



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique Et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique



Université Constantine 1 Frères Mentouri
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري
كلية علوم الطبيعة والحياة

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 Moléculaire et cellulaire*

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Etude épidémiologique et immunohistochimique du cancer du sein luminal dans la région de Constantine

Présenté par : KEBABI Malak

Le : 12/06/2024

KACEMI Ikram

Jury d'évaluation :

Président : AGGOUNE Cherifa (MCB - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Encadrant : HADDAD Souad (MAA - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Examineur : ARIBI Boutheyna (MCB - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Année universitaire
2023 - 2024

Remerciements

Avant tout, nous remercions dieu le tout puissant de nous avoir donné le courage et la patience pour mener à bout ce modeste travail.

Tout d'Abord, ce travail ne serait aussi riche et n'aurait pas pu avoir le jour sans l'aide de madame HADDAD Souad, nous la remercions pour la qualité de son encadrement exceptionnelle, mais aussi pour sa patience et sa disponibilité durant le travail de préparation de ce mémoire.

Nos remerciements les plus sincères vont aussi aux membres de jury Dr AGGOUNE Cherifa et Dr ARIBI Boutheyna d'avoir accepté de juger ce travail.

Nos remerciements vont également à tous les enseignants des départements de biologie animale et surtout le chef du département monsieur Madaci.

Nous remercions enfin tous ceux qui nous ont aidés et participés de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire et exprimons toute notre reconnaissance.

الاهداء

الحمد لله حباً وشكراً وامتناناً على البدء والختام،

لم تكن الرحلة قصيرة ولا ينبغي لها ان تكون ...

من قال انا لها نالها... لم تكن الطريق محفوفة بالتسهيلات لكنني فعلتها ونلتها بهذه المناسبة السعيدة التي سوف تكتب بأحرف من ذهب نجدد أمامكم عهدنا الذي قطعناه على أنفسنا أمام الله ثم أمامكم بأن نتبع سبل العلم ونهج المثابرة تحذونا العزيمة القوية والإرادة الصلبة في طلب العلم ...

أفضل بالشكر الطيب الجزيل لكل من ساعدني وكان لي سند
من بعيد او من قريب

أمي وأبي الغاليان إليكما أهدي هذا الجهد، وهذا البحث، فقد كنتما على الدوام ملهمي، فعلى خطاكما أسير، وبعلمكما أقتدي، أشكركما الشكر الجزيل على ما قدّمتماه لي طوال فترة دراستي، وإنجازي لهذا البحث عسى أن أكون مصدر فخر لكما.

إلى **اخوتي مريم اسيا وامين**، وابنت اختي **حببتي راما**، شكرا على وجودهم في حياتي وتشجيعي دائماً ودفعي نحو الأمام لا سيما في تلك اللحظات التي كدت أركن فيها لليأس والاستسلام

إلى رفيق الدرب، وصديق الأيام جميعاً بحلوها ومرّها، **زوجي محمد** شكرا لدعمك المستمرّ لوقوفك إلى جانبي كي أحقق طموحاتي

إلى أولئك الذين يفرحهم نجاحنا، ويحزنهم فشلنا | لأصدقاء قلباً ووفاءً **احسان وماجدة وملاك**.

وشكر خاص **لإكرام** أجمل ما اهدتني الجامعة كانت أكثر من زميلة بل سنداً وقوة شكرا ادام الله المحبة

واخر دعوانا ان الحمد لله رب العالمين

ملاك كباي

Dédicace

A mon très **cher père** pour m'avoir soutenu moralement et matériellement jusqu'à ce jour pour son amour et ses encouragements. Que ce travail, soit pour toi, un faible témoignage de ma profonde affection et tendresse Qu'ALLAH le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur et te protège de tout mal.

A ma très **chère mère** Tu m'as donnée la tendresse et le courage pour réussir. Autant de phrases aussi expressives s'ont-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 cessé de me soutenir et de m'encourager dans mes études Qu'ALLAH te protège et te donne la santé, le bonheur et la longue vie.

A mon grand frère **KAMEL** et mon petit frère **RADWAN** Vous n'êtes pas uniquement mes frères, mais aussi mes amies et mes confidentes. Nous étions toujours très proches et nous le serons pour toute la vie. Vous êtes le rayon de soleil qui illumine ma vie et me réchauffe le cœur

A mon **cher fiancé** : Qui n'a pas cessée de me conseiller, m'encourager et me soutenir toujours. Que dieu le protège et lui offre la chance et le bonheur.

A mes meilleur amies **HADIL, MERIEM, CHAIMA** et **mes cousines**, je vous souhaite une vie pleine de joie et de réussite je vous aime infiniment.

A ma chère amie avant d'être binôme **MALAK**, une amie qui a été à mes coté tout au long de ces années universitaires et qui a partagé avec moi beaucoup de choses et qui m'a toujours soutenu.

En fin, je tiens à remercier toute **ma famille**, merci pour votre soutien et prières, puissions-nous rester à jamais une grande famille soudée.

KACEMI IKRAM

Sommaire

| | |
|--|-----------|
| Introduction | 1 |
| Partie Bibliographique | |
| 1. Anatomie de la glande mammaire..... | 2 |
| 2. Le cancer du sein | 3 |
| 3. Epidémiologie du cancer du sein | 3 |
| 4. Les facteurs de risque du cancer du sein..... | 3 |
| 4.1. Facteur liée à la reproduction | 3 |
| 4.2. Facteurs hormonaux exogènes | 4 |
| 4.3. Facteurs génétiques et environnementaux | 5 |
| 5. Les symptômes du cancer du sein | 6 |
| 6. Le dépistage du cancer du sein..... | 7 |
| 6.1. Examen annuel des seins par un professionnel de santé | 7 |
| 6.2. Mammographie..... | 8 |
| 6.3. Imagerie par résonance magnétique (IRM)..... | 8 |
| 7. Diagnostic du cancer du sein | 8 |
| 7.1. Mammographie..... | 8 |
| 7.2. Échographie du sein..... | 9 |
| 7.3. Biopsie du sein..... | 9 |
| 8. Évaluation après le diagnostic du cancer du sein | 9 |
| 9. Carcinogénèse dans le cancer du sein | 10 |
| 9.1. Les gènes mutés dans le cancer du sein | 11 |
| 10. Classification des cancers du sein..... | 11 |
| 10.1. Classification histologique du cancer du sein | 11 |
| 10.1.1. Carcinome non invasif ou in situ (CIS) | 11 |
| 10.1.2. Carcinome invasif ou infiltrant (CI)..... | 13 |
| 10.2. La classification moléculaire des cancers du sein | 13 |
| 10.3. Classification TNM du cancer du sein..... | 14 |
| 10.4. Grades Histopronostique (SBR) | 17 |
| 11. Le cancer du sein luminal..... | 17 |
| 11.1. Le cancer du sein luminal A..... | 17 |
| 11.2. Le cancer du sein luminal B | 17 |

Sommaire

| | |
|--|-----------|
| 12. Le pronostique du cancer du sein luminal | 18 |
| 13. Le traitement du cancer du sein | 18 |
| 13.1. La thérapie généralisée..... | 18 |
| 13.2. La thérapie ciblée..... | 19 |
| 14. Les actualités dans le traitement du cancer du sein luminal | 20 |
| 14.1. Le complexe NFAT3/RERG dans les cancers du sein luminaux | 20 |
| 14.2. Les actualités thérapeutiques personnalisées | 21 |
| Partie Pratique..... | |
| Patients et Méthode | |
| 1. Etude clinique | 22 |
| 2. Etude immunohistochimique IHC | 23 |
| Résultats et discussion | |
| 1. Répartition des patientes selon les tranches d'âge | 30 |
| 2. Répartition des tumeurs lumineales selon le type de prélèvement | 30 |
| 4. Répartition des tumeurs selon le grade SBR | 32 |
| 5. Répartition des tumeurs lumineales selon l'expression des récepteurs d'œstrogène (RE) | 33 |
| 6. Répartition des tumeurs lumineales selon l'expression des récepteurs de progestérone (RP)..... | 34 |
| 7. Expression de Ki67 dans le sous-type luminal A | 34 |
| 8. Expression de Ki67 dans le sous-type luminal B..... | 35 |
| 9. Expression membranaire de l'oncoprotéine HER2 dans le sous-type luminal A .. | 36 |
| 10. Expression membranaire de l'oncoprotéine HER2 dans le sous-type luminal B .. | 37 |
| 11. Observation microscopique des tumeurs lumineales | 38 |
| Conclusion et perspectives | |
| Références Bibliographiques..... | |
| Résumés..... | |

Liste des tableaux

| | |
|---|----|
| Tableau 01 : Les stade T du cancer du sein | 15 |
| Tableau 02 : Le stade ganglionnaire (N) | 16 |
| Tableau 03 : Le stade métastase (M) | 16 |
| Tableau 04 : Le grade histologique global | 17 |

Liste des figures

| | |
|---|----|
| Figure 01 : Anatomie du sein. | 2 |
| Figure 02 : Les quadrants du sein..... | 3 |
| Figure 03 : Les symptômes de cancer du sein | 7 |
| Figure 04 : les étapes de la carcinogenèse dans le sein | 10 |
| Figure 05 : carcinome canalaire in situ et infiltrant | 12 |
| Figure 06 : Carcinome lobulaire in situ | 13 |
| Figure 07 : Présentation schématique des cellules luminales et myoépithéliales..... | 17 |
| Figure 08 : cassette d'inclsion..... | 23 |
| Figure 09 : appareille d'automate..... | 24 |
| Figure 10 : inclusion en paraffine et les blocs de paraffine..... | 24 |
| Figure 11 : le microtome pour la coupe histologique..... | 25 |
| Figure 12 : Inhibition de Peroxydases..... | 26 |
| Figure 13 : Les anticorps « RE, RP, Ki67, Her 2. »..... | 27 |
| Figure 14 : Répartition des patientes selon la tranche d'âge..... | 29 |
| Figure 15 : Répartition des tumeurs luminal selon le type de prélèvement | 30 |
| Figure 16 : Répartition des tumeurs selon le type du cancer du sein luminal | 30 |
| Figure 17 : Répartition des tumeurs selon le grade SBR | 31 |
| Figure 18 : Répartition des tumeurs luminal selon l'expression des récepteurs d'œstrogène (RE). | 32 |
| Figure 19 : Répartition des tumeurs luminal selon l'expression des récepteurs progesterone (RP)..... | 33 |
| Figure 20 : Expression de Ki67 dans le type luminal A..... | 34 |
| Figure 21 : Expression de Ki67 dans le type luminal B..... | 35 |
| Figure 22 : Expression membranaire de l'oncoprotéine HER2 dans le type luminal A..... | 36 |
| Figure 23 : Expression membranaire de l'oncoprotéine HER2 dans le type luminal B | 36 |

Liste des figures

| | |
|---|----|
| Figure 24 : Coupe histologique montrant l'expression des récepteurs hormonaux dans le cancer du sein luminal A, marquage intense de plus de 70% des cellules tumorales X200..... | 38 |
| Figure 25 : Coupe histologique montrant l'expression de Ki67 dans le cancer du sein luminal A, marquage estimé à moins de 20% des cellules tumorales X200..... | 39 |
| Figure 26 : Coupe histologique montrant l'expression des récepteurs hormonaux dans le cancer du sein luminal B, marquage estimé de 50% des cellules tumorales X40..... | 39 |
| Figure 27 : Coupe histologique montrant l'expression de HER2 dans le cancer du sein luminal B, marquage positif de score 3 X 200..... | 40 |
| Figure 28 : Coupe histologique montrant l'expression de Ki67 dans le cancer du sein luminal B, marquage estimé à plus de 20% des cellules tumorales X200..... | 40 |

Les abréviations

µl micro Litre.

µm Micromètre.

ADN Acide Désoxyribonucléique.

ADNdb ADN double brin.

BRCA1 Breast Cancer 1.

BRCA2 Breast Cancer 2.

CCIS Carcinome canalaire in situ.

CI Carcinome Infiltrant « Invasif ».

CINS Carcinome infiltrant de type non spécifique.

CIS Carcinome non invasif ou in situ.

CLI Carcinome Lobulaire Infiltrant.

CLIS Carcinome Lobulaire In Situ.

CMI la chaîne mammaire interne.

CS cancer du sein.

CTC les Cellules Tumoraes Circulantes.

CTC les Cellules Tumoraes Circulantes.

DAB 3,3'-Diaminobenzidine.

DDT le pesticide dichlorodiphényltrichloroéthane.

FISH Fluorescence In Situ Hybridization.

HER2 le récepteur épidermique humain 2.

HMEC cellules épithéliales mammaires humaines primaires.

HPA hydrocarbures aromatiques polycycliques.

HT L'hormonothérapie.

IHC immunohistochimique.

Les abréviations

IRM Imagerie par résonance magnétique.

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

NFAT Nuclear factor of activated T-cells.

OMS Organisation mondiale de la santé.

PAM la plaque aréolo mamelonnaire.

PCB les polychlorobiphényles.

RE le récepteur aux estrogènes.

RERG RAS-like, estrogen-regulated, growth inhibitor.

RH Récepteurs Hormonaux.

RP le récepteur à la progestérone.

T-47D une lignée cellulaire humaine du cancer du sein.

TBS Tris Buffer Salin.

THS le Traitement Hormonal Substitutif.

TNM **taille** de la tumeur (T), la présence ou non d'envahissement ganglionnaire (N) et de métastases à distance (M).

TP53 tumor protein 53.

ZBTB16 Zinc finger and BTB domain containing 16.

Introduction

Introduction

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent au niveau mondial chez la femme. C'est une maladie complexe et hétérogène classée en fonction de l'expression de trois marqueurs moléculaires : les récepteurs aux estrogènes (RE), les récepteurs à la progestérone (RP) et le récepteur épidermique humain 2 (HER2) qui donnent lieu à quatre sous-types moléculaires qui sont les sous-types luminal A (RE+ et/ou RP+, HER2-), le sous-type luminal B (RE+ et/ou RP+, HER2+et/ou HER2-), le sous-type HER2 (RE-/RP-, HER2+) et le triple-négatif (RE-, RP- et HER2-). La prévalence, le taux de survie, l'agressivité et les types de traitements administrés sont différents (**Burguin, 2023**). Même si certaines tumeurs présentent le même phénotype, leurs caractéristiques biologiques et la réponse aux traitements peuvent différer (**Kossai et Penault-Llorca, 2023**).

Les tumeurs lumineales A correspondent schématiquement aux tumeurs exprimant fortement les récepteurs hormonaux (RE et RP), ayant un grade faible avec une évolution lente. Les tumeurs lumineales B correspondent à des tumeurs exprimant les récepteurs hormonaux mais plus faiblement que les cancers lumineux A et ayant un grade plus élevé. Sur le plan thérapeutique, les tumeurs lumineales A sont peu sensibles à la chimiothérapie, elles sont traitées par hormonothérapie. Les tumeurs lumineales B HER2- sont plutôt traitées par chimiothérapie, le traitement des tumeurs lumineales B HER2+ implique une chimiothérapie et une thérapie ciblée systématiques (**Zemmouri et al., 2016**).

Les tumeurs lumineales A et B se distinguent par le taux d'expression de l'index de prolifération cellulaire Ki67. Les tumeurs lumineales A sont caractérisées par une expression faible du Ki67 alors que les tumeurs lumineales B sont caractérisées par une expression élevée du Ki67. Cette différence d'expression du Ki67 est liée à une différence pronostique entre les deux sous-types, le sous-type luminal A est de bon pronostic tandis que le sous-type luminal B est de mauvais pronostic (**EL Benna et al., 2015**).

Cette étude a pour objectif de décrire le profil histopathologique et moléculaire des cancers du sein lumineux (A et B). À cet effet nous avons réalisé une étude immunohistochimique afin d'évaluer l'expression des marqueurs moléculaires impliqués dans la classification de ces cancers à savoir les récepteurs hormonaux RP et RE, le statut HER2 et l'index de prolifération Ki67.

Partie

Bibliographique

1. Anatomie de la glande mammaire

Le sein, situé au-dessus du muscle pectoral, est composé d'une glande mammaire, de fibres de soutien (ligaments de Cooper) et de graisse (tissus adipeux), des nerfs et des vaisseaux sanguins et lymphatiques le tout recouvert par la peau. La glande mammaire, formée de parenchyme et de stroma, est divisée en 15 à 20 sections appelées lobes, qui sont eux-mêmes composés de lobules. Ceux-ci sont reliés à des canaux qui se rendent sous le mamelon, qui est situé au centre du sein (Figure 1). Le tissu glandulaire est maintenu par les ligaments de Cooper qui l'unissent à la peau et au fascia musculaire. Certaines lésions tumorales ou inflammatoires peuvent exercer une traction sur ces ligaments pour produire des asymétries et des rétractions visibles à l'inspection (**Chiquette et Gagnon, 2014**).

