



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : Biologie Animale

قسم : بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Immunologie -oncologie

Intitulé

Etude épidémiologique, anatomopathologique et immunohistochimique du cancer du sein chez la femme

Présenté et soutenu par : TAGUIDA Amira

Le : 05/06/2016

Jury d'évaluation :

Président du jury : HADDAD Souad Maître assistante A UFM Constantine.

Rapporteur : TEBIBEL Soraya Professeur UFM Constantine

Examineurs : MECHATI Chahinez Maître assistante A UFM Constantine

KABBOUCHE Samy Maître assistante A UFM Constantine

*Année universitaire
2015 - 2016*

REMERCIEMENTS

Je remercie d'abord ALLAH le tout puissant qui m'a guidé et qui m'a donné la force et la volonté de réaliser ce travail.

Au terme de ce travail, il m'est très agréable d'exprimer toute ma gratitude, ma reconnaissance et mes très vifs remerciements à Madame TEBIBEL. Soraya Professeur au département de Biologie animale de l'université des frères Mentouri Constantine1, d'avoir accepté de diriger ce travail avec beaucoup de disponibilité et d'efficacité, pour m'avoir fait partager son expérience, pour son aide permanente sur tous les plans, pour les conseils et les encouragements qu'elle a su me prodiguer pendant toute la durée de ce mémoire

Je tiens à remercier l'ensemble des membres du jury d'avoir accepté d'examiner ce travail, et tout particulièrement. Madame HADDAD Souad Maître de conférence A au département de Biologie animale de l'université des frères Mentouri Constantine1 qui m'a fait honneur d'accepter de présider mon jury de mémoire. Madame MECHATI Chahinez Maître de conférence A au département de biologie animale et Monsieur KABBOUCHE Samy Maître de conférence A au département de biologie animale de l'université des frères Mentouri Constantine 1 qui ont accepté de juger ce travail.

Je leur suis très reconnaissant d'y avoir consacré une partie de leur temps si précieux.

J'exprime mes sincères remerciements à ma chère enseignante TAIBI Faiza Docteur au département de Biologie à l'Université Chadli Bendjedid El Tarf pour son aide et pour ses précieux conseils

Mes remerciements sont adressés à l'ensemble du corps enseignants en graduation et en post-graduation qui ont contribué à ma formation.

Nous remercions également le Professeur CHADADI, le professeur LEUMAICI, le professeur YOUNSI ainsi que, Dr MADOUI et qui nous ont accueillis au niveau du laboratoire d'anatomopathologie et le service d'oncologie de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine.

*Ainsi que toute l'équipe des deux services d'oncologie et d'anatomopathologie
Que mes collègues trouvent ici toute ma reconnaissance pour le temps passé en leurs compagnies.*

Dédicace

Je dédie ce modeste travail

A mon très cher Père

A celui qui m'a indiqué la bonne voie en me rappelant que la volonté fait

toujours les grands hommes

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour toi. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.

Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.

Je t'aime PAPA

A ma très chère mère

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours.

Tu n'as jamais cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il fallait. En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime. Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

je t'aime Maman

A mon cher frère « Abd Errahmen » et mes chères sœur « Rahma & Oumaima » qui m'ont donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance. J'espère qu'elles trouveront dans ce travail toute ma reconnaissance et tout mon amour !

A mes grands- parents, Qui ont toujours été dans mon esprit et dans mon cœur, je vous dédie aujourd'hui ma réussite. Que Dieu vous protège

A mes chères grands-mères, Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que vous n'avez cessé de formuler dans vos prières. Que Dieu vous préserve santé et longue vie.

A toute ma famille du côté paternel et maternel

Sans oublier mes très chères sœurs et amies je vous aime

A mes camarades de la promotion et mes enseignants

Liste des abréviations

ARNm Acide Ribonucléique messenger

Bcl-2 B-Cell Lymphoma Protein-2

BRCA Breast Cancer

CCI Carcinome Canalaire Infiltrant

CCIS Carcinome Canalaire In Situ (intra-canalaire).

CI Carcinome Infiltrant

CIC Carcinome Intra-Canalaire

CLI Carcinome Lobulaire Infiltrant

CLIS Carcinome Lobulaire In Situ

CT Chimio-Thérapie

ER α Estrogen Receptor

G Grossissement

HER2 Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

HT Hormono-Thérapie

IHC Immuno-Histo-Chimie

INSP Institut National de Santé Publique

JQS Quadrant des Jonctions Supérieures

M Métastase

MEC Matrice Extra-Cellulaire

MO Microscope Optique

N Node

OMS Organisation Mondiale De La Santé

PAM Plaque Aréolo-Mammaire

PDGF Platelet-Derived Growth Factor

PgR progesteron Receptor

QIE Quadrant Inféro-Externe

QII Quadrant Inféro-Interne

QSE Quadrant Supéro-Externe

QSI Quadrant Supéro-Interne

SBR Scarff-Bloom et Richardson

SCF Stem-Cell Factor

T Tumeur primaire

TNM Tumor Node Metastasis

TNS Type Non Spécifique

TRAIL TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand

VEGF Vascular Endothelial Growth Factor

Liste des figures

Figure 1 Anatomie du sein	1
Figure 2 Vascularisations du sein.....	2
Figure 3 Drainages lymphatiques.....	2
Figure 4 Innervation du sein.....	3
Figure 5 Les différentes phases de la cancérogénèse.....	14
Figure 6 Principales étapes de la formation d'une métastase	15
Figure 7 Principaux sites métastatiques du cancer du sein.....	16
Figure 8 Tumorectomie et Mastectomie	19
Figure 9 Les caractéristiques acquises par les cellules transformées indispensables au développement du cancer.....	22
Figure 10 Pièces du sein gauche.....	25
Figure 11 Études macroscopiques d'une pièce opératoire.....	26
Figure 12 La déshydratation.....	26
Figure 13 Les réactifs de la coloration.....	28
Figure 14 Montage et étiquetage des lames.....	29
Figure 15 Visualisation des lames sous microscope optique.....	29
Figure 16 Préparation du DAB.....	31
Figure 17 Répartitions des patientes selon la tranche d'âge.....	33
Figure 18 Répartition des patientes selon la région	34
Figure 19 Répartitions selon les antécédents familiaux.....	34

Figure 20	Répartition selon l'âge au premier cycle menstruel.....	35
Figure 21	Répartition selon le statut marital.....	36
Figure 22	Répartition des patientes selon leur parité.....	36
Figure 23	Répartition des patientes selon l'allaitement	37
Figure 24	Prise de contraceptifs oraux.....	38
Figure 25	Le siège de la tumeur.....	39
Figure 26	Répartition selon le type histologique.....	40
Figure 27	Répartition de la topographie et de la latéralité des cancers du sein.....	41
Figure 28	répartition selon la classification TNM.....	42
Figure 29	répartitions selon la classification pTNM.....	43
Figure 30.	Lectures des lames (coloration hématoxyline éosine HE).....	44
Figure 31.	Lecture immunohistochimique des lames.....	46

Liste des Tableaux

Tableau I	Classification histologique des cancers mammaires préconisée par l'OMS.....	6
Tableau II	Classification du cancer du sein : système TNM	8
Tableau III	Classification histopathologique pTNM	9
Tableau IV	Classification du cancer du sein : système TNM	10
Tableau V	Classification moléculaire des cancers du sein	11

Plan de Travail

Liste des abréviations.....
Liste des illustrations.....
Liste des tableaux.....
Introduction.....

Chapitre I Anatomie et physiologie du sein

1. Anatomie et physiologie du sein.....	1
- glande mammaire.....	1
- Vascularisation du sein.....	2
- Drainage lymphatique.....	2
2. Innervation du sein.....	3

Chapitre II Le Cancer du sein

1. Le cancer du sein.....	4
1.1. Définition.....	4
1.2. Epidémiologie.....	4
2. Les tumeurs mammaires.....	5
2.1. Les types de cancer du sein.....	5
2.1.1. Cancer du sein non-invasif	5
2.1.2. Cancer du sein invasif.....	5
2.2. Classification des cancers du sein.....	6
2.2.1. Classification TNM (Tumeur/ Node /Metastase).....	6
2.2.2. Classification histopathologique pTNM.....	7
2.2.3. Classification histopathologique ypTNM.....	10
2.2.4. Classification moléculaire.....	11
3. Mécanismes de la tumorigénèse mammaire.....	12
3.1. Processus de la cancérogénèse.....	12
3.2. Processus métastatique.....	14
3.2.1. Métastases du cancer du sein.....	16

Chapitre III Diagnostique et Traitement

1. Dépistage et diagnostique.....	17
2. Examens complémentaires.....	17
2.1. Examen d'imagerie.....	17
2.2. Etude anatomopathologique.....	18
3. Traitements.....	18
3.1 Traitement chirurgical.....	18
3.2 Chimiothérapie.....	19
3.3 Radiothérapie.....	19
3.4 Hormonothérapie.....	20
4. Stratégie thérapeutique.....	20
4.1. Ciblage des voies pro- et anti apoptotiques.....	20
4.2. Inhibition de l'angiogenèse.....	21
4.3. Caractéristiques acquises par la transformation des cellules durant la cancérogenèse	22

Partie pratique

1. Population et méthode.....	24
2.1 Cadre d'étude.....	24
2. Les prélèvements tissulaires.....	24
3. Etude anatomopathologique.....	25
3. Technique de l'immunohistochimie (IHC).....	30
3.13. Protocole de l'immunohistochimie.....	30

Résultats et Discussion

1. Données épidémiologiques.....	33
1.1. L'âge.....	33
1.2. La Région	34

1.3. Les Antécédents familiaux	34
1.4. L'âge au premier cycle menstruel.....	35
1.5. Le statut marital.....	36
1.6. La parité.....	36
1.7. Allaitement.....	37
1.8. Contraception.....	38
2. Etude anatomopathologique.....	39
2.1. La localisation de la tumeur.....	39
2.2. Le type histologique.....	40
2.3. La topographie et la latéralité.....	41
2.4. Classification TNM.....	42
2.5. Classification pTNM.....	43
3. Etude histologique.....	44
Conclusion et perspectives.....	
Bibliographie.....	
Annexe.....	
Absract.....	
ملخص.....	

Chapitre I

1. Anatomie et physiologie du sein

Le sein ou glande mammaire, glande exocrine d'origine ectodermique, est situé au dessus des muscles grand pectoral et grand dentelé et sont reliés à ceux-ci par du tissu conjonctif (fig.1) (Espié et Gorin, 2007).

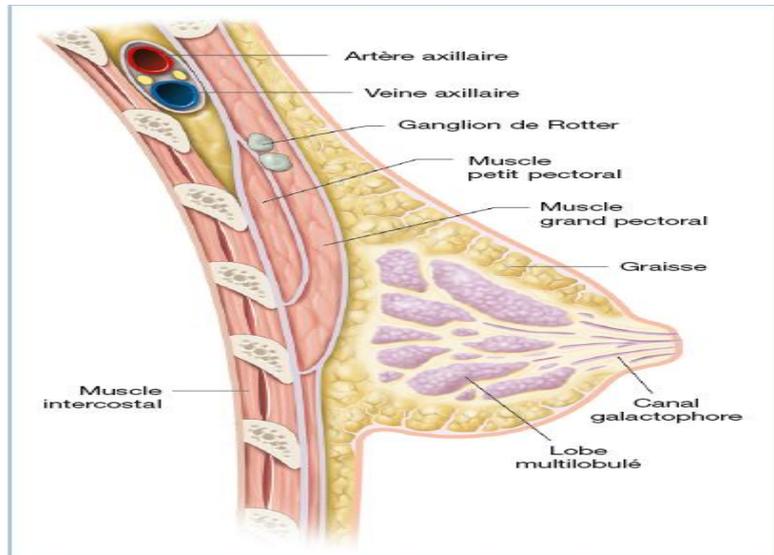


Figure 1. Anatomie du sein (Espié et Gorin., 2007)

A l'intérieur, la glande mammaire comprend 10 à 20 lobes séparés par du tissu adipeux. Toutefois, le volume des seins n'est aucunement relié à la quantité de lait produite.

Dans chaque lobe se trouve plusieurs compartiments, les lobules, composés de tissu conjonctif, dans lequel les cellules sécrètent du lait, les alvéoles. Entre les lobules, se trouvent des bandes de tissu conjonctif, les ligaments de Cooper. Ces derniers se situent entre la peau et fascias profonds et soutiennent les seins.

Les alvéoles amènent le lait (lors de l'allaitement) dans une série de tubules secondaires. De là, le lait passe dans les canaux intralobulaires. Près du mamelon, ces canaux s'élargissent pour former les sinus lactifères, où le lait peut être entreposé. Les sinus se continuent sous la forme de canaux galactophores (lactifères) prenant fin dans le mamelon.

Chaque canal galactophore transporte le lait à partir d'un des lobes jusqu'à l'extérieur. Toutefois, certains d'entre eux peuvent se rejoindre avant d'atteindre la surface.

La région cutanée pigmentée circulaire entourant le mamelon, l'aréole, paraît rugueuse parce qu'elle contient des glandes sébacées modifiées (Tortora et Nicholas., 1988).

Les vaisseaux sanguins et lymphatiques circulent dans les tissus conjonctifs et adipeux. Le drainage par les vaisseaux lymphatiques s'effectue vers la chaîne mammaire interne, les ganglions axillaires et sus-claviculaires (fig. 2) (Agur et al., 2009) et (fig 3) (Couturaud et al., 2011).

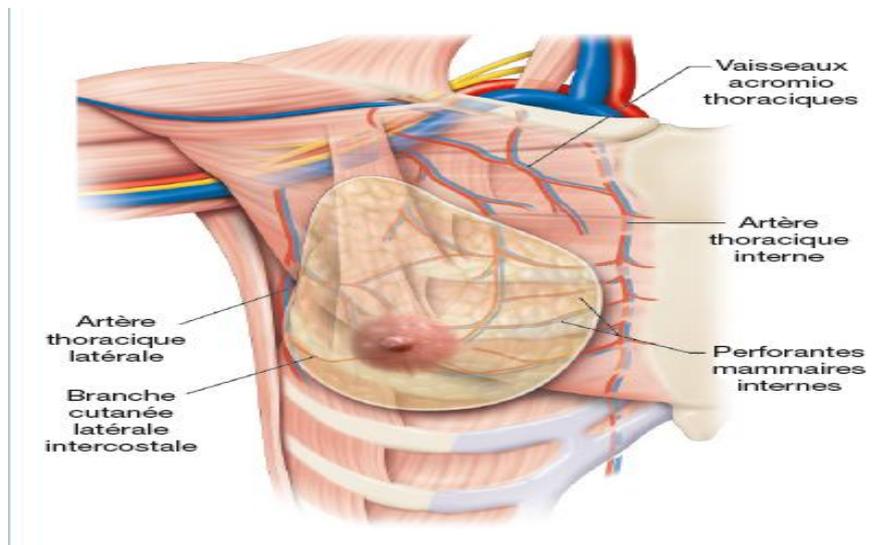


Figure 2. Vascularisations du sein (Agur et al., 2009).

Ganglions lymphatiques du sein

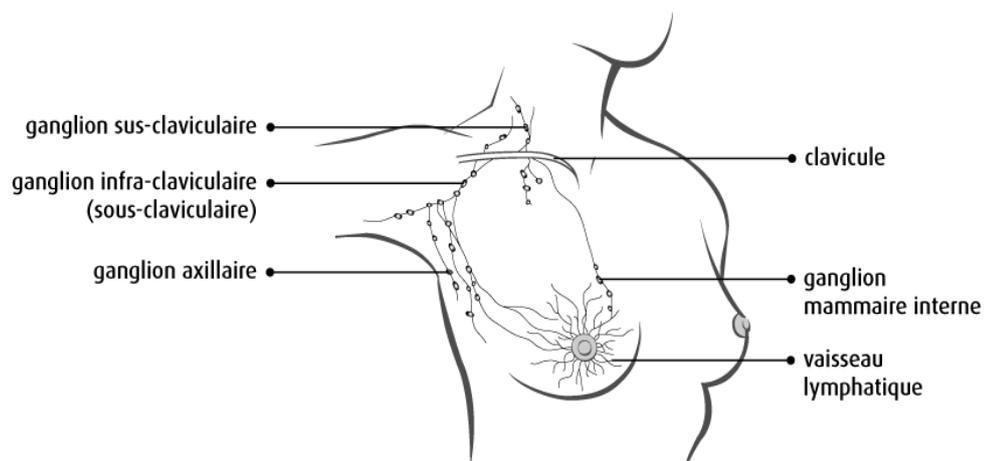


Figure 3. Drainages lymphatique (Couturaud., 2011)

Le développement de la glande mammaire durant l'embryogenèse est identique chez l'homme et chez la femme. A la naissance, la glande mammaire est inachevée et reste au repos jusqu'à la puberté. A ce stade, chez la femme, la glande mammaire se développe sous

l'influence de deux hormones : les œstrogènes, qui stimulent la croissance et les ramifications des canaux galactophores ainsi que la prolifération stroma (tissu adipeux), et la progestérone, dont l'action reste associée à celle des œstrogènes, et aboutit au développement des acini sécréteurs. La 1ère grossesse entraîne la maturation de la glande mammaire et une augmentation de l'activité sécrétoire des lobules qui régresse 3 à 4 mois après l'arrêt de la lactation. A la ménopause, l'involution de la glande mammaire s'accroît avec une atrophie des cellules lobulaires (Tortora et Nicholas., 1988).

2. Innervation du sein

Il existe deux groupes de nerfs :

- nerfs superficiels, cutanés issus des plexus cervical, brachial et des nerfs intercostaux
- nerfs profonds qui suivent le trajet des vaisseaux dans la glande

Tous ces nerfs envoient de nombreuses ramifications vers l'aréole et le mamelon, zones extrêmement sensibles.

