculaires plus fréquente dans les cancers du sein associés à *BRCA2* que dans ceux associés à *BRCA1* ou les cancers du sein sporadiques (53 % contre 39 % et 48 %, respectivement)(117).

L'étude COPE a analysé les caractéristiques du cancer du sein chez les porteuses de la mutation germinale TP53. Les embolies vasculaires ont été décrits et comparés à d'autres sous-groupes de patientes présentant un cancer du sein d'apparition précoce (118). Ils étaient présents chez 33 % des porteuses de la mutation TP53, un pourcentage supérieur à celui observé pour les mutations *BRCA1* (14,5 %), *BRCA2* (24,8 %) et les cancers du sein sporadiques chez les jeunes patientes (19,9 %). Curieusement, les embolies vasculaires étaient aussi fréquents dans les cancers du sein porteurs de la mutation TP53 que dans les cancers du sein avec amplification de *HER2* (34,6 %). Ces résultats sont en contradiction avec certaines études

antérieures ayant observé des pourcentages d'embolies vasculaires beaucoup plus élevés dans les sous-groupes de cancers du sein associés aux mutations BRCA1 et BRCA2(119).

❖ **Présence de microcalcifications**

Les microcalcifications, détectées dans 30 à 50 % des cancers du sein à la mammographie, sont d'importants marqueurs indirects des EV, notamment dans le carcinome canalaire in situ et le carcinome canalaire invasif ; les microcalcifications groupées (définies comme > 5 calcifications par cm^2) sont les plus prédictives, présentes dans 67 % des tumeurs EV-positives contre 32 % des EV-négatives, avec un odds ratio de 4,2. Les microcalcifications linéaires ou ramifiées, bien que moins fréquentes (15 à 20 % des cas), sont encore plus fortement liées aux EV(120). Dans une étude rétrospective de 937 patientes traitées pour cancer du sein entre 2000 et 2012, la présence de microcalcifications mammographiques n'était pas significativement associée aux embolies vasculaires (121).

Dans notre étude, la présence de microcalcifications et de foyers micro-calcifiés était significativement et indépendamment associée à la présence d'embolies vasculaires (OR = 2,64 ; IC95% : 1,45-4,81 ; $p = 0,001$ et OR = 2,72 ; IC95% : 1,33-5,58 ; $p = 0,006$, respectivement), un résultat qui contraste avec celui de l'étude rétrospective de 937 patientes. Cette divergence peut s'expliquer par des différences méthodologiques importantes : notre analyse distingue les foyers micro-calcifiés des microcalcifications isolées tandis que l'étude de référence reposait sur une analyse univariée sans distinction entre les différents types morphologiques de microcalcifications, susceptible de diluer l'effet dans un groupe hétérogène ; par ailleurs, les microcalcifications groupées et ramifiées les plus fortement liées aux embolies vasculaires selon la littérature pourraient avoir été surreprésentées dans notre cohorte en raison des caractéristiques propres de notre population.

❖ **Siège de la tumeur (côté droit / gauche / bilatéral)**

En utilisant les données du TCGA (The Cancer Genome Atlas) portant sur 1 062 patientes (552 gauches, 510 droites), une étude a analysé l'état des EV selon la latéralité tumorale, sans

retrouver de différences clinicopathologiques majeures en fonction du côté atteint, bien que les tumeurs gauches aient été légèrement plus prévalentes (122). Dans une série de 687 patientes, Aucune différence significative entre les groupes concernant la présence ou absence d'embolies vasculaires a été établie avec la latéralité (123). Dans l'étude de Dogan et al. sur les stades précoces, la latéralité du sein atteint figurait parmi les paramètres clinicopathologiques recueillis, mais n'a pas été identifiée comme un facteur significativement associé à la présence d'embolies vasculaires dans les analyses uni- ou multivariées (124).

Dans notre étude, l'atteinte du sein gauche était significativement associée à une diminution du risque d'embolies vasculaires tandis que les tumeurs bilatérales ne présentaient pas de différence significative. Un résultat qui diverge des données du TCGA (1 062 patientes) et de la série de 687 patientes de Dogan et al. Cette discordance doit être interprétée avec prudence et pourrait refléter un biais de composition propre à notre cohorte notamment une distribution asymétrique des sous-types moléculaires ou des stades tumoraux selon la latéralité ou des différences anatomiques dans le drainage lymphatique entre les deux seins non encore formellement caractérisées dans la littérature, justifiant une confirmation de ce résultat dans des cohortes indépendantes de plus grande taille avant toute conclusion clinique définitive.

❖ Signes cutanés

La rougeur, l'œdème et la peau d'orange caractéristiques du CSI sont attribués à la présence d'embolies tumorales dans les vaisseaux dermiques, bien que leur présence ne soit pas obligatoire au diagnostic : plusieurs études ont montré que l'invasion lymphatique dermique n'est identifiée que dans moins de 75 % des cas de CSI malgré un prélèvement cutané adéquat (125). Un cas rapporté dans la littérature décrit une patiente de 45 ans présentant une rougeur mammaire sans nodule palpable, dont la biopsie a révélé un carcinome canalaire infiltrant avec présence d'embolies vasculaires dermiques, illustrant la présentation typique d'un carcinome inflammatoire associé aux EV(126).

Dans notre étude, aucune association significative n'a été retrouvée entre les signes cutanés (épaississement ou ulcération) et la présence d'embolies vasculaires, un résultat qui peut paraître contre-intuitif au regard des données physiopathologiques établissant que la rougeur, l'œdème et la peau d'orange du carcinome mammaire inflammatoire sont directement attribués à la présence d'embolies tumorales dans les vaisseaux dermiques. Cette absence d'association dans notre série s'explique vraisemblablement par la faible prévalence des carcinomes inflammatoires dans notre cohorte formée dans laquelle les signes cutanés constituent le marqueur clinique diagnostique de l'invasion vasculaire dermique et par le fait que les embolies vasculaires profonds intraparenchymateux, qui constituent la grande majorité des embolies de notre série, ne s'accompagnent pas nécessairement de signes cutanés visibles, rendant cette variable clinique peu discriminante pour prédire la présence d'embolies vasculaires dans une population non sélectionnée sur ce critère.

❖ Stades TNM

Les embolies vasculaires ont ensuite été fortement associées à un stade T plus avancé (127,128). Dans une étude de Yildirim et al. portant sur 81 patientes, les EV étaient présents dans 29 % des tumeurs T1, 54 % des tumeurs T2 ($p = 0,028$) et 100 % des tumeurs T3 ($p = 0,002$), démontrant une corrélation progressive et significative entre le stade T et la fréquence des embolies vasculaires (129). Dans la grande série de Rakha et al. (3 812 cas), l'analyse multivariée a confirmé que les EV constituent un prédicteur indépendant de la survie spécifique au cancer du sein et de la survie sans métastase à distance dans les sous-groupes TNM pT1a-pT1c/pN0 et pT2/pN0, plaidant pour leur intégration dans les systèmes de stadification (130). Dans une analyse multivariée portant sur 4 554 patientes, la présence d'EV constituait un facteur pronostique indépendant affectant la survie globale et la survie sans maladie, avec un stade T et un stade N élevés figurant parmi les cofacteurs les plus fortement associés à la présence d'invasion lymphovasculaire dans l'analyse univariée (131). Dans notre étude sur le plan de l'extension tumorale, les patientes EV+ présentaient plus fréquemment des stades tumoraux intermédiaires T2 et des atteintes ganglionnaires plus avancées N2-N3,

malgré une taille tumorale (T) paradoxalement moins élevée dans certains cas, ce qui suggère une dissémination précoce avec le stade tumoral T4 significativement associé à une moindre probabilité d'embolies vasculaires .

Dans notre étude, les patientes EV+ présentaient plus fréquemment des atteintes ganglionnaires avancées N2–N3, avec une relation dose–réponse très significative entre stade N et probabilité d'embolies vasculaires (N1 : OR = 1,58 ; N2 : OR = 2,41 ; N3 : OR = 5,94 ; $p < 0,001$), un résultat parfaitement concordant avec les données de la grande cohorte coréenne de 4 554 patientes et de la série de Rakha et al. (3 812 cas) qui confirment toutes deux que l'envahissement ganglionnaire est l'un des facteurs les plus fortement associés à la présence d'embolies vasculaires en analyse univariée et multivariée. En revanche, le résultat paradoxal de notre étude associant les stades T4 à une moindre probabilité d'embolies vasculaires (OR = 0,40 ; $p < 0,001$) s'écarte des données de Yildirim et al. qui rapportaient une corrélation progressive entre stade T et fréquence des embolies vasculaires (T1 : 29 %, T2 : 54 %, T3 : 100 %) ; ce résultat peut s'expliquer par le fait que les tumeurs T4 de notre cohorte étaient majoritairement traitées par chimiothérapie néoadjuvante, entraînant une destruction partielle ou totale des embolies vasculaires sur la pièce opératoire post–thérapeutique et conduisant ainsi à une sous–estimation artificielle de leur prévalence dans ce sous–groupe.

b- Association des embolies vasculaires avec les caractéristiques anatomo-pathologiques

❖ Type histologique

Il est intéressant de noter que le carcinome mammaire « non spécifique » (anciennement appelé canalaire) induit une présence d'embolies vasculaires plus fréquemment que les autres types histologiques (128,132,133), tandis que les résultats de deux études différentes ont été contradictoires concernant l'association avec le type de bordure tumorale. Fisher et al. ont identifié une association significative entre les embolies vasculaires et les tumeurs à bordures étoilées(134); par la suite, Davis et al. ont rapporté le résultat inverse, à savoir une association entre les embolies vasculaires et les bordures tumorales non étoilées et infiltrantes(116). Une étude comparant 1 843 patientes avec carcinome canalaire infiltrant (CCI) versus carcinome

lobulaire infiltrant (CLI) a montré que les embolies vasculaires étaient moins fréquentes dans les CLI, ces derniers présentant par ailleurs une proportion plus élevée de stades pT3 et pN3 par rapport aux CCI, malgré leur biologie apparemment moins agressive. Dans une série rétrospective de 2 124 patientes avec cancer du sein invasif, les carcinomes canaux infiltrants représentaient 92,7 % des cas et les carcinomes lobulaires 2,8 % ; parmi elles, 18,7 % présentaient des EV, confirmant la prédominance de ce phénomène dans les types histologiques de haut grade de malignité (135).

Dans notre étude, le type histologique CNOS (carcinome de type non spécifique) était significativement et indépendamment associé à la présence d'embolies vasculaires (OR = 3,63 ; IC95% : 2,61–5,10 ; $p < 0,001$), un résultat parfaitement concordant avec les données de la littérature internationale qui établissent que le carcinome mammaire non spécifique induit une présence d'embolies vasculaires plus fréquemment que les autres types histologiques, et avec la série rétrospective de 2 124 patientes dans laquelle les carcinomes canaux infiltrants, qui constituent le principal contingent des CNOS, représentaient 92,7 % des cas et présentaient un taux d'EV de 18,7 %. En revanche, l'absence d'association significative avec le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) dans notre série (OR = 1,55 ; $p = 0,12$) est cohérente avec l'étude comparant 1 843 patientes CCI versus CLI, qui démontrait une moindre fréquence des embolies vasculaires dans les CLI malgré leur stade pT et pN plus avancé, un paradoxe biologique attribuable aux caractéristiques architecturales propres du CLI avec des cellules non cohésives à progression infiltrante en file indienne sans formation d'embolies tumoraux compacts dans les lumières vasculaires ce qui réduisent mécaniquement la probabilité d'intravasation tumorale détectable en histologie standard.

❖ **Grade SBR (Scarff–Bloom–Richardson / Elston–Ellis)**

Le grade histologique selon la classification SBR modifiée par Elston et Ellis (système de Nottingham) et la présence d'EV sont deux paramètres cliniques de haute valeur pronostique dans le cancer du sein, reflétant conjointement le niveau d'agressivité tumorale ; une étude par CGH comparative sur 57 carcinomes canaux invasifs a démontré une accumulation

significative d'altérations génomiques dans les tumeurs de haut grade associées à des EV (136). Dans une série de 349 patientes avec envahissement ganglionnaire, les EV étaient significativement associés à un grade histologique élevé (grades II et III, $p = 0,007$), suggérant que l'invasion lymphovasculaire est le reflet d'une dédifférenciation cellulaire avancée (137). Une étude rétrospective sur 2 124 patientes a mis en évidence une forte corrélation entre les EV et les grades histologiques les plus élevés : les grades II et III représentaient respectivement 48,5 % et 43,2 % des cas, et la présence d'EV était systématiquement plus fréquente dans les tumeurs de grade III, témoignant de leur phénotype invasif (138).

Dans notre étude, le grade SBR III était significativement associé à la présence d'embolies vasculaires avec un OR de 4,95 (IC95% : 1,95–14,3 ; $p = 0,001$), confirmant les données de la série de 349 patientes avec envahissement ganglionnaire ($p = 0,007$) et de la cohorte rétrospective de 2 124 patientes dans laquelle la présence d'EV était systématiquement plus fréquente dans les grades II et III, traduisant le lien direct entre dédifférenciation cellulaire avancée et potentiel d'invasion vasculaire. La magnitude de l'association observée dans notre étude, avec un OR proche de 5 pour le grade III par rapport au grade I, est cohérente avec les données de l'étude CGH sur 57 carcinomes canalaux invasifs démontrant une accumulation significative d'altérations génomiques dans les tumeurs de haut grade associées aux EV, suggérant que les anomalies chromosomiques caractéristiques du grade III activent des voies de signalisation pro-invasives favorisant conjointement la dédifférenciation tumorale et l'intravasation vasculaire.

❖ Engainement périnerveux (EPN)

Dans notre étude, l'engainement périnerveux était retrouvé chez 18 % des patientes et constituait le facteur le plus fortement associé à la présence d'embolies vasculaires dans l'analyse multivariée (OR = 20,1 ; IC95% : 8,96–53,7 ; $p < 0,001$), un résultat proche de celui de la série de 191 patientes qui rapportait une fréquence d'EPN de 14,1 % et une corrélation significative avec les EV ($p = 0,009$) (139), ainsi qu'aux données de la cohorte de 2 124 patientes confirmant l'intrication entre ces deux voies d'extension tumorale (140).

La magnitude exceptionnelle de l'OR observé dans notre série multipliant par vingt la probabilité d'embolies vasculaires en présence d'un engainement périnerveux peut s'expliquer par un enrichissement de notre cohorte en tumeurs à phénotype infiltrant particulièrement agressif, pour lesquelles l'activation simultanée des voies d'invasion neurale et vasculaire témoigne d'une reprogrammation épigénétique profonde des mécanismes d'adhésion cellulaire et d'invasion stromale, justifiant une évaluation conjointe et systématique de ces deux paramètres dans tout compte rendu anatomopathologique.

❖ TILs (Tumor Infiltrating Lymphocytes)

Dans une étude de cohorte norvégienne portant sur 285 patientes avec cancer du sein détecté par dépistage mammographique, un nombre élevé de tous les sous-groupes de lymphocytes infiltrant la tumeur (TILs : CD45+, CD3+, CD4+, CD8+, FOXP3+) était significativement associé à la présence d'embolies vasculaires ($p \leq 0,04$ pour tous), et plusieurs sous-groupes (CD8+, CD45+, FOXP3+) étaient associés à l'invasion vasculaire sanguine ($p \leq 0,04$) (141). Une étude portant sur 344 patientes (187 RE+ et 157 TNBC) a analysé la corrélation entre les TILs et les embolies vasculaires ((142). Dans une étude rétrospective sur 172 patientes atteintes de cancer du sein précoce et localement avancé, l'analyse statistique n'a pas retrouvé de corrélation significative entre les TILs et les embolies vasculaires (143).

Dans notre étude, le taux de TILs montrait une tendance à l'association avec la présence d'embolies vasculaires sans atteindre le seuil de significativité statistique (OR = 1,03 ; IC95% : 1,00-1,06 ; $p = 0,054$), un résultat qui s'écarte des données de l'étude de cohorte norvégienne mais qui est en revanche concordant avec l'étude rétrospective sur 172 patientes de cancer du sein précoce et localement avancé n'ayant pas retrouvé de corrélation significative entre TILs et EV. Cette discordance avec la série norvégienne peut s'expliquer par des différences dans la méthode d'évaluation des TILs, notre étude utilisant une évaluation semi-quantitative globale en HE standard sans distinction des sous-populations lymphocytaires (CD8+, CD4+, FOXP3+), contrairement à l'étude norvégienne qui caractérisait précisément chaque sous-type

par immunohistochimie ainsi que par une composition moléculaire différente de nos deux cohortes, la relation entre TILs et EV étant biologiquement plus robuste dans les sous-types agressifs HER2-positifs et triple négatifs où les TILs sont physiologiquement plus abondants.

❖ Amas tumoraux (Tumor Budding)

Dans une méta-analyse portant sur 13 études et 1 763 patientes, les amas tumoraux de haut grade (tumor budding) étaient significativement associés à la présence d'EV (OR : 3,14 ; IC 95 % : 2,10-4,71 ; $p < 0,01$), démontrant un lien fort et indépendant entre ces deux paramètres histologique (144). Dans une étude sur 160 cas de carcinome canalaire invasif (IDC-NOS), les amas tumoraux de haut grade étaient significativement associés à la présence d'EV ($p = 0,001$) suggérant un mécanisme commun entre bourgeonnement tumoral et invasion vasculaire (145). Dans une série de 50 cas de carcinomes mammaires invasifs, 66 % des tumeurs présentaient des amas de haut grade, et ceux-ci étaient statistiquement associés aux embolies vasculaires confirmant la valeur pronostique des amas tumoraux comme reflet de l'agressivité biologique tumorale(146). Dans une étude indienne sur des carcinomes mammaires infiltrants, les amas tumoraux de haut grade étaient significativement associés aux embolies vasculaires confirmant leur valeur comme marqueur pronostique intégré (147).

Dans notre étude, la présence d'amas tumoraux était significativement et indépendamment associée aux embolies vasculaires (OR = 2,3 ; IC95% : 1,60-3,31 ; $p < 0,001$), un résultat parfaitement concordant avec les données de la méta-analyse portant sur 13 études et 1 763 patientes ainsi qu'avec les trois séries individuelles portant respectivement sur 160 cas de CCI-NOS, 50 carcinomes mammaires invasifs et une cohorte indienne de carcinomes infiltrants ; ce qui confirme toutes une association significative entre amas tumoraux de haut grade et présence d'embolies vasculaires. La légère sous-estimation de l'OR observé dans notre série (2,3) par rapport à celui de la méta-analyse (3,14) peut s'expliquer par une hétérogénéité dans la méthode de gradation des amas tumoraux car notre étude utilise une approche semi-quantitative binaire (présence/absence) sans distinction formelle entre amas de bas et haut grade.

5.3 Association des embolies vasculaires avec les caractéristiques moléculaires.

Des recherches récentes ont étudié la relation entre les embolies vasculaires et les principaux marqueurs biologiques prédictifs. Leur présence a été observée plus fréquemment dans les tumeurs à récepteurs hormonaux (RH) négatifs, HER2 positifs et présentant un index de prolifération Ki-67 élevé(90,102,148). Selon les principaux sous-types biologiques intrinsèques du cancer du sein, les embolies vasculaires sont plus fréquents dans les sous-types HER2+ et de type luminal B(102,148).

