

République Algérienne Démocratique et Populaire

Université Abdelhamid Ibn
Badis-Mostaganem
Faculté des Sciences de la
Nature et de la Vie



جامعة عبد الحميد بن باديس
مستغانم
كلية علوم الطبيعة و الحياة

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE
MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

KHALDI SOUMIA

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN BIOLOGIE

Spécialité: Biochimie Appliquée

THÈME

Le profil immunohistochimique d'HER2, des récepteurs hormonaux et de Ki67 du cancer du sein chez la femme âgée de moins de 40ans

DEVANT LE JURY

Président : Mr. AIT SAADA.D

MCA

U. Mostaganem

Encadreur : Mr. BEKADA.A

PROFESSEUR

C.U. Tissemsilt

Examineur : Mr. BEKADA.D

MCA

U. Mostaganem

Thème réalisé au Laboratoire D'anatomie pathologie BOUKEZZOULA

2021-2022

Remerciements

Je profite par le biais de ce mémoire pour exprimer mes vifs remerciements à toute personne contribuant de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

J'adresse mes profonds et sincères remerciements tout d'abord à mon encadreur monsieur BEKADA. A, d'avoir dirigé mon travail, je lui suis très reconnaissante pour sa disponibilité et sa gentillesse ainsi que pour les précieux conseils qu'il m'a apporté.

Mes chaleureux remerciements s'adressent à Monsieur AIT SAADA.D de présider le jury de soutenance, ainsi que Monsieur BEKADA.D d'avoir évalué mon travail.

Je tiens à remercier également toute l'équipe du laboratoire d'anatomie-pathologie pour leur accueil, leur esprit d'équipe et en particulier monsieur BOUKEZZOULA, de m'avoir accueilli au sein de son laboratoire et d'avoir consacré une partie de son temps à me guider.

Mes chaleureux remerciement à mes professeurs et enseignants, d'avoir été présent, de m'avoir énormément appris par la qualité de leur savoir qu'ils m'ont prodigués.

.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail spécialement

A mes chers parents pour leur patience, leur soutien et leur encouragement

Je leur dois tout ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain

A mon frère Mohamed, mes sœurs F.Zohra, Namira et ma petite nièce Lyna

Et a mon fiancé Benaouda

A des personnes qui me sont très chères et qui compte beaucoup pour moi

Je le dédie également à tous mes enseignants,

Mes ami(e)s et aux étudiants de ma promotion Master 2 Biochimie Appliquée

Liste des figures

Figure 01: Représentation de l'anatomie d'un sein d'une femme	05
Figure 02: Représentation schématiquement d'un lobe mammaire	06
Figure03: Développement de canaux galactophores au cours de la vie reproductive	07
Figure 04:La plaque aéro-mammelonnaire d'une femme.	08
Figure 05:Les voies des signalisations intracellulaires induites par l'activation d'HER2.	20
Figures 06:La répartition des patientes selon les tranches d'âge	40
Figures 07: La répartition des patientes selon la ménarche.	41
Figure08:La répartition des patientes selon et la ménopause.	41
Figure 09: La répartition des patientes selon la parité.	43
Figure10: La répartition des patientes selon la métastase.	46
Figure 11: La répartition des patientes selon la taille de la tumeur.	48
Figure 12:La répartition des patients selon le type histologique.	49
Figure13: La répartition des patientes selon le grade histo-pronostique.	50
Figure 14:La répartition des patientes selon le statut HER2.	52
Figure 15:La répartition des patientes selon les récepteurs hormonaux.	53
Figure 16:La répartition des patientes selon le marqueur de prolifération Ki67.	54
Figure 17:La répartition des patientes selon la classification moléculaire.	55
Figure 18: Images histologique représentatives des différents carcinomes des seins.	56
Figure 19 : Image représentative des différents grades histo-pronostique SBR.	57
Figure 20: La détection des marqueurs tumoraux HER2, PR, ER et Ki67 par IHC.	59

Liste des tableaux

Tableau 01 : Les scores d'HER2 selon les recommandations de l'ASCO.	38
Tableau 02 : La répartition des patientes selon la prise des contraceptifs oraux.	42
Tableau 03 : La répartition des patientes selon le site métastatique	46
Tableau 04 : La répartition des patientes selon l'atteinte ganglionnaire	51

Liste des abréviations

ACR: American College of **R**adiology

ARN : Acide **R**ibo-**N**ucléique

ASCO : Société Américaine d'**O**ncologie **C**linique

BI-RADS: **B**reast**I**maging-**R**eporting**A**nd **D**ata **S**ystem

BRCA: **B**reast **C**ancer gene

CCI : Carcinome **C**analaire **I**nfiltrant

CLI : Carcinome **L**obulaire **I**nfiltrant

CO: Contraceptives **O**raux

CTH: Chemo**t**herapie.

E-GFR: Epidermal **G**rowth **F**actor **R**eceptor

FISH : Fluorescence **I**n **S**itu **H**ybridization

GH: **G**rowth **H**ormon

HE: Hématéine-Eosine

HER2: **H**uman**E**pidermal growth factor **R**eceptor 2

HIS: **H**ybridation **I**n **S**itu

HSP: **H**eat **S**hock **P**rotein

IHC: Immunohistochimie

IM: Index **M**itotique

IRM:Imagerie par **R**ésonance **M**agnétique.

Ki67: Marqueur de prolifération (Etude réalisée dans la ville de **Kiell** (**Ki**) sur un clone de cellules 67)

PI3K : Phospho-Inositide**3**-Kinase

RE : Récepteur Œstrogène

R-EGF : Epidermal Growth Factor Receptor

RH : RécepteursHormonaux

RP : ProgesteroneReceptor

RTH : Radiothérapie

RR : Risque Relatif

SBR : Scarff-Bloom-Richardson

TBS :Tris-BufferedSaline

THS : Traitement Hormonal Substitutif

TN : Triple Négative

TNM : Tumeur NodesMetastases (tumeur, ganglions, métastases).

TVBC : Troncs Veineux Brachio-Céphaliques

Sommaire

Liste des abréviations	
Liste des figures.....	
Liste des tableaux	

Etude bibliographique

INTRODUCTION.....	2
--------------------------	----------

Chapitre I : Généralité

1. Définition des seins	05
2. L'histologie des glandes mammaires	05
2.1. Le lobe mammaire.....	05
2.2.Les canaux galactophores	06
2.3.La plaque aérolo-mamelonnaire.....	08
2.4.Tissu adipeux et tissu conjonctifs	08
2.5.La vascularisation artérielle et veineuse de la glande mammaire	08
2.6. Le drainage lymphatique	09
3. La physiologie	09
3.1. L'influence hormonale sur le développement de la glande mammaire	09
3.2.La lactogénèse	10
3.3.La ménopause	10

Chapitre II : Cancérogénèse du sein

1. Cancérogénèse du sein	11
2. Cancer du sein chez la jeune femme	11
3. Les facteurs du risque dans le cancer du sein.....	12

3.1. Les facteurs hormonaux	12
3.1.1. Les hormones endogènes	12
3.1.2. Les hormones exogènes	13
3.2. Les facteurs liés au mode de vie et à la nutrition	13
3.2.1. Le mode de vie	13
3.2.2. Nutrition et les habitudes alimentaires	13
3.3. Les facteurs génétiques et environnementaux	14
3.3.1. Les facteurs génétiques	14
3.3.2. Les facteurs environnementaux	14

Chapitre III : Etude clinique :

1. L'épidémiologie	15
2. Diagnostique.....	15
2.1. L'examen clinique	15
2.2. L'anatomie pathologique	16
3. Facteurs pronostiques.....	17
3.1. Facteurs cliniques	17
3.2. Facteurs histologiques	18
3.3. Facteurs biologiques et moléculaire	18
3.3.1. L'oncogène HER2 (Human Epidermal Growth factor Receptor 2).....	19
3.3.2. L'implication de l'HER2 dans le cancer du sein	20
3.3.3. Les hormones et leurs récepteurs	20
3.3.4. Le marqueur de prolifération Ki67.....	22
4. La classification moléculaire du cancer du sein	22

Chapitre IV : Traitements

1. La chirurgie	26
2. La radiothérapie.....	26
3. Les traitements médicamenteux	26
3.1. La chimiothérapie.....	26
3.2. L'hormonothérapie	27
3.3. Les thérapies ciblés	27

Etude expérimentale

Matériel et méthodes

1. Objectif	28
2. Population d'étude.....	28
3. Protocole d'étude.....	28
3.1.L'étape rétrospective	29
3.2. L'étape prospective	29
4. Matériel	30
4.1.Matériel biologique	30
4.2.Matériel non biologique	30
5. Méthodes	30
5.1.technique d'étude des tissus	30
5.1.1. Le protocole.....	30
5.1.2. Etude histologique.....	32
5.2. L'étude immuno-histochimique	34
6. Les règles d'interprétations	37
6.1. HER2	37

6.2. Les récepteurs hormonaux	38
6.3.Ki67	39

Résultats et discussion

1. Les caractéristiques épidémiologiques	40
2. Les caractéristiques para-cliniques.....	45
3. Les caractéristiques histologiques.....	48
4. La classification moléculaire.....	55
5. Les différents types histologiques révélés par la technique H.E	56
6. La détection d'HER2, ER, PR ET Ki67 par IHC	57
Conclusion.....	60
Référence.....	61
Annexe	68
Résumé	75

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Le cancer du sein constitue actuellement l'un des problèmes majeurs de santé publique en Algérie et dans le monde. Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme avec une incidence en constante augmentation depuis ces dernières années.

La fréquence du cancer du sein chez la femme moins de 40 ans ne représente que 7% dans le monde et 22% en Algérie, néanmoins le jeune âge est reconnu comme un facteur pronostique indépendant défavorable (**Greally. M et al., 2018**).

Le sein représente un symbole majeur de féminité et la survenue de cancer de sein à cet âge risque de poser des problèmes socio-psychologiques notamment par la chirurgie, mais aussi d'infertilité en lien avec le traitement agressif.

Son diagnostic chez la femme jeune est plus difficile en raison de la densité mammaire, la mammographie est donc moins performante (**Boisserie. Let al., 2004**). Ce cancer présente des caractéristiques différentes souvent plus agressives que chez les femmes les plus âgées : un haut grade histo-pronostique plus fréquent ; un statut souvent négatif pour les récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone et une surexpression fréquente d'HER2 un récepteur de facteurs de croissance appartenant à la famille de récepteur de l'EGFR, ainsi que l'index de prolifération tumoral mesuré par le Ki67 est plus élevé (**Belhfiane. S, 2015**).

Le cancer du sein était classé initialement sur le plan histologique, permettant de distinguer les différents types dont le carcinome mammaire infiltrant non spécifique et le carcinome lobulaire infiltrant sont les plus fréquents et autres types plus rares. Cette classification est actuellement insuffisante pour décrire l'hétérogénéité des cancers du sein. Dans le but de la compréhension d'oncogénèse mammaire et d'assister les cliniciens dans la prise en charge thérapeutique, une classification moléculaire a été établie grâce au technique d'immunohistochimie, qui permet d'analyser plusieurs marqueurs tumoraux notamment l'HER2, les récepteurs hormonaux (œstrogènes et de la progestérone) et le Ki67, afin de distinguer quatre types moléculaires des tumeurs : Luminal (luminal A et luminal B), HER2 like, basal like (ou triple négatif), et le phénotype Normal Breast-like, pour l'évaluation du pronostic (**Guedouar. Y, 2012**).

Dans la littérature, les types moléculaires les plus agressifs sont souvent reconnus chez les jeunes femmes, parmi eux les tumeurs triples négatif et les tumeurs de type HER2 like, ainsi que les tumeurs luminal B, ce qui induit l'insensibilité de ces tumeurs à l'hormonothérapie, et l'instauration d'une thérapie ciblée. De ce fait, la question qui se pose : est-ce que cette

INTRODUCTION

classification moléculaire est identique entre les deux tranches d'âge mais surtout, quel est le sous type prédominant qui va refléter l'agressivité tumorale?

Pour répondre à cette problématique, nous nous sommes intéressé sur une évaluation du profils immuno-histochimiques via un immunomarquage d'HER2, des ER, des PR, et du Ki67 a été réalisé chez 50 patientes âgées de 40ans et moins et d'un ensemble des paramètres épidémiologiques (l'âge, la ménarche, la ménopause, la parité, le premier âge de grossesse, et l'antécédents familiaux), para-clinique (la classification de la mammographie ACR, bilan d'extension), et histo-pronostique (taille tumorale, les types histologiques, grade SBR, l'envahissement ganglionnaire, le statut d'HER2, les récepteurs hormonaux, le Ki67, et la classification moléculaire) ont été étudiés et comparées avec ceux de 50 patientes âgées de plus 40ans, au niveau du laboratoire d'Anatomie-Pathologie de Docteur BOUKAZZOULA K.M à Mostaganem , en collaboration avec le service d'oncologie de la wilaya de Mostaganem.

**ETUDE
BIBLIOGRAPHIQUE**

Chapitre I : Généralités

Les seins ou les glandes mammaires, encore nommées mamelles sont des organes importants dans le corps d'une femme, sont des récepteurs neuro-hormonaux, et dont le rôle principal est lié à la production de lait pour nourrir les nouveau-nés. Les glandes mammaires sont des glandes exocrines, qui se modifient en fonction de l'âge et de l'imprégnation hormonale (Brettes et al., 2007).

1. Définition des seins

Les seins sont des organes pluritissulaires appendus à la paroi thoracique antérieure (Pierre et al., 2017). Ces organes hautement déformables sont situés sur les parties antérieures et latérales de la poitrine, recouvrant les muscles grand pectoral et mineur avec une structure hétérogène, constituée de glande mammaire (tissu fibro-glandulaire) et de tissus adipeux (graisse) (Zolfagharnasab et al., 2018) (Figure 01).

La forme et la taille des seins dépendent de facteurs génétiques, raciaux et diététiques et évoluent au cours de la vie sexuelle (Brettes et al., 2007).

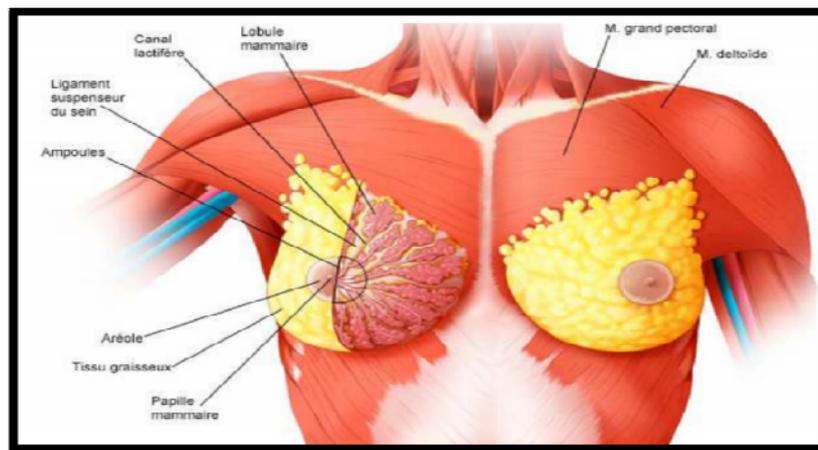


Figure 01 : Représentation de l'anatomie d'un sein d'une femme (Gudouar, 2011)

2. L'histologie des glandes mammaires

2.1. Le lobe mammaire

L'Alvéole : ou acini sécrétoire, est l'unité sécrétrice du lait. Composée d'une seule rangée de cellules épithéliales sécrétrices, dite cellule lactifère, elle est entourée par des cellules myoépithéliales, cellules constrictrices responsables de l'éjection du lait (Richard, 2017).

3000 à 100000 alvéoles dans chaque sein sont reliées à des très petits canaux, qui se rejoignent pour former de plus grands conduits drainant les lobules (**Ramsy et al., 2005**) (Figure02). Comme plusieurs raisins forment une grappe, plusieurs alvéoles forment un lobule (Figure02). Selon le même principe, plusieurs lobules se regroupent autour d'un canal lactifère pour constituer un lobe (**Beaudry et al., 2006**). Chaque sein est constitué de 15 à 25 unités glandulaires indépendantes, appelées lobe mammaire, et chaque lobe est constitué de lobules et se draine dans un canal galactophore (**Wheater et al., 2015**).

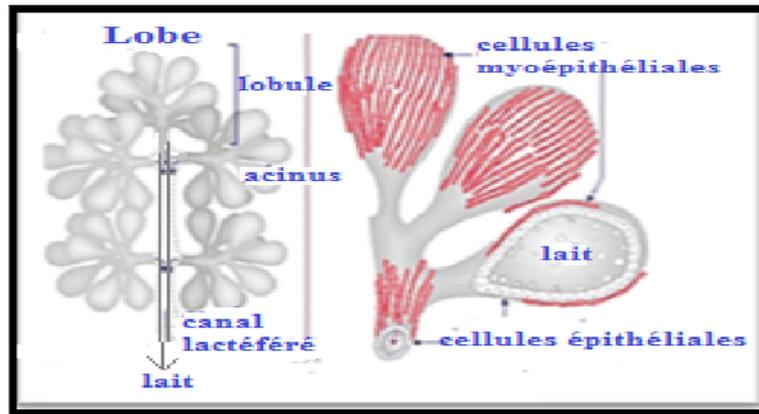


Figure 02: Représentation schématique d'un lobe mammaire (Laetitia et al., 2007)

2.2. Les canaux galactophores

Appelé encore canaux lactifères car ils transportent le lait du lieu de leur reproduction qui est le lobe vers le mamelon, ce sont des canaux excréteurs de la glande mammaire (**Cruveilhier et al., 2009**). Au cours de la vie reproductive, l'épithélium canalaire reste sensible aux œstrogènes, et à la progestérone. Après la ménarche les canaux lactifères s'allongent, se perméabilisent, se convergent et s'élargissent vers le mamelon, pour former les sinus lactifères, puis se rétrécissent et débouchent au niveau des pores du mamelon (Figure 03). À ce niveau qu'ils forment des ampoules, leur nombre n'est pas en dessous de 20 (**Heffner, 2003**).

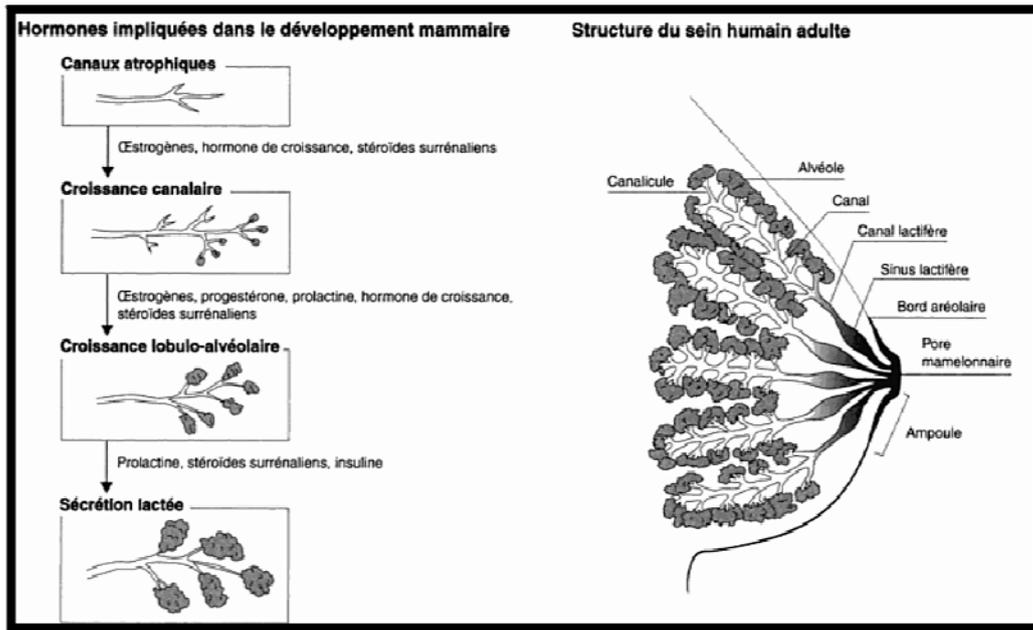


Figure 03: Développement des canaux galactophore (Heffner, 2003)

Chapitre I : Généralités

2.3. La plaque aréolo-mamelonnaire

Le mamelon ou papille mammaire est flexible et malléable. Avec l'aréole, il contient plusieurs pores par lesquels le lait devient accessible au bébé. Le mamelon forme une saillie cylindro-conique (Figure 04). Il répond à une papille tégumentaire complexe, pigmentée, et dépourvue de poils. Il renferme 10 à 20 canaux galactophore débouchons par des orifices séparés au sommet du mamelon (Coujard *et al.*, 1980).

