



UNIVERSITE
Abdelhamid Ibn Badis
MOSTAGANEM

UNIVERSITE
Abdelhamid Ibn Badis
MOSTAGANEM

Republique Algérienne Démocratique et Populaire

Université Abdelhamid Ibn Badis Mostaganem

Faculté Des Sciences de La Nature et de La Vie

Département de Biologie

Mémoire

Présenté pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN SCIENCE BIOLOGIQUE

Spécialité : Génétique fondamentale et appliquée

Par

MEZIANI HASNIA

&

MEFLAH NORA

Thème:

Etude phénotypique et Epidémiologique du cancer du sein

Soutenu le 21/06/2023 devant le jury composé de :

| | | | |
|--------------------|---------------------|-----|--------------------------|
| Président | M. ZERIOUH Ilhem | MCB | Université de Mostaganem |
| Encadreur | Mr. GUEDOUAR Youcef | MCA | Université de Mostaganem |
| Examinateur | M. BEKENNICHE Nahla | MCB | Université de Mostaganem |

Année Universitaire : 2022/2023



Remerciement

En premier, nous remercions le dieu de nous avoir donné la volonté,
la force et le courage afin d'accomplir Ce travail.

Nous adressons nos vifs remerciements à notre encadreur

Mr. Guedouar Y. qui a encadré et dirigé ce travail

Depuis les premiers instants. Nous lui exprimons notre profond
Respect et nos chaleureux remerciements pour nous avoir l'offert le soutien moral
et technique tout le long du travail.

Nous adressons notre respectueux remerciement à tous les membres du jury :

Mr CHIBANI. A et Mr BEN ALI qui nous faisons l'honneur de juger notre travail.

Nos remerciements s'adressent également à tous les enseignants

et tous les responsables de la faculté d'ABD EL HAMID IBN BADIS

Nous tenons à remercier tous ceux qui nous ont aidés à réaliser notre recherche

Dr ZIDANE et Mme Hellali Soumia

Dans le service d'Oncologie.

Nos gratifications vont pareillement à tous nos enseignants de département

De biologie particulièrement :

Mr. CHIBANI, Mme. DALLACHE, Mme. ABASSANE, Mme. DAHMANI

On 'adressons notre respectueux remerciement à tous les membres du jurys :

Mme. BEKENNICHE N ET Mme ZERIOUH I

Nos derniers remerciements et ce ne sont pas les moindres,

Vont à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour l'aboutissement de ce travail.



Dédicace

*Toutes les lettres ne sauraient trouver
les mots qu'il faut... Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,
l'amour, le respect, la reconnaissance...*

Aussi, c'est tous simplement que... Je dédie cette mémoire...

A mes parents

*Vous êtes toujours présent dans mon esprit et dans mon cœur. Je sais
combien vous auriez été fiers de moi aujourd'hui, je vous aimerai
toujours. Et je vous dédie spécialement cette réussite*

A mes sœurs et mon frère

(Mezini.Fatima, Keira et nadjia, Abd el Jalil)

Qui m'a encouragée pendant toutes ces années d'étude.

*A mon encadreur **Mr GUEDOUAR Y***

*A ma binôme **MEFLAH Nora***

A tous les étudiants De Master 2 GFA promos : 2022 -2023

A tous qui m'ont aidé de près ou loin.

Sans oublier tous mes amies

Mme HIRACH Fatima et Mme FITAS Rihab

DJADOR Asma.

Hasnia



Dédicace

Je dédie cette mémoire

A mes chers parents

Ma mère et mon père pour leur patience, leur amour, leur soutien et
Leur encouragement.

A mes sœurs et mes frères

Ainsi à toute ma famille pour leur
soutien tout au long de mon parcours universitaire.

Et mon encadreur Mr GUEDOUAR. Y

Merci pour votre disponibilité et vos précieux conseils.

A mon binôme et ma copine Meziani Hasnia

A tous mes collègues de la promotion de Master 2 GFA

2022 /2023

Noura

Résumé

Le cancer du sein est un véritable problème de santé publique, que ça soit en Algérie ou dans le monde entier. Dans notre pays, Il représente le premier cancer féminin par ordre de fréquence et de la première cause de mortalité féminine.

Nous avons pour objectif d'étudier les paramètres épidémiologiques et anatomopathologiques du cancer du sein, comparer nos résultats avec ceux de la littérature et évaluer notre technique immunohistochimique.

Il s'agit d'une étude prospective portant sur 250 cas du sein diagnostiqués au service d'Oncologie de la wilaya de Mostaganem, en 2023. L'évaluation de l'expression des récepteurs hormonaux, l'oncoprotéine HER2 et l'antigène Ki67 était réalisée par la méthode histologique et immunohistochimie.

Les paramètres étudiés dans notre étude rétrospective incluent l'âge, la taille de la tumeur, le type histologique, le grade SBR, l'implication des ganglions lymphatiques, les récepteurs hormonaux.

Nous avons examiné un total de 250 cas de cancer du sein. La tranche d'âge la plus touchée par cette maladie est celle de [40-49], avec des extrêmes de 20 et 89 ans et un âge moyen de 50 ans. Sur le plan anatomopathologique, le type histologique dominant est le carcinome canalaire infiltrant (88,4%) avec un grade histopronostique SBR II élevé (70,4%). La taille tumorale pT2 est la plus fréquente (44,8%). Les ganglions lymphatiques sont positifs dans 60,8% des cas. Les récepteurs hormonaux sont RE- sont exprimés dans (22,4%) des cas, et RE+ (77,6%), RP- dans (24,8%) des cas, et RP+ (75,2%), et l'oncoprotéine HER2 dans (score 0 : 43,2%, score 1 : 24%, score 2 : 8%, score 3 : 24,8%) des cas. L'antigène ki67+++ dans (61,6%) des cas et Ki67- dans (38,4%).

Comme la plupart des études de la littérature, nous avons noté une association entre les RE et les RP et entre les RE et l'HER2.

Les mots clés : cancer du sein, carcinomes canaux infiltrants, carcinomes lobulaires infiltrants, immunohistochimie,

Summary :

Breast cancer is a real public health problem, whether in Algeria or worldwide. In our country, it represents the first female cancer by order of frequency and the first cause of female mortality.

We aim to study the epidemiological and anatomopathological parameters of breast cancer, compare our results with those of the literature and evaluate our immunohistochemical technique.

This is a prospective study of 250 breast cases diagnosed in the Oncology department of the wilaya of Mostaganem, in 2023. The evaluation of the expression of the hormone receptors, the oncoprotein HER2 and the Ki67 antigen was carried out by the histological method and immunohistochemistry.

The parameters studied in our retrospective study include age, tumor size, histological type, SBR grade, involvement of lymph nodes, hormone receptors.

We looked at a total of 250 breast cancer cases. The age group most affected by this disease is that of [40-49], with extremes of 20 and 89 years and an average age of 50 years. Pathologically, the dominant histological type is infiltrating ductal carcinoma (88.4%) with a high SBR II histoprognostic grade (70.4%). The pT2 tumor size is the most frequent (44.8%). Lymph nodes are positive in 60.8% of cases. The hormone receptors are RE- are expressed in (22.4%) of cases, and RE+ (77.6%), RP- in (24.8%) of cases, and RP+ (75.2%), and 1 HER2 oncoprotein in (score 0: 43.2%, score 1: 24%, score 2: 8%, score 3: 24.8%) of cases. The ki67+++ antigen in (61.6%) of cases and Ki67- in (38.4%).

Like most studies in the literature, we noted an association between ER and PR and between ER and HER2.

Key words: breast cancer, invasive ductal carcinoma, invasive lobular carcinoma, immunohistochemistry,

ملخص:

سرطان الثدي هو مشكلة صحية عامة حقيقية، سواء في الجزائر أو في جميع أنحاء العالم. في بلدنا، يمثل السرطان الأنثوي الأول بترتيب التواتر والسبب الأول لوفيات الإناث.

نهدف إلى دراسة المعلمات الوبائية والتشريحية المرضية لسرطان الثدي ، ومقارنة نتائج بنتائج الأدبيات وتقييم أسلوبنا الكيميائي المناعي.

هذه دراسة استطلاعية لـ 250 حالة ثدي تم تشخيصها في قسم الأورام بولاية مستغانم ، في عام 2023. تم إجراء تقييم التعبير عن مستقبلات الهرمون ، والبروتين الورمي ، ومستضد **Ki67** بالطريقة النسيجية والكيمياء المناعية.

تشمل المعلمات التي تمت دراستها في دراستنا بأثر رجعي العمر ، وحجم الورم ، والنوع النسيجي ، ودرجة **SBR** ، ومشاركة العقد الليمفاوية ، ومستقبلات الهرمونات.

نظرنا في إجمالي 250 حالة سرطان ثدي. الفئة العمرية الأكثر تضررا من هذا المرض هي الفئة العمرية [49-40] ، مع أقصى 20 و 89 عاما ومتوسط العمر 50 عاما. من الناحية المرضية ، فإن النوع النسيجي السائد هو التسلل إلى سرطان الأفتنية (88.4%) بدرجة عالية من **SBR II (70.4) %** . حجم الورم **pT2** هو الأكثر شيوعاً (44.8%). تكون الغدد الليمفاوية موجبة في 60.8% من الحالات. يتم التعبير عن مستقبلات الهرمون في (22.4%) من الحالات ، و **RE + (77.6) %** ، **RP-** في (24.8%) من الحالات ، و **RP + (75.2) %** ، و **HER2** في (الدرجة 0: 43.2) % ، النتيجة 1: 24 % ، النتيجة 2: 8 % ، النتيجة 3: 24.8 % من الحالات. المستضد **ki67 +++** في (61.6%) من الحالات و **Ki67-** في (38.4%).

مثل معظم الدراسات في الأدبيات ، لاحظنا وجود ارتباط بين **ER** و **PR** وبين **ER** و **HER2**.

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي ، سرطان الأفتنية الغازية ، سرطان الفصيص الغازي ، الكيمياء النسيجية المناعية.

Sommaire

Remerciements

Dédicace

Résumé

Introduction **02**

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

1. Définition de sein **05**

2. Anatomie du sein : **05**

 2.1. Anatomie descriptive : **05**

 2.1.1. Situation **06**

 2.1.2. Dimensions : **07**

 2.1.3 Constitution : **07**

 2.1.4. Poids du sein : **07**

 2.1.5. Consistance **07**

 2.2. Structure du sein : **08**

 2.2.1 Configuration externe **08**

 2.2.2. Configuration interne **09**

3. sein pathologique **09**

 3.1. Définition **09**

 3.2. Mécanisme de la cancérogénèse **10**

 3.2 .1. Initiation **10**

 3.2.2. La promotion **11**

 3.2.3. Progression **11**

4. Physiopathologie **11**

 4.1. Récepteurs hormonaux **12**

 4.1.1. Récepteurs aux œstrogènes **12**

 4.1.2. Récepteurs à la progestérone **12**

 4.1.3. Récepteurs à HER2 **12**

| | |
|---|----|
| 4.1.4. Action des œstrogènes et de la progestérone | 13 |
| 4.1.5. P53..... | 13 |
| 4.1.6. ERBB2 | 13 |
| 4.1.7. BRCA 1 | 14 |
| 4.1.8. BRCA2 | 15 |
| 5. Les facteurs de risques | 15 |
| 5.1. Facteurs de risque intrinsèques | 15 |
| 5.1.1. Age | 15 |
| 5.1.2. Sexe | 16 |
| 5.1.3. Facteurs génétiques | 16 |
| 5.1.4. Antécédents des affections bénignes..... | 16 |
| 5.1.5. Facteurs hormonaux..... | 17 |
| 5.1.6. Facteurs liés à la reproduction | 18 |
| 5.2. Facteurs de risque extrinsèques | 19 |
| 5.2.1. Traitements hormonaux prescrits à titre de contraception ou de traitement substitutif de la ménopause | 19 |
| 5.2.2. Mode de nutrition et obésité | 19 |
| 5.2.3. Activité physique..... | 20 |
| 5.2.4. Expositions aux radiations ionisantes..... | 20 |
| 5.2.5. Expositions aux produits cancérigènes | 20 |
| 6. classification de cancer du sein..... | 20 |
| 6.1. Classification OMS des tumeurs..... | 20 |
| 6.1.1. Tumeurs bénignes | 20 |
| 6.1.2. Tumeurs malignes..... | 21 |
| 6.1.3. Les carcinomes in situ (infiltrant) | 21 |
| 6.1.4. Les carcinomes invasifs (non infiltrant)..... | 22 |
| 6.1.5. Les carcinomes métastatiques | 22 |
| 6.1.6. Maladie de Paget du mamelon..... | 23 |
| 6.2. Classification TNM | 23 |

| | |
|---|----|
| 6.3. Classification moléculaire :(MANUEL DE PRISE EN CHARGE DU CANCER DU SEIN, 2016)..... | 24 |
| 6.4. Caractérisation des cancers du sein par immunohistochimie..... | 25 |
| 6.4.1. Grade histologique | 25 |
| 6.4.2. L’envahissement ganglionnaire | 25 |
| 6.4.3. Statut HER2..... | 26 |
| 6.4.4. L’antigène KI-67 | 26 |
| 7. Dépistage du cancer du sein | 26 |
| 7.1. Pour toutes les femmes..... | 26 |
| 7.2. Pour les femmes avec antécédents personnels (risque élevé)..... | 27 |
| 7.3. Pour les femmes avec antécédents familiaux (risque élevé ou très élevé) | 27 |
| 7.4. Pour les femmes à risque moyen..... | 29 |

Chapitre II : Matériels et Méthodes

| | |
|--|----|
| I. Introduction..... | 31 |
| II. Période d’étude..... | 31 |
| III. Paramètres étudiés..... | 31 |
| 1. La technique histologique | 31 |
| 1.1. La fixation..... | 32 |
| 1.2. Déshydrations et inclusion..... | 32 |
| 1.3. Réalisation des coupes..... | 34 |
| 1.4. Etalement sur les lames..... | 35 |
| 1.5. Coloration : | 35 |
| 1.6. Montage des lames..... | 37 |
| 1.7. Etude en microscopie optique..... | 37 |
| 2. Technique immunohistochimique..... | 37 |
| 2.1. Le repérage de la composante carcinomateuse infiltrant..... | 38 |
| 2.2. La confection des coupes..... | 38 |
| 2.3. Le prétraitement thermique..... | 38 |
| 2.4. Le déparaffinage..... | 39 |

| | |
|---------------------------------------|----|
| 2.5. La réhydratation..... | 39 |
| 2.6. Démasquage..... | 40 |
| 3. Utilisation du Kit Novocastra..... | 41 |
| 3.1. Protocole de Kit Novocastra..... | 42 |
| 3.2. Déshydratation..... | 48 |
| 3.3. Montage des lames d'IHC..... | 49 |

Chapitre III : Résultats Et Discussions

| | |
|---|-----------|
| I. Résultats Et Discussions | 51 |
| 1. Caractéristiques globale de carcinome infiltrant | 51 |
| 1.1. Caractéristiques clinico- histopathologiques | 51 |
| 1.1.1. Répartition selon l'âge des patientes (250 cas) | 51 |
| 1.1.2. Répartition selon la localisation de la tumeur | 52 |
| 1.1.3. Répartition selon la taille tumorale..... | 53 |
| 1.1.4. Répartition des tumeurs selon le type histologique | 53 |
| 1.1.5. Répartition selon le grade SBR | 54 |
| 1.1.6. Répartitions selon l'envahissement ganglionnaire (N) | 55 |
| 1.2. Caractéristiques Biologiques | 56 |
| 1.2.1. Expression des récepteurs d'œstrogène (RE) | 56 |
| 1.2.2. Expression des récepteurs de progestérones (RP) | 56 |
| 1.2.3. Expression membranaire de l'oncoprotéine HER2 | 57 |
| 1.2.4. Expression de l'antigène KI67 | 45 |
| Conclusion | 60 |
| Références | 62 |