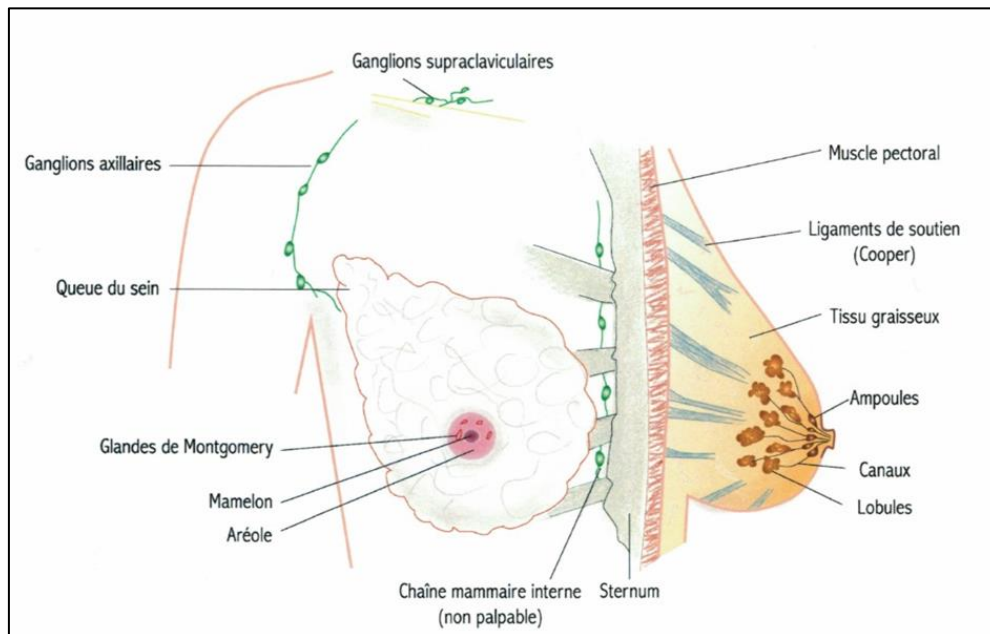


Figure 01 : Anatomie du sein (Chiquette et Gagnon, 2014).

Pour des raisons topographiques, on divise le sein en quatre quadrants par 2 axes, vertical et horizontal, passant par le mamelon en 4 quadrants et centrés sur la plaque aréolo-mamelonnaire. On obtient ainsi les quadrants supéro-interne, supéro-externe, inféro-interne, et inféro-externe (Figure2) (**Zine-Eddine, 2021**).

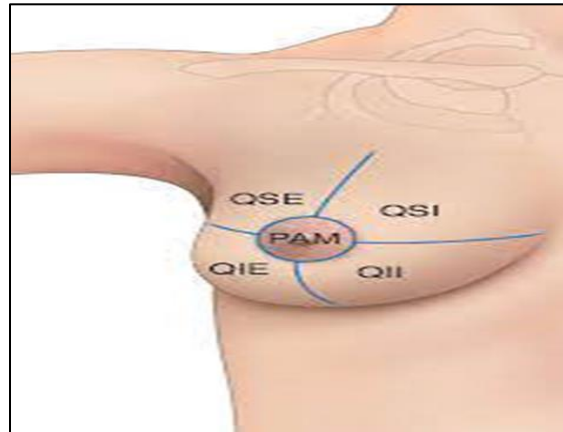


Figure 02 : Les quadrants du sein (Zine-Eddine, 2021).

2. Le cancer du sein

Un cancer du sein se développe lorsque des cellules du sein deviennent anormales et se divisent de façon incontrôlable. Le cancer du sein commence généralement dans les glandes qui produisent le lait (lobules) ou les canaux qui transportent le lait depuis ces glandes vers le mamelon (Choi, 2022).

3. Epidémiologie du cancer du sein

*Dans le monde en 2020, l'organisation mondiale de la santé (OMS) a recensé 2,3 millions de femmes atteintes du cancer du sein et 685 000 décès par cancer du sein dans le monde. Le cancer du sein est présent dans tous les pays du monde et touche des femmes de tous âges à partir de la puberté. Le taux d'incidence s'accroît toutefois à mesure que l'âge avance (Ouahab, 2024).

*En Algérie, le cancer du sein représente 59% de tous les cancers féminins avec environ 10910 nouveaux cas et 4386 décès enregistrés en 2014. La moyenne d'âge au moment du diagnostic est de 47 ans (Hamdi et al., 2015).

4. Les facteurs de risque du cancer du sein

4.1. Facteur liée à la reproduction

➤ Age précoce des premières menstruations

De nombreuses études montrent que la survenue des premières règles avant l'âge de 12 ans augmente le risque de cancer du sein. Le fondement biologique de cette association correspond

à l'exposition précoce et prolongée à l'imprégnation hormonale qui existe durant la période d'activité des ovaires (Nkondjock et Ghadirian, 2005).

➤ **Ménopause tardive**

Les femmes qui ont leur ménopause après 50 ans présentent un risque accru de cancer du sein, en comparaison avec celles dont les menstruations cessent précocement. Le risque de cancer du sein augmente d'environ 3 %, pour chaque année supplémentaire, à partir de l'âge présumé de la ménopause (Nkondjock et Ghadirian, 2005).

➤ **Parité et âge précoce à la première grossesse**

Le rôle délétère de la nulliparité dans le cancer du sein est reconnu depuis longtemps (une épidémie de cancer du sein chez les nonnes a été décrite par le médecin Ramazzini à Padoue en 1743). Chez les femmes non nullipares, le risque de cancer du sein est d'autant plus faible que la parité est élevée (Classe et al., 2016). Les femmes qui ont mené au moins une grossesse à terme avant l'âge de 30 ans présentent, en moyenne, un risque de cancer du sein diminué de 25 % par rapport aux femmes nullipares (Nkondjock et Ghadirian, 2005).

➤ **Allaitement naturel**

L'effet de l'allaitement sur le risque de cancer du sein est controversé, probablement parce que la modification du risque, compte tenu de la durée moyenne de l'allaitement, est faible. Les femmes qui ont allaité pendant une durée totale d'au moins 25 mois présentent un risque réduit de 33 %, par rapport à celles qui n'ont jamais allaité (Nkondjock et Ghadirian, 2005).

4.2. Facteurs hormonaux exogènes

➤ **Contraceptifs oraux**

La prise de contraceptifs oraux augmente faiblement le risque de cancer du sein. Ce risque décroît après l'arrêt de la contraception, et rejoint celui des femmes jamais traitées environ 10 ans après l'arrêt. La durée totale d'utilisation, la dose et le type de contraceptif oral ne semblent pas avoir d'effet (Classe et al., 2016).

➤ **Traitement hormonal substitutif (THS)**

Les femmes sous THS présentent un risque augmenté de cancer du sein, si on les compare aux femmes qui ne l'ont jamais utilisé, et le risque de cancer du sein augmente avec la durée d'utilisation. Pour les femmes ayant suivi un THS pendant cinq ans ou plus, le risque est

augmenté de 26 % à 35 %. Cependant, le risque attribuable (effet réel du THS) diminue dès l'arrêt du traitement (Nkondjock et Ghadirian, 2005).

4.3.Facteurs génétiques et environnementaux

➤ Mutation génétique

Certaines mutations génétiques sont susceptibles d'augmenter le risque de cancer du sein. Deux gènes, BRCA1 et BCRA2, semblent les plus impliqués. Par rapport à la population générale, les femmes porteuses des mutations sur ces gènes présentent un risque accru de cancer du sein. Il est estimé que le risque associé aux mutations de ces gènes dépasse 80 % pour les femmes et 6 % pour les hommes, lorsque le sujet porteur de ces gènes atteint l'âge de 70 ans (Nkondjock et Ghadirian, 2005).

➤ Antécédents personnels

Après un cancer à un sein, une femme présente 4 à 5 fois plus de risque de développer une tumeur au niveau de l'autre sein par rapport aux femmes sans antécédent (Ouahab, 2024).

➤ Maladies bénignes du sein

Elles sont histologiquement divisées en deux groupes : les lésions prolifératives et les lésions non prolifératives avec ou sans atypie. Les lésions non prolifératives ne sont généralement pas associées à un risque accru de cancer du sein ou, si elles le sont, le risque est très faible. 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 (Nkondjock et Ghadirian, 2005).

➤ Densité mammographique

Le risque de cancer du sein augmente avec le niveau de densité des tissus mammaires en mammographie. Pour les femmes ayant des seins denses en mammographie, le risque est multiplié de deux à six fois (Nkondjock et Ghadirian, 2005).

➤ Age

Plus de deux tiers des cancers du sein surviennent après 50 ans. La maladie est rare chez la femme de moins de 35 ans et tout à fait exceptionnelle avant 20 ans (Ouahab, 2024).

➤ Radiation ionisante

Un suivi intensif de plusieurs groupes de population a montré que le sein est l'un des organes les plus sensibles aux effets des radiations. L'exposition du tissu mammaire aux radiations ionisantes, avant l'âge de 40 ans, est susceptible de provoquer un cancer du sein dans les années ultérieures (Nkondjock et Ghadirian, 2005).

➤ Polluants environnementaux

Les expositions environnementales à des polluants organochlorés tels que les polychlorobiphényles (PCB), le pesticide dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) ou les dioxines aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HPA) ou au bisphénol A ont été suspectées d'entraîner un risque accru de cancer du sein. Cette hypothèse repose en grande partie sur le fait que ces composés sont reconnus comme perturbateurs endocriniens, c'est-à-dire qu'ils peuvent mimer ou bloquer les effets des hormones endogènes (Classe et al., 2016).

➤ Hygiène de vie

- La sédentarité, le manque d'activité physique et le surpoids sont des causes fréquentes du cancer du sein.
- La consommation d'alcool et de tabac.
- L'alimentation riche en graisses et en sucres favorise le cancer.
- Le travail de nuit pourrait augmenter le risque de ce cancer (Ouahab, 2024).

5. Les symptômes du cancer du sein

De manière générale, tout symptôme apparaissant au niveau de l'organe mammaire, toute modification de l'aspect ou des sensations au niveau de la poitrine, mérite une consultation médicale sans attendre. Des écoulements mammaires anormaux, une inversion du mamelon ou une altération de l'apparence de la peau au niveau du sein (capitons, fossettes, peau d'orange, sécheresses, rougeurs, démangeaisons, etc.) sont autant de signes possibles d'une maladie cancéreuse (Figure 3). Une modification de la symétrie de la poitrine, et/ou une variation de volume, de la densité ou de la forme d'un ou des deux seins, devrait aussi vous alerter. Certains cancers du sein peuvent également se traduire par un symptôme inflammatoire provoquant une sensation de chaleur, un gonflement et des douleurs. De fait, de rares formes de cancers mammaires présentent des symptômes semblables à ceux d'une mastite (inflammation du sein).

Plus tardivement au cours de son évolution, le cancer du sein peut provoquer des symptômes distants, qui n'affectent pas l'organe mammaire. Il peut y avoir l'apparition de ganglions lymphatiques durs situés dans les zones de drainage de la tumeur (dans l'aisselle ou au-dessus de la clavicule). Une altération de l'état de santé général de la patiente, pouvant se manifester par une grande fatigue, une perte de poids, une perte d'appétit ou une sensation de malaise, peut également être corrélée à un cancer du sein de stade tardif (métastases) (Nathaniel, 2023).

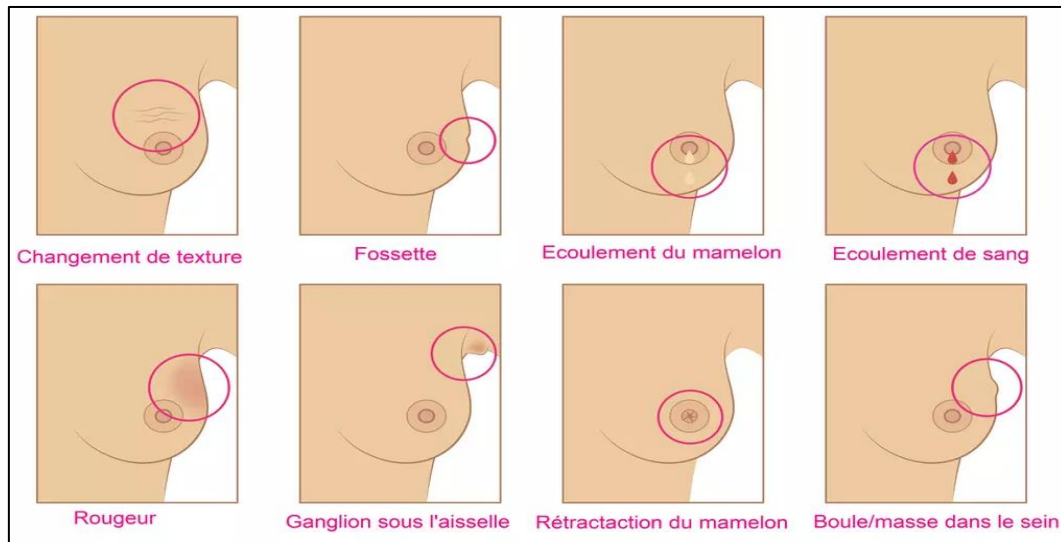


Figure 03 : Les symptômes de cancer du sein (Nathaniel, 2023).

6. Le dépistage du cancer du sein

Le cancer du sein est souvent une maladie silencieuse aux premiers stades de son évolution. Il évolue insidieusement, sans causer de symptômes. Aussi, la découverte de lésions cancéreuses précoces est souvent fortuite. Elle survient typiquement au cours d'un bilan de santé gynécologique ou d'une mammographie de dépistage. Le dépistage, qui consiste à rechercher la présence d'un cancer du sein même en l'absence de symptômes, s'affirme ainsi comme le fer de lance de la prise en charge de cette maladie (Nathaniel, 2023). Le dépistage du cancer du sein peut comprendre les examens suivants :

6.1. Examen annuel des seins par un professionnel de santé

L'examen des seins peut faire partie d'un examen clinique de routine. Cependant, comme dans le cas de l'autopalpation, l'examen médical peut passer à côté d'un cancer. Si la femme souhaite faire ou a besoin d'un dépistage, un test avec une meilleure sensibilité, tel qu'une mammographie, doit être réalisé, même si l'examen médical n'a détecté aucune anomalie. De

nombreux médecins et organismes de santé n'imposent plus d'examen annuel des seins par un médecin (Choi, 2022).

6.2. Mammographie

La mammographie de dépistage, permet de dépister les anomalies qui ne sont encore ni apparentes ni palpables. Cet examen permet également de découvrir des lésions précancéreuses (Sebban, 2020).

6.3. Imagerie par résonance magnétique (IRM)

Elle est généralement utilisée pour dépister les femmes exposées à un risque élevé de cancer du sein, comme celles porteuses d'une mutation BRCA. Pour ces femmes, le dépistage doit également inclure une mammographie et un examen des seins réalisés par un professionnel de la santé. L'IRM peut être recommandée chez les femmes dont le tissu mammaire est dense dans le cadre d'une évaluation globale qui comprend l'évaluation du risque (Choi, 2022).

7. Diagnostic du cancer du sein

Lorsque le médecin suspecte la présence d'un cancer du sein, il a recours à divers examens complémentaires :

7.1.Mammographie

La mammographie est une technique suffisamment sensible pour détecter un cancer à un stade précoce, parfois plusieurs années avant que la tumeur ne puisse être palpée. La proportion des cancers du sein pouvant ne pas être détectés par une mammographie représente jusqu'à 15 % des cas. Les mammographies sont moins précises chez les femmes dont le tissu mammaire est dense. Par conséquent, ces femmes peuvent nécessiter des examens supplémentaires, tels qu'une échographie mammaire, une mammographie tridimensionnelle (tomosynthèse : mammographie en trois dimensions) ou une imagerie par résonance magnétique (IRM) (Choi, 2022).

7.2.Échographie du sein

L'échographie est parfois utilisée pour distinguer une collection liquidienne (kyste) d'un nodule solide. Cette différenciation est très importante, car les kystes ne sont en général pas de nature cancéreuse. Ils peuvent être surveillés (sans traitement) ou ponctionnés (aspirés) à l'aide d'une petite aiguille et d'une seringue (Choi, 2022).

7.3.Biopsie du sein

Toutes les anomalies qui suggèrent un cancer font l'objet d'une biopsie. Le médecin peut réaliser l'un des différents types de biopsie :

➤ Biopsie au trocart

Une aiguille large et creuse, équipée d'un embout spécial, est utilisée pour prélever un échantillon plus important de tissu mammaire (Choi, 2022).

➤ Biopsie ouverte (chirurgicale)

Le médecin pratique une petite incision sur la peau et le tissu mammaire et prélève tout ou partie d'un nodule. Ce type de biopsie est réalisé lorsqu'une biopsie à l'aiguille n'est pas possible (Choi, 2022).

8. Évaluation après le diagnostic du cancer du sein

Lorsque des cellules tumorales malignes sont mises en évidence, le prélèvement de la biopsie est analysé pour déterminer les caractéristiques de ces cellules, telles que :

- La présence de récepteurs hormonaux (d'œstrogène ou de la progestérone).
- La quantité de récepteurs HER2.
- La vitesse de multiplication des cellules.
- Pour certains types de cancers du sein, une analyse génétique des cellules cancéreuses (panels multigéniques).

Ces informations aident le médecin à estimer la rapidité avec laquelle le cancer peut évoluer et à décider du traitement le plus adapté (Choi, 2022).