L'aréole également pigmentée, c'est la zone la plus foncée du sein qui entoure le mamelon. Elle est recouverte par des grosses glandes de Montgomery, ce sont des glandes sébacées produisant une sécrétion huileuse, protège les aréoles contre le dessèchement, les crevasses et le mamelon notamment contre les infections préjudiciables lors de l'allaitement (Beaudry *et al.*, 2006).

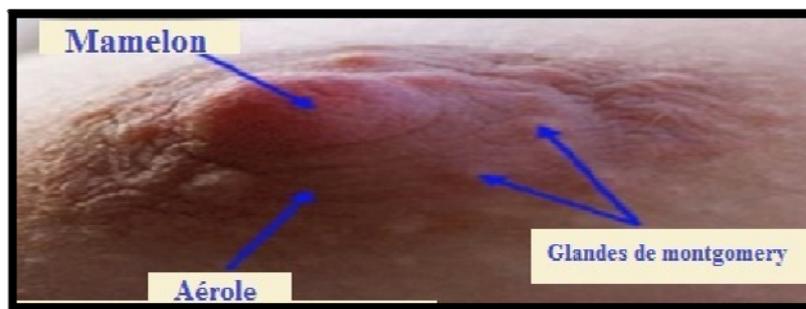


Figure 04: La plaque aréolo-mamelonnaire d'une femme ([https : //image serve. baby center.com](https://image.serve.babycenter.com))

2.4. Tissu adipeux et tissu conjonctif

Les seins sont soutenus par des bandes de tissu conjonctif, les ligaments de Cooper. Le tissu conjonctif enveloppe et protège les alvéoles, les canalicules et les canaux lactifères. Les tissus graisseux (adipeux) n'a pas de rôle comme tel dans la fabrication du lait, mais il est essentiel au développement des canaux lactifères. Il permet et supporte l'élongation de ces conduits pendant la mammogénèse. La quantité du tissu adipeux détermine la grosseur des seins (Beaudry *et al.*, 2006).

2.5. La vascularisation artérielle et veineuse de la glande mammaire

La vascularisation de la glande mammaire repose sur un réseau rétro-glandulaire et un réseau antérieur. Le réseau antérieur est composé d'un réseau sous-dermique et d'un réseau pré-glandulaire.

Le réseau rétro-glandulaire est fonctionnellement « accessoire » par rapport aux autres, auxquels il est uni par un réseau anastomotique trans-glandulaire.

Deux pédicules principaux (branches de l'artère thoracique latérale, branches perforantes des deuxième, troisième et quatrième espaces intercostaux issues de l'artère thoracique interne) et trois pédicules accessoires (branches de l'artère acromio-thoracique, branches latérales cutanées des artères intercostales postérieures, branches perforantes inférieures de l'artère thoracique interne) assurent la vascularisation du sein (**Macchi, 2012**).

La partie interne du sein est surtout vascularisée par la veine thoracique interne, et la partie externe par les branches de la veine axillaire (**Jaba, 2016**).

2.6. Le drainage lymphatique

Il est important de connaître le drainage lymphatique du sein car si le cancer est un cancer infiltrant, il peut atteindre les ganglions lymphatiques et engendrer par la suite le développement de métastases. Il existe trois voies de drainage lymphatique.

- Nœuds *axillaires* : avec 2 voies de drainage :

Principale ; vers le groupe pectoral, au niveau de la fosse axillaire, et accessoire ; vers les nœuds apicaux.

- Nœuds *para-sternaux* : drainent la partie médiane de la glande.
- Nœuds *supra-claviculaires* : drainent la partie supérieure de la glande (**Jaba, 2016**).

3. La physiologie

Le développement spécifique du sein de la femme commence à la puberté et dépend des œstrogènes produits par les ovaires ainsi que de la progestérone et de la prolactine. Après la puberté, la croissance et l'involution (régression du tissu) de la glande mammaire sont régulées par les cycles menstruels, la grossesse et la lactation (**Payre, 2008**).

3.1. L'influence hormonale sur le développement de la glande mammaire

Le tissu mammaire subit des variations durant les différents stades de la vie, sous la dépendance de différents stimuli physiologiques affectant les composantes épithéliales et

Chapitre I : Généralités

conjonctives. À la puberté les différentes influences hormonales impliquées dans le développement de la glande mammaire (**Payre, 2008**).

1. Les œstrogènes : Elles agissent sur la croissance cellulaire des canaux, du tissu conjonctif, et du tissu adipeux. L'œstradiol est ainsi la principale hormone de croissance de la glande mammaire. Par ailleurs les œstrogènes stimulent la synthèse de leurs récepteurs et ceux de la Progestérone (**Roux, 2013**).

2. La progestérone : C'est l'hormone de la différenciation sécrétoire de la glande mammaire. En synergie avec l'œstradiol, elle agit sur la partie distale du galactophore en induisant la formation et la différenciation des acini (**Roux, 2013**).

3. La prolactine : son rôle principal est l'induction de la sécrétion lactée. Elle favorise aussi le développement des galactophores et la mise en place des lobules. Sa production est stimulée par les œstrogènes et freinée par la progestérone (**Roux, 2013**).

D'autres facteurs comme l'hormone de croissance, les glucocorticoïdes, l'insuline, la TSH, les androgènes sont impliqués dans le développement mammaire (**Roux, 2013**).

3.2. La lactogénèse

La Lactogénèse est un processus par lequel la glande mammaire développe la capacité de sécréter du lait après stimulation hormonale. Elle précède la lactation qui correspond au processus de sécrétion. La lactogénèse inclut tous les changements nécessaires dans l'épithélium mammaire pour passer de la glande mammaire non différenciée en début de grossesse à la lactation proprement dite les jours qui survient l'accouchement (**Beaudry et al., 2006**).

3.3. La ménopause

La glande mammaire s'atrophie mais le volume du sein ne diminue pas toujours, compensé par l'augmentation des tissus graisseux. Ainsi, il n'est pas rare, paradoxalement, d'observer une augmentation de la taille des seins après la ménopause en raison de la prise de poids souvent observée à cette période de la vie d'une femme (**Roux, 2013**).

Chapitre II : Cancérogénèse du sein

1. Cancérogénèse du sein

Le cancer désigne tout type de tumeur maligne qui a une évolution rapide pouvant causer l'atteinte du reste de l'organisme à cause de sa rapidité d'évolution et de dissémination. Il se caractérise par une multiplication anarchique et anormalement élevée de cellules du sein, d'un organe ou d'un tissu du corps humain (**Berrada, 2014**).

La notion de « cancer du sein » relève d'une nomenclature générique qui fait référence à tout un ensemble de proliférations néoplasiques de la glande mammaire qui diffèrent tant du point de vue histologique qu'en ce qui concerne leur comportement évolutif. Le terme de « cancer du sein » ne désigne que les tumeurs malignes, potentiellement agressives, du sein tandis que le terme de « tumeur du sein » désigne à la fois les tumeurs malignes et bénignes (**Hammouche et al., 2017**).

2. Cancer du sein chez la jeune femme

Le cancer du sein est la pathologie maligne la plus fréquente chez la femme. Il touche essentiellement des femmes d'âge moyen entre 50 et 70 ans. Il est peu fréquent chez les femmes jeunes. En effet, les patientes de moins de 35 ans ne représentent que 2 à 5 % de l'ensemble des femmes atteintes de ce cancer. La limite d'âge pour définir le cancer du sein chez la femme jeune est un sujet de controverse dans la littérature, certains auteurs la fixent à 30 ans d'autres à 35, 40 ou 45 ans (**Bouزيدet al., 2013**).

Le pronostic des patientes âgées de moins de 40 ans est souvent plus réservé, avec une présentation tumorale qui diffère de celle des plus âgées : taille supérieure, plus indifférenciation, index de prolifération plus élevé, expression moindre des récepteurs hormonaux (proche de 50% contre 70% chez les patientes plus âgées) et un taux de métastase ganglionnaire plus important (**Zamanet al., 2007**).

Les antécédents familiaux de cancer mammaires semblent être le facteur de risque essentiel pour développer un cancer du sein à un âge jeune. Ils sont liés à des mutations des gènes BRCA retrouvés dans 15 à 30 % des cas et qui touchent plus fréquemment le gène BRCA1 (**Bouزيدet al., 2013**).

Chapitre II : Cancérogénèse du sein

Le jeune âge est reconnu comme facteur pronostique défavorable, avec un risque significativement plus important de récurrence, tant locale qu'à distance (**André *et al.*, 2011**). L'établissement d'un profil pathologique spécifique doit être investigué pour améliorer la prise en charge thérapeutique. Comme le dépistage systématique par mammographie ne s'adresse pas à ces patientes, le motif de la consultation est le plus souvent la palpation d'un nodule ou la modification de l'aspect du sein (**André *et al.*, 2011**).

3. Les facteurs du risque de cancer du sein

3.1. Les facteurs hormonaux

Les hormones de reproduction femelle qui ont le rôle de contrôler le développement de la glande mammaire postnatale, peuvent présenter un risque de cancer du sein et provoquer un impact majeur sur la cancérogénèse mammaire (**Samntha, 2008**).

3.1.1. Les hormones endogènes

Il s'agit pour l'essentiel des facteurs de risque liés à la vie reproductive en augmentant la durée d'exposition du tissu mammaire aux œstrogènes endogènes (**Mignite, 2011**).

- **Âge précoce des premières menstruations et la ménopause**

La survenue des premières règles avant l'âge de 12 ans augmente le risque de cancer du sein. En 1896, George Thomas Beatson observe la régression d'un cancer du sein après castration chez deux femmes de 33 ans et 40 ans et constater que chez la femme les ovaires sont le siège d'une cause favorisant la survenue du cancer. En effet, l'âge aux premières règles détermine le moment où les ovaires commencent à fabriquer les hormones stéroïdiennes (œstrogène et progestérone) et ce, jusqu'à la ménopause où cette production cesse (**Lecarpentier, 2012**).

Un âge tardif à la ménopause (>55ans) est également un facteur de risque reconnu du cancer du sein. Le fondement biologique de ces associations correspond à l'exposition précoce et prolongée à l'imprégnation hormonale qui existe durant la période d'activité des ovaires (**Nkondjocketal., 2005**).

Chapitre II : Cancérogénèse du sein

- **La première grossesse tardive**

L'effet de l'âge à la première grossesse, est lié à un phénomène associé. Une grossesse menée à terme provoque la différenciation terminale de l'épithélium mammaire. Les cellules ont alors une activité proliférative plus réduite. Une première grossesse tardive allonge donc la longue période d'immaturité cellulaire facilitant l'action délétère de carcinogénèse mammaire (Mignite, 2011).

3.1.2. Les hormones exogènes

- **Contraceptifs oraux (CO)**

Ce sont des moyens contraceptifs hormonaux féminins associant une hormone oestrogénique avec une hormone progestative, qui ont une action anti-gonadotrope.

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a montré que le risque du cancer du sein est augmenté significativement de 24% chez les femmes utilisant les CO couramment et même accru dans la population des femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2. Cependant, le risque chute dès l'arrêt de la consommation et une autre étude multicentrique menée dans 52 centres issus de différents pays comprenant 2622 femmes génétiquement prédisposées, a révélé que les femmes qui ont utilisés le CO durant 5 ans ont un risque significatif de 20% de développer un cancer du sein précoce (Morereet *al.*, 2008).

3.2. Les facteurs liés au mode de vie et à la nutrition

3.2.1. Le mode de vie

C'est un possible facteur du risque de cancer du sein. L'estimation indique que l'alcool est responsable d'environ 4% des cancers de sein dans les pays industrialisés (Morereet *al.*, 2008).

3.2.2. Nutrition et les habitudes alimentaires

L'un des principaux groupes de facteurs du risque, qui modifient le risque de survenue d'un cancer du sein comprend les habitudes alimentaires. Une ration calorique

Chapitre II : Cancérogénèse du sein

quotidienne élevée, et une surconsommation de graisse d'origine animale sont de véritables facteurs de risque de survenue d'un cancer du sein, favorisant le processus de transformation néoplasique dans les cellules des glandes mammaires (**Kamainska et al., 2015**).

3.3. Les facteurs génétiques et environnementaux

3.3.1. Les Facteurs génétiques

Les gènes BRCA1 et BRCA2 étant impliqués à différents niveaux de la carcinogénèse, et notamment dans la réparation des lésions de l'ADN et dans la régulation du cycle cellulaire (**Guiu, S, 2015**). Un effet carcinogène des œstrogènes plus important chez les porteuses d'une mutation du gène BRCA1 et/ou BRCA2 que dans la population générale peut être envisagé. Un risque relatif (RR) de développer un cancer du sein pour toute forme de parenté égal de 1.9 et l'excès de risque est plus marqué chez les femmes plus jeunes et quand la maladie touche un parent proche (**Lecarpentier, 2012**).

La mutation d'autres gènes (P53, PTEN, STK11, ATM et le gène PALB2) peut également être liée à un risque accru de développer un cancer du sein ainsi que d'autres tumeurs (**Guiu, 2015**).

3.3.2. Facteurs environnementaux

Les radiations ionisantes : L'exposition du tissu mammaire aux radiations ionisantes, avant l'âge de 40 ans est susceptible de provoquer un cancer du sein les années ultérieures. Ce risque est lié à la dose cumulée d'irradiation et à l'âge de la femme (**Pegdwend, 2014**).

Chapitre III : Etude Clinique

1. Epidémiologie

Environ 1,67 million de patientes sont diagnostiquées du cancer du sein dans le monde entier. Environ un demi-million des femmes (522 000) meurent chaque année à cause de cette pathologie (**Horakova et al., 2018**). Les jeunes femmes atteintes d'un cancer du sein représentent 7 à 12% des diagnostics de cancer en 2015 (**Greally et al., 2018**).

Au Canada, 26 300 femmes correspondent au 25 % de tous les nouveaux cas de cancer chez la femme en 2017, 5 000 femmes sont mortes (13% des cas) (<http://www.cancer.ca>).

En Algérie, Les spécialistes tirent la sonnette d'alarme sur la propagation alarmante du cancer du sein. Un véritable problème de santé publique, qui affecte 11.000 cas recensés annuellement, sur les 45.000 nouveaux cas annuels de cancer, tous types confondus, selon les données de l'Institut national de Santé publique (INSP) de 2015. Les spécialistes soulignent que les femmes jeunes, âgées de moins de 39 ans, sont les plus touchées par cette maladie (www.aps.dz).

2. Diagnostic

Le diagnostic du cancer du sein peut être évoqué soit devant des signes radiologiques frustes, mis en évidence lors d'un cliché de dépistage, soit devant des signes cliniques souvent découverts par la patiente elle-même. Quelle que soit les circonstances, ce diagnostic reposera sur une confirmation clinico-radiologique et pathologique obtenue surtout par biopsie.

Le diagnostic fondé sur l'examen clinique, une mammographie et l'échographie peuvent révéler des lésions palpables. Ainsi un diagnostic pathologique est nécessaire.

2.1. L'examen clinique

L'examen clinique mammaire est une méthode fiable pour dépister le cancer du sein. La pratique régulière de l'auto-examen des seins, permet de connaître l'état normal des seins et d'identifier les signes suspects (palpation d'un nodule, écoulement mammelonnaire. La suspicion d'une maladie de Paget ou une rétraction du mamelon) en cas d'anomalie, l'examen doit être complété par une mammographie ainsi qu'une échographie mammaire bilatérale (plus indiqué chez les patientes jeunes qui présentent souvent une glande mammaire dense) associé à des biopsies si nécessaire (**Macchi, 2012**).

Chapitre III : Etude Clinique

- **L'imagerie** : Réalisée pour préciser une anomalie clinique.
- **La mammographie** : reste l'examen diagnostique de référence. Elle est faite en premier dans la majorité des situations, dont l'objectif est la précision des anomalies et décrire leur aspect pour approcher au mieux leur potentiel évolutif (utilisation de la classification BI-RADS de l'ACR (Morere et al., 2008).
- **L'échographie** : est réalisée selon certaines indications en complément de la mammographie. (Drozet al., 2011).
- **L'IRM** : C'est une technique très sensible. Mais elle est d'une spécificité inférieure à la mammographie. Elle doit donc impérativement être corrélée aux résultats de la clinique et des autres examens radiologiques. (Morere et al., 2008).

2.2. L'anatomie pathologique

L'anatomie pathologique est une discipline médicale qui étudie les lésions provoquées par les maladies, ou associées à celles-ci, sur les organes, tissus ou cellules, en utilisant des techniques principalement fondées sur la morphologie macroscopique et microscopique. Dans le diagnostic de cancer du sein, la tumeur sera décrite en tenant compte des caractéristiques suivantes: la taille et le type de la tumeur, la présence ou non d'une invasion, ainsi que le grade histopronostique (Drozet al., 2011).

- **Cytologie mammaire**

La cytoponction écho-guidée, facile à réaliser par capillaire et/ou à l'aide d'une aspiration à l'aide d'une seringue en plastique avec des aiguilles varie de 23 à 18 G selon la consistance de la lésion, bien tolérée et peu coûteuse est rentable pour explorer les anomalies liquidiennes atypiques et confirmer la nature tissulaire de l'anomalie, la lésion est placée au centre de l'écran de l'échographe. Le prélèvement ensuite étalé sur les lames, séché à l'air libre et adressé en anatomopathologie (Salem et al., 2009).

- **Biopsie mammaire**

Les biopsies du sein peuvent être réalisées à l'aide d'un pistolet automatique (micro-biopsie) ou d'un système assisté par le vide (macro-biopsies) à l'aide d'une aiguille de 10 ou 11G pour

Chapitre III : Etude Clinique

obtenir des prélèvements des 20 à 25mm. Elles constituent une alternative à la biopsie chirurgicale à visée diagnostique et permettent de confirmer la bénignité d'une lésion infra-clinique (ou sub-clinique) ou de caractériser complètement une lésion maligne (**Lévyet *al.*, 2005**).

3. Facteurs Pronostiques

3.1. Facteurs cliniques

■ L'âge

L'âge jeune est un facteur pronostique péjoratif tant en termes de récurrence locale qu'en termes de récurrence métastatique. Il faut par ailleurs souligner que le cancer du sein chez la femme jeune est souvent lié à un contexte de prédisposition génétique héréditaire (mutation des gènes de prédisposition BRCA1 ou BRCA2). Ces patientes font l'objet d'une enquête oncogénétique. Les formes héréditaires liées à une mutation BRCA1 sont le plus souvent des formes agressives n'exprimant ni le RE, ni le RP, ni le HER2 (**Franchet, 2016**).

■ La grossesse

La survenue d'un cancer du sein en cours de grossesse et en post partum est considérée comme un facteur de mauvais pronostic (**Franchet, 2016**).

■ Le stade TNM

Le stade TNM est défini par trois critères : la taille tumorale (T = Tumeur), l'envahissement ganglionnaire lymphatique (N = Nœuds lymphatiques) et la présence de métastase à distance (M = Métastases). Ce système de stadification international, qui est régulièrement révisé en fonction des connaissances et de l'évolution des techniques de prise en charge, comporte 2 volets :

- **Un système de stadification purement clinique (TNM) :** basé sur la détermination clinique de la taille tumorale, de l'envahissement ganglionnaire et des métastases à distance (recherche de métastases à distance par le bilan radiologique d'extension). Ce stade clinique permet au clinicien de choisir la stratégie thérapeutique initiale (**Galanet *al.*, 2010**).

- **Un système de stadification pathologique :** effectué au cours de la chirurgie et basé sur une appréciation histologique de la taille et de l'envahissement ganglionnaire. Le stade histopathologique permet d'orienter le traitement adjuvant (**Franchet, 2016**).