LISTE DES ABREVIATIONS

OMS : Organisation Mondial de Santé

QSE : Quadrant supéro- externe

QSI : Quadrant supéro- interne

QIE : Quadrant inféro- externe

QII : Quadrant inféro- interne

ADN : Acide Désoxyribonucléique

CCIS : Carcinome canalaire in situ

CCLS : Carcinome lobulaire in situ

RH : Récepteurs hormonaux

RE : Récepteurs à l'œstrogène

RP : Récepteurs à la progestérone

P53 : Tumor protein 53

BRCA 1-2 : Breast cancer 1 and 2

CO : Les contraceptifs oraux

IMC : Indice de masse corporelle

TNM : Tumor Nodes and Metastases

SBR : Scarff Bloom Richardson

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

HE : Hématoxyline- Eosine

THS : le traitement hormonal substitutif

IHC : Immuno- histo- chimie

TBS : tris Buffered Saline

DAB : Diaminobenzidine

CAP : Consensus Américain de pathologie

PT : Taille tumorale

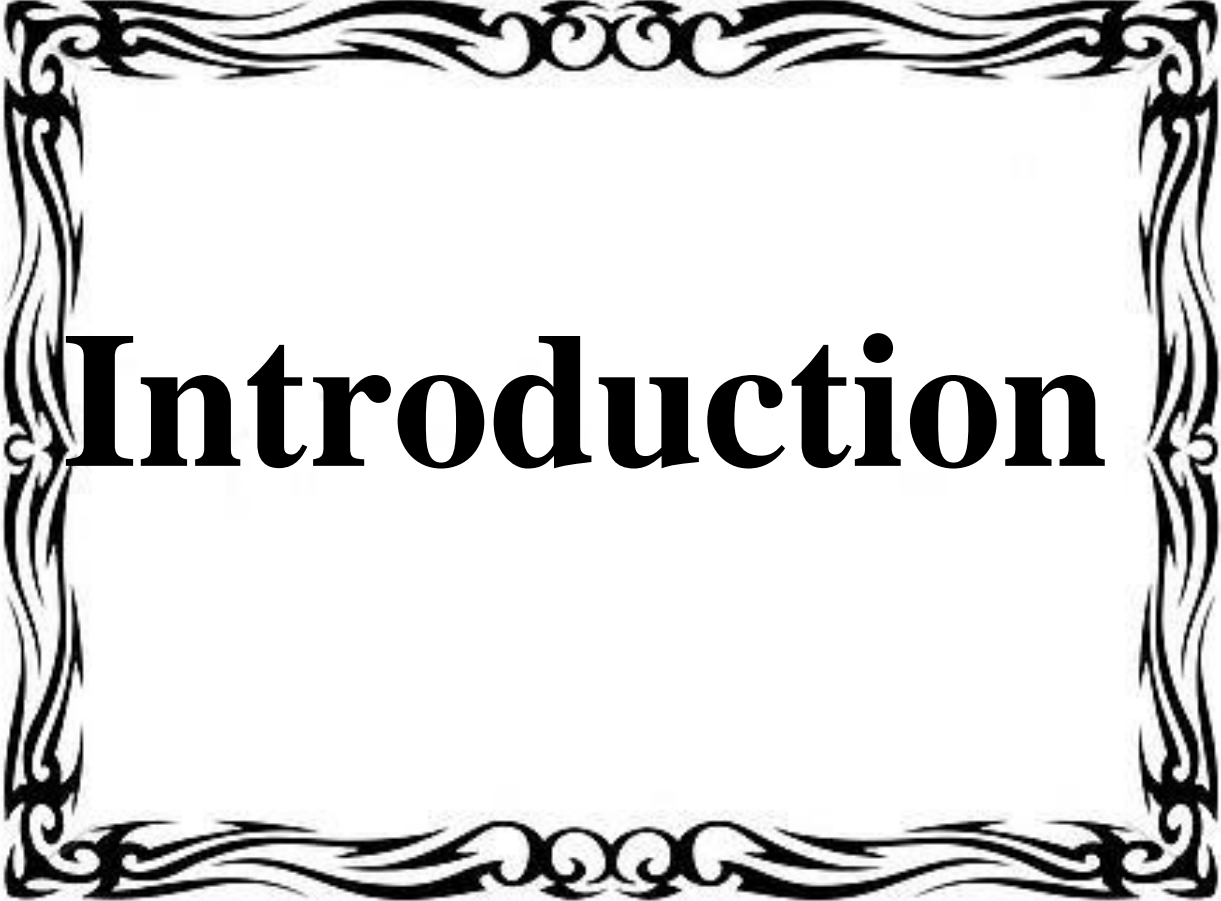
LISTE DES FIGURES

| | |
|--|-----------|
| Figure 1 : Structure du sein..... | 05 |
| Figure 2 : Schéma du sein et de ses structures voisines..... | 06 |
| Figure 3 : Coupe sagittale du sein et de paroi thoracique..... | 08 |
| Figure 4 : Les étapes de cancérogénèse..... | 10 |
| Figure 5 : Les principaux domaines fonctionnels du BRCA 1..... | 14 |
| Figure 6 : Principaux domaines fonctionnels de BRCA 2..... | 15 |
| Figure 7 : Carcinome canalaire et lobulaire..... | 22 |
| Figure 8 : Classification TNM du cancer du sein..... | 24 |
| Figure 9 : Fixation dans un liquide fixateur (Formol)..... | 32 |
| Figure 10 : Déshydratation et inclusion..... | 33 |
| Figure 11 : Les étapes de la technique histologique..... | 34 |
| Figure 12 : Etalement des lames..... | 35 |
| Figure 13 : Bloc de pièce anatomie et leur lame étalée..... | 35 |
| Figure 14 : Les produits de coloration..... | 36 |
| Figure 15 : Lamelle de montage..... | 37 |
| Figure 16 : Résultats de montage..... | 37 |
| Figure 17 : Leukit..... | 37 |
| Figure 18 : Les étapes de l'immunohistochimie..... | 39 |
| Figure 19 : Les étapes de réhydratation..... | 40 |
| Figure 20 : Démasquage..... | 41 |
| Figure 21 : Coffre de Kit Novocastra..... | 41 |
| Figure 22 : Chambre noire..... | 42 |
| Figure 23 : Les lames dans la chambre noire..... | 42 |
| Figure 24 : Chambre noire fermé..... | 42 |
| Figure 25 : Peroxydase Block..... | 42 |
| Figure 26 : 2 gouttes de peroxydase sur les lames..... | 42 |
| Figure 27 : Chambre noire fermé..... | 42 |
| Figure 28 : Rinçage par TBS..... | 42 |
| Figure 29 : Protein Block..... | 43 |
| Figure 30 : 2 gouttes de protein Block sur les lames..... | 43 |
| Figure 31 : Chambre noire fermé..... | 43 |
| Figure 32 : Rinçage par TBS..... | 43 |
| Figure 33 : Les anticorps d'immunohistochimie..... | 44 |

| | |
|--|-----------|
| Figure 34 : Les anticorps de cancer du sein..... | 44 |
| Figure 35 : Déposer les anticorps dans les lames..... | 44 |
| Figure 36 : Chambre noire..... | 44 |
| Figure 37 : Rinçage par TBS..... | 44 |
| Figure 37 : Rinçage par TBS..... | 45 |
| Figure 38 : L'anticorps secondaire (post primary)..... | 45 |
| Figure 39 : Mettre 20µl de A.C secondaire dans les lames THC..... | 45 |
| Figure 40 : Chambre noire..... | 45 |
| Figure 41 : Rinçage par le TBS..... | 45 |
| Figure 42 : NOVOLINK polymère..... | 45 |
| Figure 43 : Déposer 2 gouttes de NOVOLINK polymère dans tous les lames IHC..... | 46 |
| Figure 44 : Chambre noire pendant 30 minutes..... | 46 |
| Figure 45 : Rinçage par le TBS..... | 46 |
| Figure 46 : Novocastra DAB chromogene..... | 46 |
| Figure 47 : Déposé 20µl de solution Novocastra DAB chromogene..... | 46 |
| Figure 48 : Chambre noire pendant 3 minutes..... | 46 |
| Figure 49 : Rinçage par le TBS..... | 47 |
| Figure 50 : Novocastra Hématoxyline..... | 47 |
| Figure 51 : Déposer 2 gouttes d'hématoxyline dans tous les lames THC..... | 47 |
| Figure 52 : Rinçage des lames par l'eau distillé..... | 47 |
| Figure 53 : Rinçage par le TBS..... | 48 |
| Figure 54 : Rinçage par l'eau distillé..... | 48 |
| Figure 55 : Lamelle de montage..... | 49 |
| Figure 56 : Leukit..... | 49 |
| Figure 57 : Résultats de montage..... | 49 |
| Figure 58 : Répartition des patientes selon l'âge..... | 52 |
| Figure 59 : Répartition selon localisation de la tumeur..... | 52 |
| Figure 60 : Répartition selon la taille tumorale..... | 53 |
| Figure 61 : Répartition selon le type histologique..... | 54 |
| Figure 62 : Répartition selon le grade SBR..... | 55 |
| Figure 63 : Répartition selon l'envahissement ganglionnaire..... | 55 |
| Figure 64 : Répartition selon l'expression des récepteurs d'œstrogène..... | 56 |
| Figure 65 : Répartition selon l'expression des récepteurs de progestérones..... | 57 |
| Figure 66 : Répartitions de sous type HER2..... | 58 |
| Figure 67 : Expression d'antigène KI67..... | 58 |

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|---|-----------|
| Tableau I : Principales caractéristiques des deux tumeurs..... | 21 |
| Tableau II : Le score d'enseigne (un score familial d'analyse de l'arbre généalogique pour valider l'indication d'une consultation d'oncogénétique)..... | 28 |
| Tableau III : Le passage déshydratant..... | 33 |
| Tableau IV : Les étapes de coloration d'hématoxyline-éosine..... | 36 |
| Tableau V : Les bains de réhydratation..... | 40 |
| Tableau VI : les bains..... | 48 |

A decorative black frame with intricate, symmetrical scrollwork and floral patterns surrounds the central text. The frame is rectangular with rounded corners and a complex, ornate design.

Introduction

Introduction :

Le cancer du sein est l'une des principales causes de décès dans le monde et son fardeau ne cesse de croître.

Le cancer du sein est une maladie hétérogène constituée d'un ensemble des tumeurs de divers types histologiques qui sont classées en sous- groupes moléculaires bien définis dont la présentation clinique, l'évolution et le pronostic sont complètement différents (**Perou et al, 2000**). La complexité de cette maladie impose une prise en charge multidisciplinaire afin de proposer aux patientes un traitement adapté à leur maladie. L'identification de ces sous types moléculaires de cancer du sein a été un moment-clef de la recherche, (**Sotirio et al, 2009**).

Notre connaissance du cancer du sein s'est enrichie de données cellulaires et moléculaires qui permettront à la fois de mieux comprendre et surtout de mieux traiter cette maladie en ciblant les cellules qui sont à l'origine du cancer : les cellules souches cancéreuses, (**Charafe- Gauffret et al, 2007**).

D'après l'OMS (2020), le cancer du sein est le premier cancer chez la femme à la fois dans les pays développés et dans les pays en développement. Ce dernier assiste un progresse d'incidence de cancer du sein du fait d'une plus longue espérance de vie, de l'augmentation, l'urbanisation et de l'adoption des modes de vie occidentale.

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 ».

L'objectif de ce travail est d'analyser les différentes caractéristiques Cliniques, histopathologiques et biologiques du cancer du sein à travers une étude effectuée au service d'oncologie au niveau de CHU de mazaghren dans la wilaya de Mostaganem.

Notre travail intéresse des patientes porteuses d'un carcinome infiltrant et comporte deux parties ; Etude bibliographique composée d'un chapitre qui aborde des généralités sur le cancer du sein et Etude expérimentale : comportes 2 chapitres ; matériel/méthodes et résultats/discussions.

Enfin une conclusion générale résume les différents résultats obtenus de se modeste travail.



Chapitre I :

Synthèse

Bibliographique

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

1. Définition de sein :

Les seins sont des glandes exocrines de masses, d'aréole et de mamelons. Il se compose de peau qui forme l'enveloppe, de tissu adipeux avec 15 à 20 lobes glandulaires formés par du tissu conjonctif et séparés par du tissu adipeux, (**figure 1**). Les lobes mammaires se divisent en lobules pour former des alvéoles sécrétoires ou ainsi qui assurent la sécrétion du lait pendant l'allaitement chaque lobe débouche au niveau du mamelon par l'intermédiaire d'un canal galactophore, (**cooper, 1840 ; vorherr, 2012**).

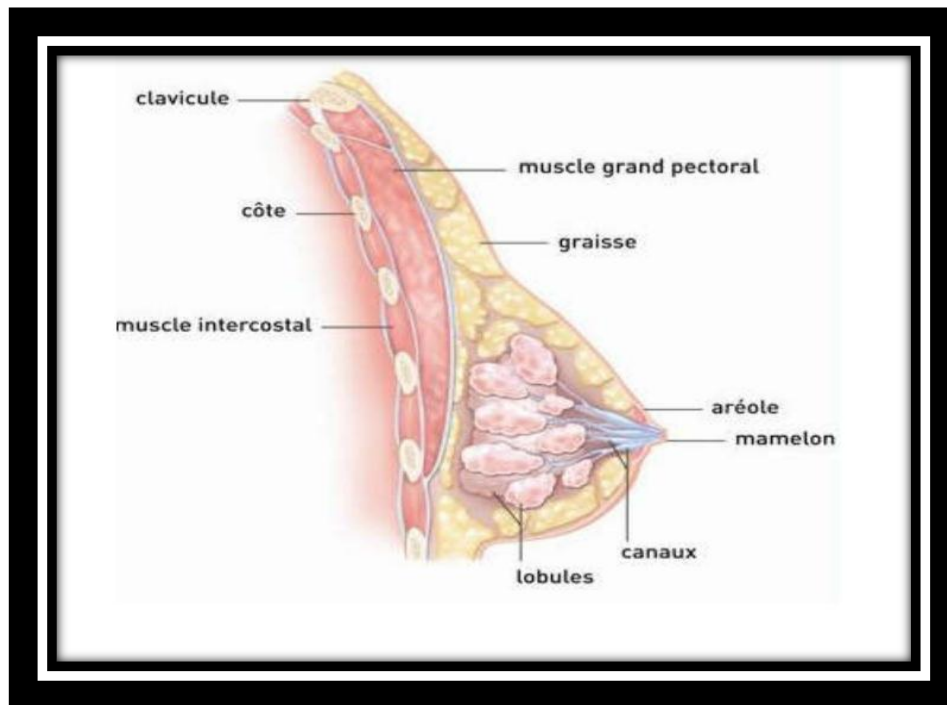


Figure 1 : structure du sein (INCA,2019).

Lorsque des cellules du sein dégèrent et se multiplient de façon incontrôlée, elles finissent par donner la naissance à une tumeur. Quand celle-ci est maligne, on parle de cancer du sein, ou de carcinome mammaire. (**LSCCA ,2020**).

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

2. Anatomie du sein :

2.1. Anatomie descriptive :

2.1.1. Situation :

Situé sur la paroi thoracique antérieure entre la 3^{ème} la 7^{ème} cotes, en dehors du sternum et en dedans de la ligne axillaire antérieure, le sein est limité en bas par le sillon sous - mammaire inférieur plus net que le sillon sus-mammaire (limite supérieure). **(Figure 2)**.

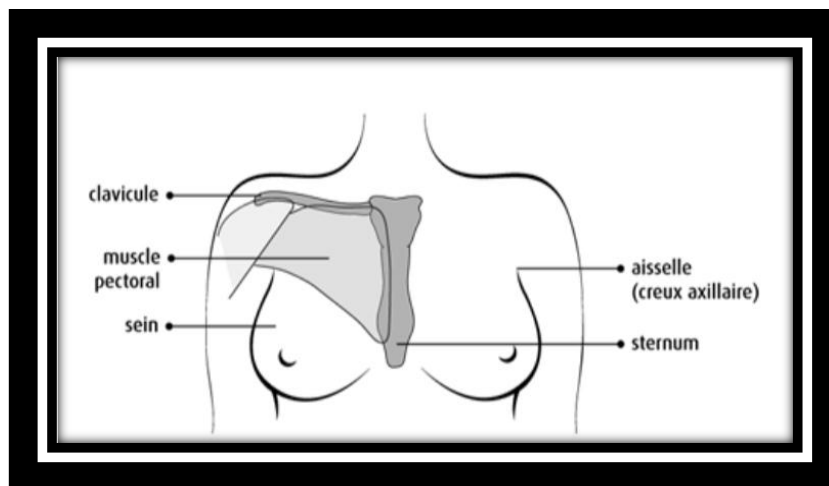


Figure 2 : schéma du sein et de ses structures voisines.

- **Le sein est divisé en 4 quadrants et une région centrale (figure3) :**
- Quadrant supéro- externe (QSE).
- Quadrant supéro- interne (QSI).
- Quadrant inféro- externe (QIE).
- Quadrant inféro- interne (QII).
- Plaque aréolo-mamelonnaire.
- **On le divise aussi en 4 segments (figure 4) :**
- Segment 1 : représente par la partie thoracique antérieure allant de la clavicule jusqu'au sillon sus -mammaire.
- Segment 2 : s'étendant du sillon mammaire au bord supérieur de la PAM.
- Segment 3 : s'étendant du bord inférieur de la PAM au sillon sous-mammaire.
- Segment 4 : s'étendant du sillon sous -mammaire au bord costal.

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

2.1.1. Dimensions :

Sont variables en fonction de l'architecture, néanmoins plusieurs formes ont été décrites à cette organe à géométrie variable : discoïde, conique, piriforme et pédicule. On note une augmentation de sa taille au cours de la grossesse, l'allaitement ainsi que la période prémenstruelle.

2.1.2 Constitution :

La glande mammaire, c'est -à-dire tout ce qui contient l'enveloppe cutané du sein, et constitué en proportions variables d'une femme à l'autre et selon les épisodes de la vie génitale de tissu glandulaire proprement dit, de tissu conjonctif et de tissu adipeux, (**Elaboration d'un guide pédagogique pour la rédaction des questions d'anatomie des concours,2018**).

2.1.3. Poids du sein :

La taille et le poids du sein varient durant la vie d'une femme, ils sont principalement influencés par la quantité de tissu adipeux présent dans le sein(**SEGBEDJI,2016**) ; variable d'une période à une autre ; de 200 g chez la jeune fille, à 500 g chez la nourrisse voire 900g dans certains cas. (**Pierre kamina,2011**).

2.1.4. Consistance :

La consistance est également variable. Elle est ferme chez la femme jeune et irrégulière, notamment au cours de la grossesse et de l'allaitement ou elle a tendance à devenir polylobée, molle et flasque. Elle devient plus homogène en comprimant le sein contre la paroi ou en décubitus dorsal. (**Pierre kamina,2011**).

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

2.2. Structure du sein :

La structure du sein est très complexe (voire la figure suivante) (Fig.3)

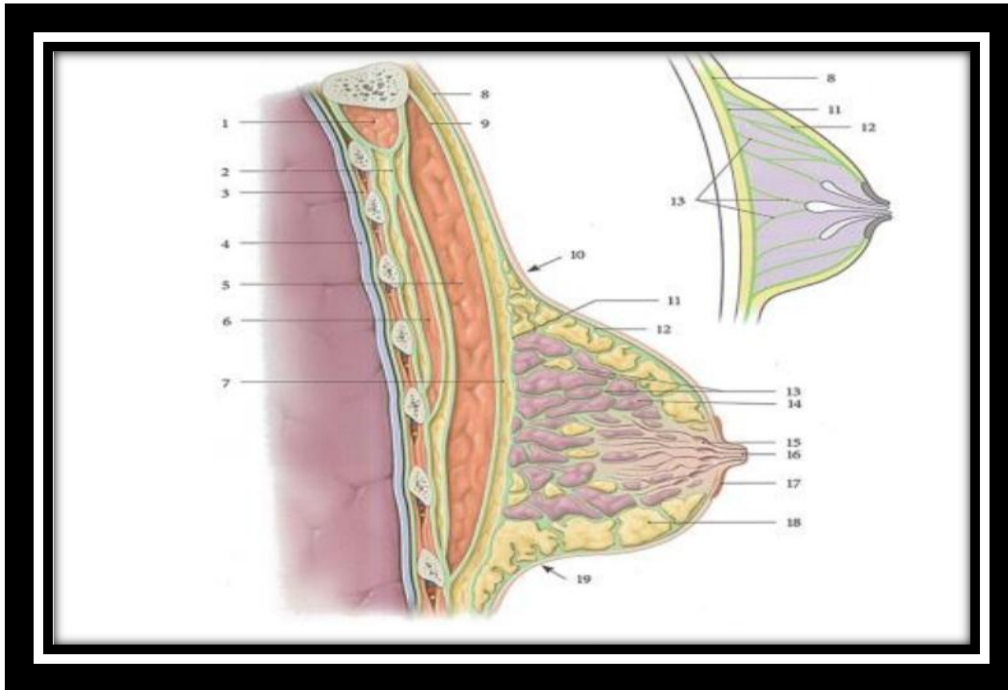


Figure 3 : coupe sagittale du sein et de la paroi thoracique, (Pierre Kamina, 2011)

1. m. subclavier 2. Fascia Calvi-pectoral 3. Fascia endo-thoracique 4. Plèvre pariétale
4. m. grand pectoral 5. m. petit pectoral 7. Espace rétro mammaire 8. Fascia thoracique superficiel
9. Fascia pectoral 10. Sillon supra mammaire 11. Fascia rétro mammaire
12. Fascia pré mammaire 13. Ligg. Suspenseurs du sein 14. Lobule mammaire
15. Sinus lactifère 16. Papille 17. Aréole 18. Graisse pré mammaire 19. Sillon inframammaire

2.2.1 Configuration externe :

Elle comporte trois zones :

- **La zone périphérique :** la peau est dans son ensemble lisse et souple ; glabre chez la femme et l'enfant, elle est revêtue d'un système pileux plus ou moins abondant chez l'homme, surtout près de la ligne médiane. Elle se différencie au niveau de l'extrémité antérieure de la glande mammaire, approximativement en regard du troisième espace

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

intercostal, pour former l'aréole et le mamelon. Sous ce plan cutané existe un pannicule adipeux ou moins développé.

