



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

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



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

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : de Biologie Animale

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Immunologie - Oncologie

Intitulé :

Etude épidémiologique, anatomopathologique et immuno-histochimique du cancer du sein chez la jeune femme.

Présenté et soutenu par : Cherouana Nassima

Le : 19/06/2016

Brahmia Asma

Jury d'évaluation :

Président du jury : EL OUER Ibtissem

Maitre de conférence - UFM Constantine.

Rapporteur : SEDRATI Khadidja

Maitre Assistante - UFM Constantine.

Examineurs : MACHATI Chahinez

Maitre Assistante - UFM Constantine

*Année universitaire
2015 - 2016*

Remerciement

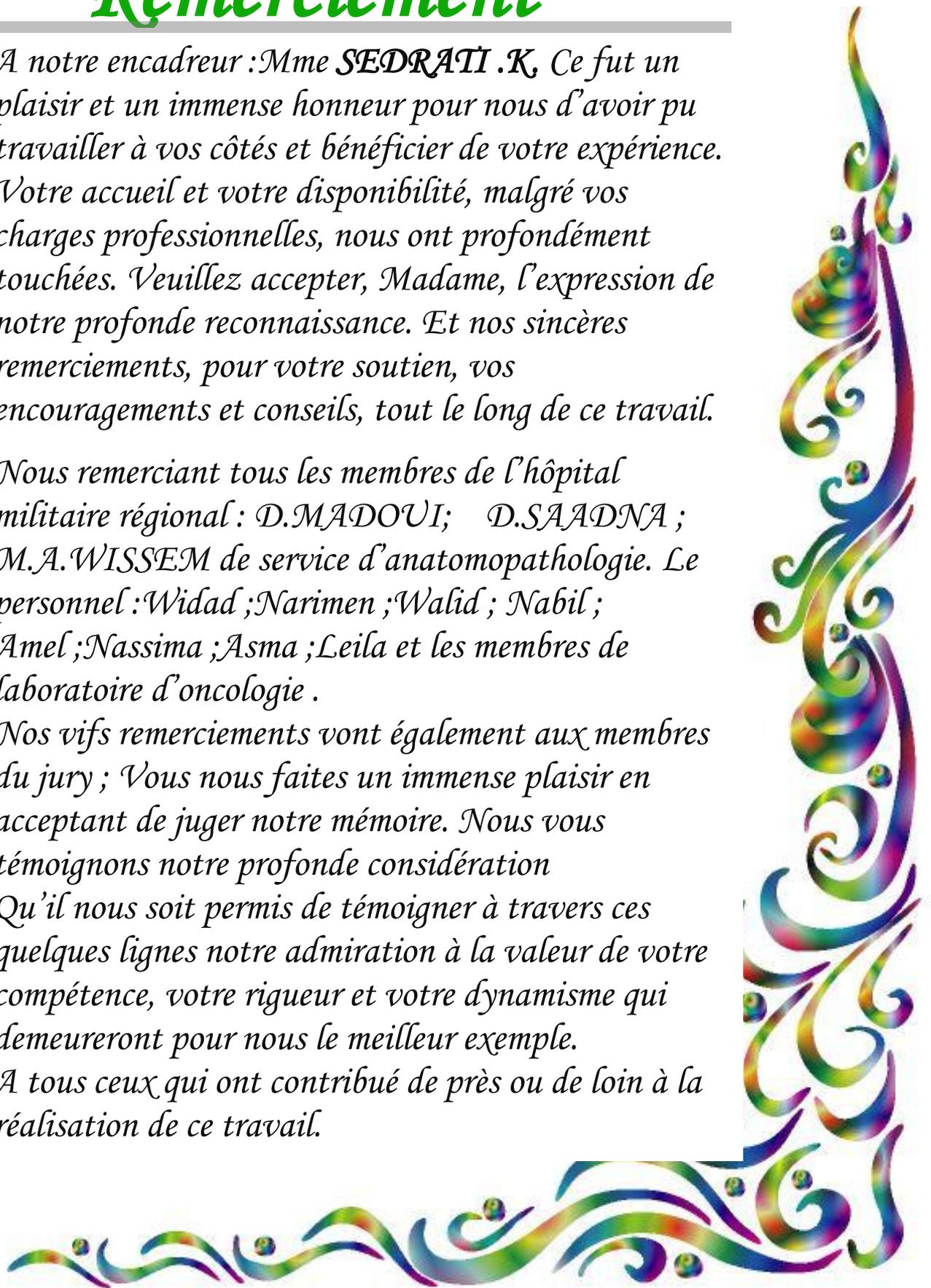
A notre encadreur : Mme SEDRATI .K, Ce fut un plaisir et un immense honneur pour nous d'avoir pu travailler à vos côtés et bénéficier de votre expérience. Votre accueil et votre disponibilité, malgré vos charges professionnelles, nous ont profondément touchés. Veuillez accepter, Madame, l'expression de notre profonde reconnaissance. Et nos sincères remerciements, pour votre soutien, vos encouragements et conseils, tout le long de ce travail.

Nous remerciant tous les membres de l'hôpital militaire régional : D.MADOUÏ; D.SAADNA ; M.A.WISSEM de service d'anatomopathologie. Le personnel : Widad ; Narimen ; Walid ; Nabil ; Amel ; Nassima ; Asma ; Leïla et les membres de laboratoire d'oncologie .