Chapitre III : Etude Clinique

3.2. Facteurs Histologiques

- La taille tumorale

Elle est corrélée au risque d'invasion ganglionnaire et à la survie. Après exérèse chirurgicale, toutes les lésions sont mesurées macroscopiquement. La tumeur est mesurée dans ses trois dimensions. Lors de l'analyse histologique, la composante infiltrant est remesurée, en cas de discordance entre les 2 mesures la plus grande sera retenue. La classification « pT » est déterminée après examen anatomopathologique des pièces chirurgicales (**Guiu, 2017**).

- Facteur histologique : Grade SBR

La classification histo-pronostique de Scarff-Bloom-Richardson (SBR) permet de distinguer trois grades (I, II, III) selon le degré de différenciation des structures glandulaires, l'activité mitotique et l'anisocaryose (**Bekkouche et al., 2014**). Il existe plusieurs types de grade histo-pronostique: grade nucléaire (Black), grade SBR modifié ou grade SBR modifié par Elston et Ellis (Nottingham). C'est ce dernier qui est actuellement recommandé, il permet une standardisation des données (**Morere et al, 2008**).

- Les types histologiques

Il y a plusieurs types de cancer du sein, bien que certains d'entre eux soient assez rares, tels les mucineux et le papillaire. Le carcinome canalaire infiltrant (carcinome mammaire non spécifique infiltrant « CMNOS » actuel) est le type histologique le plus fréquent, aussi bien chez les femmes jeunes que celles plus âgées. Plusieurs auteurs ont signalé la fréquence d'une composante intra-canalaire diffuse associée chez les femmes jeunes (**Esber, 2015**).

- Les embolies vasculaires péri-tumorales

Les embolies vasculaires sont définies par la présence de cellules tumorales dans les vaisseaux (sanguins et / ou lymphatiques) situés en périphérie de la tumeur elles sont associées à un risque de rechute locale et de survenue de métastases (**Macchi, 2012**).

3.3. Facteurs biologiques et moléculaires

Les voies de signalisation de la croissance cellulaire sont déclenchées par un certain nombre de récepteurs membranaires et intracellulaires, y compris le récepteur des œstrogènes (ER), le récepteur de la progestérone (PR) et le récepteur du facteur de croissance épidermique (HER2). L'expression et les activités biologiques des récepteurs membranaires jouent un rôle important

Chapitre III : Etude Clinique

dans l'initiation et la progression du cancer du sein, ainsi que dans la prévention, le traitement et la rechute de la maladie (**Tareket *al.*, 2017**).

La détermination du statut des récepteurs hormonaux et de l'onco-protéine HER2, ainsi que le Ki67 qui sont des marqueurs prédictifs et pronostics du cancer du sein, se fait grâce aux techniques d'immunohistochimie (**Droz *et al.*, 2011**).

3.3.1. L'oncogène HER2 (Human Epidermal Growth factor Receptor 2)

L'oncogène HER2 appelé simultanément c-ErbB2 est le gène le plus important associé au cancer du sein. Il est situé sur le chromosome 17 en position 17q12-21. Il est transcrit puis traduit en glycoprotéine transmembranaire de 185 kDa. Le gène HER2 est amplifié ou surexprimé, dans 15 à 20% des cancers du sein (**Espieet *al.*, 2012**).

L'HER2 est un récepteur de facteurs de croissance appartenant à la famille de récepteur de l'EGFR qui présente une activité tyrosine kinase intrinsèque. Cette famille se compose de quatre sous-types HER1 (souvent référé comme EGFR), HER2, HER3 et HER4, qui présentent des homologies de séquence importantes, en particulier au niveau du domaine à activité tyrosine kinase. Cependant, pour L'HER3 plusieurs acides aminés indispensables à cette activité sont substitués et sa kinase est déficiente. Les plus grandes divergences de séquence entre les quatre récepteurs concernent leurs extrémités C terminales, les signaux transmis seront donc différents d'un récepteur à l'autre, ce sont des proto-oncogènes, en cas de mutation activatrice (HER1) ou d'amplification d'HER2, les gènes de cette famille peuvent devenir des oncogènes (**Frédérique, 2003**).

Les récepteurs de l'EGFR y compris l'HER2, ont une structure primaire commune composée d'un domaine extracellulaire responsable à la liaison au ligand, un domaine transmembranaire qui permet l'accrochage à la membrane plasmique et d'un domaine intracellulaire impliqué dans la signalisation grâce à la présence de résidus tyrosine kinase (**Nameret *al.*, 2012**).

Ces récepteurs sont impliqués dans des grandes fonctions biologiques comme la régulation du cycle cellulaire, la résistance à l'apoptose et la néo-angiogenèse. A la différence des autres sous types, l'HER2 n'a pas de ligand spécifique, mais il joue un rôle d'un partenaire corécepteur de choix pour l'ensemble des récepteurs de la famille, en formant avec ces derniers des hétéro-dimères permettant l'induction des signaux intracellulaire en réponse à la fixation d'un facteur de croissance (**Kahnet *al.*, 2008**).

Chapitre III : Etude Clinique

La phosphorylation de certains résidus tyrosine kinase permet le recrutement des protéines intracellulaires et l'initiation de cascades des signaux qui véhiculent l'information extracellulaire apportée par le facteur de croissance vers le noyau. Les signaux règlent les voies de prolifération, de différenciation et de survie cellulaire, incluant les MAPK, la PI3K, dont l'activation favorise l'oncogenèse (Guio, 2015).

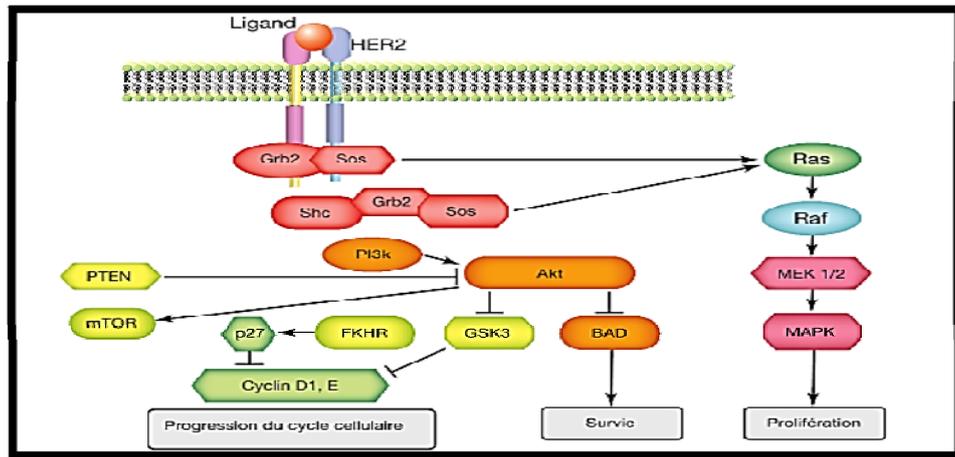


Figure05 : Voies de signalisations intracellulaires induites par l'activation de HER2 (Nameret *al.*, 2012).

3.3.2. L'implication de l'HER2 dans le cancer du sein

Le récepteur HER2 est présent à la surface des cellules normales où il participe à la croissance et à la différenciation cellulaire (Kahn. X *et al.*, 2008). L'une des causes de transformation cancéreuse des cellules par un mécanisme de potentialisation de la croissance cellulaire est l'amplification et/ou la surexpression de HER2, qui se comporterait donc comme un amplificateur de signaux de la croissance cellulaire. Les tumeurs HER2 positives sont plus agressives et tendent à se développer et à se propager plus rapidement que les tumeurs qui produisent HER2 en quantité normale. La détermination du statut de HER2 est donc indispensable au moment du diagnostic initial des cancers infiltrant du sein afin de définir la classe moléculaire de la tumeur et les possibilités d'utilisation de thérapie ciblée anti-HER2 (Aude, 2016).

3.3.3. Les hormones et leurs récepteurs

Chapitre III : Etude Clinique

Le dépistage de la présence de RH dans le cadre du diagnostic du cancer du sein consiste à orienter les décisions thérapeutiques. La surexpression ER / PR, est associée à des résultats cliniques et un facteur prédictif et pronostique important (**Hammond et al., 2010**).

- **Les récepteurs d'œstrogène**

Les récepteurs d'œstrogènes (ER) sont des membres de la superfamille des récepteurs nucléaires. Il existe deux isotypes humains du l'ER notés, Er α et Er β , issus de la transcription de gènes différents (ESR1 et ESR2 respectivement) situés sur deux chromosomes différents distincts : ESR1 se trouve sur le chromosome 6 (locus 6 q 25.1) alors qu'ESR2 est localisé sur le chromosome (14q23-24.1) (**Adelide, 2010**).

Les œstrogènes une fois libérés fonctionnent comme des hormones systémiques grâce à la grande distribution des ER au niveau des différents organes présage de leurs rôles dans de nombreux processus biologiques. Au niveau de la glande mammaire, les Er α sont plutôt exprimés au niveau des cellules épithéliales luminales, tandis que les récepteurs Er β , moins localisés, se retrouvent dans les cellules épithéliales et stromales (**Dupont, 2011**).

- **Les récepteurs de la progestérone**

Les récepteurs de la progestérone (RP) appartiennent à une superfamille de 49 protéines nucléaires qui sont des facteurs de régulation de l'expression des gènes (régulateurs transcriptionnels). Il existe deux isoformes principaux, le PRA de forme courte de 94 KDa, et le PRB de forme longue 114 KDa transcrites à partir de deux promoteurs différents d'un même gène situé sur le chromosome 11q2.2. En absence de ligand, PR est localisé dans le cytoplasme et il est associé à un complexe inactif des protéines HSPs (Heat Shock Protein). Suite à la liaison du ligand, le PR se dissocie des HSPs, se dimérise et il transfère dans le noyau (**Esber, 2015**).

- **L'implication des récepteurs hormonaux dans le cancer du sein**

L'œstrogène et la progestérone sont deux hormones qui peuvent favoriser la croissance de certaines cellules, dont celles du cancer du sein. Leurs récepteurs sont situés sur les cellules normales du sein et de certains types de cellules du cancer du sein. C'est sur ces récepteurs que les hormones se fixent aux cellules. Une fois qu'elles s'y sont fixées, les hormones peuvent

Chapitre III : Etude Clinique

affecter le comportement ou la croissance des cellules. Connaître le statut des récepteurs hormonaux de la tumeur aide les médecins à prévoir :

- La qualité probable de la réaction du cancer du sein à l'hormonothérapie.
- Le comportement possible de la tumeur, et d'autre traitement qui pourraient être efficace.
- D'autres traitements qui pourraient être efficace.

Le pathologiste examine le tissu prélevé sur la tumeur du sein pour vérifier s'il y a des RH. Il indique dans un rapport si l'ER et le PR sont présents dans les cellules tumorales, Selon ces données, la tumeur est :

- ER positive (ER+) ou ER négative (ER-)
- PR positive (PR+) ou PR négative (PR-)

Dans environ deux tiers de tous les cas de cancer du sein, les œstrogènes stimulent la croissance du cancer à l'aide des récepteurs d'œstrogènes, et de la progestérone. Connaître le Statut des récepteurs hormonaux aide le médecin à décider si l'hormonothérapie est une option de traitement (**Aude, 2016**).

Une tumeur (ER +) est plus susceptible de réagir à l'hormonothérapie, mais même la tumeur (PR+) peut aussi être traitée par hormonothérapie. Une tumeur qui est à la fois (ER +) et (PR +), plutôt que seulement (ER+) » pourrait réagir encore mieux à l'hormonothérapie. Une tumeur dont les récepteurs hormonaux sont négatifs (ER- et PR-) associée à un pronostic évolutif péjoratif, ne réagira probablement pas à l'hormonothérapie (**Hammond et al.,2010**).

3.3.4. Le marqueur de prolifération Ki67

L'évaluation du degré de prolifération tumorale est un facteur pronostique important et prédictif de la réponse à la chimiothérapie. Il ajoute une information complémentaire à celle de l'index mitotique, ce facteur pris en compte dans la détermination du grade histo-pronostique.

Le Ki67 est un marqueur de la prolifération exprimé par la cellule lors des phases G1, S, G2 et M du cycle cellulaire. C'est une protéine nucléaire (et nucléolaire) codée par le gène MKI67 sur le chromosome 10 q 25 (**Franchetet al., 2016**).

Sa quantification se fait par immunohistochimie, et il n'y a pas de consensus actuel pour le seuil à partir duquel la prolifération est élevée, pour certains à partir de 14% de cellule marqués et pour d'autres à partir de 20% (**Tardivon, 2014**).

4. La classification moléculaire du cancer du sein

Chapitre III : Etude Clinique

Le cancer du sein est une pathologie hétérogène. De multiples classifications (Clinique, histopathologique et moléculaire). Afin de permettre l'identification précise des groupes les plus agressifs et l'adaptation thérapeutique qui en découle. L'une des classifications la plus simple est basée sur les propriétés intrinsèques tumorales des cancers du sein (**Franchet et al., 2015**). Plusieurs études ont confirmé les corrélations entre les types moléculaires et les caractéristiques cliniques et histologiques des cancers mammaires (**Ahmady et al., 2016**).

La classification moléculaire découle de l'identification des « intrinsic sub-types » par Perou et Alen en 2000. Selon cette classification, les cancers du sein sont classés en quatre types moléculaires plus les types rares (**Bonnar et al., 2012**).

1- Les types des tumeurs luminal-like

Luminal A et luminal B étaient toutes des tumeurs RH positif (**Ahmady et al., 2016**).

- Sous-Type luminal A

Ce groupe est défini par trois critères :

ER+ et/ou PR +

Her2 négatif

Ki-67 bas

Le sous-type luminal A montre une forte expression des récepteurs à l'œstrogène, et à la progestérone, alors qu'il montre également une positivité des cytokératines, et une faible expression des gènes liés à la prolifération (Ki67). Il présente une meilleure évolution clinique et il est caractérisé par un meilleur pronostic. Les tumeurs luminal A sont des tumeurs hormono-sensibles pures et bénéficient de monothérapie antihormonale (Belhafiane, 2015).

- Sous-type luminal B

Ce groupe est défini par la présence de :

ER +et/ou PR +

Her2 négatif ou Positif

Ki67 élevé

Il comprend deux sous-groupes :

- Le sous-groupe luminal B HER2 négatif (RE et/ou RP) positif : est la situation où la décision de s'abstenir de proposer une chimiothérapie est la plus difficile à prendre.
- Le sous-groupe luminal B HER2 positif (RE et/ou RP) positif : Les indications des chimiothérapies sont identiques à celles du groupe HER2 positif (non luminal) (**Bonnefoi**

Chapitre III : Etude Clinique

- *et al.* 2012). Le sous-type luminal B possède le même profil immunohistochimique que le type précédent.

Cependant les ER sont moins exprimés en plus de la surexpression de l'HER2 plus l'expression plus élevée des gènes liés à la prolifération. La forte prolifération dans ce phénotype entraîne un risque relatif de rechute par rapport au sous type luminal A. Les tumeurs luminal B sont également des tumeurs hormono-sensibles, mais devraient bénéficier en plus de l'introduction de la chimiothérapie (**Belhafiane, 2015**).

Les cancers luminal B se développent généralement un peu plus vite que les cancers de la luminal A, leur pronostic est mauvais ainsi qu'il est plus agressive (**Bonnefoiet *al.*, 2012**).

Chapitre III : Etude Clinique

2- Type HER2 positif (non luminal)

ER négatif

PR négatif

HER2 positif

Ce sont des tumeurs caractérisées par une forte expression de plusieurs gènes d'ErbB2 et l'absence de l'expression des récepteurs hormonaux, il présente également une expression élevée des gènes liés à la prolifération et une positivité de p53 (Belhafiane, 2015). Les tumeurs de ce phénotype possèdent un pronostic défavorable résistant à l'hormonothérapie, mais sont associés à une meilleure réactivité à la thérapie ciblée au trastuzumab et à la chimiothérapie à base d'antracycline (Ahmadaye et al., 2016).

3- Type basal-like (Triple négatif TN)

ER négatif

PR négatif

HER2 négatif

Ce groupe considéré comme des tumeurs agressives de mauvais pronostic (Bekkouche et al., 2014). Les tumeurs de type basal-like sont caractérisées par l'expression de gènes identiques à ceux exprimés par des lignées de cellules myoépithéliales (ou basales) du sein normal. Ces tumeurs ont un phénotype particulier : elles n'expriment pas de récepteurs aux œstrogènes (ER-) ni à la progestérone (PR), et elles ne sur-expriment pas la protéine HER2. En revanche elles expriment au moins un marqueur de cellules basales. Par extension, on parle de tumeurs « triples négatives » qui sont ER-, PR-, HER2- et qui comprennent un grand nombre des tumeurs de type basal (Lecarpentier, 2012).

4- Tumeurs de phénotype Normal Breast-like

Cette classe des tumeurs est définie par un profil d'expression des gènes intrinsèque très similaire à celui observé pour le sein normal (Bekkouche et al., 2014).

Chapitre IV : Traitement

Traiter un cancer du sein consiste le plus souvent à faire appel à de multiples méthodes complémentaires, afin de garantir une guérison ou permettre le contrôle de la tumeur. Le choix des thérapeutiques dépend du type de cancer, de ses caractéristiques, de son degré d'invasion, et de l'état général de la patiente (Clere, 2016).

En fonction des paramètres de l'évaluation gériatrique. Cinq types de traitements existent, seuls ou associés : la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie et les traitements ciblés. Ils ont pour objectifs : de ralentir le développement de la tumeur ou des métastases, de réduire le risque de récurrence, de traiter les symptômes engendrés par la maladie, de supprimer la tumeur ou la métastase, ou pour améliorer la survie et la qualité de vie des patientes (Pegdwende, 2014).

1. La chirurgie

La chirurgie s'avère être dans la majorité des cas, le traitement de première intention à la suite du diagnostic de cancer du sein. Pendant longtemps, la chirurgie fut le seul traitement possible (Luci, 2005).

Trois gestes chirurgicaux composent actuellement la chirurgie carcinologique du sein : La chirurgie conservatrice (tumorectomie), la chirurgie radicale (mastectomie), avec ou sans curage axillaire (Luci, 2005).

2. La radiothérapie

La radiothérapie réduit le risque de rechute locorégionale. Elle peut être utilisée de deux manières, après la chirurgie pour éliminer les cellules cancéreuses résiduelles (radiothérapie adjuvante), ou avant la chirurgie pour réduire la taille de la tumeur (radiothérapie néo-adjuvante) (Terral, 2015).

3. Traitements médicamenteux

3.1. La chimiothérapie

Elle utilise plusieurs médicaments pour détruire les cellules cancéreuses dans les différentes parties du corps, même celles qui n'ont pas été détectées par les examens d'imagerie, réduisant ainsi le risque de récurrence. La décision de traitement dépend de la taille et de la localisation de la tumeur dans le sein

Chapitre IV : Traitement

- La chimiothérapie adjuvant : Vise à diminuer la taille de la tumeur. Elle dure 3 à 6 mois.
- La chimiothérapie néo-adjuvant : selon la présence ou non de facteurs de mauvais pronostic, cette chimiothérapie « préventive » vise à diminuer le risque de rechute, elle dure minimum 6 mois, jusqu'à plus d'un an.
- La chimiothérapie palliative : Pour soulager la douleur ou maîtriser les symptômes d'un cancer du sein de stade avancé. Sa durée est variable (**Deroucheet al., 2017**).

3.2. L'hormonothérapie

Environ 80% des cancers du sein sont hormono-sensibles, ce qui signifie que les cellules tumorales expriment à leur surface des récepteurs hormonaux : RE et/ou RP. Dans ce cas-là, un traitement spécifique de la tumeur par hormonothérapie est proposé à la patiente. L'hormonothérapie vise à ralentir la croissance et la propagation des cellules malignes de certains cancers du sein modifiant les taux des hormones liées à la maladie, c'est-à-dire l'œstrogène et la progestérone, donc elle empêche l'action des hormones féminines susceptibles de stimuler la croissance des cellules cancéreuses. (**Terral, 2015**).

3.3. Les thérapies ciblées

Ce traitement ciblé vise des molécules particulières sur les cellules cancéreuses qui contrôlent les différentes fonctions de la cellule cancéreuse. À l'heure actuelle deux traitements HER-2 ciblés qui permettent de traiter le cancer du sein, le Trastuzumab (Herceptin) et le Lapatinib (Tykerb). Ces médicaments agissent de façons différentes (**Deroucheet al., 2017**).