- **L'aréole** : c'est un disque assez régulier de 40 à 50 mm de diamètre entourant la base du mamelon avec lequel elle se continue. Doublée à sa face profonde par le muscle de l'aréole, elle renferme des glandes sudoripares et des glandes sébacées qui font saillie à sa face extérieure constituant les tubercules de Morgagni, (**American college of radiologie, 1998**).
- **Le mamelon** : il est placé au centre de l'aréole et forme une surélévation cylindrique de 10 à 12 mm de long et de 9 à 10 mm de large. De même coloration brunâtre que l'aréole, il présente à son extrémité une série de petits orifices correspondant à la terminaison des canaux galactophores, (**American college of radiologie, 1998**)

2.2.2. Configuration interne :

Chez la femme, la glande mammaire se développe dès le début de la puberté et constitue une masse de tissu glandulaire de coloration blanc bleuâtre, de forme grossièrement circulaire située à la face antérieure de la partie externe du muscle grand pectoral.

Elle présente :

- Une face postérieure sensiblement plane.
- Une face antérieure convexe, irrégulière, présentant une série de crêtes plus ou moins marquées ; les crêtes Fibro-glandulaire de dureté qui donnent attache à des lamelles conjonctives du tissu cellulaire sous-cutané constituant les ligaments de Cooper.,

Une circonférence, très irrégulière, émettant des prolongements dans un seul est constant : le prolongement axillaire qui contourne le bord inférieur du muscle grand pectoral et empiète plus ou moins sur les plans superficiels du creux axillaire (**Fieg SA, D'orsi CJ, Hendrik RE, B et al, 1998**).

3. sein pathologique :

3.1. Définition :

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 (**Pirici, 2012**). Le cancer du sein dans la plupart du temps est une

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

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'évènements qui se produisent d'une façon séquentielle et aléatoire (Marie,2013).

3.2. Mécanisme de la cancérogénèse :

Le processus de cancérogénèse est long et comporte quatre phases :

L'initiation, promotion, la progression et l'invasion. (Fig. 4)

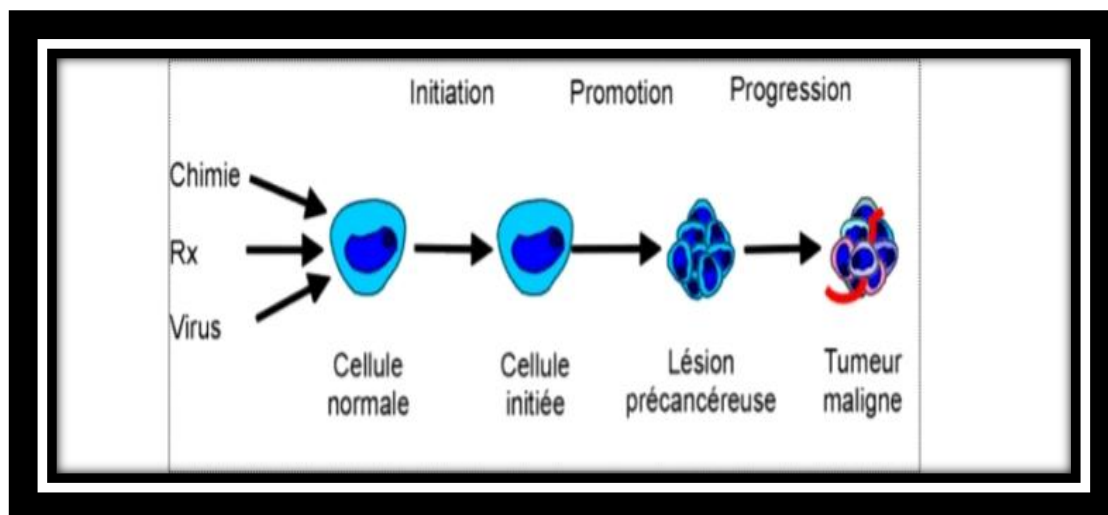


Figure 4 : les étapes de cancérogénèse (campus d'Anatomie pathologique, 2010)

3.2.1. Initiation :

C'est la première phase de la cancérogénèse, elle ne concerne qu'une seule cellule, ainsi « initiée » la voie de la cancérisation cette phase correspond à l'introduction dans l'ADN d'une ou plusieurs lésions, transmissibles au génome des cellules filles par des modifications génotoxiques, ils sont dits génotoxiques et peuvent être d'origine chimique, physique, ou biologique. Il existe des systèmes capables d'effectuer des réparations de l'ADN qui sont fidèles dans la majorité des cas, cependant ils peuvent se révéler infidèles ou fautifs, et dans ce cas réparer des lésions en insérant d'autres erreurs. L'accumulation des anomalies génétiques aboutit alors à des mutations de gènes importants dans le maintien de l'intégrité et des caractéristiques de chaque type cellulaire, (Weinberg, 1996).

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

3.2.2. La promotion :

Celle-ci est liée à l'induction d'une prolifération cellulaire qui provoque l'expansion clonale de la cellule initiée, soit que ce clone soit plus sensible que les cellules saines aux facteurs de croissance présents, soit que l'apoptose y soit diminuée.

La plupart des agents de promotion stimulent la prolifération, mais souvent de façon temporaire ou réversible. L'irritation mécanique prolongée et l'inflammation sont de promotion car, administrés en quantité importante, ils provoquent des lésions irréversibles conduisant à la mort d'une proportion élevée de cellules. L'intensité des événements dépend de la dose des agents de promotion, car ces derniers fonctionnent par effet seuil. Les lésions causées peuvent être réversible quand l'exposition est faible. Par contre la présence chronique ou itérative de l'agent promoteur pendant cette phase peut conduire à des lésions précancéreuses qui présentent à croître malgré l'interruption de l'exposition. Elles doivent autonome. La deuxième phase de la cancérogénèse a alors été accomplie. Celle-ci se termine quand un clone de cellules initiées est devenu capable d'échapper au contrôle tissulaire pour entre dans la troisième phase : la progression tumorale, (**Lauer-Fields et al, 2001**).

3.2.3. Progression :

Pendant cette phase, les cellules filles de la cellule transformée sont sélectionnées pour donner des clones plus malins et pour acquérir des propriétés leur permettant par exemple de métastaser. C'est l'étape finale dans le développement d'un cancer qui devient cliniquement détectable (**Lauer-Fields et al,2001**).

4. Physiopathologie :

Les progrès de la connaissance des différences biologique entre cellules mammaires normales et tumorales permettent progressivement d'isoler des anomalies biologiques spécifiques conduisant au développement de traitements ciblés individuels. Plusieurs gènes ont été ainsi décrits dans les cancers du sein : récepteurs aux œstrogènes(**RE**) et à la progestérone (**RP**) **ERBB2, P53, BRCA1 et 2**.

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

4.1. Récepteurs hormonaux :

4.1.1. Récepteurs aux œstrogènes :

Les œstrogènes sont indispensables à la croissance des cellules mammaires tant normales que tumorales par la médiation d'un facteur de transcription nucléaire qui se lie aux œstrogènes, le **RE** active la promotion de plusieurs gènes qui induisent la prolifération cellulaire et confèrent une résistance à l'apoptose. Les cancers du sein qui expriment fortement les **RE** sont au moins au début sensible à l'hormonothérapie. Il existe en fait deux molécules distinctes, récepteurs aux œstrogènes, le premier semblant la plus fréquente dans les cancers du sein.

Environ 15% des cellules épithéliales mammaires normales expriment les **RE**, Mais sont pas proliférantes. Les cellules proliférantes sont le plus souvent contiguës aux cellules **RE+** suggérant une sécrétion stimulante paracrine à partir des cellules **RE+** à l'intention des cellules **RE-** ; Il semble ainsi que la plupart des cancers du sein naissent des cellules **RE-** qui peuvent secondairement acquérir, et de façon variable au cours de leur évolution, une expression **RE+** traduisant une altération plus qu'un marqueur de l'origine cellulaire.

4.1.2. Récepteurs à la progestérone :

Le **RP** est un gène régulé par les œstrogènes. Ainsi quasiment tous les cancers du sein **RE+** sont également **RP+**. Il existe deux isoformes A et B la forme B est un activateur de la transcriptionnelle des récepteurs aux hormones stéroïdiennes. La terminaison N DU **RP** et le médiateur d'une interaction du **RP** avec de nombreuses molécules cytoplasmiques de la signalisation comme les tyrosines kinases qui jouent un rôle important dans les effets de la progestérone sur la croissance des cellules épithéliales mammaire. (**Schweitzer,2008**).

4.1.3. Récepteurs à HER2 :

La Surexpression de l'**HER2** joue un rôle dans la carcinogénèse et la progression du cancer du sein. Elle apparaît tôt et reste stable durant l'histoire naturelle de la maladie, (**Dansereau et Ferron, 2006**).

Dans les tissus mammaires sains, o, compte environ 20000 récepteurs **HER2** par cellule. Dans les cancers de sein présentant une amplification du gène **HER2**, on dénombre jusqu'à 100 fois plus de récepteurs par cellule, (**Manner et al, 2004**).

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

La surexpression de l'**HER2**, est rapporté dans approximativement 30% des cancers mammaires invasifs, mais aussi dans 60 à 70% des carcinomes canaux in situ, principalement peu différenciés, de haut grade histologique, de type comédocarcinome, (Marie,2013).

Des études de la famille des EGFR dans des modèles du cancer du sein ont montré que l'**HER2** est le récepteur de la famille des EGFR le plus largement exprimé dans la cellule mammaire et que dans le cancer du sein, l'hétérodimère le plus représenté est **HER2/HER3**, (Marie,2013).

4.1.4. Action des œstrogènes et de la progestérone :

Les œstrogènes et la progestérone induisent l'expression de la cycline **D1** et du gène **C-myc** (est un proto-oncogène qui est sur-exprimé dans certains cancers humains) dans les cellules mammaires. Une amplification anormale de **c-myc** conduisant à la prolifération cellulaire d'une population tumorale agressive est retrouvée dans environ 30% des cas. Les cellules **RE+** sur expriment le facteur anti-apoptotique **BCL-2** et évoluent vers l'apoptose en l'absence d'œstrogène. L'effet proliférant de la progestérone est médiat par la production d'hormone de croissance par l'épithélium mammaire hyperplasique.

4.1.5. P53 :

P53 est un puissant gène suppresseur de tumeur dans beaucoup de tissus. Entre un tiers et la moitié des cancers du sein s'accompagnent de mutation somatique de **P53**.

P53 a une action déterminante dans la réparation de l'**ADN** en permettant d'arrêter le cycle cellulaire pour permettre une réparation parfaite. Pour ce qui est de la cancérogénèse mammaire.

P53 apparait plus comme un promoteur qu'un initiateur. Il semble que la présence de **P53** muté soit associée à un mauvais pronostic et par ailleurs à résistance aux médicaments cytotoxiques, dont les ANTHRACYCLINES, au TOMOXIFENE et aux radiations ionisantes.

4.1.6. ERBB2 :

Une amplification de **ERBB2**, ou de la surexpression protéique qui en découle, est retrouvée dans (20 à 30 %) des cancers du sein est corrélée avec une évolutivité plus importante et une survie plus faible que pour les tumeurs présentant des taux normaux

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

d'**ERBB2** .la mise au point d'un anticorps monoclonal humanise qui bloque spécifiquement la signalisation due à **ERBB2** a permis son utilisation en clinique.

4.1.7. BRCA 1 :

Le gène BRCA1 code une protéine multifonctionnelle influençant la stabilité génomique et la réponse cellulaire aux dommages affectant l'**ADN**.

Les mutations de **BRCA1** jouent ainsi un rôle important dans la carcinogénèse mammaire sans que l'on sache pour quelle raison cet impact n'est retrouvé que pour les cancers du sein et plus particulièrement dans les formes familiales héréditaires alors qu'il n'est pas mise en évidence dans les autres cancers ou les cancers du sein sporadiques. **BRCA1** est un coactivateur des gènes de la réponse à **P53** et agit comme une sorte de coordinateur de nombreux processus cellulaire indispensables au maintien de la stabilité génomique.

Les cancers présentant une mutation de **BRCA1** sont souvent de haut grade et aneuploïdes. (Figure 5).

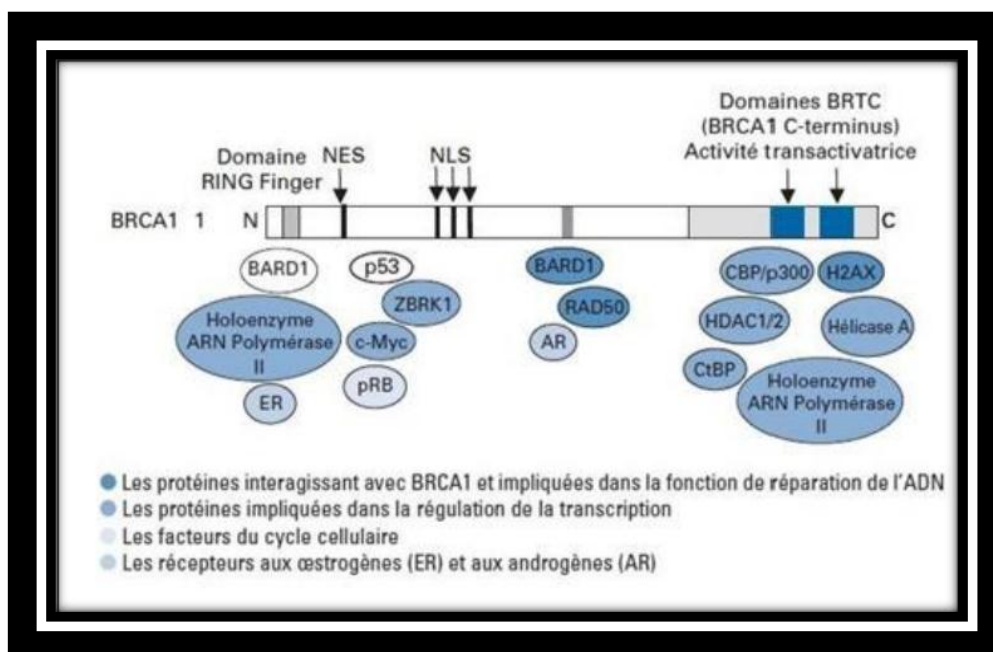


Figure 5 : les principaux domaines fonctionnels des BRCA1, (Rodriguez et al, 2000).

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

4.1.8. BRCA2 :

Similaire à **BRCA1**, **BRCA2** joue également un rôle dans la réparation de l'ADN mais aussi dans la régulation des étapes mitotiques. (SCHVEITZER, 2008). (Figure 6).

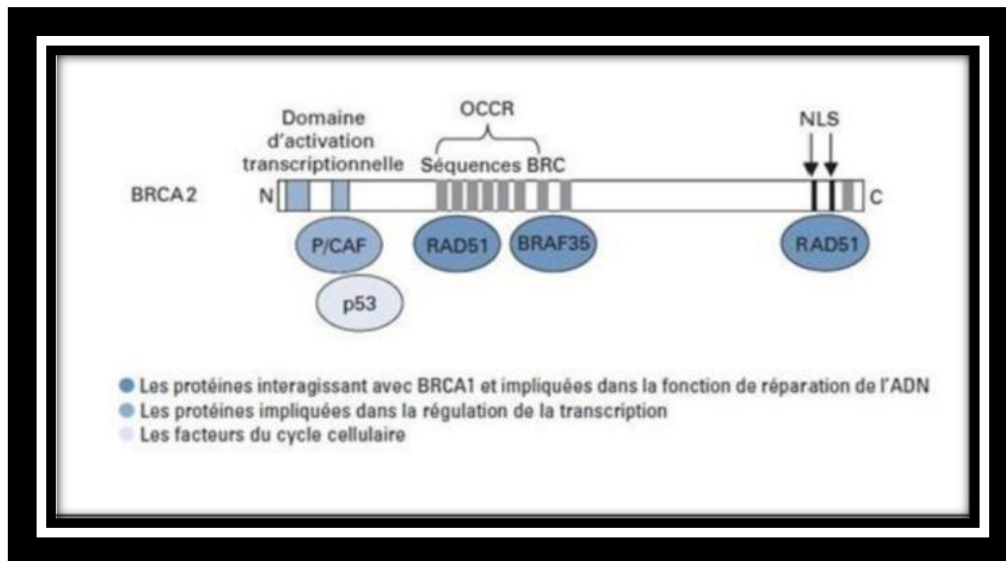


Figure 6 : principaux domaines fonctionnels de BRCA2 (Rodriguez et al, 2000).

5. Les facteurs de risques :

L'étiologie des cancers du sein n'est pas bien connue (KEITA,2018). Le cancer du sein est une maladie multifactorielle. Et chaque personne réagit différemment à chaque facteur de risque (LANSAC et OULDAMER ,2018).

5.1. Facteurs de risque intrinsèques :

5.1.1. Age :

Le cancer du sein ayant un courbe âge dépend (BEN ABDERAHMANE, 2018), il se développe le plus souvent autour de 60ans. 78% des cancers du sein sont diagnostiqués chez des femmes âgées de plus de 50ans (GARRIGOU, 2017) plus une femme prend de l'âge, plus le risque d'apparition du cancer du sein augmente. Ceci s'explique par le fait que plus nous prenons de l'âge, plus il y aura une accumulation des mutations aléatoires au niveau de l'ADN qui expliquent la survenue des cancers. C'est d'ailleurs, pour cette raison que les femmes sont invitées à réaliser des tests de dépistage du cancer du sein (mammographie) tous les deux ans à partir de 50ans (BICAR, 2018).

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

5.1.2. Sexe :

Bien que le cancer du sein soit généralement synonyme de maladie qui survient fréquemment chez les femmes, il survient également chez les hommes. En effet bien que minimes en quantité, les hommes ont des tissus mammaires susceptibles de devenir malins de la même manière que les femmes, quoique beaucoup moins fréquemment. Bien que le cancer du sein masculin soit rare, il ne survient que dans 1% de tous les cancers du sein (**KHATTAB et AL, 2019**).