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury ; Vous nous faites un immense plaisir en acceptant de juger notre mémoire. Nous vous témoignons notre profonde considération

Qu'il nous soit permis de témoigner à travers ces quelques lignes notre admiration à la valeur de votre compétence, votre rigueur et votre dynamisme qui demeureront pour nous le meilleur exemple.

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.



Dédicaces

Nous dédions ce modeste travail à

A nos parents qui ont toujours été là pour nous, et qui nous ont donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance. Nous espérons qu'ils trouveront dans ce travail toute notre reconnaissance et tout notre amour.

A nos chers Frères et Sœurs ; Nous vous exprimons à travers ce travail nos sentiments de fraternité et d'amour.

A toute nos amies .qui nous ont encouragé et nous ont fait confiance, comme c'était le cas depuis dans notre toute jeunesse. Puisse Dieu préserver et consolider notre amitié.

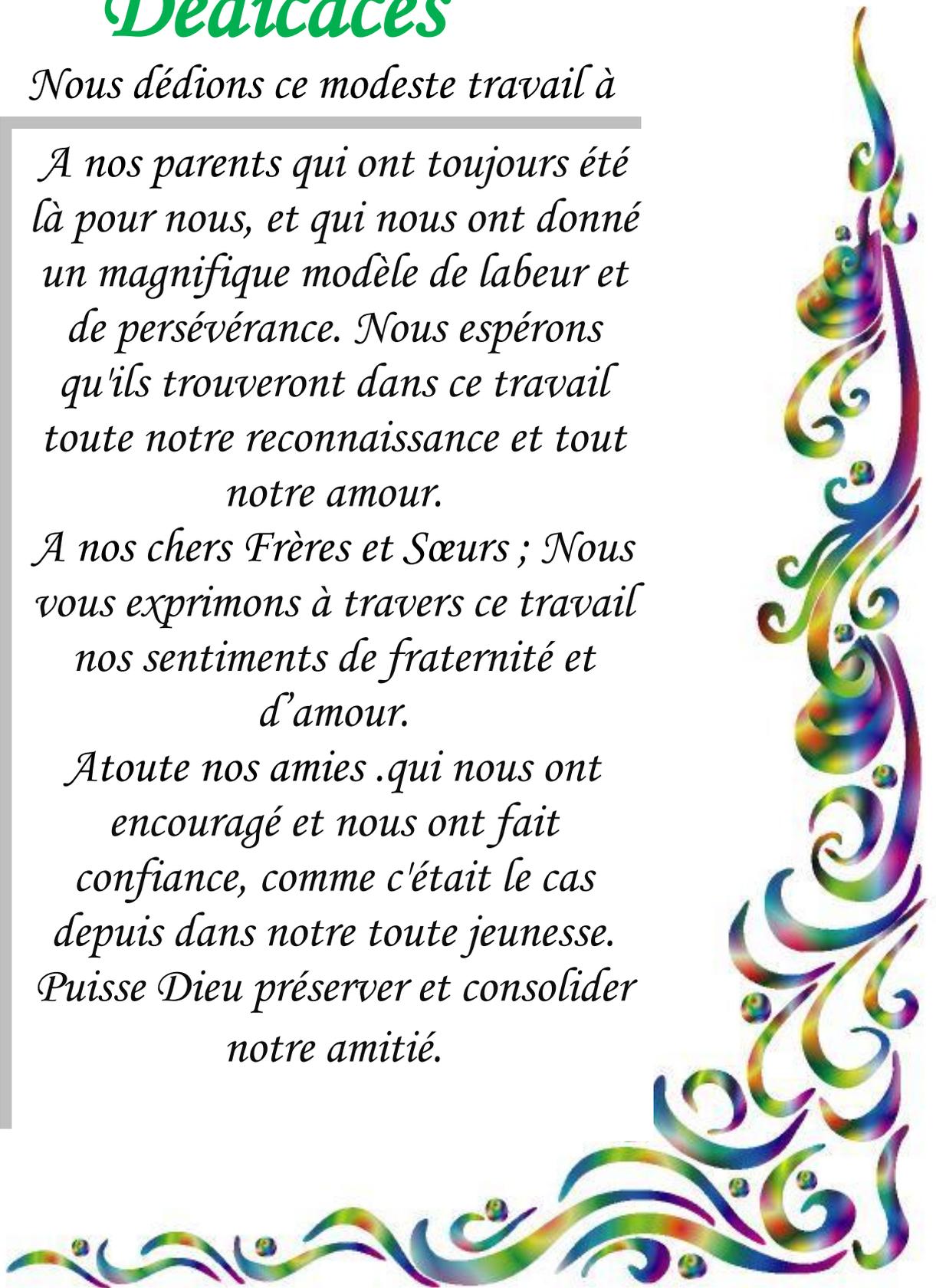


Table des matières

Liste des abréviations.

Listes des Photographies.

Liste des figures.

Liste des tableaux.