**ETUDE
EXPERIMENTALE**

Matériel et Méthodes

L'activité primordiale de laboratoire d'anatomo-pathologique, est d'établir le diagnostic qui comporte l'étude de toutes les lésions observables chez un patient, à trois niveaux.

→Etude macroscopique ou examen à l'œil nu

→Etude histologique et cytologique au microscope

→Etudes particulières faisant appel à des techniques poussées de la biologie cellulaire (histochimie, immuno-histochimie).

Le statut d'HER2/neu et les récepteurs hormonaux « RH » (ER et de PR) ainsi que l'index de prolifération ki67, constitue un élément important dans la définition du traitement chez les patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade avancé.

1. Objectif

Notre étude est basée sur la recherche des aspects anatomopathologiques du cancer du sein et l'évolution du profile immuno-histochimie de l'HER2/neu, ER, PR et ki67 sur les fragments tissulaires par immuno-histochimie, chez une série de 50 patientes âgées moins ou égale à 40 ans atteints du cancer du sein à différents types comparés avec une autre série de 50 patientes âgées plus de 40 ans.

2. Population d'étude

L'étude concerne les femmes ayant développé un cancer du sein avant l'âge de 40 ans, c'est-à-dire un âge strictement inférieur à 40 ans. Cette limite d'âge a été choisie selon les critères de la littérature en cancérologie mammaire qui définit, généralement, la femme jeune avant 40 ans.

Une autre population de femmes ayant développé un cancer du sein après l'âge de 40 ans. Cette population était échantillonnée pour une comparaison des résultats.

3. Protocole d'Etude

Cette étude comporte deux étapes :

- Une étude rétrospective.
- Une étude prospective.

3.1. L'étape rétrospective

Elle consiste à réévaluer les cas de cancers mammaires ; dans un premier temps, nous avons procédé à un triage des résultats pour ressortir ceux en rapport avec un cancer du sein chez la femme quel que soit son âge. Ensuite, sélectionner les résultats des patientes jeunes âgées de 40 ans et moins. L'âge des patientes s'échelonne entre 26 ans et 40 ans pour les patientes jeunes, et entre 42 ans et 81 ans pour les patientes de plus de 40 ans.

Les types histologiques rencontrés sont les suivants :

- 1)-Carcinome mammaire non spécifique (n=69)
- 2)- Carcinome Lobulaire infiltrant (n=8)
- 3) –Carcinome Micro papillaire infiltrant (n=5)
- 4)- Carcinome Mixtes (n=16)
- 5)- Carcinome Mucineux (n=2)

3.2. L'étude prospective

Plusieurs volets ont été étudiés :

-Un premier volet clinique comportant les paramètres suivants :

*Identification du patient (Nom et Prénom, Age et sexe).

*siège de la lésion.

*Stade clinique.

*Trépied diagnostique.

*Type du prélèvement :

→Biopsie.

→ Pièce opératoire : Mastectomie ou Tumorectomie.

Matériel et Méthodes

-Le deuxième volet anatomopathologique comportant :

-L'examen macroscopique.

-L'examen histologique.

- L'immunohistochimie.

4. Matériel

4.1. Matériel Biologique : (Voir annexe 1)

Il s'agit d'une étude Anatomico-clinique réalisée sur des biopsies, et des pièces opératoires (tumorectomie et mastectomie) des glandes mammaire.

4.2. Matériel non biologique (Annexe 3)

5. Méthodes

La détermination des types histologiques et le statut d' HER2 et les RH ainsi que l'indice de prolifération Ki67 du cancer de sein de 100 cas à partir des fragments tumoraux archivés et des prélèvements ont été traités par deux techniques :

→Macroscopique et histologique.

→Immunohistochimie.

5.1. Technique d'étude des tissus (Histologie)

La technique de base comporte plusieurs étapes : la fixation, l'inclusion en paraffine, la confection de coupes et leur coloration. En ce qui concerne les pièces opératoires, une étape d'analyse macroscopique est indispensable, avant (idéalement) ou après la fixation de la pièce.

5.1.1. Le protocole

- **Etude Macroscopique des pièces opératoire :(Annexe 4)**

Matériel et Méthodes

L'examen macroscopique donne des indications pour le pronostic de la maladie .C'est un examen anatomopathologique à l'œil nu, soigneux des altérations tissulaires. Cette étude permet d'effectuer les prélèvements tissulaires, dirigés, bien orientés, adaptés au problème posé. Ces prélèvements feront l'objet d'un examen microscopique.

Après le choix des prélèvements destinés à l'analyse microscopique, les restes de la pièce opératoire sont conservés pendant quelques jours ou semaines afin de pouvoir en cas de nécessité effectuer des prélèvements complémentaires.

- **La fixation**

Les fragments tissulaires sont fixés immédiatement avec une quantité suffisante du formol à 10% (au moins dix fois plus importante que le volume de tissu à fixer), dont la durée de fixation est variable et dépend de la taille du prélèvement (au minimum 2 à 5 heures pour une biopsie et 48 heures pour une pièce opératoire). C'est une étape essentielle dans la préparation tissulaire, Son but est de s'opposer à l'autolyse tissulaire et à la putréfaction, de garantir la conservation des structures et le durcissement des pièces, afin de garder le prélèvement dans un état aussi proche que possible de l'état vivant.

- **Etude macroscopique**

Les prélèvements d'abord enregistrés reçoivent un numéro d'identification unique. Chaque prélèvement doit être accompagné d'une fiche de renseignement remplie par le médecin prescripteur. L'examen se fait par un pathologiste à l'aide d'un biologiste ou un technicien.

- Elle consiste à décrire ces prélèvements tissulaires, qui sont obtenus par dissection de la pièce opératoire ou d'organes (le sein) :
- La forme, la taille et localisation de la tumeur.
- La dimension et la couleur.
- L'aspect de la tumeur stellaire ou nodulaire,
- L'ensemble des caractères qui diffèrent du cas normal au niveau des régions soupçonnées.

- **Mise en cassette**

Les fragments sont prélevés, placés dans des cassettes en plastique matriculées (la date, numéro).

5.1.2. Etude histologique : (lecture microscopique)

Le principe

C'est une étude histologique reposant sur des colorations par l'hématoxyline-éosine « H.E ». L'initiation à l'immunohistochimie dépend d'un apprentissage de la technique « H.E », en retirant les documents archivés (blocs et lames colorées).

Le protocole

1- L'inclusion en paraffine

La substance d'inclusion est la paraffine, une substance liquide à chaud, solide à température ambiante et insoluble dans l'eau et dans l'alcool.

2- Déshydratation

Cette étape sert pour la préparation des tissus à l'inclusion en paraffine. Comme la paraffine est hydrophobe, la pièce anatomique doit être entièrement déshydratée avant son inclusion dans la paraffine. Un automate circulant de déshydratation est utilisée pour cette étape et qui contient 12 bacs (annexe).

Cet automate peut se charger de toutes les phases conduisant à la mise à disposition d'un bloc de paraffine prêt à être coupé au microtome. L'étape de circulation consiste à faire séjourner les pièces dans une série de liquides intermédiaires

- Fixation dans 2 bains de Formol à 10% (30 min dans chaque bain).
- Déshydratation par l'alcool: consiste à débarrasser le tissu de l'eau qu'il contient, tenant compte que l'agent déshydratant doit être miscible en même temps à l'eau et à la paraffine.
- La déshydratation se fait dans 5 bains d'alcool de degré croissant : (alcool à 75% /1h),(alcool à 80% /3h), (alcool à 90%/ 1h 30min), (alcool à 95% /2h) et absolu.
- Eclaircissement par le toluène: Pour remplacer l'alcool par un solvant de la paraffine et à chasser l'alcool par 3 bains successifs de toluène(pendant 1h pour

Matériel et Méthodes

- le premier bain, 1h 30 min pour le deuxième et 2h pour le troisième), qui rend le tissu transparent.
- Enrobage dans la paraffine : c'est l'étape terminale de la circulation, réalisée par passage du tissu dans la paraffine liquide. 2 bains de paraffine sont utilisés (incubation pendant 2h pour le premier bain et 3h pour le deuxième bain)
- Le déroulement global de cette étape se fait pendant une nuit.

3- L'imprégnation et l'inclusion en paraffine

L'inclusion est manuellement faite à l'aide d'un enrobage (sur plaque chauffante et froide), le moulage des prélèvements s'effectue dans un bloc de paraffine.

4- Les coupes

Après le démoulage des blocs de paraffine et le refroidissement (4°C/4h), un dégrossissement jusqu'à 20 µm d'épaisseur à l'aide d'un microtome (Après le montage des blocs dans le porte-bloc du microtome) pour éliminer l'excès de paraffine.

Ensuite des coupes de 3 à 5 µm d'épaisseur pour réaliser de fines tranches, et l'obtention des rubans à l'aide d'un microtome.

L'étalement et le séchage

L'étalement des rubans sur des lames en verre mises sur une plaque chauffante en quelques minutes pour l'augmentation d'adhérence.

5- La coloration (HE)

Le principe

Cette coloration permet de visualiser la morphologie des cellules (noyau et cytoplasme) afin de déterminer leur répartition, architecture et structure. C'est la plus simple des colorations « combinées » qui s'effectue avec 2 colorants:

- Un colorant nucléaire « basique » hématoxyline (bleu)
- Un colorant cytoplasmique « acide » type éosine (rose orangé)

Le protocole

La coloration s'effectue manuellement après quatre étapes :

Déparaffinage: Pour enlever la paraffine de la coupe tissulaire (intra-tissulaire) pour que les colorants puissent pénétrer le tissu et le colorer, les lames sont mises dans

Matériel et Méthodes

l'étuve «type LEICA » à 60°C jusqu'à 2 h, puis les laisser refroidir à l'air libre avant de les plonger dans deux bains du xylène (20 min dans chaque bain), puis 2 à 3 rinçages avec l'eau de robinet.

Réhydratation : Dont le but de retirer le toluène du tissu et le remplacer par de l'eau. Le toluène est d'abord remplacé par l'alcool (dans quatre bains d'alcools à l'ordre décroissant/10 min dans chaque bain), puis les lames sont passées dans un bain d'eau courante, permettant de remplacer l'alcool par l'eau.

Coloration : En premier temps 5 à 10 min dans un bac de l'hématoxyline de couleur bleu violet après un lavage dans des bacs du rinçage avec l'eau de robinet. Ensuite 5 à 7 min dans un bac à éosine de couleur rouge, ensuite un rinçage à l'eau de robinet s'effectue.

Déshydratation : Elle consiste à plonger les lames dans 4 bains d'alcool successivement à degré croissant (5 min dans chaque bain), puis les plonger dans 2 bains de toluène 5 min pour chacun.

6- Le montage

Une fois la coloration terminée une lamelle du verre colle sur la lame, en media d'Eukitt. Le montage permet une protection mécanique des coupes, ainsi qu'une protection chimique des colorants

7- Lecture sous microscope optique

La lame colorée est ensuite transmise au médecin anatomopathologiste pour faire la lecture à l'aide d'un microscope photonique à différents grossissements.

5.2. L'étude immuno-histochimique

L'immuno-histochimie, ou IHC, est une méthode de localisation des protéines situées dans les cellules d'une coupe de tissu. Cette méthode permet de détecter la présence de certaines protéines (des antigènes « Ag ») sur des tissus fixés et en paraffine utilisant des anticorps (Ac) spécifiques couplés à une enzyme. Le couple anticorps/enzyme réagit avec un substrat pour donner une réaction colorée facile à visualiser au microscope. Elle est utilisée en quatre indications essentielles en cancérologie :

- Localisation précise de certaines protéines,

Matériel et Méthodes

- Evaluation de leur expression
- La recherche de facteurs pronostiques (facteurs de prolifération),
- La recherche de facteurs prédictifs de la réponse aux traitements.

Au niveau de laboratoire d'anatomo-pathologie, cette technique est effectuée dans un automatisé d'immuno-histochimie (VENTANA DAKO). (**Annexe 5**)

Dans notre travail, l'intérêt de l'immuno-histochimie est de rechercher la présence de l'HER2, ER, PR et Ki67 dans les cellules de la glande mammaire, pour évaluer le sous type moléculaire chez les patientes atteintes du cancer du sein.

Mode opératoire

1- Coupe tissulaire

Réaliser des coupes fines de 3 µm d'épaisseur, à partir des blocs des prélèvements mammaires à l'aide d'un microtome. Sur une plaque chauffante, les coupes fines sont ensuite étalées sur les lames silanisées résistantes à la chaleur.

2- Séchage

Le séchage est effectué dans l'étuve à 37 °C pendant une nuit (14h) pour une meilleure adhésion des tissus sur les lames.

3- Déparaffinage, démasquage et refroidissement

Pour la préparation des lames :

• Déparaffinage et réhydratation

Les lames sont plongées dans la batterie initiale qui contient :

- Deux bains de xylène (10 min chacun) pour déparaffinage, suivi de 6 bains successifs d'alcool décroissant pour réhydrater :
- Un bain d'alcool 100 % pendant 10 min,
- Deux bains d'alcool 90 % pendant 10 min,
- Trois bains d'alcool 70 % pendant 5 min,

Les lames sont lavées à l'eau distillée pendant 5 min.

Matériel et Méthodes

- **Démasquage des sites antigéniques dans le bain marie**

Les lames sont plongées dans un bac de solution de démasquage préchauffée TRS (pH=9) dans un bain marie à 98 °C pendant 45 min.

4- Refroidissement

Les lames sont ensuite refroidies sur la paillasse à température ambiante pendant 20 à 30 min, puis 3 rinçages par l'eau distillée pendant 5 min.

5- Immunomarquage

-Emplacement des lames sur une compresse humide.

-Cerclage des fragments avec un gel hydrophobe (DAKO Pen) pour indiquer le siège et ne pas laisser la diffusion des anticorps sur la lame.

-Blocage des peroxydases endogènes en utilisant l'eau oxygénée (H₂O₂), pendant 5 à 10 min.

-Rinçage des lames dans 3 bains de TBS pendant 5 min.

-Tapotage des lames pour éliminer le tampon en excès (pour éviter l'excès de liquides autour des coupes).

-Application suffisante des gouttes de l'anticorps primaire sur les lames (anti-HER2, anti-RE α , anti-RP, et anti-Ki67), et les incubent pendant 45 min.

- Rinçage dans 3 bains de tampon TBS pendant 5 min.

-Tapotage des lames pour éliminer le tampon en excès.

-L'incubation avec l'anticorps secondaire « polymère marqué à l'HRP » pendant 15 à 30 min.

-Rinçage dans 3 bains de tampon TBS pendant 5 min.

-La révélation : La préparation utilisée pour la révélation nécessite 20 μ m de chromogène DAB (3,3 Diaminobenzidine) dilué dans 1 ml de tampon TBS à pH = 6. La solution obtenue est ensuite filtrée et appliquée pendant 2 à 5 min, le produit qui en résulte en présence de la chromogène donne une coloration marron.

-Rinçage à l'eau distillée (3 fois pendant 5 min).

Matériel et Méthodes

-Contre coloration: incuber les lames dans une solution d'hématoxyline pendant 5min,cette étape a pour but de colorer le noyau en bleu.

-Bleuir dans l'eau l'ammoniacal pH=5.

6- Déshydratation et éclaircissement

La mise des lames dans une concentration croissante d'alcool.

-Alcool 70° pendant 10 min.

-Alcool 90° pendant 10 min.

-Alcool 100° pendant 10 min

- Deux bains de xylène pendant 5 min chacun pour l'éclaircissement.

7- Montage

L'ajout d'une petite goutte de milieu de montage alcoolique Eukitt sur la lamelle a permis un montage sur la lame.

8- Observation à la microscopie optique

6. Les règles d'interprétation

6.1. HER2

La sensibilité et la spécificité de détection de surexpression d'HER2 sont très variables en fonction du fixateur, du type de prétraitement, de l'anticorps primaire, et de la méthode de révélation.

-Seul le marquage membranaire cytoplasmique est pris en compte.

- En règle générale, il y a une étroite corrélation entre le pourcentage de cellules marquées et l'intensité de marquage.

Matériel et Méthodes

- Les résultats présentaient en score 0, 1, 2 ou 3 (Tableau1)

Tableau 01 : Les scores d'Her2 selon les recommandations de l'ASCO.

Résultats	Immuno-histochimie
Négatif (Score 0) (Score 1) (Non amplifié)	Score 0 : -Soit Absence de marquage, soit un marquage complet ou incomplet, Modéré ou faible, $\leq 10\%$ des cellules tumorales. Score 1 : -Marquage complet ou incomplet, Faible, $> 10\%$ des cellules tumorales.
Equivoque (Score 2)	-Marquage incomplet, modéré à fort, $> 10\%$ des cellules tumorales -Ou marquage complet, modéré, $> 10\%$ des cellules tumorales
Positif (Score 3)	-Marquage complet, fort et avec $> 10\%$ des cellules tumorales

6.2. Les récepteurs hormonaux

-Pour chacun des ER et PR, les résultats s'exprimaient en pourcentage (%)

-Seul le marquage nucléaire est pris en compte.

-Il y a une corrélation entre le pourcentage de noyaux marqués et l'intensité du signal.

- Le seuil de positivité pour ER et PR est fixé selon les recommandations internationales, 1% à 10% de cellules positives, quelle que soit l'intensité du marquage.

Score d'Allred

- **Pourcentage des cellules positives**

0, 0% ; **1**, <1% ; **2**, 1% à 10% ; **3**, 11% à 33% ; **4**, 34% à 66% ; **5**, > 67%.

- **Intensité du marquage**

0 : Absence de marquage ;

1 : Faible ;

2 : Modéré ;

3 : Fort.

- **Addition des deux scores précédents**

Si 0 à 2 score négatif ; si 3 à 8 score positif.

6.3. Ki67

-L'intensité du marquage n'est pas un critère, tout marquage est considéré comme positif (gradient de brun)

-Si <20% des cellules étaient marquées le Ki67 considéré positif mais bas

-Si ≥ 20 % des cellules étaient marquées, le Ki67 considéré positif et élevé.

1. Les caractéristiques épidémiologiques

1.1. La tranche d'âge la plus touchée par le cancer du sein

Dans notre d'étude, l'âge des patientes jeunes varie entre 25 et 40 ans, la moyenne d'âge est de 35,66 ans, celle des patientes âgées est comprise entre 42 et 80 ans. La tranche d'âge la plus touchée chez les patientes jeunes est comprise entre 35 et 40 ans soit un taux de 68%, alors que chez les patientes âgées, la tranche d'âge la plus touchée se situe entre 51 et 60 ans avec un taux de 44%.

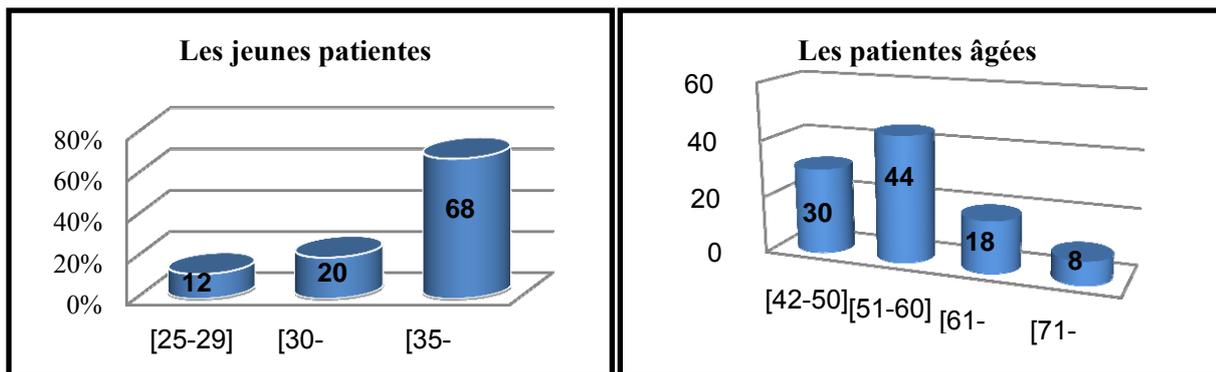


Figure 06 : La répartition des patientes selon les tranches d'âge

Discussion

L'âge est considéré comme le facteur de risque le plus important. En effet, l'incidence du cancer du sein augmente avec l'âge en doublant tous les dix ans jusqu'à la ménopause. Après la ménopause, la croissance est plus lente. Le cancer du sein touche principalement la femme ménopausée, mais il survient dans 10 % des cas chez une femme de moins de 40 ans et dans 3% des cas avant 35 ans. La rareté d'apparition du cancer du sein avant l'âge de 35 ou 40 ans a conduit à individualiser cette situation comme une forme clinique particulière sous le nom de cancer du sein chez la femme jeune (Gueye *et al.*, 2016).