5.1.3. Facteurs génétiques :

Des antécédents familiaux de cancer du sein, qui constituent un troisième facteur de risque important, se retrouvent chez environ 20% des patientes touchées, le risque est particulièrement grand lorsque le cancer est survenu chez un parent au premier degré de moins de 50ans. Plusieurs syndromes familiaux de cancer du sein associés à des anomalies moléculaires ont été identifiés (**DAVIDSON,2013**). Le principal d'entre eux est le syndrome du cancer du sein et de l'ovaire, qui est lié à des mutations germinales des gènes de susceptibilité au cancer du sein, les gènes **BRCA1** et **BRCA2**.

Actuellement, les gènes **BRCA1** et **BRCA2** sont considérés comme les deux gènes majeurs à l'origine d'un risque très élevé de cancer du sein. Le gène **BRCA1** (Breast Cancer Gene 1) et le gène **BRCA2** (Breast Cancer Gene 2) (**LIVON et Al, 2019**). Au fil des décennies. Il a été démontré que des mutations dans les gènes **BRCA** peuvent conduire au développement d'un cancer du sein, de l'ovaire, de la prostate et du colon ces gènes supprimeurs de tumeur font partie intégrante du contrôle normal de la croissance tissulaire. Ces gènes codent pour des protéines qui fonctionnent pour limiter la prolifération.

Cependant, si les gènes supprimeurs de tumeurs sont inactivés par une mutation ponctuelle, une délétion ou une perte d'expression, il n'y a plus de contrainte sur la croissance tissulaire (**CASAUBON et Al, 2020**). Fait important, les porteurs de la mutation **BRCA** ont souvent tendance à développer un cancer du sein agressif et à un plus jeune âge (**MCGUIRE et Al, 2015**).

5.1.4. Antécédents des affections bénignes :

Les maladies bénignes du sein constituent un facteur de risque de cancer du sein. Elles sont histologiquement divisées en deux groupes : les lésions prolifératives et les lésions non prolifératives avec sans atypie (**NKONDJOCK et GHADIRIAN,2005**).

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

- Les lésions prolifératives ne sont généralement pas associées à un risque accru de cancer du sein ou, si elles le sont le risque est très faible, telles que les fibroadénomes et les kystes (**PEGDWENDE-OLIVIA, 2014**).
- Les lésions prolifératives sans atypie multiplient le risque par deux, tandis que les lésions hyperplasiques avec atypie augmentent ce risque d'au moins quatre fois (**NEGRIE et GALATEANU, 2019**).

Les femmes traitées pour un premier cancer du sein ont un risque cinq à six fois plus important que les autres de développer un cancer dans l'autre sein (**PEGDWENDE-OLIVIA, 2014**)

5.1.5. Facteurs hormonaux :

Les hormones sexuelles féminines exogènes ou endogènes sont de petits facteurs de risque des cancers hormonosensible. Il s'agit d'un effet promoteur sur lésions préexistantes, (**GOMPEL, 2019**).

L'Age à la puberté détermine le moment où les ovaires commencent à produire les œstrogènes. A l'opposé, l'âge à la ménopause est le moment où les ovaires arrêtent de produire les œstrogènes (**LANSAC et OULDAMER, 2018**). Le risque de cancer du sein augmente lorsque :

- ❖ Les premières règles apparaissent précocement ; une puberté précoce expose aux œstrogènes pendant une durée plus longue au cours de la vie (**SANCHO-GARNIER et COLONNA, 2019**). Le risque de cancer du sein semble être 20% plus élevé chez les femmes dont leur puberté a commencé avant l'âge de 11ans par rapport à celles dont leur puberté débute à l'âge de 13ans (**EL HELOU, 2017**).
- ❖ La ménopause survient tardivement (après 55ans). Les femmes en ménopause à l'âge de 55ans ont plus eu environ 12% de risque en plus de développer un cancer par rapport à celles ménopausées à l'âge de 50-54(**EL HELOU, 2017**). Le mécanisme sous-jacent serait lié à une plus longue imprégnation des cellules mammaires par les hormones ovariennes.

De même, la longueur des cycles ovariens et sa régularité constitue aussi un facteur hormonal de risque ; sur une vie entière à âges de puberté et de ménopause semblables, des cycles plus courts augmentent le nombre total de cycles, donc l'exposition aux œstrogènes, et par conséquent le risque (**LANSAC et OULDAMER, 2018**).

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

5.1.6. Facteurs liés à la reproduction :

Les femmes qui n'ont pas eu d'enfant ou ayant eu leur première grossesse tardivement c'est-à-dire après 30ans ont un risque augmente de survenue du cancer du sein par rapport à celles ayant eu un enfant avant 30ans (**GARRIGOU, 2017**).

La multiparité protège les femmes contre le cancer du sein. Toutefois, la période reproductive semble avoir un double effet : le risque est accru immédiatement après l'accouchement, puis diminue graduellement.

Prolifération rapide de l'épithélium. Les changements amorces au cours de la grossesse, en particulier si elle est survenue précocement sont accentuées par chacune des grossesses ultérieures, et le développement du cancer du sein est lié à la vitesse de prolifération des cellules épithéliales mammaires et inversement au degré de différenciation (**GARRIGOU, 2017**).

Avortement les études sont contradictoires concernant les fausses couches spontanées ou provoquées, il a été trouvé un risque augmenté en cas d'avortement durant le premier trimestre de la grossesse si elle est survenue avant une première grossesse menée à terme, résultat non confirmé par d'autres études (**SAKHRI, 2015**).

L'allaitement constitue un facteur protecteur du cancer du sein (**CORDINA-DUVERGER et GUENEL, 2016**). La longue durée de lactation confère une petite réduction supplémentaire du risque (**VERONESI, 2017**). « L'exposition aux hormones sexuelles (œstrogènes et androgène) étant un facteur de risque de cancer » « l'aménorrhée durant l'allaitement, en permettent la diminution de ces hormones (**DEROUACHE et Al, 2017**). De plus réduit le nombre de cycles menstruels pendant la vie de la femme (**EL HELOU, 2017**). Le non allaitement ou la durée courte d'allaitement contribuent de façon significative à l'incidence élevée du cancer du sein. Parmi les femmes qui ont allaité, celles qui ont développé un cancer du sein ont allaité moins longtemps que celles qui n'ont pas développé de cancer du sein (**DEROUACHE et Al, 2017**).

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

5.2. Facteurs de risque extrinsèques :

5.2.1. Traitements hormonaux prescrits à titre de contraception ou de traitement substitutif de la ménopause :

Pour les contraceptifs oraux (CO), le risque est augmenté d'environ 25% chez les femmes utilisant couramment les contraceptions orales.

Cependant cet accroissement de risque chute dès l'arrêt de la consommation (GARRIGOU, 2017). Pour le traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS), est prescrite pour pallier la diminution du niveau des hormones ovariennes circulantes. Les femmes sous THS présentent un risque augmenté de cancer du sein, si on compare aux femmes qui ne l'ont jamais utilisé, et le risque de cancer du sein augmente avec la durée d'utilisation, (GARRIGOU, 2017). Tous les THS ne semblent pas augmenter de la même façon de risquer de carcinome mammaire chez les femmes ayant recours à un THS oestro-progestatif (ZAKMOUT-BELAGGOUNE, 2018).

5.2.2. Mode de nutrition et obésité :

Le rôle de l'alimentation dans le cancer du sein est difficile à estimer dans la mesure où ses effets sont complexes. Plus récemment, à partir d'enquêtes nutritionnelles qui ont recherché le rôle de divers composants.

Ainsi la consommation de graisses, notamment d'origine animale surtout celles contenues dans la viande rouge en pré-ménopause augmenterait le risque de cancer du sein. De manière générale, il semblerait que les régions riches en graisses saturées et pauvres en fibres favoriseraient la survenue de cancer du sein (CAID, 2018).

Selon le récent HANDBOOK du centre international de recherche sur le cancer, le surpoids et l'obésité sont des facteurs de risque établis chez l'humain avec un niveau de preuve élevé par 13 localisations de cancer parmi eux : **sein (post-ménopausique)**. Un indice de masse corporelle (IMC) élevé est associé à une augmentation du risque de cancer du sein avant la ménopause (LAUBY-SECRETAN et Al, 2019). Probablement en raison de l'augmentation de la production et du temps d'exposition aux hormones stéroïdiennes (GARRIGOU, 2017).

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

5.2.3. Activité physique :

La pratique d'une activité physique régulière diminue le risque de survenue d'un cancer du cancer, (SEVERINE-GUIU,2015). L'activité physique modérée (30 à 60 minutes au moins 4 fois par semaine) diminue le risque de cancer du sein d'environ 35% en particulier chez les femmes.

5.2.4. Expositions aux radiations ionisantes :

Le sein est un des organes du corps humain les plus radiosensibles et ne sont pas complètement différenciés et sont donc plus sensibles aux radiations. Les effets négatifs des radiations se manifestent par des dommages à l'ADN est une inflammation accrue (EL HELOU, 2017), les examens diagnostiques thoraciques répétés chez les jeunes filles augmentent le risque de cancer du sein, d'une manière générale, la radio thérapie pour pathologie malignes (INSERM, 2008).

Ce risque est lié à la dose cumulée d'irradiation et à l'âge de la femme (PEGDWENDE-OLIVIA, 2014).

5.2.5. Expositions aux produits cancérigènes :

Actuellement, plusieurs études ont démontré que le risque de cancer du sein peut être augmenté par l'usage des savons, lessives, pesticides, cosmétiques qui contiennent la plupart du temps des conservateurs du type parabènes, benzène... qui accélèrent la production d'œstrogène.

Ainsi, ces produits augmentent d'environ 20% les risques d'apparition du cancer du sein (BICAR, 2018).

6. classification de cancer du sein :

6.1. Classification OMS des tumeurs :

Il y a deux sortes de la tumeur, les tumeurs bénignes et les tumeurs malignes :

6.1.1. Tumeurs bénignes :

Les tumeurs bénignes ne sont pas cancéreuses. Même si elles peuvent prendre la place des cellules normales, elles ne se répandent pas dans d'autres parties du corps (MARCOTTE et Al, 2008).

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

6.1.2. Tumeurs malignes :

Les tumeurs malignes liées à la multiplication d'une cellule transformée qui se répond plus aux mécanismes de régulation du corps humain, (GUILLAUMOT,2012).

Tableau 1 : principales caractéristiques des deux sortes tumeurs, (Asselah,2012).

| Tumeurs bénignes | Tumeurs malignes |
|---|---|
| Reste localisée à l'endroit où elle a pris naissance | Ne reste pas localisée à l'endroit où elle a pris naissance |
| Est bien limitée | Est mal limitée par rapport aux tissus préexistants |
| Circonsrite, refoule les tissus préexistants | Non circonscrite, avec dispersion des cellules tumoral |
| Pas de destruction des tissus voisins | Destruction et envahissement des tissus préexistants |
| A peu de retentissement sur l'état général | Retentit sur l'état général |
| Pas de récurrence locale pas de métastase | Récurrence possible métastase possible |
| Son exérèse chirurgicale complète en permet la guérison | Est potentiellement mortelle |

6.1.3. Les carcinomes in situ (infiltrants) :

La prolifération épithéliale maligne est dans la lumière sont du canal galactophorique : carcinome intra canalaire (85%à 90%) des carcinome in situ, soit des acini situés dans les lobules : carcinome intra lobulaire (10à15%). Mais la membrane basale est toujours respectée il n'y pas d'infiltration rapporté par (Loriot Al,2011) ;(BAILLET et Al, 2015). (Figure 7).

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

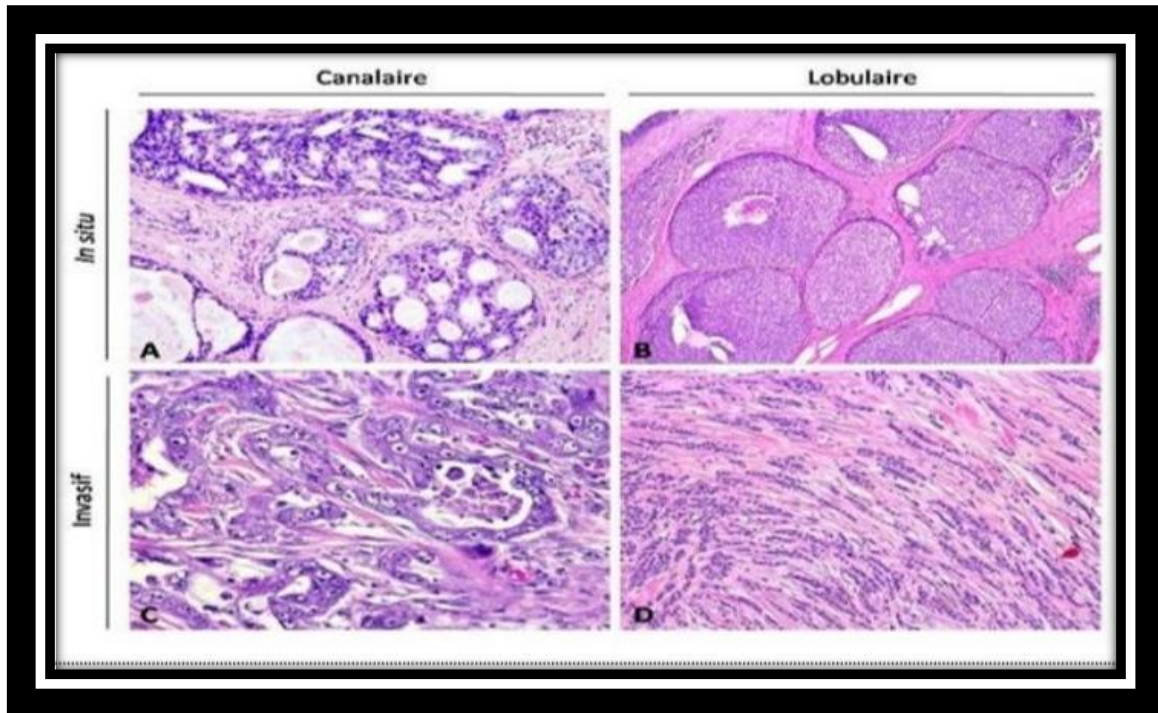


Figure 7 : Carcinome canalaire et lobulaire, (Campus d'Anatomie Pathologique, 2010).

6.1.4. Les carcinomes invasifs (non infiltrants) :

Contrairement aux précédents, ce type de carcinome se distingue par la capacité des cellules cancéreuses à envahir le tissu conjonctif voisin. Ce groupe est constitué de plusieurs entités. Le premier type est le carcinome canalaire infiltrant. Il est le plus fréquent des tumeurs malignes soit environ 70% des cancers du sein. L'autre type est le carcinome lobulaire infiltrant représentant 5 à 15% des cancers de nombreux autres carcinomes plus rares sont également décrits.

Cette classification des tumeurs mammaires est actuellement remise en question par des études transcriptomiques à haut débit. En effet, les cancers du sein représentent une pathologie complexe et hétérogène, résultant de multiples altérations moléculaires. L'étude de cette hétérogénéité est cruciale pour le développement de thérapies plus efficaces ciblant spécifiquement la tumeur de chaque patiente. (Figure 8), (MONBELLI S, 2014)

6.1.5. Les carcinomes métastatiques :

Les cellules néoplasiques des carcinomes invasifs (non infiltrant) envahissent le tissu mammaire environnant et peuvent disséminer à partir de la tumeur primaire, le plus souvent par le réseau lymphatique mais aussi par les vaisseaux sanguins.

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

Les premiers relais ganglionnaires sont colonisés et peuvent être à l'origine d'une dissémination générale du cancer. Cet envahissement des ganglions lymphatiques est le reflet du potentiel métastatique des cellules tumorales est important dans le pronostic de la tumeur. Dans la plupart des cancers du sein, les métastases sont principalement localisées au niveau des os, des poumons et du cerveau et peuvent être également retrouvées dans le foie, la plèvre et la peau. **(Figure 8), (VERBEKE, 2010).**

6.1.6. Maladie de Paget du mamelon :

On observe dans ce cas un écoulement sanglant ou eczéma du mamelon, l'analyse histologique met en évidence des cellules carcinomateuses au sein du revêtement malpighien du mamelon. Les cellules sont de grandes tailles, polygonales, au cytoplasme abondant clair, au noyau irrégulier et d'architecture lentigineuse. La maladie de Paget du sein témoigne d'un cancer infiltrant ou d'un carcinome intra canalaire du sein. Il s'agit d'une propagation de cellules carcinomateuses au mamelon. **(TAVASSOELI et Al, 2003).**

6.2. Classification TNM :

Classification **TNM** est un système de classement reposant sur l'extension tumorale locale, régionale(ganglionnaire) et métastatique il a été établi pour permettre des comparaisons en particulier internationales, il était initialement exclusivement clinique afin d'être applicable par toutes les équipes (classement simple à faire peu coûteux). Son succès, les progrès de la cancérologie le désir de faire des comparaisons plus fines, on fait introduire dans ce classement certaines données de l'imagerie et les constatations anatomopathologiques.

Les classements ont varié dans le temps de sorte qu'il est nécessaire de préciser l'année du **TNM** choisi pour décrire une population tumorale. Les dimensions centimétriques de **T** et de **N** sont de plus en plus prises en compte au détriment des autres critères.

D'une certaine façon, le **TNM** résume l'observation mais ne la remplace pas. A lui seul, il ne peut permettre de poser les indications de façon correcte.

- ❖ Le **T** va de 1 à 3 ou 4 selon l'extension locale révélée par le bilan clinico-radiologique, le **PT** va de 1 à 3 ou 4 et tient compte de l'extension tumorale constatée par l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire.
- ❖ Le **N** va de **N0** à **N3** selon la taille et le sièges des adénopathies. **N-** et **N+** sont utilisés en l'absence ou en présence d'un envahissement ganglionnaire à l'analyse anatomopathologique des ganglions.

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

- ❖ Le **M** correspond à l'existence (**M1**) ou non (**M0**) de métastases pour les comparaisons, on peut regrouper les cas en stades selon le schéma habituel suivant :
 - Stade 1 : **T1N0M0**
 - Stade 2 : **T1N1M0** et **T2N0** ou **N1**
 - Stade 3 : **T1N1 T2N2 T3N0** ou **N1** ou **N2**
 - Stade 4 : **T4** et/ou **N3** et/ou **M** positif (Figure8). (SINGLETARY et al,2003).