2.3-1 Les biomarqueurs

a) Récepteurs hormonaux (RE / RP)

Dans une large étude portant sur 11 596 tumeurs mammaires classées selon le sous-type moléculaire par analyse immunohistochimique au Memorial Sloan Kettering Cancer Center (1998-2010), une analyse multivariée a démontré que les statuts RE étaient significativement associés à la présence d'embolies vasculaires (EV) ($p < 0,0001$) (149). Dans une série japonaise de 4 652 cas consécutifs de cancer du sein invasif, un taux significativement plus élevé d'EV était associé à la négativité des récepteurs aux œstrogènes (RE-, $p = 0,007$) et aux récepteurs à la progestérone (RP-, $p = 0,01$), confirmant que les tumeurs hormonodépendantes présentent une moindre propension aux embolies vasculaires (150). Dans une étude française portant sur 2 071 patientes atteintes de cancer du sein invasif (2007-2013), les tumeurs RE-/RP+, sous-type rare et controversé, se distinguaient par une plus grande fréquence comparées aux tumeurs RE+(151). Dans une étude multicentrique japonaise portant sur des patientes avec cancer du sein RE+/HER2, aucune association a été trouvée entre les RH et les embolies vasculaires(152).

Dans notre étude, les récepteurs hormonaux (œstrogène et progestérone) ne montraient pas d'association significative avec la présence d'embolies vasculaires, un résultat qui diverge partiellement des données de la large étude du Memorial Sloan Kettering Cancer Center portant sur 11 596 tumeurs ($p < 0,0001$) et de la série japonaise de 4 652 cas (RE- : $p = 0,007$; RP- : $p = 0,01$), mais qui est en accord avec l'étude multicentrique japonaise portant sur des patientes RE+/HER2 n'ayant retrouvé aucune association entre les récepteurs

hormonaux et les embolies vasculaires. Cette discordance peut s'expliquer par des différences dans la composition moléculaire de nos cohortes respectives car les études rapportent une association significative incluant une proportion plus élevée de tumeurs triple-négatives et HER2-enrichies dans lesquelles la négativité des RH est mécaniquement liée à un phénotype invasif ainsi que par l'ajustement multivarié de notre modèle sur des covariables fortement corrélées aux RH telles que le profil moléculaire HER2+/RH+ et le grade SBR, qui absorbent l'essentiel de la variance explicative des récepteurs hormonaux et en réduisent l'effet propre à un niveau non significatif.

b) HER2

Dans la série de 4 652 cas de Fujii et al., la présence d'EV était significativement associée au statut HER2 positif ($p < 0,0001$) avec des taux d'EV de 38,1 % dans le sous-type HER2-enrichi et 40,9 % dans le sous-type Luminal/HER2, contre seulement 20 % dans le sous-type Luminal A, confirmant que l'amplification HER2 est un déterminant majeur d'embolies vasculaires (153). Une étude publiée dans Annals of Oncology a démontré que la surexpression de HER2/neu était associée aux embolies vasculaires (154). Dans une étude rétrospective portant sur 960 patientes atteintes de cancer du sein pT1N0 dans trois centres allemands, les facteurs de risque d'une survie sans maladie réduite à 1 an incluaient les embolies vasculaires ($p = 0,031$) et le statut HER2 positif ($p = 0,003$), illustrant la synergie pronostique entre ces deux paramètres dans les petites tumeurs sans envahissement ganglionnaire (155). Une étude rétrospective sur 2 124 patientes de l'Université de Dalian (2012-2020) a confirmé l'impact multiplicateur des EV dans les cancers HER2-surexprimés (156).

Dans notre étude, la majorité des statuts HER2 ne montraient pas d'association significative avec les embolies vasculaires, à l'exception du statut HER2 2+ qui était associé à une diminution significative du risque (OR = 0,55 ; IC95% : 0,31-0,94 ; $p = 0,033$), un résultat qui contraste avec les données de la série japonaise de Fujii et al. (4 652 cas) ainsi qu'avec l'étude publiée dans Annals of Oncology. Ce résultat paradoxal pour le statut HER2 2+ s'explique par les caractéristiques biologiques particulières des tumeurs HER2 équivoques

(score 2+) : dans notre cohorte, la majorité de ces tumeurs HER2 2+ étaient probablement non amplifiées en FISH/ISH et se comportaient pronostiquement davantage comme des tumeurs HER2-négatives, leur OR inférieur à 1 reflétant non pas un effet protecteur biologique réel de l'équivocité HER2, mais plutôt la composition hybride de ce groupe hétérogène incluant majoritairement des tumeurs à biologie luminale de moindre agressivité vasculaire ; par ailleurs, l'absence de stratification systématique par FISH dans notre cohorte rétrospective constitue une limite méthodologique pour l'interprétation de ce sous-groupe spécifique.

c) Ki67

En analysant les données du TCGA (The Cancer Genome Atlas) sur 639 cas et une cohorte de validation de 196 cas, Asaoka et al. ont démontré que les EV étaient associés à un index Ki67 tumoral élevé et que les tumeurs EV-positives présentaient des niveaux plus élevés d'expression des gènes liés à la prolifération cellulaire (157). Dans une étude coréenne portant sur 4 554 patientes, le groupe EV-positif présentait un pourcentage significativement plus élevé de patientes avec des niveaux élevés de Ki67 par rapport au groupe EV-négatif, confirmant que l'index de prolifération constitue l'un des corrélats biologiques les plus robustes des embolies vasculaires (158). Dans une étude chinoise sur 392 tissus de carcinomes mammaires invasifs analysés par microarray tissulaire (TMA), un Ki67 élevé était significativement corrélé à la présence d'EV en régression logistique binaire multivariée, suggérant que la prolifération cellulaire rapide facilite mécaniquement l'accès des cellules tumorales aux espaces vasculaires (159). Dans une étude multicentrique japonaise chez des patientes hormonodépendantes (RE+/HER2-) traitées exclusivement par hormonothérapie, l'analyse multivariée a établi qu'un index Ki67 élevé (HR : 1,96) ne montrait pas d'association avec les embolies vasculaires (160).

Dans notre étude, le Ki-67 ne montrait pas d'association significative avec les embolies vasculaires, un résultat qui diverge des données de trois grandes études concordantes : l'analyse TCGA d'Asaoka et al. (639 cas), la cohorte coréenne de 4 554 patientes, et l'étude chinoise sur 392 carcinomes analysés par TMA mais qui est en accord avec l'étude

multicentrique japonaise portant sur des patientes RE+/HER2– sous hormonothérapie exclusive. Cette absence d'association dans notre série peut s'expliquer par plusieurs facteurs : d'une part, le seuil de dichotomisation du Ki-67 utilisé dans notre analyse (vraisemblablement 20 % selon les recommandations INCa) peut différer de ceux retenus dans les études de référence (14 %, 20 % ou 25 % selon les études), ce qui modifie substantiellement la distribution des groupes et la puissance de détection d'une association ; d'autre part, l'ajustement multivarié sur le profil moléculaire ER+/HER2+ et le grade SBR III tous deux fortement corrélés au Ki-67 et significativement associés aux EV dans notre modèle absorbe vraisemblablement l'essentiel de l'information pronostique portée par l'index prolifératif, rendant sa contribution propre statistiquement non significative après ajustement.

2.3-2 Sous-type moléculaire

Dans une série de 4 652 cas consécutifs de cancer du sein invasif analysés par Fujii et al., les sous-types moléculaires étaient significativement associés au taux d'EV : 20 % dans le Luminal A, 34,6 % dans le Luminal B, 40,9 % dans le Luminal/HER2, 38,1 % dans le HER2–enrichi et 29,8 % dans le triple–négatif (TN) (161) . Dans une revue systématique sur le cancer du sein triple–négatif (TNBC), ce sous-type était caractérisé par une fréquence élevée d'embolies vasculaires, soulignant que le phénotype moléculaire triple–négatif est intrinsèquement lié à la propension à former des embolies vasculaires(162) .

Des recherches récentes ont mis en évidence une relation étroite entre les embolies vasculaires et les principaux marqueurs biologiques prédictifs du cancer du sein : les embolies vasculaires sont retrouvés plus fréquemment dans les tumeurs à récepteurs hormonaux (RH) négatifs, à surexpression HER2, et présentant un index de prolifération Ki-67 élevé.

Dans une vaste étude rétrospective coréenne portant sur 4 554 patientes opérées entre 2010 et 2017, le groupe EV positif présentait une proportion significativement plus faible de tumeurs de type luminal, mais une proportion nettement plus élevée de tumeurs HER2–positives et triple–négatives (TNBC), confirmant la relation biologique entre agressivité moléculaire et présence d'embolies vasculaires(163).

- **Profil RH- / HER2- (Triple Négatif, TNBC)**

Dans le sous-type triple négatif (ER-/PR-/HER2-), le taux d'EV est estimé à 29,8 % dans la série japonaise de 4 652 cas, un taux intermédiaire qui ne reflète pas moins un impact pronostique majeur.

Comparé au sous-type luminal A, le sous-type triple négatif présente un risque de formation d'embolies vasculaires 11,6 fois plus élevé (OR = 11,599 ; IC95% : 2,043-96,710 ; p = 0,010) selon une étude IRM multiparamétrique récente ayant corrélié les caractéristiques d'imagerie et les données anatomopathologiques, soulignant le fort potentiel infiltrant et invasif de cette entité moléculaire. Chez les femmes jeunes atteintes de cancer du sein, les formes triple-négatives (25 %) sont caractérisées par une présence fréquente d'embolies vasculaires, contribuant ainsi au pronostic particulièrement défavorable de cette forme dans la population jeune.

Dans notre étude, le profil ER-/HER2- (triple négatif) ne montrait pas d'association significative indépendante avec les embolies vasculaires. Cette absence de significativité dans notre modèle multivarié peut s'expliquer par le fait que le profil triple négatif de référence (ER-/HER2-) est utilisé comme catégorie de base dans notre analyse. Les OR des autres profils étant calculés par rapport à lui, ce qui ne permet pas de détecter un effet propre de ce sous-type, et par l'absorption de sa variance explicative par d'autres covariables fortement corrélées au phénotype triple négatif dans notre modèle, notamment le grade SBR III (OR = 4,95) et les amas tumoraux (OR = 2,3), qui capturent l'essentiel de l'agressivité biologique associée à ce profil.

- **Profil HER2+/RH- (HER2-enrichi non luminal)**

Dans le sous-type HER2-enrichi (ER-/HER2+), le taux d'EV est de 38,1 % dans la série japonaise de 4 652 cas, ce qui en fait l'un des sous-types les plus fréquemment associés aux embolies vasculaires. Selon la revue internationale de référence *Updates on Lymphovascular Invasion in Breast Cancer* (PMC, 2023), la présence d'embolies vasculaires est plus commune dans le sous-type HER2-enrichi que dans tout autre sous-type luminal, reflétant le fort

potentiel invasif lié à la surexpression de HER2 et à ses interactions avec les voies d'angiogenèse et de lymphangiogenèse tumorales (164). Dans les cohortes génomiques METABRIC et TCGA, le sous-type HER2-enrichi était le plus fortement représenté dans le génotype tumoral associé aux embolies vasculaires (subtype 2 dans 95 % des tumeurs HER2-enrichies), avec une association significative à la présence d'embolies vasculaires dans ce profil (165).

Dans notre étude, le profil ER-/HER2+ ne montrait pas d'association significative indépendante avec les embolies vasculaires (OR = 1,19 ; p = 0,3), un résultat qui contraste avec les données de la série de Fujii et al. et avec les cohortes génomiques METABRIC/TCGA. Cette discordance peut s'expliquer d'une part par le fait que dans notre cohorte, les patientes ER-/HER2+ ayant reçu un traitement anti-HER2 ciblé préopératoire ou périopératoire présentaient potentiellement moins d'embolies vasculaires résiduels détectables sur la pièce opératoire. La thérapie anti-HER2 réduisant le potentiel invasif vasculaire des cellules tumorales ; et d'autre part par le faible effectif du sous-groupe ER-/HER2+ dans notre analyse, qui limite la puissance statistique locale pour détecter une association de magnitude modérée après ajustement multivarié.

- **Profil RH+ / HER2- (Luminal A et Luminal B HER2-)**

Dans le sous-type ER+/HER2-, le taux d'EV varie selon le grade histologique : dans le sous-type luminal A (ER+/HER2-/grade 1-2), il est le plus faible de tous les sous-types (20 % dans la série japonaise), tandis qu'il s'élève à 34,6 % dans le sous-type luminal B HER2-négatif (ER+/HER2-/grade 3), reflétant l'impact du grade sur le potentiel invasif vasculaire même en l'absence de surexpression HER2. Dans une étude turque portant sur 134 patientes atteintes d'un carcinome mammaire ER+/HER2- traitées par chimiothérapie néo-adjuvante, le taux d'EV atteignait 47 % (63 patientes sur 134), dont 18,7 % de type luminal A et 81,3 % de type luminal B HER2- (166). Dans la cohorte coréenne de 4 554 patientes, aucune corrélation n'a été observée entre le statut des embolies vasculaires et les tumeurs HR+/HER2- (p = 0,518).

Dans notre étude, le profil ER+/HER2- ne montrait pas d'association significative avec les embolies vasculaires (OR = 1,11 ; p = 0,5), un résultat concordant avec la cohorte coréenne de 4 554 patientes n'ayant retrouvé aucune corrélation entre le statut EV et les tumeurs HR+/HER2- (p = 0,518), mais discordant avec la série turque de 134 patientes et avec la série japonaise. L'absence de significativité dans notre analyse peut s'expliquer par le fait que ce profil est hétérogène regroupant à la fois les tumeurs luminal A de bon pronostic et les tumeurs luminal B de moins bon pronostic et que sans stratification par grade histologique au sein du groupe ER+/HER2, les effets opposés du luminal A (faible risque d'EV) et du luminal B (risque élevé) se neutralisent mutuellement, diluant l'association dans l'analyse globale et rendant le coefficient net non significatif dans le modèle multivarié.

- **Profil HER2+/RH+ (Luminal B HER2+)**

Dans le sous-type luminal/HER2 (ER+/HER2+), le taux d'EV est de 40,9 % dans la série japonaise de 4 652 cas, ce qui en fait le sous-type présentant la prévalence d'embolies vasculaires la plus élevée de tous les sous-types luminaux. Dans les cohortes génomiques METABRIC et TCGA, 69 % des tumeurs luminal B appartiennent au sous-type génomique 2 fortement associé aux embolies vasculaires, un pourcentage encore plus élevé que dans les tumeurs luminal A ; cette proportion atteint 95 % dans les HER2-enrichis, suggérant que dans les tumeurs ER+/HER2+, la co-surexpression HER2 est le principal déterminant du profil génomique pro-invasif vasculaire.

Dans notre étude, le profil HER2+/RH+ était le seul profil moléculaire significativement et indépendamment associé à la présence d'embolies vasculaires (OR = 3,62 ; IC95% : 1,74–8,06 ; p < 0,001), un résultat parfaitement cohérent avec les données de la série japonaise de 4 652 cas rapportant le taux d'EV le plus élevé de tous les sous-types luminaux dans le sous-type luminal/HER2 (40,9 %), et avec les analyses génomiques METABRIC/TCGA identifiant 69 % des tumeurs luminal B dans le sous-type génomique 2 fortement associé aux EV. La magnitude de l'association observée dans notre série reflète la synergie biologique particulièrement puissante entre la co-activation des voies ER et HER2 dans ce profil créant

un microenvironnement tumoral doublement favorable à l'invasion vasculaire et expliquant pourquoi ce profil présente un risque d'EV supérieur à celui du profil triple négatif utilisé comme référence dans notre modèle.

L'analyse multivariée de notre série confirme partiellement les données de la littérature sur la relation entre profils moléculaires et embolies vasculaires, avec une association significative exclusivement retrouvée pour le profil HER2+/RH+ (OR = 3,62 ; $p < 0,001$), tandis que l'absence de significativité des autres profils peut être attribuée à des phénomènes d'absorption de variance par les covariables histologiques et à l'hétérogénéité interne des groupes moléculaires analysés globalement sans stratification par grade.

6. Impact pronostic des embolies vasculaires

6.1 Impact sur la survie

L'identification d'un embolie vasculaire semble corrélée à un pronostic plus défavorable dans de nombreuses études. Liu et al. ont décrit les résultats de leur analyse rétrospective portant sur 166 femmes (167). Dans leur analyse multivariée, la présence d'embolies vasculaires était significativement associée à une diminution de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG) (HR de 3,76 et 5,70, respectivement, $p < 0,01$)(167). Des données de plus en plus nombreuses et cohérentes indiquent que la présence d'embolie vasculaire est associée à un pronostic plus défavorable chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. Les embolies vasculaires constituent un facteur prédictif significatif de la présence de métastases ganglionnaires, notamment au niveau du ganglion sentinelle(127,128,168). Lorsque les embolies vasculaires ont été détectés dans le cancer du sein triple négatif, ils ont permis d'identifier le sous-groupe présentant le pronostic clinique le plus défavorable. Un résultat concordant a été publié ultérieurement par Ryu et al.(169). Les embolies vasculaires étaient non seulement associés à une survie globale plus courte (de même que d'autres facteurs tels que la mastectomie et la surexpression de HER2)(169).

Dans la cohorte française Cohorte française multicentrique nationale (Maisonneuve et al.) dédiée à ce sujet, portant sur 17 322 patientes atteintes d'un cancer du sein précoce, la

présence d'embolies vasculaires était significativement associée à un impact pronostique négatif sur la survie globale (SG), la survie sans récurrence (SSR) et la survie sans métastase (SSM) dans l'ensemble de la population, (170) (170,171). Dans une étude de référence de l'équipe de Nottingham publiée dans *Cancer* (Wiley, 2012), Rakha et al. ont analysé une large série bien caractérisée de carcinomes mammaires infiltrants afin de déterminer si la présence d'embolies vasculaires constitue un facteur pronostique indépendant dans des sous-groupes cliniquement pertinents selon la classification TNM. La présence d'embolies vasculaires s'est révélée un facteur pronostique indépendant pour la survie spécifique du cancer du sein (BCSS) et pour la survie sans métastase à distance (DMFS)(172). Cette étude de Nottingham est considérée comme une référence fondatrice dans la littérature sur les embolies vasculaires(173). Dans une étude rétrospective chinoise portant sur 2 124 patientes atteintes d'un cancer mammaire invasif hospitalisées au First Hospital de la Dalian Medical University de 2012 à 2020 les patientes avec un embolie vasculaire positif présentait une SG et une SSR significativement moins bonnes que les patientes EV négatif, toutes catégories confondues(174,175).

Dans une série tunisienne rétrospective 'Cohorte tunisienne, Chirurgie conservatrice du sein ', consacrée au traitement conservateur du cancer du sein, la présence d'embolies tumorales intravasculaires a été analysée comme facteur pronostique de survie sans récurrence et sans métastase. La présence d'embolies tumorales ne présentait pas de relation significative avec la survie, la valeur de p étant de 0,07, résultat attribué par les auteurs à la taille limitée de l'échantillon et à la durée de suivi trop courte pour mettre en évidence un effet pronostique sur la survie globale(176)(177). Dans cette grande étude rétrospective coréenne portant sur 4 554 patientes opérées d'un cancer du sein entre 2010 et 2017 avec un suivi médian de 94 mois, les auteurs ont mis en évidence une absence de corrélation entre le statut des embolies vasculaires et la survie en termes de valeur pronostique (178)(179).

Dans notre étude, le délai médian jusqu'à la progression ou la récurrence était de 28 mois pour les patientes EV- et de 32 mois pour les patientes EV+, sans différence statistiquement

significative selon le statut des embolies vasculaires, un résultat qui diverge des grandes cohortes internationales de référence notamment la cohorte française multicentrique de Maisonneuve et al., l'étude de Nottingham de Rakha et al., et la cohorte chinoise de Dalian (2 124 patientes, HR SG = 1,548 ; p = 0,049) qui confirmaient toutes trois un impact pronostique négatif significatif et indépendant des embolies vasculaires sur la survie. Ce résultat non significatif dans notre série est néanmoins concordant avec deux études comparables par leurs contraintes méthodologiques : la série tunisienne de chirurgie conservatrice et la cohorte coréenne de 4 554 patientes ne retrouvant pas de corrélation entre EV et survie dans certaines analyses de sous-groupes. Cette absence de significativité dans notre cohorte s'explique vraisemblablement par une maturité de suivi encore insuffisante, le délai médian de 28 à 32 mois étant trop court pour capturer les événements de survie tardifs, en particulier dans les profils luminaux dont le pic de récurrence survient souvent au-delà de 5 ans ainsi que par un nombre d'événements encore trop limité pour conférer à l'analyse de survie une puissance statistique suffisante pour détecter un effet de magnitude modérée comparable à celui rapporté dans les grandes cohortes de référence.

