

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

Sadouk Iman & Menad Nasrine

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN BIOLOGIE

Spécialité: génétique fondamentale et appliquée

THÈME

**l'étude phénotypique du cancer
mammaire**

Soutenue publiquement le 30 /09/2019

DEVANT LE JURY

Président	Mr .CHIBANI ABDELWAHEB	Grade Professeur	U. Mostaganem
Encadreur	Mr. GUEDOUAR YOUCEF	Grade MCB	U. Mostaganem
Examineurs	Mr .NEBECHE SALIM	Grade MCB	U.Mostaganem

2018/2019



Université Abdelhamid Ibn Badis Mostaganem

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie
Filière : Sciences Biologiques
Option : Génétique fondamental et appliqué

Mémoire de Fin d'étude
En vue de l'obtention du diplôme

MASTER

Thème

**l'étude phénotypique du cancer
mammaire**

Présenté par :

Sadouk Iman & Menad Nasrine

Soutenu le : **30 septembre 2019**

Devant le jury composé de :

Président	Mr .CHIBANI ABDELWAHEB	Grade Professeur	U. Mostaganem
Encadreur	Mr. GUEDOUAR YUCEF	Grade MCB	U. Mostaganem
Examineurs	Mr .NEBECHE SALIM	Grade MCB	U. Mostaganem

Année universitaire : 2018 / 2019

SOMMAIRE

Remerciement

Dédicace

Résumé

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Chapitre I : Synthèse bibliographique

Introduction	1
I. Le sein normal et la glande mammaire.....	3
1. Le sein normal	3
1.1. Définition	3
1.2. Anatomie.....	3
1.3Le développement du sein.....	4
2. Histologie de la glande mammaire	4
II .Le cancer du sein	5
1. Définition et généralités.....	5
2. Les étapes de la cancérogenèse	5
2.1 Phase d'initiation	5
2.2Phase de promotion.....	5
2.3Phase de progression.....	5
3. Les types du cancer du sein	6
3.1. Le cancer in Situ	6
3.2.Le cancer Infiltrant.....	6
3.2.1. adénocarcinome canalaire infiltrant (75 %)	6
3.2.2. adénocarcinome lobulaire infiltrant (5-10 %)	6
3.3. Les formes rares de carcinomes	6
3.3.1 adénocarcinome tubuleux	6
3.3.2.Carcinome médullaire	7
3.3.3.La maladie de Paget	7
4. Epidémiologie du cancer du sein.....	7

5. Les facteurs de risque	7
5.1. L'âge	7
5.2. Les facteurs de risques hormonaux	7
5.3. Les facteurs de risques génétiques	8
5.4. Les facteurs de risques environnementaux	8
5.5. Les Facteurs de risques physiques	8
6. Classification des cancers du sein	8
6.1. Stades et du cancer du sein	8
6.2. Grade du cancer du sein	9
6.3. Classification moléculaire :(Manuel de prise en charge du cancer du sein, 2016).....	10
7. Diagnostic du cancer du sein	11
7.1L'examen clinique	11
7.2L'examen d'imagerie	11
7.2.1. Mammographie	11
7.2.2. Echographie.....	12
7.2.3. IRM (imagerie par résonance magnétique)	12
8. Les stratégies thérapeutiques	12
8.1. Chirurgie.....	12
8.2. Radiothérapie	12
8.3. Chimiothérapie	12
8.4. Hormonothérapie.....	12
8.5. Thérapie ciblée	12

Chapitre II : Matériel et méthodes

I. Matériel.....	14
II. Méthodes	14
1. Pour étude microscopique optique	14
1.1. Les types de prélèvement.....	14
1.1.1. Tumorectomie	14
1.1.2. Mastectomie	15
1.1.3 Curage axillaire	15
1.2. Technique histologique.....	17
1.2.1. Les étape de la technique histologique	17
1.2.1.1. Fixation.....	17
1.2.1.2. Déshydratation et inclusion	17
1.2.1.3. Les coupes au microtome	18
1.2.1.4. Coloration.....	19
1.2.1.5. Montage.....	20
1.2.1.6. Lecture des lames	21

1.2.1.7. Rédaction du compte-rendu	21
1.2.1.8. Archivage des blocs et lames	21
1.2.2. Variante de la technique histologique	21
1.2.3. Avantages de la technique histologique	21
2. Technique spécifique (immunohistochimie)	21
2.1. Déparaffinage	21
2.2. Démasquage thermique	21
2.3. Blocage de peroxydase endogène	22
2.4. Marquage à AC primaire	22
2.5. Révélation par le système (HRP)	22
2.6. Application du chromogène DAB	22
2.7. Contre coloration et montage	22
 Chapitre III : Résultats et discussions 	
1. Mise en évidence des données épidémiologique.....	25
1.1. Caractéristiques clinico-histopathologiques	25
1.1.1. Répartition des cas en fonction des tranches d'âge.....	25
1.1.2. Nombre de cas en fonction de la taille tumorale.....	26
1.1.2. Nombre de cas en fonction de localisation	26
1.1.3. Répartition des cas en fonction de type de prélèvement.....	27
1.1.4. Répartition des cas en fonction de types histologique	27
1.1.5. Le grade histo-pronostique (SBR)	28
1.1.6. Répartition des cas en fonction de l'envahissement ganglionnaire	29
1.2. Caractéristiques Biologiques	29
1.2.1. Répartition des cas en fonction de score Her2.....	30
1.2.2. La Répartition des cas en fonction des récepteurs hormonaux	31
1.2.3. Le Ki 67	32
Conclusion.....	33
Références bibliographies:	34

Liste des tableaux

Tableau 1: Les causes hormonales qui augmentent le risque de développement d'un cancer du sein 8
Tableau 2 : Cinq stades de la maladie de cancer du sein 9
Tableau 3 : Définition du grand pronostic de cancer du sein.....10
Tableau 4: Classification moléculaire du cancer du sein.....11

Liste des figures

Figure 1 :Coupe sagittale du sein 3

Figure 2 :Classification de Tanner du développement du sein 4

Figure 3 :Structure de la glande mammaire 5

Figure 4 :Les étapes de cancérogène 6

Figure 5 :Différents étapes de la tumectomie et mastectomie et curage axillaire 16

Figure 6 :Fixation dans un liquide fixateur(formol)..... 17

Figure 7 :Les étapes de la déshydratation et inclusion 18

Figure 8 :Coupes au microtome 19

Figure 9 :Les différents étapes de la coloration 20

Figure 10 :goutte d'Eukitt..... 20

Figure 11:Histogramme représentant le pourcentage des patients atteintes du cancer du sein en fonction de l'age 25

Figure 12 :Répartition des cas en fonction de la taille tumorale 26

Figure 13 :Répartition des cas en fonction de localisation 26

Figure 14:Histogramme représentant le pourcentage des patients atteintes du cancer du sein en fonction de types de prélèvement..... 27

Figure 15 :Histogramme représentant le pourcentage des patientes atteintes du cancer du sein en fonction de type histologique 27

Figure 16 :Répartition des cas en fonction de grade histo-pronostique(SBR)..... 28

Figure 17 :Répartition des cas en fonction de ganglions infiltrés 29

Figure 18 :Répartition des cas en fonction de score Her2 30

Figure 19 :Le pourcentage des patientes atteintes du cancer du sein en fonction de l'état positif ou négatif des récepteurs d'œstrogène et de progestérone..... 31

Figure 20 :Répartition en fonction de Ki67 32

Liste des abréviations

ADN : Acide Désoxyribonucléique.

ANAPATH : Anatomie pathologie et cytologique.

BRCA1: Breast Cancer gene 1.

BRCA2: Breast Cancer gene 2.

DAB: Diaminobenzidine

ErbB-2: Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene Homolog 2

HE: Hématoxylène-Eosine.

HER-2: Human Epidermal growth factor Receptor 2

HRP : Horseradish peroxydase.

IRM : Imagerie par résonance magnétique

Ki-67: Cell cycle related nuclear protein

P53: Protéine 53

PTEN: Phosphatase Tensin homolog (phosphatase and tensin homolog mutated in multiple advanced cancers.

PBS : Phosphate Buffered Saline

RP : Récepteur de la Progestérone.

RE : Récepteurs oestrogène

RH : Récepteurs Hormonaux.

SBR: Scarff Bloom Richardson.

TNM: Tumor-Node-Metastases.

TP53 : Tumor protein p53

UICC : Union internationale contre le cancer

TRS : Target Retrieval Solution

Dédicace

A l'aide d'Allah, le tout puissant, j'ai pu réaliser ce modeste travail que je dédie:

A ma chère mère, En hommage à tous les sacrifices que vous avez consenti pour moi durant mes années d'études. Je vous remercie d'avoir fait de moi ce que je suis maintenant et de m'avoir appris de vivre dans l'honneur et dans la dignité. Aucune dédicace, aucun mot, ne saurait exprimer réellement mon profond amour, mon respect et ma vive gratitude.

Que vous direz, mon père, vous étiez toujours là pour me soutenir, me reconforter et m'encourager. Tous les mots ne suffiraient pas... Sans vous, rien n'aurait été possible, merci pour votre soutien et votre amour.

A mes très chères sœurs : khawla, Meriem et son mari Farid, leur rayon de soleil de leur vie « Iane et Maria » qui n'ont cessées de m'encourager tout au long de ces années.

A mes chères cousines : Meriem, Hadjer, Amina, Meriem, Nasrine....

Je dédie particulièrement ce travail à toute ma famille «Sadouk»

A mes chères amies : Hayat, Lamia, Soraya, Fouzia, yamia, asmaa

Un spécial dédicace à « Dr. GUEDOUAR » qui m'a donné l'assistance à nos travaille.

A Nasrine MENAD et toute sa famille

A tout ce que j'aime...

Sadouk Imen

Dédicace

Je dédie ce modeste travail : A l'être qui m'est plus cher au monde,

A ma mère, à qui aucune dédicace ne saurait exprimer l'affection et l'amour que j'éprouve pour elle. Puisse ce travail être la récompense de tes soutiens moraux et de tes sacrifices. Que dieu te garde et t'accorde. Une parfaite santé et bonheur en permanence. Pour que tu restes la splendeur de ma vie.

A mon père, qu'ils trouvent dans ce travail le fruit de ses sacrifices consentis pour mon éducation et l'expression de mon amour et de ma gratitude pour bienveillance dont m'a toujours entourés. Puisse dieu te prêter longue vie, santé et bonheur.

A mes frères : Kassem et Macheri et ma sœur Imen

Et toute ma famille et ma belle-famille.

A tous mes amis : Fouzia, Hayat, Soria

Un spécial dédicace à « Dr. GUEDOUAR » qui m'a donné l'assistance à nos travaux.

A tous mes collègues de la promotion de master II Génétique fondamentale et appliqué

A Sadouk Imenet toute sa famille.

Menad Nasrine

Remerciements

Tout d'abord, nous remercions le Dieu, notre créateur de nos avoir donné les forces, la volonté et le courage afin d'accomplir ce travail modeste.

Nous adressons le grand remerciement à notre encadreur

Dr. GUEDOUAR YOUCEF qui a proposé le thème de ce mémoire, pour ses conseils et ses dirigés du début à la fin de ce travail.