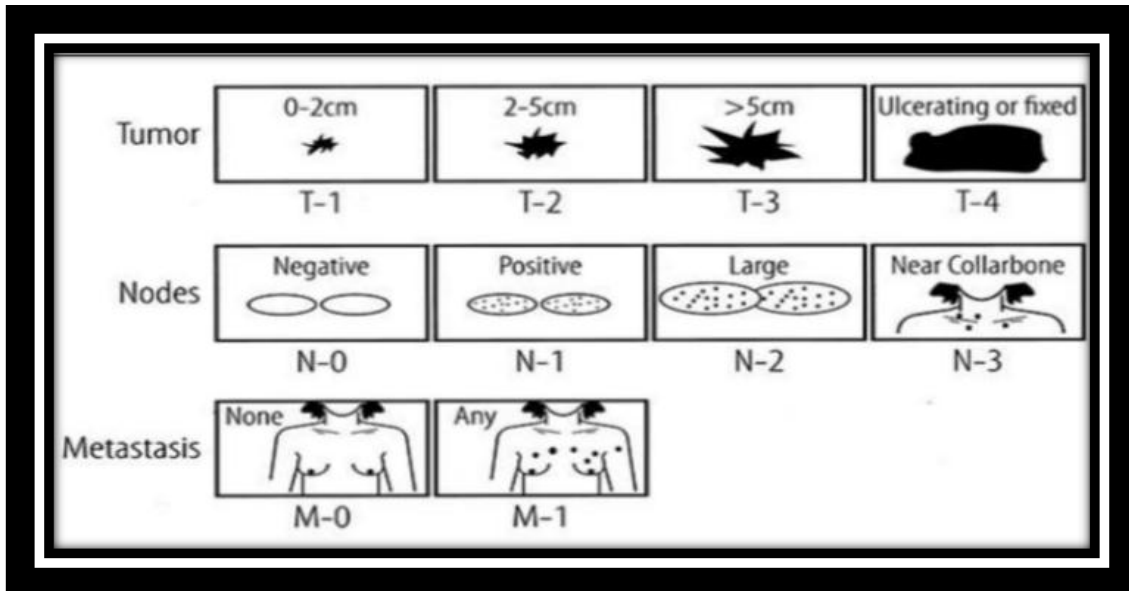


Figure 8 : Classification TNM du cancer du sein, (Singletary et al, 2003).

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 représentent une amplification du gène HER2, avec ou sans expression des RH.
- Triples négatifs n'expriment ni RE, ni RP, ni HER.

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

6.4. Caractérisation des cancers du sein par immunohistochimie :

6.4.1. Grade histologique :

Le rôle du grade histologique est maintenant largement admis pour les cancers infiltrants, le système le plus utilisé est le « grade de Scarff Bloom Richardson » (**SBR**), revu par le groupe de Nottingham et repris par l'européen Community working groupe for Brest pathology.

La méthode du grading **SBR** consiste à évaluer trois paramètres morphologiques :

- La formation de tubules
- Le pléomorphisme nucléaire
- La fréquence des mitoses

Un score allant de 1 à 3 est attribué à chacun de ces paramètres. Les différents scores sont additionnés pour obtenir le grade histologique global.

- ✓ Grade 1 = score 3-5
- ✓ Grade 2 = score 6-7
- ✓ Grade 3 = score 8-9

Les cancers de grade 1 sont mieux différenciés tandis que les cancers de grade 3 le sont moins. Les cancers indifférenciés ont habituellement une évolution plus grave et plus rapide que les cancers différenciés, mais ils se montrent aussi plus sensibles aux traitements néoadjuvants, (**Chen et al, 2012**).

6.4.2. L'envahissement ganglionnaire :

Le cancer du sein est très lymphophile. L'envahissement ganglionnaire est habituellement considéré comme le plus important des facteurs pronostiques. Sa présence est corrélée à la taille de la tumeur et au grade SBR. D'autres éléments tels que la taille ganglionnaire, l'importance de l'envahissement et la rupture capsulaire sont également discutés. Actuellement, beaucoup d'équipes s'intéressent au caractère micro métastatique de l'envahissement déterminé par immuno- marquage, (**Mauriet et al, 1999**).

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

6.4.3. Statut HER2 :

La protéine **HER2**(Human epidermal growth) est un récepteur transmembranaire qui possède une activité tyrosinekinase. Elle appartient à la famille des récepteurs de l'épidermal growth factor. Son activation se traduit par une prolifération des cellules tumorales humaines qui surexpriment **HER2**. Dans 15 à 20% des cancers du sein, **HER2** est amplifié et surexprimé. La recherche de statut **HER** de la tumeur est obtenue par immunohistochimie ou par amplification génique (hybridation in situ en fluorescence FISH), (**Saglier et al, 2009**).

6.4.4. L'antigène KI-67 :

La protéine **ki-67** est une protéine produite par le corps qui influence le processus de division des cellules cancéreuses du sein et par la même, leur vitesse de croissance(prolifération). Un taux élevé de **ki-67** dans les cellules cancéreuses peut indiquer une vitesse de croissance accrue, (**Chen et al,2012**).

7. Dépistage du cancer du sein :

Il est indéniable que le pronostic du cancer du sein soit étroitement lié à l'âge au diagnostic, plus précoce, meilleure sera la survie.

Le dépistage organisé en France débute à partir de l'âge 50 ans au rythme d'une mammographie tous les 2 ans et ce en l'absence de tout facteurs de risque de cancer du sein.

Ce dépistage s'accompagne d'un examen clinique et d'une seconde lecture indépendante des examens considérés comme normaux ou bénins par le radiologue ayant réalisé les examens. (**Tardivon A, 2009**).

En Algérie, le cancer du sein est la première cause de mortalité par cancer chez la femme. Ce constat à lui seul démontre l'importance d'une stratégie axée sur le dépistage et le diagnostic précoce, seuls garants de formes localisées curables. En effet, selon des sources hospitalières, la taille tumorale moyenne est de 35 mm et 60% des patientes ont un envahissement ganglionnaire au moment du diagnostic. (**Manuel, 2015**).

Les professionnels de santé jouent un rôle d'information et d'orientation essentiels pour favoriser la participation des femmes au dépistage en fonction de leur âge et de leur niveau de risque.

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

7.1. Pour toutes les femmes :

Il est recommandé d'effectuer un examen clinique des seins (palpation) une fois par an chez toutes les femmes à partir de l'âge de 25 ans, quel que soit leur niveau de risque. Cet examen est rapide et indolore permettant de détecter une éventuelle anomalie. Il peut être réalisé par un généraliste, un gynécologue ou même une sage-femme.

7.2. Pour les femmes avec antécédents personnels (risque élevé) :

Il est recommandé en cas de :

- Cancer du sein y compris l'in situ (CCIS) : un examen clinique tous les 6 mois pendant les 2 ans suivant le traitement, puis tous les ans et une mammographie annuelle.
- Hyperplasie atypique canalaire ou lobulaire : une mammographie annuelle pendant 10 ans. A la fin des 10 ans, si la patiente a plus de 50 ans, elle sera surveillée par une mammographie tous les 2 ans, Si elle a moins de 50 ans, une mammographie tous les 2 ans est recommandée jusqu'à l'âge de 50 ans.
- Irradiation thoracique à haute dose (maladie d'hodgkin) : un examen clinique annuel 8 ans après la fin de l'irradiation et au plus tôt à l'âge de 20 ans. Une IRM mammaire annuelle (une incidence oblique) en association éventuellement avec échographie mammaire.

7.3. Pour les femmes avec antécédents familiaux (risque élevé ou très élevé) :

La femme présente un risque potentiellement très élevé de cancer du sein si, dans sa famille proche (mère, sœur, enfant), des cas de cancer du sein ou de l'ovaire ont été diagnostiqués, ou si des hommes de sa famille (père, frère, enfant) ont eu un cancer du sein.

Il existe un score familial d'analyse de l'arbre généalogique pour valider l'indication d'une consultation d'oncogénétique et envisager une recherche de mutations : le score d'Ensieger. Ce dernier permet aussi de graduer le risque de prédisposition génétique de cancer du sein en l'absence de mutation familiale identifiée.

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

Tableau 2 : le score d'Enseigne (un score familial d'analyse de l'arbre généalogique pour valider l'indication d'une consultation d'oncogénétique).

| Le score D'Enseigne | |
|--|----------|
| Mutation BRCA1/2 identifiée dans la famille | 5 |
| Cancer du sein chez une femme avant 30 ans | 4 |
| Cancer du sein chez une femme entre 30 et 39 ans | 3 |
| Cancer du sein chez une femme entre 40 et 49 ans | 2 |
| Cancer du sein chez une femme entre 50 et 70 ans | 1 |
| Cancer du sein chez un homme | 4 |
| Cancer de l'ovaire avant 70 ans | 4 |

Le calcul du score se fait en additionnant les cotations pour chaque cas de la même branche parentale :

- ✓ : Consultation d'oncogénétique.
- ✓ : Dépistage organisé.

Si le score d'Enseigne est égal ou supérieur à 3, le niveau de risque de la patiente sera évalué en fonction de son arbre généalogique et de son âge, au cours d'une consultation d'oncogénétique. Selon les résultats de cette première étape, l'onco-généticien peut envisager des recherches génétiques. A l'issue de la consultation d'oncogénétique et / ou de la recherche de mutations, le risque peut être élevée ou très élevée :

En cas de risque élevé : la surveillance se fera :

- A partir de l'âge de 20ans : un examen clinique annuel.
- Avant l'âge de 50ans (et au plus tôt à partir de 40ans), une mammographie.

Annuelle, en association avec une échographie mammaire, les situations justifiant d'un suivi radiologique plus précoce (avec IRM mammaire éventuelle) sont discutées au cas par cas.

- A partir de 50ans, la patiente est orientée vers un dépistage organisé.

Il convient de commencer la surveillance radiologique 5ans avant l'âge du dépistage de cancer du sein chez l'apparentée la plus jeune (apparentée au premier degré ou nièce par un frère).

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

En cas de risque très élevée

Cas où une mutation des gènes BRCA1 et BRCA2 a été retrouvée chez la patiente :

- Une surveillance clinique tous les 6 mois dès l'âge de 20 ans.
- Dès l'âge de 30 ans, un suivi annuel par imagerie mammaire (IRM et mammographie plus ou moins échographie en cas de seins denses dans les 2 mois maximum). Les situations justifiant d'un suivi radiologique plus précoce sont discutées au cas par cas.

7.4. Pour les femmes à risque moyen :

En occident, le cancer du sein survient majoritairement chez les femmes de plus de 50 ans ne présentant pas de facteur de risque particulier. Pour ces femmes, un programme de dépistage organisé est proposé jusqu'à 74ans. Il répond à des exigences de qualités strictes et inclut :

- ❖ Une seconde lecture systématique de tous les clichés jugés normaux par un radiologue indépendant.
- ❖ Une formation spécifique des radiologues qui participent à ce programme.
- ❖ Un contrôle régulier des appareils de mammographie, tous les 6 mois.
- ❖ Une évaluation régulière du programme permet d'y apporter les évolutions nécessaires.

Le dépistage radiologique du cancer du sein des femmes âgées de moins de 50 ans (40 à 49 ans) n'est pas recommandé, étant donné qu'en l'état des connaissances en 2015, les risques associés au sur-diagnostic sont supérieurs au bénéfice attendu en termes de mortalité.

En Algérie, le dépistage de masse organisé ne sera pas le même que celui pratiqué ailleurs, en raison des particularités épidémiologiques.

- ❖ L'âge jeune des patientes.
- ❖ Le pic d'incidence avant 50 ans.
- ❖ La densité mammaire.

En dernier lieu, on note que l'organisation du dépistage de masse du cancer du sein en Algérie est une des prérogatives du plan cancer 2015-2019. Un comité d'experts sera créé pour organiser le dépistage du cancer du sein. Il tiendra compte des moyens humains et matériels existant en concertation avec tous les intervenants de la chaîne épidémiologique de la maladie. (Manuel, 2015).



Chapitre II :

Matériel et

Méthodes

Chapitre II : Matériel et Méthodes

I. Introduction :

Notre travail est réalisé au niveau de laboratoire d'anatomopathologie du Docteur Ben Zardjeb (CHUO) et au niveau de CHU de Mostaganem (Service d'Oncologie) (des statistiques).

Notre étude est effectuée sur des dossiers des patients atteints du cancer du sein, et sur des patientes porteuses d'un nodule, recrutées pour une tumorectomie ou mastectomie avec curage axillaire, seuls les cas de carcinomes canaux et lobulaires infiltrants ont été retenus et ces ainsi que nous avons sélectionné 250 cas pour lesquelles les diverses caractéristiques tumorales sont précisées.

II. Période d'étude :

L'accumulation des données a été réalisée pendant 1 mois, où on obtient des informations et des données de 2 années ; l'année de 2020 et 2022, au service d'oncologie à le CHU de Mezaghren.

III. Paramètres étudiés :

Nous avons recueilli à partir des dossiers des patients atteint le cancer du sein, où on a étudié les paramètres suivants :

- ✓ Selon le sexe : femme et homme.
- ✓ Selon l'âge : de 20 ans à plus de 80 ans.
- ✓ Selon les années : l'année de 2020 et 2022.
- ✓ Selon la taille tumorale : clinique et histologique.
- ✓ Selon le type histologique.
- ✓ Selon le grade SBR : grade I, II, III
- ✓ Selon l'envahissement ganglionnaire
- ✓ Selon les récepteurs : RE, RP, HER2, KI67.

1. La technique histologique :

Les différents prélèvements des pièces opératoires (le sein) provenant des services cliniques, de la radiologie ou du bloc opératoire, enregistrée sous N° pour les archivées, mesurée (longueur-largeur) et sa localisation est déterminée. Elle est ensuite préparée à l'histopathologie en suivant les étapes suivantes :

Chapitre II : Matériel et Méthodes

1.1. La 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 10 fois 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 et la rapidité du résultat (**Figure 9**).

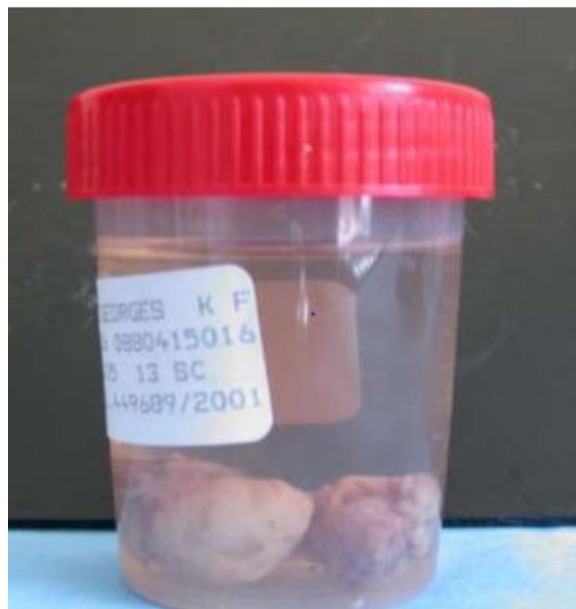


Figure 9 : Fixation dans un liquide fixateur (Formol).

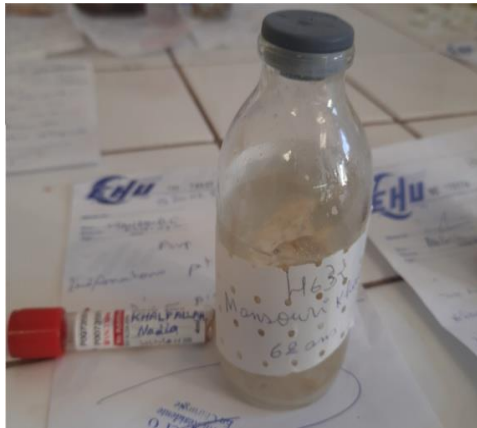
1.2. Déshydrations et inclusion :

Les cassettes sont mises dans un panier pour procéder à la déshydratation. Les pièces sont placées dans :

Les pièces fixées sont placées dans quatre bains d'acétone, à raison d'1h par bain à une température de 37°C ; puis introduites dans un bain de toluène pendant ½ h, suivi d'un bain de paraffine et toluène d'½h.

L'inclusion se fait dans les cassettes spéciales, la paraffine chauffée de 56 à 58°C orientée est alors immergée dans la paraffine et entièrement recouverte, et refroidissement à 4°C (**Figure 10**), (**tableau 3**).

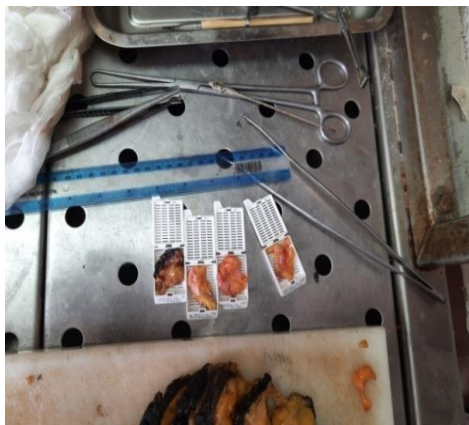
Chapitre II : Matériel et Méthodes



Petite pièce anatomie



Etude macroscopique



Etude macroscopique



Appareil déshydratation

Figure 10 : Déshydratation et inclusion

Tableau 3 : Le passage déshydratit :

| Le passage | Les bains | La durée |
|------------|-------------------|----------|
| 1 | Formol | 1h :30 |
| 2 | Alcool 100% | 1h :30 |
| 3 | Alcool 80% | 1h :30 |
| 4 | Alcool 60% | 1h :30 |
| 5 | Alcool 50% | 1h :30 |
| 6 | Alcool 30% | 1h :30 |
| 7 | Alcool 20% | 1h :30 |
| 8 | Toluène ou Xylène | 1h :30 |
| 9 | Toluène ou Xylène | 1h :30 |
| 10 | Paraffine | 1h :30 |
| 11 | Paraffine | 1h :30 |

Chapitre II : Matériel et Méthodes

1.3. Réalisation des coupes :

En refroidissant, le fragment, imbibé de paraffine, se trouve inclus dans un bloc solide à partir duquel ; à l'aide d'un microtome réglé à 5 μ m puis et sont déposées sur des lames histologique et fixées à l'eau/albumine à 2% (**Figure 11**).



Placer la pièce dans le moule.



Inclusion en paraffine : Réalisation des blocs.



Refroidissement les blocs sur plaque froide.



Les coupes au microtome

Figure 11 : les Etapes de la technique histologique.

Chapitre II : Matériel et Méthodes

1.4. Etalement sur les lames :

Plusieurs motifs de coupe tissulaire sont étalés sur les lames (**Figure 12**). Les lames sont alors séchées afin d'assurer une bonne adhésion à la lame des tissus avant la coloration. (**Figure13**).



Figure 12 : étalement des lames



Figure 13 : Bloc de pièce anatomie

Et leur lame étalée

1.5. Coloration :

La coloration utilisée est une coloration de type Hématoxyline-Eosine (HE), largement utilisée en histologie. La coloration usuelle associe un colorant basique nucléaire (hématéine, hématoxyline) et un colorant acide cytoplasmique (éosine, érythrosine, ou phloxine). (**Tableau 4**) ; (**Figure 14**).