Introduction

Partie bibliographique

1. Anatomie et physiologie du sein.....	3
1.1. Développement du sein.....	3
1.2. Anatomie du sein.....	5
1.3. Contrôle hormonale.....	6
1.3.1 Les œstrogènes.....	6
1.3.2 Les progestérones.....	7
1.3.3 La prolactine.....	7
2. cancer du sein	7
2.1. Les tumeurs mammaires.....	7
2.1.1. Les différents types de tumeurs.....	7
2.2. Classifications des tumeurs mammaires.....	10
2.2.1. Classification histologique par l’OMS.....	11
2.2.2. Classification TNM.....	12
2.2.3. classification en stades	15
2.2.4. Classification en Grade.....	15
2.2.5. Classification moléculaire.....	16
2.3. Les récepteurs HER2.....	17
2.3.1. Détermination du statut de Her2-neu	17
2.3.1.1. FISH.....	17
2.3.1.2. Immunohistochimie IHC.....	17
2.3.2. Évaluation du statut HER2 par Herceptest®.....	17
2.4. Facteurs de risque du cancer du sein.....	18
3. Dépistage et diagnostic.....	19

3.1.Dépistage	19
3.2.Diagnostic clinique.....	19
3.3.Examens complémentaires.....	20
3.3.1. Examens d'imagerie.....	20
3.3.2. Examens anatomopathologique.....	21
3.4.Traitement.....	22
3.4.1. La chirurgie.....	22
3.4.2. La radiothérapie.....	23
3.4.3. La chimiothérapie.....	24
3.4.4. L'hormonothérapie.....	25
3.4.5. Immunothérapie - thérapie ciblée.....	26

Partie pratique

Matériels et méthode.....	28
1. Etude épidémiologie	28
1.1. La Population d'étude.....	28
1.2. Méthodologie.....	28
1.3. Les paramètres étudiés	28
2. Etude anatomopathologique.....	29
2.1. La population d'étude.....	29
2.2. Méthodologie.....	29
2.3. Examens anatomopathologie.....	29
2.3.1. Etude macroscopique.....	29
2.3.2. Etude histologique.....	31
2.3.3. La technique d'immunohistochimie.....	35

Résultats et discussions

3. Résultats épidémiologiques.....	44
3.1. L'âge.....	44
3.2. Le statut marital.....	44
3.3. Les antécédents.....	45
3.4. La localisation de la tumeur.....	45
3.5. Type histologique du cancer.....	46

3.6.	Le Grade histologique SBR.....	46
3.7.	la classification TNM.....	47
3.8.	Aspect immunohistochimique.....	48
3.9.	les types de la Chimiothérapie.....	50
3.10.	Evolution du cancer du sein (2011-2015).....	50
4.	Résultats anatomopathologique.....	51
4.1.	Etude histologique.....	52
4.2.	Etude immunohistochimique.....	54
4.3.	Discutions des résultats.....	59
	Conclusion.....	63

Références Bibliographique.

Annexes.

Résumé en Français, en Anglais, en Arabe.

LISTE DES ABREVIATIONS

5FU :5-Fluoro-Uracil.

ADN : Acide Désoxyribonucléique.

AKT1 : RAC-alpha serine/Threonine-protein Kinase 1

BRCA1 :Breast Cancer 1 (gène 1 du cancer du sein).

BRCA2 : Breast Cancer 2 (gène 2 du cancer du sein).

CCI : Les carcinomes canaux infiltrants.

CCIS : Les Carcinomes canaux in situ.

CK5/6 :cytokeratin 5/6.

CLI : Les carcinomes lobulaires infiltrants.

CLIS : Les Carcinomes lobulaires in situ.

DM1 :Dérivé de la Maytansine.

EGFR :Epidermal Growth Factor Receptor.

ER : récepteur d'œstrogènes.

FISH : Fluorescent In Situ Hybridization (hybridation in situ en fluorescence).

FSH :Hormone follicule stimulante (follicle stimulating hormone).

H₂O₂ : eau oxygénée.

HER2 : récepteur de croissance épidermique humain du facteur 2(Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)

IHC : Immunohistochimie.

IRM :Imagerie par Résonance Magnétique.

Ki67 :cell cycle related nuclear protein.

LH :Hormone lutéinisante (luteinizing hormone).

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

PH : potentielhydrogène.

PR : récepteur progestérone.

PRL : prolactine.

RH : Récepteurs hormonaux.

RTE : Radiothérapie Externe.

SBR :Scarff Bloom et Richardson.

TBS : Tris Buffer Salin (tampon de lavage).

T-DM1 :Anticorps Trastuzumab conjuguéavec le DM1 (Tuzumab Emtansine).

THS : Traitement Hormonaux Substitutif.

TNM : Tumor Node Metastasis.

UICC : Union Internationale Contre le Cancer.