Nous tenons également à remercier messieurs les membres de jury pour l'honneur qu'ils nous ont fait en acceptant de siéger à notre soutenance, tout particulièrement:

Le Professeur CHIBANI ABDELWAHAB pour nous avoir fait l'honneur de présider le jury de cette mémoire.

Nous souhaitons exprimer notre gratitude à Mr. NEBECHE SALIM pour avoir faire de lecteur notre mémoire .

Nous vous remercions pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail et pour vos précieux conseils et remarques.

Nous tenons à remercier tous ceux qui nous ont aidés à réaliser notre stage à l'hôpital de jour(Mazagran) dans le service d'Oncologie et à l'hôpital de dans Che Guevara Laboratoire d'anatomopathologie particulièrement Dr .BEN CHAIB

Enfin, nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à nos familles qui nous ont toujours soutenues et à tout ce qui participe de réaliser ce mémoire. Ainsi que l'ensemble des enseignants qui ont contribué à notre travail.

Résumé

Le cancer du sein est l'un des cancers les plus fréquents chez les femmes algériennes et dans le monde, il est la première cause de mortalité chez la femme. Les fréquences d'atteinte du cancer du sein varient selon les ethnies et localisation géographiques, cela met en évidence l'intervention de facteurs environnementaux, en plus de facteur de risque connus tels que ; l'hérédité, les facteurs hormonaux, l'âge et les ganglions envahis (métastatiques).

Notre objectif au cours de cette étude est dans un premier temps est de faire le point sur l'étude phénotypique de cancer du sein, démontrée son importance et l'agressivité de ce cancer.

Notre travail consiste une étude rétrospective comparative et descriptive, durant allant Du 03/03/ 2019 au 03/05/2019. Cette étude a porté sur 541patientes atteintes de cancer du sein confirmé par un anatomopathologiste.

L'étude révèle que le cancer du sein touche des femmes relativement de moins <50 ans : 50 ,63%, la taille tumorale T2 : 64%, T3 : 15%, le type histologique prédominant c'est le carcinome canalaire infiltrant 81 ,39%, le Grade SBRIII : 51%,présence d'envahissement ganglionnaire pN+ : 65 ,64%,RE+ : 65%, RE- : 35%, RP+ :67%, RP- : 33%, HER2+ : 18 ,74%, HER2- : 73%.

Mots-clés : cancer du sein, carcinomes mammaires invasifs, immunohistochimie.

Abstract:

Breast cancer is one of the most common cancers among Algerian women and in the world, it is the leading cause of death in women. The incidence of breast cancer varies according ethnicity and geographical location, this highlights the intervention of environmental factors, in addition to known risk factors such as; heredity, hormonal factors, age and invaded ganglia (metastatic) .

Our objective during this study is at first to review the phenotypic study of breast cancer, demonstrate its importance and aggressiveness .

Our work consists of a comparative and descriptive retrospective study, during the period 03/03/2019 to 03/05/2019. This study concerned 541 patients with breast cancer confirmed by a pathologist.

The study reveals that breast cancer affects women less than <50 years old 63%, tumor size T2: 64%, T3: 15%, the predominant histological type is infiltrating ductal carcinoma 81, 39%, Grade SBRIII: 51%, presence of ganglionic invasion pN +: 65, 64%, ER +: 65%, RE-: 35%, RP +: 67%, RP-: 33%, HER2 +: 18, 74%, HER2-: 73%.

Keywords: breast cancer, invasive mammary carcinoma, immunohistochemistry.

ملخص:

يعد سرطان الثدي من أكثر أنواع السرطان شيوعاً بين النساء الجزائريات وفي العالم ، فهو السبب الرئيسي للوفاة بين النساء. تختلف حالات الإصابة بسرطان الثدي باختلاف العرق والموقع الجغرافي ، مما يبرز تدخل العوامل البيئية ، بالإضافة إلى عوامل الخطر المعروفة مثل ؛ الوراثة والعوامل الهرمونية والعمر والغزو الليمفاوي (النقيلي).

هدفنا خلال هذه الدراسة هو في البداية مراجعة الدراسة المظهرية لسرطان الثدي ، وأثبتت أهميته وعدوانية هذا السرطان.

يتضمن عملنا دراسة استرجاعية مقارنة وصفية في مخبر علم الأمراض خلال الفترة الممتدة من 2019/03/03 إلى

2019/05/03. شملت هذه الدراسة على 541 مريضا بسرطان الثدي أكده طبيب أخصائي علم الأمراض.

كشفت الدراسة أن سرطان الثدي يصيب النساء نسبياً أقل من 50 عاماً:

50 ، 63 % ، حجم الورم T2: 64 % ، T3: 15 % ، النوع النسيجي السائد هو سرطان الاقنية الغازية 81 ، 39 % ،

درجة: SBRIII: 51% ، وجود غزو اللمفاوي: 65,64% pN+ ، 65% ER+ ، 35% RE- ، 67% RP+ ،

33% RP- ، 73% HER2- ، 18, 74% HER2+ ، 33% RP-.

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي ، سرطان الثدييات الغازية ، الكيمياء المناعية.

Introduction générale :

Introduction

Le sein est un organe symbolique de la féminité, de la sexualité et de la maternité. Il est à développement continu depuis le stade embryonnaire, à travers la puberté, les cycles menstruels et la grossesse, jusqu'à l'atrophie à travers la ménopause (Zaki et *al.* 2013).

Le cancer du sein est le premier cancer chez la femme et représente la première cause de mortalité dans le monde. Il est extrêmement rare chez l'homme. Cette pathologie peut survenir à tout âge (Véronique, 2010).

L'incidence et la mortalité du cancer du sein dans la majorité des pays africains ne sont pas estimées avec précision. Cela est due soit au manque de registres de cancer, soit les données sont difficilement exhaustives (Zaki et *al.* 2013). Cette pathologie est l'un des cancers les plus rencontrés chez les femmes algériennes.

Plusieurs facteurs de risque de développement du cancer du sein sont reconnus, tels que les antécédents familiaux (altération génétique des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*), l'âge avancé, facteurs environnementaux et facteurs hormonaux. La connaissance de ces facteurs permet la mise en œuvre de mesures adaptées de prévention et dépistage de ce cancer (Nkondjock et Parviz, 2005).

Les stratégies thérapeutiques sont délivrées sur la base des facteurs pronostiques et prédictifs de la réponse thérapeutique. Elles sont guidées par l'utilisation de la classification clinique et anatomopathologique (Sigial-Zafrani et *al.* 2007).

L'utilisation des moyens du diagnostic permet de dépister ces cancers. La détermination de ces lésions se fait par une étude histologique qui correspond à l'examen macroscopique et microscopique des prélèvements (biopsie, mastectomie, Tumorectomie).

Nous nous sommes intéressé à ce sujet, car malgré l'évolution de la prise en charge pluridisciplinaire, le cancer du sein demeure un véritable problème de santé publique et représente de nos jours « la maladie du siècle ».

Notre objectif au cours de cette étude est dans le premier temps d'effectuer une étude épidémiologique et de répertorier les types histologiques du cancer du sein constatés dans la wilaya de Mostaganem et de faire le point sur la maîtrise de la technique histologique et la chimiothérapie.

Chapitre I

Synthèse bibliographique

I. Le sein normal et la glande mammaire

1. Le sein normal

1.1. Définition

Le sein du latin sinus, (courbure, sinuosité, pli) ou la poitrine dans son ensemble, constitue la région ventrale supérieure du torse d'un animal, et en particulier celle des mammifères qui englobe l'espèce humaine. Dans ce dernier cas, ils sont la partie charnue située sur la face antérieure du thorax. Le sein désigne aussi chez les mammifères femelles (dont la femme), la mamelle qui contient la glande mammaire sécrétrice du lait pour permettre l'allaitement des jeunes bébés dès la naissance. Chez les mammifères femelles domestiques, on les appelle des « pis ». La poitrine féminine se compose de tissu glandulaire, adipeux et conjonctif. Le tissu glandulaire est formé par des lobules glandulaires et par des canaux lactifères. C'est dans les lobules glandulaires que se forme le lait maternel à la naissance d'un enfant. Lors de l'allaitement, le lait s'écoule par les canaux lactifères et passe par le mamelon. Mais les humains de sexe masculin ont aussi des seins qui, bien que généralement moins importants, sont structurellement identiques à ceux de la femme, car ils se développent embryologiquement à partir des mêmes tissus. L'aréole des seins est reliée par des nerfs au cerveau, en particulier au système de récompense, (FERRIS et *al*, 2005).

1.2. Anatomie

Le sein est un organe pair et globulaire. Il occupe la partie antéro-supérieure du thorax (avant et haut du thorax) (Moinfar, 2007).

Cet organe est centré par une structure appelée le mamelon qui est une saillie dans laquelle s'ouvrent les lactifères. Le mamelon est entouré d'une zone pigmentée est l'aréole. Le sein est parcouru par des vaisseaux sanguins et de vaisseaux lymphatiques. Anatomiquement, le sein est divisé en quatre quadrants : supéro-externe, supéro-interne, inféro-externe et inférointerne (Fig. 1).

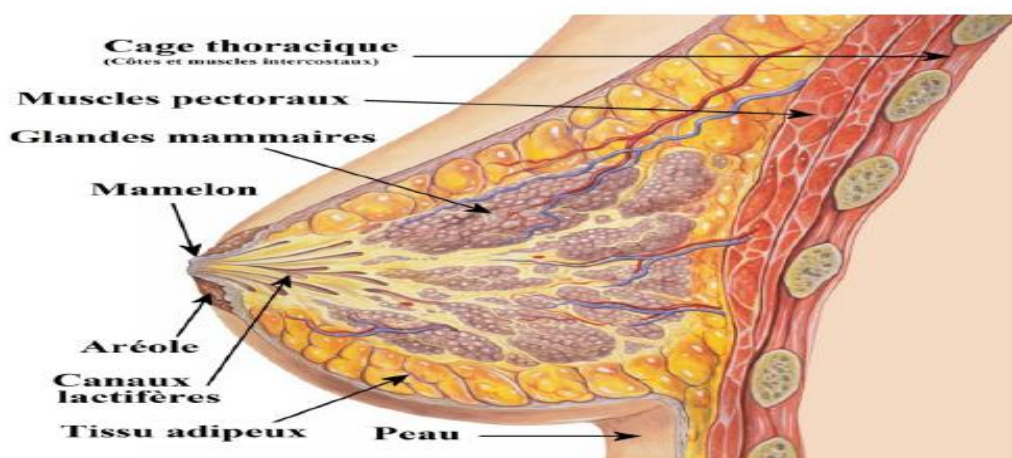


Figure : Coupe sagittale du sein (Sakheri, 2015).

1.3 Le développement du sein

Le sein de la femme ou la glande mammaire est un organe accessoire du système reproducteur féminin. Chez la femme les thelarches (début de développement du sein) commencent entre 10 et 12 ans à l'âge de la puberté, une phase de développement qui marque les modifications de l'enfance jusqu'à la maturité physique.

Avant le début des thelarches vers l'âge de 8 ou 9 ans environ se mettent en place des modifications biochimiques essentiellement au niveau des glandes surrénales.