9. Carcinogénèse dans le cancer du sein

Les découvertes liées à l'oncogénèse du cancer du sein ont permis d'identifier les cellules épithéliales mammaires humaines (HMEC) comme le lieu d'origine de la grande majorité des carcinomes. Les facteurs étiologiques du cancer du sein sont divisés en facteurs de risque génétiques ou environnementaux, parmi lesquels les virus sont estimés comme participants à 15-20% de tous les cas de cancer. Par ailleurs, le cytomégalovirus humain (HCMV) est un pathogène ubiquitaire appartenant à la famille des Herpesviridae. Un faisceau de preuves grandissant reconnaît le HCMV comme un potentiel virus oncogène. (Zeina et al., 2021).

Un certain nombre de mutations génétiques ont été identifiées dans les cancers du sein humains, mais les combinaisons spécifiques de mutations nécessaires pour former des cellules de carcinome du sein restent inconnues. Une approche pour identifier les altérations génétiques et biochimiques nécessaires à ce processus implique la transformation des HMEC en cellules de carcinome grâce à l'introduction de gènes spécifiques. Il est intéressant de noter que la transformation des HMEC, mais pas de deux autres types de cellules humaines, a été associée à des amplifications de l'oncogène c- myc, survenues au cours de la croissance in vitro des cellules (Elenbaas et al., 2001).

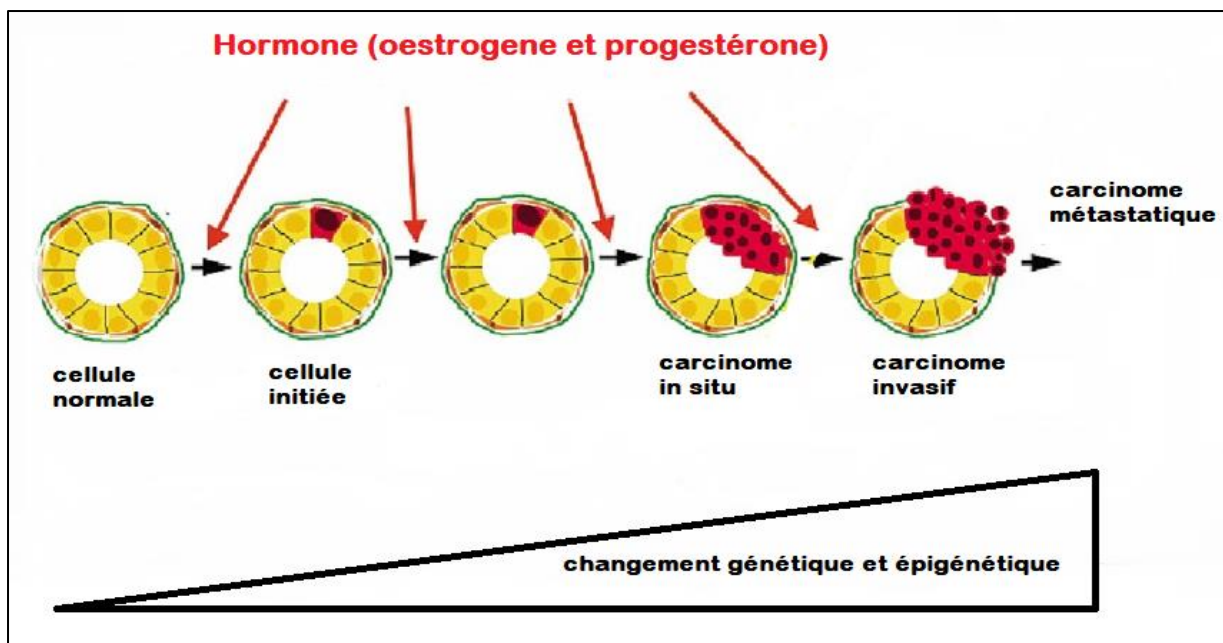


Figure 04 : les étapes de la carcinogénèse dans le sein (Briskin, 2008).

9.1. Les gènes mutés dans le cancer du sein

Jusqu'à 25 % des cas héréditaires sont dus à une mutation dans l'un des rares gènes identifiés, rares mais hautement pénétrants, le premier gène majeur associé au cancer du sein héréditaire était BRCA1, situé sur le chromosome 17, ce gène a été identifié en 1990. En 1994, BRCA2 a été cartographié sur le chromosome 13. Les mutations BRCA1 et BRCA2 sont héritées de manière autosomique dominante, mais agissent de manière récessive au niveau cellulaire en tant que gènes suppresseurs de tumeurs impliqués dans la réparation des cassures de l'ADN double brin (ADNdb). Les femmes porteuses de mutations de BRCA1 ou BRCA2 ont un risque à vie de cancer du sein de 50 à 85 % (**Shiovitz et Korde., 2015**).

D'autres gènes à forte pénétrance sont plus rares mais augmentent aussi significativement le risque, comme TP53. Le gène TP53 code pour le facteur de transcription p53, qui initie la transcription des gènes impliqués dans des processus tels que l'arrêt du cycle cellulaire, l'apoptose, la réparation de l'ADN et la sénescence cellulaire en réponse à des facteurs de stress comme la radiothérapie et la chimiothérapie. Les mutations du gène TP53 se produisent principalement dans le domaine de liaison à l'ADN, rendant ainsi la protéine p53 mutante transcriptionnellement inactive en réponse au stress. On pense généralement que l'activité du gène p53 de type sauvage confère un pronostic favorable dans le cancer (**Shahbandi et al., 2020**).

10. Classification des cancers du sein

10.1. Classification histologique du cancer du sein

La classification histologique des cancers du sein selon l'OMS 2002-2003 rapporte que Les CS sont généralement de type lobulaire ou canalaire. On distingue les carcinomes infiltrant (CI) et les carcinomes in situ (CIS).

10.1.1. Carcinome non invasif ou in situ (CIS)

Les cellules cancéreuses sont confinées au niveau des canaux ou des lobules du sein et ne sont pas encore répandues dans les tissus du sein environnants (**Benedicte, 2010**).

❖ Carcinome canalaire in situ (CCIS)

Les carcinomes canauxiers *in situ* (CCIS) du sein représentent 85% à 90% des cancers *in situ* du sein. Ces lésions sont asymptomatiques et fréquemment diagnostiquées lors du dépistage mammographique, en particulier sous forme de microcalcifications. Les objectifs principaux du traitement des CCIS sont la prévention de l'évolution sous forme invasive, la minimisation de la morbidité imputable au traitement et de son impact cosmétique (Figure 4) (Azaïs et al., 2019).

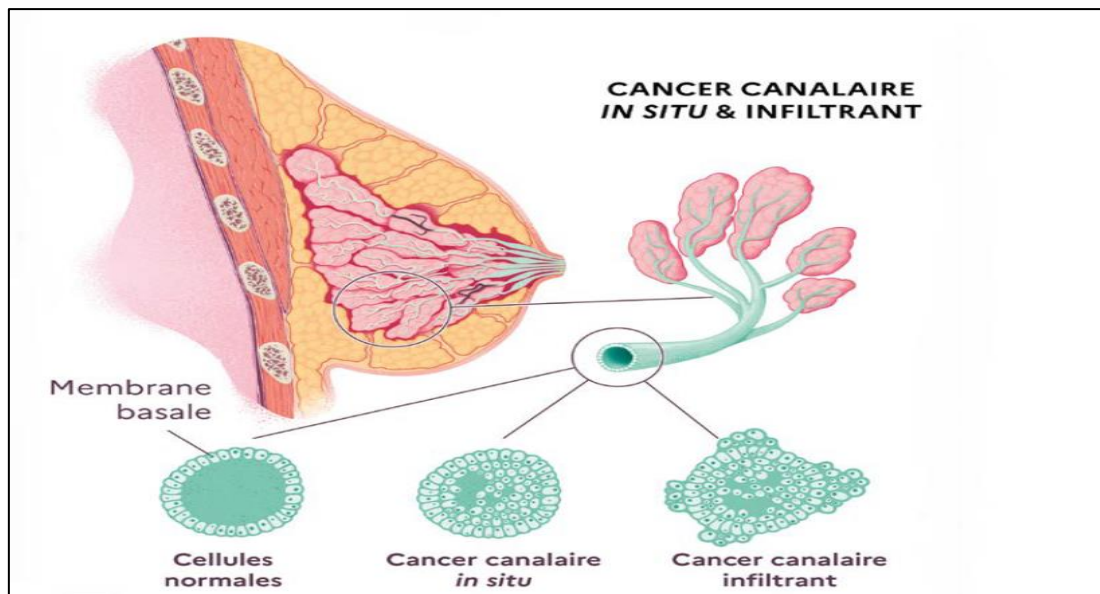


Figure 05 : Carcinome canalaire in situ et infiltrant (Bourcier, 2022).

❖ Carcinome lobulaire in situ (CLIS)

Le carcinome lobulaire in situ désigne les cancers du sein qui prennent naissance dans les cellules des lobules mammaires (Figure 5). Il reste localisé dans cette zone spécifique et ne se propage pas aux tissus et organes voisins. Il est cependant possible de présenter le CLIS dans plusieurs parties du sein simultanément, ainsi que dans les deux seins en même temps (Sebban, 2022).

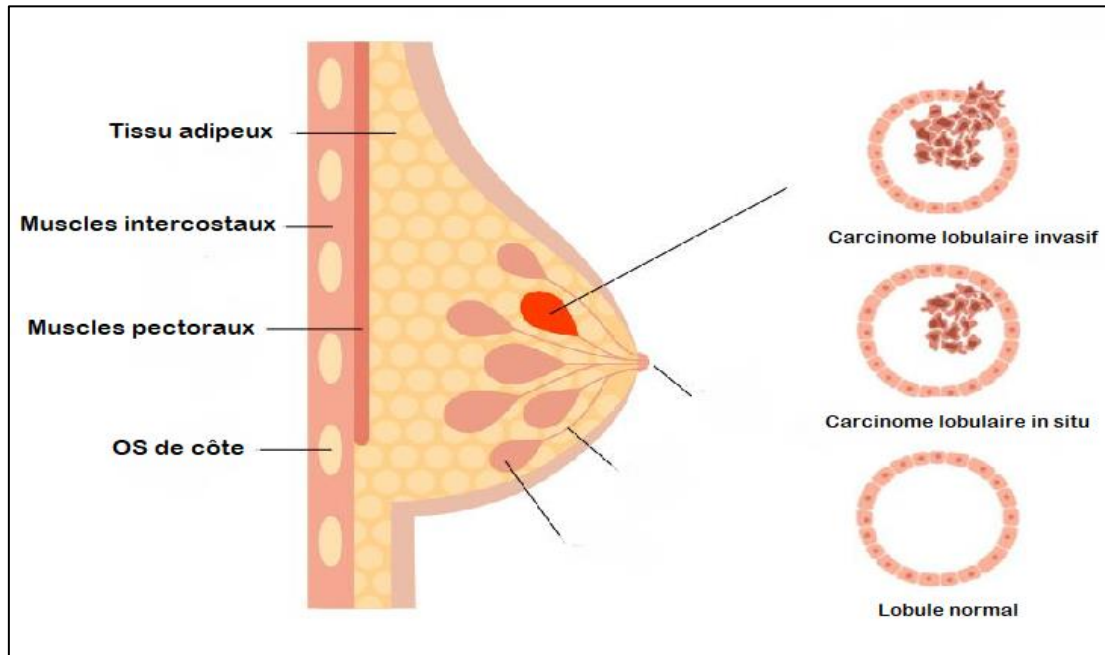


Figure 06 : Carcinome lobulaire in situ (Hartmann, 2021).

10.1.2. Carcinome invasif ou infiltrant (CI)

Les cellules cancéreuses ont traversé la membrane dite « basale » des canaux ou des lobules. Les cellules cancéreuses peuvent se propager soit dans les ganglions situés sous l'aisselle, soit par voie veineuse. Il y a risque de développer des métastases (Benedicte, 2010).

❖ Carcinome infiltrant de type non spécifique (CINS)

Le carcinome infiltrant de type non spécifique, encore appelé carcinome canalaire infiltrant, est le type histologique le plus fréquent (80% des cas) (Classe et al., 2016). Le carcinome canalaire infiltrant est un cancer du sein invasif, c'est-à-dire une tumeur maligne qui s'étend hors de son site de développement primitif et s'infiltré dans les tissus qui l'entourent (Nathaniel, 2023).

❖ Carcinome lobulaire infiltrant (CLI)

Le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) du sein représente 5 à 15% des cancers du sein, il est classé le deuxième type histologique le plus fréquent, après le cancer infiltrant de type non spécifique (CINS) (Bergaoui et al., 2019).

10.2. La classification moléculaire des cancers du sein

La classification moléculaire permet de définir les différents types de cancer du sein. Elle est essentielle à la bonne prise en charge du cancer afin de pouvoir adapter les traitements à chaque patiente, en fonction des caractéristiques de la tumeur mammaire. La biologie moléculaire,

analysée lors de l'examen anatomopathologique des biopsies et prélèvements, permet d'observer la possible présence de récepteurs hormonaux (RH) (RP et RE) et du récepteur Her2. Les données sur ces récepteurs contribuent à la classification de chaque tumeur afin de choisir le traitement le plus efficace possible pour vaincre la maladie. C'est la présence ou non de ces récepteurs qui détermine notamment la nécessité de prescrire une hormonothérapie ou des thérapies ciblées. En fonction des « combinaisons » de ces récepteurs, l'analyse de biologie moléculaire aide à comprendre le processus de prolifération des cellules tumorales du cancer du sein. Toutes ces informations permettent aux médecins de déterminer le type de cancer (Hartmann, 2021). Ainsi, on distingue :

- **Les cancers du sein type luminal A ou B (RH+)**

Ces tumeurs se forment à partir des cellules épithéliales des canaux et lobules du sein et représentent les cancers les plus fréquents (entre 75 et 80 % des cancers du sein). Elles expriment les récepteurs à l'œstrogène (RE) et à la progestérone (RP) et sont donc considérés comme des cancers hormono-sensibles. Les récepteurs hormonaux des cancers du type luminal A sont habituellement plus présents que dans le type luminal B. Ils sont donc généralement de plus bas grade que le luminal B et moins grave (Hartmann, 2021).

- **Les cancers du sein Her2+**

Environ 15 % des tumeurs mammaires surexpriment ce récepteur (Her2+), entraînant une multiplication des cellules cancéreuses plus élevées (Hartmann, 2021).

- **Les cancers du sein triple négatif**

On parle de cancer du sein triple négatif lorsque l'analyse de la biopsie mammaire en laboratoire ne retrouve aucune expression des récepteurs hormonaux (RH-) ni de Her2 (Her2) (Hartmann, 2021).

10.3. Classification TNM du cancer du sein

Les différents stades du cancer du sein correspondent à son degré d'évolution au moment de son diagnostic. Il existe différentes façons de classer les tumeurs mammaires, la plus communément utilisée étant la classification TNM. Celle-ci consiste à définir le stade de chaque tumeur cancéreuse en fonction de trois critères : la taille de la tumeur (T) (Tableau01), les atteintes ganglionnaires (N) (tableau02) et la présence de métastases (M) (Tableau03). Après analyse de la tumeur cancéreuse au microscope et/ou à l'aide de l'imagerie médicale, ces trois

critères reçoivent un score allant de 1 à 4 pour le T, de 0 à 3 pour le N et de 0 ou 1 pour le M (Hartmann, 2023).

Tableau 01 : Les stade (T) du cancer du sein (Hartmann, 2023).

| | |
|---------|---|
| Stade 0 | Le cancer du sein est dit « in situ ». Il s'agit d'une petite tumeur localisée, qui ne s'est pas infiltrée aux tissus alentour, n'a pas atteint les ganglions lymphatiques et n'a pas produit de métastases. C'est le type le plus courant de cancer du sein non infiltrant. Les cellules cancéreuses ne sont présentes que dans le revêtement du canal mammaire. Elles ne se sont pas propagées hors du canal jusqu'aux tissus mammaires voisins ou à d'autres organes. Selon la classification TNM, on lui attribue le score de Tis (« is » correspondant à « in situ »), N0 et M0. |
| StadeT1 | La tumeur de stade T1 est une petite tumeur localisée, qui ne s'est pas propagée aux ganglions lymphatiques et n'a pas formé de métastases. T1a : $1 \text{ mm} < T \leq 5 \text{ mm}$ T1b : $5 \text{ mm} < T \leq 1 \text{ cm}$ T1c : $1 \text{ cm} < T \leq 2 \text{ cm}$. |
| StadeT2 | Au stade T2, la tumeur mesure une taille qui dépasse 2 cm à 5 cm de diamètre. |
| StadeT3 | T3 : Tumeur de plus de 5 cm. |
| StadeT4 | T4 : quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b). T4a : extension à la paroi thoracique (côtes, muscles intercostaux) en excluant les muscles pectoraux. T4b : œdème (y compris peau d'orange) et/ou ulcération de la peau du sein, et/ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein. T4c : T4a + T4b. T4d : cancer inflammatoire : œdème/érythème atteignant au moins 1/3 du sein. |

Tableau 02 : Le stade ganglionnaire (N) (**Hartmann, 2023**).

| | |
|------|--|
| Nx | L'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement). |
| N0 | Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées. |
| N1mi | Micrométastases > 0,2 mm et ≤ 2 mm. |
| N1 | Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique. |
| N2 | Envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire. |
| N3 | Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sous-claviculaires homolatéraux. |

Tableau 03 : Le stade métastase (M) (**Hartmann, 2023**).

| | |
|----|---|
| Mx | Renseignements insuffisants pour statuer sur la présence ou non de métastases à distance. |
| M0 | Absence de métastase à distance. |
| M1 | Présence de métastase(s) à distance. |

10.4. Grades Histopronostique (SBR)

L'évolution d'un cancer est liée à son degré d'anaplasie par rapport au tissu d'origine. En effet, plus une tumeur est anaplasique plus l'évolution est péjorative. La classification histopronostique la plus utilisée actuellement est le grade de « Scarff, Bloom and Richardson » (SBR) (Bloom and Richardson, 1957) (**Hachana, 2009**).