La moyenne d'âge d'apparition du cancer du sein chez la femme jeune dans la littérature se situe souvent après 30 ans selon Gueye *et al.*, (2016), ce qui concorde avec nos résultats dont la moyenne était de 35,66 ans.

1.2. Une ménarche précoce chez 40% des patientes jeunes

L'âge de la ménarche a été précisé chez les 50 patientes jeunes, dont l'âge était compris entre 10 et 17 ans. 20 d'entre elles ont eu une ménarche à un âge ≤ 12 ans soit 40% du nombre total des cas. 26 parmi les 50 patientes âgées ont eu une ménarche à un âge ≤ 12 ans soit 52%

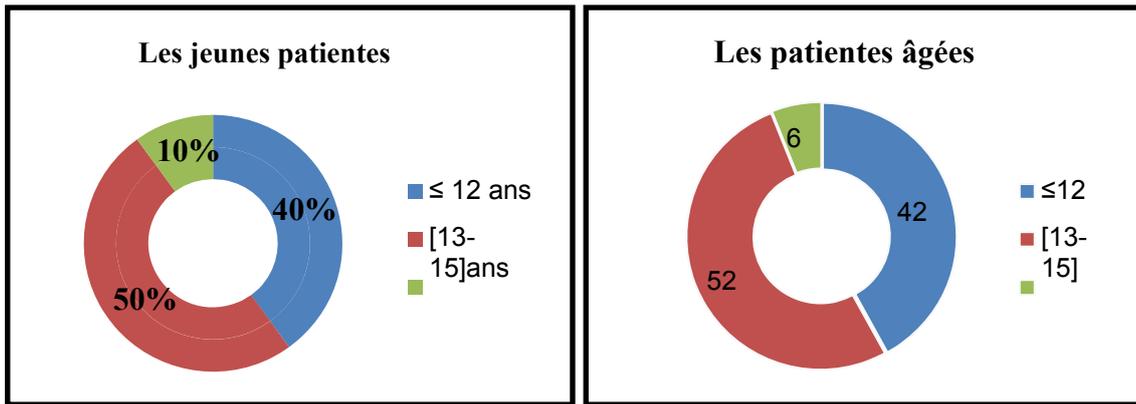


Figure 07 : La répartition des patientes selon l'âge de la ménarche

1.3. Une ménopause précise sauf chez la cohorte âgée

La ménopause était précisée chez les 36/50 patientes âgées, les autres 14 patientes sont non ménopausées, l'âge de ces patientes était compris entre 47 et 52 ans. 32% des cas ont été ménopausées entre 46 et 50 ans comme tranche prédominante, 24% ont eu une pré-ménopause ≤ 45 ans, alors que 2% présentaient une ménopause tardif ≥ 56 ans.

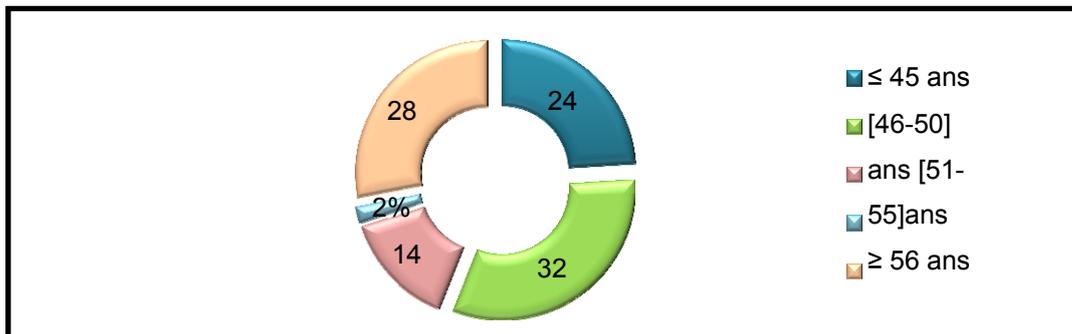


Figure 08: La répartition des patientes selon la ménopause

Discussion

La moyenne d'âge d'apparition du cancer du sein chez la femme jeune dans la littérature se situe souvent après 30 ans. L'âge des premières règles et de la ménopause est un élément important dans la mesure où la survenue des règles avant 12 ans augmente le risque de cancer du sein (Nkondjocketal., 2005). Le fondement biologique de cette association correspond à l'exposition précoce et prolongée à l'imprégnation hormonale qui existe durant la période d'activité des ovaires. Ainsi qu'une ménopause tardive après 55 ans augmentent aussi le risque. Ceci étant expliqué par une exposition plus prolongée aux œstrogènes (Nkondjock et al., 2005).

Résultats et discussions

Dans notre série, laménarche précoce (≤ 12 ans) a été trouvée chez 40% des patientes jeunes, versus 42% chez les patientes âgées. Pour la ménopause tardive, aucun cas n'a été marqué dans la population jeune, par contre 2% ont été marqué dans la population âgée.

1.4. Des périodes variables de la prise des contraceptifs oraux chez les deux cohortes

La prise de contraceptifs oraux (CO) a été précisée chez 26/50 patientes jeunes. 21 d'entre-elles ont confirmé la prise des CO pendant une durée qui varie d'un mois à 14 ans, et 5 parmi elles n'ont pas précisé la durée. Alors que les 50 patientes âgées ont confirmé la prise des CO, pendant la même durée, et 5 parmi elles n'ont pas précisé la durée.

Tableau 2 : Répartition des patientes selon la prise de contraceptifs oraux

Durée de la prise de CO chez les jeunes patientes	Effectifs	Pourcentage %	Durée de la prise de CO chez les patientes âgées	Effectifs	Pourcentage %
≤ 1 ans	6	23,79%	≤ 1	1	4,77%
[2 – 5] ans	6	23,07%	[2-5]	7	33,33%
[6 – 10] ans	8	30,76%	[6-10]	6	28,57%
[11 – 14] ans	1	3,84%	[11-14]	2	9,52%
Non identifie	5	19,22%	Non identifié	5	23,81%
Total	26	100%	Total	21	100%

Discussion

L'association contraception orale-cancer du sein reste un sujet de controverse. Une étude plus récente chez une population de femmes jeunes a montré que la contraception orale augmenterait légèrement le risque de cancer du sein (**Espiéet *al.*,2011**).

Selon d'autres auteurs, les femmes à risque génétique (porteuses de mutations BRCA1 ou 2), ayant pris des pilules fortement dosées en œstrogènes, ou avant l'âge de 20 ans, ou pendant une durée d'au moins 5 ans ont un risque plus élevé de développer un cancer du sein (**Guiu, 2015**).

Nos résultats montrent que, 26/50 patientes jeunes ont pris les CO pendant plus de 6 ans, plus que chez les patientes âgées dont 21/50 ont pris les CO pendant plus de 6 ans, ce qui confirme que la prise des CO peuvent être un facteur du risque de cancer du sein.

1.5. La parité des patientes atteintes de cancer du sein

Pour la parité, une prédominance de la multiparité a été notée chez les deux cohortes avec des taux de 36% chez les deux cohortes, suivies par la paucipare chez la cohorte soit 30%, et par la nullipare chez la cohorte âgée avec un taux de 26%.

Il est noté que parmi les 50 patientes jeunes, 40 patientes sont mariées (80%) et 10 sont célibataires (20%), et parmi les 50 patientes âgées, 42 patientes sont mariées soit 84% et 8 sont célibataires (16%).

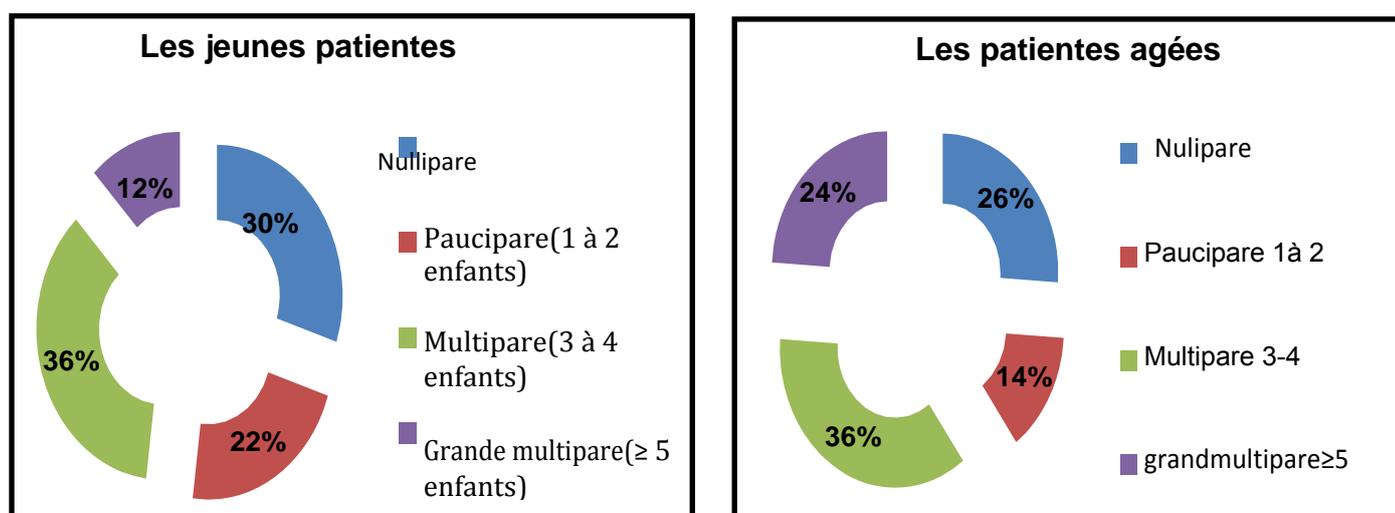


Figure 09 : La répartition des patientes selon la parité

Discussion

Les résultats montrent que, la plupart des études indiquent un effet protecteur d'une parité élevée et l'augmentation du risque avec la nullipare. Cependant, lorsque l'effet de la parité a été étudié en fonction de l'âge ou du statut de la ménopause, les résultats étaient discordants. Certains auteurs ne retrouvent d'effet protecteur que pour les patientes âgées ou post-ménopausées, d'autres seulement pour les patientes jeunes ou pré-ménopausées (**Lesieuret al.,2007**).

Une prédominance de la multiparité et la nulliparité chez les deux populations étudiées, avec des taux 36% et 30% respectifs pour les patientes jeunes, et de 36%, et 26% respectifs chez les patientes âgées. Ces résultats ne confondent pas les données de la littérature.

1.6. L'Antécédent familiale

Dans notre étude, 29/50 patientes jeunes ont présenté des antécédents familiaux, 14 patientes soit 48.27% parmi ellesprésentent l'antécédent familial de cancer du sein.

Les antécédents familiaux ont été précisé chez 17/50 patientes âgées, l'antécédent familial de cancer du sein a été retrouvé chez 9 patientes soit 52.94% dont 6 chez un parent de 1^{er} degré et 3 chez unparent de 2^{ème} degré.

Discussion

Un antécédent de cancer du sein augmente le risque ultérieur de développer un cancer du sein. Le risque est d'autant plus important que l'antécédent familial soit apparu jeune, qu'il s'est déclaré chez une parente de 1^{er} degré. Ainsi, environ 5 à 10 % des cas de cancer du sein pourrait être héréditaire et jusqu'à 30% sont dus aux mutations des gènes BRCA1/BRCA2. Le risque de développer un cancer du sein dénommé pénétrance, chez les jeunes femmes est estimé selon les séries à 7% pour BRCA2 contre 25% pour BRCA1. D'où l'intérêt des consultations d'oncogénétique permettant la recherche de mutation de ces gènes chez les individus présentant une histoire personnelle et/ou familiale de cancer du sein et de l'ovaire (**Liukkonenetal.,2011**).

Résultats et discussions

Dans notre série, 29/50 (48.27 %) patientes jeunes présentaient un antécédent familiale de cancer du sein à un taux supérieur à celui rapporté par la littérature, ceci peut expliquer que les patientes jeunes présentaient une histoire familiales de cancer du sein ont une grande probabilité de porter une mutation de gène BRCA1 et/ou BRCA2. Il est important de dépister dans notre cohorte des mutations des gènes BRCA1 etBRCA2.

17/50 patientes (34%) de la population âgées présentaient une histoire familiale de cancer du sein, un nombre inférieur par rapport aux patientes jeunes avec une incidence de 17 cas atteints de cancer du sein chez une parente de 1^{er} degré.

2. Caractéristique Para-clinique

2.1. La classification de la mammographie (ACR)

La mammographie a été réalisée chez les 50 patientes dont 5 patientes présentent deux ACR (ont des tumeurs bilatéraux), l'ensemble des aspects mammographiques a pu être classé selon la classification ACR. Ainsi qu'une prédominance des tumeurs classées ACR5 avec un taux de 51%, suivi par les tumeurs de classe ACR4 avec un taux de 20%.

2.2. Bilan d'extension

Chez les 50 patientes jeunes, le cancer du sein métastatique représentait 38% (M1), contre 62% des cas non métastatique (M0). Par contre chez les patientes âgées, le cancer du sein métastatique représentait 76%, et 24% ont le cancer du sein non métastatique.

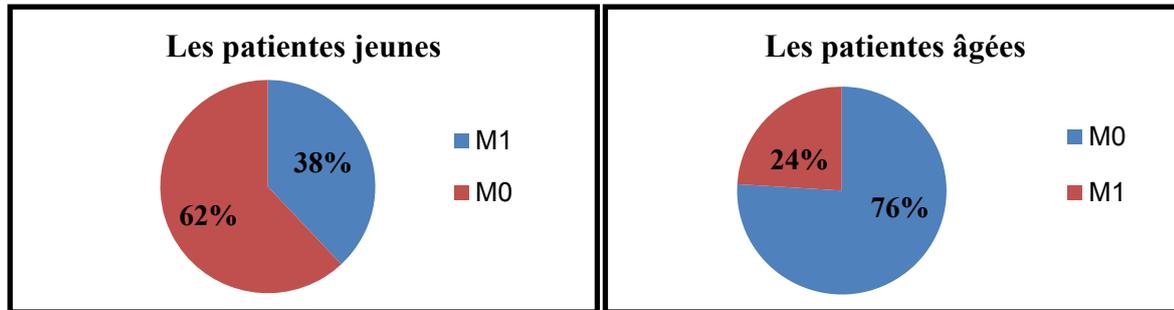


Figure 10: La répartition des patientes selon la métastase

2.3. Les sites multi-métastasiques de cancer du sein chez les

Tableau 3 : La répartition des patientes selon le site métastatique

Une localisation II	Patientes jeunes	Patientes âgées
Cérébrale	0%	8.30%
Pulmonaire	11%	8.30%
Hépatique	16%	41.66%
Osseuse	26%	16.66%
Deux localisations II		
Cérébrale+ hépatique	11%	8.30%
Hépatique +osseuse	5.25%	8.30%
Osseuse+ pulmonaire	5.25%	/
>2 localisation II		
Cérébrale+ hépatique +osseuse + pulmonaire	5.25%	/
Cérébrale +hépatique+ pulmonaire	5.25%	/
Cérébrale+ hépatique+ Osseuse	11%	/
Hépatique+ pulmonaire +osseuse	5.25%	8.30%

Résultats et discussions

Discussion

Dans cette étude, 31/50 patientes jeunes (62%) ne présentaient pas de métastase à distance, 19/50 patientes jeunes (38%) avaient des métastases à distance, dont 10/19 patientes (53%) présentaient un seul site de localisation secondaire. Pour le groupe des patientes âgées 12/50 patientes (24%) avaient des métastases à distance, dont 9/12 patientes âgées présentaient un seul site de localisation secondaire.

Les formes métastatiques d'emblée se voient dans 8 à 30 % des cas. Dans la littérature, les métastases viscérales s'avèrent plus fréquentes chez la femme jeune de moins de 40 ans **(Mazouz, 2015)**.

Pour les jeunes femmes le taux de métastase était de 38% avec des localisations secondaires vésicale, osseuse et pulmonaire. Ce taux est élevé en comparant avec la population âgée qui a un taux de 24 %. Les résultats de notre cohorte concordent avec ceux la littérature.

3. Caractéristiques histologiques

3.1. Taille tumorale

La taille des tumeurs était dans des extrêmes de 1 et 30 cm chez la cohorte jeunes, 34% des patientes avaient une taille tumorale plus de 5 cm, donc le T3 est le plus fréquent chez ce groupe. Alors que la taille était précisée chez les 50 patientes âgées avec des extrêmes de 1 et 30 cm. 44% des patientes ont été classé en T1.

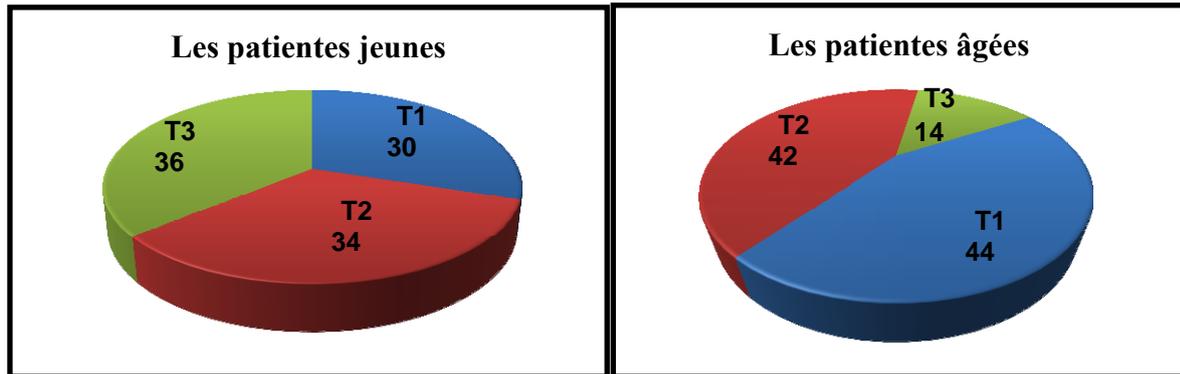


Figure 11 : La répartition des patientes selon la taille de la tumeur

Discussion

La taille de la tumeur au moment du diagnostic est variable selon les auteurs, mais le plus souvent les stades $\geq T2$ sont les plus retrouvés (Mohammedet *al.*, 2015).

Dans notre série, la T3 était la taille la plus fréquente chez la population des femmes jeunes avec, un taux très important égale à 56 %, tandis que chez la population âgées > 40 ans il y'a prédominance de T1 un taux de 44%.

Ces résultats confirment une supériorité de la taille de la tumeur chez les patientes jeunes plus que celle des patientes âgées.

3.2. Le type histologique prédominant chez la population jeune

Au niveau de cette série, le type histologique a été précisé chez les deux cohortes. Le carcinome mammaire non spécifique était le type histologique prédominant chez les deux cohortes, (anciennement appelé carcinome canalaire infiltrant CCI), avec un taux de 66% chez les patientes jeunes et 72% chez les patientes âgées, suivi par les autres types à faible taux.

CMNOS : Carcinome mammaire non spécifique, CLI : Carcinome Lobulaire Infiltrant, C micro Papillaire I : Carcinome micro-papillaire Infiltrant, C Mixte : Carcinome Mixte.