Les ovaires développent de multiples petits follicules en réponse à la sécrétion nocturne d'hormone luteisante, ce qui coïncide avec le premier développement de la glande mammaire

Le développement mammaire a été classé par Tanner. (Fig2) (**Tanner 1962**)



Figure : Classification de Tanner du développement du sein (Tanner 1962)

BI : **prépubère**, BII : bourgeon mammaire, BIII : contours réguliers juvéniles, B IV : aréole et papille se projetant sur le sein, V : adulte

2. Histologie de la glande mammaire

Le sein est composé d'un tissu adipeux et d'une glande mammaire (se trouve en profondeur sur le muscle de grand pectoral) (**Moinfar, 2007**).

La glande mammaire est une glande exocrine. Comme la plupart des glandes composées, elle est formée d'un système canalaire, de lobes (de 15 à 20) eux-mêmes subdivisés en lobules (**Kierszenbaum, 2006**).

Cette dernière comporte un système ramifié de canaux excréteurs intra lobulaires et interlobulaires qui s'étendent dans le tissu fibro-adipeux du sein. Les canaux galactophores sont bordés par une double assise cellulaire : interne constitué de cellule cylindrique ou cubique, externe constitué par une couche discontinue de cellules myoépithéliales (qui se trouvent entre les cellules luminales et la membrane basale). Ces canaux sont entourés par un tissu conjonctif lâche contenant des vaisseaux sanguins et des lymphatiques (Fig. 3) (**Kierszenbaum, 2006**).

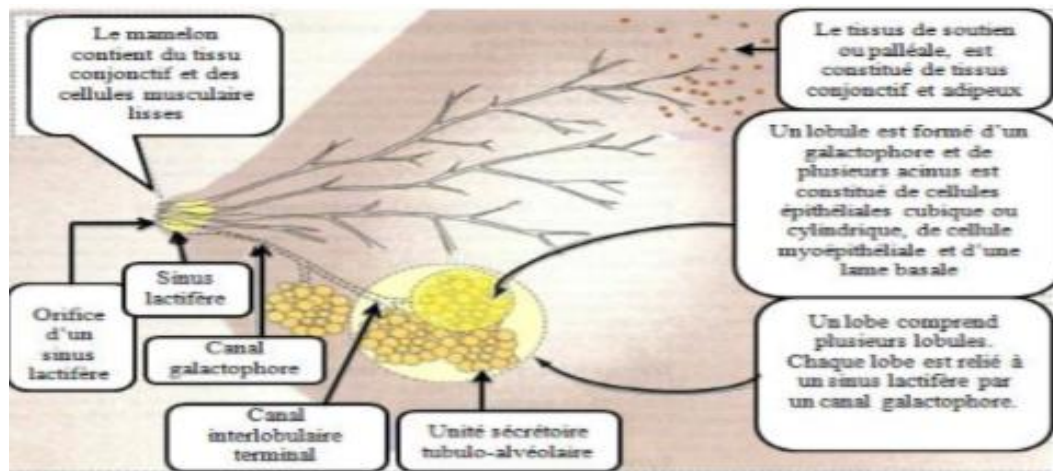


Figure : Structure de la glande mammaire (Kierszenbaum, 2006).

II .Le cancer du sein

1. Définition et généralités

Le cancer est une maladie génétique de la cellule animale, qui a pour origine une modification quantitative et/ou qualitative des gènes, aboutissant au dysfonctionnement des mécanismes de régulation cellulaire, qui se traduit par la transformation d'une cellule normale en cellule tumorale maligne (Croce, 2008).

Le cancer du sein dans la plupart du temps est une prolifération maligne des cellules épithéliales au niveau canalaire ou lobulaire. C'est une maladie clonale (une seule cellule transformée), le résultat final d'une série de mutations somatiques, acquises ou germinales (héritées), peut exprimer le plein potentiel malin, dans une série d'événements qui se produisent d'une façon séquentielle et aléatoire (Puđu et Tafforeau, 2005).

2. Les étapes de la cancérogenèse

2.1 Phase d'initiation

Apparition de cellules qui se transforment et qui possèdent des capacités cancéreuses.

2.2 Phase de promotion

La multiplication des cellules va en augmentant parallèlement aux mutations de l'ADN du noyau.

2.3 Phase de progression

Etape finale dans le développement de cancer et le néoplasie et cliniquement détectable.

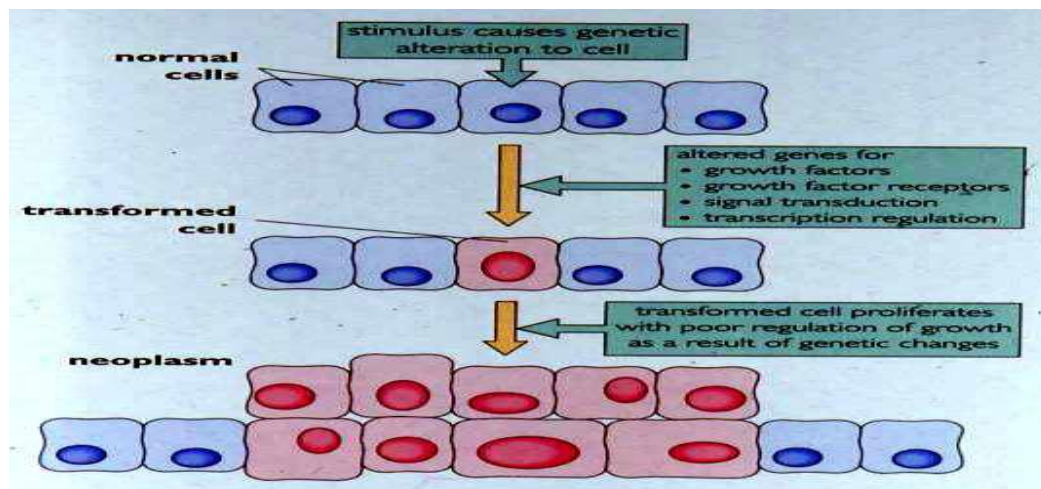


Figure : les étapes de cancérogénèse

3. Les types du cancer du sein

3.1. Le cancer in Situ

La prolifération épithéliale maligne est dans la lumière soit du canal galactophorique : Carcinome intracanalair (85 % à 90 % des carcinomes in situ; soit des acinis situés dans les lobules : carcinome intralobulaire (10 % à 15%). Mais la membrane basale est toujours respectée. Il n'y a pas d'infiltration. (Loriot et Mordant, 2011).

3.2. Le cancer Infiltrant

C'est un cancer envahissant le tissu mammaire en franchissant la membrane basale. Il existe plusieurs types histologiques pour ce cancer.

3.2.1. Adénocarcinome canalaire infiltrant (75 %)

C'est le plus fréquent. Les cellules tumorales s'agencent en travées, en massif et en formation glandulaire. (Loriot et Mordant, 2011).

3.2.2. Adénocarcinome lobulaire infiltrant (5-10 %)

Les cellules carcinomateuses sont agencées en file indienne, avec un aspect en cible. Autour des canaux galactophoriques. Les noyaux sont réguliers. Le nombre de mitoses est faible. En immunohistochimie, il existe une perte d'expression de l'E-cadherine. (Loriot et Mordant, 2011).

3.3. Les formes rares de carcinomes

3.3.1. Adénocarcinome tubuleux

Les cellules carcinomateuses s'agencent uniquement en formations glandulaires, les noyaux sont réguliers et le nombre de mitoses est faible. C'est un cancer du bon pronostic. (Loriot et Mordant, 2011).

3.3.2. Carcinome médullaire

Le stroma est riche en lymphocytes. Il n'existe pas de glandes où de lésions de carcinome intracanalaires. C'est un cancer du bon pronostic. (Loriot et Mordant, 2011).

3.3.3. La maladie de Paget

Présence de cellules carcinomateuses au sein du revêtement malpighien du mamelon Polygonales, au noyau irrégulier et d'architecture lentiginées. La maladie de Paget du sein témoigne d'un carcinome intracanalaires. Il s'agit d'une propagation de cellules carcinomateuses au mamelon. (Loriot et Mordant, 2011).

4. Epidémiologie du cancer du sein

Le cancer du sein est le premier cancer le plus fréquent et représente la première cause de mortalité chez la femme dans le monde.

1,67 million de nouveaux cas sont diagnostiqués dans le monde en 2012, ce qui représente 25 % de tous les cancers. Il s'agit de la 5ème cause de décès par cancer (522.000 de décès) dans le monde. C'est la 1ère cause de décès par cancer chez la femme dans les pays sous-développés (324000 décès) (Globocan, 2012).

En Algérie, ce cancer a également classé le premier par rapport à l'ensemble des cancers qui touchent les femmes (Globocan, 2012).

5. Les facteurs de risque

Le cancer du sein est une maladie multifactorielle, il n'y a donc jamais de cause unique pour le développement d'un cancer. Parmi les facteurs qui semblent accentuer le risque sont :

5.1. L'âge

C'est l'une des plus importants facteurs de risque du cancer du sein. Son incidence augmente régulièrement avec l'âge. La maladie augmente entre 50 et 75 ans, mais elle est rare chez les femmes de moins de 30 ans (Kelsey et Bernstein, 1996).

5.2. Les facteurs de risques hormonaux

Le cancer du sein est une maladie hormono-dépendante (Lippman, 1998). L'exposition aux œstrogènes peut être endogène ou exogène. Elles jouent un rôle de régulation ou stimulation de la prolifération cancéreuse. L'exposition prolongée du tissu mammaire aux pics hyperœstrogéniques du cycle hormonal semble le facteur le plus important (Tab.2) (Puđu et Tafforeau, 2005).

Tableau: Les causes hormonales qui augmentent le risque de développement d'un cancer du sein (Beaber et al, 2014).

Causes hormonal	Les risques
Excès œstrogène endogène	Ménarche précoce, ménopause tardive, première grossesse tardive.
Excès œstrogène exogène	La prise de contraceptifs oraux, traitements hormonaux substitutifs de la ménopause.

5.3. Les facteurs de risques génétiques

Les prédispositions génétiques sont retrouvées dans 5 à 10 % des cancers du sein. Une altération génétique des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* localisés sur les chromosomes 17 et 13 respectivement est retrouvée. Cette forme de cancer du sein est héréditaire (Nkondjock et Parviz, 2005). Ou des gènes de forte pénétrance liés à certains syndromes cliniques tels que les gènes TP53, PTEN. Un tel risque augmente si une parente du premier degré (mère, sœur, fille) a été déjà atteint d'une de ces anomalies et plus particulièrement avant la ménopause (Chodosh et al. 1999).

5.4. Les facteurs de risques environnementaux

Le mode de vie joue un rôle important dans l'augmentation du risque du cancer du sein chez la femme. La prise d'alcool, le tabagisme, la consommation élevée de sucre et de graisses d'origine animale, la consommation de viande, l'obésité et la densité mammographique sont des facteurs qui augmentent le risque du cancer du sein (Nkondjock et Parviz, 2005).

5.5. Les Facteurs de risques physiques

- a) Les radiations ionisantes favorisent les mutations et les cassures chromosomiques.
- b) Les ultraviolets entraînent des cassures de l'ADN, impossibles à réparer chez les malades atteints d'anomalie génétique ; d'où la survenue de multiples cancers cutanés.