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

- 1) la différenciation de la tumeur : cotée de 1 à 3 : (1 : seulement des tubes ; 2 : tubes en quantité variée ; 3 : tubes absents).
- 2) Anisocaryose : cotée de 1 à 3 : (1 : discrète ; 2 : modérée ; 3 : sévère).
- 3) Activité mitotique x 400 : cotée de 1 à 3 : (1 : inférieure ou égale 1 ; 2 : égale 2 ; 3 : supérieure ou égale 3).

Le grade histologique global est obtenu par l'addition des scores obtenus dans chaque paramètre (Tableau 04).

Tableau 04 : Le grade histologique global (**Hadjarab et Ait Younes, 2018**).

| SBR | Totale | Pronostic |
|---------|--------|-------------------------|
| SBR I | 3 à 5 | Pronostic favorable |
| SBR II | 6, 7 | Pronostic intermédiaire |
| SBR III | 8, 9 | Pronostic défavorable |

11. Le cancer du sein luminal

Les tumeurs de type luminal sont des carcinomes mammaires qui expriment les récepteurs hormonaux, RE/ RP. Les tumeurs de phénotype luminal sont très fréquemment associées à des lésions épithéliales pré-invasives faisant penser qu'il existe une voie de cancérogenèse pour ce type de tumeur (Figure 06) (Kich, 2023).

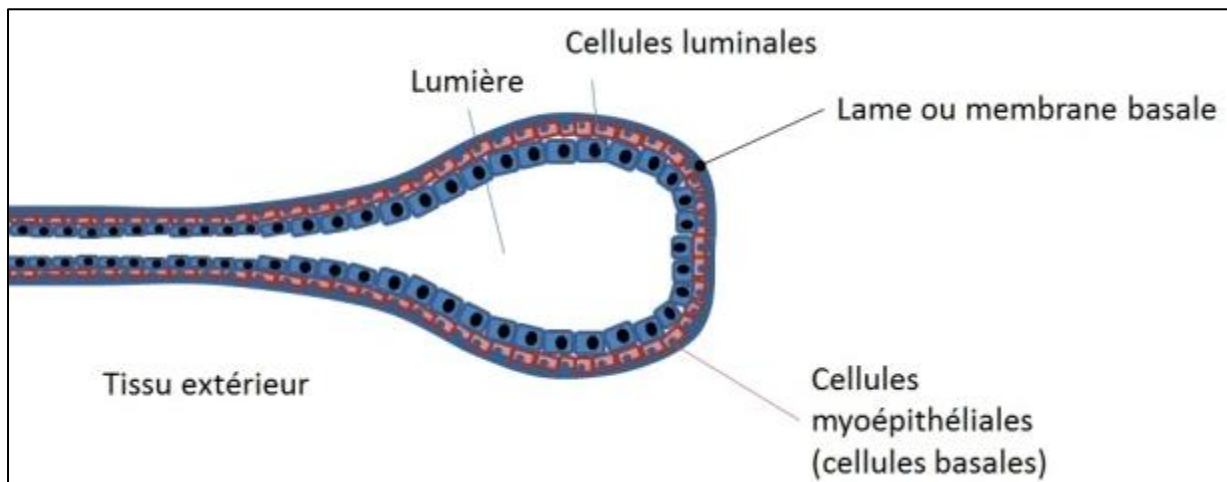


Figure 07 : Présentation schématique des cellules luminales et myoépithéliales (Kich, 2023).

Ce type de cancer se subdivise en 2 catégories

11.1. Le cancer du sein luminal A

Il se caractérise par une expression des récepteurs aux œstrogène (RE) et/ou à la progestérone (RP) positifs, HER2 : négatif, Ki-67 faible (<20%). C'est le sous-type le plus commun, représentant approximativement 50 à 60% des cancers du sein. La prolifération de ces tumeurs est lente et leur évolution plutôt favorable, elles sont caractérisées par une forte positivité des récepteurs aux hormones (RH) avec un fort potentiel de sensibilité à l'hormonothérapie et une faible chimiosensibilité (Mombelli, 2014).

11.2. Le cancer du sein luminal B

Les tumeurs lumineuses B peuvent être RE+ et/ou RP+ avec HER2+ ou HER2- et des taux élevés de Ki-67. Elles sont détectées à un âge plus jeune et ont généralement un mauvais pronostic car il s'agit de tumeurs de plus grande taille avec une atteinte ganglionnaire. Les tumeurs lumineuses B représentent moins de 20 % de tous les cas de cancer du sein (Matta, 2021).

12. Le pronostic du cancer du sein luminal

Les facteurs pronostiques sont utilisés pour prédire l'évolution clinique d'un processus tumoral spécifique en l'absence de traitement. L'intérêt des facteurs pronostiques est de distinguer les patients à faible risque de récidive de ceux à risque élevé. Ils permettent de sélectionner les patients à très faible risque pouvant éviter certains traitements, d'identifier les tumeurs particulièrement agressives, ou encore de distinguer des patients nécessitant une surveillance accrue. Cependant, ils n'identifient pas les patients qui pourraient bénéficier d'un traitement spécifique (**Lopez, 2014**). La présence de récepteurs hormonaux (tumeur RH+) est de bon pronostic et indique une tumeur hormono-sensible. Leur absence est de moins bon pronostic ; les tumeurs RH – répondent mieux à la chimiothérapie (**Boisserie-Lacroix et al., 2014**).

13. Le traitement du cancer du sein

Le choix de traitement pour les patientes atteintes de cancer du sein se fait en fonction du type histologique, du grade, du stade et du sous-type moléculaire de la tumeur, ainsi que du statut de ménopause et de l'âge de la patiente (**Burguin, 2023**). Il y a deux principaux types de stratégies thérapeutiques : la thérapie généralisée et la thérapie personnalisée.

13.1. La thérapie généralisée

Consiste en un traitement qui va cibler les cellules tumorales pour les caractéristiques qui les rendent capables de devenir malignes (**Burguin, 2023**).

- **La chirurgie**

La chirurgie consiste en l'ablation de :

- La tumeur de la glande mammaire
- Des ganglions axillaires : Un curage axillaire réalisé d'emblée est indiqué en cas d'échec de détection du ganglion sentinelle ou dans les situations suivantes : atteinte ganglionnaire prouvée sur biopsie ganglionnaire, stades T3/T4 et antécédent de procédure du ganglion sentinelle homolatérale (**Delfour, 2020**).
- Ganglions sentinelles : Les ganglions sentinelles du creux axillaire représente le premier relais ganglionnaire de drainage lymphatique du sein. En cas de carcinomes infiltrants, la chirurgie mammaire s'accompagne d'un geste chirurgical axillaire homolatéral (**Delfour, 2020**).

On parle de mastectomie lorsque le chirurgien enlève entièrement la glande mammaire, et de chirurgie conservatrice (Tumorectomie ou quadrantectomie) lorsque seule une partie de la glande mammaire est enlevée (**Lopez, 2014**).

- **La chimiothérapie**

Consiste à utiliser des agents cytotoxiques pour détruire les cellules tumorales. Ils peuvent être administrés par voie intraveineuse (le plus souvent) mais aussi par voie orale. La chimiothérapie agit sur toutes les cellules de l'organisme aussi bien sur les cellules tumorales que sur les cellules saines. C'est pour cette raison que c'est un traitement systémique (**Lopez, 2014**). Le schéma thérapeutique standard actuel est une chimiothérapie combinée à base d'anthracycline et de taxanes avec un nombre de cycles variables, administrés le plus souvent selon un protocole séquentiel pour des raisons de toxicité (**Delfour, 2020**).

- Antracyclines (doxorubicine et épirubicine) appartiennent à la famille des inhibiteurs de la topoisomérase II. Leur principal mécanisme d'action est d'inhiber l'action de cette enzyme responsable de la cassure bicaténaire de l'ADN nécessaire à la transcription, en s'intercalant entre les paires de bases azotées de l'ADN afin d'induire la mort cellulaire (**Delfour, 2020**).
- Les taxanes regroupent deux molécules, le paclitaxel (Taxol) et le docetaxel (Taxotère). Ils appartiennent à la famille des poisons du fuseau. Leur principal mécanisme d'action est l'inhibition de la fonction des microtubules qui sont essentiels à la division cellulaire bloquant ainsi la division normale des cellules et entraînant la mort cellulaire (**Delfour, 2020**).

- **La radiothérapie**

Utilise des radiations qui bloquent la multiplication des cellules tumorales afin de les conduire à l'apoptose. La chirurgie et la radiothérapie agissent localement sur les cellules cancéreuses situées au niveau du sein ou dans des ganglions atteints. Ces deux techniques peuvent être utilisées chez tous les sous-groupes du cancer du sein (**Lopez, 2014**).

13.2. La thérapie ciblée

Les thérapies ciblées anticancéreuses sont des médicaments qui visent à bloquer la croissance et/ou la propagation des cellules tumorales en s'attaquant spécifiquement à certaines de leurs anomalies. Leur mode d'action principal passe par une inhibition des mécanismes mêmes de l'oncogenèse avec une spécificité importante pour les cellules cancéreuses ou leur

microenvironnement. Il peut s'agir d'inhibiteurs intracellulaires (ce sont des petites molécules chimiques, notamment des inhibiteurs de protéine kinase) ou d'inhibiteurs extracellulaires (ce sont des médicaments biologiques, notamment des anticorps monoclonaux) (Kich, 2023).

- **L'hormonothérapie HT**

Dans les cancers du sein métastatiques RH+/Her2-, la prise en charge a changé ces dernières années. L'hormonothérapie (HT) est devenue le traitement de base de ces cancers (Baldé, 2022) L'hormonothérapie entraîne une suppression de la production périphérique d'hormones sexuelles dérivées de précurseurs :

- Anti-aromatase : (anastrozole, létrozole et exemestane) Se caractérisent par leur capacité à diminuer le taux d'œstrogène circulant contrairement aux anti-œstrogènes qui agissent par blocage des récepteurs et par leur action anti-aromatase sélective ne nécessitant donc pas l'adjonction de corticoïdes (Marner et Ramaioli, 1998).
- Anti-œstrogène : (tamoxifène et fulvestrant) une suppression de l'effet des hormones sexuelles au niveau des récepteurs des cellules tumorales. Ce type de traitement systémique ne peut être donné que chez les patients qui expriment les récepteurs hormonaux (cancer du sein luminaux) (Delfour, 2020).

14. Les actualités dans le traitement du cancer du sein luminal

14.1. Le complexe NFAT3/RERF dans les cancers du sein luminaux

Les isotypes de la famille des facteurs de transcription NFAT sont exprimés de manière différentielle entre les sous-types de cancer du sein et ont des effets opposés sur la dissémination métastatique. NFAT1 (NFATc2) exerce une fonction pro-invasive et est principalement exprimé dans le sous-type triple négatif, tandis que NFAT3 (NFATc4) possède des propriétés anti-invasives, limitant l'agressivité des cellules luminales primaires du cancer du sein exprimant NFAT3. De plus, nous avons récemment montré que les cellules exprimant NFAT3 peuvent produire des vésicules extracellulaires antitumorales et antimétastatiques dirigées par NFAT3. Compte tenu de la forte homologie de séquence d'acides aminés entre NFAT1 et NFAT3, il est surprenant que ces deux isotypes aient des effets clairement opposés sur la croissance tumorale et la formation de métastases. Outre leurs fonctions spécifiques dans le cancer du sein, l'expression différentielle de NFAT1 dans le sous-type triple négatif et de NFAT3 dans les cancers luminaux ouvre la possibilité que ces facteurs puissent être des

marqueurs pronostiques potentiels avec l'expression de la protéine NFAT3 pour des tumeurs qui ne généreront pas de métastases à distance. Parmi ces marqueurs pronostiques putatifs, RERG (Coillard et al. 2022). (RERG : Membre de la superfamille RAS des GTPases, inhibe la prolifération cellulaire et la formation de tumeurs (Finlin et al., 2001).), un gène inhibiteur de croissance fortement exprimé dans le cancer du sein luminal, était corrélé à la plus longue survie régulée par les œstrogènes des patientes atteintes d'un cancer du sein luminal sans métastases. NFAT3 interagit spécifiquement, au moins via ses 85 derniers acides aminés C-terminaux, avec RERG dans la lignée cellulaire luminale du cancer du sein T-47D. Cette interaction est fonctionnelle et est nécessaire pour que NFAT3 inhibe l'invasion de cette lignée cellulaire luminale du cancer du sein. L'association de NFAT3 avec RERG dans les tissus luminaux du cancer du sein de patientes et avons révélé qu'une quantité plus élevée de ce complexe, dans la tumeur primitive, a été observée chez les patientes dépourvues de colonisation des ganglions lymphatiques axillaires. La colonisation des ganglions lymphatiques axillaires reste un facteur pronostique important pour prédire le pronostic des patientes atteintes d'un cancer du sein (Coillard et al. 2022).

14.2. Les actualités thérapeutiques personnalisées

La personnalisation des traitements, destinée à augmenter leur efficacité et réduire les effets indésirables, ne cesse de progresser. Récemment, un nouveau marqueur a été identifié, les Cellules Tumorales Circulantes (CTC). Ces CTC sont des cellules cancéreuses isolées retrouvées dans la circulation sanguine et provenant de la tumeur initiale. Leur quantité reflète le pronostic de la maladie, un taux élevé révélant la capacité des cellules à se disséminer vers d'autres organes. Une étude a montré que le taux de ces cellules dans le sang des patientes aide à savoir chez quelles femmes atteintes d'un cancer du sein avec récepteurs aux œstrogènes (RE+) il est préférable de prescrire une chimiothérapie plutôt qu'une hormonothérapie pour augmenter les chances de survie. L'administration d'une chimiothérapie plutôt qu'une hormonothérapie améliorerait le pronostic des femmes présentant un taux de CTC élevé, malgré des effets indésirables plus importants (Ouahab, 2024).

Partie

Pratique

Patients et Méthode

1. Etude clinique

Il s'agit d'une étude rétrospective, qui s'est déroulée au service d'anatomie pathologique de l'Hôpital universitaire Ben Badis de Constantine, sur une période de 1 mois (du 3 mars au 3 avril 2024).

Cette étude a concerné 201 comptes rendus d'anatomie pathologique de patientes atteintes du cancer du sein luminal diagnostiquées entre les années 2022 et 2023.

Les données recueillies concernaient :

- L'âge.
- Le grade de la tumeur.
- L'index de prolifération Ki 67.
- Le statut HER2.
- L'expression des récepteurs RE.
- L'expression des récepteurs RP.
- Le type luminal A ou B.
- La nature de prélèvement.

1.1. Critères d'inclusion

Ont été inclus dans l'étude les comptes rendus des patientes ayant un cancer du sein luminal (A ou B) confirmé par une étude immunohistochimique.

1.2. Critères d'exclusion

Ont été exclus de cette étude les comptes rendus dont l'étude immunohistochimique n'a pas été réalisée.

2. Etude immunohistochimique IHC

L'immunohistochimie est une méthode morphologique permettant de localiser des antigènes dans les tissus ou les cellules, par des anticorps (AC) dirigés de façon spécifique contre ces antigènes, et rendus visibles au microscope par conjugaison avec des fluorochromes ou des enzymes donnant un signal coloré.

1. **Prélèvement** : l'échantillon est recoupé pour obtenir des pièces de petite taille, qui sont alors mises dans des cassettes d'inclusion en plastique identifiées par un numéro (Figure 7).



Figure 08 : cassettes d'inclusion

2. **Fixation** : l'échantillon est fixé au formol.
3. **Déshydratation** : l'échantillon est déshydraté de façon automatique (Figure 08).



Figure 09 : déshydratation des échantillons dans un automate.

4. **Inclusion en paraffine** : pour obtenir des blocs de paraffine dans lesquels sont inclus et conservés les tissus prélevés (Figure9 A et B).



A



B

Figure 10 : inclusion en paraffine (A) et blocs de paraffine (B).

5. **Confection des coupes histologiques** : des coupes de $1,5\mu\text{m}$ d'épaisseur sont obtenues en formant un ruban par le microtome, elles ensuite étalées sur des lames silanisées (Figure10 A et B).



A



B

Figure 11 : confection des coupes au microtome (A) et étalement sur des lames silanisées.