L'excitation de ces nerfs entraîne l'érection du mamelon et la contraction des canaux galactophores à leur extrémité. (fig.4) (Couturaud et al., 2011).

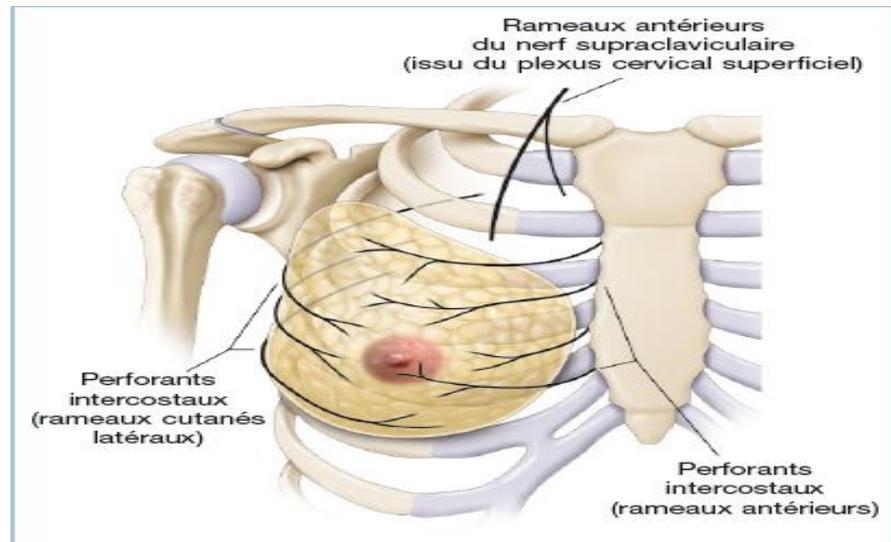


Figure 4. Innervation du sein (Couturaud et al.,2011)

Chapitre II

1. Le cancer du sein

1.1 Définition

La glande mammaire est un organe en évolution permanente sous l'influence d'hormones et de facteurs de croissance. Ceci en fait un organe à part du point de vue du nombre de cellules en croissance et en différenciation, et donc le rend plus susceptible aux transformations cancéreuses.

Le terme « cancer du sein » ne désigne que les tumeurs malignes, potentiellement agressives, du sein tandis que le terme de « tumeur du sein » désigne à la fois les tumeurs malignes et bénignes.

La plupart des tumeurs malignes du sein sont des adénocarcinomes développés soit à partir des cellules épithéliales des lobules glandulaires (carcinomes lobulaires) soit à partir des cellules épithéliales des canaux galactophores (carcinomes canaux) et représentent environ 98% des carcinomes mammaires. (Saglier et Antoine., 1996).

Le carcinome infiltrant ou carcinome canalaire infiltrant représente 85% et le carcinome lobulaire infiltrant est de 5% ; il existe aussi d'autres formes rares de carcinomes infiltrant, tels que : les carcinomes médullaires , les carcinome mucineux ou colloïdes, les carcinomes tubuleux, les carcinomes apocrines et la maladie de Paget (tumeur du mamelon). (Tubiana et Koscielny., 1990).

Les tumeurs malignes en dehors des carcinomes primitifs du sein sont rares, elles représentent moins de 1% de toutes les tumeurs malignes du sein et constituent un groupe de lésions disparates comportant (les sarcomes phyllodes), (les sarcomes mésoenchymateux), (les angiosarcomes) et (les lymphomes non hodgkiniens primitifs du sein (Saglier et Antoine., 1996)

1.2 Epidémiologie

Le cancer du sein est le premier cancer chez la femme à la fois dans les pays développés et dans les pays en développement. L'incidence du cancer du sein progresse dans le monde en développement du fait d'une plus longue espérance de vie, de l'augmentation de l'urbanisation et de l'adoption des modes de vie occidentaux.

Dans le monde, selon l'OMS le cancer du sein est le premier cancer de la femme avec un nombre de nouveaux cas estimé à 1,67 millions soit 25% de l'ensemble des cancers de la femme en 2012.

En Algérie, les données des registres du cancer d'Alger et de Sétif et selon l'enquête nationale sur l'incidence et la prévalence des cancers réalisée par INSP en 2015, le cancer du sein est en nette augmentation depuis plus de 20 ans dont avec 11 000 nouveaux cas sont estimés par année chez la femme (plan cancer 2015-2019)

2. Les tumeurs mammaires

2.1 Les types des cancers du sein

Les tumeurs de sein peuvent être dites bénignes c'est-à-dire bien limitées et encapsulées avec une croissance lente et locale et ne récidivent pas après exérèse et la plus fréquente des tumeurs bénignes du sein est l'adénofibrome.

La seconde forme de tumeur de sein, qualifiée de maligne, est mal délimitée et non-encapsulé. La grande majorité (plus de 95 % des cas) des tumeurs malignes sont des adénocarcinomes, c'est-à-dire issues de la cancérisation de l'épithélium glandulaire à partir soit des cellules des canaux, (cancer canalaire), soit des cellules des lobes (cancer lobulaire). Les adénocarcinomes peuvent être subdivisés en fonction de leurs caractéristique d'infiltration des tissus environnants (Sorlie et al., 2001).

2.1.1 Cancer du sein non-invasif

Le Carcinome Canalaire In Situ/Intracanaire (CCIS) est la catégorie la plus fréquente de cancer du sein chez la femme. Il s'agit d'une prolifération épithéliale maligne se manifestant soit dans la lumière du canal galactophore, soit des acini situés dans les lobules, on parle alors de Carcinome Lobulaire In Situ (CLIS). Ce type de cancer est fréquemment diagnostiqué lors d'une mammographie et dans la majorité des cas, il est alors non-palpable

En général, ce type de cancer ne se dissémine pas aux ganglions ou à d'autres organes, donc il n'a pas le potentiel de se métastaser. Il est donc avantageux de le diagnostiquer à ce stade, car il est guérissable dans plus de 98 % des cas lorsqu'un traitement et un suivi adéquat sont contrôlés. S'il n'est pas traité, le cancer « in situ » poursuit son développement et peut alors devenir un cancer « infiltrant » et se propager ainsi à l'extérieur des canaux et former une masse. (Schnitt., 2003)

2.1.2 Cancer du sein invasif

Le cancer du sein invasif, ou cancer infiltrant, représente une très large majorité des cancers du sein (98%) dont le canalaire (75%) et le lobulaire (4 à 11 %). Ce type de cancer

est souvent palpable et a la possibilité de se propager aux ganglions des aisselles. Cependant le ce type est guérissable lorsqu'il est pris en charge précocement. En revanche, une négligence pourrait le propager dans diverses parties du corps (Perou et al., 2000).

Il existe d'autre formes de cancer du sein invasif : le carcinome mucineux (ou colloïde), tubulaire, médullaire, papillaire, adénoïde kystique, cribriforme.

Les cellules cancéreuses des carcinomes invasifs se propagent dans le tissu mammaire environnant et peuvent se disséminer à partir de la tumeur primaire, et le plus souvent par le réseau lymphatique et sanguin. L'envahissement des ganglions lymphatiques indique un potentiel métastatique des cellules tumorales. Dans la plupart des cancers du sein, les métastases sont principalement localisées au niveau des os, des poumons et du cerveau et peuvent être retrouvées aussi dans le foie et la peau (Dubard G., 2013)

2.2 Classification des cancers du sein

La classification a pour but de classifier les carcinomes selon leur extension clinique et histopathologique, ce qui contribue à déterminer le traitement et à évaluer le pronostic de la maladie tumorale.

2.2.1 Classification TNM (Tumeur/ Node /Métastase)

Cette classification TNM est basée sur l'extension : Locale (**T**umeur) (de T0 quand la tumeur primaire n'est pas localisée à T4 pour les plus grosses tumeurs) ; Régionale (**N**ode ou ganglion, de N0 = pas d'atteinte à N2 = atteinte importante) et générale (**M**étastase) de la tumeur de M0 = pas de tumeur secondaire à M1 = au moins une tumeur secondaire.

Tableau I Classification histologique des cancers mammaires préconisée par l'OMS

(Tavassoli., 2003).

Tumeurs épithéliales non infiltrantes	Tumeurs épithéliales infiltrantes
Carcinome Canalaire In Situ (intra-canalaire) (CCIS) Carcinome lobulaire in situ (CLIS)	Carcinome canalaire infiltrant de forme commune Carcinome canalaire infiltrant avec composante intra-canalaire prédominante Carcinome lobulaire infiltrant Carcinome mucineux Carcinome médullaire Carcinome papillaire Carcinome tubuleux Carcinome adénoïde kystique Carcinome sécrétant juvénile Carcinome apocrine Carcinome métaplasique de type épidermoïde Carcinome métaplasique de type à cellules fusiformes Carcinome métaplasique de type chondroïde et osseux Carcinome métaplasique de type mixte Maladie de Paget du mamelon

2.2.2 Classification histopathologique pTNM

Les catégories **pT** de la tumeur primitive correspondent aux catégories **T**. La taille de la tumeur est fondée sur la mesure de la composante invasive. La classification histopathologique exige la vérification de l'absence de tumeur en limite d'exérèse et la caractérisation du **pT** n'est possible que si l'éventuelle invasion sur un bord de la pièce opératoire n'est que microscopique. Les catégories **pN** de la tumeur primitive correspondent aux catégories **N**. Cette classification intègre la technique du ganglion sentinelle et le problème des micro-métastases. La classification histopathologique exige une dissection jusqu'au bord externe du muscle petit pectoral et la résection des tous les ganglions axillaires inférieurs (du niveau I). Une telle exérèse comporte habituellement au moins 6 ganglions lymphatiques. Si les ganglions régionaux sont négatifs mais que le nombre habituellement examiné n'est pas atteint, la tumeur est classée comme **pNx**.

- **Tumeur primitive (pT)**

La classification histopathologique exige la vérification de l'absence de tumeur perceptible en limite d'exérèse. Pour un cas donné, la classification pT n'est possible que si l'éventuelle invasion sur un bord de la pièce opératoire n'est que microscopique.

Les catégories pT correspondent aux catégories T. (Tableau II)

Tableau II Classification du cancer du sein : système TNM (Davidson.N, et al.2013)

TX	Impossible d'évaluer la tumeur primitive
T0	Aucun signe de tumeur primitive
Tis	<p>Carcinome in situ (cancer non infiltrant) – Les cellules cancéreuses sont confinées dans la région où elles ont pris naissance.</p> <ul style="list-style-type: none"> • carcinome canalaire in situ (CCIS) • carcinome lobulaire in situ (CLIS) • maladie de Paget du mamelon sans tumeur du sein sous-jacent <p>Si la maladie de Paget du mamelon est liée à une tumeur, la stadification se base sur la taille de la tumeur.</p>
T1	Tumeur infiltrante dont le diamètre est de 2 cm ou moins
T1mic	Micro-infiltration de 0,1 cm ou moins – Les cellules cancéreuses se sont propagées au delà de la membrane basale (limite qui sépare un groupe de cellules normales d'un autre groupe) jusque dans le tissu voisin.
T1a	Tumeur dont le diamètre est supérieur à 0,1 cm mais tout au plus de 0,5 cm
T1b	Tumeur dont le diamètre est supérieur à 0,5 cm mais tout au plus de 1cm
T1c	Tumeur dont le diamètre est supérieur à 1 cm mais tout au plus de 2 cm
T2	Tumeur infiltrante dont le diamètre est supérieur à 2 cm mais tout au plus de 5 cm
T3	Tumeur infiltrante dont le diamètre est supérieur à 5 cm
T4	Tumeur de n'importe quelle taille qui s'est propagée à la paroi thoracique ou à la peau; la paroi thoracique comprend les côtes et certains muscles du thorax
T4a	Tumeur qui s'est propagée à la paroi thoracique mais non au muscle pectoral
T4b	Signe de la présence d'une tumeur, dont l'enflure (œdème), la peau d'orange, des lésions (ulcères) de la peau du sein ou des nodules cutanés dans le sein
T4c	Caractéristiques de la classification T4a et T4b
T4d	Cancer inflammatoire du sein

- **Adénopathies régionales (pN)**

Cette classification intègre la technique du ganglion sentinelle et le problème des micrométastases. (Tableau III) (Dubard et al, 2013).

(Noter : pTNM)

Tableau III. Classification histopathologique pTNM (Dubard et al, 2013)

PNx	Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire
pN0	Pas d'envahissement des ganglions régionaux
pN1	Micrométastases ou métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires homolatéraux et/ou ganglions mammaires internes avec métastases microscopiques détectées par exérèse du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparente
pN1mi	Micrométastases
pN1a	Métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires dont une au moins mesure plus de 2 mm dans sa plus grande dimension
pN1b	Métastases mammaires internes avec métastases microscopiques ou macroscopiques détectées par exérèse du ganglion sentinelle
pN1c	Métastase dans 1 à 3 ganglions axillaires et mammaires internes avec métastases microscopiques détectées par exérèse du ganglion sentinelle
pN2	Métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires homolatéraux ou ganglions mammaires internes homolatéraux en l'absence de métastases ganglionnaires axillaires
pN2a	Métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires lymphatiques dont un au moins mesure plus de 2 mm. (au moins un envahissement >2 mm)
pN2b	Métastases dans des ganglions mammaires cliniquement apparents en l'absence de métastases ganglionnaires axillaires
pN3	Métastases dans une des situations suivantes :
pN3a	Métastases dans 10 ganglions lymphatiques axillaires ou plus (au moins une >2 mm) ou métastases dans les ganglions sous-claviculaires.
pN3b	Métastases dans les ganglions lymphatiques mammaires internes homolatéraux en présence de ganglions axillaires positifs ; ou métastases dans plus de 3 ganglions axillaires et dans les ganglions lymphatiques mammaires internes avec métastases microscopiques ou macroscopiques détectées par exérèse du ganglion sentinelle
pN3c	Métastase(s) ganglionnaire(s) sus-claviculaire(s) homolatérale(s)

Métastase à distance (M)

Tableau IV Classification du cancer du sein : système TNM (Davidson et al.2013)

M0	Aucune métastase à distance
M1	Présence de métastases à distance – Cela comprend les métastases dans d'autres ganglions lymphatiques que les ganglions régionaux dont les ganglions du cou (ganglions cervicaux) ou les ganglions mammaires internes du côté opposé du cancer du sein (ganglions controlatéraux)

2.2.3 Classification histopathologique ypTNM

Elle indique les cas pour lesquels la classification est faite pendant ou après un premier traitement, quel que soit son type. Le préfixe « y » vient compléter le stade pTNM.

Le résultat ypTNM décrit l'extension de la tumeur au moment de l'examen et non avant le traitement. (Dubard-Gault2013).

- **La classification R**

Elle juge de la présence résiduelle d'un reliquat tumoral après traitement chirurgical. Elle comprend :le Rx où l'on ne peut apprécier le résidu tumoral, le R0 où il n'y a pas de reliquat tumoral,le R1 où l'on soupçonne la présence d'un reliquat tumoral microscopique et le R2 où l'on sait que les marges chirurgicales ne passent pas (Dubard G., 2013)

2.2.4 Classifications moléculaires des cancers du sein

Le développement des techniques d'analyse génomique à large échelle comme les biopuces à ADN a permis de dresser une carte d'identité moléculaire des tumeurs et dégager de nouveaux facteurs pronostiques apportant de précieux compléments d'information pour la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein (Tableau V) (Perou et al., 2000).

Tableau V. Classification moléculaire des cancers du sein (Perou et al, 2000)

Sous type	Description
Luminal A	Cancers de bas grade, représentant une réceptivité hormonale importante (ERα++) et une faible prolifération. Expression des cytokératines luminales 8,18 et du gène GATA3 impliqué dans le contrôle de la croissance et le maintien de la différenciation des tumeurs ER+. Généralement traités par hormonothérapie et de bon pronostic. P53 muté dans moins de 15 % des cas.
Luminal B/C	Expression du ERα moins importante et prolifération plus forte que les cancers de type « Luminal A ». de pronostics moins bons et donc généralement traités par hormonothérapie + chimiothérapie. P53 muté dans 40 à 80 % des cas.
HER2	Surexpression de HER2 mais également d'autres gènes situés dans l'amplicon Erb2 comme GRB7. Tumeur négatives pour les récepteurs hormonaux et généralement de grade III. Associé à une surexpression de c-myc et à une forte prolifération. Pronostic défavorable mais bonne réponse aux traitements de type anthracycline, taxane et trastuzumab (Herceptin). P53 muté dans environ 70% des cas.
Basal-like	Tumeurs dites « triples négatives » c'est-à-dire n'exprimant pas les récepteurs hormonaux (ER et PgR) et ne surexprimant pas le récepteur HER2. Expression des cytokératines basales 5/6, 14 et 17, des caveolines 1 et 2, de l'EGFR et de c-kit. P53 muté dans 80% des cas et tumeurs souvent associées à une mutation de BRCA1. Pronostic le plus défavorable. Ne répondent pas aux traitements hormonaux et au trastuzumab mais les chimiothérapies classiques peuvent aider. Présente un intérêt pour les essais cliniques d'anti-EGFR ou d'anti-angiogène.
Normal-like	Sous-type assez mal défini. exprime des gènes connus pour être exprimé dans les cellules non-épithéliales et le tissu adipeux.