6. Classification des cancers du sein

6.1. Stades et du cancer du sein

Les médecins utilisent les stades du cancer pour évaluer les risques et le pronostic associés aux caractéristiques de la patiente et au type de cancer impliqué.

On appelle classification *TNM* la classification en stades des tumeurs malignes. *TNM* est l'abréviation de **T**umeur, **N**odes (ganglions lymphatiques en anglais) et **M**étastases. L'indice à côté de la lettre se réfère, pour le T, à l'extension et au comportement de la tumeur primitive, pour le N, à l'atteinte ganglionnaire régionale,

et pour le M, à la présence de métastases à distance. **0** correspond à l'absence, et **X** signifie qu'on ne peut pas se prononcer.

La stadification du cancer consiste à définir la taille de tumeur et à vérifier si elle s'est développée au-delà du site ou elle a pris naissance (tableau 3).

On distingue généralement cinq stades de la maladie, selon L'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) (RICHARD *et al*, 2009).

Tableau :Cinq stades de la maladie de cancer du sein.

Stade	Classification	Remarque
Stade 0	Tis NO MO	Carcinome in situ; état précancéreux n'intéressant que les cellule touches en premier.
Stade I	T1, T2 NO MO	Plus le stade est avancé, plus le cancer est étendu.
Stade II	T3, T4 NO MO	Critères utilisés: taille de la tumeur et/ou présence de métastases dans les ganglions et/ou les organes voisins
Stade III	Tout T N1, N2 MO	
Stade IV	Tout T, tout N M1	Métastases à distance

6.2. Grade du cancer du sein

La détermination du grade (tableau4) est fondée sur l'hétérogénéité des cellules tumorales, sur leur architecture par rapport à l'architecture normale du sein et sur la fréquence à laquelle elles se divisent (nombre de cellules en cours de mitoses) (GAUTHIER, 2013). Le grade est réalisé en fonction de l'aspect des noyaux des cellules carcinomateuses. Si les noyaux sont de petites tailles, réguliers entre eux, comportant une chromatine fine, le grade est coté en I. si les noyaux sont de taille variable (pléomorphes), à la chromatine grumelée, le grade est soit de grade II ou de grade III.

**Tableau : Définition du grade hétéopronostique de cancer du sein
(Hbour, 2008).**

Grade	Description
I	Bas grade _ croissance lente, risques de propagation moins élevés
II	Grade modéré
III	Haut grade _ croissance plutôt rapide, risques de propagation plus élevés

6.3. Classification moléculaire :(Manuel de prise en charge du cancer du sein, 2016).

C'est une nouvelle taxonomie qui subdivise le cancer du sein en tumeurs dites :

- Luminales qui expriment les récepteurs hormonaux. Ils se subdivisent en luminal A et B, selon leur index de prolifération,
- HER2, qui sur expriment la protéine HER2, ou présentent une amplification du gène HER2, avec ou sans expression des RH.
- Triples négatifs n'exprimant ni RE, ni RP, ni HER2

Tableau: Classification moléculaire du cancer du sein. (Manuel de prise en charge du cancer du sein, 2016).

	RH	HER2	KI67
Luminal A	Positif (Score élevé)	Négatif	<14% ¹¹
Luminal B	Positif	Négatif	>14% ¹¹
HER2	Négatif	Positif	Taux élevé
HER2/Luminal	Positif	Positif	
Triple négatif	Négatif	Négatif	Taux élevé

7. Diagnostic du cancer du sein

Le diagnostic du cancer du sein est établi à partir d'un examen clinique, de clichés mammographique, échographiques et IRM.

7.1 L'examen clinique

L'examen clinique, c'est la première étape d'exploration de la glande mammaire. Il permet d'identifier les lésions. La découverte de la tumeur, ou autres anomalies, peut être faite par la patiente elle-même ou par le médecin examinant (lors de la palpation). Cet examen est basé sur la réalisation d'un examen minutieux des seins pour préciser la taille de la tumeur, sa mobilité, l'aspect de la peau, le mamelon et les signes inflammatoires, la présence de ganglions régionaux (Sakheri, 2015).

7.2 Les examens d'imagerie

7.2.1. Mammographie

La mammographie est une radiographie des seins. Elle permet souvent de préciser la nature de la masse dans l'un ou l'autre sein. A l'aide de rayons X, cet examen favorise l'obtention des images de l'intérieur du sein et de localiser les différentes anomalies. Elle est pratiquée par un radiologue. Cet examen fait appel à deux radiographies par sein, une de face et une en oblique, ce qui permet de comparer les deux côtés de chaque sein. Le médecin se base sur cet outil pour établir son diagnostic. Il utilise le système BIRADS de l'ACR, pour classer les images mammographique (Moulay *et al.* 2014).

7.2.2. Echographie

Une échographie mammaire est souvent réalisée en complément d'une mammographie. Elle est faite par un radiologue. Elle se base sur l'utilisation des ultrasons pour produire des images de l'intérieur du sein. Cet examen permet de différencier entre les tumeurs solides et liquidiennes (kystes) palpées ou découvertes sur la mammographie (Moulay *et al.* 2014).

7.2.3. IRM (imagerie par résonance magnétique)

C'est une technique qui utilise un appareillage lourd émettant des champs magnétiques sur la partie à examiner. Son principe repose sur la visualisation des cancers grâce à leur néovascularisation après injection d'un produit de contraste. L'IRM présente une sensibilité très supérieure que celle de la mammographie et de l'échographie. Cet examen permet de détecter des tumeurs de petite taille (Meunier et Stoppa-Lyonnet, 2005).

8. Les stratégies thérapeutiques

Selon Antonie *et al* (2013), différentes stratégies thérapeutiques sont utilisées pour lutter contre le cancer du sein

8.1. Chirurgie

C'est l'une des premières lignes thérapeutiques. Cette intervention vise à la réduction totale ou partielle de la tumeur cancéreuse.

8.2. Radiothérapie

L'objectif principal de la radiothérapie est de détruire les cellules cancéreuses en les empêchant de se multiplier. Elle consiste à diriger des rayonnements ionisés de façon localisée et ciblée sur la zone à traiter.

8.3. Chimiothérapie

C'est une technique qui doit être réalisée par des médecins spécialistes. C'est un traitement général (appelé traitement systémique). Elle regroupe des médicaments dits antitumoraux qui agissent sur les mécanismes de la division cellulaire et autre mécanisme.

8.4. Hormonothérapie

C'est un traitement qui consiste à cibler les récepteurs hormonaux afin d'empêcher l'action stimulante des hormones féminines sur les cellules cancéreuses.

8.5. Thérapie ciblée

Plusieurs thérapies ciblées sont utilisées dans le traitement du cancer du sein tel que le Trastuzumab utilisé dans le cas d'une surexpression du Her2 (l'oncogène Erbb2).

Chapitre II :

Matériel

et

Méthode

I. Matériel

Notre stage pratique a été réalisé de Mars 2019 à Mai 2019 au niveau de laboratoire d'anatomie pathologique (anapath) de l'hôpital du Mostaganem (Che Guevara) et service d'oncologie médical de l'Hôpital du jour mazagran (Mostaganem) .

Notre étude est effectuée sur des patientes porteuses d'un cancer du sein, recrutées pour une tumorectomie ou mastectomie et c'est ainsi que nous avons sélectionné 541 patientes (539 femmes et 2 hommes) pour lesquelles les diverses caractéristiques tumorales sont précisées.

II. Méthodes

Pour la réalisation de ce travail, nous avons utilisé les techniques histologiques et immunohistochimique pour l'analyse de différent prélèvement : tumorectomie, mastectomie et curage axillaire. Nous avons élaboré un questionnaire (Tableau de stage) où avaient été consignées toutes les données en plusieurs étapes.

- L'âge du malade.
- Le grade tumoral
- Le sexe du malade.
- Le type du prélèvement.
- Le type histologique.
- Les résultats de l'étude immunohistochimique.

1. Pour étude microscopique optique

But: transformer un fragment de tissu vivant en une lame interprétable au microscope, pouvant être conservée indéfiniment, et rédiger un compte rendu anatomopathologique donnant le diagnostic et les facteurs pronostiques.

1.1. Les types de prélèvement

La chirurgie mammaire a pour objectif de retirer la tumeur en essayant de conserver la plus grande partie du sein. Cette ablation peut être complétée par un curage axillaire où les ganglions lymphatiques sont retirés.

1.1.1. Tumorectomie

La Tumorectomie est réalisée au bloc opératoire, elle correspond à l'exérèse de la lésion (nodule, opacité radiologique ou échographique) se trouvant dans le sein. L'intervention consiste à retirer la lésion entourée de tissu mammaire sain, le sein est conservé. Le muscle grand pectoral, sur lequel est posé le sein est également respecté, hormis dans les rares cas où la tumeur est adhérente au muscle.

Des analyses extemporanées sont souvent réalisées en cours d'opération, et, si la tumeur s'avère plus étendue que prévu (berges infiltrées), le chirurgien peut être amené à enlever une grosse partie de la glande, voire même tout le sein.

La pièce de Tumorectomie, orientée et mesurée, est envoyée au laboratoire d'anatomopathologie pour l'étude histologique et confirmer les résultats de l'examen extemporané. (fig5)

1.1.2. Mastectomie

La mastectomie est réalisée au bloc opératoire et consiste en l'ablation totale du sein (peau, glande mammaire, plaque aréolo-mamelonnaire).

Le prélèvement est analysé, parfois pendant l'intervention pour vérification des berges d'exérèse au niveau des différents plans. Si les limites sont insuffisantes, le chirurgien doit reprendre à la limite du tissu sain

La pièce de mastectomie est envoyée au service d'anatomopathologie pour l'étude histologique.(fig5)

1.1.3 Curage axillaire

Les cellules cancéreuses du sein migrent en utilisant les canaux lymphatiques qui vont du sein vers le creux de l'aisselle.

Le curage est un geste chirurgical effectué pour prélever une partie des ganglions du creux axillaire : il n'est effectué qu'en cas de cancer du sein confirmé. L'incision est effectuée au niveau du creux axillaire.

L'analyse de ces ganglions permet de savoir si des cellules cancéreuses sont présentes à ce niveau et constitue l'un des éléments qui fait ou non poser l'indication d'un traitement médical complémentaire (chimiothérapie et/ou hormonothérapie). (fig5)



Incision cutanée au bistouri.



Exérèse complète de la tumeur pour

Obtenir une pièce ovoïde orientée vers le mamelon.



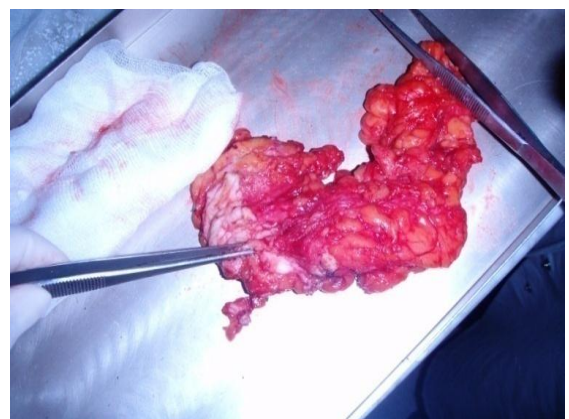
Incision cutanée au bistouri.