6. **Déparaffinage** : les lames sont chauffées sur une plaque chauffante à 70°C puis elles sont mises dans un incubateur et incubées dans le xylène (3 fois) pour bien éliminer la paraffine.
7. **Réhydratation** : elle s'effectue par la mise des lames dans 2 bains de xylène (10 min chacun) puis dans 2 bains d'alcool pendant 10 min pour chaque bain (100°et 90°) puis dans 2 autres bains d'alcool pendant 1 min pour chaque bain (70 °et 50°). Les lames sont ensuite placées dans l'eau distillée pendant 5 min.

8. Démasquage

*Préparer 2 bacs de solution de démasquage (900 ml d'eau distillée +100ml de solution de démasquage) à PH 6 et PH 9.

* Faire chauffer le Bain- Marie à 93C° pendant 10 min puis déposer les lames de RE et HER2 dans le bac à PH9 et les lames de RP et Ki67 dans le bas à PH6.

*Déposer les lames dans le bain Marie pendant 40 mn.

* Refroidir les lames sur la palliasse pendant 15mn à température ambiante.

*Plonger les lames dans l'eau distillée pour le lavage pendant 5min.

9. Application des AC primaires et secondaires et coloration

➤ 9.1. Inhibition de Peroxydases

*Egoutter les lames et entourer la coupe tissulaire de chaque lame d'un cercle avec un Dako Pen (matière hydrophobe permet d'éviter la fuite d'eau).

*Appliquer trois gouttes d'eau oxygéné H₂O₂ de manière à couvrir l'échantillon (réactif inhibiteur de la peroxydase) (Figure 11).

*Déposer les lames dans une chambre humide en noir pendant 10min.

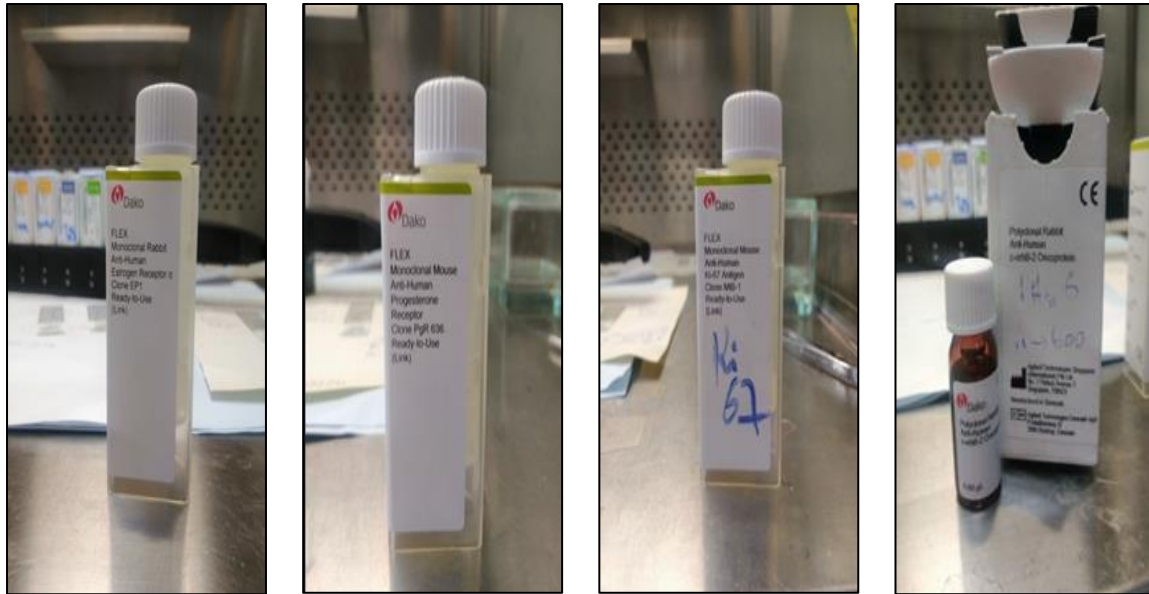
*Mettre les lames dans un porte lame et plonger l'ensemble dans l'eau distillée et rincer deux fois pendant 5 mn dans le TBS.



Figure 12 : Inhibition de Peroxydases.

* Appliquer les AC primaires sur les lames pendant 1h (Figure 12 A et B et C et D.)

* Réaliser 2 rinçages au TBS pendant 5 min.



A

B

C

D

Figure 13 : Les anticorps primaires anti RE (A), anti RP (B), anti Ki67 (C) et anti HER2(D).

➤ 9.2. Application de l'AC secondaire

*Ajouter 1 goutte de l'anticorps secondaire par micropipette de 50ul.

*Incuber en noire pendant 30 min.

* Réaliser 2 rinçages au TBS pendant 5 min.

* Ajouter le polymère violet pendant 30 min, puis réaliser 2rinçages au TBS pendant 5 min.

➤ 9.4. Préparation du DAB

Avec une micropipette ajouter 1ml de DAB dilué + 50 µl de DAB concentré pendant 3 min.

* Réaliser 03 rinçage au TBS pendant 5 min.

➤ 9.5. Contre coloration à l'hématoxyline

* Immerger les lames dans un flacon d'hématoxyline pendant 5 min.

* Réaliser 2 rinçages à l'eau du robinet.

* Réaliser 1 rinçage au TBS pendant de 3min.

* Réaliser 1rinçage à l'eau distillée pendant 3 min

10. L'observation microscopique

L'observation est faite au faible grossissement en vue de repérer la structure d'ensemble puis au moyen et au fort grossissement pour l'appréciation du marquage dans l'ordre suivant :

- Observation des lames traitées avec les anticorps anti-récepteurs nucléaires (RE et RP).
- Observation des lames traitées avec les anticorps anti-oncoprotéine membranaires HER2.
- Observation des lames traitées avec les anticorps anti Ki 67.

Résultats et discussion

Résultats et discussion

1. Réparation des patientes selon les tranches d'âge

L'âge des patientes de la population d'étude varie de 27 à 87 ans avec un âge moyen de 53 ans. Les tranches d'âge ont été réparties en classes de 10 ans. Les résultats sont représentés dans la (Figure 13).

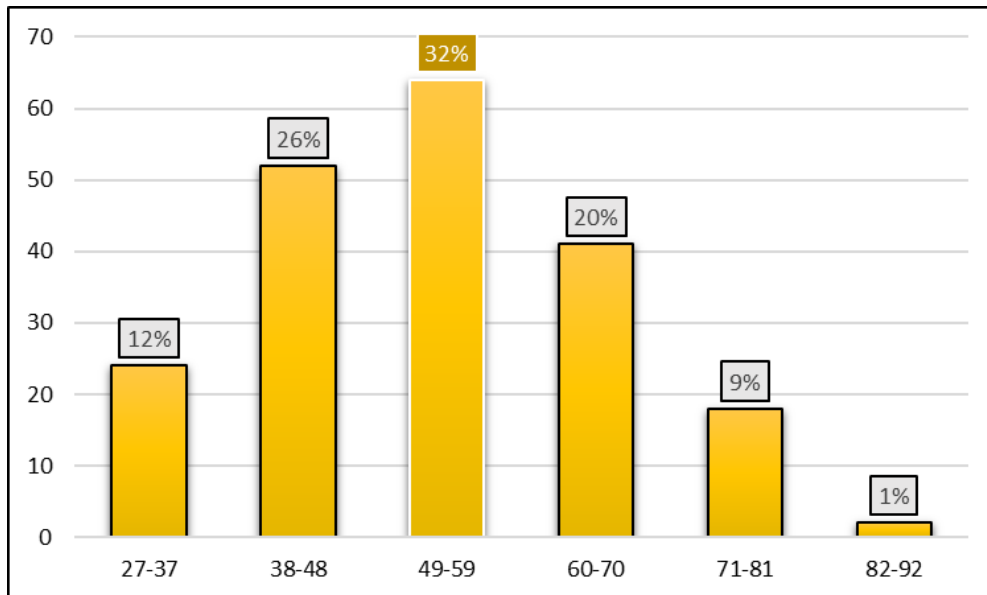


Figure 14 : Répartition des patientes selon la tranche d'âge.

Les résultats montrent que la tranche d'âge la plus touchée est comprise entre [49-59] ans avec un pourcentage de 32% (64 cas) suivie par la tranche d'âge [38-48] qui représente 26% (52 cas). Après l'âge de 81 ans la survenue du cancer du sein luminal est faible (1%). Ce résultat est en désaccord avec celui de (**Maggie et al ., 2009**) qui rapporte que la population la plus touchée était plus âgée avec un âge supérieure à 60 ans. La survenue du cancer du sein luminal chez des femmes plus jeunes que dans d'autres populations pourrait être liée aux facteurs de risque qui peuvent être différents notamment la prise de contraceptifs, l'âge des premières menstruations et l'âge de la ménopause.

2. Répartition des tumeurs lumorales selon le type de prélèvement

Dans notre étude nous avons enregistré 7 types de prélèvement avec une prédominance des biopsies (85 biopsies). La mastectomie était appliquée dans 55 cas, la micro biopsie dans 44 cas. D'autres prélèvements ont été enregistrés : des nodules (12 cas), des tumorectomies (3 cas), une néoplasie (1cas) et une zonectomie (1 cas) (Figure 14).

Résultats et discussion

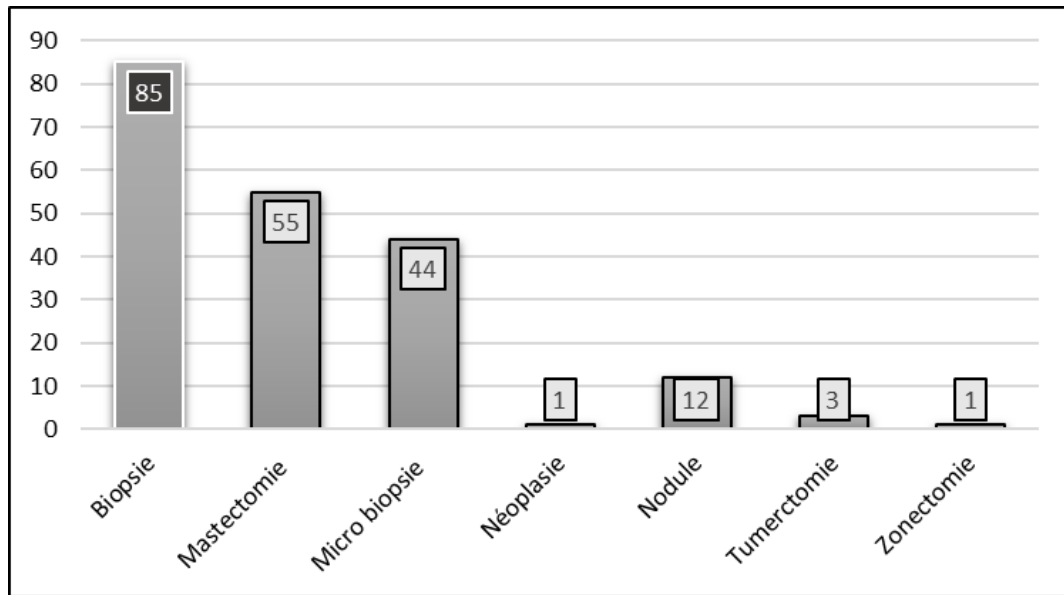


Figure 15 : Répartition des tumeurs lumbales selon le type de prélèvement.

Nos résultats indiquent que la biopsie est le type de prélèvement le plus fréquent suivie par la mastectomie. Dans une étude faite en Tunisie, Le prélèvement le plus fréquemment appliqué était la tumorectomie (Sahraoui et al.,2017).

3. Répartition des tumeurs selon le type du cancer du sein luminal

Le résultat obtenu montre que le sous type B est le plus fréquent avec un pourcentage de 58% (116 cas), le sous type A représenté 42% (85 cas). (Figure 15).

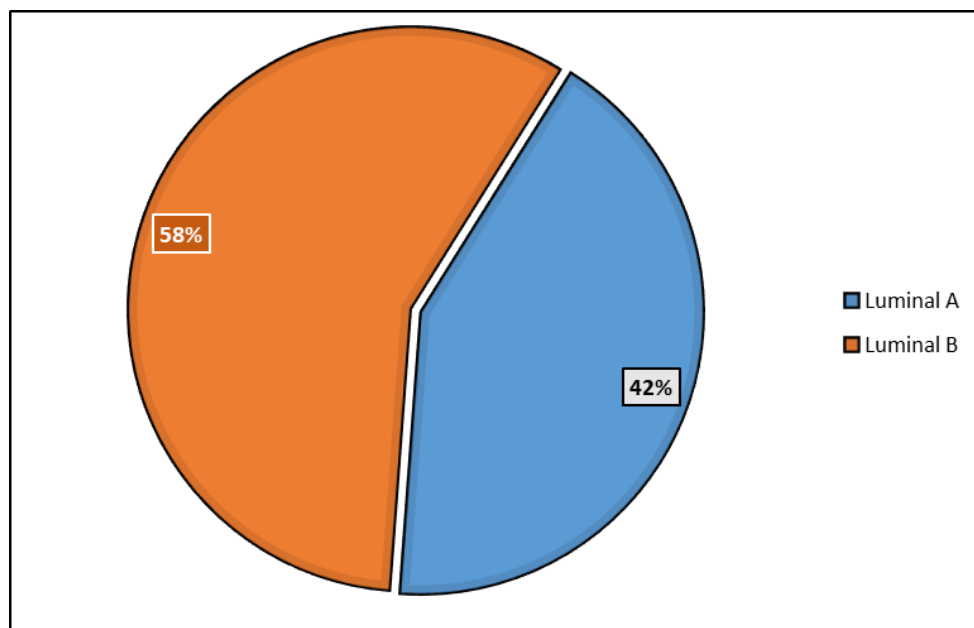


Figure 16 : Répartition des tumeurs selon le type du cancer du sein luminal.

Résultats et discussion

Nos résultats sont en accord avec les résultats de **(Gulzar et al., 2018)**. Dans cette étude la classification moléculaire du cancer du sein était dominée par le sous type luminal B où il représentait (48,77%) alors que le sous type luminal A représentait (21,05%). Nos résultats sont en désaccord avec ceux de **(Ihemelandu et al., 2007)** et **(Maggie et al., 2009)** qui ont rapporté une prédominance du sous type luminal A.

4. Répartition des tumeurs selon le grade SBR

La classification selon le grade histopronostique de Scarff Bloom a permis de distinguer les grades: SBR I, SBR II et SBR III avec une prédominance du grade SBR II dans les deux groupes luminal A et B avec 93% (79 cas) et 88% (102 cas) respectivement, le grade SBR III représente 4% (3 cas) dans le sous type luminal A et 12% (14 cas) dans le sous type luminal B. Le grade SBR I représente 4% (3 cas) dans le sous-type luminal A, aucune tumeur de grade SBRI n'a été enregistrée dans le sous type luminal B (Figure 16).

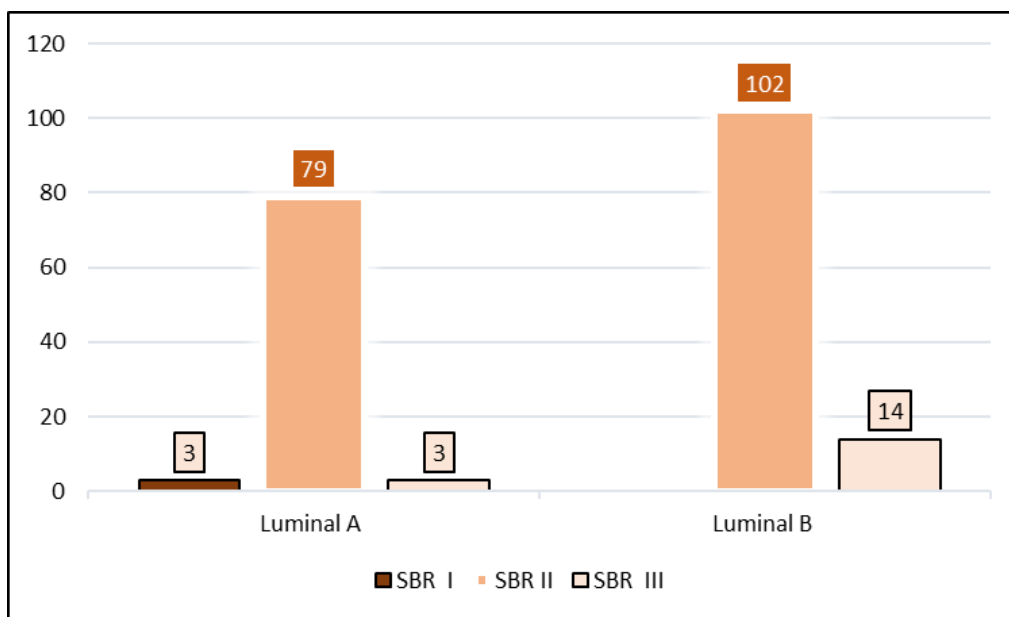


Figure 17 : Répartition des tumeurs selon le grade SBR

Notre résultat est conforme avec les résultats de **(Gulzar et al., 2018)** qui rapportent que le grade le plus prédominant était le grade II avec une fréquence plus élevée dans le sous-type luminal B alors que le grade I était le moins enregistré.