Liste des figures

Figure 01: Représentation schématique de l'embryon humain.....	3
Figure 02: Représentation schématique d'Organogenèse du sein.....	4
Figure 03: Représentation schématique de stades de développement du sein.....	5
Figure 04: Représentation schématique de l'anatomie de la glande mammaire.....	6
Figure 05: Les différents types de tumeur.....	10
Figure 06: Classification du TNM.....	13
Figure 07: Cytoponction échoguidée.....	21
Figure 08: La microbiopsie mammaire echoguidée.....	21
Figure 09: Photographie comparative entre la mastectomie et la tumorectomie.....	22
Figure10: Radiothérapie externe.....	23
Figure11: Les médicaments utilisés dans le traitement Hormonal du cancer du sein.....	25
Figure12: Les anticorps monoclonal ciblant les domaines de HER2.....	26
Figure13: Mode d'action du Trastuzuma bemtansine.....	26
Figure 14: Représentation de la répartition des patientes selon l'âge.....	43
Figure15: représentation de la répartition des patientes selon statut marital.....	43
Figure 16: Répartition des patientes selon les antécédents.....	44
Figure 17: Répartition des patientes selon la localisation tumorale.....	44
Figure 18: Répartition des patientes selon le type histologique du cancer.....	45
Figure19 : représentation la répartition des patientes selon le grade SBR.....	45
Figure 20 : Représentation de la répartition des patientes selon la taille tumorale.....	46
Figure 21 : Représentation de la répartition des patientes selon statut ganglionnaire N.....	46

Figure 22: représentation de la répartition des patientes selon l'état métastatique M.....	47
Figure 23: Représentation de la répartition des patientes selon l'expression des récepteurs.	47
Figure 24: Représentation de la répartition des patientes selon l'expression de l'oncogène HER	48
Figure 25: représentation de la répartition des patientes selon la classification moléculaire..	48
Figure 26: Représentation de la répartition des patientes selon les types de la Chimiothérapie	49
Figure 27 : Evolution du cancer du sein chez la jeune femme de 2011 à 2015.....	49
Figure 28 : Répartition selon les types des prélèvements.....	50
Figure 29 : Répartition selon le type histologique.....	52
Figure 30 : Représentation des résultats selon les sous types du cancer de sein des patientes.....	55
Figure 31: Répartition des patients selon le score HER2.....	57

Listes des Photographies

Photographie1: Etapes de la prise en charge Macroscopique d'une pièce de Mastectomie...	29
Photographie2 : Cas de biopsie mammaire.....	29
Photographie3 : Etapes de la déshydratation.....	30
Photographie4 : Etapes de l'inclusion en paraffine.....	31
Photographie 5 : Etapes de la coupe.....	32
Photographie 6 : Etapes de la coloration des lames	33
Photographie7: Etapes de montage des lames	34
Photographie 8 : Etapes de déparaffinage et réhydratation.....	35
Photographie 9: Etapes de démasquage.....	36
Photographie 10: Etapes de peroxydases.....	37
Photographie 11: L'addition de l'anticorps primaire et secondaire.....	38
Photographie 12: Préparation de DAB et débute de révélation.....	39
Photographie 13: la contre coloration et le montage.....	40
Photographie 14: Visualisation des lames avec microscope optique	51
Photographie 15: Carcinome canalaire in situ (G x40).....	51
Photographie 16: Carcinome lobulaire in situ (G x40).....	51
Photographie17: Carcinome canalaire infiltrant (G x40).....	52
Photographie 1 8: Carcinome lobulaire infiltrant (G x40.....	52
Photographie 19 : Le Statut RO- (Scor 0) avec forte grossissement.....	53
Photographie 20: Le Statut RO+ (Score 8) avec faible grossissement.....	53
Photographie 21: Le Statut RO+ (Score 8) avec forte grossissement.....	54

Photographie 22: Le Statut RO+ (Score 4) avec forte grossissement.....	54
Photographie 23: Le Statut PR-(Score 0) avec forte grossissement.....	54
Photographie 24: Le Statut RP+ (Score3) avec faible grossissement.....	54
Photographie 25: Le Statut RP+ (Score 8) avec forte grossissement.....	55
Photographie 26: Le Statut RP+ (Score 7) avec faible grossissement.....	55
Photographie 27: Le statut HER- (Score 0) avec forte grossissement.....	56
Photographie 28: Le Statut HER+ (Score 2) avec forte grossissement.....	56
Photographie 29: Le Statut HER+ (Score 3) avec forte grossissement.....	56
Photographie 30: Le Statut HER+ (Score 1) avec forte grossissement.....	56

Liste des tableaux

Tableau 01: Classification 'OMS 2012.	11
Tableau 02: Classification TNM du cancer du sein.	12
Tableau 03: Classification par stade.	14
Tableau 04: Classification moléculaire du cancer du sein.	15
Tableau 05: les principaux médicaments antimétaboliques utilisés dans le cancer de sein.....	24
Tableau06 : Le pourcentage des cellules marquée	40
Tableau07: L'intensité de marquage.....	41
Tableau08 : Score totale des récepteurs hormonaux	41
Tableau 09: Interprétation des lames du score de HER.....	42

Introduction

Les cancers du sein est un problème majeur de santé publique, c'est la première cause de mortalité chez les femmes (Monge *et al* ; 2006), (Scottè *et al* ; 2002). En Afrique du Nord et au Moyen-Orient, le cancer du sein est également le premier cancer de la femme. Il représente 14 à 42% de tous les cancers féminins avec une augmentation exponentielle (Belkacémi *et al* ; 2010). Les taux standardisés de mortalité par cancer du sein pour les femmes de moins de 35 ans sont globalement proportionnels aux taux d'incidence. Ils variaient de 0,2 à 0,9 pour 100000 habitant (0,5 en France) sur la période de 1998-2002, pour une sélection de pays étudiés par l'Organisation mondiale de la santé (Molinié *et al* ; 2010).