Décollement dermo-glandulaire.



Orientation de la pièce de mastectomie



Curage axillaire complémentaire

Figure : Différentes étapes de la tumerctomie, mastectomie et curage axillaire. (Guedouar et al, 2014)

1.2. Technique histologique

1.2.1. Les étape de la technique histologique

1.2.1.1. Fixation

Les pièces reçues sont fixées dans un liquide fixateur (le plus recommandé est formol dilué à 10%). La durée de fixation dépend de la taille du prélèvement de 24h à 72h. Il faudrait utiliser une quantité suffisante de fixateur afin qu'il soit 10fois plus volumineux que la pièce.

La fixation permet de conserver l'architecture tissulaire et cellulaire de façon aussi proche que possible de leur aspect à l'état vivant. C'est une étape primordiale car elle détermine la qualité de tout le processus, la fiabilité du diagnostic et la rapidité du résultat(fig6)



Figure :Fixation dans un liquide fixateur (formol)

1.2.1.2. Déshydratation et inclusion

Les prélèvements sont placés sur des cassettes et puis placé dans l'appareil de déshydratation et d'inclusion (Fig7.) où les échantillons sont tout d'abord déshydrater par passage dans sept bains d'alcool à degrés croissant, cette étape a pour but de débarrassé le tissu de l'eau qu'il en contient. En suite l'alcool sera éliminé par trois bains de xylène (Désalcoolisation) L'intérêt de la déshydratation est d'éliminer le fixateur.

Et pour finir, le tissu est placé dans de la paraffine fondue (portée à 56/58°C). Cette opération dure 1heures (1h 30mn pour chaque bain).

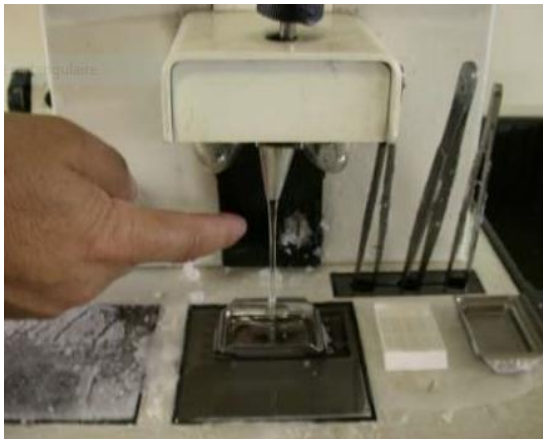
Puis la paraffine est placée dans de petits moules, à température ambiante, ce qui provoque son durcissement et donc la rigidification des fragments tissulaires prélevés. On procède alors au démoulage : on obtient des fragments tissulaires inclus dans un bloc de paraffine.



Automate de déshydratation



Automate d'inclusion



Enrobage



démoulage

Figure : Les étapes du la déshydratation et inclusion

1.2.1.3. Les coupes au microtome

La section du bloc de paraffine au microtome permet de réaliser des coupes très fines de 3 à 5 microns d'épaisseur pour chaque prélèvement. Cette épaisseur permet aux rayons lumineux du microscope de traverser le prélèvement et d'éviter les superpositions cellulaires.

La coupe est collée à l'albumine sur une lame en verre, déposée sur plaque chauffante et étiquetée pour ne pas perdre le code correspondant au bloc.

De multiples coupes successives sont réalisées dans un même bloc.

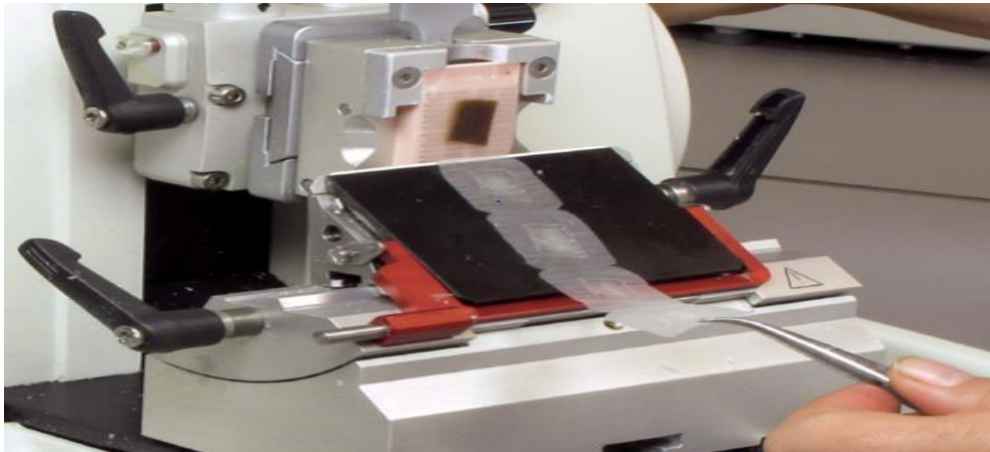


Figure : Coupes au microtome

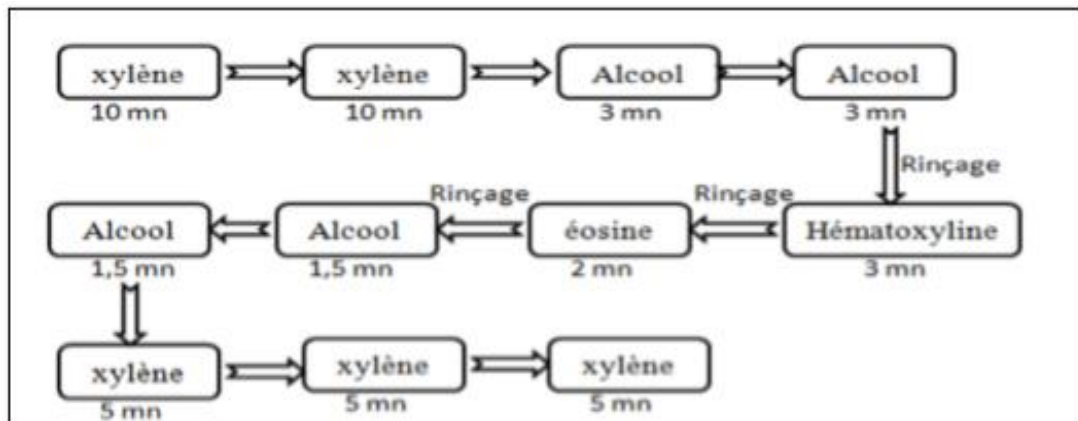
1.2.1.4. Coloration

Les lames obtenues sont colorées, afin de faciliter l'observation des structures cellulaires au microscope et donner une vue d'ensemble des tissus et des lésions.

La coloration utilisée est une coloration de type Hématoxylène-Eosine (HE), largement utilisée en histologie. Elle correspond à l'imprégnation des cellules par deux colorants spécifiques sachant que:

- Hématoxylène est un colorant basique, il colore le noyau en bleu violet.
- l'éosine est une solution acide, qui colore le cytoplasme en rose.

Les lames obtenues sont colorées manuellement suivant le protocole ci-dessous :



Batterie de Hemalun-Eosine.



Séchage des lames après coloration.

Figure : Les différentes étapes de la coloration.

1.2.1.5. Montage

La phase du montage représente la dernière phase de la technique, elle consiste à mettre une grosse goutte d'Eukitt® (colle biologique) sur la lame colorée et de déposer en dessus une lamelle de verre, des petites pressions sur la lame permettent d'éliminer les bulles d'air qui peuvent gêner l'observation au microscope.



Figure :goutte d'Eukitt

1.2.1.6. Lecture des lames

La lecture des lames est pratiquée par le médecin spécialiste pathologiste. Cette étape permet en particulier d'affirmer le caractère tumoral ou non d'une lésion et d'aboutir à l'identification de la tumeur, basée sur son phénotype cellulaire et tissulaire.

1.2.1.7. Rédaction du compte-rendu : Au prescripteur et correspondants

1.2.1.8. Archivage des blocs et lames : Lames /blocs archivés pour une durée légale de 10 ans

1.2.2. Variante de la technique histologique

La durée minimale de la technique est de deux à trois jours, mais elle est en fait très variable selon :

- La taille des prélèvements : certaines pièces opératoires nécessitent 2 à 3 jours de fixation.
- La nature des prélèvements : nécessité de décalcification préalable des tissus osseux ou calcifiés.
- Les colorations spéciales, nécessaires à de nombreux diagnostics, peuvent durer plusieurs jours.
- L'urgence de certains diagnostics, qui impose de raccourcir au maximum les différentes étapes des techniques.

1.2.3. Avantages de la technique histologique

L'étude histologique est d'une grande importance car elle permet d'identifier l'entité histologique (confirmer les paramètres tumoraux évalués sur les biopsies et les données de la macroscopie) et d'orienter la conduite à tenir. Elle donne une estimation du pronostic.

2. Technique spécifique (immunohistochimie)

Après la préparation des coupes sur des lames silanisées, cette technique se déroule selon le protocole suivant (Fig. 11) (Véronique, 2010)

2.1. Déparaffinage

Cette étape consiste en l'incubation des lames dans une étuve à 62°C pendant 24 heures. Après, les lames sont plongées dans trois bains de xylène pendant 05 minutes chacun. Ensuite, elles sont émergées successivement dans trois bains d'alcool durant 05 minutes chacun. Suivi d'un rinçage par l'eau distillée. Le passage dans cette batterie permet de débarrasser les fragments de la paraffine et de les réhydrater.

2.2. Démasquage thermique

□ Les lames sont placées dans un portoir qui est transféré dans un bac de solution de démasquage préchauffée (Préparation de la TRS : 5 ml (Ph6 ou Ph9) + 250 ml d'eau distillée (Her2 et Ki67 dans un milieu acide « Ph6 », RP et RO dans un milieu neutre « Ph9 »). Puis mettre les bacs dans un bain marie à 95- 97° C pendant 60 min. L'intérêt de cette étape est de rompre les liaisons

moléculaires créés par le fixateur et donc de restaurer les déterminants antigéniques qui ont été masqués par la fixation au formol.

- Retirer ensuite du bain marie et laisser refroidir dans la même solution pendant 20 min.
- Tremper les lames dans l'eau distillée pendant 5 min. Le but étant d'éliminer toute trace de la solution de démasquage.
- Essuyer les lames et encrer les coupes histologiques par Dakopen (pour diminuer la quantité des solutions utilisées et de traiter aisément plus d'une coupe sur une lame) et remettre dans l'eau distillé pour que les lames restent humides.

2.3. Blocage de peroxydase endogène

Elle consiste à verser quelques gouttes de peroxydase sur toutes les coupes. Pour Her2, laisser réagir 10 min, par contre les autres anticorps on laisse 5 min afin d'éviter le bruit de fond

Après, les lames sont rincées à l'eau distillée dans un bac pendant 5 min, ensuite sont immergées dans le PBS (50ml du produit + 950ml eau distillée) pendant 5 min pour éliminer la peroxydase endogène. Egoutter les lames verticalement.