5. Répartition des tumeurs lumineales selon l'expression des récepteurs d'œstrogène (RE)

Les résultats indiquent que le marquage des RE était intense dans 38% des tumeurs (marquage de 60-80% des cellules), le marquage des RE était très intense dans 26% des tumeurs (marquage de 80-100% des cellules). Le marquage des RE était très faible dans 10% des tumeurs (marquage de 0-20% des cellules) (Figure 17).

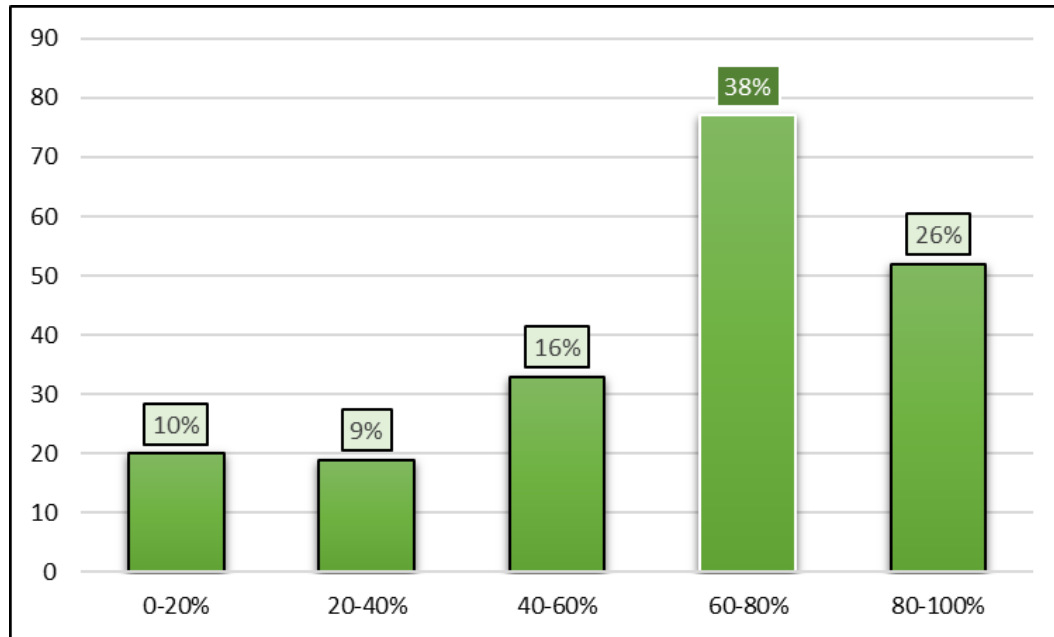


Figure 18 : Répartition des tumeurs luminal selon l'expression des récepteurs d'œstrogène (RE).

Notre résultat indique que les tumeurs lumineales expriment les récepteurs d'œstrogène de façon importante. Cette expression des RE est une caractéristique des tumeurs lumineales, elle est plus importante dans le sous-type luminal A, ce qui permet aux patientes de bénéficier de l'hormonothérapie (**Szymiczek et al., 2021**). La forte expression des RE dans le sous-type luminal A augmente le taux d'expression des gènes régulés par le RE (**Bennis et al., 2012**). Les RE dans le sous-type luminal A exercent une régulation positive du gène ZBTB16, codant pour un répresseur transcriptionnel ce qui permet de diminuer la vitesse de croissance. Cette faible croissance est associée au pronostic plus favorable du cancer du sein luminal A (**Prekovic et al., 2023**).

6. Répartition des tumeurs lumineales selon l'expression des récepteurs de progestérone (RP)

Les résultats montrent que le marquage des RP était très faible dans 26 % des tumeurs lumineales (marquage de 0-20% des cellules). Il était intense dans 24% des tumeurs lumineales (marquage de 60-80% des cellules) alors qu'il était très intense dans 17% des tumeurs lumineales (marquage de 80-100% des cellules) (Figure 18).

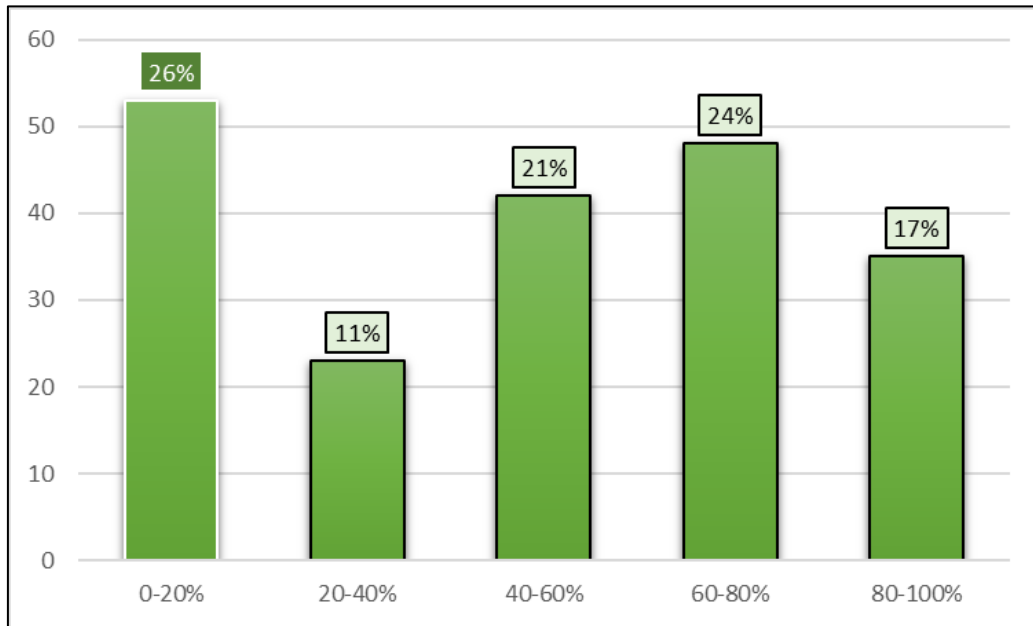


Figure 19 : Répartition des tumeurs luminal selon l'expression des récepteurs progestérone (RP).

Nos résultats indiquent que l'expression des RP est moins intense que celle des RE. Ce résultat peut être expliqué par la prédominance du sous type B dans notre étude, certaines tumeurs de ce sous- types expriment de façon moins importante les RP, ce qui rend le sous type luminal B moins hormonodépendant et de mauvais pronostic (Szymiczek et al., 2021).

7. Expression de Ki67 dans le sous-type luminal A

Les résultats montrent que le Ki67 dans le sous type luminal A est faiblement exprimé (<20%) dans 96% des tumeurs et qu'il est fortement exprimé dans seulement 4% des tumeurs (Figure19).

Résultats et discussion

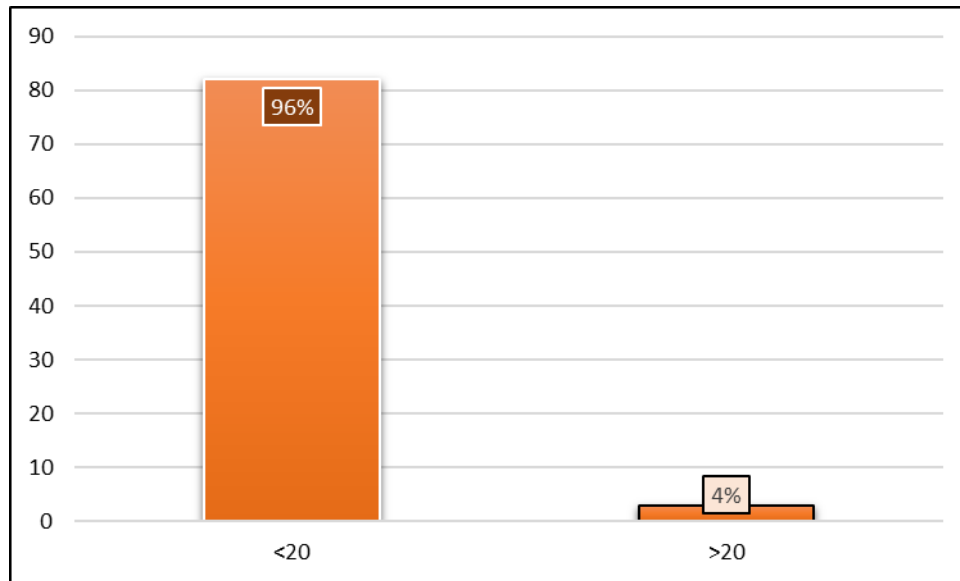


Figure 20 : Expression de Ki67 dans le type luminal A

Notre résultat est en accord avec l'étude de (**Zemmouri et al., 2016**). Cette faible expression du Ki67 dans le sous type luminal A est corrélée avec sa faible vitesse de croissance et avec son pronostic favorable. Le gène MKI67 codant pour Ki67 est moins exprimé dans le cancer du sein luminal A, diminuant ainsi le risque de récurrence et de propagation tumorale (**Maggie et al., 2009**).

8. Expression de Ki67 dans le sous-type luminal B

L'analyse de nos résultats montre que le Ki67 dans le sous type luminal B est fortement exprimé (marquage des cellules tumorales >20%) dans 87% des tumeurs et qu'il est faiblement exprimé (marquage des cellules <20%) dans 6% des tumeurs (Figure 20).

Résultats et discussion

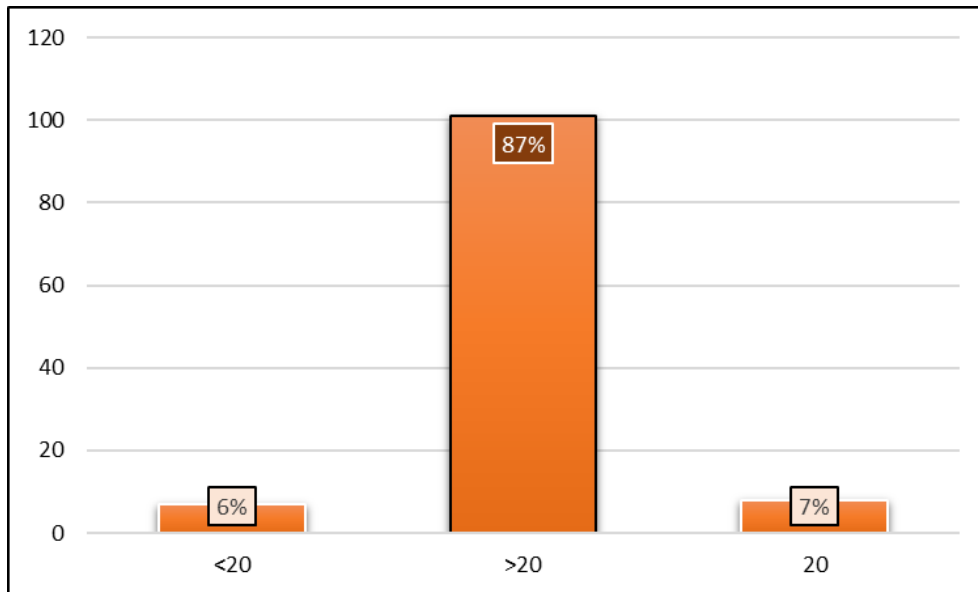


Figure 21 : Expression de Ki67 dans le type luminal B

Nos résultats sont en accord avec la littérature (**Zemmouri et al., 2016**) et (**Maggie et al., 2009**). La forte expression du Ki67 dans le cancer luminal B est liée à son caractère prolifératif et est associée avec son pronostic péjoratif, les tumeurs lumineales B ont un risque de récidence plus élevée durant les premiers stades du développment tumoral (**Sun et al.2023**).

9. Expression membranaire de l'oncoprotéine HER2 dans le sous-type luminal A

Les résultats obtenus indiquent que le statut HER2 dans le cancer du sein de phénotype luminal A était négatif (scores 0 et 1) dans 78 tumeurs (92%), alors qu'il était positif (score 3) dans 2 tumeurs (2%). Le statut HER2 était de score 2 (équivoque) dans 5 tumeurs (6%) (Figure 21), dans ce cas l'expression de HER2 doit être confirmée par la technique FISH pour déterminer si l'expression est due à une amplification génique ou à une surexpression de la protéine.

Résultats et discussion

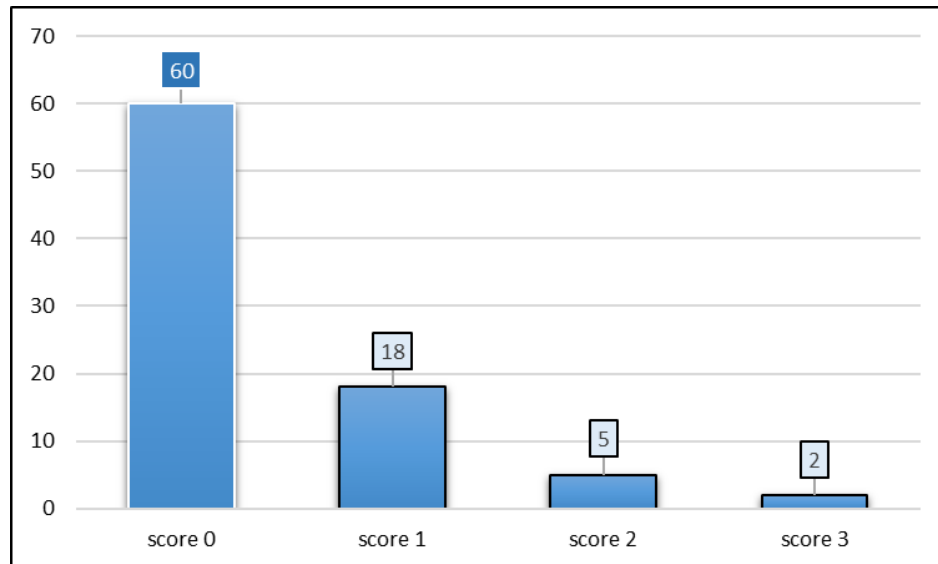


Figure 22 : Expression membranaire de l'oncoprotéine HER2 dans le type luminal A

Les tumeurs lumorales A ont essentiellement un statut HER2 négatif, cela empêche les patientes de bénéficier d'un traitement ciblé, elles sont traitées par hormonothérapie (Maggie et al., 2009) et (Bennis et al., 2012).

10.Expression membranaire de l'oncoprotéine HER2 dans le sous-type luminal B

Dans notre étude, le statut HER2 dans le cancer du sein de phénotype luminal B était négatif dans 84 tumeurs (72%) (scores 0 et 1) alors qu'il était positif (score 3) dans 25 tumeurs (22%). Le statut HER2 était de score 2 dans 7 tumeurs (6%) (Figure 22).

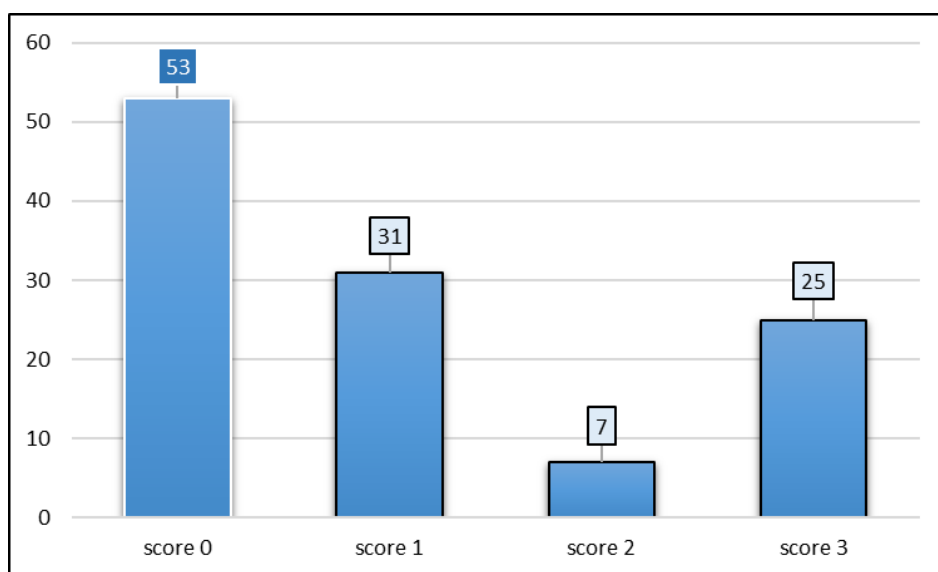


Figure 23 : Expression membranaire de l'oncoprotéine HER2 dans le type luminal B

Résultats et discussion

On constate que l'expression de l'HER2 dans le sous type luminal B est variable, les tumeurs de ce type peuvent être HER2+ ou HER2- contrairement au sous type luminal A qui se caractérise par une expression principalement négative, ce qui est en accord avec la littérature (Zemmouri et al., 2016). Les tumeurs l'HER2+ dans le sous type luminal B sont plus prolifératives et plus agressives et de mauvais pronostic, cependant l'association de HER2+ avec les RH+ dans le sous type luminal B permet aux patientes de bénéficier de l'hormonothérapie et de la thérapie ciblée (Bennis et al., 2012).