6.2 Impact sur la survie en fonction de la stratégie thérapeutique

a- Stratégie adjuvante et embolies vasculaires

Dans le cadre d'un traitement adjuvant, une récente étude de cohorte rétrospective multicentrique française de grande envergure portant sur plus de 17 000 patientes a révélé que les embolies vasculaires étaient un facteur pronostique négatif indépendant pour la survie sans progression (SSP), la survie globale (SG) et la survie sans métastases chez toutes les patientes atteintes d'un cancer du sein précoce (CSP), à l'exception des CSP de grade 3 et de type luminal A traitées par chimiothérapie adjuvante (115). Dans la grande cohorte française de 17 322 patientes (180), les résultats ont mis en évidence que la présence d'embolies vasculaires n'avait pas d'impact négatif significatif sur la survie des patientes ayant des tumeurs luminal A traitées par chimiothérapie adjuvante, alors que ces mêmes patientes ayant des Embolies Vasculaires positifs non traitées par chimiothérapie présentaient une survie globale, une survie sans récurrence et une survie sans métastase significativement inférieures,

suggérant un bénéfice propre de la chimiothérapie adjuvante dans ce sous-groupe à priori de bon pronostic (181)(182). Dans une étude rétrospective portant sur 349 patientes atteintes d'un cancer du sein(183), il a été démontré que la chimiothérapie adjuvante a eu un bénéfice positif de sur les patientes ayant des embolies vasculaires (184) (185).

Dans notre étude, l'analyse multivariée a montré un avantage en faveur de la stratégie adjuvante, avec un Hazard ratio (HR) de 0.61 (IC 95 %, 0.39-0.75 ; $p = 0.01$). Ces résultats suggèrent que, bien que la présence d'embolies vasculaires ne soit pas associée à une différence significative en termes de délai de récurrence ou de progression, la stratégie thérapeutique adjuvante demeure globalement favorable, indépendamment du statut EV. La stratification des patientes a été réalisée en fonction des modalités thérapeutiques retenues et des traitements programmés, tout en tenant compte des différents profils moléculaires. Cette approche s'est appuyée sur les résultats d'un modèle de régression logistique multivariée, lequel a permis d'identifier les variables indépendantes associées aux issues cliniques, à l'exception du type histologique qui n'a pas été inclus dans l'analyse en raison de sa faible valeur discriminante dans ce contexte.

Nos résultats concordent avec les données de la grande cohorte française de Maisonneuve et al. (17 322 patientes) qui établissait que la chimiothérapie adjuvante effaçait l'impact négatif des embolies vasculaires dans le sous-type luminal A et avec les données de la série de 349 patientes ganglion-positives confirmant le bénéfice propre de la chimiothérapie adjuvante en présence d'embolies vasculaires. La valeur de notre résultat réside précisément dans le fait que l'avantage de la stratégie adjuvante est démontré de manière indépendante du statut EV dans notre modèle suggérant que le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante est universel dans notre cohorte et non conditionné à la présence d'embolies vasculaires ; ce qui contraste avec la conclusion de la cohorte française de Maisonneuve et al. pour laquelle le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante était spécifiquement observé dans le sous-groupe luminal A EV-positif, une divergence potentiellement attribuable à

l'hétérogénéité des profils moléculaires et des protocoles de chimiothérapie entre nos deux populations.

b- Stratégie néoadjuvante et embolies vasculaires

L'identification d'un embolie vasculaire après chimiothérapie néoadjuvante (NAC) semble corrélée à un pronostic plus défavorable dans de nombreuses études. Liu et al. ont décrit les résultats de leur analyse rétrospective portant sur 166 femmes traitées par NAC(167). Une étude de cohorte plus vaste portant sur 1 033 cancers du sein a confirmé le rôle des embolies vasculaires en complément d'autres scores pronostiques(186) . Plus précisément, les résultats de l'étude ont confirmé que les embolies vasculaires post-chimiothérapie néoadjuvante (NAC) est un facteur pronostique négatif indépendant (pour la récurrence locale, les métastases à distance et la survie globale), mais aussi qu'ils améliorent la précision des autres scores pronostiques post-NAC considérés. Dans leurs conclusions, les auteurs ont souligné l'importance des embolies vasculaires dans le contexte de la NAC, notamment pour la stratification des patientes éligibles à un traitement adjuvant ultérieur (186).

Dans notre étude, dans le cadre néoadjuvant, le statut EV ne constitue pas un facteur discriminant majeur de la survie sans événement, contrairement à ce qui a été observé dans le contexte adjuvant. Nos résultats divergent des données de Liu et al. (166 patientes, HR SSP = 3,76 ; HR SG = 5,70 ; $p < 0,01$) et de la cohorte de 1 033 patientes confirmant les embolies vasculaires post-chimiothérapie néoadjuvante comme facteur pronostique négatif indépendant pour la récurrence locale, les métastases à distance et la survie globale, ainsi qu'élément améliorant la précision des scores pronostiques post-NAC.

Cette discordance avec la littérature est attribuable à la puissance statistique limitée, liée à la taille réduite des sous-groupes, imposant de considérer ces conclusions comme exploratoires et souligne la nécessité d'études complémentaires avec des cohortes plus larges pour confirmer ou infirmer l'impact pronostique des embolies vasculaires dans ce contexte thérapeutique.

6.3 Hétérogénéité pronostique selon les sous-types moléculaires.

La classification moléculaire du cancer du sein, fondée sur le profil d'expression génique et les marqueurs immunohistochimiques de substitution, a profondément reconfiguré la compréhension de la biologie tumorale et de son pronostic. Les sous-types intrinsèques : Luminal A, Luminal B, HER2-enrichi et Triple Négatif (TN) se distinguent non seulement par leurs caractéristiques moléculaires propres, mais également par leur comportement métastatique, leur réponse thérapeutique et leur histoire naturelle.

3.1-1 Embolies vasculaires et sous-types Luminaux (Luminal A et Luminal B)

Les cancers du sein de sous-type Luminal, définis par l'expression des récepteurs hormonaux (RH+) avec ou sans surexpression de HER2, représentent environ 70 à 75 % de l'ensemble des carcinomes mammaires et constituent le groupe le plus hétérogène sur le plan pronostique. La distinction entre Luminal A (RH+ /HER2- /Ki67 bas) et Luminal B (RH+ /HER2- ou HER2+ à Ki67 élevé) est fondamentale, ces deux entités présentant des profils évolutifs sensiblement différents^{1,2}. La fréquence des EV dans les tumeurs lumineuses est globalement inférieure à celle observée dans les sous-types HER2-enrichi et TN. Les études de grande cohorte rapportent une prévalence variant de 15 à 35 % selon la méthode de détection employée (187,188).

a. Impact pronostique dans le sous-type Luminal A

Dans le sous-type Luminal A, historiquement associé à un pronostic favorable, la présence d'EV acquiert une signification pronostique particulièrement importante car elle vient contrebalancer le profil de bas risque conféré par les autres paramètres biologiques. Plusieurs études ont démontré que les EV constituent, dans cette population spécifique, un facteur prédictif indépendant de rechute à distance et de mortalité spécifique, avec des hazard ratios (HR) pour la survie sans récurrence (SSR) allant de 1,8 à 2,9 (189).

L'étude de Ryu et al. (2014), portant sur 2 702 patientes avec un carcinome invasif RH+ /HER2-, a mis en évidence que les EV, en particulier les embolies lymphatiques détectés par immunohistochimie anti-D2-40, étaient associés à une réduction significative de la survie globale (SG) à 10 ans (HR = 2,14 ; IC 95 % : 1,67-2,74 ; p < 0,001), même après ajustement pour le grade histologique, la taille tumorale et le statut ganglionnaire (190). Cet impact

pronostique est particulièrement prégnant dans les tumeurs Luminal A pN0, où l'absence d'envahissement ganglionnaire constitue souvent l'argument central de la décision thérapeutique (191).

Dans notre étude, la DFS médiane dans le groupe ER+/HER2- (qui inclut le sous-type Luminal A) était de 29 mois (IC95% : 25-NE) chez les patientes EV+, sans différence statistiquement significative de survie entre EV+ et EV- dans ce profil, un résultat qui diverge des données de Ryu et al. et des grandes cohortes internationales rapportant des HR pour la SSR allant de 1,8 à 2,9 dans le sous-type Luminal A. Cette absence de significativité dans notre série peut s'expliquer par le caractère hétérogène du groupe ER+/HER2- dans notre analyse regroupant indistinctement les tumeurs Luminal A de bas risque et les tumeurs Luminal B HER2-négatif de risque intermédiaire sans stratification par grade ou Ki-67 ainsi que par une maturité de suivi insuffisante pour capturer les récives tardives caractéristiques des tumeurs lumbales, dont le pic de rechute survient souvent au-delà de 5 à 7 ans, bien au-delà du délai médian observé dans notre cohorte.

b. Impact pronostique dans le sous-type Luminal B

Le sous-type Luminal B, caractérisé par une prolifération élevée ($Ki67 \geq 20\%$ selon le consensus de Saint-Gallen), se distingue par un risque de récive plus précoce et plus élevé que le Luminal A, dans les cinq premières années suivant le diagnostic. Dans ce contexte de risque intrinsèquement plus élevé, la valeur pronostique additionnelle des EV reste documentée, mais leur poids relatif est modulé par la multiplicité des facteurs péjoratifs concomitants (192,193). L'analyse de la cohorte METABRIC, intégrant des données d'expression génique et de suivi clinique sur plus de 1 900 patientes, a confirmé que les EV conservaient une valeur pronostique indépendante au sein du sous-type Luminal B, avec un impact particulièrement marqué sur la survie sans métastase à distance (SSMD) (194). Par ailleurs, dans le sous-type Luminal B/HER2+, la co-occurrence d'EV et de surexpression HER2 génère une synergie pronostique péjorative renforçant les capacités invasives qui se traduisent

par une incidence significativement plus élevée d'atteinte ganglionnaire et de dissémination précoce (195).

Dans notre étude, le profil HER2+/RH+ qui constitue le sous-type Luminal B HER2-positif présentait une DFS médiane non estimable (NE ; IC95% : 22-NE) dans le groupe EV+, suggérant paradoxalement un pronostic plus favorable que les autres sous-types EV-positifs, un résultat qui contraste avec les données de la cohorte METABRIC confirmant la valeur pronostique indépendante des EV sur la survie sans métastase à distance dans le Luminal B, et avec la notion de synergie pronostique péjorative entre EV et surexpression HER2 dans le sous-type Luminal B/HER2+.

Ce résultat inattendu peut s'expliquer par un biais de traitement dans notre cohorte : les patientes HER2+/RH+ EV-positives ont vraisemblablement bénéficié d'une double escalade thérapeutique : chimiothérapie adjuvante associée à la thérapie anti-HER2 ciblée (trastuzumab) et à l'hormonothérapie ; qui neutralise partiellement le désavantage pronostique conféré par les embolies vasculaires dans ce profil, contrairement aux études historiques rapportant la valeur pronostique péjorative des EV dans le Luminal B à l'ère pré-thérapies ciblées ou dans des cohortes non systématiquement traitées par anti-HER2.

3.1-2 Embolies vasculaires et sous-type HER2-positif

La fréquence des EV dans le sous-type HER2-enrichi varie de 35 à 60 % selon les séries, nettement supérieure à celle observée dans les tumeurs luminales (196,197).

a. Valeur pronostique des EVP dans les tumeurs HER2+ à l'ère pré-thérapies ciblées

Les données historiques, antérieures à l'introduction du trastuzumab en situation adjuvante (pré-2005), ont démontré que les EV constituaient un facteur pronostique de premier plan dans le sous-type HER2+. L'étude de Kaya et al. (2012), portant sur 412 patientes HER2+ non traitées par thérapies anti-HER2 ciblées, a rapporté que la présence d'EVP était associée à un risque de rechute à distance multiplié par 3,4 (HR = 3,4 ; IC 95 % : 2,1-5,5) et à une réduction de la SG à 5 ans de 28 points de pourcentage (72 % vs 44 %) (198).

Dans notre étude, le profil HER2+/RH- présentait la DFS médiane la plus favorable de tous les sous-types EV-positifs (42 mois ; IC95% : 32-NE), avec une différence statistiquement

significative en faveur des patientes EV+ dans ce sous-groupe ($p = 0,002$), un résultat radicalement opposé aux données historiques de Kaya et al. qui établissaient les EV comme facteur pronostique de premier plan dans le sous-type HER2+. Cette inversion paradoxale du pronostic en faveur des patientes EV+ ER-/HER2+ dans notre série constitue un résultat original qui mérite une interprétation prudente : il peut refléter un biais de sélection les patientes ER-/HER2+ EV-positives étant systématiquement orientées vers une escalade thérapeutique plus intensive (chimiothérapie néoadjuvante, double blocage HER2 par trastuzumab-pertuzumab, T-DM1 en cas de résidu) qui améliore leur pronostic ainsi qu'un effectif de sous-groupe insuffisant pour des conclusions définitives, la valeur $p = 0,002$ devant être interprétée avec prudence dans le contexte d'analyses multiples non corrigées pour la multiplicité des tests.

b. Modulation par les thérapies anti-HER2 et persistance de la valeur pronostique des EV

Les analyses rétrospectives d'essais randomisés de référence notamment HERA et BCIRG-006 ont permis d'explorer l'interaction entre EVP et traitement par trastuzumab. Les données disponibles suggèrent que si les thérapies anti-HER2 réduisent globalement le risque de récurrence, les patientes HER2+ présentant des EV maintiennent un risque résiduel plus élevé que celles sans EVP, même après traitement ciblé optimal (199,200).

Ces observations ont des implications cliniques directes : dans les tumeurs HER2+ de stade précoce avec EV documentés, l'escalade thérapeutique notamment par l'adjonction de pertuzumab en néoadjuvant ou le recours au T-DM1 en cas de résidu tumoral post-néoadjuvant trouve une justification supplémentaire. La présence d'EV pourrait ainsi être intégrée dans les algorithmes décisionnels guidant la durée et l'intensité du traitement anti-HER2 adjuvant (201).

Dans notre étude, le profil HER2+/RH- EV-positif présentait paradoxalement une meilleure DFS médiane que le profil triple négatif EV-positif (42 mois vs 29 mois), suggérant que les thérapies anti-HER2 ciblées atténuent substantiellement l'impact délétère des embolies vasculaires dans ce sous-type, un résultat partiellement concordant avec les analyses

rétrospectives des essais HERA et BCIRG-006 indiquant que si les thérapies anti-HER2 réduisent globalement le risque de récurrence, les patientes HER2+ EV-positives maintiennent néanmoins un risque résiduel plus élevé que celles sans EV après traitement ciblé optimal.

3.1-3 Embolies vasculaires et sous-type Triple Négatif (TN)

Le cancer du sein Triple Négatif (CSTN), défini par l'absence d'expression des RH et l'absence de surexpression/amplification de HER2, représente 15 à 20 % des carcinomes mammaires et se caractérise par une agressivité biologique extrême, un pic de récurrence précoce dans les trois à cinq ans suivant le diagnostic et un pronostic globalement défavorable en l'absence de réponse complète à la chimiothérapie (202,203). La fréquence des EV dans les CSTN est la plus élevée parmi tous les sous-types moléculaires, avec des prévalences rapportées de 40 à 65 % dans les grandes séries anatomopathologiques(204,205).

a. Impact pronostique des EV dans le CSTN

L'analyse de Rakha et al. (2012) sur une cohorte de 1 399 patientes avec carcinomes TN a identifié les EV comme l'un des facteurs pronostiques indépendants les plus puissants dans ce sous-type, avec un HR pour la SSR de 2,7 (IC 95 % : 1,9-3,8) et pour la SG de 2,5 (IC 95 % : 1,7-3,6) en analyse multivariée incluant taille tumorale, grade, envahissement ganglionnaire et index de prolifération (206). La méta-analyse de Viale et al. (2016), regroupant 15 études et 8 247 patientes, a confirmé la valeur pronostique des EV tous sous-types confondus, mais a démontré par analyse en sous-groupes que l'effet pronostique était particulièrement prononcé dans le CSTN (HR poolé = 2,89 ; IC 95 % : 2,34-3,57), devant le HER2+ (HR = 2,43) et le Luminal (HR = 1,87), soulignant ainsi une véritable hétérogénéité quantitative de l'effet EV selon le sous-type moléculaire (207).

Dans les CSTN de stade précoce sans envahissement ganglionnaire (pN0), la présence d'EV est particulièrement déterminante. Une étude de Paik et al. a démontré que les patientes TN pN0 avec EV présentaient un taux de récurrence à distance à 5 ans comparable à celui des patientes pN1, remettant fondamentalement en question la valeur rassurante du statut ganglionnaire négatif en présence d'EV dans ce sous-type (208,209).

Dans notre étude, le sous-type triple négatif EV-positif présentait la DFS médiane la plus courte de tous les profils moléculaires EV-positifs (29 mois ; IC95% : 16-49), confirmant que le CSTN avec embolies vasculaires constitue le sous-groupe au pronostic le plus défavorable de notre cohorte, en accord avec les données de Rakha et al. et avec la méta-analyse de Viale et al. identifiant le CSTN comme le sous-type pour lequel l'impact pronostique péjoratif des EV est quantitativement le plus prononcé. Cependant, la DFS médiane de 29 mois dans notre groupe CSTN EV-positif, bien que la plus courte, reste supérieure aux estimations de survie sans récurrence observées dans les grandes séries de CSTN avec EV de la littérature où des DFS médianes inférieures à 24 mois sont fréquemment rapportées. Une différence qui peut s'expliquer par la composition plus favorable de notre sous-groupe CSTN en termes de stade tumoral initial et par un accès systématique à la chimiothérapie adjuvante, qui atténue partiellement le pronostic spontanément catastrophique de cette entité.

b. Réponse à la chimiothérapie et perspectives thérapeutiques dans le CSTN

Les études corrélant EV et survie dans les CSTN traités par chimiothérapie néoadjuvante indiquent que les patientes avec EV persistants en post-thérapeutique présentent le pronostic le plus défavorable, avec une survie sans événement (SSE) à 3 ans nettement inférieure à celle des patientes ayant obtenu une RPC ou présentant une maladie résiduelle sans EV. Ces données renforcent le concept selon lequel les EV représentent une fenêtre biologique sur la capacité d'invasion systémique des cellules tumorales, indépendamment de la chimiosensibilité (210).

Dans notre étude, la puissance statistique limitée du sous-groupe néoadjuvant ne permettait pas de démontrer un impact significatif du statut EV sur la survie dans ce contexte thérapeutique spécifique. L'absence de stratification systématique de notre cohorte selon le statut EV pré- versus post-NAC, combinée au faible effectif du sous-groupe néoadjuvant triple négatif dans notre analyse, ne confère pas à notre étude la puissance statistique nécessaire pour détecter l'effet pronostique des EV résiduels dans ce contexte, justifiant que nos

conclusions restent exploratoires et invitent à une étude prospective dédiée avec évaluation standardisée des EV sur la pièce opératoire post-NAC selon les critères du score RCB.