2.4 Marquage à AC primaire

Quelques gouttes d'AC primaire (environ 100 ml) (RO, RP, Her2, Ki67) sont versées sur les coupes séparément, on laisse incuber 30 min et les lames doivent être recouvertes. Suivi par rinçage dans 2 bains de PBS (5 min chacun) ou simple rinçage.

2.5. Révélation par le système (HRP)

Quelques gouttes d'AC secondaire sont ajoutées, les lames doivent être recouvertes et laisser incuber pendant 30 min. Ensuite, les lames sont plongées dans un bain de PBS pendant 5 min.

2.6. Application du chromogène DAB

Appliquer suffisamment en solution de la préparation suivante (05 ml de diluant + 5 gouttes de DAB) puis recouvrir les éléments histologiques, laisser incuber 5 à 10 min et puis rinçage à eau distillée.

2.7. Contre coloration et montage

Les lames sont immergées dans un bain d'Hématoxyline de Mayer qui colore intensément les noyaux en bleu violacé mais aussi les cytoplasmes et le tissu de soutien (de façon moins intense) pendant quelques seconds suivis d'un rinçage à l'eau distillée. Puis on procède au montage lame-lamelle.

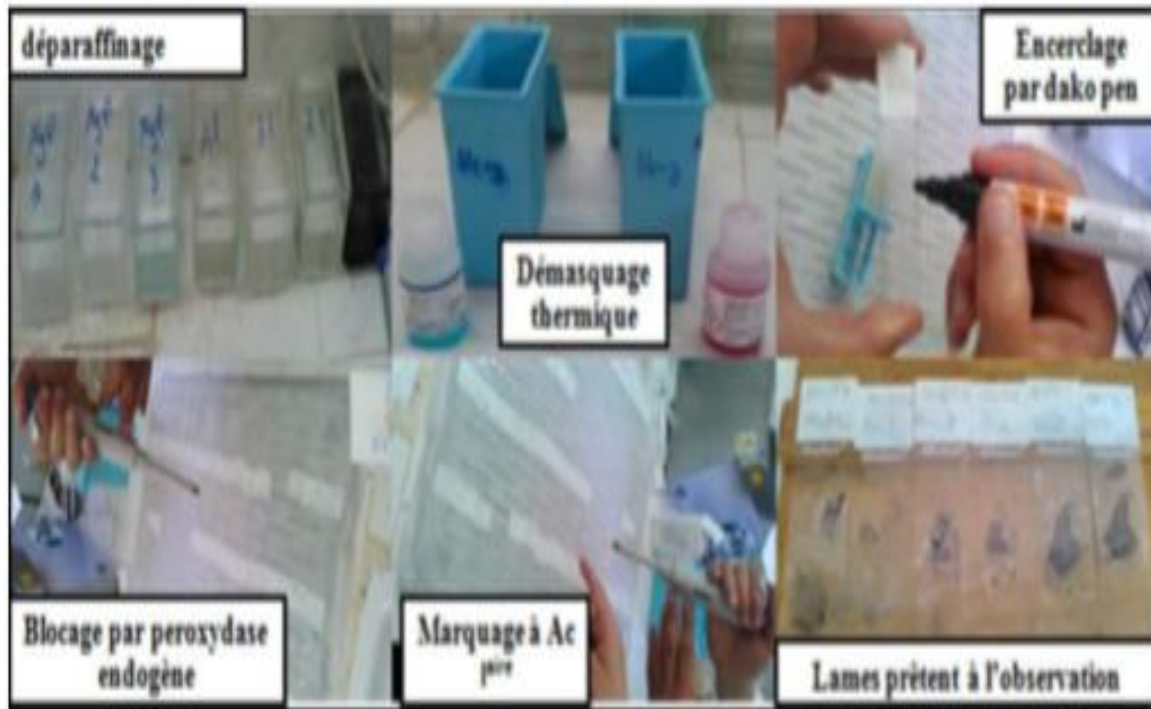


Figure : Photographies de quelques étapes de l'immunohistochimie

Chapitre III :

Résultats

et

discussions

Les résultats de notre étude sont exposés en deux parties :

- Etude des caractéristiques clinico-histopathologique des 541 cas de carcinomes infiltrants.
- Analyse des paramètres biologique des carcinomes infiltrants.

1. Mise en évidence des données épidémiologique

Notre analyse de l'ensemble des tumeurs (541 cas) montre une répartition variable selon les paramètres cliniques, histopathologiques et biologiques.

1.1. Caractéristiques clinico-histopathologiques

Nous avons réalisé la répartition des patientes selon les paramètres cliniques. L'étude histologique des prélèvements permet de préciser les paramètres tumoraux tels que : la taille tumorale, le type histologique, le grade SBR et l'envahissement ganglionnaire.

1.1.1. Répartition des cas en fonction des tranches d'âge

L'âge de nos patientes varie entre 29 et 89 ans avec un âge moyen de 59 ans. Les patientes ont été reparties selon les groupes d'âges.

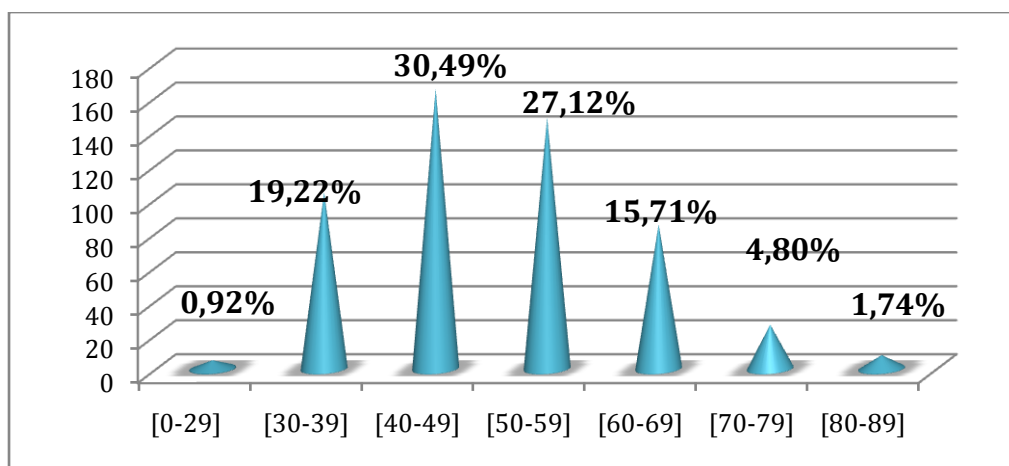


Figure : Histogramme représentant le pourcentage des patientes atteintes du cancer du sein, en fonction de l'âge.

- La tranche d'âge la plus touchée se situe entre 40-49 ans (30,49%) et les femmes de moins de 50 ans représentent plus de la moitié soit 50,63%.
- L'âge est considéré comme étant un facteur de risque majeur du cancer du sein. Ce résultat peut être lié à la prise d'un traitement hormonal de la ménopause. Les facteurs hormonaux constituent un risque de survenue du cancer du sein parce que ce cancer est une pathologie hormonodépendante, en particulier via les œstrogènes (Lippman, 1998).

1.1.2. Nombre de cas en fonction de la taille tumorale

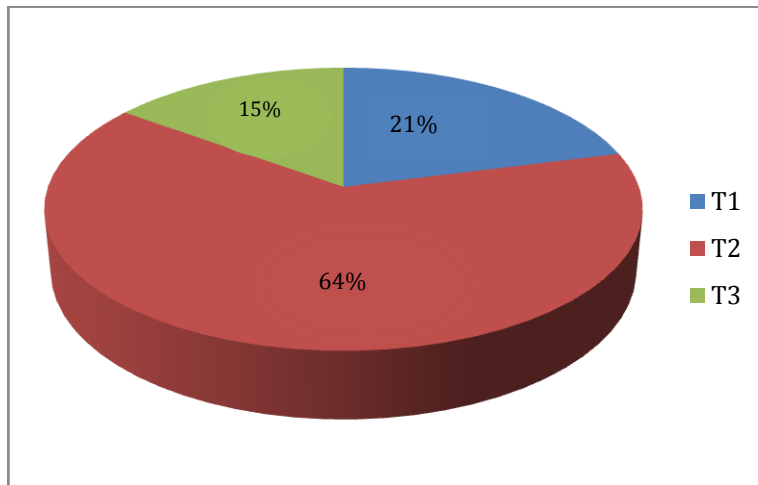


Figure : Répartition des cas en fonction de la taille tumorale

Dans notre série, la taille prédominante est T2 (64).

Il s'agit de la taille post-chirurgicale (pT) de la tumeur mesurée selon le plus grand axe du nodule sur la pièce de tumorectomie ou de mastectomie.

La taille de la tumeur est liée à l'évolution de la maladie ; plus une tumeur est volumineuse, plus son évolution est défavorable, (Contesso, 1991).

1.1.2. Nombre de cas en fonction de localisation

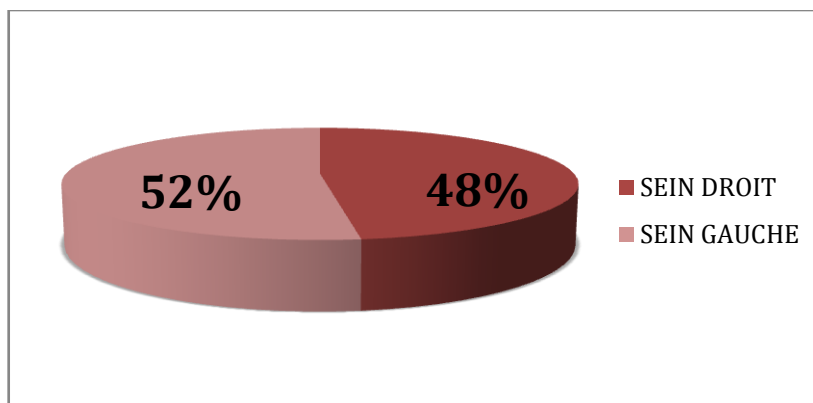


Figure : Répartition des cas en fonction de localisation

Les femmes atteintes de cancer du sein gauche représentent un nombre plus élevé avec 282 patients soit 52%, par rapport aux femmes atteintes du sein droit avec 259 patients soit 48%.

1.1.3. Répartition des cas en fonction de type de prélèvement

La répartition selon les types de prélèvements est présentée dans la figure .

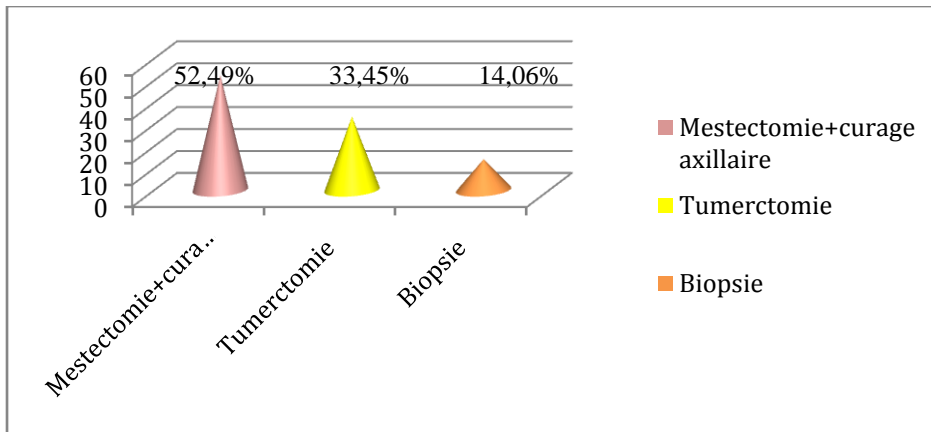


Figure : Histogramme représentant le pourcentage des patientes atteintes du cancer du sein, en fonction de type de prélèvement.