Xylen



Alcool



Hématoxyline



Carbonate de lithium

Chapitre II : Matériel et Méthodes



Acétone



Eosine



Rinçage par l'eau de robinet

Figure 14 : les produits de coloration

Tableau 4 : les étapes de coloration d'hématoxyline-éosine :

| Le passage | La solution | La durée |
|------------|----------------------------|-------------|
| 1 | Xylène | 2 minutes |
| 2 | Xylène | 2 minutes |
| 3 | Alcool | 30 secondes |
| 4 | Alcool | 2 minutes |
| 5 | Rinçage (l'eau de robinet) | 30 secondes |
| 6 | Hématoxyline | 2 minutes |
| 7 | Rinçage (l'eau de robinet) | 30 secondes |
| 8 | Carbonate de lithium | 10 secondes |
| 9 | Rinçage (l'eau de robinet) | 30 secondes |
| 10 | Alcool | 1 minute |
| 11 | Eosine | 10 secondes |
| 12 | Acétone | 10 secondes |
| 13 | Acétone | 10 secondes |
| 14 | Acétone | 30 secondes |
| 15 | Xylène | 1 minute |

Chapitre II : Matériel et Méthodes

1.6. Montage des lames :

La phase de montage représente la dernière phase de coloration. Elle consiste à couvrir la coupe par une lamelle (**Figure 15**) soigneusement posée sur une grosse goutte de Leukit (**Figure 16**) des petites pressions sur lamelle permettent l'élimination complète des bulles d'aires, qui entravent l'observation au microscope. (**Figure 17**).

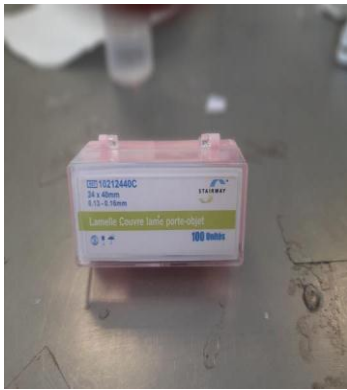


Figure 15 : Lamelle de montage

Figure 16 : Résultats de montage

Figure 17 : Leukit

1.7. Etude en microscopie optique :

L'observation des coupes colorées est effectuée à l'aide d'un microscope optique. Cet appareil permet d'obtenir une image agrandie (20 à 1000 fois) par une combinaison optique de la coupe éclairée par une lumière qui la traverse.

| Colorant | Affinité | Coloration |
|--------------|------------|------------|
| Hématoxyline | Noyaux | Violet |
| L'éosine | Cytoplasme | Rose |

2. Technique immunohistochimique :

Les techniques d'immunohistochimie (IHC) sont réalisées sur les prélèvements fixés et inclus en paraffine contenant les tumeurs primitives pour la détermination des facteurs moléculaires avec les anticorps spécifiques. Après le repérage de la composante carcinomateuse infiltrante, les carcinomes canaux ou lobulaires infiltrants sont délimités sur lame en vue de l'étude immunohistochimique. La technique immunohisto-chimique est comparable pour les récepteurs hormonaux RH, pour l'oncoprotéine HER2 et pour les cytokératines en tenant compte des spécificités de chaque anticorps. La sensibilité et la spécificité de détection immunohistochimique des récepteurs sont très variables en fonction du fixateur, du type de prétraitement, de l'anticorps primaire et de la méthode de révélation.

Chapitre II : Matériel et Méthodes

La première partie de l'étude IHC permet de préciser le statut des récepteurs RE/RP et HER2 pour les 120 tumeurs.

2.1. Le repérage de la composante carcinomateuse infiltrante :

Ce repérage est réalisé en l'histologie. C'est une étape indispensable puisque la mise en évidence des récepteurs par les anticorps spécifiques au niveau de la tumeur ne prend en compte que la composante infiltrante. La réalisation des témoins internes et/ou externes est capitale.

2.2. La confection des coupes :

Des coupes des 2 à 4 μ réalisées au microtome sont montées sur lames traitées au 3 aminopropyltriethoxy-silane à 2% (sigma). Les coupes sont étiquetées (RE, RP, HER2 et CK5/6) et collées à l'albumine bovine (Dako) sur une plaque chauffante.

2.3. Le prétraitement thermique :

Les lames rangées dos à dos et placées dans un porte lames, subissent un prétraitement thermique dans l'étude à 40°C durant 24 heures. (**Figure 18**)



Les coupes réalisées au microtome sont collées sur les lames à l'aide d'albumine bovine.



Séchage les coupes sur la plaque chauffante.

Chapitre II : Matériel et Méthodes



Etiquetage les coupes correspondant au bloc.



Plaque porte lames.



Prétraitement thermique à l'étuve.

Figure 18 : Les étapes de l'immunohistochimie

2.4. Le déparaffinage :

Est réalisé dans deux bains de toluène de 05 minutes à température ambiante.

2.5. La réhydratation :

Elle s'effectue à l'aide de deux bains d'éthanol absolu, suivis de deux autres bains d'eau distillée durant 5 minutes chacun (**Tableau 5**) ; (**Figure 19**).

Chapitre II : Matériel et Méthodes



Figure 19 : Les étapes de Réhydratation

Tableau 5 : les bains de réhydratation

| Le passage | La solution | La durée |
|------------|----------------|----------|
| 1 | Xylen | 10 min |
| 2 | Xylen | 10 min |
| 3 | Alcool 100% | 10 min |
| 4 | Alcool 90% | 10 min |
| 5 | Alcool 70% | 1 min |
| 6 | Alcool 50% | 1 min |
| 7 | L'eau distillé | 5 min |

2.6. Démasquage :

Il a pour but de restaurer en plaçant la solution de démasquage durant 45 minutes à 90°C dans un bain marie, puis à température ambiante pendant 20 minutes, suivi par 2 bains de l'eau distillé et 2 bains de TBS à 10% durant 5 minutes chacun.

- ❖ Les antigènes à localiser avant l'incubation avec les anticorps.
- ❖ Les lames sont mises dans la solution de démasquage. (**Figure 20**)

Chapitre II : Matériel et Méthodes



Solution pH 6 et pH 9



Solution pH 6 et pH 9 dans bain marie



Refroidissement la solution pH par l'eau de robinet

Figure 20 : Démasquage

3. Utilisation du Kit Novocastra : (Figure 21)



Figure 21 : Coffre de kit Novocastra

Avant d'utiliser le coffre de Novocastra (Figure 21). Il faut préparer une chambre noire humide (Figure 22) et mettre les lames immunohistochimie dans la chambre noire. (Figure 23), (Figure 24).

Chapitre II : Matériel et Méthodes

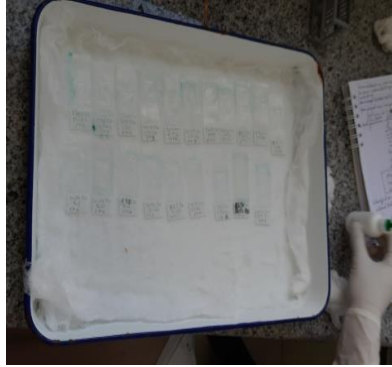


Figure 22 : Chambre noire **Figure 23 :** Les lames dans la
Chambre noire **Figure 24 :** Chambre noire fermé

3.1. Protocole de Kit Novocastra :

➤ Etape 1 : bloque peroxydase (peroxydase block)

Mettre 2 gouttes de peroxydase (**Figure 25**) dans tous les lames d'immunohistochimie (**Figure 26**) pour bloquer l'activité de peroxydase et faire la chambre noire pendant 10 minutes (**Figure 27**) et après 10 minutes rincer avec le TBS. (**Figure 28**).



Figure 25 : Peroxydase **Figure 26 :** 2 gouttes **Figure 27 :** Chambre **Figure 28 :** Rinçage par
Block de peroxydase noire fermé TBS
sur les lames

➤ Etape 2 : bloque les protéines (protein block)

Mettre 2 gouttes de protein block (**Figure 29**) dans tous les lames d'immunohistochimie (**Figure 30**) pour bloquer les activités de protéines et faire une chambre noire pendant 5 minutes (**Figure 31**) et après 5 minutes rincer avec le TBS (**Figure 32**)

Chapitre II : Matériel et Méthodes



Figure 29 : Protein block

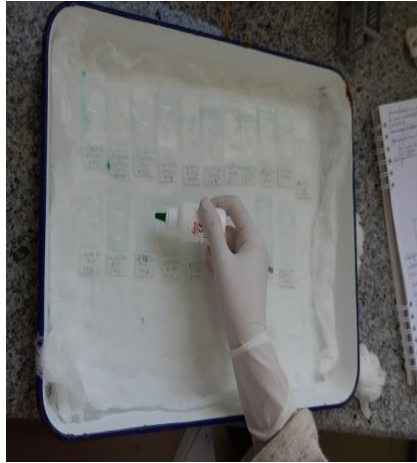


Figure 30 : 2 gouttes de Protein

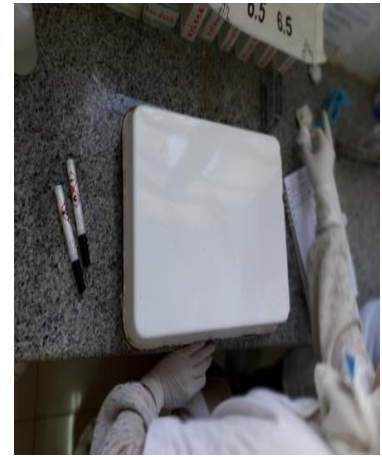


Figure 31 : Chambre noire

Block sur les lames

fermé



Figure 32 : Rinçage par TBS

➤ **Etape 3** : déposer les anticorps

Mettre 20 μ l d'anticorps (**Figure 33,34**) dans tous les lames immunohistochimie (**Figure 35**) (chaque lame possède un anticorps spécifique) pendant 45 minutes dans la chambre noire (**Figure 36**) pour voir s'il y a une tumeur ou non, puis le degré de tumeur ; Après 45 minutes rincer par le TBS (**Figure 37**)

Chapitre II : Matériel et Méthodes



Figure 33 : Les anticorps d'immunohistochimie



Figure 34: Les anticorps de cancer du sein (Ro , Rp , Here 2 , ki67)



Figure 35: Déposer les anticorps dans les lames d'immunohistochimie



Figure 36 : Chambre noire



Figure 37 : Rinçage par le TBS

➤ **Etape 4 :** Déposer les anticorps secondaire (post primary)

Mettre 2 gouttes d'anticorps secondaire (**Figure 38**) dans tous les lames (**Figure 39**) pour la confirmation des tumeurs dans les échantillons et faire la chambre noire pendant 30 minutes (**Figure 40**). Après 30 minutes rincer par le TBS. (**Figure 41**)

Chapitre II : Matériel et Méthodes



Figure 38 : L'anticorps secondaire
(Post primary)



Figure 39 : Mettre 20ul de A.c secondaire dans
les lames IHC



Figure 40 : Chambre noire



Figure 41 : Rinçage par le TBS

➤ **Etape 5 :** Déposer les polymères

Mettre 2 gouttes de polymère (**Figure 42**) dans tous les lames d'IHC (**Figure 43**) pour éliminer tous les polymères dans les échantillons et constituer la chambre noire (**Figure 44**) pendant 3 minutes. Après 3 minutes rincer avec le TBS. (**Figure 45**)



Figure 42 : Novolink
polymère



Figure 43 : Déposé 2 gouttes de novolink polymère
dans tous les lames IHC

Chapitre II : Matériel et Méthodes



Figure 44 : Chambre noire pendant 30 minutes



Figure 45 : Rinçage par le TBS

➤ **Etape 6 :** Déposer le Novocastra DAB chromogène

Déposer 20 µl de solution DAB chromogène (**Figure 46**) dans tous les lames d'IHC (**Figure 47**) pour donner la coloration marronne et pour voir la tumeur dans les échantillons et constituer la chambre noire (**Figure 48**) pendant 3 minutes, après cette durée rincer par le TBS. (**Figure 49**)



Figure 46: Novocastra
DAB chromogene



Figure 47 : Déposé 20ul de solution
novocastra DAB chromogene

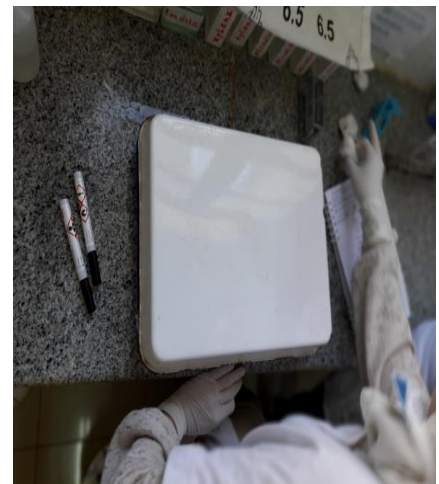


Figure 48 : Chambre noire
pendant 3 minutes

Chapitre II : Matériel et Méthodes

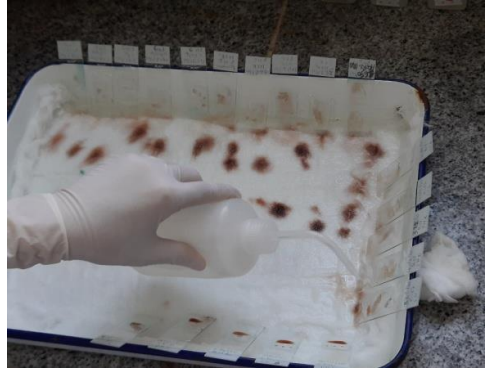


Figure 49 : Rinçage par le TBS

➤ **Etape 7** : Déposer l'hématoxyline

Mettre 2 gouttes d'hématoxyline (**Figure 50**) dans tous les lames d'IHC (**Figure 51**) et faire la chambre noire pendant 5 minutes, après ça rincer par :

- ❖ L'eau de robinet pendant 3 min et nous mettre les lames d'IHC dans le porte lames. (**Figure 52**)
- ❖ Le TBS pendant 3 min (**Figure 53**)
- ❖ L'eau distillée pendant 3 min (**Figure 54**)



Figure 50 : Novocastra
Hématoxyline

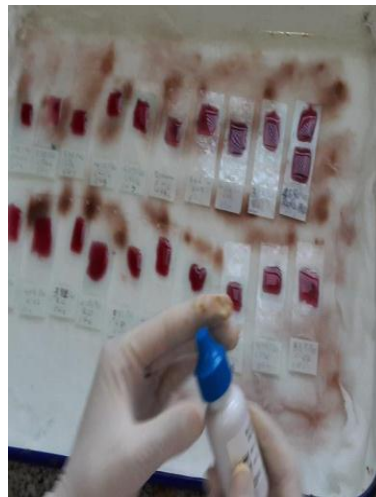


Figure 51 : Déposer 2 gouttes
d'hématoxyline dans tous
les lames IHC

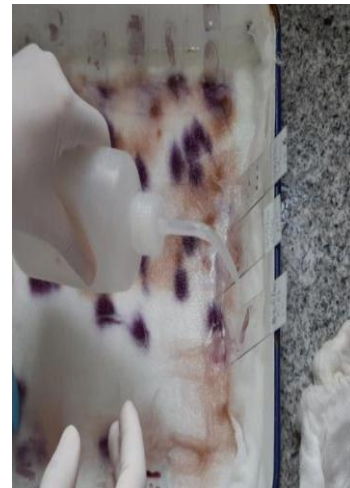


Figure 52 : Rinçage des lames
par l'eau de robinet

Chapitre II : Matériel et Méthodes



Figure 53 : Rinçage par le TBS



Figure 54 : Rinçage par l'eau distillé

3.2. Déshydratation :

Mettre le porte lame qui contient les lames d'IHC dans des bains qui contient : (**Tableau 6**)

Tableau 6 : les bains

| Le passage | La solution | La durée |
|------------|----------------|----------|
| 1 | L'eau distillé | 5 min |
| 2 | Alcool 50% | 1 min |
| 3 | Alcool 70% | 1 min |
| 4 | Alcool 90 % | 10 min |
| 5 | Alcool 100% | 10 min |
| 6 | Xylen | 10 min |
| 7 | Xylen | 10 min |

Chapitre II : Matériel et Méthodes

3.3. Montage des lames d'IHC :

Les phases de montage représentent la dernière phase de l'IHC. Elle consiste à couvrir la coupe par une lamelle (**Figure 55**) ; Soigneusement posée sur une grosse goutte de Leukit (**Figure 56**) des petites pressions sur la lamelle permettent l'élimination complète des bulles d'aires, qui entravent l'observation au microscope. (**Figure 57**)

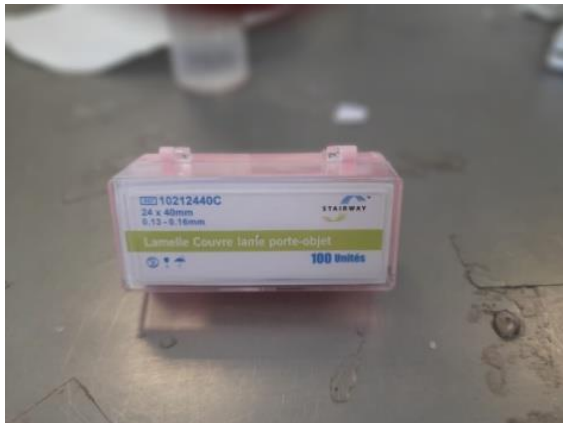


Figure 55 : Lamelle de montage



Figure 56 : Leukit



Figure 57 : Résultats de montage



Chapitre III :

Résultats et

Discussions

Chapitre III : Résultats Et Discussions

I. RESULTATS ET DISCUSSIONS :

Les résultats de notre étude portent sur 250 cas de carcinomes mammaires infiltrants, montre une répartition variable selon les paramètres cliniques, histopathologiques et biologiques, diagnostiqués au service d'anatomie pathologique et déterminés par immunohistochimie.

Les résultats sont exposés en trois parties :

- 1- Etude des caractéristiques globales des 250 cas de carcinomes infiltrants.
- 2- Analyse des paramètres clinico- pathologiques des carcinomes infiltrants.
- 3- Analyse des caractéristiques Biologiques.

1. Caractéristiques globale de carcinome infiltrant :

Notre analyse de l'ensemble des tumeurs (250 cas) montre une répartition variable selon les paramètres cliniques, histopathologiques et biologiques.

1.1. Caractéristiques clinico- histopathologiques :

Dans notre travail nous avons réalisé la répartition des patientes selon les paramètres cliniques. L'étude histologique des prélèvements permet de préciser les paramètres tumoraux tels que : Age, le sexe, la localisation, la taille tumorale, le type histologique, le grade SBR, l'envahissement ganglionnaire.