On distingue classiquement les facteurs de risque associés à la survenue d'un cancer du sein, la plupart des facteurs sont communs : la puberté précoce, l'âge tardif au premier enfant, la consommation élevée d'alcool, l'exposition aux radiations ionisantes, un antécédent de lésion précancéreuse (hyperplasie atypique, néoplasie lobulaire in situ) et les antécédents familiaux de cancer du sein (Molinié *et al.*, 2010).

La pratique actuelle de la planification du traitement du cancer du sein repose sur divers facteurs tels que le stade clinique, et les récepteurs d'œstrogènes et progestérone de la tumeur (ER / PR) et HER2 / neu (récepteur de croissance épidermique humain du facteur 2 ; HER2) (Choe *et al* ; 2013).

La détection anatomopathologique des RE, RP et de la surexpression de l'HER-2 fait rappel à la méthode d'immunohistochimie : c'est une technique onéreuse qui est effectuée sur une partie de la pièce tumorale (Choe *et al* ; 2013).

Dès le diagnostic du cancer du sein les médecins oncologues demandent à connaître le statut HER2 et le statut hormonal cela leur permet de prévoir la stratégie de traitement (Choe *et al* ; 2013).

Dans ce contexte notre travail vise à :

- ✚ Effectuer une enquête descriptive dans le but de prospecter l'implication des certains facteurs d'ordre étiologiques dans l'apparition du cancer du sein.
- ✚ Apprendre, maîtriser et appliquer les diverses techniques d'anatomopathologie (réalisations des coupes histologiques, technique d'immunohistochimie).
- ✚ Comprendre les causes moléculaires de la pathologie et leurs mécanismes d'action.

Introduction

- ✚ Tenter d'apporter une nouvelle approche dans la compréhension et l'exploration d'une composante de processus de cancérisation : Dysfonctionnement des voies de communication cellulaires des récepteurs : œstrogène, progestérone et HER-2 afin de mieux classer les tumeurs pour aboutir à une thérapie mieux adaptée aux patients pour avoir un effet plus efficace sur la tumeur.

1. Anatomie et physiologie du sein

La base du sein féminin adulte s'étend à hauteur la ligne médio-claviculaire des 2^{èmes} à 6^{ème} cotés repose sur le muscle grand pectoral, le muscle dentelé antérieur et le muscle oblique externe de l'abdomen.

La forme d'un sein féminin ressemble à une boule dont la moitié inférieure et plus arrondie que la moitié supérieure, la papille mammaire dont la forme est conique et qui est située au centre de l'aréole mammaire fortement pigmentée (Schunke et *al.* , 2006).

1.1. Le développement du sein

✚ Le développement embryonnaire

Au cours de la 4^{ème}, semaine, apparait de chaque côté du corps, un épaissement épidermique, la crête mammaire. Elle s'étend entre la racine des bourgeons des membres .Au cours de la 5^{ème} semaine, la partie caudale de la crête mammaire disparaît. La partie crâniale se réduit en un amas épithélial épaissi, le bourgeon mammaire primaire. La croissance rapide de la région dorsale entraîne la transposition ventrale des bourgeons mammaire primaires. Au cours de la 10^{ème} semaine, chaque bourgeon mammaire primaire présente en surface, à son sommet, En profondeur, la plaque germinale prolifère dans le conjonctif sous -jacent, sous forme de cordons épithéliaux qui se ramifient, s'allongent et se creusent durant la grossesse pour constituer les conduits lactifères. Au cours du 8^{ème} mois, les conduits lactifères, poursuivant leur croissance, atteignent le tissu sous-cutané qui est dissocié en deux plans, superficiel ou prémammaire, et profond ou rétromammaire (Kamina et *al.*, 2012).



Figure 01: Représentation schématique de l'embryon humain (4 semaines environ) (vue latérale) .1 : crête mammaire ,2 : ébauches des membres (Kamina et *al.* ; 2012).