3. Mécanismes de la tumorigénèse mammaire

La tumorigénèse mammaire est un processus multifactoriel ou la succession d'altérations génétiques amenant progressivement à la transformation des cellules normales en cellules cancéreuses. (Hanahan et Weinberg., 2000)

3.1 Processus de la cancérogénèse

Le sein ou la glande mammaire est un organe en évolution permanente sous l'influence d'hormones et de facteurs de croissance. Du point de vue du nombre de cellules en croissance et en différenciation et, donc le rend plus susceptible aux transformations cancéreuses (Mombelli.,2014).

Toutes les cellules cancéreuses (cellule-filles) sont issues d'une seule cellule devenue cancéreuse ou transformée (cellule-mère), c'est-à-dire qui a échappé aux mécanismes de contrôle de la division cellulaire et par conséquent, se multiplie de façon anarchique par expansion clonale (Weinberg., 1996).

Le processus de cancérogénèse comporte quatre phases : l'initiation, la promotion, la progression et l'invasion. (Fig.5)

➤ **L'initiation**, première phase de la cancérogénèse, ne concerne qu'une seule cellule, ainsi "initiée" sur la voie de la cancérisation. Elle résulte d'une ou plusieurs lésions dans les brins d'ADN qui sont transmissibles au génome des cellules filles. Ces modifications sont dues, soit à une erreur au cours de la multiplication de la cellule, soit à d'autres facteurs qui lui sont toxiques. 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).

Cette phase comporte deux éléments majeurs : l'immortalisation et la perte d'homéostasie (qui assure le maintien de la taille et de la fonctionnalité d'un organe).

Les cellules initiées peuvent alors rester dans cet état quiescent durant plusieurs années ou peuvent passer à l'état de prolifération cellulaire sous l'effet d'un agent promoteur.

- **La promotion**, appelée "transformation cellulaire", cette phase recouvre la réception par la cellule initiée de facteurs de prolifération qui vont entraîner les divisions. Les promoteurs tumoraux ont un rôle spécifique au niveau d'un tissu donné. Par exemple, les œstrogènes jouent un rôle de promoteur au niveau du sein, mais pas au niveau du côlon (Maronpot., 1991).

Les mécanismes de la promotion tumorale sont de nature épigénétique et participent à la régulation de la prolifération et de la différenciation cellulaire. La surexpression des oncogènes et/ou la répression des gènes suppresseurs de tumeur provoquent une stimulation de la croissance des cellules initiées. Le résultat de l'altération de l'expression de ces gènes consiste généralement en une cellule qui continue de se diviser indépendamment des signaux physiologiques qui contrôlent la croissance normale (Rifkind et al., 1996).

- **La progression**, correspond au stade où il y a émergence et croissance d'une tumeur maligne. Cette phase correspond à l'acquisition de l'indépendance de la croissance tumorale et de l'expression phénotypique de la malignité. La cellule a totalement échappé aux mécanismes de régulation gérés par l'organisme, des événements génétiques comme les translocations, les recombinaisons, les remaniements génétiques et un nombre important de mitoses (Solomon et al., 1991).

- **L'invasion**, c'est une infiltration de cellules tumorales dans les tissus avoisinants. Pour cela, les cellules tumorales doivent d'abord détruire l'adhésion existante entre les cellules et entre et la matrice extracellulaire. La famille des cadhérines a été documentée pour son rôle important dans l'adhésion cellulaire et il est désormais démontré qu'elle joue un rôle prédominant dans l'établissement de métastases de cancer du sein (Li et Feng., 2011).

L'adhérence des cellules tumorales à la matrice extracellulaire se fait ensuite grâce aux intégrines. (Mego et al., 2010).

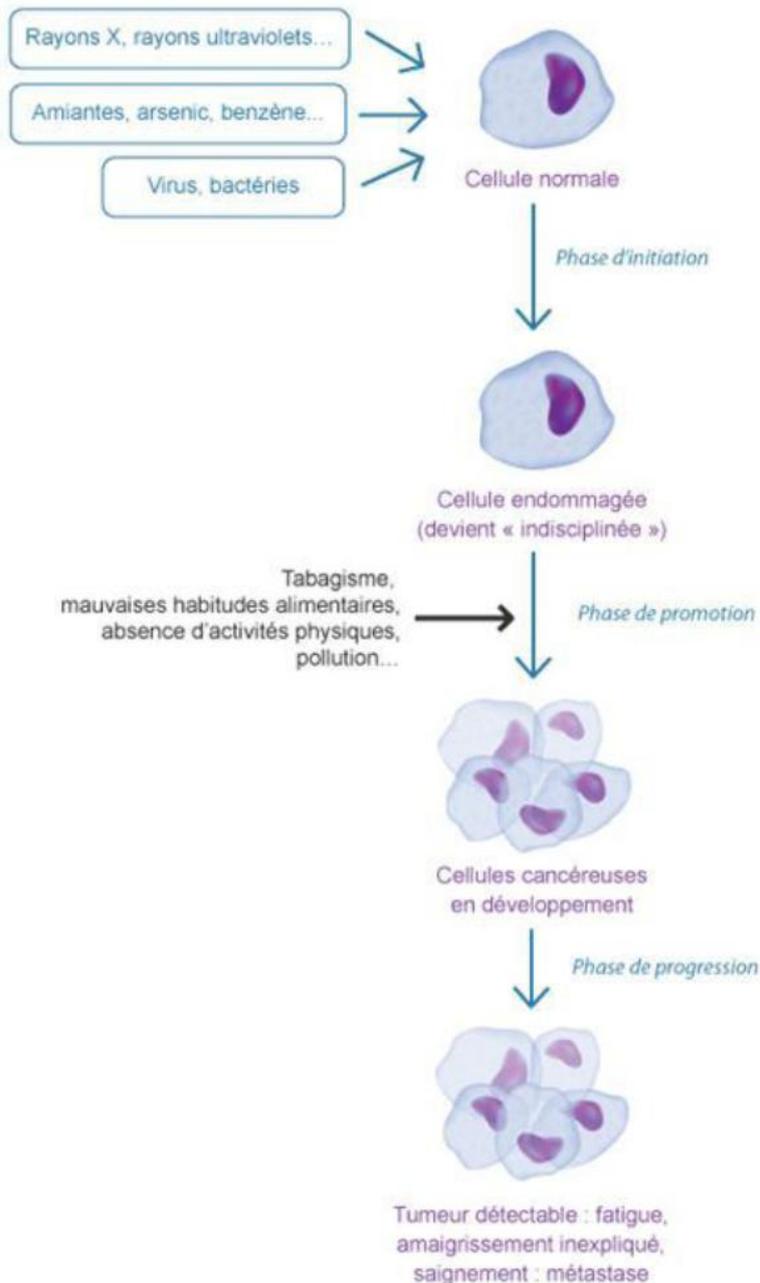


Figure 5. Les différentes phases de la cancérogénèse (Mombelli 2014)

3.2 Processus métastatique

Les métastases sont des foyers tumoraux secondaires, issus de la tumeur primitive, et dont le développement autonome se réalise à distance du foyer initial. La disposition d'une tumeur primitive à disséminer ses cellules malignes dépend principalement, d'une part de l'instabilité génotypique et donc phénotypique de ses cellules, et d'autre part de l'incapacité du système immunitaire à réaliser la destruction des cellules tumorales. (Fig.6)

Le phénomène de dissémination métastatique débute par l'invasion locale des tissus environnants le foyer initial. Les cellules tumorales continuent alors leur invasion jusqu'à la rencontre d'un vaisseau sanguin ou lymphatique. Le passage des membranes basales vasculaires fait intervenir les processus déjà décrits pour l'invasion locale de la tumeur primitive, on parle alors d'intravasation (Talmadge et Fidle., 2010).

Les cellules tumorales sont ainsi disséminées vers des tissus cibles distants, où elles adhèrent aux cellules endothéliales afin de retraverser la paroi des vaisseaux par extravasation, les cellules tumorales doivent également échapper au système immunitaire de l'hôte et aux signaux apoptotiques. Si les cellules tumorales parviennent à franchir toutes ces étapes elles pourront alors proliférer dans l'organe et ainsi développer une tumeur secondaire, ou métastases (fig.6) (Mombelli., 2014).

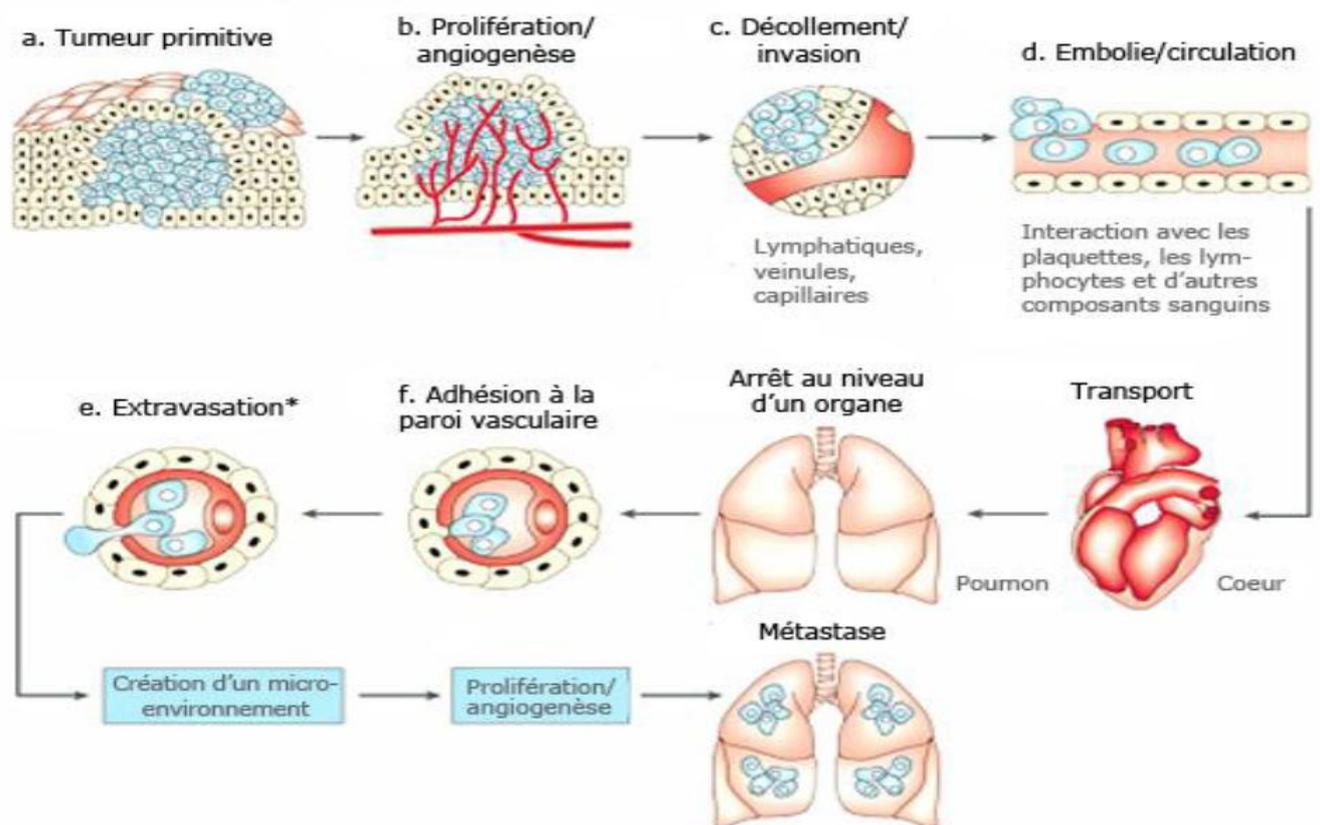


Figure 6. Principales étapes de la formation d'une métastase (Mombelli 2014)

3.2.1 Métastases du cancer du sein

De nombreuses cellules spécialisées différentes, incluant les fibroblastes, les cellules immunitaires, les cellules endothéliales et les cellules murales des vaisseaux sanguins et lymphatiques, avec la matrice extracellulaire, doivent former un microenvironnement approprié, nécessaire à la croissance tumorale ainsi qu'à la progression métastatique.

La dissémination métastatique du cancer du sein se fait principalement via les néovaisseaux lymphatiques, dans ce cas les chaînes ganglionnaires sont rapidement envahies avec des localisations au niveau des ganglions axillaires, mammaires internes, sus-claviculaires et ceux de la région du cou, et un envahissement régional peut aboutir à l'atteinte de la paroi thoracique. Ceci provoque ainsi l'apparition des foyers secondaires au niveau des os, des poumons, du foie, du sein controlatéral, ou encore du cerveau (fig.7) (Iwatsuki, et al. 2010).

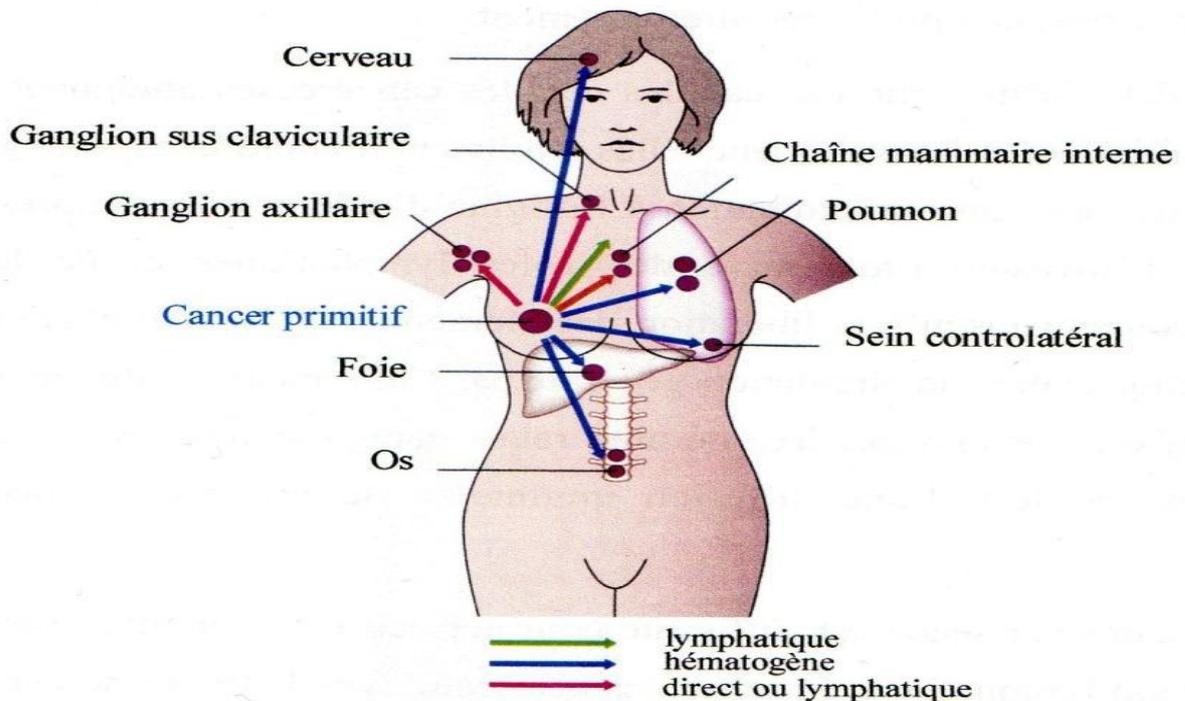


Figure 7. Principaux sites métastatiques du cancer du sein (Mombelli 2014)

Chapitre III

Chapitre III

1. Dépistage et diagnostic su cancer du sein

Le diagnostic de cancer du sein peut être suspecté dans le cadre d'un dépistage (organisé ou individuel) en l'absence de tout symptôme ou devant l'apparition d'une symptomatologie mammaire identifiée par l'examen clinique (nodule palpable, écoulement mamelonnaire unipore, maladie de Paget du mamelon).

Il comporte :

- ✓ un interrogatoire,
- ✓ un examen clinique,
- ✓ une mammographie,
- ✓ une interprétation par un radiologue,
- ✓ un bilan de diagnostic immédiat (IRM, cliché complémentaire, échographie et prélèvement percutané). (Houdbine et al. 2014)

Concernant le diagnostic, il est réalisé par soi même :

- à l'autopalpation dite aussi l'auto-examen, fait par une palpation des deux seins avec la paume de la main en cherchant des anomalies et cela ce fait chaque mois à la fin du cycle menstruel,
- des symptômes : en palpant les seins aussi, le changement de la couleur de peau, du mamelon, la taille des deux seins, et aussi s'il y a un liquide qui s'échappe du mamelon.

2. Examens complémentaires

2.1. Examen d'imagerie

a) La mammographie

Cet examen de référence des lésions du sein, est utilisé dans le dépistage, la prise en charge initiale et la surveillance des cancers du sein.

b) L'échographie mammaire bilatérale

L'échographie, technique complémentaire de la mammographie dans la précision des caractéristiques tumorales, permet en plus de visualiser le creux axillaire et de détecter des ganglions lymphatiques suspects.

c) L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) mammaire

L'IRM mammaire est un examen de seconde intention qui permet de préciser la taille et les rapports des lésions volumineuses et de détecter les récives à un stade plus précoce. Il permet aussi d'orienter la décision de chirurgie initiale en statuant sur la

présence de lésions multifocales ou multicentriques, la présence de lésions controlatérales ou d'atteintes ganglionnaires diffuses.

2.2 Etude anatomopathologique

L'examen anatomopathologique permet d'établir le diagnostic de malignité à partir d'une biopsie ou d'une pièce opératoire.