1.1.1. Répartition selon l'âge des patientes (250 cas) :

L'âge des patientes varie de 20 à 89 ans avec un âge moyen de 50 ans.

- Les résultats montrent que la tranche d'âge la plus touchée se situe entre [40-49] ans avec un pourcentage de 24,8% ; les femmes de moins de 50 ans représentent plus de la moitié soit (22,8%),(Figure 58), ce qui concorde avec ceux de la littérature et les travaux de **Guedouar et al ; 2013, 2014 ; 2019**).
- L'âge est un facteur clinique important car il est lié au statut hormonal de la femme, (moins de 50 ans étant l'âge de la ménopause admis statiquement).

Chapitre III : Résultats Et Discussions

| L'Age | 20-29 | 30-39 | 40-49 | 50-59 | 60-69 | 70-79 | 80-89 |
|---------------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|
| Nombre de cas | 3 cas | 47 cas | 62 cas | 57 cas | 45 cas | 33 cas | 3 cas |

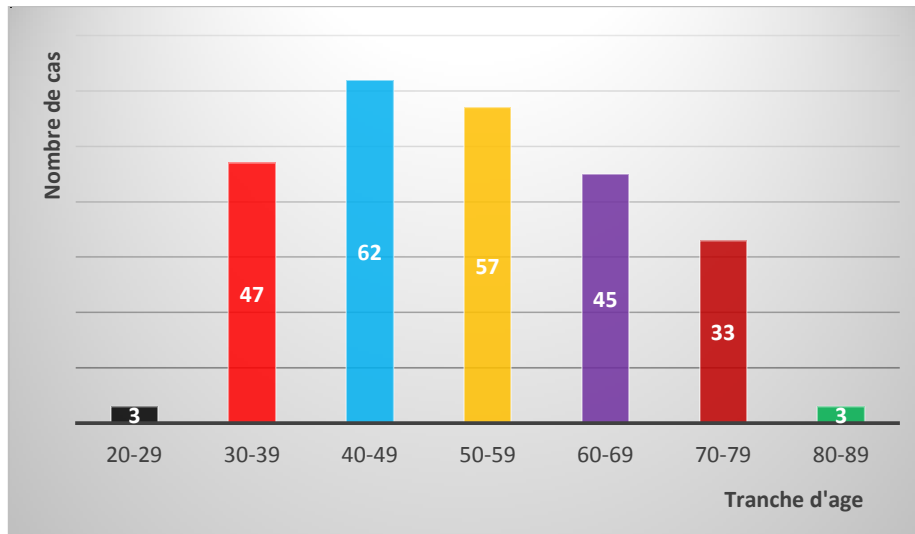


Figure 58 : Répartition des patientes selon l'âge.

1.1.2. Répartition selon la localisation de la tumeur :

Les résultats montrent que dans les carcinomes, le côté droit est le plus atteint avec 50,8% (127 patientes), suivi du côté gauche ; 49,2% (123 patientes), (Figure 59) ; De manière générale, on remarque que les fréquences du cancer du sein chez les patientes qui présentent une tumeur localisée au sein droit et gauche sont convergentes avec une valeur respective. Ce qui est trouvée dans les travaux de (Bezli. M et Derrrar. F ; 2017)

| Sein Droit | Sein gauche |
|------------|-------------|
| 127 | 123 |

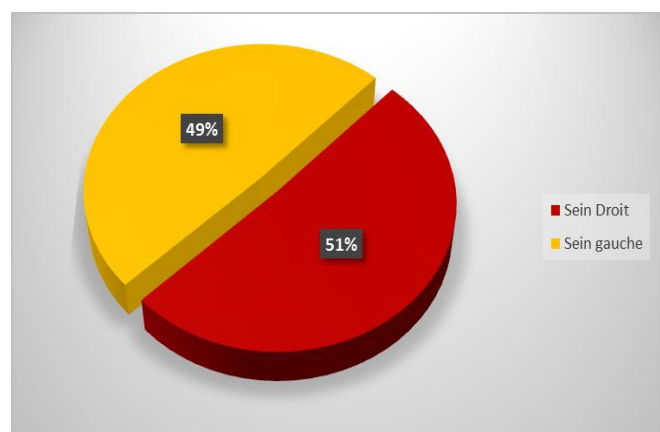


Figure 59 : Répartition selon localisation de la tumeur

Chapitre III : Résultats Et Discussions

1.1.2. Répartition selon la taille tumorale :

Dans notre série la taille varie de PT1 à PT4 (0,3 cm et 9,3 cm) avec une prédominance de PT2 (44,8%), il s'agit de la taille post chirurgicale (PT) des tumeurs déterminées par la classification pTNM, (**Figure 60**).

Notre résultat comparé aux données de la littérature montre les mêmes proportions avec la prédominance de la taille PT1 et PT2.

| Taille de tumeur | PT1 | PT2 | PT3 | PT4 |
|------------------|------|------|------|-----|
| Nombre de cas | 69 | 112 | 49 | 20 |
| Pourcentage | 27,6 | 44,8 | 19,6 | 8 |

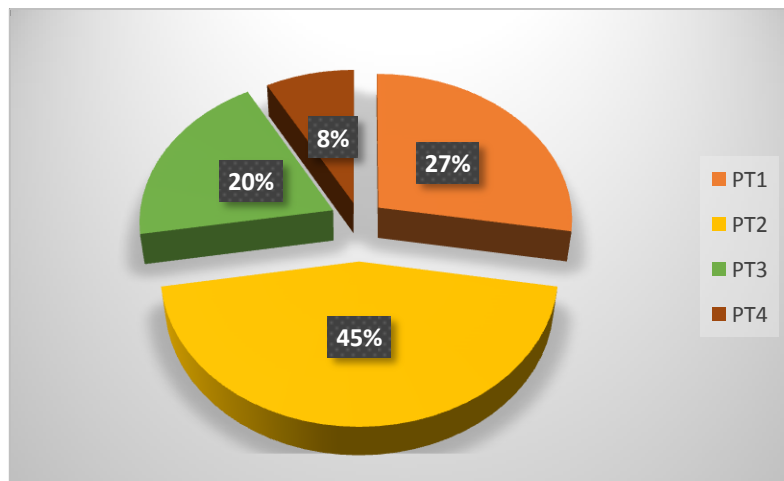


Figure 60 : Répartition selon la taille tumorale.

1.1.3. Répartition des tumeurs selon le type histologique :

Le type histologique étudiés c'est les carcinomes infiltrants les carcinomes canauxiers infiltrants, carcinomes lobulaires infiltrants et autre carcinome.

Dans notre série en marque la prédominance de carcinome canalaire infiltrant avec un pourcentage de (88,4%) par rapport aux carcinomes lobulaires infiltrant (6,4%), (**Figure 61**), ce qui concorde avec ceux de la littérature et les travaux de **Guedouar et al ; 2020**.

| Type histologique | CCI | CLI | Autre |
|-------------------|------|-----|-------|
| Nombre de cas | 221 | 16 | 13 |
| Pourcentage | 88,4 | 6,4 | 5,2 |

Chapitre III : Résultats Et Discussions

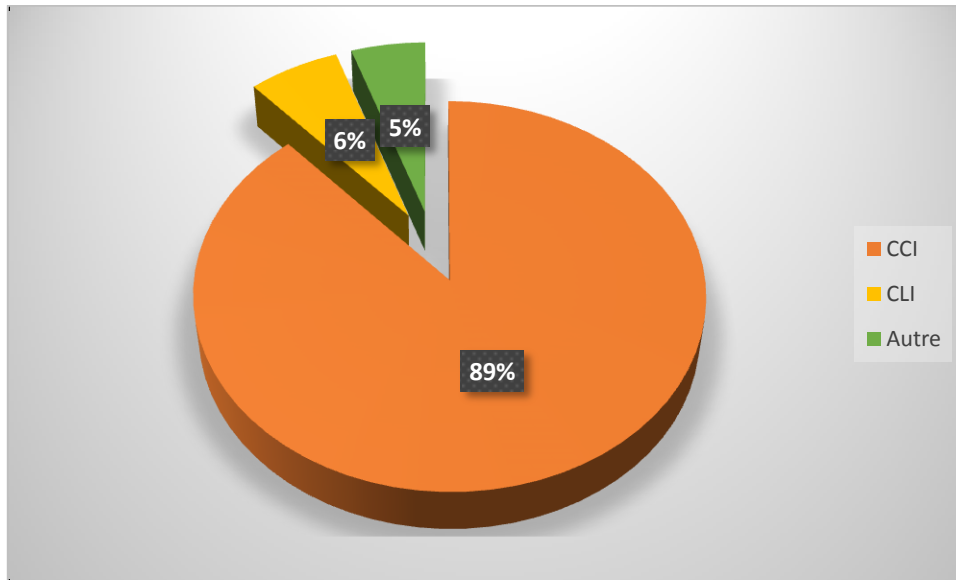


Figure 61 : Répartition selon le type histologique.

1.1.4. Répartition selon le grade SBR :

La classification histopronostique de Scarff et Bloom-Rechanson permet de distinguer 3 grades : SBR I, SBR II, SBR III.

L'analyse de l'ensemble de cas montre la prédominance du grade SBR II avec un pourcentage de (70,4%), et le grade SBR III avec un pourcentage de (28%), (Figure 62).

Nos résultats sont similaires à ceux de la littérature qui soulignent le haut grade et le pronostic le plus défavorable pour la survie globale et pour la survie sans rechute des carcinomes infiltrants.

| Grade SBR | GI | GII | GIII |
|---------------|-----|------|------|
| Nombre de cas | 4 | 176 | 70 |
| Pourcentage | 1,6 | 70,4 | 28 |

Chapitre III : Résultats Et Discussions

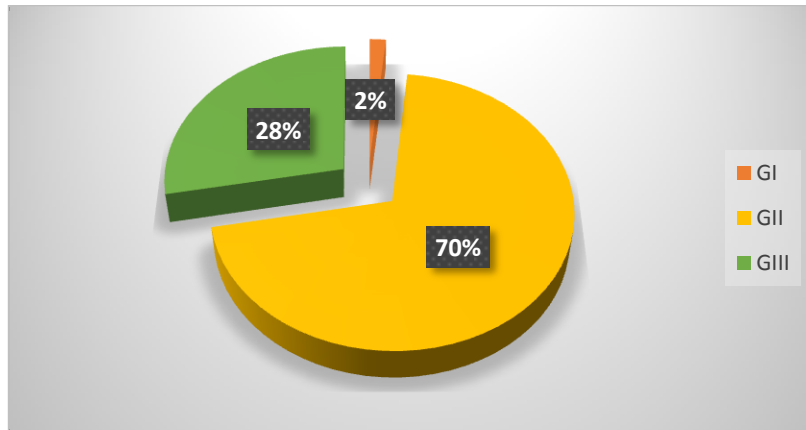


Figure 62 : Répartition selon le grade SBR.

1.1.5. Répartitions selon l'envahissement ganglionnaire (N) :

L'étude anatomo- pathologique des ganglions a révélé que (60,8%) des patientes étaient porteuses de ganglions classées N+, contre 39,2% classées N-, (**Figure 63**). Ce qui souligne une évolution défavorable. Ce résultat est confirmé dans plusieurs études (**Guedouar et al, 2020**).

| L'envahissement ganglionnaire | N+ | N- |
|-------------------------------|------|------|
| Nombre de cas | 152 | 98 |
| pourcentage | 60,8 | 39,2 |

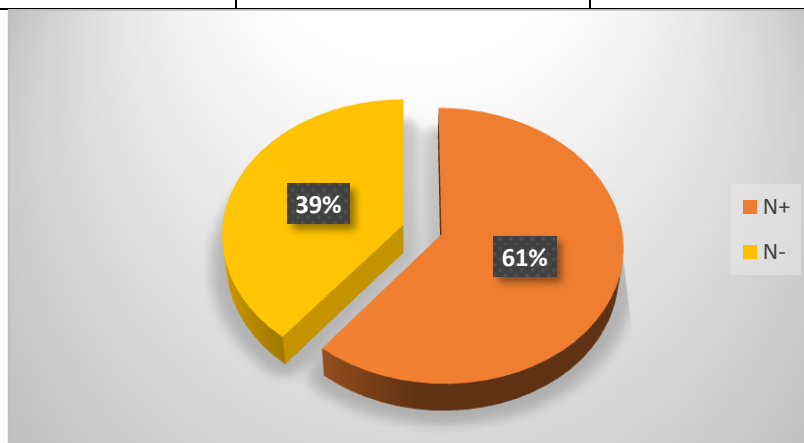


Figure 63 : Répartition selon l'envahissement ganglionnaire.

Chapitre III : Résultats Et Discussions

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).

1.2.1. Expression des récepteurs d'œstrogène (RE) :

L'analyse immunohistochimique met en évidence la prédominance des récepteurs biologiques de mauvais pronostic au niveau des carcinomes infiltrants montre que les récepteurs d'œstrogène (RE) sont exprimés 194 cas soit (77,6%), (**Figure 64**). L'absence d'expression des RE dans 56 cas (22,4%) des carcinomes est un facteur défavorable. Ces résultats rejoint les données et concordent avec ceux de la littérature et les travaux de (**Guedouar et al, 2020**).

| Récepteurs d'œstrogène | RE+ | RE- |
|------------------------|------|------|
| Nombre de cas | 194 | 56 |
| Pourcentage | 77,6 | 22,4 |

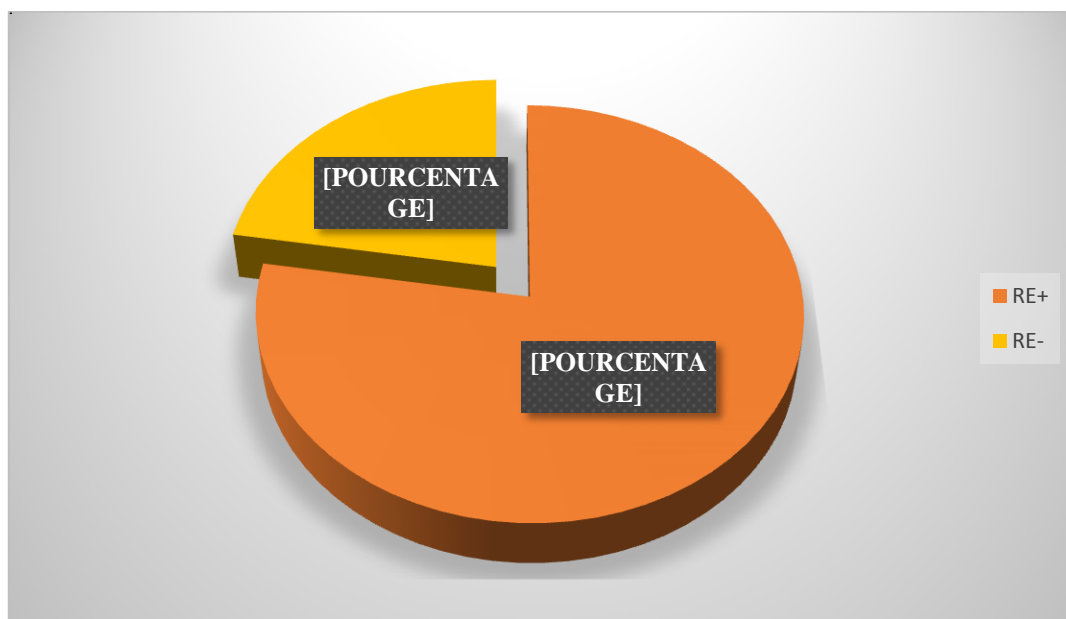


Figure 64 : Répartition selon l'expression des récepteurs d'œstrogène.

Chapitre III : Résultats Et Discussions

1.2.2. Expression des récepteurs de progestérones (RP) :

La recherche de l'expression des RP revêt une grande importance car elle est liée à une meilleure survie et leur présence implique l'hormonothérapie.

L'analyse immunohistochimique des carcinomes infiltrants montre que les récepteurs progestérones RP sont positive dans (188 cas) soit (75,2%) et l'absence d'expression de RP est notée dans (62 cas) soit (24,8%), (**Figure 65**).

La présence des récepteurs hormonaux (RE+ et/ou RP+) est corrélée à pronostic favorable. Nos résultats concordent avec ceux de la littérature et des travaux (**Guedouar et al, 2020**).

| Récepteurs de progestérones | RP+ | RP- |
|-----------------------------|------|------|
| Nombre de cas | 188 | 62 |
| Pourcentage | 75,2 | 24,8 |

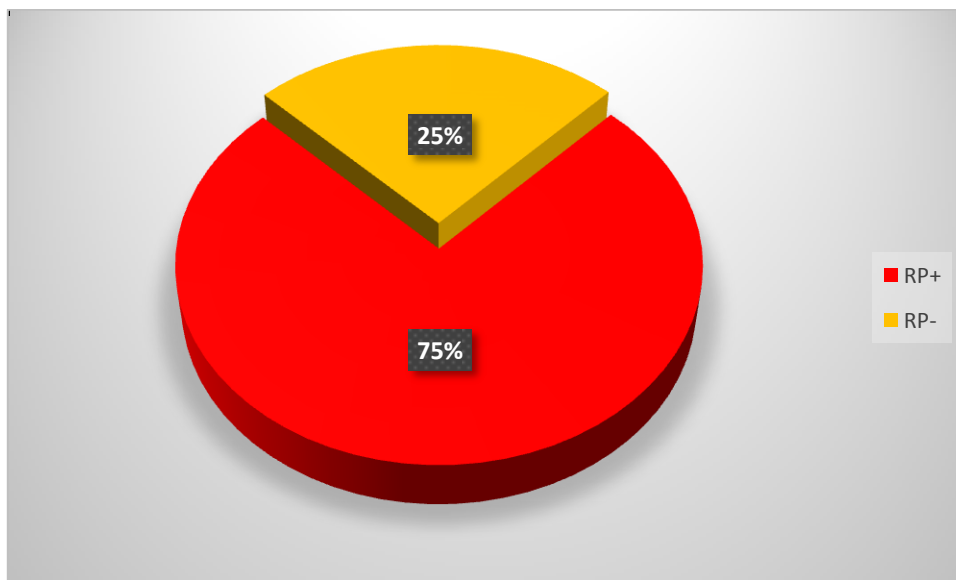


Figure 65 : Répartition selon l'expression des récepteurs de progestérones.