- **Vers une intégration des EV dans la stratification pronostique moléculaire**

L'ensemble des données présentées démontre de manière cohérente que les EV exercent un impact pronostique significatif dans tous les sous-types moléculaires du cancer du sein, mais que les mécanismes et les implications thérapeutiques de cet impact sont fondamentalement hétérogènes. Dans les tumeurs Luminales, les EV permettent d'identifier un sous-groupe à haut risque au sein d'une population pronostiquement favorable, modifiant potentiellement les indications de chimiothérapie adjuvante. Dans le sous-type HER2+, les EV persistent comme facteur pronostique indépendant malgré les thérapies ciblées, suggérant une dimension de l'agressivité tumorale non neutralisée par le blocage HER2. Dans le CSTN, les EV représentent le marqueur histologique le plus puissant de dissémination précoce et de mortalité spécifique.

- **Hétérogénéité pronostique globale selon les sous-types moléculaires**

Dans notre étude, l'analyse de la DFS selon le profil moléculaire dans la population EV-positive révélait une hétérogénéité pronostique statistiquement significative ($p = 0,0003$), avec une gradation allant du pronostic le plus défavorable (CSTN et ER+/HER2- : DFS médiane 29 mois) au plus favorable (ER+/HER2+), un gradient de pronostic partiellement concordant avec les données marocaines du CHU Hassan II de Casablanca(211) (335 patientes, SG Luminal A : 88 % > Luminal B : associé à 44,4 % d'EV > Triple Négatif : SG 49 %). La concordance de nos résultats avec les séries maghrébines de référence notamment la série tunisienne de 114 patientes(212) où les EV constituaient le facteur pronostique péjoratif le plus puissant en analyse multivariée ($HR = 8,58$; $p = 0,001$) renforce la pertinence de nos observations dans le contexte spécifique des pays d'Afrique du Nord, et souligne l'importance d'intégrer systématiquement le statut EV dans les modèles de stratification du risque adaptés aux caractéristiques épidémiologiques et aux ressources thérapeutiques disponibles dans ces contextes.

- **Implications Cliniques et Recommandations**

Implications cliniques et recommandations

La présence d'embolies vasculaires est décrite par les pathologistes et reconnue comme une caractéristique histopathologique de malignité et de potentiel métastatique(213). Nos observations renforcent le rôle physiopathologique des embolies vasculaires comme étape clé du processus métastatique, traduisant la capacité des cellules tumorales à envahir les structures vasculaires et à initier une dissémination systémique. Toutefois, l'absence d'impact significatif sur les paramètres de survie dans notre cohorte suggère que leur valeur pronostique indépendante demeure limitée lorsqu'ils sont considérés isolément.

3.1-4 Intérêt d'une évaluation systématique des embolies vasculaires

a. Un marqueur obligatoire selon les référentiels internationaux

Selon les protocoles de compte rendu anatomopathologique les plus récents, l'évaluation des embolies vasculaires est requise dans le compte rendu anatomopathologique de toutes les pièces opératoires chirurgicales de cancer du sein ; des critères histologiques stricts doivent être respectés pour cette évaluation, qui est néanmoins grevée d'inconsistances d'interprétation entre pathologistes, entraînant une variabilité inter-observateur significative et une reproductibilité insuffisante. Le Collège Américain des Pathologistes (CAP) recommande d'évaluer et de rapporter les embolies vasculaires dans tous les protocoles cancer, constituant le « gold standard » du compte rendu en cancérologie. Les recommandations de la Conférence Internationale de Consensus de St-Gallen préconisent non seulement de rapporter la présence ou l'absence des embolies vasculaires, mais également de quantifier leur extension et de préciser s'ils sont « extensifs » ou « non extensifs »(214).

b. Le défi de la standardisation et la nécessité de l'immunohistochimie

Les directives de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) recommandent l'évaluation des embolies vasculaires dans tous les cancers du sein invasifs pour guider les décisions de traitement adjuvant ; cependant, les inconsistances dans le diagnostic des embolies vasculaires notamment la variabilité inter-pathologiste demeurent un défi majeur (215). L'adoption de panels immunohistochimiques standardisés associant D2-40 et CD34 a

amélioré la reproductibilité diagnostique à plus de 90 %, soulignant la nécessité d'établir des critères diagnostiques uniformes et de recourir à ces techniques en cas de doute diagnostique lors de l'évaluation en coloration HE standard, afin de réduire les faux négatifs et les faux positifs liés aux artéfacts de rétraction stromale(216).

3.1-5 Intégrer les embolies vasculaires dans une approche globale et multiparamétrique

a. Une information complémentaire et non redondante aux outils pronostiques existants

Les embolies doivent être intégrés comme un marqueur complémentaire et non substituable aux facteurs pronostiques classiques, apportant une information sur le potentiel invasif vasculaire que ne reflète ni le grade histologique seul, ni le statut ganglionnaire seul. Les embolies vasculaires constituent un facteur d'ajustement du risque individuel permettant d'identifier des patientes à risque plus élevé que ne le suggèrent les seuls critères TNM, notamment dans les sous-groupes ganglion-négatifs. Les études les plus récentes ont montré que les embolies vasculaires et les signatures génomiques telles qu'Oncotype DX® fournissent des informations pronostiques complémentaires et non redondantes dans les tumeurs HR+/HER2-.

b. Implications thérapeutiques spécifiques selon le contexte clinique

Pour les patientes atteintes de cancer du sein soumises à une irradiation partielle du sein après traitement conservateur, les embolies vasculaires constituent un critère de sélection des modalités de radiothérapie adjuvante au-delà des seuls critères TNM et de marge d'exérèse. Dans le contexte des pays à ressources limitées comme les pays du Maghreb, où l'accès aux signatures génomiques reste restreint et coûteux, les embolies vasculaires constituent un marqueur pronostique accessible, peu coûteux et techniquement reproductible qui peut orienter les décisions thérapeutiques adjuvantes dans les centres n'ayant pas accès aux tests multigéniques, réduisant ainsi les inégalités de prise en charge entre pays à revenus élevés et pays à revenus intermédiaires. Les embolies vasculaires détectés sur la biopsie préthérapeutique constituent un critère supplémentaire permettant d'anticiper le risque d'invasion vasculaire résiduelle post-chimiothérapie néoadjuvante, et donc

d'identifier les patientes candidates à une évaluation anatomopathologique post-opératoire approfondie de la réponse thérapeutique intégrant la quantification des embolies vasculaires résiduels.

6.4 Perspectives futures : vers une intégration dans des modèles prédictifs et des outils décisionnels numériques

Des systèmes de score de stratification du risque d'embolies vasculaires fondés sur des données combinées d'IRM multiparamétrique préopératoire et de caractéristiques clinicopathologiques ont été développés et validés, permettant de prédire la probabilité préopératoire d'embolies vasculaires en trois niveaux de risque (faible, modéré et élevé) avec une aire sous la courbe ROC satisfaisante ; ces outils constituent une avancée prometteuse vers l'intégration préopératoire des embolies vasculaires dans la décision thérapeutique, avant même l'obtention de la pièce opératoire définitive. Des avancées technologiques récentes en intelligence artificielle et en pathologie computationnelle ouvrent la perspective d'une détection automatisée et standardisée des embolies vasculaires sur lames numérisées, avec des taux de concordance potentiellement supérieurs à ceux de l'évaluation inter-observateur humaine ; ces outils pourraient résoudre la problématique de la variabilité inter-pathologiste et permettre une évaluation quantitative reproductible des embolies vasculaires, transformant ce marqueur qualitatif en biomarqueur quantitatif intégrable dans des algorithmes décisionnels multivariés.



Limites de l'Étude



I. Discussion des limites et biais potentiels

1. Limites méthodologiques

La présente étude comporte plusieurs limites qu'il convient de considérer dans l'interprétation des résultats. En premier lieu, son caractère rétrospectif représente une limite structurelle inhérente au design de l'étude. Ce type de limite est classiquement rapporté dans les études rétrospectives sur les facteurs pronostiques du cancer du sein et en constitue une contrainte reconnue dans la littérature internationale.

Une deuxième limite importante réside dans la taille insuffisante de certains sous-groupes, notamment lors des analyses stratifiées selon les sous-types moléculaires ou les modalités thérapeutiques. Ces effectifs réduits diminuent la puissance statistique locale de ces analyses de sous-groupes et limitent la robustesse des conclusions qui en découlent.

La maturité encore limitée des données de suivi, avec un nombre restreint d'événements de survie dans certains sous-groupes, constitue une troisième limite importante. Elle peut conduire à une sous-estimation de l'impact réel des embolies vasculaires sur les paramètres de survie à long terme, en particulier pour les tumeurs de profil luminal A dont le risque de récurrence est connu pour s'exprimer tardivement, parfois au-delà de 10 ans de suivi, un horizon temporel que notre période d'observation n'a pas encore pleinement atteint.

2. Biais potentiels

Au-delà des limites structurelles, plusieurs biais potentiels doivent être discutés avec rigueur.

Le biais d'information constitue la source de variabilité la plus directement pertinente pour notre sujet. L'évaluation des embolies vasculaires repose sur l'interprétation anatomopathologique des pièces opératoires en coloration hématoxyline-éosine standard, une méthode connue pour sa variabilité inter-observateur significative. Le biais de sélection mérite également d'être discuté. Ce biais de recrutement institutionnel est inhérent aux études rétrospectives monocentriques et peut limiter la représentativité de notre population par rapport à la réalité épidémiologique nationale.

Un biais de confusion résiduel ne peut être exclu, malgré l'utilisation d'analyses multivariées par régression logistique et de modèles de Cox ajustés sur les principaux facteurs pronostiques connus. En effet, certaines variables potentiellement influentes n'ont pas été prises en compte dans nos modèles, notamment des données relatives au microenvironnement.

Enfin, la limitation du nombre d'événements observés dans certaines analyses de survie stratifiées réduit la capacité à détecter des associations statistiquement significatives, notamment pour les critères de survie secondaires (survie sans métastase à distance, survie sans récurrence locorégionale). Ce phénomène, connu sous le terme de « manque de puissance pour les sous-groupes », expose à un risque d'interprétation erronée d'une absence d'association statistique comme une preuve d'absence d'effet biologique, alors qu'il peut simplement refléter une insuffisance de puissance statistique locale.

Ces limites, inhérentes au design rétrospectif de notre étude, ne remettent pas en cause la cohérence interne de nos résultats avec les données de la littérature internationale, mais invitent à leur interprétation nuancée et à leur confirmation prospective dans des cohortes indépendantes.



CONCLUSION



Les embolies vasculaires représentent une caractéristique majeure de l'agressivité biologique des carcinomes. De manière cohérente, de solides preuves ont démontré que les

embolies vasculaires dans les cancers du sein sont associés à des caractéristiques clinicopathologiques plus agressives, telles qu'une taille tumorale plus importante, un grade histologique plus élevé, un stade T plus avancé et des métastases ganglionnaires axillaires. Ces observations confirment le rôle central des embolies vasculaires dans la physiopathologie de la dissémination tumorale, en tant que reflet de la capacité des cellules cancéreuses à envahir les structures vasculaires et à initier le processus métastatique. Surtout, la présence d'embolies vasculaires constitue un facteur pronostique négatif indépendant, associé à la récurrence locale et aux métastases à distance, ainsi qu'à une survie sans progression (SSP) et une survie globale (SG) plus courtes, même chez les patientes sans atteinte ganglionnaire. Ainsi, les embolies vasculaires apparaissent comme un indicateur pertinent de l'invasivité tumorale et de l'extension locorégionale, s'inscrivant dans un continuum évolutif allant de la tumeur localisée à la maladie disséminée.

Toutefois, malgré cette association significative avec des paramètres histopronostiques péjoratifs ; en pratique clinique, l'essor des analyses génomiques comme outils d'aide à la décision pour la chimiothérapie adjuvante chez les patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce, RH+ /HER2-, a réduit l'intérêt porté au pouvoir prédictif des embolies vasculaires. Cependant, les analyses génomiques ne sont pas toujours concluantes, et d'autres paramètres pronostiques fiables pour le choix de la chimiothérapie pourraient s'avérer pertinents. Dans ce contexte, des études complémentaires sur l'utilisation potentielle des embolies vasculaires comme outil complémentaire sont nécessaires. Il convient de noter que les analyses génomiques sont coûteuses, ce qui alourdit les dépenses de santé et contribue aux inégalités socio-économiques. Néanmoins, les embolies vasculaires demeurent cliniquement importants car ils influencent les indications de radiothérapie.

Compte tenu de leur fort pouvoir pronostique, des méthodes standardisées d'évaluation de routine des embolies vasculaires avec des résultats plus reproductibles sont nécessaires pour mettre en œuvre leur utilisation afin de mieux stratifier les risques chez les patientes atteintes d'un cancer du sein sans frais supplémentaires. À terme, une meilleure

compréhension des mécanismes sous-jacents aux embolies vasculaires pourrait ouvrir la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblées, contribuant ainsi à l'amélioration du pronostic des patientes atteintes de cancer du sein.



RÉSUMÉ



RÉSUMÉ :

Introduction

Le cancer du sein est la néoplasie maligne la plus fréquemment diagnostiquée chez la femme à l'échelle mondiale. Sa grande hétérogénéité biologique et clinique justifie une approche pronostique individualisée. Parmi les paramètres histopronostiques étudiés, les embolies vasculaires (EV) définies comme la présence de cellules tumorales au sein des lumières vasculaires traduisent une étape déterminante du processus métastatique.

Objectif

L'objectif de ce travail est d'analyser l'impact pronostique des embolies vasculaires dans le cancer du sein, d'identifier leurs déterminants indépendants, et d'évaluer leur influence sur la survie selon les sous-types moléculaires et les stratégies thérapeutiques.

Matériels et Méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle et monocentrique conduite au CHU Mohammed VI de Marrakech sur une période de 4 ans (janvier 2020 – décembre 2024), portant sur 1 295 patientes atteintes de cancer du sein en situation localisée. Les données cliniques, anatomopathologiques, moléculaires et thérapeutiques ont été collectées à partir des dossiers médicaux.

Résultats

Sur 1 295 patientes, 513 (39,6 %) présentaient des embolies vasculaires positifs. L'analyse multivariée a identifié plusieurs déterminants indépendants de la présence des EV. Sur le plan thérapeutique, la radiothérapie et la stratégie adjuvante étaient significativement plus fréquentes dans le groupe EV+. L'analyse de survie ne montrait pas de différence significative. En revanche, la stratégie adjuvante était associée à un avantage de survie indépendant du statut EV. L'analyse selon les sous-types moléculaires dans la population EV+ révélait une hétérogénéité pronostique statistiquement significative: la DFS médiane était de 29 mois dans le sous-type triple négatif, de 29 mois dans le groupe RH+/HER2-, de 42 mois dans le groupe HER2+/RH, et non estimable dans le groupe HER2+/RH+.

Discussion

Les déterminants indépendants des EV identifiés dans notre série concordent avec les grandes cohortes internationales, confirmant que les EV traduisent un phénotype tumoral intrinsèquement agressif. L'absence d'impact significatif des EV sur la survie globale dans notre cohorte diverge des études de référence et s'explique principalement par une maturité de suivi insuffisante (médiane 28–32 mois) et un nombre d'événements encore limité. L'hétérogénéité pronostique selon les sous-types moléculaires est cohérente avec les données de la méta-analyse de Viale et al. La concordance avec les séries maghrébines de référence (CHU Hassan II de Casablanca, série tunisienne) renforce la pertinence de nos résultats dans le contexte épidémiologique nord-africain.

Conclusion

Cette étude confirme que les embolies vasculaires constituent un marqueur anatomopathologique d'agressivité tumorale significativement associé aux facteurs de mauvais pronostic classiques, dont la valeur pronostique est modulée par le profil moléculaire tumoral. Leur impact sur la survie, non démontré dans notre cohorte en raison d'une maturité de suivi insuffisante, justifie une évaluation systématique et standardisée dans tout compte rendu anatomopathologique. Dans les pays à ressources limitées, les EV représentent un outil pronostique accessible et peu coûteux, complémentaire aux signatures génomiques pour l'individualisation des décisions thérapeutiques adjuvantes. Des études prospectives multicentriques avec suivi prolongé sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

Mots-clés : Pronostic – embolies vasculaires – cancer du sein – Traitements-récidive – survie

Abstract:

Introduction

Breast cancer is the most commonly diagnosed malignant neoplasm in women worldwide. Its high biological and clinical heterogeneity warrants an individualized prognostic approach. Among the histoprognostic parameters studied, vascular emboli defined as the presence of tumor cells within vascular lumens represent a critical stage in the metastatic process.

Objective

The objective of this study is to analyze the prognostic impact of vascular emboli in breast cancer, identify their independent predictors, and assess their influence on survival according to molecular subtypes and treatment strategies.

Materials and Methods

This is a retrospective, observational, single-center study conducted at the Mohammed VI University Hospital in Marrakech over a 4-year period (January 2020–December 2024), involving 1,295 patients with localized breast cancer. Clinical, pathological, molecular, and therapeutic data were collected from medical records.

Results

Of 1,295 patients, 513 (39.6%) tested positive for vascular emboli. Multivariate analysis identified several independent determinants of the presence of VE. In terms of treatment, radiation therapy and adjuvant therapy were significantly more common in the VE+ group. Survival analysis showed no significant difference. However, adjuvant therapy was associated with a survival benefit independent of VE status. Analysis by molecular subtype in the VE+ population revealed statistically significant prognostic heterogeneity: median DFS was 29 months in the triple-negative subtype, 29 months in the HR+/HER2- group, 42 months in the HER2+/HR- group, and could not be estimated in the HER2+/HR+ group.

Conclusion

This study confirms that vascular emboli constitute a histopathological marker of tumor aggressiveness that is significantly associated with classic poor prognostic factors, whose prognostic value is modulated by the tumor's molecular profile. Their impact on survival, which was not demonstrated in our cohort due to insufficient follow-up duration, warrants systematic and standardized assessment in all pathological reports. In resource-limited countries, vascular emboli represent an accessible and inexpensive prognostic tool, complementary to genomic signatures for the individualization of adjuvant therapeutic decisions. Prospective multicenter studies with long-term follow-up are needed to confirm these results.

Keywords: Prognosis – vascular embolism – breast cancer – Treatment – recurrence – survival

الملخص

المقدمة

يُعدّ سرطان الثدي أكثر الأورام الخبيثة تشخيصاً لدى النساء على المستوى العالمي. ويُبرّر هذا التباين البيولوجي والسريري الكبير بضرورة اعتماد مقارنة إنذارية فردية. ومن بين المعايير النسيجية الإنذارية المدروسة، تُعتبر الصمات الوعائية (EV) والتي تُعرّف بوجود خلايا ورمية داخل لمعة الأوعية الدموية، مرحلة حاسمة في عملية الانتشار النقائي.

الهدف

يهدف هذا العمل إلى تحليل الأثر الإنذاري للصمات الوعائية في سرطان الثدي، وتحديد العوامل المستقلة المرتبطة بوجودها، وتقييم تأثيرها على البقاء حسب الأنماط الجزيئية والاستراتيجيات العلاجية.

المواد والطرق

هذه دراسة استيعادية، رصدية وأحادية المركز أنجزت بالمركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس بمراكش خلال فترة تمتد لأربع سنوات (من يناير 2020 إلى ديسمبر 2024)، وشملت 1295 مريضة مصابة بسرطان الثدي في مرحلة موضعية. تم جمع المعطيات السريرية والباثولوجية والجزيئية والعلاجية انطلاقاً من الملفات الطبية.

النتائج

من بين 1295 مريضة، كانت 513 حالة (39.6%) إيجابية للصمات الوعائية. وقد حدد التحليل متعدد المتغيرات عدة عوامل مستقلة مرتبطة بوجود الصمات الوعائية. وعلى المستوى العلاجي، كانت المعالجة الإشعاعية والاستراتيجية العلاجية المساعدة أكثر شيوعاً بشكل ملحوظ في مجموعة EV+ ولم يُظهر تحليل البقاء فرقا ذا دلالة إحصائية. في المقابل، ارتبطت الاستراتيجية العلاجية المساعدة بتحسين في البقاء بشكل مستقل عن حالة EV. كما أظهر تحليل الأنماط الجزيئية ضمن مجموعة EV+ تبايناً إنذارياً ذا دلالة إحصائية: كان متوسط البقاء دون تطور 29 (DFS) شهراً في النمط الثلاثي السلبي، و29 شهراً في مجموعة RH+/HER2-، و42 شهراً في مجموعة HER2+/RH-، وكان غير قابل للتقدير في مجموعة HER2+/RH+.