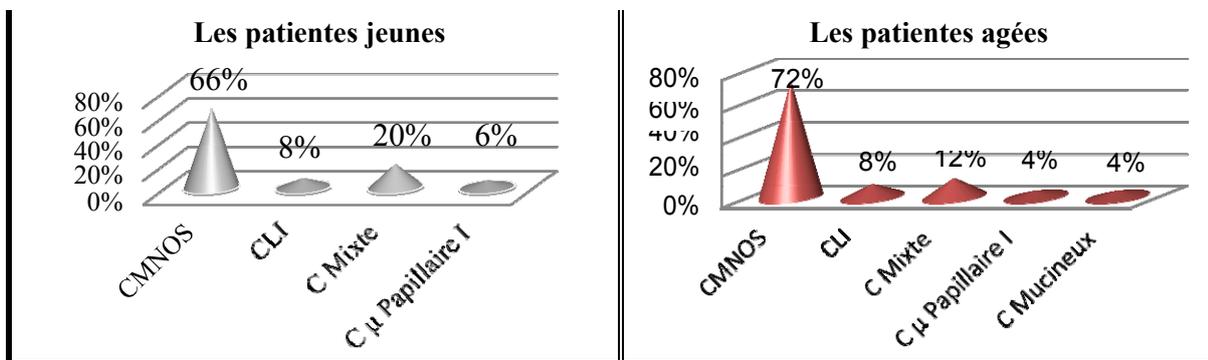


Figure 12 : La répartition des patients selon le type histologique

Discussion

Il est admis que certaines formes (papillaire, mucineux, tubuleux) sont de meilleures pronostics. A noter aussi que plus une tumeur est indifférenciée, plus elle est agressive. Chez les jeunes femmes, une grande fréquence des formes indifférenciées a été notée avec une prédominance du type histologique CCI (CMNOS) (Mazouz, 2015).

Dans notre série, le CMNOS était le plus prédominant chez les deux populations étudiées avec des taux approximatives de 48 % chez les jeunes femmes et de 13,66 % chez les patientes âgées de plus de 40ans.

3.3. Des hauts grades histoprognostique (SBR) caractérisé la population jeune

Le grade SBR II était le plus fréquent chez 30 patientes jeunes (60 %), suivi de grade SBR III (15 %) puis le grade SBR I (10 %).

Chez les patientes âgées, les tumeurs de grade II de SBR étaient toujours placées en première position avec un taux de 64%, suivies par les tumeurs de grade SBR III puis SBR I.

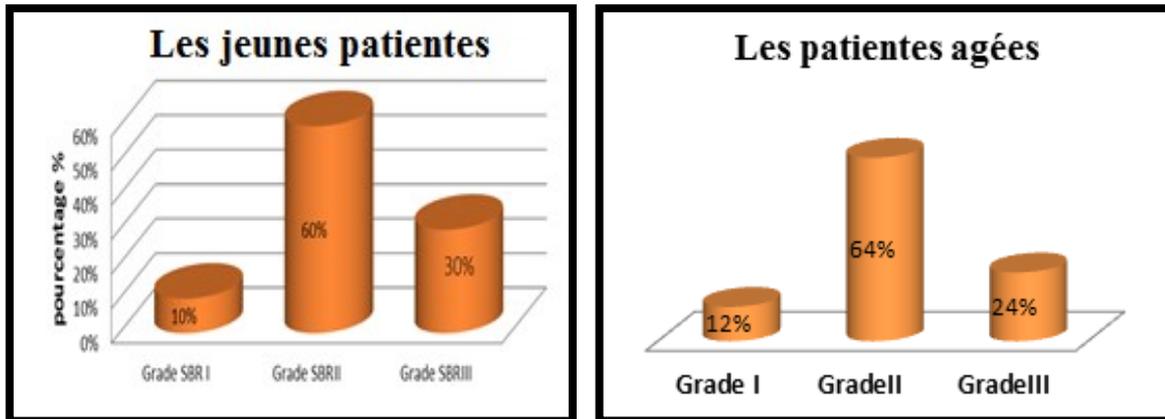


Figure 13 : La répartition des patientes selon le grade histoprognostique

Discussion

Le système de grading utilisé est celui de Scarff-Bloom et Richardson modifié par Elston et Ellis. Son intérêt pronostic est retrouvé par de nombreux auteurs.

Il tient compte de la différenciation tubulo-glandulaire, du pléomorphisme nucléaire et de l'activité mitotique. En fonction de ces critères, les lésions classées en grade I sont de pronostic favorable, en grade II de pronostic intermédiaire et en grade III de pronostic défavorable (**Morere et al, 2008**).

Chez la femme jeune, la littérature rapporte une plus grande fréquence des grades SBR II et III, ce qui concorde avec notre série, où le SBR II a été retrouvé dans 60% des cas et SBR III dans 30%. Les mêmes résultats ont été retrouvés chez les patientes âgées plus de 40 ans, avec une prédominance de SBR II à un taux de 32%.

3.4. L'envahissement ganglionnaire

Le principal caractère pris en compte pour prédire l'agressivité et l'évolution d'un cancer est l'atteinte ganglionnaire locorégionale qui constitue le mode métastatique le plus fréquent, Chez les jeunes patientes le stade pNa été évalué chez seulement 28/50 patientes, dont pN0 (2 patientes), pN1 (4 patientes), pN2 (6 patientes), pN3 18 patientes.

Pour le groupe des patientes âgées, 25/50 des patientes réalisent le curage ganglionnaire. Par ailleurs, l'étude anatomo-pathologique des ganglions a révélé que 48% des patientes étaient classés en pN1, 12% des cas étaient porteuses de ganglions sains classés pN0.

Tableau 04: La répartition des patientes selon l'atteinte ganglionnaire

Atteinte ganglionnaire des patientes Jeunes	pN0	pN1	pN2	pN3	Non précise (Nx)	Total
Effectifs	2	4	6	18	6	36
Pourcentage%	5,55%	11,11%	16,66%	50%	16,66%	100%
Atteinte ganglionnaire des patientes âgées	pN0	pN1	pN2	pN3	Total	
Effectifs	3	12	7	3	25	
Pourcentage %	12%	48%	28%	12%	100%	

pN0 : Il n'y a pas d'atteinte ganglionnaire, pN1 : Atteinte de 1 à 3 ganglions axillaires, pN2 : Atteinte de 4 à 9 ganglions axillaires, pN3 : Atteinte d'au moins 10 ganglions axillaires.

Discussion

La détermination de l'envahissement ganglionnaire est un élément pronostic essentiel, Plus le nombre de ganglions atteints augmente, plus le risque de récurrence est élevé. Le taux d'atteinte ganglionnaire (N+) chez la femme jeune est situé à 50 % dans la littérature. Il n'est pas constamment supérieur à celui des femmes plus âgées(**Dilek et al.,2013**).

Cette étude montre que, 36/50 (72%) des patientes jeunes ont présenté atteintes ganglionnaires, 50% parmi elles sont classés en pN 3, versus 28/50 (56%) patientes âgées présentent une atteinte ganglionnaire avec une prédominance de pN1, ces résultats cohérent la littérature.

3.5. Le statut d'HER2 et le cancer du sein chez la jeune femme

La prédominance du statut HER2 négatif (score 1 et cscore0) chez 70% patientes jeunes versus 84 patientes âgées. En revanche le score 3 qui représente le statut HER2 positif n'a été retrouvé que chez 30% patientes jeunes versus seulement 16 patientes âgées.

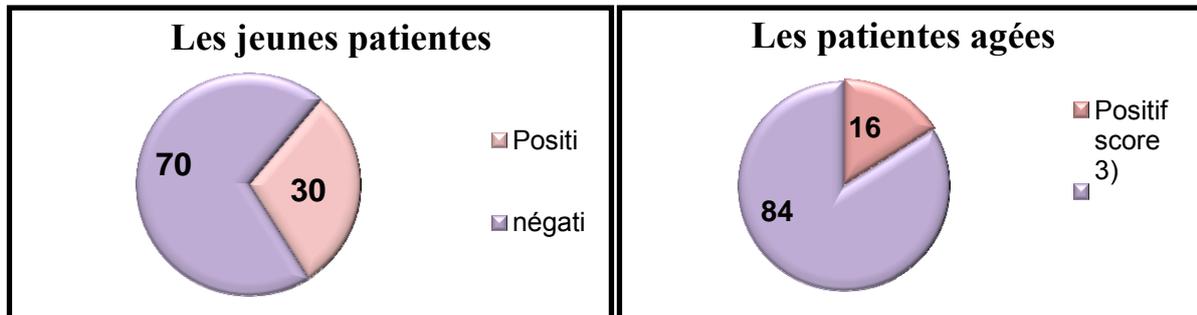


Figure 14: La répartition des patientes selon le statut HER2

Discussion

Le gène HER2 (ou C-erb2) est un oncogène, impliquée dans le processus tumoral. Ce gène était activé dans le cancer du sein. L'amplification de ce dernier entraînait sa duplication en un grand nombre de copies dans le noyau des cellules tumorales. 20 à 30% des tumeurs mammaires sur-exprimaient l'HER2/neu.

Sa surexpression a une valeur pronostique. En effet, en cas d'envahissement ganglionnaire associé à une amplification de ce gène, le pronostic était péjoratif. Enfin leur surexpression étaient associée à des fréquences plus élevées de métastases hépatiques, pulmonaires et cérébrales (**Ravanelet *al.*,2005**).

Dans notre série, la surexpression de HER2 a été notée chez 30% des patientes jeunes versus 70% présentaient un statut négatif, taux concordant avec plusieurs séries et était associée à 38% des métastases. En comparant avec la série des patientes âgées, le taux de d'HER2 surexprimé était de 16%, versus 84% ont un statut HER2 négatif.

3.6. La répartition des patientes jeunes selon l'expression des récepteurs hormonaux

Parmi les 50 cas jeunes, les récepteurs à l'œstrogène (ER) et à la progestérone (PR) étaient tous les deux positifs dans 46% des cas, négatifs dans 36%, et dissociés dans 18% (12% RE+ et 6% RE-). Pour la cohorte âgée, les récepteurs d'œstrogène (ER) et de la progestérone (PR) étaient tous les deux positifs dans 70 % des cas, et négatifs dans 10 %, et dissociés dans 20% (10% RE+, 8% RE-).

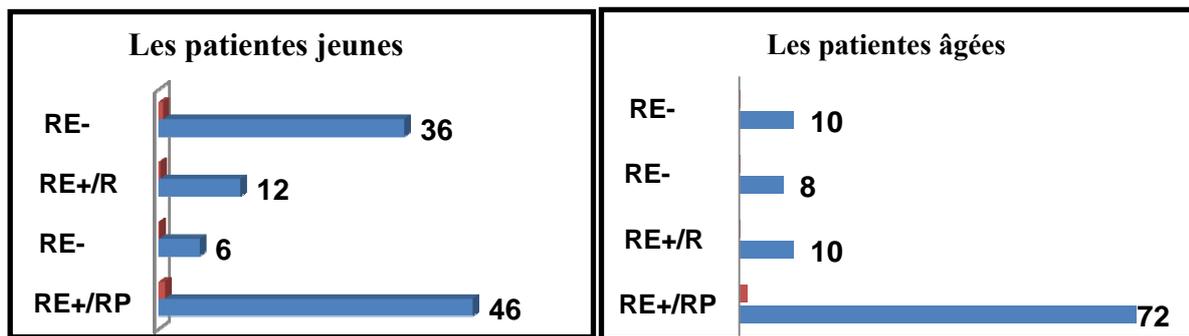


Figure 15 : La répartition des patientes selon les récepteurs hormonaux

Discussion

Les études multifactorielles menées dans les grandes séries de la littérature montrent que la positivité des récepteurs à l'œstrogène (RE) et à la progestérone (RP) était un facteur prédictif de la survie, indépendant des autres facteurs. L'expression de récepteurs hormonaux était un bon critère de réponse à une hormonothérapie. La plupart des études s'accordent à retrouver une réduction d'expression des récepteurs hormonaux chez les femmes jeunes (**Dileketal.,2013**).

Dans notre série, ER et PR étaient négatifs dans 36 % des cas, pour la population des patientes jeunes, contrairement chez les patientes âgées les RH était négatifs dans 10%, ce qui confirme les données de littérature.

3.7. Un taux élevé Ki67 chez les deux groupes des patientes

Le marqueur de prolifération Ki67 a été recherché par technique immunohistochimique, 28% cas jeunes avaient un taux $< 20\%$ versus 44% patientes âgées, et 72% cas jeunes avaient un taux $\geq 20\%$ versus 54% cas âgées.

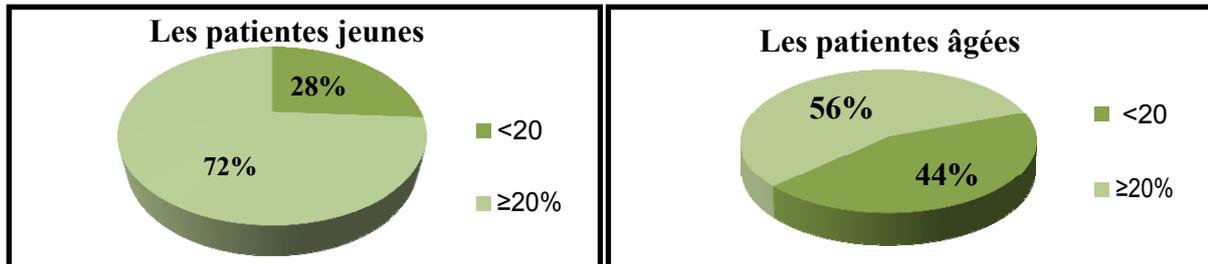


Figure 16 : La répartition des patientes selon le marqueur de prolifération Ki67

Discussion

Le Ki67 est un biomarqueur qui a montré une valeur pronostic et prédictive dans le cancer du sein. Un taux élevé de Ki67 est un indicateur de mauvais pronostic, et il 'est significativement plus élevé chez les patientes jeunes par rapport à celle qui plus âgées (Vasseuretal.,2013).

Dans notre cohorte, les résultats ont été accordé la littérature, les patientes jeunes avaient un taux plus élevé du Ki67 ($\geq 20\%$) estimé à 72%, versus 56% chez les patientes âgées.

4. La classification moléculaire

La classification moléculaire du cancer du sein a permis de répartir les cas étudiés selon 4 groupes distincts. Elle était précisée chez les 50 patientes jeunes, 54% des tumeurs appartiennent du sous-groupe luminal B, le sous type le plus dominant, suivi par le type triple négatif avec un taux égal à 28 %.

Chez les 50 patientes âgées, 48% des cas représentaient le sous type luminal A, alors que le type luminal (HER2 like) ne présente que 2% du pourcentage totale.

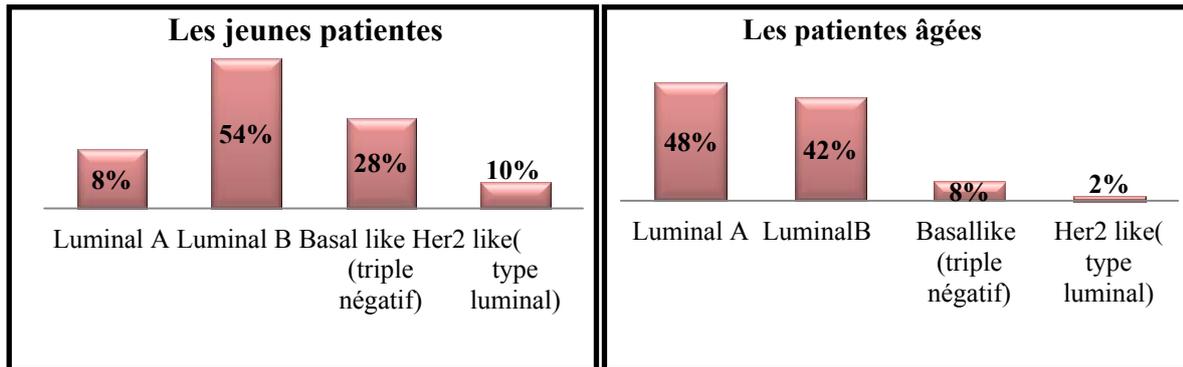


Figure 17 : La répartition des patientes selon la classification moléculaire

Discussion

Les études fondatrices de cette classification moléculaire ont été initiées par les travaux de Pérou et Sorlie utilisant un panel de 534 gènes, défini plusieurs types des tumeurs en fonction de leur profil d'expression moléculaire. Ces types sont : Le type Luminal (A, B), le type HER2 like, le type Basale like ou nommé aussi triple négatif plus les types rares. L'étude du phénotype tumoral des patientes atteintes du cancer du sein permet l'orientation du clinicien dans le choix du traitement, et des décideurs dans la planification de programmes de lutte contre cette pathologie (**Bonnrofoiet al.,2012**). Il est noté que le phénotype triple négatif est le plus fréquent chez les jeunes femmes (**Vasseuretal.,2013**).

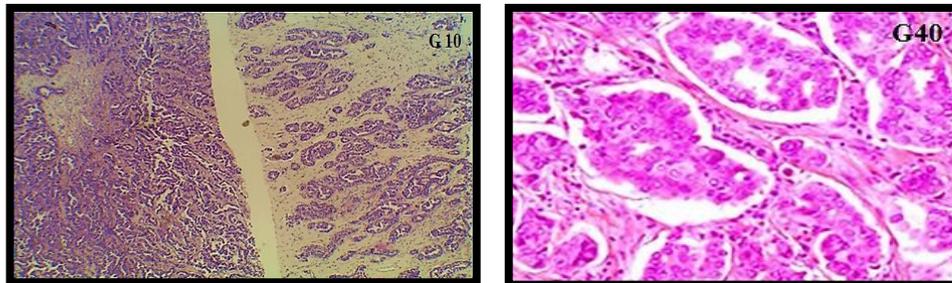
Dans notre étude, quatre sous type ont été trouvé avec une prédominance de sous-type luminal B avec un taux de 54% suivi de sous-type triple négatif 28%, chez les patientes de ≤ 40 ans et 10% de type HER2 like et 8% seulement de luminal A.

Pour les patientes âgées > 40 %, une prédominance légère de luminal A 48% et 42% pour luminalB , 26% du type HER2 like et 8% seulement de type triple négatif.

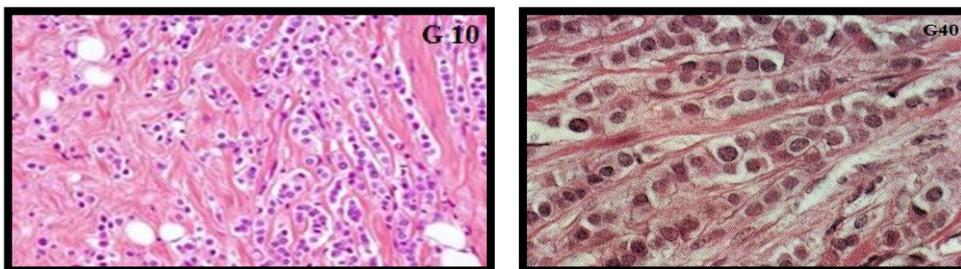
Les cancers agressifs triples négatifs, HER2 plus luminal B sont associés à un profil clinique défavorable avec un haut risque de rechute métastatique précoce du fait du caractère agressif de ces tumeurs. La sélection de traitement le plus efficace correspond à chaque type permettant de réduire le degré d'agressivité.

5. Les différents types histologiques révélés par la technique H.E

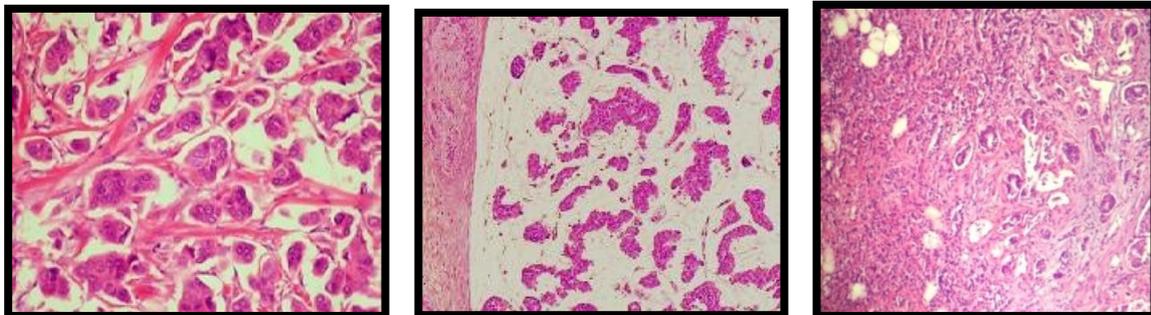
La figure 18 représente les différents types histologiques retrouvés chez les patientes atteintes de cancer du sein, alors que la figure 19 représente les différents grades SBR.



A: Carcinome mammaire non spécifique G x10 et G x40.