L'examen macroscopique, sur pièce opératoire, permet de mesurer la taille tumorale, d'étudier les berges d'exérèse et donne une orientation de diagnostic en fonction de l'aspect de la lésion

L'examen microscopique, sur biopsie ou pièce opératoire, permet de donner un type histologique et d'identifier plusieurs facteurs pronostiques (comme la différenciation et l'activité mitotique) et prédictifs (comme la recherche des récepteurs hormonaux) de la tumeur. (Tavassoli 2008)

Lorsque la mammographie confirme la présence d'un nodule ou d'une anomalie, une biopsie est indiquée ; elle déterminera si la tumeur est bénigne ou maligne, et fournira ainsi les informations prescrites sur le type et le stade (Balu-Maestro et al 2005).

3. Traitements

3.1 Bilan d'extension

Lorsque les résultats de la biopsie et de la mammographie confirment la malignité de l'anomalie, un bilan d'extension est nécessaire, il comporte :

- une échographie abdomino-pelvienne,
- une scintigraphie osseuse,
- une échographie thoracique,
- un bilan biologique.

3.2 Traitement chirurgical

La chirurgie peut être conservatrice (tumorectomie) ou radicale (mastectomie) avec curage ganglionnaire dans la majorité des cas. (fig.8) (Couturaud et al., 2011).

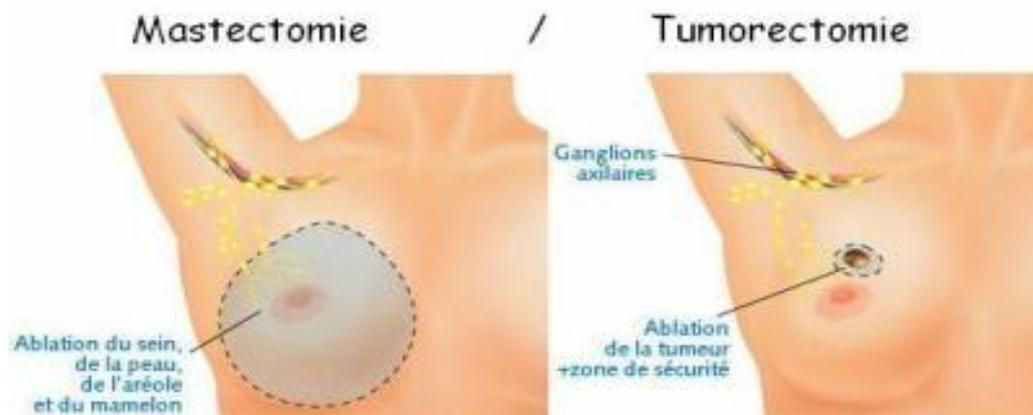


Figure 8. Tumorectomie et Mastectomie (Couturaud et al., 2011)

3.3 Chimiothérapie

La chimiothérapie est l'utilisation de médicaments anticancéreux agissant sur les mécanismes de la division cellulaire. Elle est prescrite pour les carcinomes in situ en détruisant ou en empêchant les cellules cancéreuses de se multiplier. En fonction des substances utilisées, il existe différents modes d'action : certains médicaments empêchent la division cellulaire et d'autres bloquent le cycle de croissance des cellules. Ces médicaments sont administrés aux patientes par voie orale, ou par perfusion intra-veineuse (Arnaud et al., 2013)

3.4 Radiothérapie

La radiothérapie fait partie intégrale du traitement conservateur du cancer du sein. Son indication après mastectomie est reconnue lorsque le risque de rechute locale est élevé. Les facteurs de risque actuellement reconnus incluent la taille et le grade histologique de la tumeur, l'infiltration de la peau ou de la paroi thoracique, la présence d'une lymphangite carcinomateuse sous cutanée, l'atteinte des berges d'exérèse, l'indication de l'irradiation ganglionnaire associée, la présence d'embolies lymphatiques et/ou sanguins et l'âge jeune de la patiente. Des travaux ont publiés une réduction d'environ 2/3 du taux de récurrence locale, quel que soit le type de chirurgie effectuée (Brennan et al 2005)

3.5 Hormonothérapie

L'hormonothérapie reste un élément-clé dans l'approche thérapeutique du cancer du sein hormono-dépendant. C'est un traitement qui empêche l'action des hormones féminines (œstrogènes et progestérone) sur les cellules cancéreuses afin de ralentir ou stopper leur croissance (Delozier et al.,2010).

4. Stratégie thérapeutique

La prise en charge thérapeutique des cancers du sein relève d'une démarche pluridisciplinaire. Divers types de traitement comme la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie sont souvent complétées par l'hormonothérapie (Tamoxifen, inhibiteurs d'aromatases) et/ou des thérapies ciblées comme l'Herceptine (ou trastuzumab, anticorps monoclonal humanisé anti-ErbB) ou l'Avastin (ou bevacizumab, anticorps monoclonal humanisé anti-VEGF). Cependant ces traitements ciblés ne sont indiqués dans certains cas, le plus souvent dans les cancers du sein métastatique et/ou qui surexpriment le récepteur ErbB-2.

De plus, la résistance intrinsèque ou acquise à ces traitements est toujours une limite et l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques reste primordiale pour améliorer l'efficacité des traitements du cancer du sein (Schlotter et al., 2008).

Des essais cliniques mis en œuvre pour cibler l'induction de l'apoptose ou l'inhibition des protéines anti-apoptiques, la transduction du signal et l'angiogenèse ont prouvé leurs intérêts. (Normanno et al., 2009).

4.1 Ciblage des voies pro- et anti apoptotiques

La résistance à l'apoptose, une des grandes caractéristiques du cancer, est une cause majeure d'échec des traitements. Elle peut être due à des mutations ou modifications épigénétiques qui conduisent à une faible expression des protéines pro-apoptotiques ou à une surexpression de protéines anti-apoptotiques.

Par conséquent, le design de nouveaux traitements capables de réactiver les processus de mort cellulaire représente une option thérapeutique prometteuse. La cytokine TRAIL, de part sa capacité à induire l'apoptose dans de nombreuses cellules cancéreuses sans affecter la viabilité des cellules normales, en fait partir. Deux approches sont actuellement utilisées : la

synthèse de différentes formes solubles de TRAIL recombinant et des anticorps monoclonaux agonistes dirigés contre les récepteurs TRAIL-R1 et TRAIL-R2 (Newsom et al., 2009).

Le **conatumumab**, un anticorps monoclonal agoniste anti TRAIL-R2, actuellement en essais cliniques dans de nombreux cancers, en monothérapie ou en association avec d'autres agents cytotoxiques, et en phase II dans le cancer du sein (Wiezorek et al., 2010).

Une autre stratégie consiste à cibler les protéines impliquées dans la voie mitochondriale de l'apoptose (Fulda et al., 2010).

En effet, un grand nombre de protéines pro- ou anti-apoptotiques convergent vers la membrane mitochondriale pour activer ou inhiber le relargage de facteurs pro-apoptotiques vers le cytosol. Parmi celle-ci, la protéine anti apoptotique Bcl-2, de part sa surexpression dans de nombreux cancers, est associée à la résistance aux drogues cytotoxiques des cellules cancéreuses. Plusieurs composés ont pour but d'inhiber certaines protéines, parmi eux l'Olimersen (G3139) oligonucléotide inhibe la traduction de l'ARNm de Bcl-2 (Moulder et al., 2008)

Le Clodronate inhibe la protéine ANT qui fait partie du pore de transition de perméabilité ce qui perturbe la consommation d'oxygène de la mitochondrie et induit l'apoptose (Diel et al., 2008).

4.2 Inhibition de l'angiogenèse

L'Avastin (ou bevacizumab anticorps monoclonal humanisé anti- VEGF), anti-angiogénique, faisant partie sont des inhibiteurs « multikinases », cible le récepteur du VEGF ainsi que d'autres tyrosines kinase.

Le Sorafenib, à l'origine développé pour cibler la kinase Raf, inhibe également les trois récepteurs du VEGF, le récepteur du PDGF-B et le récepteur du SCF, c-kit (Wilhem et al., 2008).

Le sorafenib, en monothérapie, a montré des résultats non concluants chez des patientes atteintes de cancers du sein métastatiques (Moreno et al., 2009).

Le sunitinib, inhibiteur « multikinase », cible trois récepteurs du VEGF, les PDGFR a et b c-kit, le récepteur RET, FLT-3 et le récepteur CSF-1. Il est approuvé pour les cancers du rein et les tumeurs stromales digestives, et a montré des résultats promoteurs contre le cancer du sein.

Le développement de thérapies ciblées dans le cancer du sein ne cesse de s'accroître. La liste, des molécules citées précédemment permet d'avoir un aperçu des stratégies actuelles les plus prometteuses. En effet, seule une minorité de tumeurs mammaires dépendent de l'activation d'une seule voie de signalisation. La majorité de tumeurs présentent un réseau complexe de différentes voies activées de manière aberrante et par conséquent sont capables de s'adapter et d'entraver l'efficacité d'un inhibiteur ne ciblant qu'une seule voie. Il est donc primordial de continuer à découvrir et développer de nouvelles molécules pouvant agir en association avec celles existantes et/ou ciblant plusieurs voies simultanément. (Wilhem et al., 2008).

4.3 Caractéristiques acquises par la transformation des cellules durant la cancérogenèse

Hanahan et Weinberg (2000) ont décrit que les cellules tumorales doivent acquérir, six compétences, au cours de la transformation pour donner naissance à un cancer.

Dans ce modèle, la cellule tumorale doit :

- a) être auto suffisante dans la production des signaux de croissance dont elle a besoin
- b) être insensible aux signaux inhibiteurs de croissance,
- c) échapper aux programmes apoptotiques
- d) ne pas avoir de limite réplivative
- e) pouvoir induire l'angiogénèse, et disséminer sous forme de métastase (fig.8).

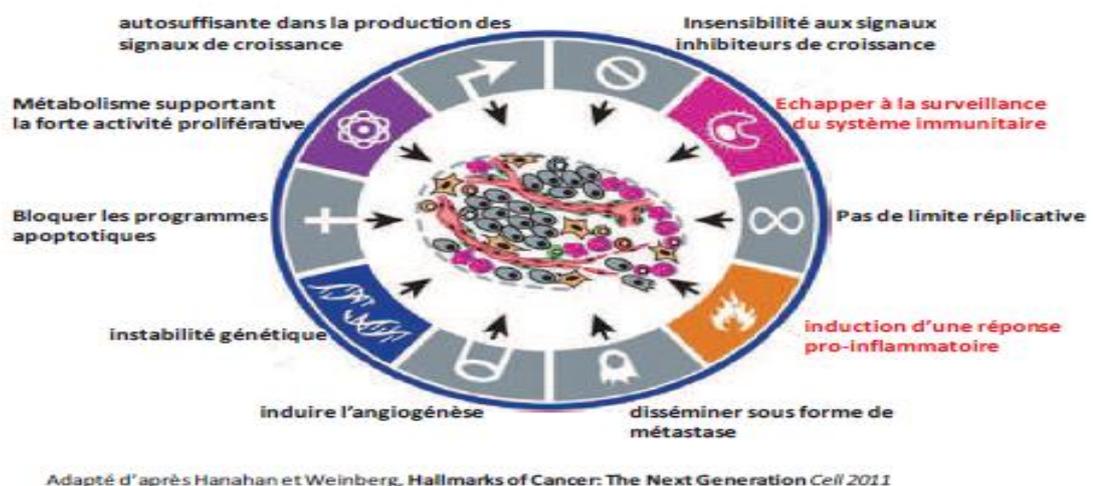


Figure 9. Les caractéristiques acquises par les cellules transformées indispensables au développement du cancer

Les cellules tumorales accumulent des altérations moléculaires au cours de la transformation. Le développement de la pathologie est associé à l'acquisition de nouvelles fonctions leur conférant une autosuffisance vis à vis des facteurs de croissance, un métabolisme leur permettant de supporter une forte activité mitotique, une absence de limite réplivative, une sécrétion de facteurs favorisant l'angiogénèse et une capacité de quitter le site d'initiation de la tumeur conduisant à la formation de métastases à distance.

L'évolution des cancers est aussi liée à une perte des fonctions cellulaires conduisant à:

- une insensibilité aux signaux inhibiteurs de croissance, une instabilité génétique et l'altération des programmes apoptotiques.
- une induction d'une réponse inflammatoire peut être associée à une augmentation de l'agressivité de la lésion ainsi qu'à une plus forte angiogénèse et la plasticité des cellules tumorales sous la pression du système immunitaire qui conduit également à l'émergence de clones tumoraux échappant à la destruction par les cellules immunes (ImunoEditing des tumeurs).

L'ensemble de ces caractéristiques distingue les cellules tumorales des cellules saines et participe à l'agressivité et à l'évolution de la pathologie. Ces compétences acquises par les cellules transformées sont des événements clefs dans l'apparition du cancer, le développement de drogues permettant d'interférer avec ces mécanismes et agissant en synergie permet un ciblage préférentiel des cellules tumorales (Julien., 2012)

PARTIE
PRATIQUE

1. Méthodologie et population

Notre étude rétrospective et prospective porte sur 110 patientes dont l'âge varie entre 20 et 89 ans. Elle a duré 3 mois et a été effectuée au service d'Oncologie et le service d'anatomopathologie de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire Constantine (HMRUC).

La compilation des données sur dossiers nous a permis d'établir :

1.1 les données épidémiologiques:

- l'âge,
- antécédents familiaux,
- âge au 1^{er} cycle menstruel,
- modes de contraception,
- statut marital,
- parité,
- allaitement,

1.2 les paramètres histologiques

La prise en charge macroscopique des pièces d'exérèse mammaire a pour objectif d'obtenir des informations concernant les aspects morphologiques, topographiques et histopronostiques utiles pour le diagnostic et le traitement des lésions mammaires. Dans tous les cas, il est important de fournir au pathologiste des renseignements cliniques et radiologiques.

La prise en charge macroscopique doit décrire le type du prélèvement reçu (pièce opératoire ou biopsie).

2. Les prélèvements tissulaires

Les prélèvements tissulaires des échantillons analysés au laboratoire sont obtenus, soit par biopsie, soit par résection d'une pièce opératoire ou d'organes sont préalablement fixés.

La fixation, étape essentielle dans la préparation tissulaire, est sous la responsabilité du clinicien. Son but est de s'opposer à l'autolyse tissulaire et de conserver une structure la plus proche possible de la structure "in vivo". (Les structures sont figées et les antigènes immobilisée in situ, afin qu'ils ne soient pas élués par les différents bains réactionnels).

Le fixateur, le plus couramment utilisé, le formol à 10 % permet l'utilisation des tissus fixés pour l'immunohistochimie

3. Etude anatomopathologique

3.1 Analyse macroscopique

L'analyse macroscopique donne des indications pour le pronostic de la maladie (notamment la taille et la localisation d'un cancer) et il permet de sélectionner les territoires à prélever pour l'étude microscopique : zones lésées, zones d'aspect macroscopique sain et limites de l'exérèse.

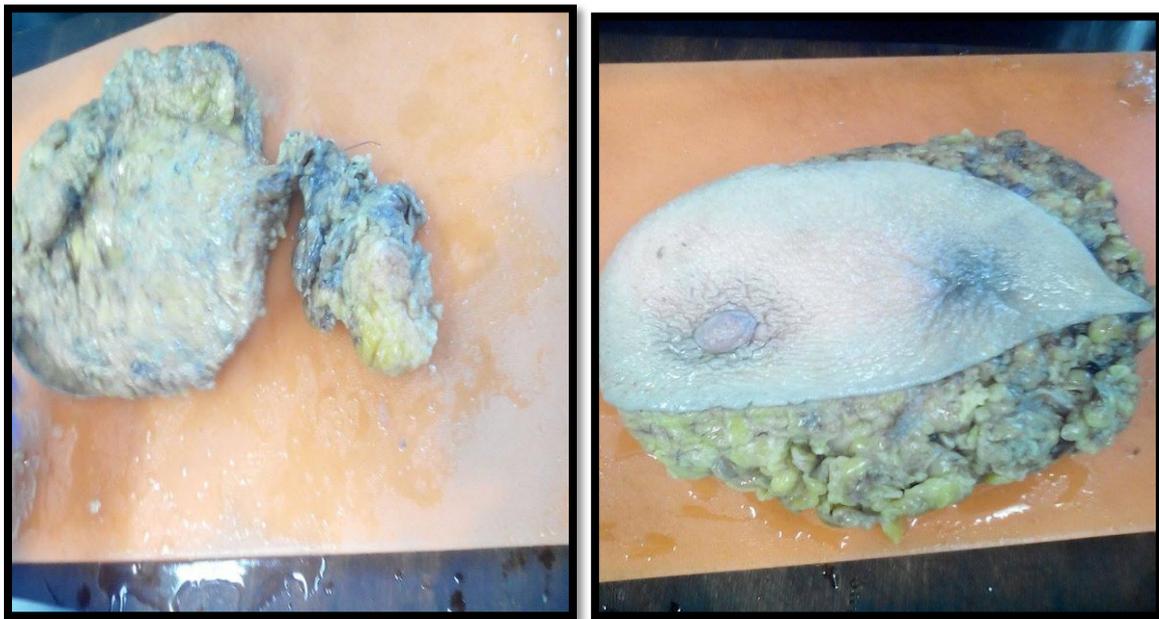


Figure 10. pièces du sein gauche

La macroscopie est un diagnostic à l'œil nu où le médecin prélève un échantillon suspect et le met directement dans une cassette préalablement étiquetée par le numéro du dossier du patient pour éviter toute erreur entre les patients ; cette étape se fait dans la salle de macroscopie où tous les prélèvements reçus se préparent sous la hôte (fig.10)

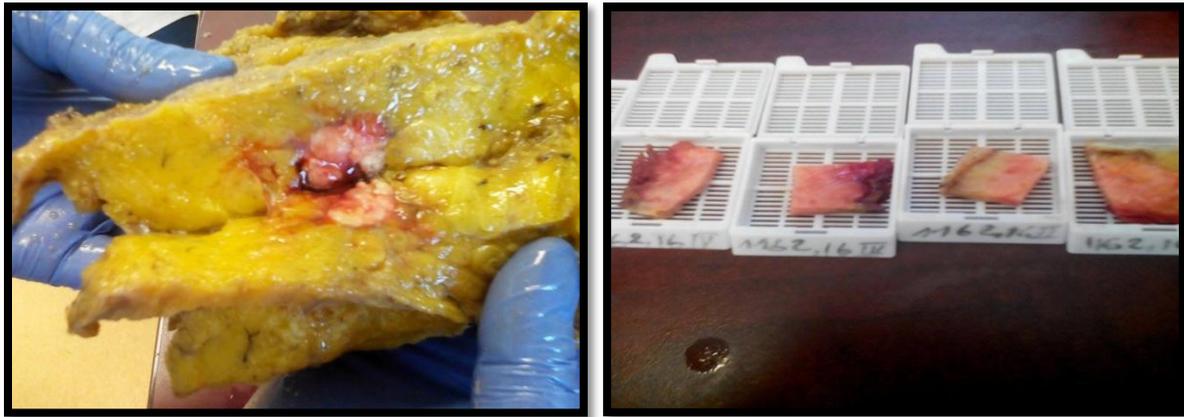


Figure 11. études macroscopiques d'une pièce opératoire

3.2 Phase de la déshydratation

Les tissus fixés sont inclus dans la paraffine. La pièce anatomique doit être entièrement déshydratée avant l'inclusion dans la paraffine. La déshydratation se fait à l'aide d'un appareil: le technicum contenant 12 baquets.