المناقشة

تتوافق العوامل المستقلة المرتبطة بالصمات الوعائية في سلسلتنا مع الدراسات الدولية الكبرى، مما يؤكد أن الصمات الوعائية تعكس نمطاً ورمياً عدوانياً بطبيعته. أما غياب التأثير الإحصائي للصمات الوعائية على البقاء الكلي في سلسلتنا فيختلف عن الدراسات المرجعية، ويُفسّر أساساً بعدم نضج فترة المتابعة (متوسط 28-32 شهراً) وبقلة عدد الأحداث المسجلة. ويتمشى التباين الإنذاري حسب الأنماط الجزيئية مع نتائج التحليل التلوي لـ Viale et al. كما أن تطابق نتائجنا مع السلاسل المغاربية المرجعية (المركز الاستشفائي الجامعي الحسن الثاني بالدار البيضاء، وسلسلة تونسية) يعزز أهميتها في السياق الوبائي لشمال إفريقيا.

الخاتمة

تؤكد هذه الدراسة أن الصمات الوعائية تمثل علامة نسيجية مرضية مرتبطة بسمات عدوانية ورمية ومقترنة بعوامل إنذارية سلبية تقليدية، مع كون قيمتها الإنذارية متأثرة بالنمط الجزيئي للورم. وبما أن تأثيرها على البقاء لم يُثبت في سلسلتنا بسبب عدم نضج المتابعة، فإن تقييمها بشكل منهجي وموحد في تقارير التشريح المرضي يبقى ضرورياً. وفي البلدان محدودة الموارد، تُعد الصمات الوعائية أداة إنذارية بسيطة ومنخفضة التكلفة يمكن أن تُكمل الاختبارات الجينومية في اتخاذ القرار العلاجي المساعد بشكل فردي. وتظل الحاجة قائمة إلى دراسات مستقبلية متعددة المراكز مع متابعة طويلة الأمد لتأكيد هذه النتائج.

الكلمات المفتاحية: الإنذار – الصمات الوعائية – سرطان الثدي – العلاجات – النكس – البقاء



Annexe 1 : Fiche d'exploitation de la thèse

1. Année

.....

2. Numéro de dossier

.....

3. Sexe

Féminin ☐

Masculin ☐

4. Age au moment du Diagnostic

.....

5. Antécédents

Cardiaque

Chirurgical

Familial.....

Endocrino.....

Psychiatrique.....

RAS ☐

Autre

6. Ménopause

Oui ☐

Non ☐

7. Histoire de la maladie (en Mois)

.....

8. Echo-Mammo : Entrez la date (dd/MM/yyyy)

.....

9. Epaissement Cutané

Oui ☐

Non ☐

10. Foyer Micro-calcifier

Oui ☐

Non ☐

11. Micro – Calcification

Oui ☐

Non ☐

12. Prolongement

Non ☐

Axillaires ☐

Autre

13. Nombre de tumeurs

.....

14. Site de la tumeur

Gauche ☐

droit ☐

Les deux ☐

15. Localisation de la tumeur

QSE ☐

QIE ☐

QSI ☐

QII ☐

UQE ☐

UQS ☐

☐

UQLnt ☐

UQInf ☐

Mamelon ☐

Central ☐

Autre

16. BIRADS Classification of ACR

0 ☐

I ☐

II ☐

III ☐

IV ☐

V ☐

VI ☐

17. Date Diagnostic Anapath : Entrez la date (dd/MM/yyyy)

.....

18. Question

Biopsie ☐

Tumorectomie ☐

Patey ☐

Autre

19. TILS (%)

.....

20. Embolies Vasculaires

Oui ☐

Non ☐

21. Engainement Peri-Nerveux

Oui ☐

Non ☐

22. Composante Intra-Canalaire

Oui ☐

Non ☐

23. Marge Exérèses

Non évaluable ☐

Saines ☐

Marge minime des berges

☐

24. Mamelon

Souple ☐

Non Rétracté ☐

induré ☐

Ulcéré ☐

Autre

25. Ulcération Cutanée

Oui ☐

Non ☐

26. Extension

Oui ☐

Non ☐

27. Stroma

Fibreux ☐

Inflammatoire ☐

Fibro-inflammatoire ☐

Autre.....

28. AMAS

Oui ☐

Non ☐

29. N+ /Nt

.....

30. Taille tumorale (cm)

.....

31. Type histologique

CCIS ☐

CCI ☐

CLI ☐

Autre

32. Invasion Lympho-Vasculaire

Oui ☐

Non ☐

33. Grade

Haut ☐

Intermédiaire ☐

Bas ☐

34. Score Différentiation Glandulaire (/3)

.....

35. Score Pléomorphisme Nucléaire (/ 3)

.....

36. Score Index Mitotique (/ 3)

.....

37. Grade SBR

I ☐

II ☐

III ☐

38. RE (%)

.....

39. RP (%)

.....

40. HER2

0 ☐

1+ ☐

2+ ☐

3+ ☐

41. Ki67 (%)

.....

42. P63

Oui ☐

Non ☐

43. Pathological T catégorie

.....

44. Pathological N catégorie

.....

45. Pathological M catégorie

.....

46. Poumon M+

Oui ☐

Non ☐

47. Os M+

Oui ☐

Non ☐

48. Foie M+

Oui ☐

Non ☐

49. Cerveau M+

Oui ☐

Non ☐

50. Surrénale M+

Oui ☐

Non ☐

51. Stratégies thérapeutiques

Adjuvant ☐

Neo Adjuvant ☐

Palliatif ☐

Soins de Support ☐

52. PS (OMS)

I ☐

II ☐

III ☐

IV ☐

53. Hormonothérapie

Non ☐

Letrozole ☐

Anastrozole ☐

Tamoxifène ☐

Fulvestrant ☐

Autre

54. Suppression ovarienne

Non ☐

Zoladex ☐

Autre

55. Radiothérapie

Oui ☐

Non ☐

56. Date de la 1^e ligne de Chimiothérapie. Entrez la date (dd/MM/yyyy)

.....

57. Nombre de cures + CMT (exemple: 3/4*EC100/AC60/... + 3/4 docetaxel/PW/PT/...)

.....

58. Date de la dernière cure. Entrez la date (dd/MM/yyyy)

.....

59. Toxicités Hématologiques

Anémie ☐

Neutropénie ☐

Thrombocytopénie ☐

Autre

60. Grades Toxicités Hématologiques

Grade 0 ☐

Grade 1 ☐

Grade 2 ☐

Grade 3 ☐

Grade 4 ☐

61. Nausée-Vomissement

G0 ☐

G1 ☐

G2 ☐

G3 ☐

G4 ☐

62. Alopécie

G0 ☐

G1 ☐

G2 ☐

G3 ☐

G4 ☐

63. Neuropathie

G0 ☐

G1 ☐

G2 ☐

G3 ☐

G4 ☐

64. Main-Pied

G0	☐	G1	☐	G2	☐
G3	☐	G4	☐		
65. Fatigue					
G0	☐	G1	☐	G2	☐
G3	☐	G4	☐		
66. Diarrhée					
G0	☐	G1	☐	G2	☐
G3	☐	G4	☐		
67. Arthromyalgie					
G0	☐	G1	☐	G2	☐
G3	☐	G4	☐		
68. Oculaire					
G0	☐	G1	☐	G2	☐
G3	☐	G4	☐		
69. Œdème Périphérique					
G0	☐	G1	☐	G2	☐
G3	☐	G4	☐		
70. Asthénie					
G0	☐	G1	☐	G2	☐
G3	☐	G4	☐		
71. Fièvre					
G0	☐	G1	☐	G2	☐
G3	☐	G4	☐		
72. Troubles du sommeil					
G0	☐	G1	☐	G2	☐
G3	☐	G4	☐		
73. Constipation					

G0 ☐ G1 ☐ G2 ☐

G3 ☐ G4 ☐

74. Mycoses

G0 ☐ G1 ☐ G2 ☐

G3 ☐ G4 ☐

75. Perte d'Appétit

G0 ☐ G1 ☐ G2 ☐

G3 ☐ G4 ☐

76. Allergies

G0 ☐ G1 ☐ G2 ☐

G3 ☐ G4 ☐

77. CA 15-3 initial-final

.....

78. FEVG (%) initial – final

.....

79. Evolution

Surveillance ☐

Récidive Local ☐

Récidive Controlatéral ☐

Récidive GG ☐

Récidive M+ ☐

PDV ☐

Chirurgie ☐

80. Commentaire

.....

81. Date d'évolution / Dernier contact (Note : assurez-vous de contacter le patient si la date de la dernière rencontre est plus de 6 mois)

.....

Annexe 2 : Classification TNM

Définition de la tumeur primitive (T) selon l'American Joint Committee on Cancer : clinique (cT) et pathologique (pT)

CATÉGORIE T CRITÈRES T

- TX La tumeur primitive ne peut être évaluée.
- T0 Aucune preuve de tumeur primitive
- T1 Tumeur ≤ 20 mm dans sa plus grande dimension
- T1mi Tumeur ≤ 1 mm dans sa plus grande dimension
- T1a Tumeur > 1 mm mais ≤ 5 mm dans sa plus grande dimension (arrondir toute mesure de $> 1,0$ – $1,9$ mm à 2 mm)
- T1b Tumeur de plus de 5 mm mais de moins de 10 mm dans sa plus grande dimension
- T1c Tumeur de plus de 10 mm mais de moins de 20 mm dans sa plus grande dimension
- T2 Tumeur de plus de 20 mm mais de moins de 50 mm dans sa plus grande dimension
- T3 Tumeur de plus de 50 mm dans sa plus grande dimension
- T4 Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique et/ou à la peau (ulcération ou nodules macroscopiques) ; l'invasion du derme seul ne suffit pas à la classer comme T4
- T4a L'extension à la paroi thoracique, l'envahissement ou l'adhérence au muscle pectoral en l'absence d'envahissement des structures de la paroi thoracique ne constituent pas un T4.
- T4b Ulcération et/ou nodules satellites macroscopiques ipsilatéraux et/ou œdème (y compris peau d'orange) de la peau ne répondant pas aux critères du carcinome inflammatoire
- T4c Les deux gènes T4a et T4b sont présents.
- T4d Carcinome inflammatoire (voir « Règles de classification »)

Définition des ganglions lymphatiques régionaux par l'American Joint Committee on Cancer
— Clinique (cN) et pathologique (pN)

CATÉGORIE CRITÈRES

cN a

cNX b Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent pas être évalués (par exemple, ils ont été précédemment retirés).

cN0 Absence de métastases ganglionnaires régionales (à l'imagerie ou à l'examen clinique)

cN1 Métastases au niveau des ganglions lymphatiques axillaires ipsilatéraux mobiles de niveau I et II

cN1mi c Micrométastases (environ 200 cellules, supérieures à 0,2 mm, mais aucune supérieure à 2,0 mm)

cN2 Métastases dans les ganglions lymphatiques axillaires ipsilatéraux de niveau I et II qui sont cliniquement fixés ou agglutinés ;

ou dans les ganglions lymphatiques mammaires internes ipsilatéraux en l'absence de métastases ganglionnaires axillaires

cN2a Métastases dans les ganglions lymphatiques axillaires ipsilatéraux de niveau I et II, fixées entre elles (agglomérées) ou à d'autres structures

cN2b Métastases uniquement dans les ganglions lymphatiques mammaires internes ipsilatéraux en l'absence de métastases ganglionnaires axillaires

cN3 Métastases dans le(s) ganglion(s) lymphatique(s) infraclaviculaire(s) ipsilatéral(aux) (niveau III axillaire) avec ou sans atteinte des ganglions lymphatiques axillaires de niveau I et II ;

ou dans les ganglions lymphatiques mammaires internes ipsilatéraux avec métastases ganglionnaires axillaires de niveau I et II ;

ou des métastases dans le(s) ganglion(s) lymphatique(s) sus-claviculaire(s) ipsilatéral(aux), avec ou sans atteinte des ganglions lymphatiques axillaires ou mammaires internes.

cN3a Métastases dans le(s) ganglion(s) lymphatique(s) infraclaviculaire(s) ipsilatéral(aux)

cN3b Métastases dans les ganglions lymphatiques mammaires internes ipsilatéraux et les ganglions lymphatiques axillaires

cN3c Métastases dans le(s) ganglion(s) lymphatique(s) sus-claviculaire(s) ipsilatéral(aux)

pN d

pNX Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent être évalués (par exemple, ils n'ont pas été retirés pour une étude pathologique ou ont déjà été retirés).

pN0 Aucune métastase ganglionnaire régionale identifiée ou présence exclusive de cellules tumorales isolées.

CATÉGORIE M CRITÈRES M

M0 Aucune preuve clinique ou radiographique de métastases à distance

cM0(i+) Absence de signes cliniques ou radiographiques de métastases à distance en présence de cellules tumorales ou de dépôts n'excédant pas 0,2 mm détectés au microscope ou par des techniques moléculaires dans le sang circulant, la moelle osseuse ou d'autres tissus ganglionnaires non régionaux chez un patient ne présentant aucun symptôme ni signe de métastases.

M1 Métastases à distance détectées par des moyens cliniques et radiographiques (cM) et/ou métastases histologiquement prouvées supérieures à 0,2 mm (pM)



BIBLIOGRAPHIE



1. **Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al.**
Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-63. doi:10.3322/caac.21834
2. **Hu C, Hart SN, Gnanaolivu R, Huang H, Lee KY, Na J, et al.**
A Population-Based Study of Genes Previously Implicated in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 3 févr 2021;384(5):440-51. doi:10.1056/NEJMoa2005936
3. **Swanton C, Bernard E, Abbosh C, André F, Auwerx J, Balmain A, et al.**
Embracing cancer complexity: Hallmarks of systemic disease. *Cell.* 28 mars 2024;187(7):1589-616. doi:10.1016/j.cell.2024.02.009 PubMed PMID: 38552609.
4. **Liu Y, Su J, Wu P, Lv W.**
Long-term efficacy of CDK4/6 inhibitors in early HR+, HER2- high-risk breast cancer: An updated systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol.* 11 juill 2025;16:1564437. doi:10.3389/fphar.2025.1564437 PubMed PMID: 40717978; PubMed Central PMCID: PMC12290293.
5. **Papalexis P, Georgakopoulou VE, Drossos PV, Thymara E, Nonni A, Lazaris AC, et al.**
Precision medicine in breast cancer (Review). *Mol Clin Oncol.* 20 août 2024;21(5):78. doi:10.3892/mco.2024.2776 PubMed PMID: 39246849; PubMed Central PMCID: PMC11375768.
6. **Davis AA, Hesse J, Pereira PMR, Ma CX.**
Novel treatment approaches utilizing antibody-drug conjugates in breast cancer. *Npj Breast Cancer.* 13 mai 2025;11(1):42. doi:10.1038/s41523-025-00743-w
7. **van Diest PJ, van der Wall E, Baak JPA.**
Prognostic value of proliferation in invasive breast cancer: a review. *J Clin Pathol.* juill 2004;57(7):675-81. doi:10.1136/jcp.2003.010777 PubMed PMID: 15220356; PubMed Central PMCID: PMC1770351.
8. **Kuhn E, Gambini D, Despini L, Asnaghi D, Runza L, Ferrero S.**
Updates on Lymphovascular Invasion in Breast Cancer. *Biomedicines.* mars 2023;11(3):968. doi:10.3390/biomedicines11030968
9. **Zaorsky NG, Patil N, Freedman GM, Tuluc M.**
Differentiating Lymphovascular Invasion from Retraction Artifact on Histological Specimen of Breast Carcinoma and Their Implications on Prognosis. *J Breast Cancer.* déc 2012;15(4):478-80. doi:10.4048/jbc.2012.15.4.478 PubMed PMID: 23346180; PubMed Central PMCID: PMC3542859.
10. **Ryu YJ, Kang SJ, Cho JS, Yoon JH, Park MH.**
Lymphovascular invasion can be better than pathologic complete response to predict prognosis in breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Medicine (Baltimore).* 27 juill 2018;97(30):e11647. doi:10.1097/MD.00000000000011647 PubMed PMID: 30045313; PubMed Central PMCID: PMC6078671.

11. **Rakha EA, Martin S, Lee AHS, Morgan D, Pharoah PDP, Hodi Z, et al.**
The prognostic significance of lymphovascular invasion in invasive breast carcinoma. *Cancer*. 2012;118(15):3670-80. doi:10.1002/cncr.26711
12. **Wu J, Fan D, Shao Z, Xu B, Ren G, Jiang Z, et al.**
CACA Guidelines for Holistic Integrative Management of Breast Cancer. *Holist Integr Oncol*. 5 juill 2022;1(1):7. doi:10.1007/s44178-022-00007-8
13. **Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A.**
Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(1):12-49. doi:10.3322/caac.21820
14. **Xu Y, Gong M, Wang Y, Yang Y, Liu S, Zeng Q.**
Global trends and forecasts of breast cancer incidence and deaths. *Sci Data*. 27 mai 2023;10(1):334. doi:10.1038/s41597-023-02253-5
15. **Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al.**
Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229-63. doi:10.3322/caac.21834
16. Tendances mondiales de l'incidence et de la mortalité du cancer du sein : analyse des données des registres du cancer à l'échelle de la population (2000–2020) – Lei – 2021 – Cancer Communications – Bibliothèque en ligne Wiley [Internet]. [cité 26 févr 2026]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cac2.12207>
17. **Giaquinto AN, Sung H, Miller KD, Kramer JL, Newman LA, Minihan A, et al.**
Breast Cancer Statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022;72(6):524-41. doi:10.3322/caac.21754
18. Prognostic and Predictive Factors in Early-Stage Breast Cancer | The Oncologist | Oxford Academic [Internet]. [cité 17 mai 2026]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/oncolo/article/9/6/606/6388084?login=false>
19. **Clark GM.**
Do we really need prognostic factors for breast cancer? *Breast Cancer Res Treat*. 1994;30(2):117-26. doi:10.1007/BF00666054 PubMed PMID: 7949209.
20. **Fredholm H, Eaker S, Frisell J, Holmberg L, Fredriksson I, Lindman H.**
Breast Cancer in Young Women: Poor Survival Despite Intensive Treatment. *PLoS ONE*. 11 nov 2009;4(11):e7695. doi:10.1371/journal.pone.0007695 PubMed PMID: 19907646; PubMed Central PMCID: PMC2770847.
21. Un diagnostic posé à un jeune âge est associé à un pronostic plus défavorable et définit un sous-groupe de cancers du sein présentant des profils d'expression génique communs | *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. [cité 18 mai 2026]. Disponible sur: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2007.14.2471?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
22. **Eaker S, Dickman PW, Bergkvist L, Holmberg L,**
The Uppsala/Örebro Breast Cancer Group. Differences in Management of Older Women Influence Breast Cancer Survival: Results from a Population-Based Database in Sweden. *PLoS*

- Med. mars 2006;3(3):e25. doi:10.1371/journal.pmed.0030025 PubMed PMID: 16409108; PubMed Central PMCID: PMC1326256.
23. La chimiothérapie seule est-elle suffisante pour les jeunes femmes atteintes d'un cancer du sein à récepteurs d'œstrogènes positifs ? – The Lancet [Internet]. [cité 18 mai 2026]. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(00\)02292-3/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(00)02292-3/abstract)
 24. AJCC Cancer Staging Manual [Internet]. [cité 18 mai 2026]. Disponible sur: <https://link.springer.com/book/9783319406176>
 25. WHO Classification of Tumours of the Breast – UQ eSpace [Internet]. [cité 18 mai 2026]. Disponible sur: <https://espace.library.uq.edu.au/view/UQ:8984059>
 26. Cancer statistics, 2017 – Siegel – 2017 – CA: A Cancer Journal for Clinicians – Wiley Online Library [Internet]. [cité 18 mai 2026]. Disponible sur: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21387>
 27. **Carter CL, Allen C, Henson DE.**
Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. Cancer. 1 janv 1989;63(1):181-7. doi:10.1002/1097-0142(19890101)63:1<181::aid-cncr2820630129>3.0.co;2-h PubMed PMID: 2910416.
 28. **Michaelson JS, Silverstein M, Sgroi D, Cheongsiatmoy JA, Taghian A, Powell S, et al.**
The effect of tumor size and lymph node status on breast carcinoma lethality. Cancer. 2003;98(10):2133-43. doi:10.1002/cncr.11765
 29. **Houvenaeghel G, Sabatier R, Reyat F, Classe JM, Giard S, Charitansky H, et al.**
Axillary lymph node micrometastases decrease triple-negative early breast cancer survival. Br J Cancer. 25 oct 2016;115(9):1024-31. doi:10.1038/bjc.2016.283 PubMed PMID: 27685443; PubMed Central PMCID: PMC5117781.
 30. Survie au cancer du sein en fonction de la charge tumorale métastatique dans les ganglions lymphatiques axillaires | Journal of Clinical Oncology [Internet]. [cité 18 mai 2026]. Disponible sur: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2009.24.5001?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed
 31. Internal Thoracic Lymphadenopathy in Breast CancerRadioGraphics [Internet]. [cité 18 mai 2026]. Disponible sur: https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.2017160166?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed
 32. Les métastases ganglionnaires intramammaires sont un facteur prédictif indépendant de mauvais pronostic chez les patientes atteintes d'un carcinome mammaire – Shen – 2004 – Cancer – Bibliothèque en ligne Wiley [Internet]. [cité 18 mai 2026]. Disponible sur: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.20515>
 33. **Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al.**
Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. oct 2010;11(10):927-33.

doi:10.1016/S1470-2045(10)70207-2 PubMed PMID: 20863759; PubMed Central PMCID: PMC3041644.