11.Observation microscopique des tumeurs lumineales

11.1 Observation des tumeurs lumineales A

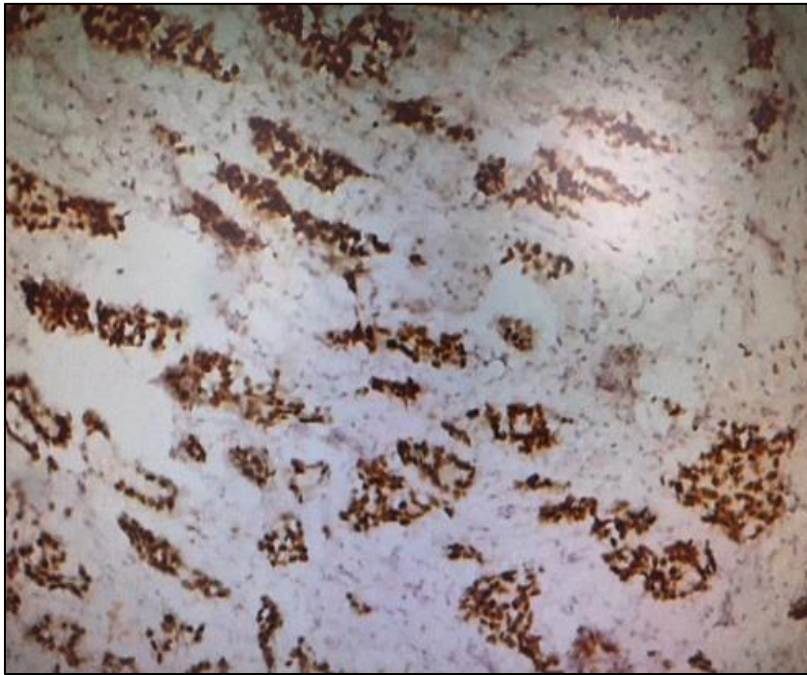


Figure 24 : Coupe histologique montrant l'expression des récepteurs hormonaux dans le cancer du sein luminal A, marquage intense de plus de 70% des cellules tumorales X200.

Résultats et discussion

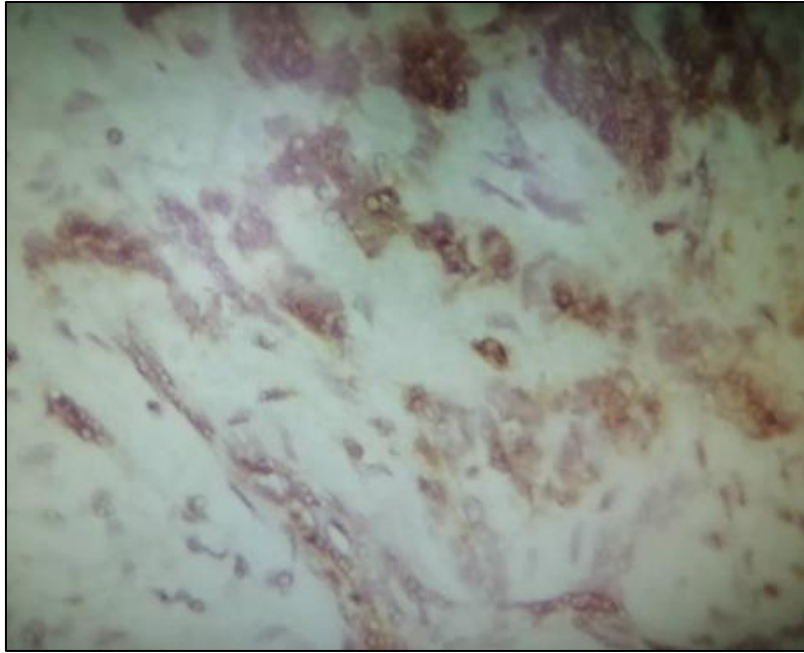


Figure 25 : Coupe histologique montrant l'expression de Ki67 dans le cancer du sein luminal A, marquage estimé à moins de 20% des cellules tumorales X200.

11.2 Observation des tumeurs lumineales B

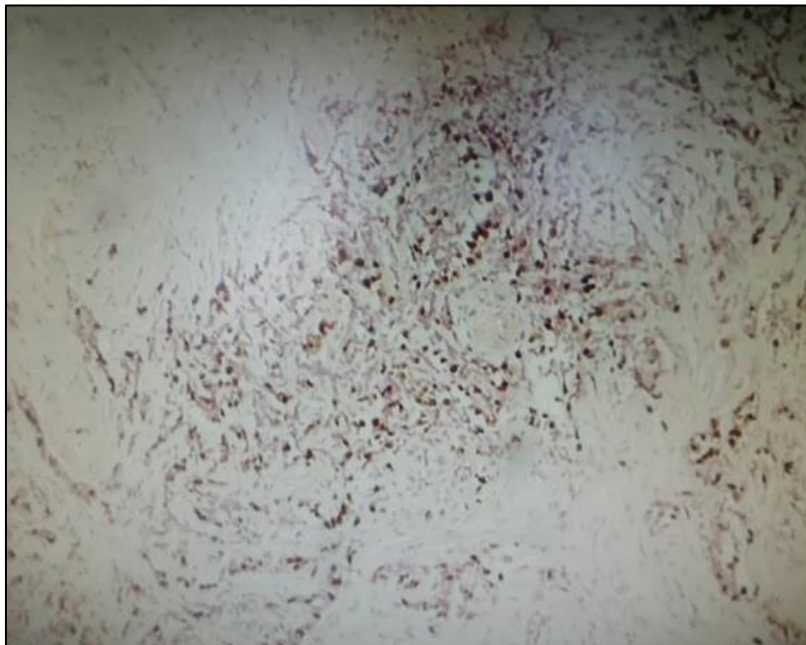


Figure 26 : Coupe histologique montrant l'expression des récepteurs hormonaux dans le cancer du sein luminal B, marquage estimé de 50% des cellules tumorales X40.

Résultats et discussion

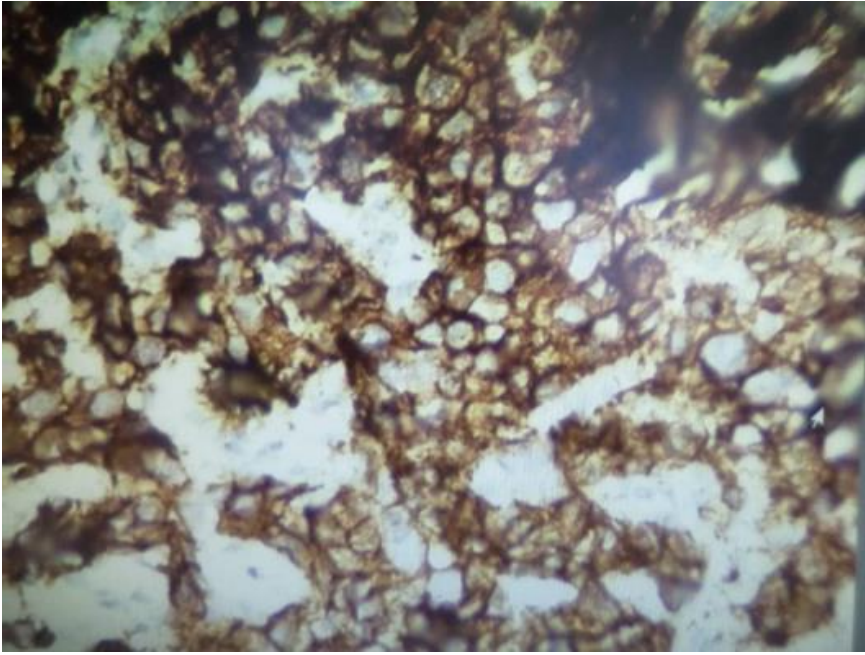


Figure 27 : Coupe histologique montrant l'expression de HER2 dans le cancer du sein luminal B, marquage positif de score 3 X 200.

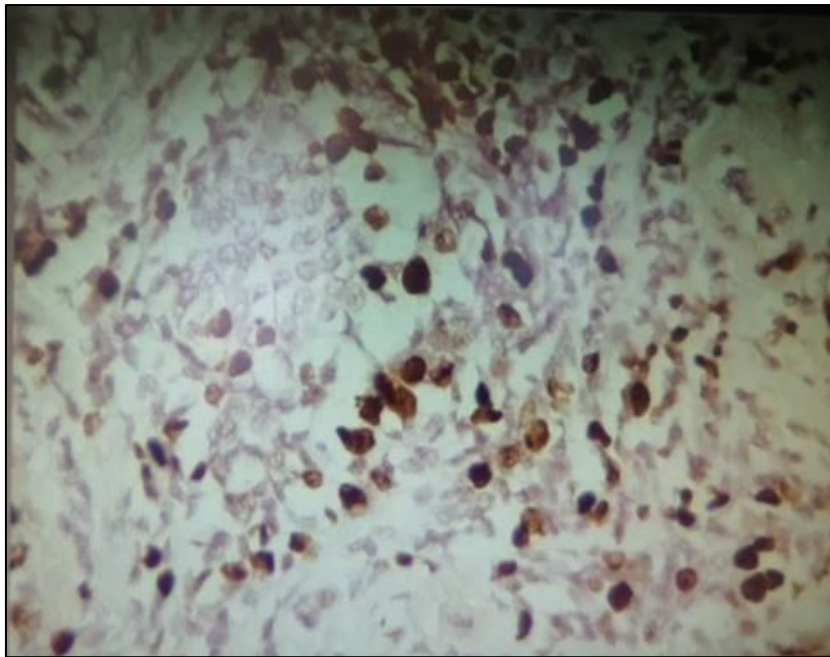


Figure 28 : Coupe histologique montrant l'expression de Ki67 dans le cancer du sein luminal B, marquage estimé à plus de 20% des cellules tumorales X200.

Conclusion

et

perspectives

Conclusion

Le cancer du sein luminal est le type moléculaire le plus fréquent, représentant près des deux tiers des cas. On distingue deux sous-types : luminal A et luminal B. L'expression des récepteurs hormonaux (RE et PR), de Ki67 et le statut HER2 diffèrent entre les deux phénotypes ce qui conduit à une différence de pronostic entre ces deux sous types.

Nos résultats indiquent que les cancers du sein luminaux touchent les femmes âgées entre 49 et 59 ans alors que plusieurs études indiquent que le cancer du sein luminal touche des femmes plus âgées que celles de notre population d'étude.

Dans notre étude, le sous type luminal B était le plus fréquent avec une prédominance du grade SBR II, une expression des récepteurs hormonaux moins intense que dans le sous type A, une forte expression de l'indice de prolifération Ki 67 et un statut HER2 positif ou négatif. Ces caractéristiques sont liées à un profil plus prolifératif et plus agressif associé à un pronostic plus défavorable.

Dans le sous type luminal A, nous avons également enregistré une prédominance du grade SBR II, l'expression des récepteurs hormonaux était intense, l'indice de prolifération Ki 67 était faiblement exprimé, le statut HER2 était principalement négatif.

Perspectives

Une étude plus approfondie sur une population plus large permettra de mieux caractériser ces types moléculaires dans notre région, d'avoir des résultats plus concluants et de mieux déterminer les facteurs influençant le pronostic. Ainsi, d'autres paramètres cliniques doivent être inclus : la taille de la tumeur, le type histologique de la tumeur, l'envahissement des ganglions lymphatiques, les métastases, le statut ménopausique et la réponse au traitement.

La caractérisation de la relation entre le type moléculaire et les paramètres clinico-pathologiques permettra de bien choisir le protocole thérapeutique et par conséquent augmenter les chances de guérison des patientes.

La sensibilisation des femmes vis-à-vis le dépistage précoce du cancer du sein est indispensable pour intervenir durant les étapes précoces du développement tumoral.

L'intégration de la mastectomie prophylactique comme mesure de prévention est très efficace pour réduire le risque du cancer du sein chez les femmes à haut risque.

Références

Bibliographiques

Références Bibliographiques

Arnedos, M., Delalogue, S., et André, F. (2013). Définition biologique de l'agressivité tumorale : les signatures biologiques peuvent-elles être utilisées en pratique clinique. *HAL Le Centre Pour La Communication Scientifique Directe*. 2. https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-2-8178-0396-8_8

Azaïs, H., Nikpayam, M., Gonthier, C., Belghiti, J., Canlorbe, G., Uzan, C. (2019). Prise En Charge Des Carcinomes Canalaires in Situ : Une Désescalade Thérapeutique Est-Elle Possible Gynéco Online. *Www.gyneco-Online.com*. <https://www.gyneco-online.com/cancerologie/prise-en-charge-des-carcinomes-canalaires-situ-une-desescalade-therapeutique-est-elle>

Baldé, S. (2022). Place de l'Évérolimus Dans Le Cancer Du Sein Avancé M+ RH+/Her2- : Stratégies Thérapeutiques. *Journal Africain D'Oncologie*.40-41. <https://doi.org/10.54266/ajo.2.1s.c95.hcih5777>

Benedicte, H. (2010). Cancer Du Sein. *Dr Bénédicte Henry | Rajeunissement Vaginal | Chirurgie Gynécologique et Carcinologique*. www.docteur-benedicte-henry.com/chirurgie-carcinologique/cancer-du-sein/.

Bennis, S., Abbass, F., Akasbi, Y., Znati, K., Joutei, K., El Mesbahi, O., et Amarti, A. (2012). Prevalence of Molecular Subtypes and Prognosis of Invasive Breast Cancer in North-East of Morocco: Retrospective Study. *BMC Research Notes*. 5(1). 13. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-5-436>

Bergaoui, H., El Mhabrech, H., Zouari, I., Njima, M., Daldoul, A., Hajji, A., Hajjaji, A., Khchine, W., Zaidi, S., Faleh, R. (2019). Le Carcinome Lobulaire Infiltrant Du Sein : à Propos de 30 Cas. *Pan African Medical Journal*. 34(1937-8688). <https://doi.org/10.11604/pamj.2019.34.70.18780>.

Boisserie-Lacroix, M., Bulluier, B., Hurtevent-Labrot, G., Ferron, S., Lippa, N., et Mac Grogan, G. (2014). Corrélation entre l'imagerie et les facteurs pronostiques : classification moléculaire des cancers du sein. *Imagerie diagnostique et interventionnelle* .95(2). 227-233. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2013.12.013>

Bourcier, P. (2022). Institut National Du Cancer – Pierre Bourcier. *Institut National Du Cancer*. globulocreation.com/project/inca.

Références Bibliographiques

Burguin, A. (2023). Traitements du cancer du sein : thérapie personnalisée et thérapie généralisée. *corpus.ulaval.ca*. 280. <https://corpus.ulaval.ca/entities/publication/139cc164-7a80-4e16-a632-422f3a734b8c>

Chiquette, J., et Hogue, J. (2014). LA sénologie au quotidien. 14. http://www.depistagesein.ca/wp-content/uploads/2012/05/La_Senologie_au_Quotidien.pdf

Choi, L. (2022). Cancer Du Sein. *Manuels MSD Pour Le Grand Public*, Manuels MSD, www.msmanuals.com/fr/accueil/probl%C3%A8mes-de-sant%C3%A9-de-la-femme/maladies-du-sein/cancer-du-sein.

Chukwuemeka U. Ihemelandu, M.D., LaSalle D. Leffall, Jr., M.D., Robert L. Dewitty, M.D., Tammey J. Naab, M.D., Haile M. Mezghebe, M.D., Kepher H. Makambi, Ph.D., Lucile Adams-Campbell, Ph.D., et Wayne A. Frederick, M.D. (2007). Molecular breast cancer subtypes in premenopausal and postmenopausal African-American women: age-specific prevalence and survival. *Journal of Surgical Research*. 143(1). 109-118. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2007.03.085>

Coillard, L., Guaddachi, F., Ralu, M., Brabencova, E., Garbar, Ch., Bensussan, A., Le Bras, M., Lehmann-Che, J., et Jauliac, S. (2022). Le complexe NFAT3/RERG dans les cancers du sein luminaux est nécessaire pour inhiber l'invasion cellulaire et peut être corrélé à une absence de colonisation des ganglions lymphatiques axillaires. *Frontières en oncologie*.12(10). <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.804868>

Delfour, C. (2020). Facteurs prédictifs et pronostiques dans les cancers du sein de phénotype luminal HER2 négatif traités par chimiothérapie néo-adjuvante. *dumas.ccsd.cnrs.fr*.86. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03011576>

ElBenna,H.,Zribi,A.,Laabidi,S.,Haddaoui,A.,Mlika,M.,Skhiri,H.,Afrit,M.,Rahal,KH. ,et Boussen,H.(2015). Ki-67 : rôle dans le diagnostic, le pronostic et le suivi après traitement des cancersdusein.93(12). https://applications.emro.who.int/imemrf/Tunisie_Med/Tunisie_Med_2015_93_12_737_741.pdf

Finlin, B., Gau, C., Murphy, G., Shao, H., Kimel, T., Seitz, R., Chiu, Y., Botstein, D., Marron, P., Der, C., Tamanoi, F., Andrés, D et Pérou, C. (2001). RERG Is a Novel Ras-Related, Estrogen-Regulated and Growth-Inhibitory Gene in Breast Cancer. *Journal of Biological Chemistry*. 276(45). 42259–42267. <https://doi.org/10.1074/jbc.m105888200>

Références Bibliographiques

Elenbaas, B., Spirio, L., Koerner, F., Fleming, M., Zimonjic, D., Donaher, J., Popescu, N., Hahn, W., et Weinberg, R. (2001). Human Breast Cancer Cells Generated by Oncogenic Transformation of Primary Mammary Epithelial Cells. *Genes & Development*. 15 (1). (50–65). <https://doi.org/10.1101/gad.828901>.