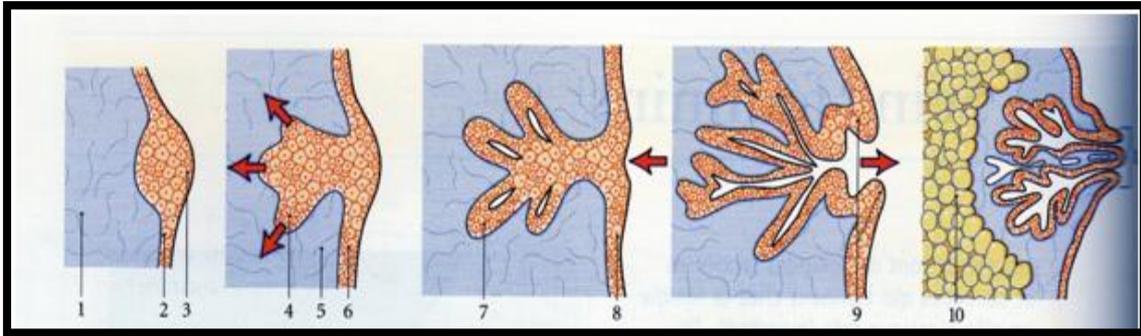
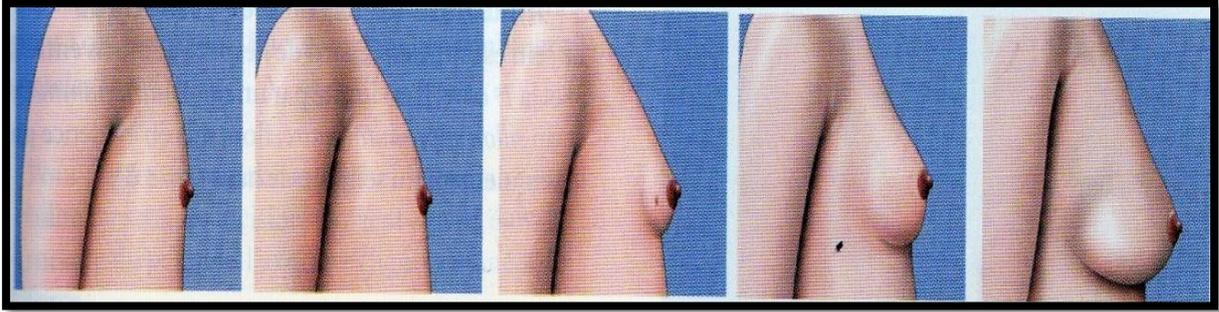


Figure 02 : Représentation schématique d'organogenèse du sein (coupe transversale)

1 : mésenchyme 2 : épiblaste 3 : crête mammaire 4 : bourgeon mammaire 5 : derme
6 : épiderme 7 : conduit lactifère primitif 8 : fossette mammaire 9 : aréole 10 : graisse sous cutanée 11 : papille mammaire (Kamina et *al.*, 2012).

✚ A la naissance

Les seins ne mesurent que 8 à 10mm de diamètre, et pèsent chacun 30 à 60 cg. Le nouveau-né présente tout juste une dichotomie de ses conduits lactifères. Entre 9 et 10 ans, on constate une surélévation du mamelon, suivie de l'élargissement de l'aréole (stades S1 et S2). Vers 13 ans, le bombement de l'aire mammaire devient plus net et s'accompagne très vite d'une pigmentation de l'aréole ; le sein est alors piriforme (stade S3). Vers 18 ans, le sein prend la forme sphérique (stade S4) puis celle de l'adulte (stade S5) (Kamina et *al.*, 2012)



Stade S1 (enfant) Stade S2(prépuberté) stade S3(puberté) stade S4(adolescence) stade S5 (adulte)

Figure 03 : Représentation schématique de stades de développement du sein. (Kamina et *al.*, 2012).

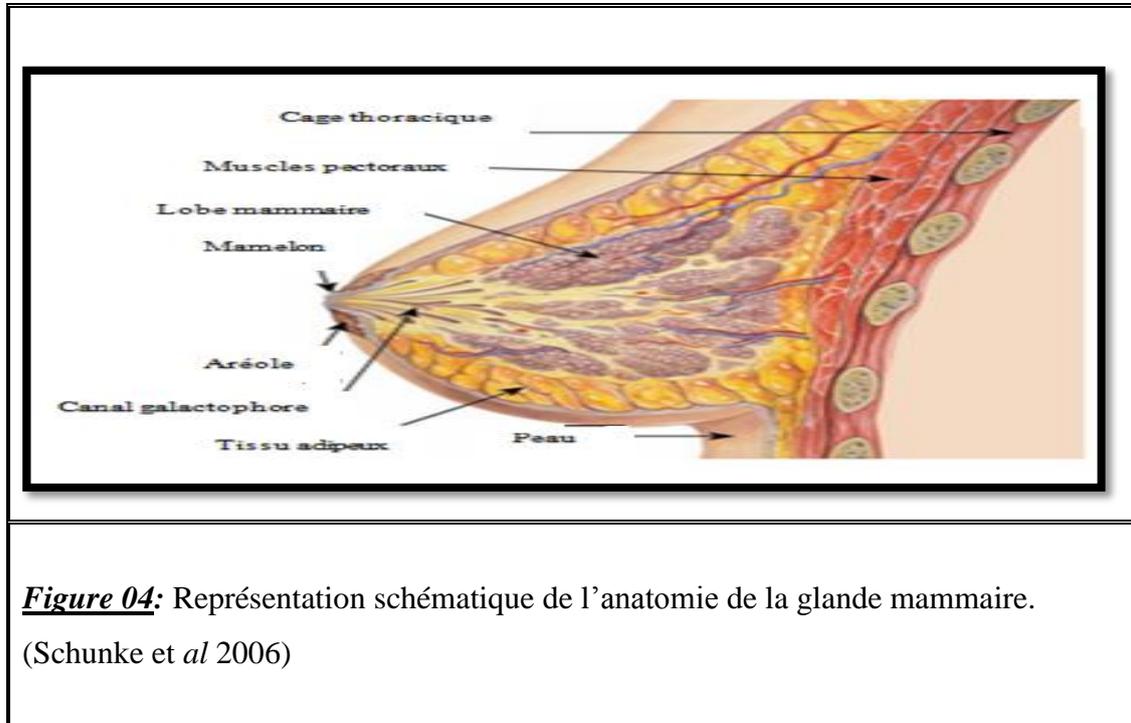
1.2. Anatomie du sein

Le sein est constitué de la glande mammaire recouverte d'un plan cutané (Kamina et *al.* ; 2012). C'est une glande superficielle plaquée contre le thorax entre la peau dessus et le muscle grand pectoral dessous, la glande mammaire de la femme est la plus volumineuse glande cutanée.