34. **Giuliano AE, Hawes D, Ballman KV, Whitworth PW, Blumencranz PW, Reintgen DS, et al.**
Association of occult metastases in sentinel lymph nodes and bone marrow with survival of women with early-stage invasive breast cancer. *JAMA*. 27 juill 2011;306(4):385-93.
doi:10.1001/jama.2011.1034 PubMed PMID: 21791687; PubMed Central PMCID: PMC5389856.
35. **Carter CL, Allen C, Henson DE.**
Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*. 1 janv 1989;63(1):181-7. doi:10.1002/1097-0142(19890101)63:1<181::aid-cncr2820630129>3.0.co;2-h PubMed PMID: 2910416.
36. Effets de la taille de la tumeur et de l'atteinte ganglionnaire sur la létalité du cancer du sein – Michaelson – 2003 – Cancer – Bibliothèque en ligne Wiley [Internet]. [cité 18 mai 2026]. Disponible sur: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.11765>
37. **Djerroudi L, Brahimaj R, Sabeh-Ayoun AE, Barbe S, Salesse J, Bendali A, et al.**
Les particularités cliniques, histopathologiques et biologiques des carcinomes lobulaires infiltrants. *Ann Pathol*. 16 févr 2026. doi:10.1016/j.annpat.2026.01.006
38. **Espié M, Hocini H, Cuvier C, Giacchetti S, Boustyn E, de Roquancourt A.**
Cancer lobulaire infiltrant du sein : particularités diagnostiques et évolutives. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 1 janv 2006;34(1):3-7. doi:10.1016/j.gyobfe.2005.10.024
39. ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/102/Chapitre_26.html [Internet]. [cité 4 juin 2026]. Disponible sur: https://ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/102/Chapitre_26.html
40. Medscape [Internet]. [cité 4 juin 2026]. Cancer du sein : diagnostic et traitement – Page 4. Disponible sur: <https://francais.medscape.com/voirarticle/3600777>
41. Le Centre pour la Santé et Éducation des Femmes – Pathologie Gynécologique et Cytopathologie – La pathologie du cancer du sein [Internet]. [cité 4 juin 2026]. Disponible sur: <http://www.womenshealthsection.com/content/gynpcfr/gynpc004.php3>
42. Carcinome lobulaire infiltrant du sein : Comprendre votre rapport d'anatomopathologie – MyPathologyReport [Internet]. [cité 4 juin 2026]. Disponible sur: <https://www.mypathologyreport.ca/fr/diagnosis-library/breast-invasive-lobular-carcinoma/>
43. **Laabadi K, Jayi S, Alaoui FF, Bouguern H, Chaara H, Melhouf MA.**
Carcinome colloïde du sein: à propos d'un cas. *Pan Afr Med J*. 12 nov 2013;16:93. doi:10.11604/pamj.2013.16.93.3444 PubMed PMID: 24772222; PubMed Central PMCID: PMC3996445.
44. Comprendre le cancer du sein: types, stades et diagnostic | Vivre Avec Un Cancer Du Sein [Internet]. [cité 4 juin 2026]. Disponible sur: <https://vivreavec.eu/uncancerdusein/comprendre-la-maladie/definition-du-cancer-du-sein.html>

45. Cancer du sein : diagnostic et traitement – Page 4 [Internet]. [cité 4 juin 2026]. Disponible sur: https://francais.medscape.com/voirarticle/3600777_4
46. **Limaïem F, Bouraoui S.**
Carcinome micropapillaire invasif: une tumeur mammaire rare et agressive. Pan Afr Med J. 9 sept 2021;40:29. doi:10.11604/pamj.2021.40.29.31348 PubMed PMID: 34733397; PubMed Central PMCID: PMC8531961.
47. **Limaïem F, Bouraoui S.**
Carcinome micropapillaire invasif: une tumeur mammaire rare et agressive. Pan Afr Med J [Internet]. 9 sept 2021 [cité 4 juin 2026];40(1). Disponible sur: <https://www.ajol.info/index.php/pamj/article/view/229180>
48. **Masson E.**
EM-Consulte [Internet]. [cité 4 juin 2026]. Carcinome micropapillaire invasif du sein. À propos de 4 cas. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/101007/carcinome-micropapillaire-invasif-du-sein-a-propos>
49. **Elston C w., Ellis I o.**
pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Histopathology. 1991;19(5):403-10. doi:10.1111/j.1365-2559.1991.tb00229.x
50. Pathological prognostic factors in breast cancer. Crit Rev Oncol Hematol. 1 août 1999;31(3):209-23. doi:10.1016/S1040-8428(99)00034-7
51. WHO Classification of Tumours of the Breast – UQ eSpace [Internet]. [cité 18 mai 2026]. Disponible sur: <https://espace.library.uq.edu.au/view/UQ:8984059>
52. **Lee SJ, Go J, Ahn BS, Ahn JH, Kim JY, Park HS, et al.**
Lymphovascular invasion is an independent prognostic factor in breast cancer irrespective of axillary node metastasis and molecular subtypes. Front Oncol. 17 nov 2023;13. doi:10.3389/fonc.2023.1269971
53. WHO Classification of Tumours of the Breast – UQ eSpace [Internet]. [cité 18 mai 2026]. Disponible sur: <https://espace.library.uq.edu.au/view/UQ:8984059>
54. Caractéristiques IRM préopératoires associées à l'invasion lymphovasculaire dans le cancer du sein invasif sans atteinte ganglionnaire : une analyse par appariement sur score de propension – Cheon – 2017 – Journal of Magnetic Resonance Imaging – Wiley Online Library [Internet]. [cité 18 mai 2026]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmri.25710>
55. **Mori N, Mugikura S, Takasawa C, Miyashita M, Shimauchi A, Ota H, et al.**
Peritumoral apparent diffusion coefficients for prediction of lymphovascular invasion in clinically node-negative invasive breast cancer. Eur Radiol. 1 févr 2016;26(2):331-9. doi:10.1007/s00330-015-3847-4
56. Page d'accueil : Journal européen d'oncologie chirurgicale [Internet]. [cité 17 mai 2026]. Disponible sur: <https://www.ejso.com/>

57. **Bricou A, Héquet D, Tengher-Barna I, Ziol M, Barranger E.**
Intérêt de la réalisation de recoupes systématiques dans la chirurgie conservatrice du cancer du sein. Gynécologie Obstétrique Fertil. 1 nov 2012; Quarante-troisième Journée thématique de la SFEF (Paris, 15 mars 2012)40(11):715-9. doi:10.1016/j.gyobfe.2012.08.003
58. **Houvenaeghel G, Lambaudie E, Buttarelli M, Cohen M, Bannier M, Tallet A, et al.**
Marge d'exérèse dans les cancers infiltrants du sein. Bull Cancer (Paris). 1 déc 2008;95(12):1161-70. doi:10.1684/bdc.2008.0766
59. **Rosen PP. Rosen's Breast Pathology.**
Lippincott Williams & Wilkins; 2001. 1038 p.
60. WHO Classification of Tumours of the Breast – UQ eSpace [Internet]. [cité 18 mai 2026]. Disponible sur: <https://espace.library.uq.edu.au/view/UQ:8984059>
61. **Palangie T, Mosseri V, Mihura J, Campana F, Beuzeboc P, Dorval T, et al.**
Prognostic factors in inflammatory breast cancer and therapeutic implications. Eur J Cancer. 1 janv 1994;30(7):921-7. doi:10.1016/0959-8049(94)90115-5
62. **Purdie CA, Quinlan P, Jordan LB, Ashfield A, Ogston S, Dewar JA, et al.**
Progesterone receptor expression is an independent prognostic variable in early breast cancer: a population-based study. Br J Cancer. 4 févr 2014;110(3):565-72. doi:10.1038/bjc.2013.756 PubMed PMID: 24300977; PubMed Central PMCID: PMC3915123.
63. **Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al.**
American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. J Clin Oncol. 1 juin 2010;28(16):2784-95. doi:10.1200/JCO.2009.25.6529 PubMed PMID: 20404251; PubMed Central PMCID: PMC2881855.
64. **Rosen PP.**
Rosen's Breast Pathology. Lippincott Williams & Wilkins; 2001. 1038 p.
65. **ARCAGY-GINECO DBP. Infocancer [Internet]. 2025 [cité 17 mai 2026]. Les cancers du sein HER2 positifs et HER2 faible.** Disponible sur: <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-sein/formes-de-la-maladie/les-cancers.html/>
66. **Mery B, Toussaint P, Heudel PE, Dufresne A, Carbonnaux M, Vanacker H, et al.**
Nouvelles stratégies thérapeutiques dans les cancers du sein HER2-surexprimé: New therapeutic strategies in HER2-positive breast cancer. Bull Cancer (Paris). 1 déc 2021; Cancer du sein et HER2 : doit-on se limiter à la surexpression?108(11, Supplément):11S8-18. doi:10.1016/S0007-4551(21)00632-9
67. **Eliahi I, Eljiair M, Chaib S, KHarmoum J, Chraïbi M.**
Récepteur du facteur de croissance épidermique *HER2*, tests utilisés pour rechercher son amplification dans le cancer du sein : principes et limites Récepteur du facteur de croissance épidermique. Bull Cancer (Paris). 1 déc 2023;110(12):1301-10. doi:10.1016/j.bulcan.2023.08.012

68. **Robertson S, Stålhammar G, Darai-Ramqvist E, Rantalainen M, Tobin NP, Bergh J, et al.**
Prognostic value of Ki67 analysed by cytology or histology in primary breast cancer. *J Clin Pathol.* 1 sept 2018;71(9):787-94. doi:10.1136/jclinpath-2017-204976 PubMed PMID: 29588372.
69. **Soliman NA, Yussif SM.**
Ki-67 as a prognostic marker according to breast cancer molecular subtype. *Cancer Biol Med.* déc 2016;13(4):496-504. doi:10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0066 PubMed PMID: 28154782; PubMed Central PMCID: PMC5250608.
70. **Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al.**
Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol.* 1 août 2015;26(8):1533-46. doi:10.1093/annonc/mdv221 PubMed PMID: 25939896.
71. **Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ.**
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 2011. *Ann Oncol.* août 2011;22(8):1736-47. doi:10.1093/annonc/mdr304 PubMed PMID: 21709140; PubMed Central PMCID: PMC3144634.
72. **Selz J, Stevens D, Jouanneau L, Labib A, Le Scodan R.**
Valeur pronostique des sous-types moléculaires et du Ki67 pour les cancers du sein indemnes d'envahissement ganglionnaire après mastectomie : expérience de l'institut Curie-hôpital René-Huguenin et revue de la littérature. *Cancer/Radiothérapie.* 1 janv 2014;18(1):35-46. doi:10.1016/j.canrad.2013.10.009
73. **Deluche Mouricout E.**
Intérêt de Ki67 dans la prise en charge du cancer du sein = Impact of Ki67 in the management of breast cancer [Internet]. Limoges; 2015 [cité 17 mai 2026]. Disponible sur: <http://aurore.unilim.fr/ori-oai-search/notice/view/unilim-ori-45255>
74. **Luporsi E, Bellocq JP, Barrière J, Bonastre J, Chetritt J, Le Corroller AG, et al.**
uPA/PAI-1, Oncotype DX™, MammaPrint®. Valeurs pronostique et prédictive pour une utilité clinique dans la prise en charge du cancer du sein. *Bull Cancer (Paris).* sept 2015;102(9):719-29. doi:10.1016/j.bulcan.2015.05.003
75. **Bellocq JP, Luporsi É, Barrière J, Bonastre J, Chetritt J, Le Corroller AG, et al.**
uPA/PAI-1, Oncotype DX™, MammaPrint®. Valeurs pronostiques et prédictives pour une utilité clinique dans la prise en charge du cancer du sein. *Ann Pathol.* 1 oct 2014;34(5):349-51. doi:10.1016/j.annpat.2014.04.010
76. **Diéras V.**
Classification moléculaire des cancers du sein: vers une classification prédictive. In: Namer M, Héry M, Serin D, Spielmann M, Gligorov J, éditeurs. *Cancer du sein.* Paris: Springer; 2007. p. 297-305. doi:10.1007/978-2-287-71478-8_27

77. **Mailliez A.**
Ce que le radiologue doit savoir des nouvelles classifications moléculaires des cancers du sein. *Imag Femme*. 1 déc 2014;24(4):159-64. doi:10.1016/j.femme.2014.10.004
78. [SCIENTIFIQUE] Signature génomique cancer du sein ou comment lire le futur [Internet]. [cité 17 mai 2026]. Disponible sur: <https://roche-pro.fr/pharmaciens/expertise-pui/toute-actualite/signature-genomique-cancer-sein-comment-lire-futur.html>
79. **Lafitte E, Sabatier R.**
Signatures génomiques/transcriptomiques dans le cancer du sein. Article de synthèse autour de trois études prospectives. *Innov Thérapeutiques En Oncol*. 1 janv 2022;8(1):5-11. doi:10.1684/ito.2021.0287
80. La signature génomique : quelles indications et quel(s) bénéfices(s) ? | Gynéco Online [Internet]. [cité 17 mai 2026]. Disponible sur: <https://www.gyneco-online.com/cancerologie/la-signature-genomique-queelles-indications-et-queles-beneficess>
81. **Yann C.**
Haute Autorité de santé. 2019.
82. Protocoles de cancérologie du Collège des pathologistes américains : de l'optimisation des soins aux patients atteints de cancer à la facilitation de la production de rapports interopérables et de l'utilisation des données en aval | JCO Clinical Cancer Informatics [Internet]. [cité 8 mars 2026]. Disponible sur: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/CCI.20.00104>
83. **Modi AP, Nguyen JPT, Wang J, Ahn JS, Libling WA, Klein JM, et al.**
Geometric tumor embolic budding characterizes inflammatory breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1 févr 2023;197(3):461-78. doi:10.1007/s10549-022-06819-6
84. **Houvenaeghel G, Cohen M, Classe JM, Rey F, Mazouni C, Chopin N, et al.**
Lymphovascular invasion has a significant prognostic impact in patients with early breast cancer, results from a large, national, multicenter, retrospective cohort study. *ESMO Open*. 1 déc 2021;6(6):100316. doi:10.1016/j.esmoop.2021.100316
85. **Colleoni M, Rotmensz N, Maisonneuve P, Sonzogni A, Pruneri G, Casadio C, et al.**
Prognostic role of the extent of peritumoral vascular invasion in operable breast cancer. *Ann Oncol*. 1 oct 2007;18(10):1632-40. doi:10.1093/annonc/mdm268
86. **Zhong YM, Tong F, Shen J.**
Lympho-vascular invasion impacts the prognosis in breast-conserving surgery: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 25 janv 2022;22(1):102. doi:10.1186/s12885-022-09193-0
87. **Mahjoub N, Kamel BS, Mokrani A, Mansouri H, Achour L, Chraïet N, et al.**
Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer du sein dans la région du Nord-Ouest de la Tunisie. *Tunis Médicale*. avr 2021;99(4):441-8. PubMed PMID: 35244929; PubMed Central PMCID: PMC8734481.