Les cassettes, contenant les échantillons, sont placées dans un flacon puis dans le technicum durant 20 heures :

- 1 baquet de formol (pour 2 heures),
- 6 baquets d'éthanol (1 heure 30 minutes pour chaque baquet),
- 3 baquets de xylène (1 heure 30 minutes pour chaque baquet),
- 2 baquets chauds de paraffine (pour le reste de la nuit, environ 7 heures) (fig 11).

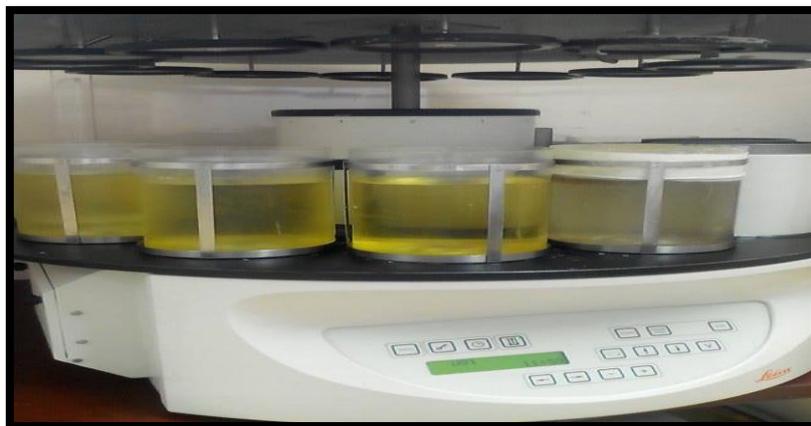


Figure 12. la déshydratation

3.3 Phase de l'inclusion

Les prélèvements fixés sont directement déposés dans des cassettes en plastique et sont par la suite déshydratés par passage dans le formol à 10 %.

Cette étape est manuelle et consiste à réorienter convenablement le fragment tissulaire dans le sens de la coupe dans un moule de paraffine.

L'inclusion ne se fera de façon satisfaisante que si la pièce à couper ne contient ni eau ni solvant intermédiaire.

L'inclusion se fait via un appareil spécial suivant les différentes étapes :

- mettre la paraffine dans le moule métallique,
- prélever les échantillons à l'aide d'une pince à partir des cassettes,
- placer les échantillons puis les fixer dans le moule métallique, contenant la paraffine, dans le sens de la coupe,
- couvrir les échantillons par la partie de la cassette qui contient le numéro de la pièce pour éviter les erreurs, et les laisser refroidir sur le côté froid de l'appareil,
- mettre les blocs dans le congélateur (-54 °C), pour renforcer leur solidité et faciliter leur coupe .

3.4 Phase de la section (ou coupe)

Le bloc solide de paraffine contenant le tissu est sectionné en tranches au microtome :

- fixer les blocs dans le microtome et commencer la coupe,
- éliminer l'excès de paraffine en démarrant la coupe à 25µm, le microtome est ensuite réglé à 3µm pour l'obtention des coupes tissulaires à analyser,
- mettre les films dans le bain marie afin de faciliter leur étalement sur des lames contenant le numéro du patient,
- plonger les lames dans le bain marie pour repêcher les films,
- mettre les lames dans le porte lame et ensuite les placer dans une étuve à 57°C pour la déshydratation,
- Les lames doivent être marquées par le même numéro du bloc qui leur correspond
- Enfin on met les lames dans le porte lame et on les place dans une étuve à 56°C pour la déshydratation.

3.5 Phase de la coloration

Après dissolution de la paraffine, puis réhydratation, le tissu est coloré. La coloration usuelle associe un colorant basique nucléaire (hématoxyline, hématoxyline) et un colorant acide cytoplasmique (éosine, érythrosine, ou phloxine). (fig.13)

Dans notre étude, la coloration est réalisée par l'hématoxyline Eosine (HE). Cette dernière associe l'hématoxyline qui colore les noyaux en violet et l'éosine les cytoplasmes en rose.

- placer le porte lames dans le xylène pendant 30 minutes,
- mettre le porte lames dans l'éthanol pendant 18 minutes,
- laver les lames à l'eau distillée pendant 2 minutes,
- placer le porte lames dans l'hématoxyline pendant 10 minutes,
- laver les lames à l'eau distillée pendant 2 minutes,
- installer le porte lames dans l'éosine pendant 3 minutes,
- laver les lames à l'eau distillée pendant 2 minutes,
- mettre le porte lames dans l'éthanol pendant 10 minutes,
- placer le porte lames dans le xylène pendant 30minutes.



Figure 13. Les réactifs de la coloration

3.6 L'étiquetage et le montage

Afin d'éviter toute sorte d'erreur entre les patients, l'étiquetage des lames est obligatoire.

Après avoir subi une déshydratation (par bains d'alcool de degré croissant puis bains de toluène), les coupes colorées sont montées entre lame et lamelle avec une résine synthétique. (fig.14)



Figure 14. Montage et étiquetage des lames.

3.7 L'étude microscopique

Le microscope photonique permet la lecture des lames, leur visualisation et l'enregistrement de l'image observée.

Au début on utilise un faible grossissement pour la capture d'une bonne image de la tumeur, puis on passe au fort grossissement pour mieux analyser les détails de la tumeur (cellulaire et nucléaire).

Une bonne lecture des lames est indispensable pour un diagnostic précis du stade et de grade de la tumeur



Figure 15. Visualisation des lames sous microscope optique

4. Technique de l'immunohistochimie

Cette étape se réalise après l'examen d'anatomopathologie. Son but est de diagnostiquer et de déterminer la thérapeutique adéquate.

4.1 Réalisation des coupes pour la technique de l'immunohistochimie :

- ✓ des nouvelles coupes sont réalisées à partir des blocs précédents,
- ✓ le microtome est réglé pour obtenir des échantillons d'une épaisseur de 1.5- 2 μ m,
- ✓ les coupes sont repêchées à partir d'un bain marie par des lames spéciales : les lames silanisées,
- ✓ le porte lames est placé dans l'étuve à 50 °C pendant 18h ; puis sorti de l'étuve.

4.2 Protocole de l'immunohistochimie

- mettre le porte lames dans le xylène pendant 15minutes (pour un déparaffinage des coupes) ;
- plonger les lames dans l'éthanol pendant 15minutes (pour la fixation) ;

- **Préparation de la solution de démasquage :**

- 900 ml d'eau distillée + 100 ml de la solution à pH 6
- 900 ml d'eau distillée + 100 ml de la solution à pH 9
- mettre la solution de démasquage dans le bain marie à 93°C ;
- en même temps, laver les lames à l'eau distillée pendant 10 minutes ;
- mettre les lames dans la solution de démasquage et les porter au bain pendant 40 minutes ; (cette solution permet de révéler les antigènes masqués par des molécules antagonistes).
- sortir les lames du bain marie et laisser refroidir pendant 10 minutes sur la pailleasse ;
- laver les lames à l'eau distillée pendant 5 minutes ;

- **Préparation de la solution TBS (Tris Buffer Salin) :**

- 900 ml d'eau distillée + 100 ml de TBS
- Plonger les lames dans la solution TBS1 pendant 5min ;
- Plonger les lames dans une seconde solution TBS2 pendant 5min ;
- Entourer chaque échantillon (coupe de tissu) avec du DakoPen. Le cerclage des coupes au stylo DakoPen a pour but de limiter la diffusion des réactifs ;
- Préparer un milieu humide pour les lames et les couvrir par un plateau afin de conférer une incubation dans le noir ;

- **Étape de peroxydation**

- additionner un inhibiteur de peroxydase H₂O₂ et incuber dans le noir pendant 30 minutes ;
- laver à l'eau distillée pendant 5 minutes ;
- rincer dans la solution TBS pendant 5 minutes ;
- additionner l'anticorps primaire (2 gouttes) et incuber dans le noir pendant 30 minutes ;
- mettre le porte lame dans le TBS pendant 5 minutes ;
- additionner l'anticorps secondaire (2 gouttes) et incuber dans le noir pendant 30 minutes ;
- rincer les lames avec l'eau distillée pendant 2 minutes ;
- mettre le porte lame dans le TBS pendant 5 minutes ;

- **Préparation du DAB**

- 1 ml du DAB dilué pour 25 µl du DAB concentré. (fig.16)



Figure 16. Préparation du DAB.

- **Étape de révélation**

- mettre 55µl du DAB et incuber dans le noir pendant 10 minutes ;
- rincer à l'eau distillée;

- **Étape de contre coloration**

- réaliser une contre coloration à l'hématoxyline pendant 5 minutes
- rincer les lames à l'eau distillée pendant 2 minutes pour obtenir des lames prêtes à la lecture au microscope.

- **Etape de montage**

- un liquide de montage est utilisé pour le montage entre lame et lamelle.
- la lecture des lames se fait au microscope optique, qui est lié à un ordinateur permettant d'observer et d'interpréter la coupe histologique.

RESULTATS & DISCUSSION

Résultats et Discussion

1. Age

Notre étude épidémiologique entre (2014 et 2015) regroupe 110 patientes atteintes du cancer du sein. L'âge de la population étudiée se situe 20 et 89 ans, et est subdivisé selon les classes d'âge d'amplitude 10 ans pour l'année 2014 et 2015. Nos résultats sont représentés sur l'histogramme suivant :

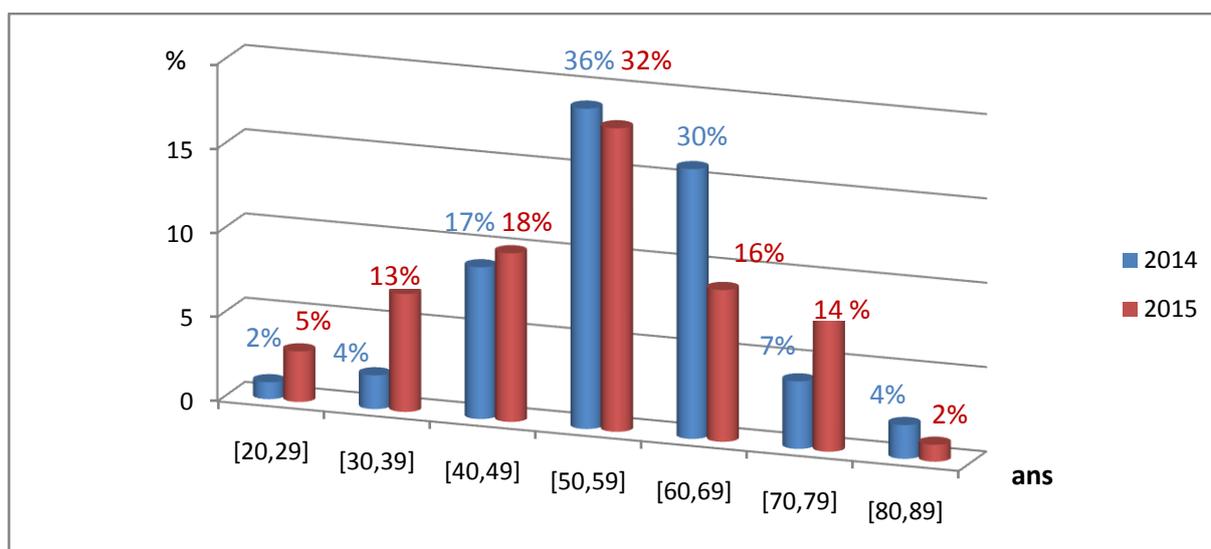


Figure 17. Répartition des patientes selon la tranche d'âge

Dans notre série, les données des deux années consécutives (2014, 2015) sont très variables et indique que la tranche d'âge la plus touchée est entre [50-59] ans.

Par ailleurs, nous remarquons que l'apparition du cancer du sein augmente à partir de 30 ans. Nos constatation concordent avec la littérature et confirment les différents travaux qui publient que « *le risque de cancer du sein augmente avec l'âge* ».

Le cancer du sein est une maladie qui touche rarement la femme jeune mais plus la femme âgée, suite à l'accumulation de plusieurs facteurs favorisants, qui ne sont pas retrouvés chez la femme jeune tels que le traitement hormonal substitutif et l'obésité.

2. La répartition des patientes selon la wilaya de résidence

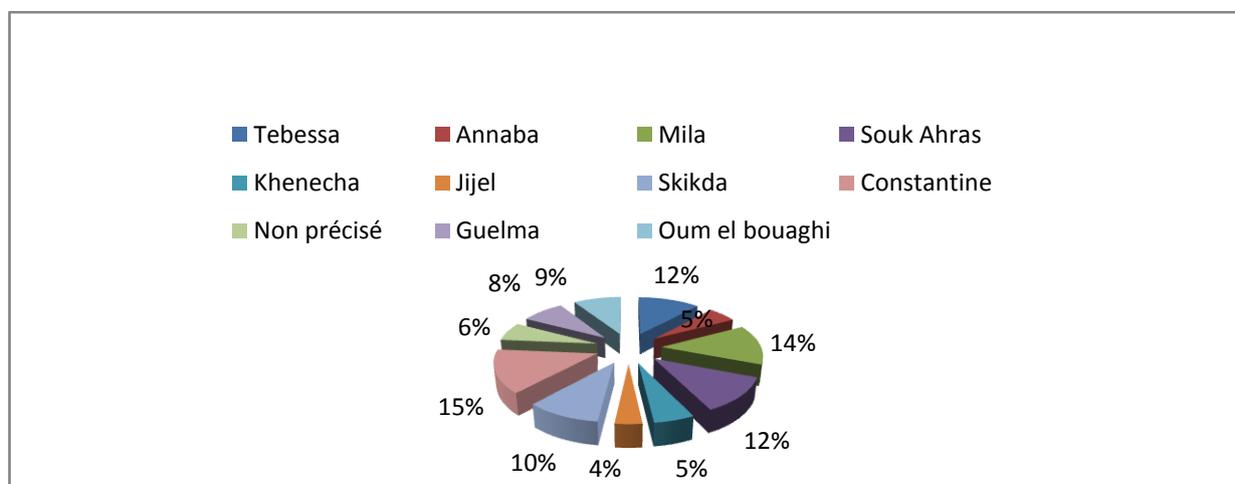


Figure 18. Répartition des patientes selon la région

La répartition des patientes selon la région, des femmes atteintes du cancer du sein en 2014 et 2015, a été établie et nous constatons une forte variabilité entre les régions, 15% pour Constantine et pour la wilaya de Jijel seulement 4% (fig.18).

3. Antécédents familiaux

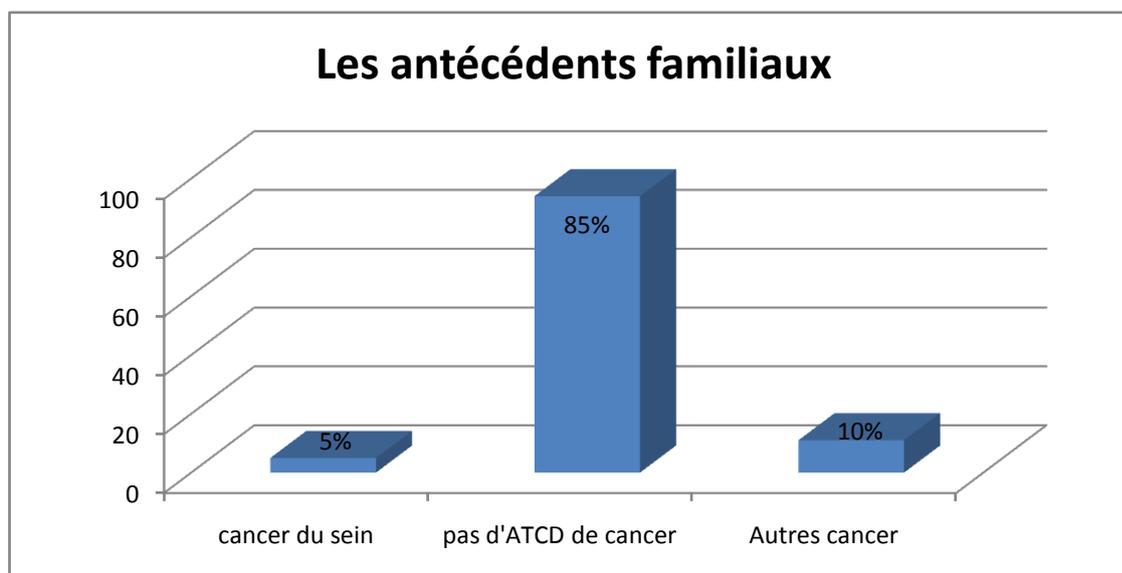


Figure 19. Répartitions selon les antécédents familiaux

En analysant le graphe (fig.19), on observe que sur 110 patientes, 5% seulement ont des antécédents familiaux. Cette constatation est proche de l'étude de Znati et al (2012) avec un pourcentage de 6.75%. Alors que, 10% présentent d'autres types de cancers (ovaires, rein..).