La glande mammaire constitué quinze à Vingt-cinq unité glandulaire indépendante appelée lobe mammaire, ces lobes convergeant vers le mamelon et contenant des grappes de glandes qui produisent le lait (Heath et *al.* 2008). Unité terminale ducto-lobulaire forme l'unité fonctionnelle de la glande mammaire (Schunkeet *al.*, 2006).

Le lait de chaque grappe s'écoule dans son propre conduit, le canal galactophore, et chaque conduit mène à un petit réservoir situé près du mamelon, avant de rejoindre celui-ci. Au bout du mamelon se trouvent donc 15 à 20 pores minuscules par lesquels s'écoule le lait. Le mamelon est entouré par un cercle pigmenté nommé aréole. Les mamelons contiennent un tissu érectile qui peut être stimulé par l'allaitement, par le froid ou lors des rapports sexuels. Le sein contient également le tissu conjonctif qui lui donne son maintien, du tissu adipeux, des nerfs, des vaisseaux sanguins et des canaux lymphatiques. Notons que la taille des seins est essentiellement déterminée par les tissus graisseux déposés à la puberté. La quantité de lait, sécrété par les glandes mammaires, n'est donc pas limitée par la taille des seins.

Au point de vue du développement les glandes mammaire sont des glandes exocrine apparentées aux glande sudoripares Elles sont localisées dans le sein (Daddoneet *al.*, 1990), (Marieb, 2008)



La vascularisation du sein est particulièrement riche. L'aréole est le centre vasculaire du sein, point de convergence des branches artérielles et point de départ des efférents veineux et lymphatiques (Kamina et *al.*, 2012).

Le drainage lymphatique mammaire comprend un réseau superficiel (cutané) et un réseau profond (glandulaire). La voie de drainage axillaire recueille la lymphe du réseau superficiel et majoritairement celle du réseau profond (Kane et *al.*, 2013).

1.3. Le contrôle hormonal

Développement mammaire normal se compose d'une série d'événements bien orchestrés et finement régulée par un équilibre par des hormones (Osborne et *al.*, 2015)

1.3.1. L'œstrogène

Les œstrogènes sont sécrétés principalement par les ovaires dans les cellules de la thèque et de la granulosa du follicule ovarien. Leur sécrétion est stimulée par la FSH et indirectement par la LH qui agit sur le corps jaune (Champlain et *al.*, 2011).

Au début de la puberté chez la fille, l'élévation de l'œstrogène provoque une augmentation marquée de la croissance des canaux et de leurs ramifications mais un développement relativement modère des alvéoles, et une grande partie de l'augmentation de la taille des seins à stade de lactation. (Widmaier et *al.*, 2013).

1.3.2. La progestérone

La progestérone est la principale hormone stéroïde progestogénique sécrétée par le système reproducteur femelle, elle est reliée avec le cycle menstruel féminin, la grossesse et l'embryogenèse (Spark et *al.*, 2015).

La progestérone prépare les seins à la lactation favorise également la croissance des glandes productrices de lait dans le sein pendant la grossesse, Des niveaux élevés de progestérone sont soupçonnés d'être en partie responsable de la sensibilité des seins, sentant les sautes d'humeur et gonflés (Anderson et *al.*, 2015)

1.3.3. La prolactine

La prolactine (PRL) est une hormone protéique dont la structure ressemble à celle de l'hormone de croissance. Sa seule cible connue est le sein. Après l'accouchement, la prolactine stimule et maintient la production de lait par les seins de la mère (Marieb., 2008).

2. Le cancer du sein

Le cancer du sein est une tumeur maligne touchant la glande mammaire, il est dû à une croissance incontrôlée des cellules mammaires (Wainsten, 2009). Il prend habituellement naissance dans les cellules épithéliales des conduits et non dans les alvéoles (Migmotte, 2011). Il peut se produire chez les hommes, mais il est très rare (Gary et *al.*, 2013).

2.1. Les tumeurs mammaires

2.1.1. Les différents types de tumeurs

✚ Les tumeurs bénignes du sein

La pathologie bénigne du sein reste la pathologie la plus fréquente. Elles se développent au détriment des structures épithéliales (canaux et lobules), conjonctives (tissus fibreux et adipeux) et parfois les deux. Les tumeurs bénignes du sein sont des affections bénignes et non inflammatoires de la glande mammaire portant également le nom de dystrophie

mammaire et regroupant nombreuses maladies. Le plus souvent un kyste du sein (cavité remplie de liquide), un adénofibrome (nodule arrondi, parfois volumineux, roulant sous le doigt), un lipome (tumeur graisseuse), un papillome intracanaliculaire (prolifération de tissu dans un canal galactophore, provoquant un écoulement de liquide clair ou sanglant par le mamelon) ou encore une tumeur phyllode (tumeur volumineuse et bosselée indolore). Ces deux dernières tumeurs peuvent devenir cancéreuses (Migmotte, 2011).