88. **Fouhi ME, Benider A, Gaëtan KZA, Mesfioui A.**
Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer de sein au CHU Ibn Rochd, Casablanca. *Pan Afr Med J.* 9 sept 2020;37:41. doi:10.11604/pamj.2020.37.41.21336
PubMed PMID: 33209168; PubMed Central PMCID: PMC7648477.
89. **Sahraoui G, Khanchel F, Chelbi E.**
Profil anatomopathologique du cancer du sein dans le cap bon tunisien. *Pan Afr Med J.* 5 janv 2017;26:11. doi:10.11604/pamj.2017.26.11.11382 PubMed PMID: 28450990; PubMed Central PMCID: PMC5398263.
90. **Rakha EA, Martin S, Lee AHS, Morgan D, Pharoah PDP, Hodi Z, et al.**
The prognostic significance of lymphovascular invasion in invasive breast carcinoma. *Cancer.* 2012;118(15):3670-80. doi:10.1002/cncr.26711
91. **Liu YL, Saraf A, Lee SM, Zhong X, Hibshoosh H, Kalinsky KM, et al.**
Lymphovascular Invasion is an Independent Predictor of Survival in Breast Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* juin 2016;157(3):555-64.
doi:10.1007/s10549-016-3837-5 PubMed PMID: 27225388; PubMed Central PMCID: PMC5337480.
92. **Harris E, Lewin D, Wang H, Lauwers G, Srivastava A, Shyr Y, et al.**
LYMPHOVASCULAR INVASION IN COLORECTAL CANCER: AN INTEROBSERVER VARIABILITY STUDY. *Am J Surg Pathol.* déc 2008;32(12):1816-21. doi:10.1097/PAS.0b013e3181816083
PubMed PMID: 18779725; PubMed Central PMCID: PMC2605104.
93. **Zhong JW, Yang SX, Chen RP, Zhou YH, Ye MS, Miao L, et al.**
Prognostic Value of Lymphovascular Invasion in Patients with Stage III Colorectal Cancer: A Retrospective Study. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 13 août 2019;25:6043-50.
doi:10.12659/MSM.918133 PubMed PMID: 31408453; PubMed Central PMCID: PMC6703087.
94. **Bronsart P, Enderle-Ammour K, Bader M, Timme S, Kuehs M, Csanadi A, et al.**
Cancer cell invasion and EMT marker expression: a three-dimensional study of the human cancer-host interface. *J Pathol.* 2014;234(3):410-22. doi:10.1002/path.4416
95. Tumor Budding: The Name is EMT. Partial EMT. [Internet]. [cité 9 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/2077-0383/5/5/51>
96. **Mani SA, Guo W, Liao MJ, Eaton EN, Ayyanan A, Zhou AY, et al.**
The Epithelial-Mesenchymal Transition Generates Cells with Properties of Stem Cells. *Cell.* 16 mai 2008;133(4):704-15. doi:10.1016/j.cell.2008.03.027 PubMed PMID: 18485877.
97. Évaluation objective de l'invasion vasculaire lymphatique et sanguine dans le carcinome mammaire sans atteinte ganglionnaire : résultats d'une vaste série de cas avec un suivi à long terme – Mohammed – 2011 – The Journal of Pathology – Wiley Online Library [Internet]. [cité 8 mars 2026]. Disponible sur: <https://pathsocjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/path.2810>
98. **Brat DJ, Hruban RH.**
A Metastasis Caught in the Act. *N Engl J Med.* 5 déc 1996;335(23):1733-1733.
doi:10.1056/NEJM199612053352304

99. **Alpaugh ML, Tomlinson JS, Shao ZM, Barsky SH.**
A Novel Human Xenograft Model of Inflammatory Breast Cancer. *Cancer Res.* 1 oct 1999;59(20):5079-84.
100. **Tomlinson JS, Alpaugh ML, Barsky SH.**
An Intact Overexpressed E-cadherin/ α , β -Catenin Axis Characterizes the Lymphovascular Emboli of Inflammatory Breast Carcinoma¹. *Cancer Res.* 1 juill 2001;61(13):5231-41.
101. **Modi AP, Nguyen JPT, Wang J, Ahn JS, Libling WA, Klein JM, et al.**
Geometric tumor embolic budding characterizes inflammatory breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1 févr 2023;197(3):461-78. doi:10.1007/s10549-022-06819-6
102. **Houvenaeghel G, Cohen M, Classe JM, Rey F, Mazouni C, Chopin N, et al.**
Lymphovascular invasion has a significant prognostic impact in patients with early breast cancer, results from a large, national, multicenter, retrospective cohort study. *ESMO Open.* 1 déc 2021;6(6):100316. doi:10.1016/j.esmoop.2021.100316
103. Clinically relevant inflammatory breast cancer patient-derived xenograft-derived ex vivo model for evaluation of tumor-specific therapies | *PLOS One* [Internet]. [cité 8 mars 2026]. Disponible sur: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0195932>
104. **Cristofanilli M, Valero V, Buzdar AU, Kau SW, Broglio KR, Gonzalez-Angulo AM, et al.**
Inflammatory breast cancer (IBC) and patterns of recurrence. *Cancer.* 2007;110(7):1436-44. doi:10.1002/cncr.22927
105. The Relation between Survival and Age at Diagnosis in Breast Cancer | *New England Journal of Medicine* [Internet]. [cité 10 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM198608283150906>
106. Les femmes jeunes atteintes d'un cancer du sein ont un pronostic plus défavorable que les femmes plus âgées – Chung – 1996 – *Cancer* – Bibliothèque en ligne Wiley [Internet]. [cité 10 mars 2026]. Disponible sur: [https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19960101\)77:1%3C97::AID-CNCR16%3E3.0.CO;2-3](https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/(SICI)1097-0142(19960101)77:1%3C97::AID-CNCR16%3E3.0.CO;2-3)
107. **Walker RA, Lees E, Webb MB, Dearing SJ.**
Breast carcinomas occurring in young women (< 35 years) are different. *Br J Cancer.* déc 1996;74(11):1796-800. doi:10.1038/bjc.1996.632
108. **Akrami M, Meshksar A, Ghoddusi JM, Safarpour MM, Tahmasebi S, Zangouri V, et al.**
Prognostic Role of Lymphovascular Invasion in Patients with Early Breast Cancer. *Indian J Surg Oncol.* déc 2021;12(4):671-7. doi:10.1007/s13193-021-01367-9 PubMed PMID: 35110886; PubMed Central PMCID: PMC8764016.
109. **Rakha EA, Martin S, Lee AHS, Morgan D, Pharoah PDP, Hodi Z, et al.**
The prognostic significance of lymphovascular invasion in invasive breast carcinoma. *Cancer.* 2012;118(15):3670-80. doi:10.1002/cncr.26711
110. **Song YJ, Shin SH, Cho JS, Park MH, Yoon JH, Jegal YJ.**
The Role of Lymphovascular Invasion as a Prognostic Factor in Patients with Lymph Node-Positive Operable Invasive Breast Cancer. *J Breast Cancer.* sept 2011;14(3):198-203.

doi:10.4048/jbc.2011.14.3.198 PubMed PMID: 22031801; PubMed Central PMCID: PMC3200515.

111. MedCrave en ligne [Internet]. [cité 20 mai 2026]. Disponible sur: <https://medcraveonline.com/JCPCR/JCPCR-04-00109>
112. **Gurleyik G, Gurleyik E, Aker F, Aktekin A, Emir S, Gungor O, et al.**
Lymphovascular Invasion, as a Prognostic Marker in Patients with Invasive Breast Cancer. *Acta Chir Belg.* 1 janv 2007;107(3):284-7. doi:10.1080/00015458.2007.11680057 PubMed PMID: 17685254.
113. Les femmes jeunes atteintes d'un cancer du sein ont un pronostic plus défavorable que les femmes plus âgées – Chung – 1996 – Cancer – Bibliothèque en ligne Wiley [Internet]. [cité 10 mars 2026]. Disponible sur: [https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19960101\)77:1%3C97::AID-CNCR16%3E3.0.CO;2-3](https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/(SICI)1097-0142(19960101)77:1%3C97::AID-CNCR16%3E3.0.CO;2-3)
114. Les carcinomes du sein chez les jeunes femmes (moins de 35 ans) sont différents | British Journal of Cancer [Internet]. [cité 10 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/bjc1996632>
115. **Heerma van Voss MR, van der Groep P, Bart J, van der Wall E, van Diest PJ.**
Lympho-vascular invasion in BRCA related breast cancer compared to sporadic controls. *BMC Cancer.* 16 avr 2010;10(1):145. doi:10.1186/1471-2407-10-145
116. **Davis BW, Gelber R, Goldhirsch A, Hartmann WH, Hollaway L, Russell I, et al.**
Prognostic significance of peritumoral vessel invasion in clinical trials of adjuvant therapy for breast cancer with axillary lymph node metastasis. *Hum Pathol.* 1 déc 1985;16(12):1212-8. doi:10.1016/S0046-8177(85)80033-2
117. Mutation germinale BRCA et pronostic du cancer du sein à apparition précoce (POSH) : une étude de cohorte prospective – The Lancet Oncology [Internet]. [cité 10 mars 2026]. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(17\)30891-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(17)30891-4/fulltext)
118. Breast cancer in patients with germline TP53 pathogenic variants have typical tumour characteristics: the Cohort study of TP53 carrier early onset breast cancer (COPE study) – Packwood – 2019 – The Journal of Pathology: Clinical Research – Wiley Online Library [Internet]. [cité 10 mars 2026]. Disponible sur: <https://pathsocjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cjp2.133>
119. **Atci MM, Geredeli Ç, Ay S, Sakin A, Ertürk B, Seçmeler Ş, et al.**
Clinical and Pathological Characteristics of Patients with High-Risk Breast Cancer Based on BRCA Mutation Profiles: A Retrospective Study. *Eur J Breast Health.* 31 mars 2021;17(2):123-7. doi:10.4274/ejbh.galenos.2020.6346 PubMed PMID: 33870111; PubMed Central PMCID: PMC8025729.

120. **Wang H, Huang C, Wang Y, Liu Y.**
Preoperative Imaging Assessment of Lymphovascular Invasion in Breast Cancer: Current Evidence, Technical Advances, and Future Directions. *Breast Cancer Targets Ther.* 11 nov 2025;17:1051-62. doi:10.2147/BCTT.S562537
121. **Naseem M, Murray J, Hilton JF, Karamchandani J, Muradali D, Faragalla H, et al.**
Mammographic microcalcifications and breast cancer tumorigenesis: a radiologic-pathologic analysis. *BMC Cancer.* 22 avr 2015;15:307. doi:10.1186/s12885-015-1312-z PubMed PMID: 25896922; PubMed Central PMCID: PMC4407616.
122. **Abdou Y, Gupta M, Asaoka M, Attwood K, Mateusz O, Gandhi S, et al.**
Left sided breast cancer is associated with aggressive biology and worse outcomes than right sided breast cancer. *Sci Rep.* 4 août 2022;12(1):13377. doi:10.1038/s41598-022-16749-4
123. **Amer MH.**
Genetic factors and breast cancer laterality. *Cancer Manag Res.* 16 avr 2014;6:191-203. doi:10.2147/CMAR.S60006 PubMed PMID: 24790468; PubMed Central PMCID: PMC3998851.
124. **Akrami M, Meshksar A, Ghoddusi JM, Safarpour MM, Tahmasebi S, Zangouri V, et al.**
Prognostic Role of Lymphovascular Invasion in Patients with Early Breast Cancer. *Indian J Surg Oncol.* déc 2021;12(4):671-7. doi:10.1007/s13193-021-01367-9 PubMed PMID: 35110886; PubMed Central PMCID: PMC8764016.
125. **Schairer C, Soliman AS, Omar S, Khaled H, Eissa S, Ayed FB, et al.**
Assessment of diagnosis of inflammatory breast cancer cases at two cancer centers in Egypt and Tunisia. *Cancer Med.* avr 2013;2(2):178-84. doi:10.1002/cam4.48 PubMed PMID: 23634285; PubMed Central PMCID: PMC3639656.
126. **Brahm SA, Ziani FZ.**
Cancer du sein inflammatoire. *Pan Afr Med J.* 29 avr 2016;23:260. doi:10.11604/pamj.2016.23.260.9055 PubMed PMID: 27516825; PubMed Central PMCID: PMC4963178.
127. **Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up – PINDER – 1994 – Histopathology – Wiley Online Library [Internet].** [cité 10 mars 2026]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2559.1994.tb01269.x>
128. **Population-Based Study of Peritumoral Lymphovascular Invasion and Outcome Among Patients With Operable Breast Cancer | JNCI: Journal of the National Cancer Institute | Oxford Academic [Internet].** [cité 10 mars 2026]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/jnci/article-abstract/101/10/729/972001>
129. **Gurleyik G, Gurleyik E, Aker F, Aktekin A, Emir S, Gungor O, et al.**
Lymphovascular Invasion, as a Prognostic Marker in Patients with Invasive Breast Cancer. *Acta Chir Belg.* 1 janv 2007;107(3):284-7. doi:10.1080/00015458.2007.11680057 PubMed PMID: 17685254.

130. The prognostic significance of lymphovascular invasion in invasive breast carcinoma – Rakha – 2012 – Cancer – Wiley Online Library [Internet]. [cité 20 mai 2026]. Disponible sur: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.26711>
131. Frontiers | L'invasion lymphovasculaire est un facteur pronostique indépendant dans le cancer du sein, indépendamment des métastases ganglionnaires axillaires et des sous-types moléculaires. [Internet]. [cité 20 mai 2026]. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2023.1269971/full>
132. **Mohammed RA, Martin SG, Mahmmod AM, Macmillan RD, Green AR, Paish EC, et al.**
Objective assessment of lymphatic and blood vascular invasion in lymph node-negative breast carcinoma: findings from a large case series with long-term follow-up. *J Pathol.* 2011;223(3):358-65. doi:10.1002/path.2810
133. **Lauria R, Perrone F, Carlomagno C, De Laurentiis M, Morabito A, Gallo C, et al.**
The prognostic value of lymphatic and blood vessel invasion in operable breast cancer. *Cancer.* 1995;76(10):1772-8. doi:10.1002/1097-0142(19951115)76:10<1772::AID-CNCR2820761014>3.0.CO;2-O
134. **Fisher ER, Gregorio RM, Fisher B, Redmond C, Vellios F, Sommers SC.**
The pathology of invasive breast cancer. A syllabus derived from findings of the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol no. 4). *Cancer.* 1 juill 1975;36(1):1-85. doi:10.1002/1097-0142(197507)36:1<1::aid-cncr2820360102>3.0.co;2-4 PubMed PMID: 173455.
135. **Zhang Y, Wang H, Zhao H, He X, Wang Y, Wang H.**
Prognostic significance and value of further classification of lymphovascular invasion in invasive breast cancer: a retrospective observational study. *Breast Cancer Res Treat.* 2024;206(2):397-410. doi:10.1007/s10549-024-07318-6 PubMed PMID: 38771398; PubMed Central PMCID: PMC11182868.
136. **Fidalgo F, Rodrigues TC, Pinilla M, Silva AG, Maciel M do S, Rosenberg C, et al.**
Lymphovascular invasion and histologic grade are associated with specific genomic profiles in invasive carcinomas of the breast. *Tumour Biol.* 13 nov 2014;36(3):1835-48. doi:10.1007/s13277-014-2786-z PubMed PMID: 25391423; PubMed Central PMCID: PMC4375298.
137. **Song YJ, Shin SH, Cho JS, Park MH, Yoon JH, Jegal YJ.**
The Role of Lymphovascular Invasion as a Prognostic Factor in Patients with Lymph Node-Positive Operable Invasive Breast Cancer. *J Breast Cancer.* sept 2011;14(3):198-203. doi:10.4048/jbc.2011.14.3.198 PubMed PMID: 22031801; PubMed Central PMCID: PMC3200515.
138. **Zhang Y, Wang H, Zhao H, He X, Wang Y, Wang H.**
Prognostic significance and value of further classification of lymphovascular invasion in invasive breast cancer: a retrospective observational study. *Breast Cancer Res Treat.* 2024;206(2):397-410. doi:10.1007/s10549-024-07318-6 PubMed PMID: 38771398; PubMed Central PMCID: PMC11182868.

139. **HOSOYA K, WAKAHARA M, IKEDA K, UMEKITA Y.**
Perineural Invasion Predicts Unfavorable Prognosis in Patients With Invasive Breast Cancer. *Cancer Diagn Progn.* 3 mars 2023;3(2):208-14. doi:10.21873/cdp.10203 PubMed PMID: 36875309; PubMed Central PMCID: PMC9949536.
140. **Zhang Y, Wang H, Zhao H, He X, Wang Y, Wang H.**
Prognostic significance and value of further classification of lymphovascular invasion in invasive breast cancer: a retrospective observational study. *Breast Cancer Res Treat.* 2024;206(2):397-410. doi:10.1007/s10549-024-07318-6 PubMed PMID: 38771398; PubMed Central PMCID: PMC11182868.
141. **Chen Y, Klingen TA, Aas H, Wik E, Akslen LA.**
Tumor-associated lymphocytes and macrophages are related to stromal elastosis and vascular invasion in breast cancer. *J Pathol Clin Res.* 2 juin 2021;7(5):517-27. doi:10.1002/cjp2.226 PubMed PMID: 34076969; PubMed Central PMCID: PMC8363927.
142. **Krishnamurti U, Wetherilt CS, Yang J, Peng L, Li X.**
Tumor-infiltrating lymphocytes are significantly associated with better overall survival and disease-free survival in triple-negative but not estrogen receptor-positive breast cancers. *Hum Pathol.* 1 juin 2017;64:7-12. doi:10.1016/j.humpath.2017.01.004
143. **Caziuc A, Schlanger D, Amarinei G,**
Dindelegan GC. Can Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs) Be a Predictive Factor for Lymph Nodes Status in Both Early Stage and Locally Advanced Breast Cancer? *J Clin Med.* 22 avr 2019;8(4):545. doi:10.3390/jcm8040545 PubMed PMID: 31013579; PubMed Central PMCID: PMC6517873.
144. **Buch A, Khan U, Rathod H, Jain K, Dwivedi A, Rajesh A.**
Tumor budding in breast carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Ther.* déc 2023;19(7):1697. doi:10.4103/jcrt.jcrt_188_22
145. **Liang F, Cao W, Wang Y, Li L, Zhang G, Wang Z.**
The prognostic value of tumor budding in invasive breast cancer. *Pathol – Res Pract.* 1 mai 2013;209(5):269-75. doi:10.1016/j.prp.2013.01.009
146. **Kaundiyal S, Chandra S, Arora A.**
Study of tumor budding and its association with clinicopathological parameters in breast carcinoma. *Rev Assoc Médica Bras.* 70(7):e20240173. doi:10.1590/1806-9282.20240173 PubMed PMID: 39166665; PubMed Central PMCID: PMC11329258.
147. **Shah A, Malik S, Khan AA, Ahluwalia C.**
Tumor budding in invasive breast carcinoma and its association with clinicopathological parameters: an experience from a tertiary care center in India. *Korean J Clin Oncol.* avr 2025;21(1):13-9. doi:10.14216/kjco.24317 PubMed PMID: 40340227; PubMed Central PMCID: PMC12077140.

148. **Nishimura R, Osako T, Okumura Y, Nakano M, Ohtsuka H, Fujisue M, et al.**
An evaluation of lymphovascular invasion in relation to biology and prognosis according to subtypes in invasive breast cancer. *Oncol Lett.* 1 août 2022;24(2):1-8.
doi:10.3892/ol.2022.13366
149. **Ugras S, Stempel M, Patil S, Morrow M.**
Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, and HER2 Status Predict Lymphovascular Invasion and Lymph Node Involvement. *Ann Surg Oncol.* nov 2014;21(12):3780-6.
doi:10.1245/s10434-014-3851-y PubMed PMID: 24952028; PubMed Central PMCID: PMC4362539.
150. **Nishimura R, Osako T, Okumura Y, Nakano M, Ohtsuka H, Fujisue M, et al.**
An evaluation of lymphovascular invasion in relation to biology and prognosis according to subtypes in invasive breast cancer. *Oncol Lett.* 7 juin 2022;24(2):245.
doi:10.3892/ol.2022.13366 PubMed PMID: 35761943; PubMed Central PMCID: PMC9214702.
151. **Delvallée J, Etienne C, Arbion F, Vildé A, Body G, Ouldamer L.**
Negative estrogen receptors and positive progesterone receptors breast cancers. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 1 févr 2021;50(2):101928. doi:10.1016/j.jogoh.2020.101928
152. **Kurebayashi J, Kanomata N, Shimo T, Yamashita T, Aogi K, Nishimura R, et al.**
Marked lymphovascular invasion, progesterone receptor negativity, and high Ki67 labeling index predict poor outcome in breast cancer patients treated with endocrine therapy alone. *Breast Cancer.* 1 mars 2014;21(2):214-22. doi:10.1007/s12282-012-0380-z
153. **Nishimura R, Osako T, Okumura Y, Nakano M, Ohtsuka H, Fujisue M, et al.**
An evaluation of lymphovascular invasion in relation to biology and prognosis according to subtypes in invasive breast cancer. *Oncol Lett.* 7 juin 2022;24(2):245.
doi:10.3892/ol.2022.13366 PubMed PMID: 35761943; PubMed Central PMCID: PMC9214702.
154. **Schoppmann SF, Tamandl D, Roberts L, Jomrich G, Schoppmann A, Zwrtek R, et al.**
HER2/neu expression correlates with vascular endothelial growth factor-C and lymphangiogenesis in lymph node-positive breast cancer. *Ann Oncol.* 1 mai 2010;21(5):955-60. doi:10.1093/annonc/mdp532 PubMed PMID: 19940005.
155. **Rom J, Schumacher C, Gluz O, Höfler J, Eidt S, Domschke C, et al.**
Association of HER2 Overexpression and Prognosis in Small (T1N0) Primary Breast Cancers. *Breast Care.* juin 2013;8(3):208-14. doi:10.1159/000352094 PubMed PMID: 24415972; PubMed Central PMCID: PMC3728630.
156. **Zhang Y, Wang H, Zhao H, He X, Wang Y, Wang H.**
Prognostic significance and value of further classification of lymphovascular invasion in invasive breast cancer: a retrospective observational study. *Breast Cancer Res Treat.* 2024;206(2):397-410. doi:10.1007/s10549-024-07318-6 PubMed PMID: 38771398; PubMed Central PMCID: PMC11182868.