B : Carcinome lobulaire infiltrant G x10 et G x40



C: Carcinome micro-papillaire

D: Carcinome mucineux G40

E: Carcinome mixte

Infiltrant G40

(canalaire et lobulaire) G40

Figure 18 : Images histologique représentatives des différents carcinomes des seins

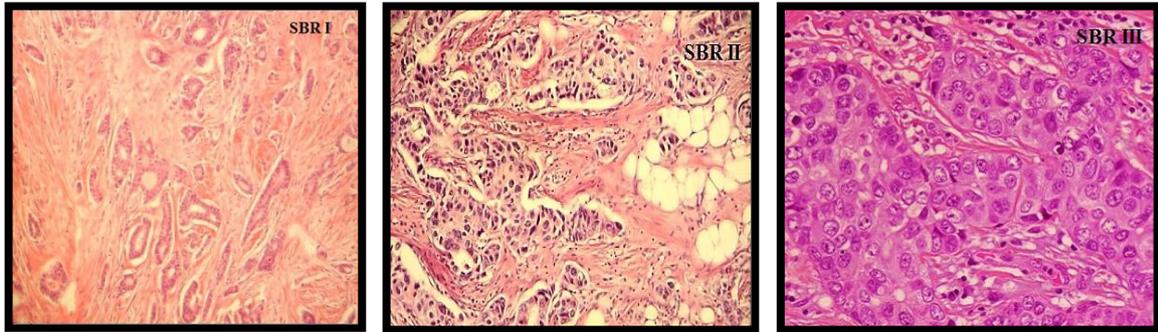
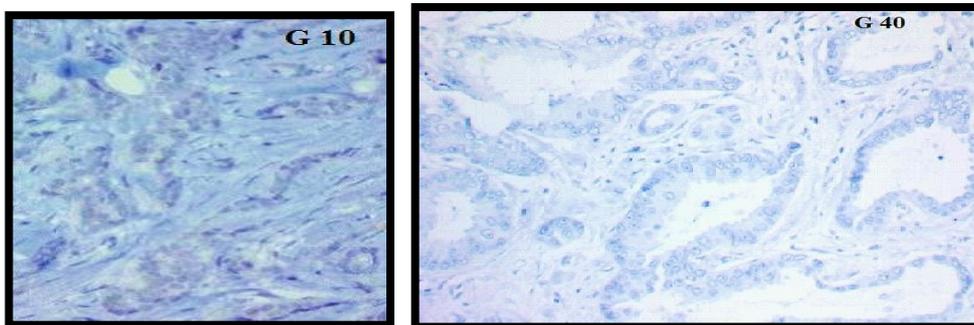


Figure 19 : Image représentative des différents grades histo-pronostique SBR

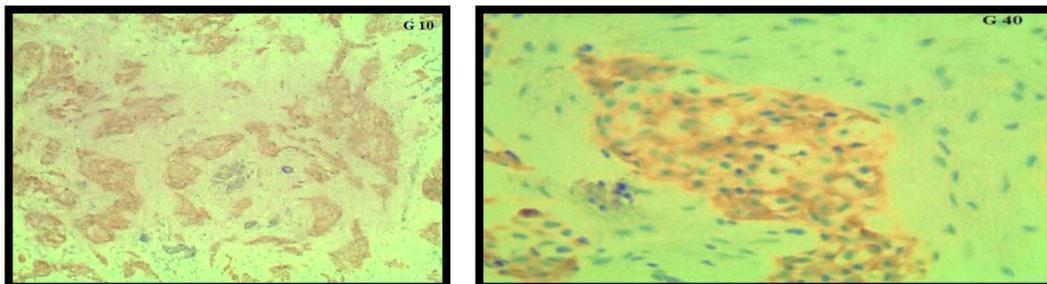
6. La détection d'HER2, ER, PR, et Ki67 par IHC

Pour la détermination de la surexpression de la protéine HER2, seules les caractéristiques et l'intensité de la coloration de la membrane ont été évaluées (Figure 20 D, E). Un Immunomarquage membranaire dans la quasi-totalité des cellules tumorales pour HER2 considéré comme positif (score 3) (Figure 20 E).

L'expression nucléaire des ER et PR est positive en cas d'un marquage fort (Figure 20 F, G, H), le marquage de l'index de prolifération Ki67 est nucléaire considéré comme élevé en cas d'un marquage intense et dans 20% des cellules tumorales est plus (Figure 20 J), et bas si le marquage est faible (Figure 20 I)

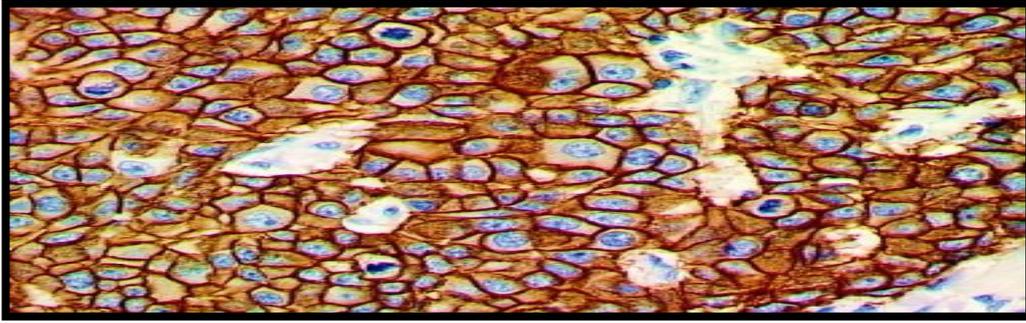


D: HER2 négatif score 0 avec absence de marquage.

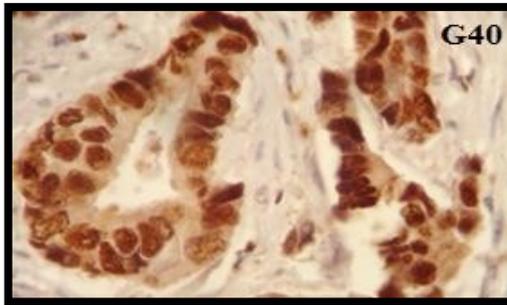
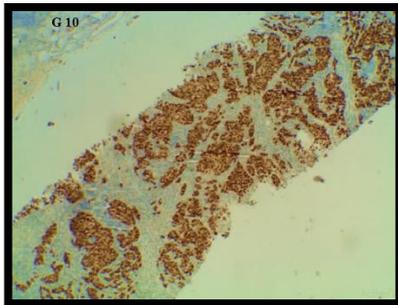


E: HER2 négatif score 01 avec un marquage complet ou incomplet, Faible avec plus de 10% des cellules tumorales G10 et G 40

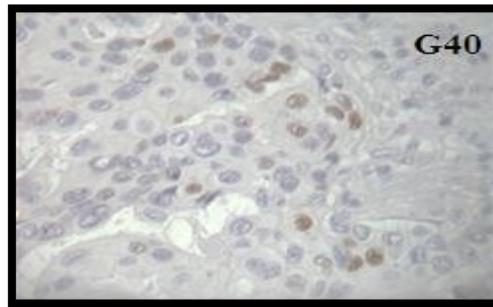
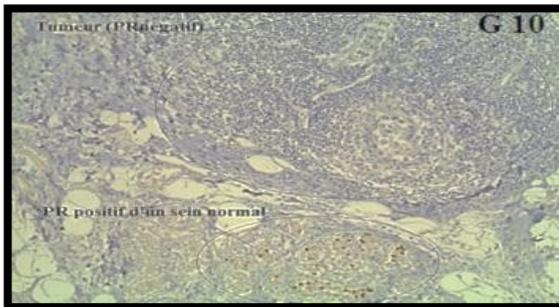
Résultats et discussions



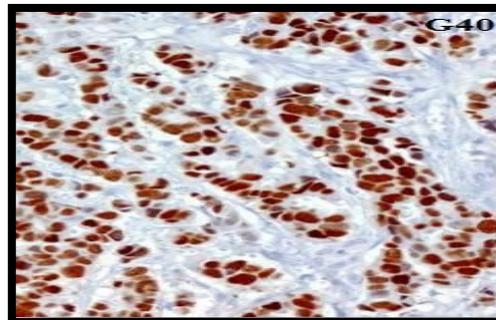
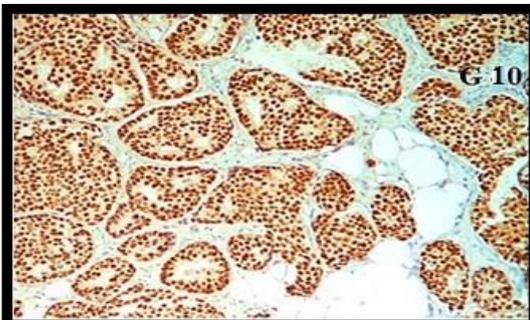
F : HER2 positif score 03 Gx40 avec un marquage complet, fort et avec plus de 10% des cellules tumorales



G: ER positif (80%) à Gx10 et Gx40

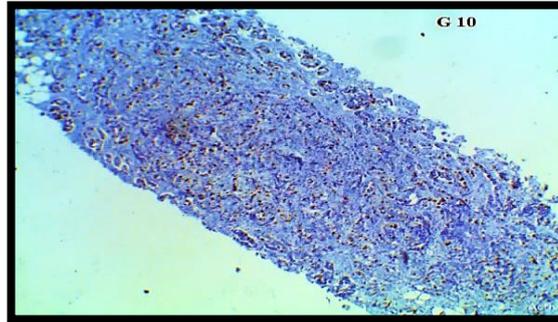


H : Représente PR négatif avec un témoin positif avec Gx10 et Gx40

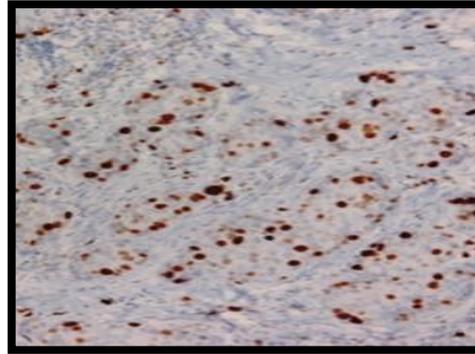
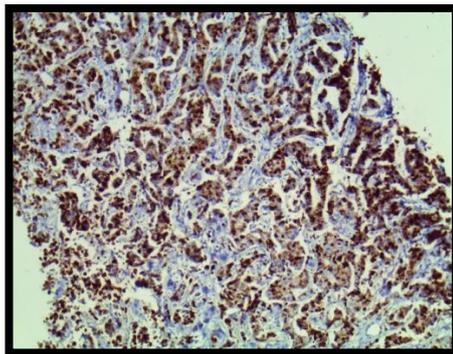


I: PR positif score 8 Gx40

Résultats et discussions



J : Ki67 bas (10%) Gx10



K: Le Ki67 élevé 80% grossissement L: Le Ki67 modérément élevé

Figure 20: La détection des marqueurs tumoraux HER2, PR, ER et Ki67 par IHC.

CONCLUSION

Conclusion

Ce travail concernant le cancer du sein chez la femme jeune de moins de 40 ans nous a permis de distinguer les différentes caractéristiques épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques, et pronostiques.

Notre étude a retrouvé une association significative entre le jeune âge et la présentation du cancer du sein. Les cancers du sein diagnostiqués chez les femmes jeunes ont des caractéristiques plus agressives (triple négatif, le HER2 like, luminal B).

La caractérisation des cancers du sein devrait se faire en premier lieu par l'analyse en IHC des marqueurs classiques (RH, HER2 et Ki67), pour conclure la classification moléculaire de cancer du sein à l'échelle individuelle permet une évaluation performante du pronostic pour mieux comprendre et donc de mieux traiter les cancers du sein.

Nos résultats rejoignent ceux de différents auteurs autour du monde, plaidant en faveur des formes plus évoluées et du pronostic plus défavorable du cancer du sein chez les patientes jeunes que celles des patientes plus âgées. Ceci étant expliqué par le retard de diagnostic la taille tumorale plus importante (T3), un envahissement ganglionnaire fréquent (pN3), un grade histologique souvent élevé (II à III), des RH volontiers négatifs, ainsi un statut négatif d'HER2 plus fréquent, et un indice de prolifération élevé, et en fin par des métastases à distance plus fréquente.

En terme d'importance, il est nécessaire de dépister les mutations des gènes de la prédisposition génétique aux cancers du sein BRCA1 et BRCA2 chez les jeunes.

Il est donc nécessaire d'adopter une prise en charge pluridisciplinaire, diagnostiquer la maladie à un stade plus précoce, encourager les consultations d'oncogénétiques chez les femmes à risque et mettre en œuvre des traitements adaptés aux facteurs pronostiques chez la femme jeune afin d'améliorer le pronostic.

Et puisque le dépistage dans notre pays n'incluant pas les femmes jeunes, il serait intéressant de reconsidérer ses indications, notamment devant la fréquence croissante de ce cancer chez la femme jeune ainsi que son pronostic réservé.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

Références Bibliographiques

- **Adélaïde, L.** *Etude comparative de récepteurs aux œstrogènes Aspects moléculaire et cellulaire de la réponse aux œstrogènes et anti-œstrogènes impliqués dans les causes et thérapies du cancer du sein.* Thèse. France : Université de Bretagne-Sud, 2010, 315 p.
- **Ahmadaye, IK; Bendahhou, K; Mestaghanmi, H; Saile, R; Benider, A.** Cancer du sein au Maroc: profil phénotypique des tumeurs. *The Pan African Medical Journal*, 2016 ; vol. 25, n° 74, p. 1937-8688.
- **André, Ch ; Collignon, J; Rorive, A; Martin, M; Maweja, S; Lifrange, E; Coucke, Ph; Jerusalem, G.** Le cancer du sein chez la femme jeune. *Med Liège*, 2011; vol. 66, n° 5, p. 397-399.
- **Aude, C.** *Rôle du pharmacien d'office dans la prise en charge du cancer de sein après chirurgie mammaire.*Thèse pour l'obtention d'un docteur d'état en Pharmacie. Dijon :Université de Bourgogne, 2016, 128 p.
- **Beaudry, M ; Chiasson, S ; Lauzière, J.** *Biologie de L'Allaitement: Le Sein - le Lait le Geste.* Québec : PUQ, 2006, 626 p.
- **Bekkouche, Z; Guedouar, Y; Ben Ali F; El Kebir, FZ.** Caractéristiques des carcinomes mammaires triple-négatifs dans l'Ouest-algérien. *African Journal of Cancer*, 2014 ; vol. 6, n° 3, p. 150–158.
- Belhfiane, S.** *Cancer du sein chez la femme jeune de moins de 40 ans.* Thèse pour l'obtention du doctorat en médecine. Marrakech : Université CADI AYYAD Faculté de médecine et de pharmacie .2015, 238 p.
- **Berrada G.** *Immunohistochimie en pathologie cancéreuse.* Licence science et technique Biologie & Santé. Fès: Université Sidi Mohamed Ben Abdallah. 2014, 37 p.
- Bonnefoi, H.** *Les cancers infiltrants de bon pronostic : trop ou pas assez ?* France: Springer-Verlag, 2012, 122 p.
- Boisserie, L; Dos, E; Lebiez, N; Galtier, JB; Bouzgarrou, M; Trillaud, H.** Mammographie de la femme jeune : comment interpréter une image anormale ? *Journal de radiologie*, 2004 ; vol. 85, n°12, p. 2135-2142.

Références Bibliographiques

- **Bouزيد, N ; Lahmar, R; Tebra, S; Bouaouina, N.** Cancer du sein chez la femme jeune de moins de 35 ans en Tunisie : étude rétrospective à propos de 124 cas. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 2013; vol.41, n° 06, p.356-360.
- **Brettes, JP ; Mathelin, C.** *Cancer du sein*. France : Elsevier Masson, 2017, 358 p.
- **Clere, N.** Les traitements du cancer du sein. *Actualités Pharmaceutiques*. 2016 ; vol. 55, n° 558 , p. 20-25.
- **Coujard, R; Poirier, J.** *Précis d'histologie humaine*. Québec, Presses Université Lava, 1980, 752 p.
- **Cruveilhier, J ; Sée, M ; Cruveilhier, Ed.** *Traité d'anatomie descriptive*, P Asselin, Paris : P Asselin, 2009, 728 p.
- **Dilek, C; Asmaa, N; AlBandary, A; Maimoona, N; Jeprel, H; Eldali, A ; AL-Tweigeri, T ; Tulbah, A; Ajarim, D; Al Malik, O; Inan, M; Kaya, N; Ben, H; Bin Amer, S.** Signatures d'expression génique par âge pour les tumeurs mammaires et les marqueurs de progression du cancer conservés chez les jeunes femmes. *PLOS ONE*, 2013; vol. 8, n °1, p. 5-6.
- **Droz, J; COQUARD, R ; Peir, J.** *Tumeurs malignes rares*. France : Springer Science & Business Media., 2011, 654 p.
- **Derouache, N; Dib, N; Hachim, A.** *CANCER DU SEIN CHEZ LA FEMME*. Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de docteur en médecine. Tlemcen : Université Abou Bakr Belkaid– Tlemcen Faculté de Médecine, 2017, 142 p.
- **Dupont, V.** *Signalisation par les récepteurs des œstrogènes Mécanismes de reconnaissance de l'ADN et nouvelles approches pharmacologiques d'inhibition*. Thèse en vue de l'obtention du grade de doctorat en Biochimie. Montréal : Université de Montréal, 2001, 332 p.
- **Esber, N.** *Effets des modulateurs du récepteur de la progestérone dans des modèles de cancer mammaire humain*. Thèse de doctorat. Paris: Université Paris-Saclay-Bicêtre, 2015, 189 p.
- **Espié, M; Frank, S; Hamy, A.** Contraception orale et cancer du sein. *La Lettre du Gynécologue*, 2012, n° 363, p.7- 9.

Références Bibliographiques

- **Franchet, C**; Duprez-Paumier, R; Lacroix-Triki, M. Cancer du sein luminal et apport des classifications intrinsèques moléculaires : comment identifier les tumeurs lumineales A et B en 2015. *Bulletin du Cancer*, 2015; vol. 102, n° 6, p.34-S46.
- **Franchet, C.** *Analyse d'image automatisée d'hybridation in situ en fluorescence pour l'évaluation du statut HER2 dans le cancer du sein.* Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine. Toulouse : Université Toulouse III– PAUL SABATIER Facultés de médecine, 2016, 159 p.
- **Frédérique, PL.** *Cancer du sein et HER2* .France :JohnLibbeyEurotex, 2003, 88 p.
- **Galan, C; Berlière, M; Leconte, I; Marbaix, E.** Overview of histopathological prognostic factors in breast cancer, including newcomers. *Imagerie de la Femme*, 2010; vol. 26, n° 2, p. 9-17.
- **Greally, M; Kielty, J; Watson, G; Das, G; Malouf, C; McSorley, L; Coleman, N; Quinn C 3 , McDermott, EW; Gullo, G; Crown J; Prichard, RS; Kelly, CM; Walshe JM.** Là où la jeunesse compte - caractéristiques clinicopathologiques et tendances émergentes dans le traitement et les résultats chez les jeunes femmes irlandaises atteintes d'un cancer du sein. *Irish Journal of Medical Science*. 2018; vol. 10 , n°18, p.1-9.
- Guedouar, Y, 2011.** *Classification moléculaire des cancers mammaire invasifs « triple-négatifs et basal like ».* Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de magister option cancer et environnement. Oran: Université d'Oran, p. 15.
- **Gueye, M; Kan Gueye, SM,; M.D. Ndiaye Gueye, J ; Gueye, L; Moreau, J.** Femme noire sénégalaise et cancer du sein : quel profil ?. *Journal John Libby*, 2016 ; vol. 26, n°26, p. 165-9.
- **Guiu, S.** *Facteurs pronostiques et prédictifs dans le cancer du sein infiltrant.* Thèse pour obtenir grade de docteur de l'Université de Bourgogne – Franche-Comté Discipline : Sciences de la Vie et de la Santé. Dijon :Université de Bourgogne, 2015, p.160.
- **Hammond, ME; Hayes, DF; Wolff, AC; Mangu, PB; Temin, S.** American society of clinical oncology/college of american pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Journal of oncology Paractice*, 2010; vol. 6, n° 04, p. 195–197.