Donc, le cancer du sein peut survenir chez n'importe quelle femme de la population générale chez laquelle se manifeste l'accumulation de plusieurs facteurs de risque mais le risque est plus augmenté chez une femme dont une personne de sa famille est déjà atteinte ; cela augmente le risque chez cette dernière et doit se surveiller, à bien suivre les réglementations d'explorations et de prévention primaire contre le cancer du sein parce qu'elle est plus concernée.

4. L'âge au premier cycle menstruel

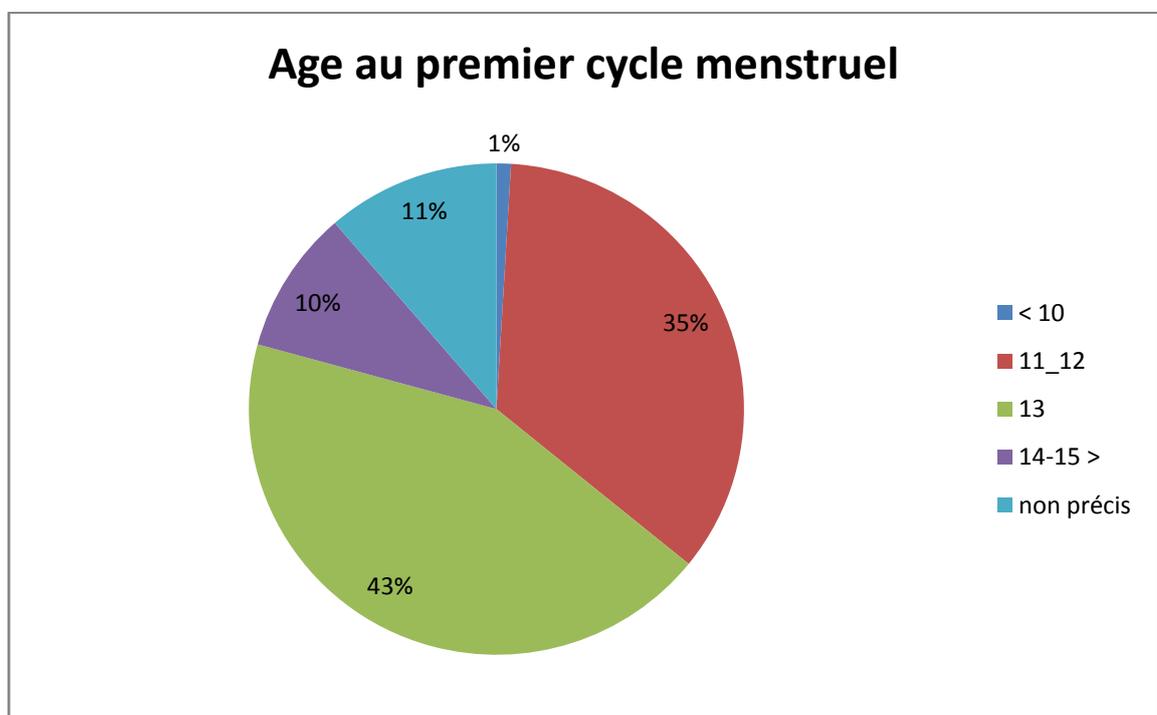


Figure 20. Répartition selon l'âge au premier cycle menstruel

L'âge au premier cycle menstruel a été mentionné chez 94 patientes dans les questionnaires. Nous remarquons que 35% de femme ayant eu une ménarche avant 12 ans. Ceci va dans le sens, que la ménarche précoce (c'est à dire avant 12ans) est un facteur de risque du cancer du sein (Leclere B,Molinie F et al, 2013). (fig.20)

5. Statut marital

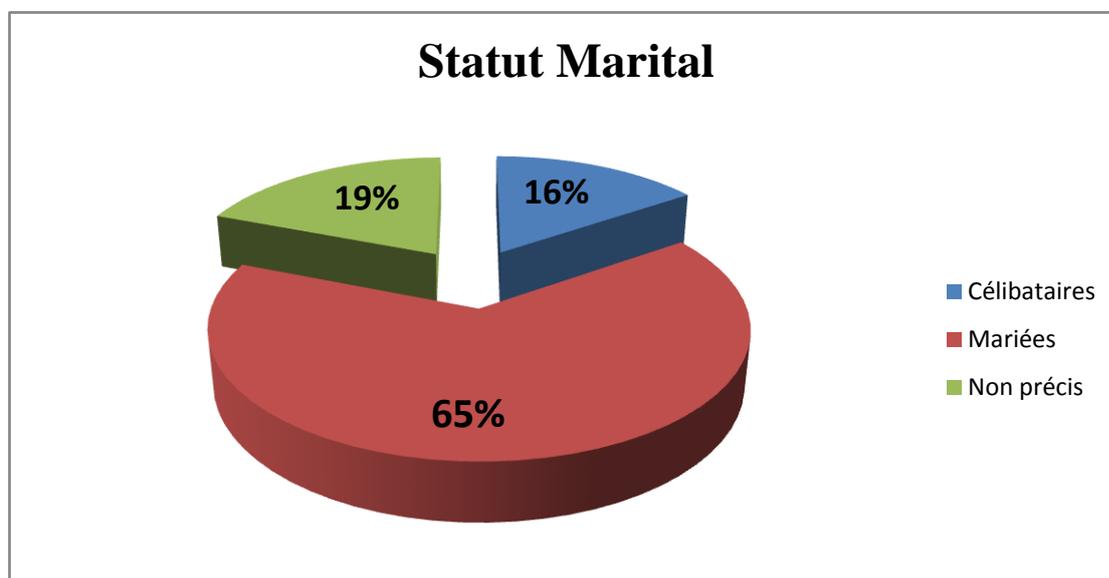


Figure 21. Répartition selon le statut marital

Dans notre effectif, le nombre des femmes atteintes d'un cancer du sein sont des femmes mariées et représentent une majorité, soit 65 % (fig.21). Cette constatation est en désaccord avec les travaux de Senhadji et al (2009), qui publient que les femmes célibataires sont plus susceptibles à développer un cancer du sein que les femmes mariées.

6. Parité

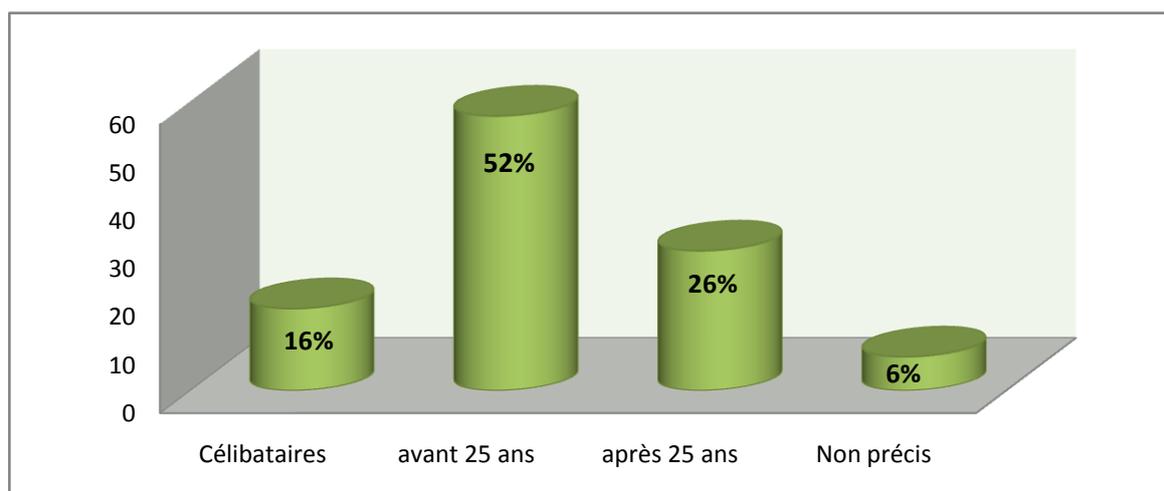


Figure 22. Répartition des patientes selon leur parité

Dans notre étude, nous constatons que 52% de notre effectif ont eu une grossesse avant 25 ans. Une question se pose ? Quel est l'âge précoce de la grossesse ? Une carence de dans la littérature ne confirme pas le paramètre âge.

7. Allaitement

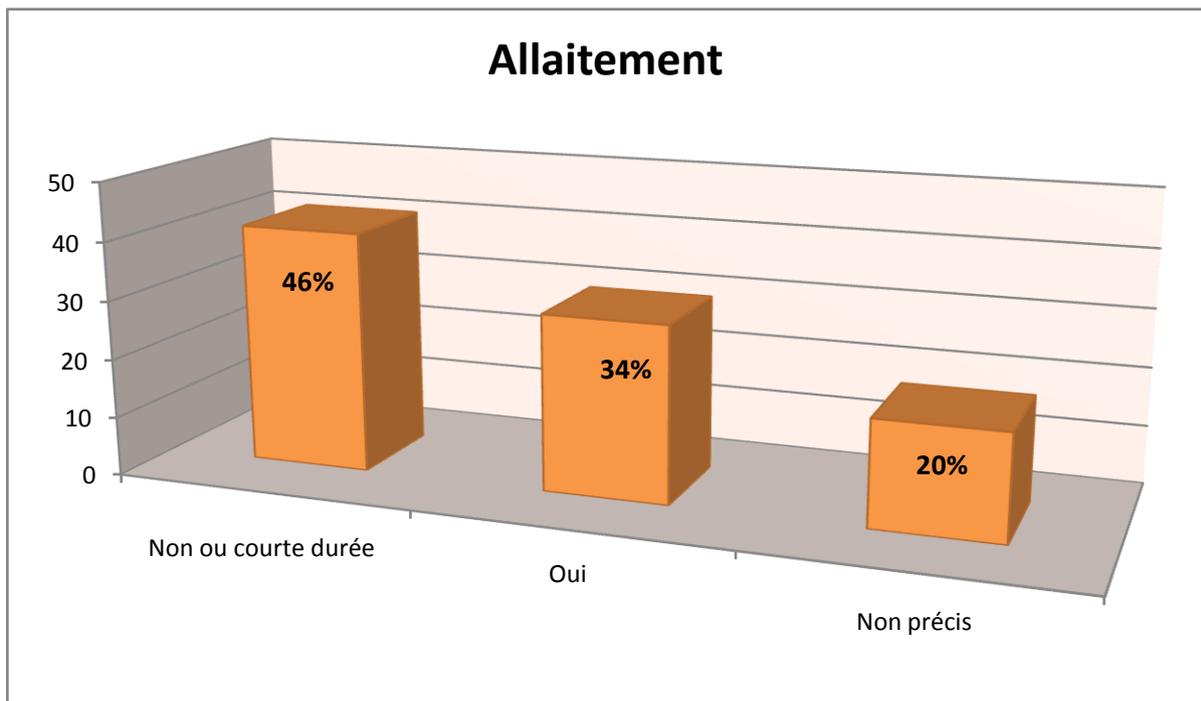


Figure 23. Allaitement

L'allaitement et la durée d'allaitement sont associés à une diminution du risque de cancer du sein. Nos résultats reflètent que 34 % de notre série ont allaité, cependant la durée de l'allaitement n'a pas été précisée dans les questionnaires. (fig.23)

Cependant l'influence de l'allaitement sur le risque de cancer du sein a fait l'objet de nombreuses études qui indiquent que l'effet protecteur du cancer du sein peut être expliqué par un degré de différenciation cellulaire plus important chez les femmes allaitantes.

De plus, l'allaitement retarde le retour des menstruations et de la production hormonale ovarienne.

Il a été montré que le risque de cancer du sein diminue de 4,3% pour chaque période 12 mois d'allaitement.

8. Contraception

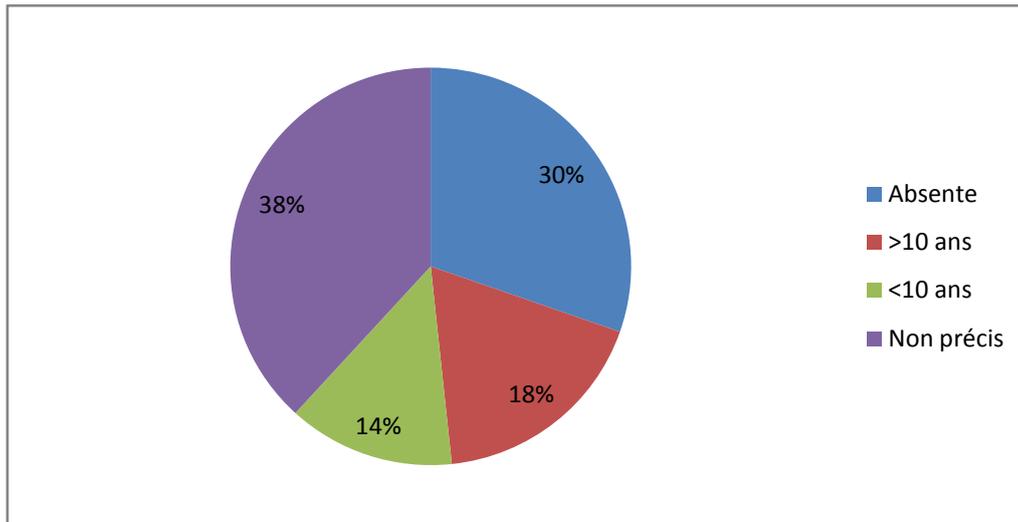


Figure 24. Prise de contraceptifs oraux

Le graphe ci-dessus (fig.24) représente la proportion des femmes sous contraception orale, nous constatons que 18% des femmes sont sous des contraceptifs pendant plus de 10 ans et 14% moins de 10 ans.

Notre étude confirme que la prise chronique de contraceptifs oraux (> 10ans) augmente faiblement le risque de survenue du cancer du sein.

L'étude de Hunter (2010) chez une population de femmes jeunes (24 à 43 ans) a montré que la contraception orale augmenterait légèrement le risque de cancer du sein, cependant cette augmentation avait été liée à un type précis d'œstro-progestatifs (la pilule triphasique) d'où l'intérêt d'une investigation plus profonde.

En revanche, plusieurs études n'ont pas pu démontrer que l'utilisation des pilules œstro-progestatives augmente de façon significative le risque de développer un cancer du sein.

Donc, l'association contraception orale – cancer du sein reste un sujet de controverse (Hunter D J, et al 2013)

9. Le siège de la Tumeur

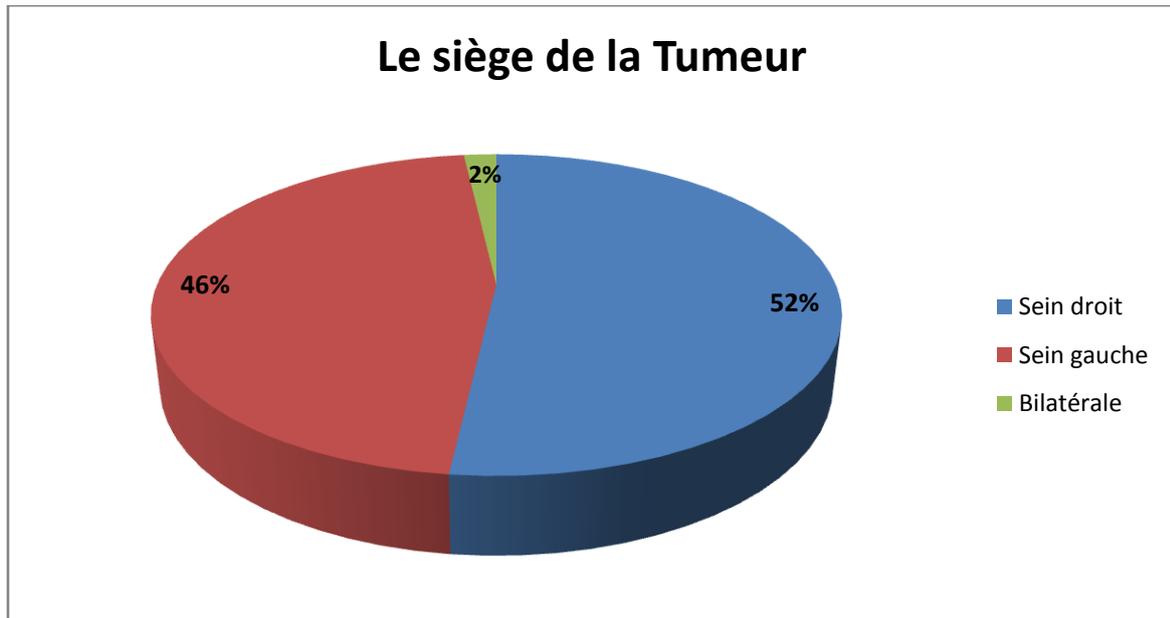


Figure 25. Le siège de la tumeur

Dans notre série, nous remarquons que le cancer s'est manifesté au niveau des deux seins avec une légère prédominance au niveau du sein droit 52% (fig.25).