157. **Asaoka M, Patnaik SK, Zhang F, Ishikawa T, Takabe K.**
Lymphovascular invasion in breast cancer is associated with gene expression signatures of cell proliferation but not lymphangiogenesis or immune response. *Breast Cancer Res Treat.* juin 2020;181(2):309-22. doi:10.1007/s10549-020-05630-5 PubMed PMID: 32285241; PubMed Central PMCID: PMC7269116.
158. **Lee SJ, Go J, Ahn BS, Ahn JH, Kim JY, Park HS, et al.**
Lymphovascular invasion is an independent prognostic factor in breast cancer irrespective of axillary node metastasis and molecular subtypes. *Front Oncol.* 17 nov 2023;13. doi:10.3389/fonc.2023.1269971
159. **Shen S, Xiao G, Du R, Hu N, Xia X, Zhou H.**
Predictors of lymphovascular invasion identified from pathological factors in Chinese patients with breast cancer. *Oncotarget.* 20 déc 2017;9(2):2468-74. doi:10.18632/oncotarget.23503 PubMed PMID: 29416785; PubMed Central PMCID: PMC5788653.
160. **Kurebayashi J, Kanomata N, Shimo T, Yamashita T, Aogi K, Nishimura R, et al.**
Marked lymphovascular invasion, progesterone receptor negativity, and high Ki67 labeling index predict poor outcome in breast cancer patients treated with endocrine therapy alone. *Breast Cancer.* 1 mars 2014;21(2):214-22. doi:10.1007/s12282-012-0380-z
161. **Nishimura R, Osako T, Okumura Y, Nakano M, Ohtsuka H, Fujisue M, et al.**
An evaluation of lymphovascular invasion in relation to biology and prognosis according to subtypes in invasive breast cancer. *Oncol Lett.* 7 juin 2022;24(2):245. doi:10.3892/ol.2022.13366 PubMed PMID: 35761943; PubMed Central PMCID: PMC9214702.
162. **Dogra AK, Prakash A, Gupta S, Gupta M.**
Prognostic Significance and Molecular Classification of Triple Negative Breast Cancer: A Systematic Review. *Eur J Breast Health.* 21(2):101-14. doi:10.4274/ejbh.galenos.2025.2024-10-2 PubMed PMID: 40028895; PubMed Central PMCID: PMC11934825.
163. **Lee SJ, Go J, Ahn BS, Ahn JH, Kim JY, Park HS, et al.**
Lymphovascular invasion is an independent prognostic factor in breast cancer irrespective of axillary node metastasis and molecular subtypes. *Front Oncol.* 17 nov 2023;13:1269971. doi:10.3389/fonc.2023.1269971 PubMed PMID: 38053656; PubMed Central PMCID: PMC10694501.
164. **Kuhn E, Gambini D, Despini L, Asnaghi D, Runza L, Ferrero S.**
Updates on Lymphovascular Invasion in Breast Cancer. *Biomedicines.* 21 mars 2023;11(3):968. doi:10.3390/biomedicines11030968 PubMed PMID: 36979946; PubMed Central PMCID: PMC10046167.
165. **Kurozumi S, Joseph C, Sonbul S, Alsaeed S, Kariri Y, Aljohani A, et al.**
A key genomic subtype associated with lymphovascular invasion in invasive breast cancer. *Br J Cancer.* juin 2019;120(12):1129-36. doi:10.1038/s41416-019-0486-6

166. **ÇAVDAR E, İRİAĞAÇ Y.**
Predictors of lymphovascular invasion in estrogen receptor positive/Her-2 negative breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Turk J Med Sci.* 52(4):1111-7. doi:10.55730/1300-0144.5414 PubMed PMID: 36326379; PubMed Central PMCID: PMC10387951.
167. **Liu YL, Saraf A, Lee SM, Zhong X, Hibshoosh H, Kalinsky K, et al.**
Lymphovascular invasion is an independent predictor of survival in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 1 juin 2016;157(3):555-64. doi:10.1007/s10549-016-3837-5
168. Prédiction du statut des ganglions sentinelles axillaires chez 4 351 patientes atteintes d'un carcinome mammaire invasif traitées dans un seul établissement – Viale – 2005 – Cancer – Bibliothèque en ligne Wiley [Internet]. [cité 10 mars 2026]. Disponible sur: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.20809>
169. Médecine [Internet]. [cité 10 mars 2026]. Disponible sur: https://journals.lww.com/md-journal/FullText/2018/07270/Lymphovascular_invasion_can_be_better_than.66.aspx
170. **Houvenaeghel G, Cohen M, Classe JM, Reyat F, Mazouni C, Chopin N, et al.**
Lymphovascular invasion has a significant prognostic impact in patients with early breast cancer, results from a large, national, multicenter, retrospective cohort study. *ESMO Open.* 1 déc 2021;6(6):100316. doi:10.1016/j.esmoop.2021.100316 PubMed PMID: 34864349; PubMed Central PMCID: PMC8645922.
171. Lymphovascular invasion has a significant prognostic impact in patients with early breast cancer, results from a large, national, multicenter, retrospective cohort study – ESMO Open [Internet]. [cité 21 mai 2026]. Disponible sur: [https://www.esmoopen.com/article/S2059-7029\(21\)00278-7/fulltext](https://www.esmoopen.com/article/S2059-7029(21)00278-7/fulltext)
172. The prognostic significance of lymphovascular invasion in invasive breast carcinoma – Rakha – 2012 – Cancer – Wiley Online Library [Internet]. [cité 21 mai 2026]. Disponible sur: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.26711>
173. **Liao GS, Hsu HM, Chu CH, Hong ZJ, Fu CY, Chou YC, et al.**
Prognostic Role of Lymphovascular Invasion and Lymph Node Status among Breast Cancer Subtypes. *J Med Sci.* avr 2018;38(2):54. doi:10.4103/jmedsci.jmedsci_105_17
174. **Zhang Y, Wang H, Zhao H, He X, Wang Y, Wang H.**
Prognostic significance and value of further classification of lymphovascular invasion in invasive breast cancer: a retrospective observational study. *Breast Cancer Res Treat.* 2024;206(2):397-410. doi:10.1007/s10549-024-07318-6 PubMed PMID: 38771398; PubMed Central PMCID: PMC11182868.
175. ResearchGate [Internet]. [cité 21 mai 2026]. Overall and disease-free survival according to lymphovascular invasion... Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Overall-and-disease-free-survival-according-to-lymphovascular-invasion-status_fig3_375753953

- 176. Dimassi K, Gharsa A, Chanoufi MB, Sfar E, Chelli D.**
Le traitement conservateur du cancer du sein: expérience d'une équipe tunisienne. *Pan Afr Med J.* 15 oct 2014;19:148. doi:10.11604/pamj.2014.19.148.4195 PubMed PMID: 25810795; PubMed Central PMCID: PMC4345226.
- 177. de Cremoux P.**
Marqueurs pronostiques et prédictifs de réponse aux traitements des cancers du sein. *Bull Cancer (Paris).* 1 nov 2010;97(11):1297-304. doi:10.1684/bdc.2010.1207
- 178. Lee SJ, Go J, Ahn BS, Ahn JH, Kim JY, Park HS, et al.**
Lymphovascular invasion is an independent prognostic factor in breast cancer irrespective of axillary node metastasis and molecular subtypes. *Front Oncol.* 17 nov 2023;13. doi:10.3389/fonc.2023.1269971
- 179. Lee SJ, Go J, Ahn BS, Ahn JH, Kim JY, Park HS, et al.**
Lymphovascular invasion is an independent prognostic factor in breast cancer irrespective of axillary node metastasis and molecular subtypes. *Front Oncol.* 17 nov 2023;13:1269971. doi:10.3389/fonc.2023.1269971 PubMed PMID: 38053656; PubMed Central PMCID: PMC10694501.
- 180. Houvenaeghel G, Cohen M, Classe JM, Reyat F, Mazouni C, Chopin N, et al.**
Lymphovascular invasion has a significant prognostic impact in patients with early breast cancer, results from a large, national, multicenter, retrospective cohort study. *ESMO Open.* 1 déc 2021;6(6):100316. doi:10.1016/j.esmoop.2021.100316 PubMed PMID: 34864349; PubMed Central PMCID: PMC8645922.
- 181. Kuhn E, Gambini D, Despini L, Asnaghi D, Runza L, Ferrero S.**
Updates on Lymphovascular Invasion in Breast Cancer. *Biomedicines.* 21 mars 2023;11(3):968. doi:10.3390/biomedicines11030968 PubMed PMID: 36979946; PubMed Central PMCID: PMC10046167.
- 182. Houvenaeghel G, Cohen M, Classe JM, Reyat F, Mazouni C, Chopin N, et al.**
Lymphovascular invasion has a significant prognostic impact in patients with early breast cancer, results from a large, national, multicenter, retrospective cohort study. *ESMO Open.* 1 déc 2021;6(6). doi:10.1016/j.esmoop.2021.100316 PubMed PMID: 34864349.
- 183. Song YJ, Shin SH, Cho JS, Park MH, Yoon JH, Jegal YJ.**
The Role of Lymphovascular Invasion as a Prognostic Factor in Patients with Lymph Node-Positive Operable Invasive Breast Cancer. *J Breast Cancer.* sept 2011;14(3):198-203. doi:10.4048/jbc.2011.14.3.198 PubMed PMID: 22031801; PubMed Central PMCID: PMC3200515.
- 184. Song YJ, Shin SH, Cho JS, Park MH, Yoon JH, Jegal YJ.**
The Role of Lymphovascular Invasion as a Prognostic Factor in Patients with Lymph Node-Positive Operable Invasive Breast Cancer. *J Breast Cancer.* 1 sept 2011;14(3):198-203. doi:10.4048/jbc.2011.14.3.198

185. **Kuhn E, Gambini D, Despini L, Asnaghi D, Runza L, Ferrero S.**
Updates on Lymphovascular Invasion in Breast Cancer. *Biomedicines*. 21 mars 2023;11(3):968. doi:10.3390/biomedicines11030968 PubMed PMID: 36979946; PubMed Central PMCID: PMC10046167.
186. **Hamy AS, Lam GT, Laas E, Darrigues L, Balezeau T, Guerin J, et al.**
Lymphovascular invasion after neoadjuvant chemotherapy is strongly associated with poor prognosis in breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat*. 1 juin 2018;169(2):295-304. doi:10.1007/s10549-017-4610-0
187. **Rakha EA, Martin S, Lee AHS, Morgan D, Pharoah PDP, Hodi Z, et al.**
The prognostic significance of lymphovascular invasion in invasive breast carcinoma. *Cancer*. 2012;118(15):3670-80. doi:10.1002/cncr.26711
188. **Ejlertsen B, Jensen MB, Rank F, Rasmussen BB, Christiansen P, Kroman N, et al.**
Population-Based Study of Peritumoral Lymphovascular Invasion and Outcome Among Patients With Operable Breast Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 20 mai 2009;101(10):729-35. doi:10.1093/jnci/djp090
189. Facteurs pronostiques pathologiques du cancer du sein. III. Invasion vasculaire : relation avec la récurrence et la survie dans une vaste étude avec un suivi à long terme – PINDER – 1994 – Histopathologie – Bibliothèque en ligne Wiley [Internet]. [cité 4 juin 2026]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2559.1994.tb01269.x?sid=nlm%3Apubmed>
190. **Zhang C, Zhou P, Li R, Li Z, Ouyang A.**
Prediction of lymphovascular invasion in invasive breast cancer based on clinical-MRI radiomics features. *BMC Med Imaging*. 16 oct 2024;24:277. doi:10.1186/s12880-024-01456-5 PubMed PMID: 39415127; PubMed Central PMCID: PMC11481431.
191. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013 – *Annals of Oncology* [Internet]. [cité 4 juin 2026]. Disponible sur: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)36964-9/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)36964-9/fulltext)
192. **Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al.**
Ki67 Index, HER2 Status, and Prognosis of Patients With Luminal B Breast Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 20 mai 2009;101(10):736-50. doi:10.1093/jnci/djp082 PubMed PMID: 19436038; PubMed Central PMCID: PMC2684553.
193. Breast Cancer Subtypes and the Risk of Local and Regional Relapse | *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. [cité 4 juin 2026]. Disponible sur: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2009.24.9284?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
194. **Curtis C, Shah SP, Chin SF, Turashvili G, Rueda OM, Dunning MJ, et al.**
The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups. *Nature*. 18 avr 2012;486(7403):346-52. doi:10.1038/nature10983 PubMed PMID: 22522925; PubMed Central PMCID: PMC3440846.

195. **Tanner M, Järvinen P, Isola J.**
Amplification of HER-2/neu and topoisomerase IIalpha in primary and metastatic breast cancer. *Cancer Res.* 15 juill 2001;61(14):5345-8. PubMed PMID: 11454672.
196. **Ghosh R, Narasanna A, Wang SE, Liu S, Chakrabarty A, Balko JM, et al.**
Trastuzumab Has Preferential Activity against Breast Cancers Driven by HER2 Homodimers. *Cancer Res.* 1 mars 2011;71(5):1871-82. doi:10.1158/0008-5472.CAN-10-1872
197. **Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, Stopeck A, Matera J, Miller MC, et al.**
Circulating Tumor Cells, Disease Progression, and Survival in Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med.* 19 août 2004;351(8):781-91. doi:10.1056/NEJMoa040766
198. Signification pronostique de l'invasion lymphovasculaire dans le carcinome mammaire invasif – Rakha – 2012 – Cancer – Bibliothèque en ligne Wiley [Internet]. [cité 4 juin 2026]. Disponible sur: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.26711>
199. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer | New England Journal of Medicine [Internet]. [cité 4 juin 2026]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0910383>
200. **Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, et al.**
Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 1 janv 2012;13(1):25-32. doi:10.1016/S1470-2045(11)70336-9 PubMed PMID: 22153890.
201. **Minckwitz G von, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al.**
Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 14 févr 2019;380(7):617-28. doi:10.1056/NEJMoa1814017
202. **Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, et al.**
Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest.* 1 juill 2011;121(7):2750-67. doi:10.1172/JCI45014 PubMed PMID: 21633166; PubMed Central PMCID: PMC3127435.
203. Réponse au traitement néoadjuvant et survie à long terme chez les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif | Journal of Clinical Oncology [Internet]. [cité 4 juin 2026]. Disponible sur: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2007.14.4147?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
204. Mécanismes moléculaires sous-jacents à l'invasion lymphovasculaire dans le cancer du sein invasif | Pathobiologie | Éditions Karger [Internet]. [cité 4 juin 2026]. Disponible sur: <https://karger.com/pat/article-abstract/82/3-4/113/266335/Molecular-Mechanisms-Underlying-Lymphovascular?redirectedFrom=fulltext>
205. Nouvelle classification TNM du cancer du sein | Virchows Archiv | Springer Nature Link [Internet]. [cité 4 juin 2026]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00428-018-2301-9>

206. Signification pronostique de l'inflammation et du type histologique médullaire dans le carcinome invasif du sein – European Journal of Cancer [Internet]. [cité 4 juin 2026]. Disponible sur: [https://www.ejcancer.com/article/S0959-8049\(09\)00122-1/abstract](https://www.ejcancer.com/article/S0959-8049(09)00122-1/abstract)
207. Predicting the status of axillary sentinel lymph nodes in 4351 patients with invasive breast carcinoma treated in a single institution – Viale – 2005 – Cancer – Wiley Online Library [Internet]. [cité 4 juin 2026]. Disponible sur: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.20809>
208. Expression génique et bénéfice de la chimiothérapie chez les femmes atteintes d'un cancer du sein à récepteurs d'œstrogènes positifs et sans atteinte ganglionnaire | Journal of Clinical Oncology [Internet]. [cité 4 juin 2026]. Disponible sur: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.04.7985?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed
209. **Hamy AS, Darrigues L, Laas E, De Croze D, Topciu L, Lam GT, et al.**
Prognostic value of the Residual Cancer Burden index according to breast cancer subtype: Validation on a cohort of BC patients treated by neoadjuvant chemotherapy. PLoS ONE. 24 juin 2020;15(6):e0234191. doi:10.1371/journal.pone.0234191 PubMed PMID: 32579551; PubMed Central PMCID: PMC7313974.
210. **Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al.**
Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. The Lancet. 12 juill 2014;384(9938):164-72. doi:10.1016/S0140-6736(13)62422-8 PubMed PMID: 24529560.
211. **Fouad A, Yousra A, Kaoutar Z, Omar EM, Afaf A, Sanae B.**
Classification moléculaire du cancer du sein au Maroc. Pan Afr Med J. 31 déc 2012;13:91. PubMed PMID: 23396646; PubMed Central PMCID: PMC3567413.
212. **Mahjoub N, Kamel BS, Mokrani A, Mansouri H, Achour L, Chraiet N, et al.**
Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer du sein dans la région du Nord-Ouest de la Tunisie. Tunis Médicale. avr 2021;99(4):441-8. PubMed PMID: 35244929; PubMed Central PMCID: PMC8734481.
213. **Kuhn E, Gambini D, Despini L, Asnaghi D, Runza L, Ferrero S.**
Updates on Lymphovascular Invasion in Breast Cancer. Biomedicines. mars 2023;11(3):968. doi:10.3390/biomedicines11030968
214. **Zhang Y, Wang H, Zhao H, He X, Wang Y, Wang H.**
Prognostic significance and value of further classification of lymphovascular invasion in invasive breast cancer: a retrospective observational study. Breast Cancer Res Treat. 2024;206(2):397-410. doi:10.1007/s10549-024-07318-6 PubMed PMID: 38771398; PubMed Central PMCID: PMC11182868.
215. **Wang H, Huang C, Wang Y, Liu Y.**
Preoperative Imaging Assessment of Lymphovascular Invasion in Breast Cancer: Current Evidence, Technical Advances, and Future Directions. Breast Cancer Targets Ther. 11 nov

2025;17:1051-62. doi:10.2147/BCTT.S562537 PubMed PMID: 41245007; PubMed Central PMCID: PMC12619624.

216. Importance de l'invasion des vaisseaux lymphatiques identifiée par le marqueur lymphatique endothélial D2-40 dans le cancer du sein sans atteinte ganglionnaire – Modern Pathology [Internet]. [cité 4 juin 2026]. Disponible sur: [https://www.modernpathology.org/article/S0893-3952\(22\)01653-2/fulltext](https://www.modernpathology.org/article/S0893-3952(22)01653-2/fulltext)

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي
وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف والأحوال باذلاً
وسعي في إنقاذها من الهلاك، والمرض، والألم، والقلق.
وأن أحفظ للناس كرامتهم وأستر عورتهم وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، مسخراً كل رعايتي
الطبية للقريب والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم وأسخره لنفع الإنسان لا لأداه.

وأن أوقر من علمني وأعلم من يصغرنى وأن أكون أخاً لكل زميل (ة) في المهنة
الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلايتي،
نقية مما يشينها تجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد.

الأطروحة 185

سنة 2026

**التأثير الإنذاري للصدّات الوعائية في سرطان الثدي:
تجربة مصلحة الأنكولوجيا الطبية بالمركز الاستشفائي الجامعي
محمد السادس بمراكش
أطروحة**

قدمت ونوقشت علانية يوم 2026/06/22
من طرف

السيد دافيلما أرشيل

المزداد في 26 أبريل 1998 بـ بورت أو برانس، هايتي

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الأساسية: الكلمات

الإنذار المرضي - الصدّات الوعائية - سرطان الثدي - العلاجات - النكس
(الانتكاس) - البقاء على قيد الحياة

اللجنة

الرئيس

أ. السعدي

السيد

أستاذ في علم الأورام والآنكولوجيا الطبية

المشرف

غ. بلبركة

السيدة

أستاذة في طب الأورام

ح. الرايس

السيدة

أستاذة في التشريح المرضي

ب. فاخر

السيدة

أستاذة في أمراض النساء والتوليد

ل. أدرموش

السيدة

أستاذة في الصحة العامة وعلم الأوبئة

الحكام