La figure montre que les prélèvements sont analysés à partir des pièces de mastectomie avec un pourcentage de 52,49 % des cas et le curage ganglionnaire est associé à toutes les pièces de mastectomie, suivis par la tumerctomie qui représentent 33,45 % des cas et La biopsie dans 14,06% des patients.

La mastectomie diminue le risque de cancer controlatéral d'environ 95% mais sans modifier la survie (Lostumbo *et al.*, 2004). En général, le cancer du sein est diagnostiqué tardivement nécessitant un geste de mastectomie.

1.1.4. Répartition des cas en fonction de types histologique

Répartition selon le type histologique de notre étude est représentée dans la figure .

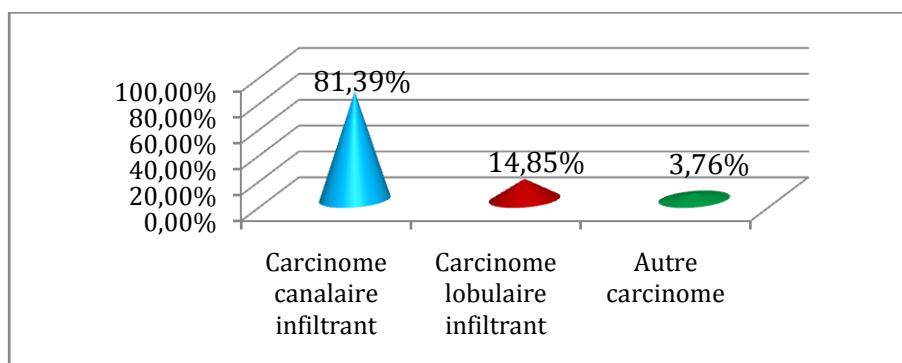


Figure : Histogramme représentant le pourcentage des patientes atteintes du cancer du sein, en fonctions de type histologique.

Sur le plan histologique, le carcinome canalaire infiltrant est prédominant avec 81,39 % des patientes, suivis par le carcinome lobulaire infiltrant qui représentent 14,85 % .Le reste des tumeurs est représentés par des patients rares par 3,76%

Ce résultat rejoint les données de la littérature qui révèlent que le carcinome canalaire est la forme histologique la plus fréquente.

1.1.5. Le grade histo-pronostique (SBR)

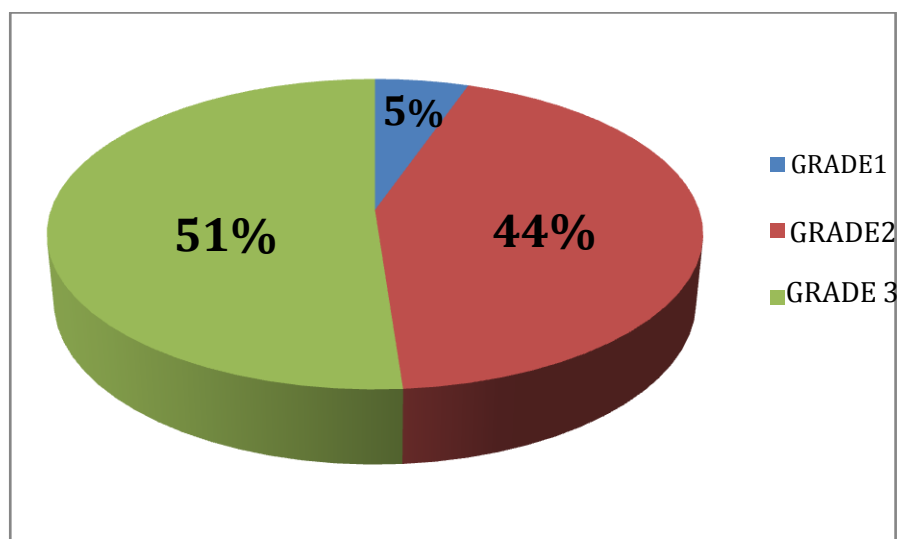


Figure : Répartition des cas en fonction de grade histo-pronostique (SBR)

Le grade SBR (Scorff- Bloom et Richardson) Selon les résultats obtenus, 44% des cas est de grade II. Les tumeurs de grade III étaient majoritaires, ils représentent 51% des patients. Les tumeurs de grade I ne représentent que 5% des patientes. Ce qui concorde avec les résultats obtenus dans les précédentes études. (Guedouar et *al.* 2014), (Bekkouche et *al.* 2013).

1.1.6. Répartition des cas en fonction de l'envahissement ganglionnaire

La recherche des ganglions infiltrés dans le curage ganglionnaire est réalisée chez 284 patientes/541. Les résultats obtenus sont répertoriés dans la figure

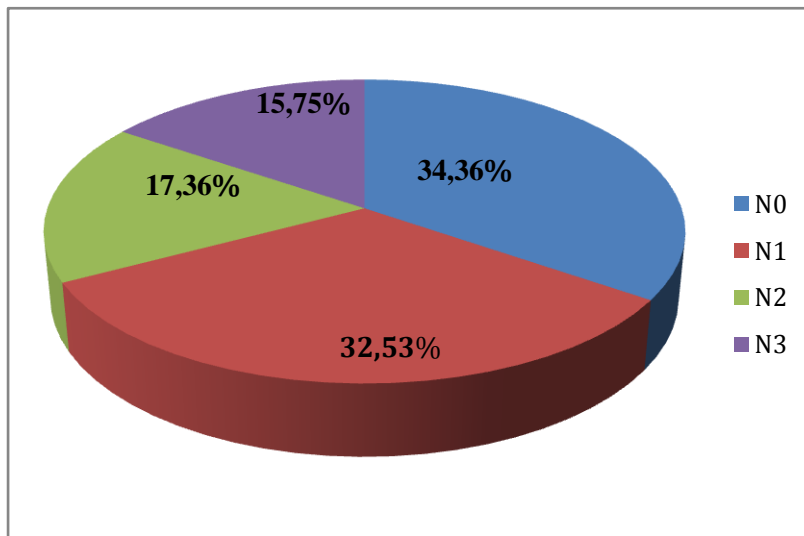


Figure : Répartition des cas en fonction des ganglions infiltrés

L'analyse de la chaîne ganglionnaire axillaire est un facteur important pour prédire les rechutes métastatiques et la survie des patientes.

A partir de ce graphe 34,36% des patientes marque l'absence des ganglions envahis(N0). Les métastases ganglionnaires sont classées en N1 (de 1 à 3 ganglions envahis) dans 32,53%. La classe N3 (au moins de 10 ganglions envahis) est retrouvée chez 17,36 % des cas. La classe N2 (de 4 à 9 ganglions envahis) ne représente que 15,75 % des cas.

1.2. Caractéristiques Biologiques

Nos travaux portent sur les facteurs biologiques ou moléculaires utilisés en routine et ayant une utilité clinique prouvée tels qu'ils sont définis par le Consensus Américain de Pathologie (CAP).

Ces facteurs de catégorie 1 sont représentés par les récepteurs hormonaux (RE et RP) et l'oncoprotéine HER2 et marqueur de prolifération KI67.

1.2.1. Répartition des cas en fonction de score Her2

La recherche de l'expression de l'oncoprotéine HER2, réalisée par l'immunohistochimie, au niveau de la composante carcinomateuse infiltrant permet de visualiser le marquage membranaire des cellules tumorales.

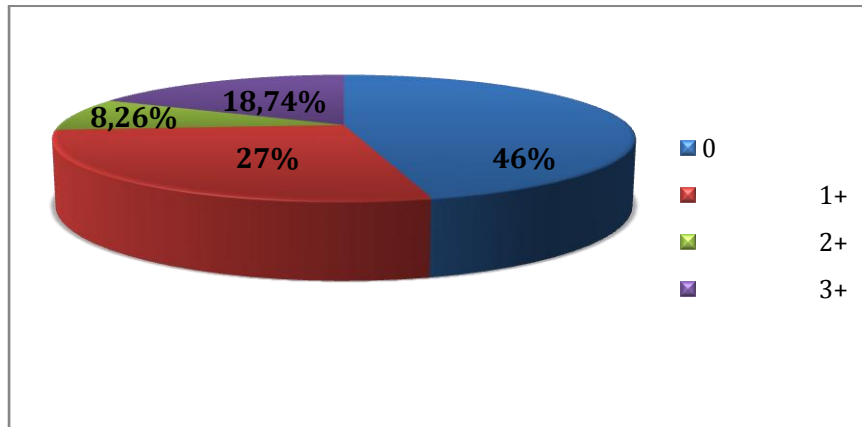


Figure : Répartition des cas en fonction de score Her2

Les analyses immunohistochimiques montrent l'existence de trois groupes de Her2 :

- Le groupe négatif HER2- = Score 0 et 1 (73%).
- Le groupe positif HER2+ = Score 3 (18,74%).
- Le groupe douteux à confirmer = HER2 de Score 2 (8,26%). Le profil réel de ce dernier groupe doit être déterminé par FISH.

Nos résultats indiquent que l'oncoprotéine HER2 est fortement exprimée dans 17,74%.