Gulzar, R., Shahid, R., et Saleem, O. (2018). Molecular subtypes of breast cancer by immunohistochemical profiling. *Int J Pathol*, 16(2), 129-134. https://www.researchgate.net/publication/328744478_Molecular_Subtypes_of_Breast_Cancer_by_Immunohistochemical_Profiling

Hachana, M. (2009). Contribution à l'étude de l'implication des virus et évaluation de leur valeur pronostique dans le cancer du sein de la femme dans la région du centre tunisien. *Méditerranée Quarterly*. 19(2). 1-4. <https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/87453/1/th%C3%A8se%20mohamed.pdf>

Haddi, Y., Ouahab, A., et Sidi baba, Y. (2023). Étude histopathologique et épidémiologique de cancer de sein au niveau de la wilaya d'Adrar .18. <https://dspace.univ-adrar.edu.dz/jspui/bitstream/123456789/8291/1/%C3%89tude%20histopathologique%20et%20%C3%A9pid%C3%A9miologique%20de%20cancer%20de%20sein%20au%20niveau%20de%20la%20wilaya%20d%27Adrar.pdf>.

Hadjarab, F., et Ait Younes, S. (2018). LES CANCERS GYNECOLOGIQUES (sein, ovaire). *Discussion pratique et théorique*. http://facmed.univ-alger.dz/images/conferences/2017_2018/LES_CANCERS_GYNECOLOGIQUES.pdf

HamdiCherif, M., Bidoli, E., Birri, S., Mahnane, A., Zaidi, Z., Boukharouba, H., Moussaoui, H., Kara, L., Ayat, A., Makhloufi, K., Bouchaibi, I., Atoui, Virdone, S., et Serraino, D. (2015). Cancer estimation of incidence and survival in Algeria 2014. *J Cancer Res Ther*. 3(9). 100-104. https://www.researchgate.net/publication/282852250_Cancer_estimation_of_incidence_and_survival_in_Algeria_2014_Hamdi_Cherif_M_Bidoli_E_Birri_S_Mahnane_A_Zaidi_Z_Boukharouba_H_Moussaoui_H_Kara_L_Ayat_A_Makhloufi_K_Bouchaibi_I_Atoui_Virdone_S_Serraino_D

Hartmann, H. (2021). Carcinomes Du Sein Lobulaire : Quelle Prise En Charge. *Institut de Sein Henri Hartmann*. ishh.fr/cancer-du-sein/le-cancer-du-sein-lobulaire/.

Références Bibliographiques

Hartmann, H. (2021). Classification Moléculaire Cancer Du Sein - Ce Qu'il Faut Retenir. *Institut de Sein Henri Hartmann*. ishh.fr/cancer-du-sein/classification-moleculaire-differents-cancer-sein/.

Hartmann, H. (2023). La Classification et Les Différents Stades Du Cancer Du Sein. *Institut de Radiothérapie et de Radiochirurgie H. Hartmann | SENY*. radiotherapie-hartmann.fr/actualites/cancer-sein/les-differents-stades-du-cancer-du-sein/.

Jean-Marc Classe et al. *Cancer Du Sein*. Elsevier Masson, 11 Oct. 2016.

Kich, M. (2023). Classification Moléculaire Du Cancer Du Sein Expérience Du Service d'Anatomie Pathologique Du CHU Mohammed vi de Marrakech Entre 2010 et 2022. (À Propos de 2040 Cas). <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/FT/2023/these170-23.pdf>

Kossai, M, et Frédérique, P. (2023). Actualités En Anatomie et Cytologie Pathologiques Dans Le Cancer Du Sein. *Revue Francophone Des Laboratoires*, 2023(557), 44–50, [https://doi.org/10.1016/s1773-035x\(24\)00015-7](https://doi.org/10.1016/s1773-035x(24)00015-7).

Maggie, C., Cheang, U., Stephen, K., Voduc, D., Dongxia, G., Samuel, L., Jacqueline, S., Watson, M., Sherri, D., Bernard, S., Parker, S., Perou, M., Matthew, J., Torsten, O. (2009). Ki67 Index, HER2 Status, and Prognosis of Patients with Luminal B Breast Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 101(10). 736–750. <https://doi.org/10.1093/jnci/djp082>.

Marner, M. Ramaioli, A. (1998). Les nouveaux inhibiteurs de l'aromatase dans le traitement du cancer du sein métastatique. *Médecine et hygiène*. 56(2218). 1527-1531. <https://www.semanticscholar.org/paper/Les-nouveaux-inhibiteurs-de-l-aromatase-dans-le-du-Marner-Ramaioli/85d3e196a4cf0c60a078dea223150c39d187e46e>

Matta, M. (2021). Fatty Acids, Breast Cancer Risk, and Mortality: Epidemiological Studies. *Thèse De Doctorat DE L'université De Lyon*. <https://theses.fr/api/v1/document/2021LYSE1281>

Mombelli, S. (2014). Cancers du sein et Immunologie anti-tumorale. *Theses.hal.science*. [54987_MOMBELLI_2014_archivage%20\(4\).pdf](https://theses.hal.science/54987/MOMBELLI_2014_archivage%20(4).pdf)

Références Bibliographiques

Nathaniel, S. (2023). Carcinome Canalaire Infiltrant : Diagnostic et Traitements. *Institut de Radiothérapie et de Radiochirurgie H. Hartmann | SENY*. radiotherapie-hartmann.fr/actualites/cancer-sein/carcinome-canalaire-infiltrant/

Nathaniel, S. (2023). Premières Signes Du Cancer Du Sein. *Institut de Radiothérapie et de Radiochirurgie H. Hartmann | SENY*. <https://radiotherapie-hartmann.fr/actualites/cancer-sein/symptome-du-cancer-du-sein-et-signes-avant-coureurs/>

Nathaniel, S. (2024). Cancer Du Sein : Ces 6 Symptômes Sur Votre Poitrine Méritent Une Consultation. *Sante.journaldesfemmes.fr*. <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2749789-symptomes-cancer-du-sein-consultation/>

Nkondjock, A., et Ghadirian, P. (2005). Facteurs de risque du cancer du sein. *Médecine/sciences*.21(2). 175-180. <https://doi.org/10.1051/medsci/2005212175>.

Ouahab, I. (2024). Les actualités du cancer du sein : mise au point. *Santé et Innovation*, 01(00), 063–071. <https://revue-si.univ-setif.dz/document/1/8.article-Pr-Ouahab.pdf>

Prekovic, S., Chalkiadakis, T., Roest, M., Roden, D., Lutz, C., Schuurman, K., Opdam, M., Hoekman, L., Abbott, N., Tesselaar, T., Wajahat, M., Dwyer, A., Mayayo-Peralta, I., Gómez, G., Altelaar, M., Beijersbergen dix, R., Gyórfy, B., Young, L., Lin, S., Jonkers, J., Tilley, W, Hickey, T., Vareslija, D., Swarbrick, A., et Zwart, W. (2023). Luminal Breast Cancer Identity Is Determined by Loss of Glucocorticoid Receptor Activity. *EMBO Molecular Medicine*. 15(12). <https://doi.org/10.15252/emmm.202317737>

Qian, W. (2014). Évaluation de La Réponse Aux Traitements et Détermination de Facteurs Prédicatifs et Pronostiques Dans Le Cancer Du Sein Luminal (Récepteurs Hormonaux Positifs/HER2-). *Theses.hal.science*. <https://theses.hal.science/tel-02073615>.

Sahraoui, G., Khanchel, F., et Chelbi, E. (2017). Profil Anatomopathologique Du Cancer Du Sein Dans Le Cap Bon Tunisien. *Pan African Medical Journal*. 26. <https://doi.org/10.11604/pamj.2017.26.11.11382>.

Sebban, E. (2020). Symptômes Cancer Du Sein |Dr Sebban Cancérologue. *Docteur Sebban*, www.docteur-eric-sebban.fr/cancer-du-sein/diagnostic/

Références Bibliographiques

- Sebban, E.** (2022). Carcinome lobulaire infiltrant & carcinome lobulaire in situ. Avis d'expert. *Centre de Chirurgie de la femme*. <https://www.docteur-eric-sebban.fr/cancer-du-sein/diagnostic/>.
- Shahbandi, A., Nguyen, H., et Jackson, J.** (2020). TP53 Mutations et résultats dans le cancer du sein. *Tendances Cancer*. 6(2). 98-110. <https://doi.org/10.1016%2Fj.trecan.2020.01.007>.
- Shiovitz, S., et Korde, LA.** (2015). Génétique du cancer du sein : un sujet en évolution. *Annals of Oncology*. 26(7). 1291-1299. <https://doi.org/10.1093%2Fannonc%2Fmdv022>.
- Smai, S., et Belghit, H.** (2019). Classification moléculaire des carcinomes mammaires. 13 <http://ebiblio.univmosta.dz/bitstream/handle/123456789/13374/memoire%20final%202019.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
- Sun, L., Tian, H., Ge, H., Tian, J., Lin, Y., Liang, C., Liu, T., et Zhao, Y.** (2023). Cross-Attention Multi-Branch CNN Using DCE-MRI to Classify Breast Cancer Molecular Subtypes. *Frontiers in Oncology*. 13. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1107850> .
- Szymiczek, A., Lone, A., et Akbari, M.** (2021). Molecular Intrinsic versus Clinical Subtyping in Breast Cancer: A Comprehensive Review. *Clinical Genetics*. 99 (5). 613–637. <https://doi.org/10.1111/cge.13900>.
- Zeina, N., Herbein, G., et Diab-Assaf M.** (2021). Oncogenèse Épithéliale Mammaire et CytomégaloVirus à “Haut” et “Faible” Risque de Transformation. *Theses.fr*. theses.fr/2021UBFCE003.
- Zemmouri, Y., De Croze, D., Vincent Salomon, A., Rouzier, R., et Bonneau, C.** (2016). Caractérisation moléculaire des cancers du sein en pratique clinique. *Science directe*. 1-3 <https://sci-hub.se/https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1297958916300625>.
- Zine-Eddine, I.** (2021). Anatomie chirurgicale du sein. 9. <https://anatomie-fmpm.uca.ma/wp-content/uploads/2021/05/anatomie-chir-du-sein-finale.pdf>

Résumés

Abstract

Breast cancer is the most common cancer in women worldwide, and the most common and deadliest in Algeria. Molecular classification has made it possible to distinguish at least four molecular types: luminal A, luminal B, HER2 and triple-negative.

Our aim was to study the clinical and immunohistochemical profile of luminal breast cancer in the Constantine region. We performed an immunohistochemical study in the pathological anatomy department of the Ben Badis University Hospital in Constantine. This retrospective study included 201 reports of patients with luminal breast cancer diagnosed between 2022-2023.

The age distribution of the population shows that the age group most affected is [49-59] years with a percentage of 32%. The results of the molecular classification show that the most frequent luminal subtype is luminal B with a percentage of 58%, while luminal subtype A accounts for 42%. SBR grade II predominated in luminal subtypes A and B with 93% and 88% respectively. Estrogen receptor labelling was intense in 38% of luminal tumours and very intense in 26%. Progesterone receptor labelling was intense in 24% of luminal tumours, very intense in 17% of tumours and very weak in 26% of luminal tumours. The Ki67 proliferation index was weakly expressed in 96% of luminal A tumours and 92% of these tumours were HER2 negative. In luminal subtype B, Ki67 was highly expressed in 87% of tumours, HER2 status was negative in 72% of tumours and positive in 22% of tumours.

Our results are close to those reported in the literature, but a more in-depth study including other clinical parameters needs to be undertaken.

Key words: immunohistochemistry, luminal A and B breast cancers, hormone receptors, SBR grade, Ki67, HER2 status.

ملخص

يعد سرطان الثدي أكثر أنواع السرطان شيوعًا بين النساء في جميع أنحاء العالم، والأكثر شيوعًا والأكثر فتكًا في الجزائر. وقد مكن التصنيف الجزيئي من التمييز بين أربعة أنواع جزيئية على الأقل: سرطان الثدي اللمعي أ، اللمعي ب، HER2، والثلاثي السلبي .

كان هدفنا دراسة المظهر السريري والكيميائي النسيجي المناعي لسرطان الثدي اللمعي في ولاية قسنطينة. أجرينا دراسة كيميائية نسيجية مناعية في قسم التشريح المرضي بالمستشفى الجامعي بن باديس في قسنطينة. وشملت هذه الدراسة بآثر رجعي 201 تقرير لمرضى سرطان الثدي اللمعي الذي تم تشخيصه بين عامي 2022-2023.

يُظهر التوزيع العمري للسكان أن الفئة العمرية الأكثر إصابة هي [49-59] سنة بنسبة 32%. تُظهر نتائج التصنيف الجزيئي أن النمط الفرعي اللمعي الأكثر شيوعًا هو النمط الفرعي اللمعي ب بنسبة 58%، بينما يمثل النمط الفرعي اللمعي أ 42%. سادت الدرجة الثانية من التصنيف الجزيئي اللمعي في النوعين الفرعيين اللمعيين أ و ب بنسبة 93% و 88% على التوالي. كان توسيم مستقبلات الأستروجين شديدًا في 38% من الأورام اللمعية وشديدًا جدًا في 26%. كان توسيم مستقبلات البروجسترون شديدًا في 24% من الأورام اللمعية وشديدًا جدًا في 17% من الأورام وضعيفًا جدًا في 26% من الأورام اللمعية. كان مؤشر تكاثر Ki67 ضعيفًا في 96% من الأورام اللمعية أ، وكان 92% من هذه الأورام سلبيًا في HER2. في النمط الفرعي اللمعي ب، كان التعبير عن Ki67 عاليًا في 87% من الأورام، وكانت حالة HER2 سلبية في 72% من الأورام وإيجابية في 22% من الأورام.

إن نتائجنا قريبة من النتائج التي توصلنا إليها في الأدبيات ولكن يجب إجراء دراسة أكثر تعمقًا بما في ذلك المعايير السريرية الأخرى.

الكلمات المفتاحية: الكيمياء النسيجية المناعية، وسرطان الثدي اللمعي أ و ب، ومستقبلات الهرمونات، ودرجة SBR، و Ki67، وحالة HER2.

Année universitaire : 2023-2024

Présenté par : Kebabi Malak
Kacemi Ikram

Etude clinique, histopathologique et immunohistochimique du cancer du sein luminal dans la région de Constantine.

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Immunologie moléculaire et cellulaire

Le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent à travers le monde et occupe le premier rang en Algérie par sa fréquence et sa mortalité. La classification moléculaire a permis de distinguer au moins quatre types moléculaires : luminal A, luminal B, HER2 et le triple-négatif.

Notre objectif était d'étudier le profil clinique et immunohistochimique du cancer du sein luminal dans la région de Constantine. Nous avons réalisé une étude immunohistochimique dans le service d'anatomie pathologique de l'Hôpital Universitaire Ben Badis de Constantine. Cette étude rétrospective a porté sur 201 comptes rendus de patientes atteintes du cancer du sein luminal diagnostiquées entre 2022-2023.

La répartition de la population selon l'âge montre que la tranche d'âge la plus touchée est celle de [49-59] ans avec un pourcentage de 32%. Les résultats de la classification moléculaire montrent que le sous-type luminal le plus fréquent est le luminal B avec un pourcentage de 58%, le sous type luminal A représenté 42%. Le grade SBR II est prédominant dans les sous type luminal A et B avec 93% et 88% respectivement. Le marquage des récepteurs d'estrogène était intense dans 38% des tumeurs lumineuses et très intense dans 26% de ces tumeurs. Le marquage des récepteurs de progestérone était intense dans 24 % des tumeurs lumineuses et très intense dans 17% des tumeurs alors qu'il était très faible dans 26% de ces tumeurs. L'indice de prolifération Ki67 était faiblement exprimé dans 96% des tumeurs lumineuses A, 92% de ces tumeurs avaient un statut HER2 négatif. Dans le sous type luminal B, le Ki 67 était fortement exprimé dans 87 % des tumeurs, le statut HER2 était négatif dans 72% des tumeurs et était positif dans 22 % des tumeurs.

Nos résultats sont proches de ceux de la littérature, une étude plus approfondie incluant d'autres paramètres cliniques doit être entreprise.

Mots-clefs : immunohistochimie, cancers du sein lumineux A et B, récepteurs hormonaux, grade SBR, Ki67, statut HER2.

Laboratoires de recherche : le service d'anatomie pathologique (l'Hôpital Universitaire Ben Badis de Constantine).

Président du jury : AGGOUNE Cherifa (MCB - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Encadrant : HADDAD Souad (MAA - UFM Constantine 1).

Examineur(s) : ARIBI Boutheyna (MCB - U Constantine 1 Frères Mentouri).