Références Bibliographiques

- **Hammouche F, Hammiche L.** *La qualité de vie chez les femmes atteintes du cancer du sein opérées.* Mémoire de master 2 en Psychologie Clinique. Béjaia : Université Abderrahmane mira, 2017.131 p.
- **Heffner, L.** *Reproduction humaine.* Bruxelles: Boeck Université, 2003, 128 p.
- **Horakovaa, D; Bouchalovab K; Cwiertkad, K ; Stepaneka, L; Vlckovaa J ; Kollarovaa L.** Risks and protective factors for triple negative breast cancer with a focus on micronutrients and infections. *BiomedPap Me*, 2018 ; vol. 162, n°1, p. 26-31.
- **Jaba Siham.** *CANCER DU SEIN CHEZ LA FEMME JEUNE Facteurs de risque et prévention.* Thèse Pour l'Obtention du doctorat en Médecine. RABAT: FACULTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE, 2016, 155 p.
- Kahn, X; Gisselbrecht, S.** *Histoire de la thérapie ciblée en cancérologie.* France :JohnLibbeyEurotext, 2008, 135 p.
- **Kamińska, M; Ciszewski, T; Łopacka-Szatan, K; Miotła, P; Staroslawska, E.** **Breast cancer risk factors.** *MenopauseReview*, 2015; vol.14, n° 03, p. 196-202.
- **Lecarpentier J.** *Étude des facteurs modificateurs du risque de cancer du sein des femmes à risque génétique élevé.* Thèse de doctorat en Santé Publique Spécialité Génétique Statistique. Paris : Université Paris-Sud XI, 2012, 277 p.
- **Lévy, L; Reizine, A; Suissa, M; Teman, G; Chiche, JF.** Comment je fais une biopsie échoguidée du sein. *Imagerie de la Femme.* 2005; vol. 15, n° 04, p. 206-218.
- **Lesieur, B; Vercambrea, M; Dubernarda, G; Khosrotehrani, K; Uzana, S; Aractingi, S ; Rouzier, R.** Risque de cancer du sein lié à la grossesse Risk of breast cancer related to pregnancy. *Journal de Gynecologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 2007; vol37, n°01, p. 77-81.
- **Lucie, L.** *Le cancer du sein : Hormonothérapie et essai thérapeutique.* Thèse pour obtenir doctorat en pharmacie. France : Université de Nantes Faculté de pharmacie. 2005, 195 p.
- **Macchi, C.** *Suivi des femmes atteintes d'un cancer du sein non métastatique en médecine générale : Etude menée dans l'Est Parisien.* Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Paris : Université Pierre et Marie Curie, 2012, p 155.

Références Bibliographiques

- **Mazouz, A.** *Cancer du sein métastatique chez la femme jeune de moins de 40 ans.* Mémoire pour l'obtention du diplôme de spécialité en médecine option : oncologie médical, 2015, 41 p.
- **Mignite, H.** *Maladies du sein.* Lyon : Elsevier Masson, 2011, 24 p.
- **Mohammed, M; Semmar, M.** Cancer du sein de la femme jeune. *Santé-MAG*, 2015; n°38, p. 37-42.
- **Morere, JF; Penault, F; Apro, M ; Salmon, R.** *Le cancer du sein. France : Springer Science et Business Media*, 2008; 316 p.
- **Namer, M; Héry, M; Spielmann, M; Gligorov, J; Penault-Llorca, F.** *Cancer du sein: Compte-rendu du 12 cours supérieur francophone de cancérologie.* Saint-Paul-de-Vence : Springer Science & Business Media, 2012, 665 p.
- **Nkondjock, A; Ghadirian, P.** Facteurs de risque du cancer du sein. *Médecine sciences*, 2005; vol. 21, n° 02, p. 175–180.
- **Payre B.** *Identification de nouvelles cibles du Tamoxifène impliquées dans son activité pharmacologique.* Thèse de doctorat en Pharmacologie cellulaire. Toulouse : Université Toulouse III Paul Sabatier, 2009, 190 p.
- **Pegdwende O.** *Impact de l'âge dans le cancer du sein: du diagnostic à la qualité de vie des patientes.* Thèse Pour obtenir le grade de Docteur. France : Université de Bourgogne Discipline Épidémiologie et Santé Publique, 2014, 161 p.
- **Ramsy, D ; Kent, J ; Hartmann, R ; Hartman, P.** Anatomy of the lactating human breast redefined with ultrasound imaging. *Journal of Anatomy*, 2005; vol. 206, n° 06, p. 525-534.
- **Ravanel, N; Brand, FX; Pasquier, D; Mousseau, M; Gauchez, AS.** Cerb-B2 ou Her-2 : marqueur d'intérêt dans la prise en charge du cancer du sein ?. *Immuno - analyse & Biologie Spécialisée*, 2005; vol. 20, n° 02, p. 92 – 95.
- **Richard, J.** *Maladie mammaire bénigne chez les femmes.* Virginie : Virginia Health System, Charlottesville, 2017, 880 p.

Références Bibliographiques

- **Roux M.** *Fibroadénome géant chez l'adolescente et influence hormonale.* Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine. Paris : Université Paris, 2013, 69 p.

- **Salem, A; Debabria, H; Mehiri, S; Driss, M; Kribi, L; Sellemi, M; Mrad, K; Hamza, R; Mnif, N; Ben-Romdhane, K; Zaanouni, K; Gueddana, N.** Etude rétrospective des résultats des cytoponctions et des micro-biopsie mammaires échoguidée de programme de dépistage du cancer du sein du gouvernorat de l'Ariane en Tunisie. *La Tunisie Médicale.* 2009; Vol. 87, n° 07, p.463-470

- **Tardivon, A.** *Imagerie de la femme : sénologie (Coll. Imagerie médicale).* Paris : Lavoisier, 2014, 545 p.

- Tarek, M; Abdel-Fatah, A; Rees, R; Grahem, P ; Moseley, P; Graham, RB; Stephen, Y; Chan, T; Ian, E; Amanda, KM.** The localization of pre-mRNA splicing factor PRPF38B is a novel prognostic biomarker that may predict survival benefit of trastuzumab in patients with breast cancer overexpressing HER2. *Oncotarget,* 2017; vol. 8, n° 68, p. 112245–112257.

- Terral, M.** *APPROCHES THERAPEUTIQUES DES CANCERS DU SEIN HORMONODEPENDANTS ET CONSEILS A L'OFFICINE.* Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie. Bordeaux : Université de Bordeaux U.F.R des sciences pharmaceutiques, 2015, 109 p.

- **Vasseur, F ; Baranzelli, B ; Fournier C ; Bonneterre, J.** Le Ki67 chez les patientes jeunes présentant un cancer du sein. *Gynécologie Obstétrique et amp; Fertilité,* 2013 ; vol. 41, n° 01, p. 16-19.

- **Wheater, PR ; Young, B ; Dowd, G ; Woodford, P.** *Atlas d'histologie fonctionnelle de Wheater.* Paris : De Boeck Supérieur, 2015, 455 p.

- **Zolfagharnasab, H; Bessa, S; Oliveira, SP; Faria, P; Teixeira, JF; Cardoso JS, Oliveira, HP.** A Regression Model for Predicting Shape Deformation after Breast Conserving Surgery.*Sensors and Analytics for PrecisionMedicine,* 2018; vol.18, n° 01, p. 167.

- **Zaman K, Ambrosetti A, Perey L, Jeanneret-Sozzi W. Delaloye J.-F, Ziegler D.** Cancer du sein chez la jeune femme : traitements adjuvants et désir de grossesse. *Revue Médicale suisse,* 2007; vol. 3, n° 32281, p. 32-28.

Références Bibliographiques

-<http://www.aps.dz/.../67935-1-algerie-enregistre-12-000-nouveau-cas-de-cancer-sein>.

- <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/breast/statistics>.

ANNEXES

Annexes

1)-Le "grading" Scareff Bloom et Richrdson (SBR) :

Il prend en compte trois critères histologiques : La différenciation tubulo-glandulaire de la tumeur, le pléomorphisme nucléaire, et le compte des mitoses.

• La différenciation tubulo-glandulaire est appréciée sur la proportion de tubules, glandes présentes dans la tumeur :

Score 1 : bien différencié (>75% de la surface tumorale).

Score 2 : moyennement différencié (10-75% de la surface tumorale).

Score 3 : peu différencié (moins de 10% de la surface tumorale).

• Le pléomorphisme nucléaire. Les atypies nucléaires sont jugées sur la population cellulaire prédominante :

Score 1 : noyaux : soit à la fois régulières entre eux et dont la taille est inférieure à 2 fois de taille des noyaux des cellules normales.

Score 3 : noyaux régulières entre eux mais dont la taille est supérieur 3 fois à celle des noyaux des cellules normale avec nucléoles proéminents.

Soit : noyaux irrégulière avec une variation de taille allant de 1 à 3 fois à celle des noyaux des cellules normales.

Score 2 : tous ce qui ni 1, ni 3.

• La mitose : le comptage des mitoses doit suivre un certain nombre de règles pour être fiable. Une mitose est caractérisé par :

-Absence de membrane nucléaire.

-Cytoplasme basophile.

-Extension chevelue bien reconnaissables (chromosomes condensés), soit rn boule (début métaphase), soit sur un plan (métaphase, anaphase), ou en deux boules (télophase).

-Le compte mitotique s'établit ainsi :

Score 1 : 0 à 6 mitoses.

Score 2 : 7 à 12 mitoses.

Score 3 : > 12 mitoses.

Le score total obtenu permet de distinguer :

Grade I : scores totaux 3, 4 ou 5.

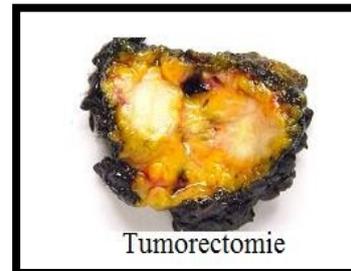
Annexes

Grade II : scores totaux 6 ou 7.

Grade III : Scores totaux 8 ou 9.

Annexe 01 : Le "grading" Scareff Bloom et Richrdson (SBR) :

2)- Matériel biologique.



Annexe 02: Représentes les échantillons mammaires

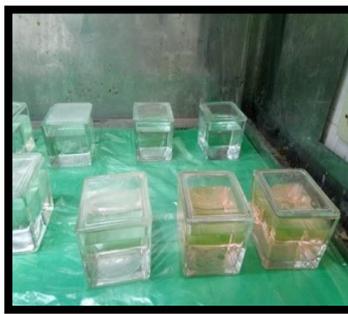
3)- Matériel non biologique.

Appareillage	Réactifs et solutions	Matériel
 <p style="text-align: center;">-Appareil de circulation</p>	 <p style="text-align: center;">-Eoisne Hématoxylène</p>	 <p style="text-align: center;">-Les Bacs.</p>
 <p style="text-align: center;">-Appareil d'enrobage.</p>	 <p style="text-align: center;">-Paraffine</p>	 <p style="text-align: center;">-Pince</p>

Annexes



-Microtome.



-Xylène ou toluène.



-Etuve.



-TBS.



-porte lames



-Plaque chauffante.



-Eukitt



-Lamelles



-Microscope équipé d'un appareil photo numérique relié a un micro-ordinateur.



Les anticorps primaire



- moules en métal.

Annexes



Microscope photonique



Eau distillée



Anticorps secondaire



Cassette en plastique



Hotte



Alcool



Pinceau.



-Bain marie



-Chromogène.



-Gants



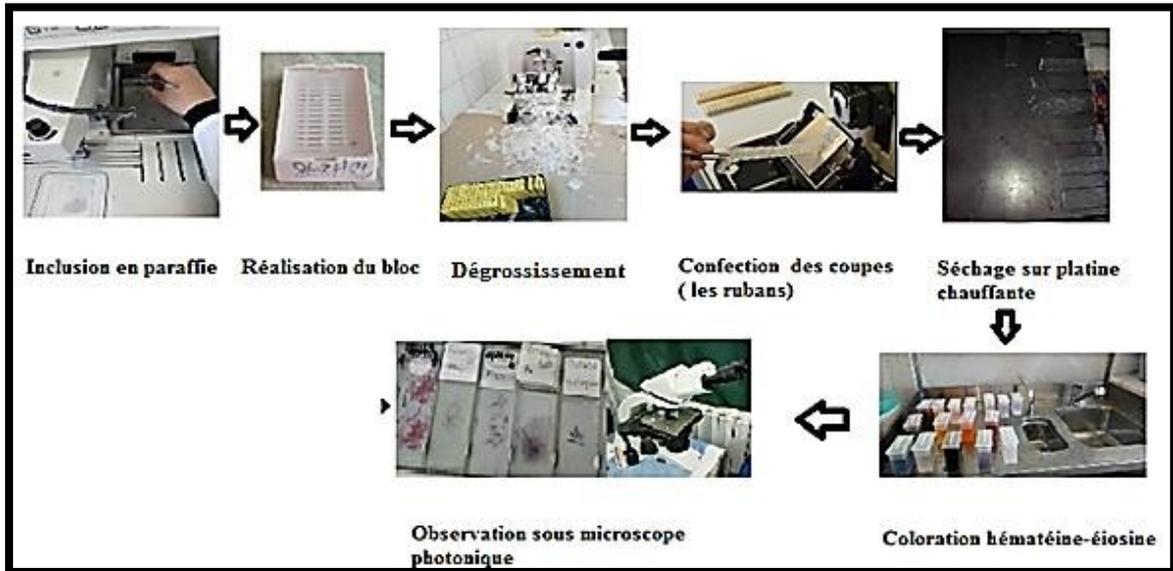
-Réfrigérateur



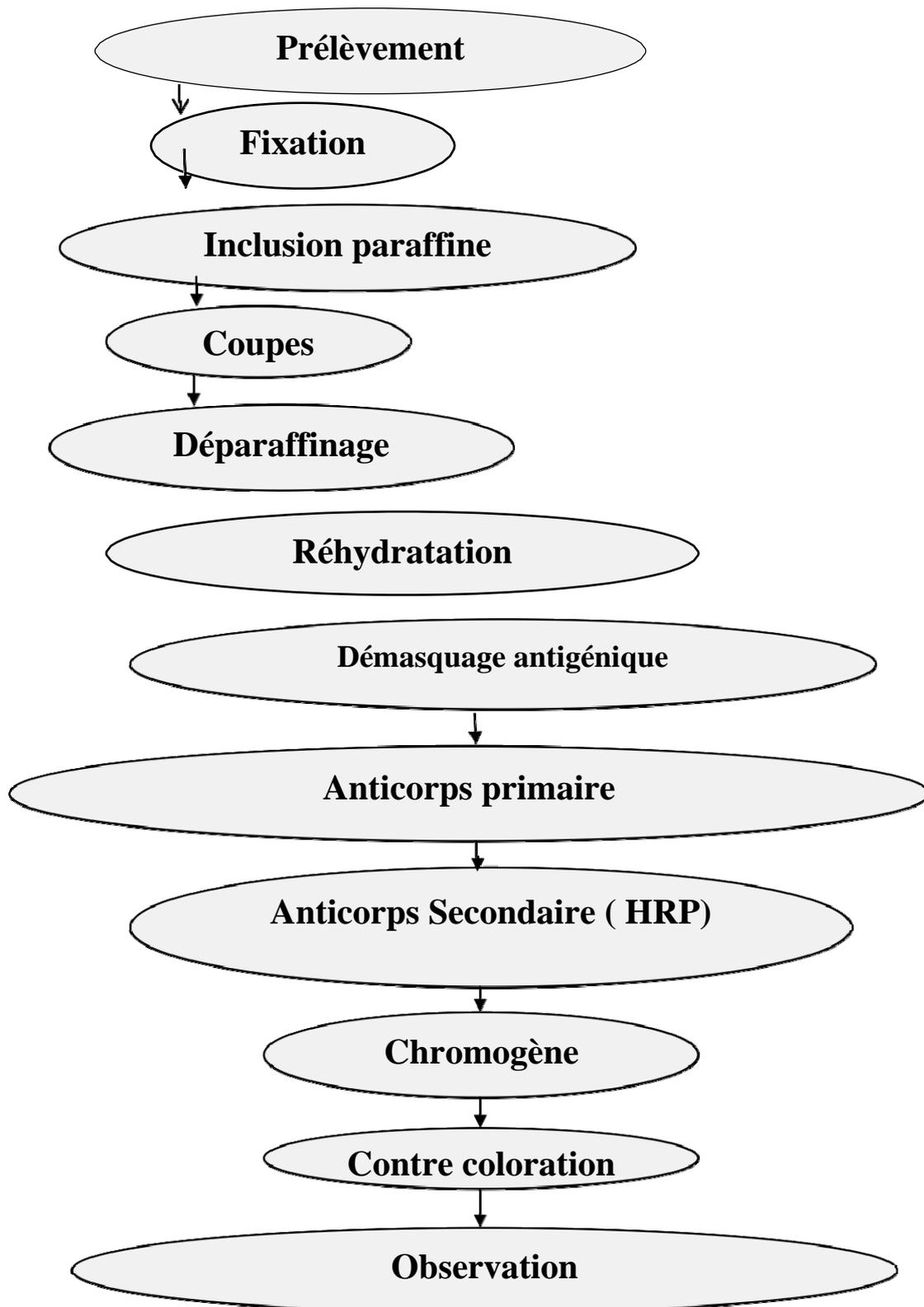
-Solution de démasquage.

Annexe 03 : Matériel non biologique

Annexes



Annexe 04: les principales étapes de l'étude histologique



Annexe 04 : les principales étapes de la technique d'Immunohistochimie

Résumé

Le cancer du sein (CS) est la pathologie maligne la plus fréquente chez les femmes, mais elle ne représente que 7% chez la femme moins de 40 ans.

Cette étude comparative réalisée sur 50 patientes âgées moins ou égale 40 ans, et 50 patientes âgées plus de 40 ans atteintes du CS. L'objectif de cette étude est l'évaluation du profil immuno-histochimique via un Immuno- marquage d'HER2, des ER, des PR, et du Ki67 de 50 patientes jeunes et d'un ensemble de paramètres épidémiologiques, histo-pronostiques et cliniques comparés à des patientes âgées afin de montrer si la classification moléculaire est identique entre les deux tranches d'âge mais surtout, quel est le sous type.

L'examen histologique a révélé que le carcinome mammaire non spécifique et le grade SBR II sont les plus fréquents chez les deux populations. Les résultats d'IHC révèlent que l'HER2 est surexprimé chez 30% patientes jeunes, 16% chez les patientes âgées. Le statut des récepteurs hormonaux est négatif dans 36% chez les jeunes patientes, contre 10% chez les patientes âgées. Le Ki67 a été élevé chez 72% des cas jeunes, et 56% pour les cas âgés. Pour la cohorte jeune, les phénotypes prédominants est le luminal B (54%) suivi par le triple négatif (28%) et de HER2 like (10%), et pour la cohorte âgée, le luminal A est légèrement prédominante (48%), suivi par luminal B (42%). Ces résultats confirment que les formes plus évoluées et du pronostic plus défavorable du CS présentes chez les patientes jeunes que celles plus âgées.

Mots clés : Cancer du sein, immuno-histochimie, HER2, ER, PR, Ki67.

Abstract

Breast cancer (SC) is the most common malignant disease in women, but it accounts for only 7% of women under 40 years of age.

This comparative study carried out on 50 patients aged less than or equal to 40 years, and 50 patients aged over 40 with CS. The objective of this study is to evaluate the immuno-histochemical profile via immunostaining HER2, ER, PR, and Ki67 of 50 young patients and a set of comparative epidemiological, histo-prognostic and clinical parameters. With that of elderly patients to show if the last molecular classification is identical between the two age groups, but above all, which is the predominant subtype that will reflect tumor aggressiveness?

Histological examination revealed that no specific breast carcinoma and SBR II were the most common in both populations. The results of IHC reveal that HER2 is over expressed in 30% young patients versus 16% in elderly patients. The status of hormone receptors is negative in 36% in young patients, while 10% in elderly patients. Ki67 was high in 72% of young cases and 56% in old cases. For the young cohort, the predominant phenotypes are luminal B (54%) followed by triple negative (28%) and HER2 like (10%), and for the older cohort luminal A is slightly predominant (48%), followed by luminal B (42%). These results confirm that the more advanced forms and poorer prognosis of CS present in young patients than older ones.

Key words: Breast cancer, immune-histochemistry, HER2, ER, PR, Ki67.