Nos constatations ne sont pas divergentes par rapport aux publications. Pour la majorité des auteurs, le cancer du sein se localise le plus souvent au niveau du sein gauche.

Pour Persand (1999), la tumeur siège au niveau du sein gauche dans 60,3%, et 37,9% au niveau du sein droit et bilatéral dans 1,7%.

Pour Ben Ahmed et al (2002), la tumeur siège du côté gauche dans 52%, 46,5% du côté droit et bilatérale dans 1,5%. (Persand 1999) et (Ben Ahmed et al 2002)

10. Type Histologique

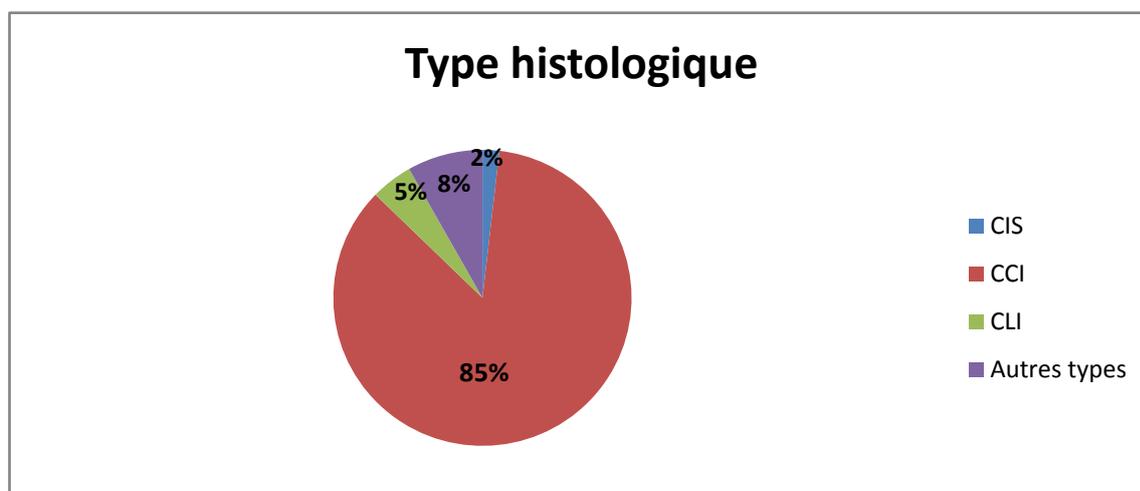


Figure 26. Répartition selon le type histologique

Le type histologique le plus représentatif dans notre effectif est le carcinome canalaire infiltrant (CCI) pour plus de 3/4 des cas, soit 85%. Nos données sont prouvées par les travaux de Bekkouche et al (2013) et Bouzid (2013) qui constate le même type de carcinome.

Le carcinome canalaire infiltrant de forme commune est le plus fréquent des carcinomes mammaires infiltrants avec environ 80% des cas et est souvent unilatéral. Il s'agit le plus souvent d'une tumeur palpable.

Elles sont classées en trois grades histologiques : le nombre de mitoses, la formation du tube glandulaire et le pléomorphisme nucléaire, c'est-à-dire la diversité de taille et de forme des noyaux. Le grade 1 sera une tumeur très différenciée, le grade 2 est nommé « degré intermédiaire » et le grade 3 est celui des tumeurs peu différenciées (Bekkouche et al 2013)

11. La topographie et la latéralité

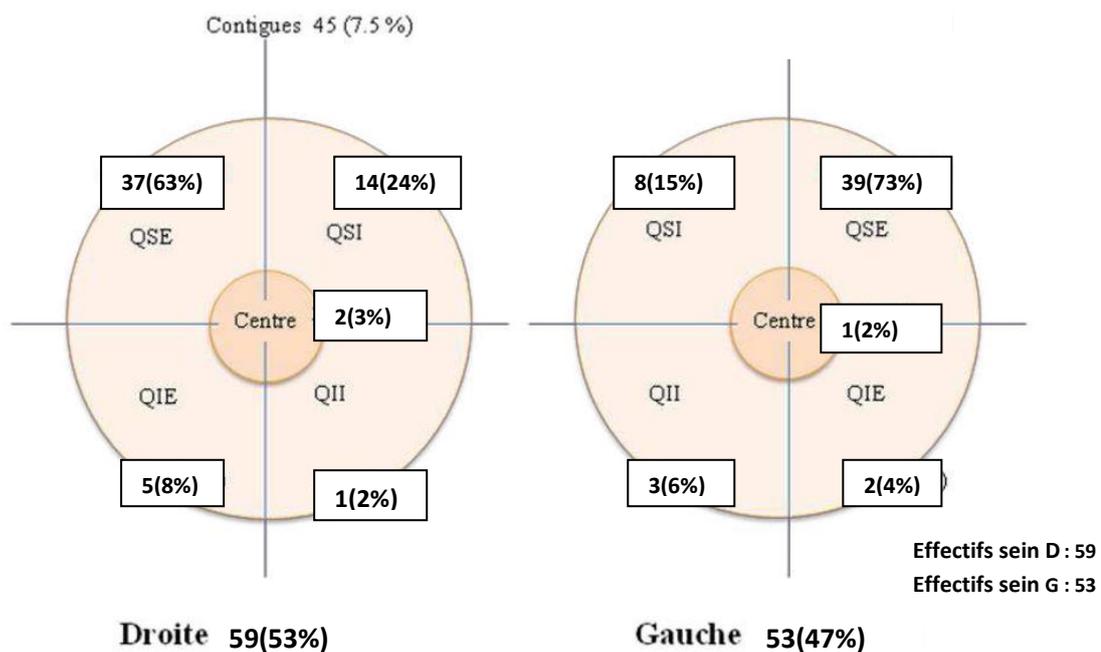


Figure 27. Répartition de la topographie et de la latéralité des cancers du sein

Pour des deux seins, les tumeurs se situent au niveau QSE, 39% au sein droit et 37% et sein gauche, Donc le QSE dans notre série est le plus touché par rapport aux autres quadrants. Ces données concordent avec celles de Belhafiane (2015) où Le QSE est le plus touché dans 41% des cas.

12. Classification TNM

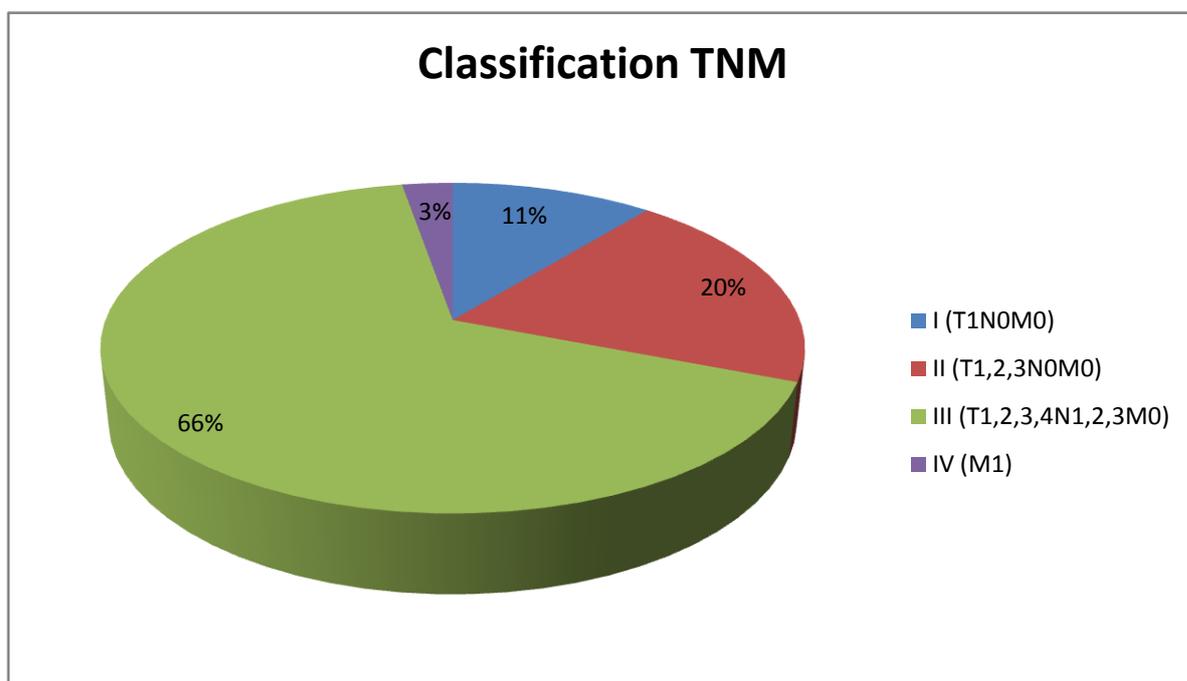


Figure 28. Répartition selon la classification TNM

Nos données indiquent que 73 patientes, soit 66% de notre population présentent un cancer du sein au stade III (T1,2,3,4N1,2,3M0), suivies du stade II 20% (T1,2,3N0M0) et ensuite du stade I soit 11% des cas dans le stade I (T1N0M0).

13. Classification pTNM

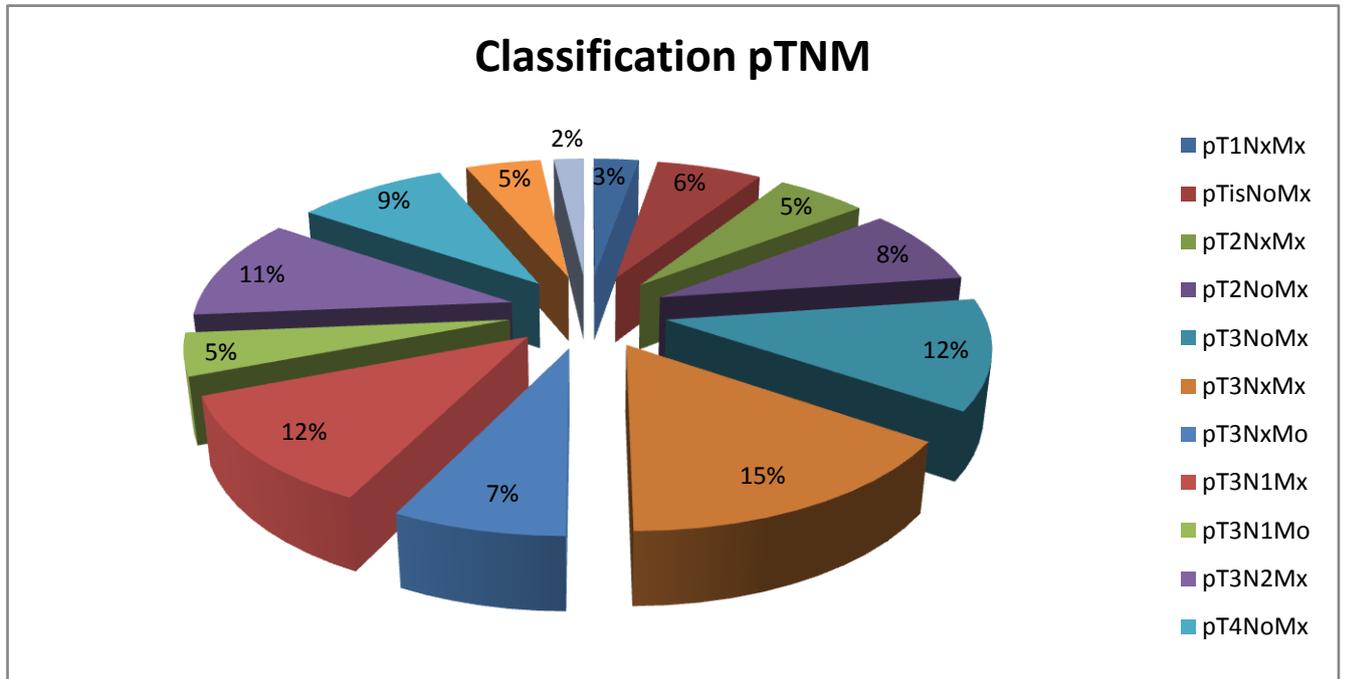
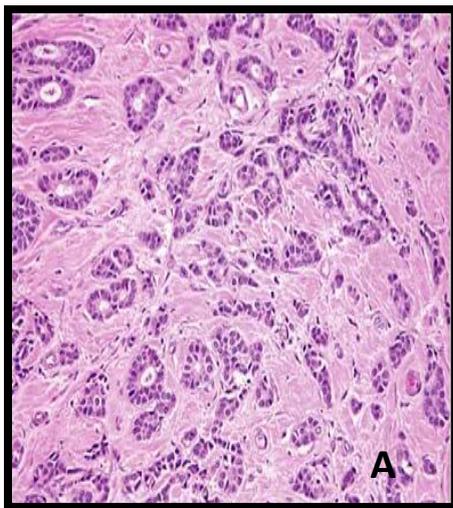


Figure 29. Répartitions selon la classification pTNM

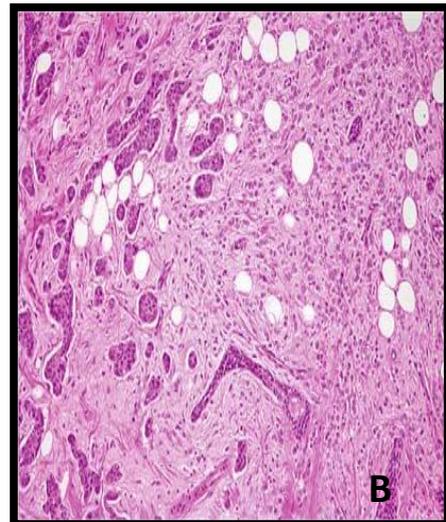
Dans notre série, pour la classification de pTNM, nous remarquons que les portions les plus fréquentes sont les pT3NxMx soit 15 % suivis de pT3NoMx soit 12 % (Fig.29). Donc, les patientes diagnostiquées sont déjà à un stade avancé.

14. Etude histologique

L'étude histologique de notre échantillon, effectuée au niveau de service anatomopathologie HMRUC nous a permis d'analyser les remaniements architecturaux en tissu (sain) à une certaine distance de la tumeur, en se basant sur deux systèmes internationaux de la classification des tumeurs, la classification de l'OMS et le système TNM selon UICC, révision 2012 (Union Internationale Contre le Cancer)



**Carcinome Canalaire Infiltrant Glandulaire
(GX20)**



**Carcinome mixte canalaire et lobulaire
(GX20)**

Figure 30. Lectures des lames (coloration hématoxyline éosine HE).

- 1) **Lame A** montre que le carcinome canalaire infiltrant glandulaire est gradé en fonction de trois critères : le degré de différenciation selon le pourcentage de structures glandulaires (bien, moyennement ou peu différencié), le degré d'anisocaryose des cellules tumorales et le nombre de mitoses par unité de surface. La tumeur infiltre le parenchyme mammaire et comporte un stroma plus ou moins fibreux et plus ou moins inflammatoire. Une composante intracanaulaire est souvent associée.
- 2) **Lame B** indique que la tumeur est constituée par des cellules dont l'aspect cytologique est de type lobulaire mais qui se disposent en alvéoles ou en petites travées.

15. Etude immunohistochimique

La connaissance de la sensibilité du cancer du sein aux œstrogènes est à l'origine de l'hormonothérapie. La sensibilité aux œstrogènes des cellules tumorales se fait par l'intermédiaire des récepteurs d'œstradiol (RE) et de progestérone (RP)

Dans le cancer du sein métastatique, la réponse à l'hormonothérapie est corrélée à l'intensité du marquage exprimé en pourcentage de cellules marquées. Le pourcentage de cellules marquées et l'intensité du marquage ont été regroupés par Allred et al. sous forme d'un score. L'utilisation du score d'Allred permet de mieux dissocier les tumeurs hormonosensibles et tumeurs non hormonosensibles.

Les anticorps utilisés :

Anti-récepteurs aux œstrogènes : DAKO.

Anti-récepteurs à la progestérone : DAKO.

1-Récepteurs hormonaux : récepteurs aux œstrogènes : marquage nucléaire faible de 40% des cellules tumorales et les récepteurs à la progestérone : marquage nucléaire faible de 30% des cellules tumorales.

2-statut HER2 : marquage membranaire fort et complet de 15 % des cellules tumorales.

3-Ki67 : estime à 30%

-récepteurs aux œstrogènes : positif score (4) d'Allred.

-récepteurs à la progestérone : positif score (4) d'Allred

-HER2 : négatif score (3+).