1.2.3. Expression membranaire de l'oncoprotéine HER2 :

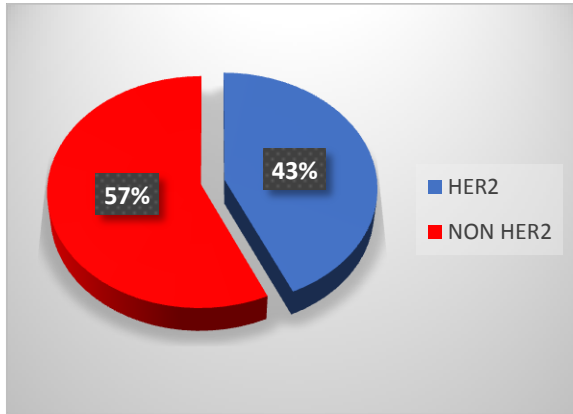
La recherche de l'expression de l'HER2, réalisé par l'immunohistochimie, au niveau de la composante carcinomateuse infiltrante permet de visualiser le marquage membranaire des cellules tumorales.

On a 2 groupes de l'oncoprotéine HER2 : HER2- « Score 0 et 1 » soit (67,2%), et HER2+ « Score 2 » soit (8%) et « Score3 » soit (24,8%).

Chapitre III : Résultats Et Discussions

Les résultats de notre étude montrant que HER2 (Score0) est fortement exprimée avec un pourcentage (43,2%), et le groupe le plus faible c'est HER2 (Score2) avec un pourcentage de (8%). (**Figure 66**)

Notre résultat concorde avec ceux de la littérature les travaux de (**Guedouar et al ; 2020**).



| HER2 | NON HER2 |
|------|----------|
| 108 | 142 |

Figure 66 : Répartitions de sous type HER2.

1.2.4. Expression de l'antigène KI67 :

L'analyse de l'expression de l'antigène Ki67 montre que : Ki67+ dans (154 cas) soit (61,6%) et l'absence d'antigène ki67 est notée dans (96 cas) soit (38,4%)

La présence d'une forte fréquence de ki67 chez les femmes reflète une grande prolifération tumorale corrélée à une survie globale basse et un mauvais pronostic, (**Mathieu, 2012**).

Ce résultat est similaire aux travaux de (**Nait behloul N, 2018**).

| Ki67+ | Ki67- |
|-------|-------|
| 154 | 96 |

Chapitre III : Résultats Et Discussions

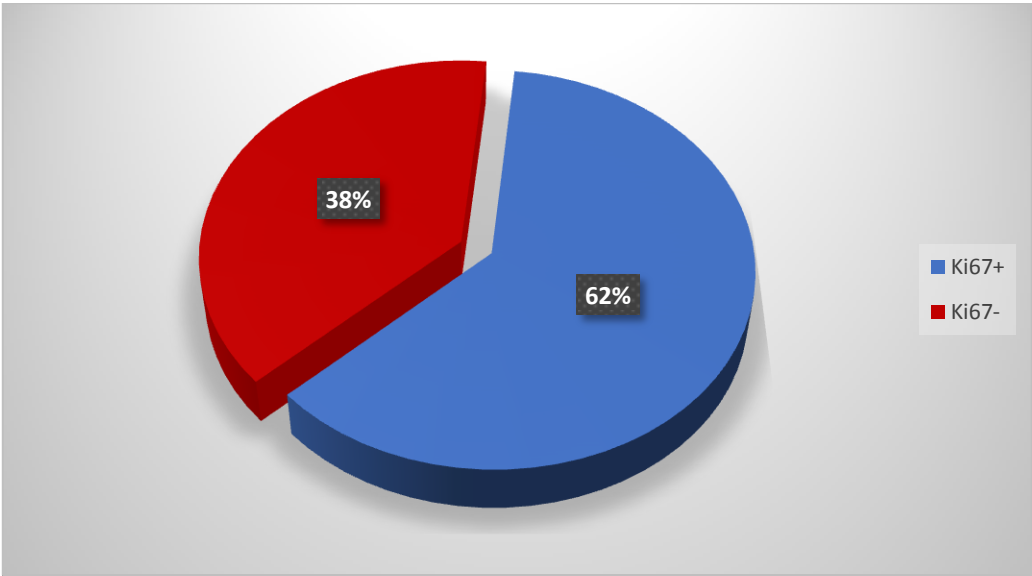


Figure 67 : Expression d’antigène KI67.



Conclusion

Conclusion :

Le cancer du sein est un véritable problème de santé public, une maladie hétérogène. Cette hétérogénéité se retrouve aussi au niveau histologique que phénotypique et moléculaire, C'est une maladie la plus fréquentes chez la femme en Algérie.

Le succès de cette étude dépendra de collaborations étroites entre les chercheurs de différentes disciplines (anato-pathologistes et oncologues...) et de la qualité du suivi des patientes sont lequel toutes ces études seraient peu contributives à la compréhension de cette pathologie et à la prise en charge des malades dans notre contexte.

Les techniques d'immunohistochimie (IHC) sont réalisées sur les prélèvements fixés et inclus en paraffine contenant les tumeurs primitives pour la détermination des facteurs moléculaires avec les anticorps spécifiques.

Notre étude permet de définir le profil des tumeurs mammaires en analysant leurs caractéristiques cliniques, histopathologiques et biologiques.

Les résultats de notre analyse de 250 cas de carcinomes infiltrants sont rapportés en deux parties:

- Caractéristiques cliniques : les patientes ont un âge compris entre 20 et 89 ans avec un âge moyen = 50 ans.

Caractéristiques histopathologiques dominants : **PT2** (44.8%) ; le type histologique le plus retrouvé est le carcinome canalaire infiltrant (88.4%) ; le grade SBR (70.4%), l'envahissement ganglionnaire **N+** (60.8%).

- Caractéristiques biologiques déterminées par immunohistochimie à l'aide d'anticorps spécifiques : **RE+** (77.6%), **RE-** (22.4%), **RP+** (75.2%), **RP-** (24.8%), **HER2+** (24.8%), **HER2-** (67.2%), **KI67** fort (62%), **KI67** faible (38%).

Les résultats obtenus par notre étude sont encourageants. Les tumeurs sont associées à des caractéristiques plus agressives 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 jeune, taille tumorale élevée, grade SBR II prédominant, index de prolifération Ki 67 élevé et envahissement ganglionnaire axillaire **N+** dominant.

La prise en charge des patientes devrait être réellement améliorée d'une part en intégrant les données moléculaires et les données clinico-pathologiques dans une réflexion commune, et en développant nos capacités de prédiction individuelle de la réponse ou non-réponse aux thérapeutiques.



Références

Référence :

- **1* Cooper SA,1840-** on the anatomy of the breast – of the internal parts of the breast, or mammary gland Anat. Breast Sir Astley Paston Cooper 1840.
- **2*Vorherr H,2012-**The Breast Morphology, physiology, and lactation. Elsevier.
- **3*INCA, 2019,** anatomie du sein-cancer du sein. Institut National du cancer.
- **4*LSCCA,2020,** Ligue suisse contre le cancer. Le cancer du sein. Consulter sur :
<https://boutique.liguecancer.ch/files/cls/webshop/pdfs/français/le-cancer-du-sein-021071012111.pdf>
- **5*Comité 2011,** éditorial pédagogique d'anatomie de la glande Mammaire (document PDF), univ Médicale virtuelle Francophone.
- **6*Elaboration 2018,** D'un guide pédagogique pour la rédaction des questions d'anatomie des concours.
- **7*SEGBEDJI G, 2016-** contributions à l'analyse d'images médicales pour la reconnaissance du cancer du sein. Traitement du signal et de l'image-thèse de doctorat Univ Paris-Saclay. France :178pp.
- **8*Pierre Kamina, 2011-** Anatomie clinique, 3^{ème} édition, Tom 3(thorax et abdomen), 2^{ème} tirage, Edition Maloine, Paris, 2011, 342 pages.
- **9*American college of radiology 1998 -** Breast Imaging reporting and data system(BI-RADS), Reston V, editor.3rd.
- **9*Fieg SA, D'PRSI CJ, Hendrick RE, B et al, 1998,** American college of radiology guide lines for breast cancer screening. AJR AMJ Roentgenol.
- **10*Pirici E, 2012-** Aspects diagnostiques et thérapeutiques des métastases osseuses du néoplasme de la glande mammaire, thèse de doctorat, Univ de médecine et pharmacie de Craiova, 112p.
- **11*Marie R, 2013-**Fibroadénome géant chez l'adolescente et influence hormonale : analyse d'une série de 90 cas, thèse de doctorat, Univ-Paris Diderot,70p.
- **12*Weinberg R 1996-** Molecular basis of carcinogenesis: understanding the cell cycle clock. Cytokines Mol. Ther. 2(2) :105-1.
- **13*Lauer-Fields JL, Brder T, Srithan T, Chung L, Nagase H, Fields GB 2001-** kinetic analysis of matrix metalloproteinase activity using fluorogenic triple- helical substrates. Biochemistry; 40: 5795803.
- **14*Rodriguez JA, Henderson BR,2000-** Identification of a functional nuclear export sequence in BRCA1.JBiol chem. 275(49) :38589-96.

Référence :

- **15*Dansereau S, Ferron D, 2006-** La thérapie ciblée en oncologie et la pointe de L'Iceberg. Première partie : le récepteur épidermique humain HER/ERBB. Pharmactuel ; 39 ; N°3, MAI-JUIN-juillet; p 135-43.
- **16*Manner L, Milan G, Penault LF, Merlin JL, 2004-** Targeting of membrane receptor tyrosine Kinase: is there resistance in the HER bulletin du cancer, vol 9,685-94.
- **17*Marie R, 2013-** Fibroadénome géant chez l'adolescente et influence hormonale : analyse d'une série de 90 cas thèse de doctorat. Univ Paris 7-Paris Diderot,70p.
- **18*Pegdwende-Olivia D,2014-** 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 de l'université de Bourgogne. Univ ; Bourgogne, France : 163p.
- **19*Negrei C, Galateanu B,2019-**Risck factors as Biomarkers of subsceptibility in Breast Cancer-Biomarkers in toxicology. Second Edition. Pages 841-855, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814655-2-00046-3>
- **20*Gompel A, 2019-** Hormones et cancer du sein. Presse Med. Article sous presse 1-7.
- **21*Sancho-Garnier H- COLONNA M,2019-** Epidémiologie des cancers du sein presse Med ; 1-9. DOI : <https://doi.org/10.1016/J.LPM.2019.09.022>
- **22*EL Helou M, 2017-**Exploration de l'impact de l'exposition chronique et faibles doses de facteurs environnementaux sur les cellules précancéreuses mammaires MCF10ATI -cancer. Thèse de doctorat en aspects moléculaires et cellulaires de la biologie Univ de Lyon ; 221pp.
- **23*Sakhri S, 2015-**Chimiothérapie néoadjuvant associé à l'acide zoledronique dans le cancer du sein localement avancée. Thèse de doctorat en médecine Univ : Mouloud MAMMERY ; Tizi-Ouzou :263pp.
- **24*Cordina- Du Verger E, Guenel P, 2016-** Cancer du sein dépistage et prise en charge. – Epidémiologie des cancers du sein. Elsevier Masson SAS.5-10 DOI : <https://doi.org/10.1016/B978-2-294-74449-5.00001-0>.
- **25*Derouache N-H, Dib N, Hachim A, 2016-** Cancer du sein chez la femme "Etude descriptive et rétrospective de cas de cancer du sein " prise en charge au niveau du service de la gynécologie obstétrique du CHU de Tlemcen de 2014-2016- Thèse de doctorat en médecine. Univ ; Abou Bakr Belkaid- Tlemcen :142.

Référence :

- **26*Zakmout Bel-Aggoune B,2018-** Approche moléculaire du cancer du sein inflammatoire dans la région du nord-ouest de l'Algérie- Thèse de doctorat 3^{ème} cycle en sciences biologiques, Univ ; Djilali Liabes de Sidi Bel Abbes :139.
- **27*Caid N,2018-** Caractéristiques cliniques, histologiques et moléculaires du cancer du sein chez la jeune femme. Thèse de doctorat en science médicale, Univ ; BLIDAI,202.
- **28*Keita MM,2018-**Cancer du sein chez les femmes de moins de 35ans au Mali profils épidémiologiques et histologique. Thèse de doctorat en médecine (Diplôme d'état) - Univ, des sciences, des techniques et des technologies de BAMAKO (USTTB) :99pp.
- **29*LANSAC J, Ould Amer L,2018-**Cancer du sein- Gynécologie pour le praticien (9^{ème} édition). Pages 276_300 ; DOI : <https://doi.org/10.1016/B978-2-294-75637-5.00019-3>
- **30*BENABDERRAHMANE y,2018-** Apport de la tomosynthèse dans la détection du cancer du sein chez la femme au CHU de BENI-MESSOUS. Thèse de doctorat en sciences médicales-Univ ; D'Alger :276pp.
- **31*Garrigou N,2017-**Hormonothérapie, Cancer du sein et rôle du pharmacien d'officine-Thèse de d'état de docteur en pharmacie. Univ ; D'AIX-Marseille ;181pp.
- **32*Bicar A,2018-** Le cancer du sein chez la jeune femme et sa prise en charge. Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en pharmacie. Univ ; Limoges :154pp.
- **33*khattab,2019-** Affiliations Lymphocyte Nuclear Biology- Univ ; USA,2019.
- **34*Davidson N, 2013-** Cancer du sein et maladies mammaires bénignes- (cold man's Cecil Médecine, 24 th édition) Cecil médecine Cancérologie, Elsevier Masson SAS. 259_272.
- **35*Livon D, Moretta J, Nogues C, Mclaughlinrand kerin MJ,2015-** Effects of Age on the Detection and Management of Breast Cancer-Cancers, 7,908-929 ; DOI : doi : 10.3390/cancers 7020815
- **36*Nkondjock A, et Ghardirian P, 2005-**Facteurs de risque du cancer du sein. [Médecine/sciences M/S n°2, vol.21 :175_180](#)
- **37*Lauby-Secretan B, Dossus L, Marant-Micallef C, His M, 2019-** Obésité et cancer- Bull cancer, tome 106<n 87-8 :635-646. DOI : <https://doi.org/10.1016/J.bulcan.2019.04.008>

Référence :

- **38*Severine-Guiu L, 2015-** Facteurs pronostiques et prédictifs dans le cancer du sein infiltrant. Cancer. Univ de Franche-Comté, Français :160 pp.
- **39*Inserm(Dir).2008-** Cancer et environnement- Rapport Paris : les éditions Inserm, XVII- 889p- (Expertise collective) - disponible aussi sur : <https://hdl.haudl.net/10608/102>.
- **40*Marcotte J, Ouimet R et Landry G, 2008-** Le cancer- Bibliothèque nationale du Québec ISBN ; 2^{ème} édition. Montréal (Québec), Canada, (40 pages).
- **41*Guillaumot M-A, 2012-** Cancérologie Hématologie ; 2^{ème} édition, Vernazobres-Grego, Paris, France, (228 pages).
- **42*Asselah F, 2012-** Bases anatomopathologiques des maladies. 3^{ème} édition 2012, office des publications universitaires, Algérie, (223 pages).
- **43*Loriot Y. et Mordant P, 2011-** Cancérologie ; 2^{ème} édition, Elsevier Masson SAS, Paris, France, (573 pages).
- **44*Baillet F, Genestic C, Auclerc G, Blondon J. et Votadoro A ; 2015-** Cancérologie Edition 2015, Univ Pierre et Marie Curie, Paris, France, (298 pages).
- **45*Monbelli S,2014-** Cancer du sein et immunologie anti tumoral, thèse soutenue Dir. Paris Hervé Curé p24-25.
- **46*Verbeke S, 2010-** Etude des voies de signalisation du récepteur p75 ntr impliquées dans la croissance des cellules de cancer du sein ; thèse de doctorat, Université des sciences et technologies de Lille, 170p.
- **47*Tavassoéli F.A, Deville P, 2003-** WHO. Pathology and genetics. Tumors of the Breast and Falnal genital Organs.
- **48*Singletary E, Craig A, Pandora A, Lawrence W B, Donald B, Kirby I B, Patrick I B, Gary C, Stephen B E, Daniel F H, Lorie L H, Robert V.P.H, Monica M, David L, Abram R, Richard L T, Ann T, Donald L W, Samuel H W, Frederick L G, 2003-** (Revision of the American Joint Commitee on Cancer staging System for Breast Cancer; J Clin Oncol; 20 :3628-36.
- **49*Chen S, Chen C-M, Yu K.D, et Shao Z-M, 2012-** A Prognostic Model to Predict Outcome of Patients Failing to Achieve Pathological Complete Response After Anthracyc Line- Containing neoadjuvant chemotherapy for Breast Cancer. J. Surg. Oncol. 105,577R85.
- **50*Mauriet F A, Maisonneuve P, Caffo O, Veronese S, Aldovini D, Ferrero S, Cozzaglio F, Dalla Palma P, Galligioni E, Barbareschi M, 1999-** Prognostic value

Référence :

of Estrogen receptor status can be improved by combined evaluation of P53, Bcl12 and Pgr expression: An immunohistochemical study on Breast carcinoma a with long-term follow-up. *Int J Oncol* ; 15 :1137-1147.

- **51*Sagliier J, Beuzbac P, Pommeryol A, Toledano A, 2009-** Cancer du sein, Questions et réponses au quotidien. 3^{ème} édition, Issy- les Moulineaux : Elsevier Masson, p194.
- **52*Tardivon A, Malhaire C,2009-** Cancer du sein, Epidémiology, Facteurs de risque ; imagerie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Radiologie et imagerie médicale- génito-urinaire-gynéco-Obstétricale- mammaire, 34-800-A-40.
- **53*Manuel De Prise En Charge du Cancer du Sein, 2015-** à l'usage des personnels médicaux ministère de la santé, de la population et de la réforme Hospitalière- Direction de la prévention, Alger, p37,38,39.
- **54*sotiriou C, Pusztai L, 2009,** Gene-expression signatures in Breast cancer. *N Engl J Med.* 360(8):790-800.
- **55*Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, Van de Rijn M, Jeffrey SS, Ress CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikow A, Williams C, Zhu SX, Lonning PE, Borresen Dale AL, Brown PO, Botstein D, 2000.** Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 406 (6797):747_752.
- **56*Charafe_ Jauffret E, Florence M, Christophe G, Gabriela D, Daniel B, Max S, 2007.** Cancer Stem Cells in Breast. *Pathology.* 75(2):75_84.
- **57*Guedouar Y, 2011,** classification moléculaire des cancers mammaires invasifs triple-négatifs et basal_like. Mémoire de magister. Université d'oran 1 Ahmed Ben Bella, Algérie.
- **58*Guedouar Y, 2017,** Cancer Mammaire chez la jeune femme, Etude des sous_types moléculaires en carcinologie mammaire dans une population de l'Ouest algérien, *J. Afr ; Cancer* 6 : 150_158.
- **59*Guedouar Y, 2020,** Cancer mammaire chez la jeune femme, classification des cancer mammaires/ triples négative, Mémoire de magister. Université de Mostaganem Abd El hamid Ibn Badis, Algérie.

Référence :