1.2.2. La Répartition des cas en fonction des récepteurs hormonaux

La répartition des récepteurs hormonaux est représentée sur la figure

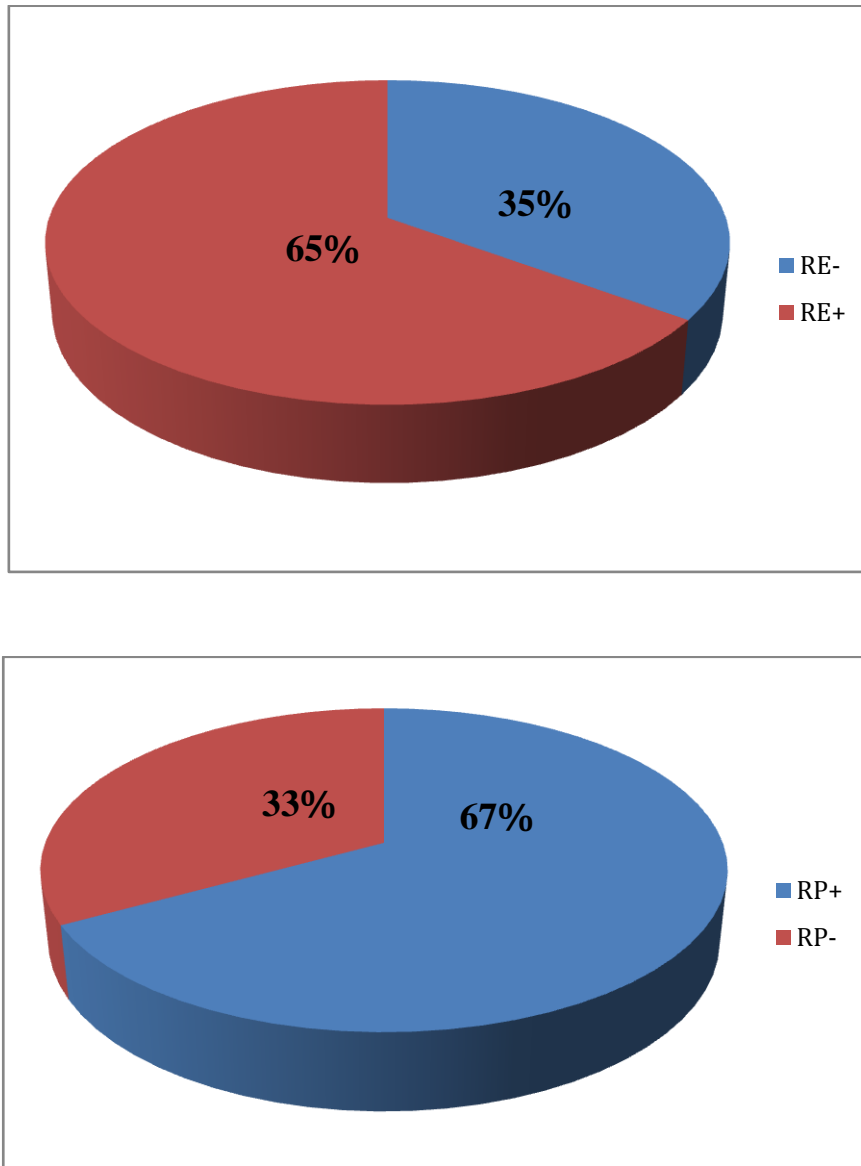


Figure : le pourcentage des patientes atteintes du cancer du sein, en fonction de l'état positif ou négatif des récepteurs d'œstrogène et de progestérone.

Parmis les 541 cas, 425 patientes ont effectuées des analyses immunohistochimiques. 65% des tumeurs représentent un résultat positif pour les œstrogènes et 35% sont négatifs. Pour les récepteurs de progestérone, 67% des patientes sont positif et 33% sont négatif.

Le degré de positivité des récepteurs hormonaux est proportionnel à celui de la différenciation cellulaire, il permet de mesurer la réceptivité de la tumeur à l'hormonothérapie.

L'absence d'expression des récepteurs oestrogéniques dans les carcinomes est un facteur défavorable.

La présence des récepteurs hormonaux RE + et/ou RP+ est corrélée à un pronostic favorable.

1.2.3. Le Ki 67

L'évaluation de l'indice de prolifération Ki 67 est principalement utilisée comme facteur pronostique permettant de guider la décision d'une thérapie adjuvante, mais également comme facteur prédictif de réponse au traitement néo-adjuvant dans les cancers du sein récepteurs œstrogènes positifs et HER 2 négatifs.

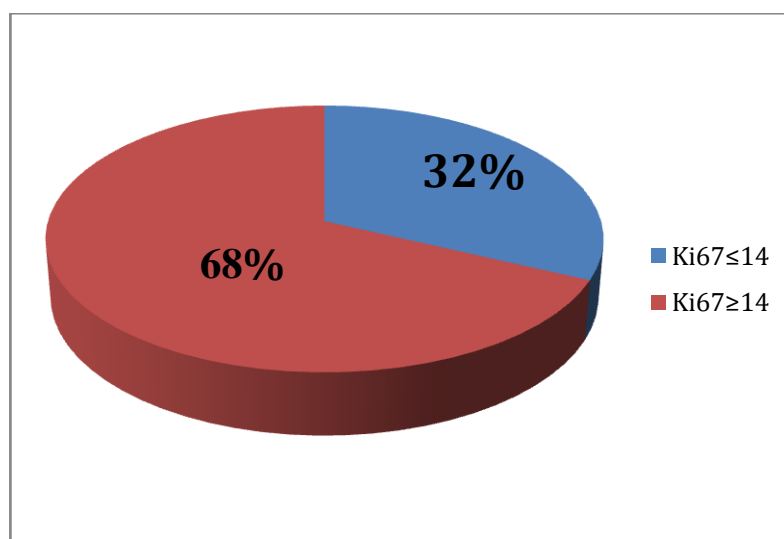


Figure : Répartition en fonction de ki67

Dans notre série, l'analyse immunohistochimique a révélé que la majorité des carcinomes infiltrants sont Ki67+++ Fort avec 68% des cas.



Conclusion

Conclusion

Le cancer du sein représente un problème majeur et prioritaire de santé publique. Il représente la première cause de mortalité féminine en particulier chez les jeunes femmes. Dans notre travail, l'étude épidémiologique a permis de collecter et d'analyser les différents paramètres cliniques, histopathologiques, biologiques et pronostiques chez 541 patientes.

Sur la base des données obtenues, l'analyse des différents paramètres est effectuée sur l'ensemble des 541 tumeurs.

- Caractéristiques cliniques :

Age moyen au diagnostic pour l'ensemble des patientes est de 59 ans.

- Caractéristiques histopathologiques dominantes :

Le type histologique le plus observé est le Carcinome Canalaire Infiltrant (81,39 %), index de prolifération Ki67+ fort (68%), grade SBR III (51%), statut ganglionnaire pN+ (65,04 %).

- Caractéristiques biologiques :

Récepteurs Estrogéniques RE- (35%), récepteurs progestéroniques RP- (33%). Expression de l'oncoprotéine HER2 : HER2 + (18,74%), HER2 - (73%).

Après analyse des résultats, nous constatons que les carcinomes des 541 patients présentent des formes localement avancées avec un mauvais profil pour l'ensemble des caractéristiques étudiées. Le pronostic est alourdi par plusieurs facteurs : âge au diagnostic plus jeune, grade SBR III prédominant, index de prolifération Ki 67 élevé et envahissement ganglionnaire axillaire N+ dominant. De plus les paramètres biologiques défavorables sont présents : RE-, RP-, HER2+.

Dans la société algérienne, le peu d'informations sur cette pathologie et l'absence de dépistage systématique favorise l'augmentation de l'incidence du cancer du sein constatée dans notre pays en particulier chez les jeunes femmes.

Il serait essentiel de réaliser dans le futur des campagnes de sensibilisation des jeunes femmes en conseillant des moyens de dépistage simple telle que la palpation mensuelle et l'examen clinique par le médecin.

Références bibliographiques



Antonie A., Anne-Marie B., Clément C., Charles C., Martine D., Hugo D., Frédéric D., Florence K., Marie L., Marianna L., Anne M. N., Emmanuelle P., Christine T. I. (2013). Les traitements des cancers du sein. L'institut national du cancer (INCa) est l'agence expertise sanitaire et scientifique en cancérologie chargée de coordonner la lutte contre les cancers en France. Cancer info. P114.



Beaber E. F., Buist D.S., Barlow W.E., Malone K.E., Reed S.D., Li C.I. (2014). Recent oral contraceptive use by formulation and breast cancer risk among women 20 to 49 years of age. Cancer Res. 1 ; 74(15) : 4078-89.

Bekkouche.Z . Guedouar .Y . Ben Ali.F · F.Z. El Kebir, mai 2013, Caractéristiques des carcinomes mammaires triple-négatifs dans l'Ouest-algérien, J. Afr. Cancer DOI 10.1007/s12558-013-0282-9.



Croce CM. (2008). Oncogenes and cancer. N Engl J Med; 358: 502-11.

Chodosh L. A., D'Cruz C. M., Gardner H. P., Ha S.T., Rajan J.V., Stairs D. B . Wang, J.Y., 5. Wang M. (1999). "Mammary gland development, reproductive history, and breast cancer risk". Cancer Res 59(7Suppl):1765 -1771.

Camilo A., Thomas P. (2016). Mémento de pathologie. Paris – France: Edition Vernazobres-Grego. P285.

Chahbouni S. (2009). La classification moléculaire du cancer du sein. Thèse de doctorat en médecine, université Sidi Mohammed Benabdellah de Fes, p122.



Fourquet A. (1994). Les resultants à long terme des traitements conservateurs du cancer du sein. J le sein ; 4: 40-4.



Hbour Nouar N. (2008). Etude épidémiologique et anotomopathologique du cancer du sein dans l'ouest Algérien et recherche de quelques facteurs de risques. Thèse de magister, faculté des sciences département de biologie, université d'Oran Senia, p77.

Références bibliographiques

G

GUEDOUAR. Y, BEKKOUCHE. Z, Ben Ali. F, El Kebir. F. Z, 2014. Évaluation phénotypique des sous-types moléculaires en carcinologie mammaire dans une population de l'Ouest algérien, *J. Afr. Cancer* 6 :150-158, DOI 10.1007/s12558-014-0318-1.

Globocan. (2012). Estimated cancer incidence, mortality and prevalence Worldwide in 2012.

K

(Kierszenbaum, 2006). Histologie et biologie cellulaire. Une introduction d'anatomie pathologique. Rue de Minimes 39, B-1000 Bruxelles: de boeck université. P617.

(Kelsey et Bernstein, 1996). Kelsey JL, Bernstein L. (1996). Epidemiology and prevention of breast cancer. *Annu Rev PublHealth*; 17: 47-67.

L

(Lippman, 1998). Breast Cancer. Harrison's principle of internal medicine;

(Lostumbo et al., 2004) Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 18 ;(4): CD002748.

M

(Moinfar, 2007). Essentials of diagnostic breast pathology. Pratical approach. Springerverlag Berlin Hiedelber, 496p.

Moulay A. B., Chennana A., Hachi A., Kouach J., Moussaoui D., Dhayni M. (2014). Cancer métaplasique du sein : à propos d'un cas. *Pan African Medical Journal* : 19 : 268.

Meunier M., Stoppa-Lyonnet D. (2005). Dépistage IRM du cancer du sein chez les femmes à haut risque: une avancée dans le dépistage? . n° 1, vol. 21:26-27.

N

Nkondjock A., Parviz G. (2005). Facteurs de risque du cancer du sein, 21:175-80

P

Puddu M., Tafforeau J. (2005). Opportunité de dépistage du cancer du sein chez les femmes de 40 à 49ans: état des connaissances et données disponibles pour le développement d'une politique de santé en Belgique. Bruxelles (Belgique) .P268.

Références bibliographiques



Remontet L., Esteve J. (2003). Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000.



Sakheri S. (2015). Chimiothérapie néoadjuvante associée à l'acide zolideronique dans le cancer du sein localement avancé. Thèse de doctorat en sciences médicales, université Mouloud Mammeri de Tizi Ouzou, p185.

Sigal-Zafrani B., Mac Grogan G., Vincent-Slomon A., Arnould L. (2007). Enseignement postuniversitaires de pathologie mammaire. Académie Internationale de pathologie. P247.

Sanders M. E., Simpson J. F. (2014). Breast pathology. New York: demos medical. P307



Véronique M. (2010). Manuel de techniques d'anatomo-cytopathologie théorie et pratique. Elsevier Masson SAS. P183.



Zaki H.M, Garba-Bouda O, Garba S.M, Nouhou H. (2013). Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer du sein au Niger. J. Afr. Cancer, DOI 10.1007/s12558013-0274