-ki67 : estime à plus de 30%

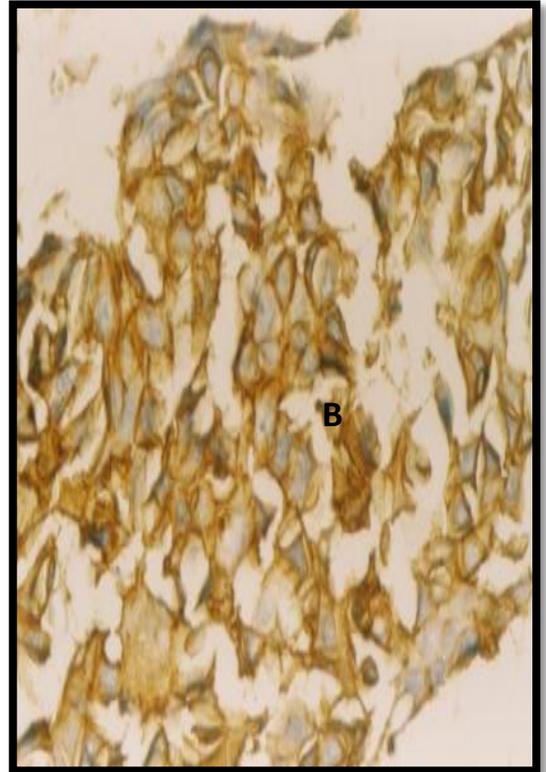
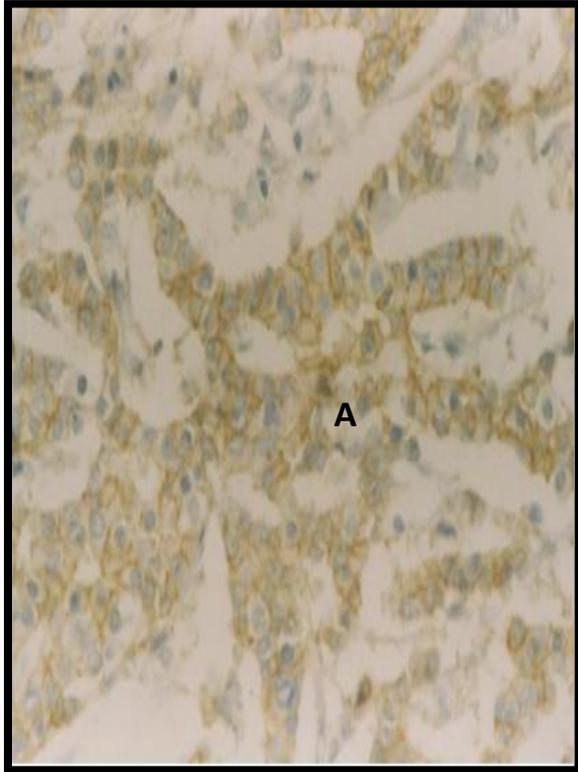


Figure 31. Lecture immunohistochimique des lames

Lame A/ Le statut HER2 montre un marquage membranaire complet d'intensité faible et modérée au niveau des cellules tumorales

Lame B/ Le statut HER2 marquage membranaire intense où la plupart des cellules tumorales sont positives

Conclusion

Conclusion

Le cancer du sein, par son extrême fréquence, constitue un véritable problème de santé majeur dans le monde, par son incidence et sa morbidité et mortalité.

En Algérie, le cancer du sein est classé en première position des cancers les plus fréquents. Selon des statistiques de l'institut national de santé publique (2015), le cancer du sein est en nette augmentation depuis plus de 20 ans dont avec 11 000 nouveaux cas sont estimés par année chez la femme

Le vieillissement est un autre facteur fondamental dans l'apparition du cancer. On observe en effet une augmentation spectaculaire de l'incidence avec l'âge, très vraisemblablement due à l'accumulation des risques de cancers spécifiques tout au long de la vie, conjuguée au fait que les mécanismes de réparation tendent généralement à perdre de leur efficacité avec l'âge.

Cette investigation portant sur 110 patientes atteintes de cancer du sein, de 20 ans à 89 ans nous a permis de distinguer les différentes particularités épidémiologiques, cliniques, anatomo-pathologiques et immunohistochimiques.

Nos résultats montrent quelque soit l'âge la femme peut être atteinte du cancer du sein et la tranche d'âge la plus représentative se situe entre 50 et 59 ans.

Lorsque le cancer du sein est dépisté tôt, meilleures seront ses chances de guérison. La majorité de notre effectif se situe au stade tumoral et le diagnostic est donc tardif,

A l'heure actuelle, nous possédons de connaissances étendues sur les causes du cancer, les interventions pour sa prévention et la prise en charge de la maladie. On peut réduire et endiguer le cancer en appliquant des stratégies fondées sur des données et des bases factuelles pour la prévention, le dépistage précoce et la prise en charge des patientes.

Perspectives

En Algérie, il y a un déséquilibre entre le curatif et le préventif.

L'amélioration du pronostic de cette maladie chez la femme ne peut être obtenue que par la possibilité de poser son diagnostic au stade le plus précoce et ceci implique la réalisation d'un dépistage bien ciblé qui est, pour l'instant et vu notre contexte, loin d'être à la portée de toute la population féminine.

Donc, avec une détection précoce et un traitement adéquat, les chances de guérison sont grandes pour le cancer du sein.

Une campagne : Prévention, Dépistage, Détection précoce est nécessaire

.

Bibliographie

Références bibliographiques

- Agur, A.M.R., Dalley A.F. Grant's Atlas of Anatomy. 12th Ed Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 2009: 864 pp
- Arnaud A., Brossard A.M., Charra C and al. Les traitements du cancer du sein, Institut National du Cancer 2013 ; 7 : 23-35.
- Balu-Maestro, C, Chapellier C, Carrier P, et al. Imagerie dans le bilan d'extension ganglionnaire et métastatique du cancer du sein. J Radiol 2005;86:1649-57.
- Balu-Maestro, C, Ollivier, L., Leclere, J.. Imaging in evaluation of response to neoadjuvant breast cancer treatment. Cancer imaging 2005; 5(1):27-34.
- Bekkouche, Z., Guedouar, Y., Ali, F. B., El Kebir, F.Z.(). Caractéristiques des carcinomes mammaires triple-négatifs dans l'ouest-algérien. Journal Africain du cancer/African Journal of Cancer 2013; 5(3): 155-161.
- Ben Ahmed, Aloulou S. Bibi M et al. Pronostic du cancer du sein chez les femmes tunisiennes. Analyse d'une série hospitalière de 729 patientes. Santé publique 2002 ; 14 : 231-241.
- Brennan, M., Wilcken, N., French, J., Management of early breast cancer- the current approach. Aust Fam Physician 2005 ; 34 : 755-760.
- Carpentier E, Maruani A, Michenet P, et al. Can US-guided vacuum-assisted biopsies be an alternative to diagnostic surgery in cases of non diagnostic core needle biopsy. J Radiol 2005; 8:475-80.
- Couturaud B., Fitoussi A., Delay A., Lntierl L. Chirurgie du cancer du sein . Health Sciences 2010; 24 : 2-9
- Dancey j. mTOR signaling and drug development in cancer. Nat Rev Clin Onco 2010; 17, 209-19

Diel I.J., Jaschke A., Solomayer E. F., Gollan C., Bastert G., Sohn C and Schuetz F. Adjuvant oral clodronate improves the overall survival of primary breast cancer patients with micrometastases to the bone marrow : a long-term follow-up Ann oncol 2007.19 20-11

Dubard-Gault M. Le cancer du sein chez la femme de moins de 50 ans à la Réunion entre 2005 et 2010. Thèse de Doctorat. Université Bordeaux 2 – Victor Segalen. U.F.R. des sciences médicales. 2013 ; 102pp.

Espié M., Gorins A. Le sein normal et ses explorations. Le sein - Du Normal au pathologique: état de l'art, Ed : 3^{ème} ESKA, 2007; 02 : 38-53.

Faget F. Les lymphocytes T CD4 régulateurs dans le cancer du sein, recrutement, enrichissement par cellules dendritiques plasmacytoides et impact de l'axe de co-stimulation ICOS/ICOSL ; 2014 Thèse Doctorat. Médecine humaine et pathologie. Université Claude Bernard - Lyon I, 2012. 265 pp

Fulda S., Galluzzi L. and Kroemer G. Targeting mitochondria for cancer therapy. Nat Rev Drug Discov 2010; 9: 447-464

Hanahan D. and Weinberg R.A. The hallmarks of cancer. Cell 2000;100:57-70

Houdebine, S., Doutriaux, I., Geffroy, D., et al. Dépistage cancer du sein. Médecine nucléaire 2010 ;38(5) :283-292.

Hunter D J, Colditz G A, Hankinson S E, et al. Oral contraceptive use and breast cancer: a prospective study of young women. Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention 2010 ;19:2496–2502

Iwatsuki, M. et al. Epithelial-mesenchymal transition in cancer development and its clinical significance. Cancer Sci 2010; 101: 2939- 2930 .

Kolb M., Lichy J., Jeffrey H and al. Physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them : an analysis of 27,825 patient evaluations. Radiology 2002; 225:165- 175.

Leclere B, Molinie F, Tretarre B, et al. Trends in incidence of breast cancer among women under

Leconte I, Feger C, Galant C, et al. Mammography and subsequent whole-breast sonography of radiologic breast density. *AJR Am J Roentgenol.* 2003 ;180(6):1675- 1679.

Leconte I., Feger C., Galant C and al. Non palpable breast cancers : the importance of radiologic breast density. *AJR Am J Roentgenol* 2003;14:607 - 623.

Li D M., Feng, Y M. Signaling mechanism of cell adhesion molecules in breast cancer metastasis: potential therapeutic targets. *Breast Cancer Res. Treat.* 2011; 128 : 721 -729.

Li, D.-M, Feng, Y.-M. Signaling mechanism of cell adhesion molecules in breast cancer metastasis: potential therapeutic targets. *Breast Cancer Res. Treat* 2011;128: 123-130.

Maronpot, R. Correlation of data from the strain A mouse bioassay with long-term bioassays. *Exp Lung Res* 1991;17 (2):425- 431.

Mego M ., Mani S . Cristofanilli, M. Molecular mechanisms of metastasis in breast cancer-- clinical applications. *Nat. Rev. Clin. Oncol* 2010; **7(12)**: 693-701.

Mombelli. S Cancer du sein et Immunologie anti-tumorale. Thèse Doctorat 2014

Moreno-Aspitia A., Morton R. F., Hillman D and al. Phase II trial of sorafenib in patients with metastatic breast cancer previously exposed to anthracyclines or taxanes . North Central Cancer Treatment Group and Mayo Clinic Trial N0336. *J Clin Oncol* 2009; 27 :11-5.

Moulder S. L., Symmans W. F., Booser D. J; and al . Phase I/II STUDY OF g3139 5 Bcl-2 antisense oligonucleotide) in combination with doxorubicin and docetaxel in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:7909-16.

Newsom-Davis T., Prieske S. and Walczak H . Is TRAIL the holy grail of cancer therapy, Apoptosis 2009;14:607-23.

Normanno N., Morabito A., De luca A and al. Target-based thérapies in breast cancer : current statuts and future perspectives. *Endocr Relat Cancer* 2009; 16: 675-702

Perou C M., Sorlie T ., Eisen M. B and al. Molecular portrait of human breast tumors. *Nature* 2000; 406:747-452.

Persand B S. Le cancer du sein chez la femme de 30 ans ou moins. Thèse Doctorat Médecine. Université Bordeaux 2. 1999 ; 127pp.

Poortmans P., Rades D., Veninga T and al . Prognostic factors predicting functional outcomes. Recurrence-free survival, and overall survival after radiotherapy for metastatic spinal cord compression in breast cancer patients. *International Journal of Radiation Oncology. Biology Physics.* 2006; 64(1): 182-188.

Rifkind R, Richon, V. M. and Marks P. Induced differentiation, the cell cycle, and the treatment of cancer. *Pharmacol. Ther* 1996; 69:102.

Rifkind, R., Richon, V. M., Marks, P. Induced differentiation, the cell cycle, and the treatment of cancer. *Pharmacol. Ther.* 1996; **69**: 97-102 .

Sagliier J., Beuzeboc P., Pommeyrol A. Cancer du sein : question et réponses au quotidien, pathologie Biologie 2009; 5 : 391-392

Schlotter C. M., Vogt U., Allagayer H. and Brandt B. (). Molecular targeted therapies for breast cancer traitement. *Breast cancer Res* 2008; 10 : 211- 216.

Schnitt SJ. Benign breast disease and breast cancer risk : morphology and beyond. *Am J Surg pathol* 2003; 27: 836-41.

Senhadji R., EL Kébir F.Z. Hormonal statuts, obesity, age and risk of breast cancer: results of a case-control study on a western of Algeria. *Journal africain du cancer/ Afrcain Journal of cancer* 2010 ; 44(2) :72-76

Solomon E., Borro J., Goddard D. Chromosome aberrations and cancer. *Science* 1991 ; 254: 115-160.

Solomon, E., Borrow, J. and Goddard, D. Chromosome aberrations and cancer. *Science* 1991 ; 254 : 11-53

Sorlie T., Perou C. M., Tibshirani R and al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:10869- 10874.

Talmadge J.E., Fidler, I.J. AACR centennial series: the biology of cancer metastasis: historical perspective. *Cancer Res* 2010; **70**: 56-69

Tavassoli FA, Davilee P . Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. IARC Press, 2003.

Tortora G.J et Nicholas P. Les appareils reproducteurs. Principes d'anatomie et de physiologie. 5^{ème} Ed. de Boeck- Wesmael. 2008; 28 : 749-787

Tubiana M, Koscielny S. [natural history of human cancer and prognostic factors. The example of breast cancer]. *Bull Cancer* 1987; 74:43-57.

Wilhelm S. M., Adnane L., Newell P and al. Preclinical overview of sorafenib, a multikinase inhibitor that targets both Raf and VEGF and PDGF receptor tyrosine kinase signaling. *Mol Cancer Ther* 2008; 7: 3129- 3140.

Znati K., Bennis S., Abbass F., Akasbi Y and al. "Cancer du sein chez la femme Dans le Nord-Est Du Maroc. " *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2014 ; 42, (3): 149-54.

ABSTRACT

The purpose of the objective of this retrospective and prospective work is to study the various aspects epidemiologic, clinical, anatomo-pathological, therapeutic and prognostic of the breast cancer from the woman. This study relates to 110 patients reached of the breast cancer, 20 years to 89 years. Our data indicate that the age bracket the most touched ranging between 50 and 59 years with a rate of 36%. On the plan anatomopathologic, the canal carcinoma infiltrating most frequent was noted in 85%, that is to say 94 patients. Our data indicate that 73 patients is 66% of our population present a breast cancer at the stage III (T1,2,3,4N1,2,3M0), followed by the stage II 20% (T1,2,3N0M0) and then of the stage I 11% of the cases in stage I (T1N0M0) the classification of pTNM watch which the most frequent portions are the pT3NxMx either 15% follow-ups of pT3NoMx or 12% in our series.

Annexe

Effectifs annuels

Année	2014	2015	total
Effectifs	52	58	110

L'âge au premier cycle menstruel

Apparition	Nombre de patientes (%)
< 10	1
11-12	43
13	51
14-15 >	11
Total	106

La répartition des patientes selon la wilaya de résidence

Wilayas	Patientes
Tebessa	13
Annaba	6
Mila	15
Souk Ahras	13
Khenecha	6
Jijel	4
Skikda	11
Constantine	16
Non précisé	7
Guelma	9
Oum el bouaghi	10

Répartitions des patientes selon les antécédents familiaux

Antécédents	effectifs
cancer du sein	5
pas d'ATCD de cancer	94
Autres cancer	11

Répartitions Selon le statut marital

Statut	Nombre des cas
Célibataires	17
Mariées	72
Non précis	21

Répartitions selon la Parité

Parité	
Célibataires	17
avant 25 ans	57
après 25 ans	29
Non précis	7

Répartitions selon la notion d'Allaitement

Allaitement	
Non ou courte durée	41
Oui	30
Non précis	18

Répartitions selon la notion de contraception

durée	malades
Absente	27
>10 ans	16
<10 ans	12
Non précis	34

Répartitions selon localisation de la tumeur

La localisation de la Tumeur	Les patientes
Sein droit	57
Sein gauche	51
Bilatérale	2

Répartitions selon type Histologique

Type histologique	Nombres
CIS	2
CCI	94
CLI	5
Autres types	9

Répartitions Selon la classification TNM

Classification TNM	
I (T1N0M0)	12
II (T1,2,3N0M0)	22
III (T1,2,3,4N1,2,3M0)	73
IV (M1)	3

répartitions selon la classification pTNM

Colonne1	Classification pTNM
pT1NxMx	3
pTisNoMx	7
pT2NxMx	6
pT2NoMx	9
pT3NoMx	13
pT3NxMx	17
pT3NxMo	8
pT3N1Mx	13
pT3N1Mo	5
pT3N2Mx	12
pT4NoMx	10
pT4N1Mx	5
pT4N2Mx	2

Etude épidémiologique, anatomopathologique et immunohistochimique du cancer du sein chez la femme

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master 2 en Immuno-Oncologie

L'objectif de ce travail rétrospectif et prospectif a pour but d'étudier les différents aspects épidémiologiques, cliniques, anatomo-pathologiques, thérapeutiques et pronostiques du cancer du sein de la femme.

Cette étude porte sur 110 patientes atteintes du cancer du sein, de 20 ans à 89 ans.

Nos données indiquent que la tranche d'âge la plus touchée été comprise entre 50 et 59 ans avec un taux de 36%.

Sur le plan anatomopathologique, le carcinome canalaire infiltrant a été le plus fréquent noté dans 85%, soit 94 patientes.

Nos données indiquent que 73 patientes soit 66% de notre population présentent un cancer du sein au stade III (T1,2,3,4N1,2,3M0), suivies du stade II 20% (T1,2,3N0M0) et ensuite du stade I 11% des cas dans le stade I (T1N0M0)

La classification de pTNM montre que les portions les plus fréquentes sont les pT3NxMx soit 15 % suivis de pT3NoMx soit 12 % dans notre série.

Mots clés cancer du sein, épidémiologie, anatomopathologie, immunohistochimie

Laboratoire de recherche : d'anatomopathologie de l'Hôpital
Militaire Universitaire Constantine (HMRUC)

Jury d'évaluation :

Président du jury :	HADDAD Souad	Maître assistante A	UFM Constantine
Rapporteur :	TEBIBEL Soraya	Professeur	UFM Constantine),
Examineurs :	MECHATI Chahinez	Maître assistante A	UFM Constantine).
	KABBOUCHE Samy	Maître assistante A	UFM Constantine

Date de soutenance : 05/06/2016