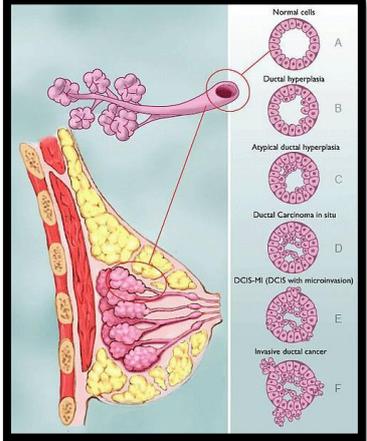
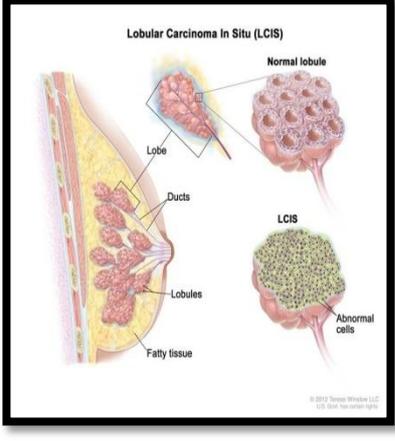
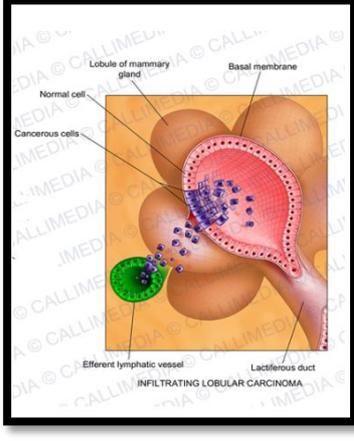
✚ **Les tumeurs malignes du sein**

Les tumeurs malignes du sein seraient issues de la multiplication d'une seule cellule issue d'un composant normal du sein et devenue maligne. Ces cellules cancéreuses sont issues d'un canal (cancer de type canalaire) ou d'un lobule (Cancer de type lobulaire) (Scottè et *al.*, 2002).

- **Les carcinomes** : sont les cancers des cellules épithéliales et/ou myoépithéliales du sein. On distingue dans un premier temps les cancers in situ des cancers infiltrant ou invasifs. Ces deux catégories se subdivisent encore en fonction de l'origine des cellules (canalaire ou lobulaire) et des critères anatomopathologiques et cytologiques des tumeurs.
- ◆ **Les Carcinomes in situ** : Ils se définissent par l'absence de franchissement de la basale et les cellules cancéreuses prolifèrent dans la lumière de la glande. Ils représentent environ un quart des cancers diagnostiqués (Mombelli, 2014), et forment actuellement 15 à 30 % de l'ensemble des cancers du sein (Scottè et *al.*, 2002), on individualise deux types de carcinome in situ (Mombelli, 2014).
- **Les Carcinomes canaux in situ (CCIS)** : Ils représentent 15 à 20% des cancers du sein et 80 % de ce groupe (Scottè et *al.*, 2002). Il correspond à une prolifération de cellules tumorales à l'intérieur des canaux galactophoriques (peuvent prendre leur départ à n'importe quel niveau de l'arbre galactophorique) et des terminaisons ductolobulaires du sein sans infiltration par le tissu conjonctif. Ces lésions principales caractéristiques par la qualité nucléaire, Nécrose et des modèles architecturaux (Tavassoli et *al.*, 2003).
- **Les Carcinomes lobulaires in situ (CLIS)** : Ils ne représentent que 2 à 3% des cancers du sein et 20% des carcinomes in situ et surviennent en pré ménopause (Scottè et *al.*, 2002). L'absence de symptôme rend souvent leur découverte fortuite. Ces cancers se développent dans les canalicules intra-lobulaires et peuvent se

propager dans les canaux extra-lobulaires (diffusion pagetoïde), sans envahissement du tissu conjonctif voisin (Adem *et al.*, 2014).

- ◆ **Les Carcinomes infiltrants** : Dans ce cas la barrière de la lame basale a été rompue et les cellules envahissent le stroma sous-jacent, évoluant localement puis métastasants. Représentent les trois quarts des cancers diagnostiqués. On distingue également différentes formes selon l'aspect histologique des biopsies (Roger *et al.*, 2004).
- **Les carcinomes canaux infiltrants (CCI)** : Ils représentent la forme la plus commune (80%). Les cellules sont disposées autour de cavités glandulaires ou en massifs et en travées et envahissent largement le tissu conjonctif adjacent (Loriot *et al.*, 2011).
- **Les carcinomes lobulaires infiltrants (CLI)** : ils représentent 4% des cas. Ils se caractérisent par des cellules rondes en "file indienne" et présentent le plus souvent une composante lobulaire in situ, témoin présumé de l'évolution de la forme in situ à la forme infiltrant (Paumier *et al.*, 2003).
- **Les sarcomes** : Ils correspondent à la cancérisation de cellules mésenchymateuse du stroma et de la charpente conjonctive : fibrosarcome, ostéosarcome, chondrosarcome, liposarcome.
- **Les carcinosarcomes** : On parle aussi de tumeur mixte maligne. Il correspond à l'association de cellules épithéliales et mésenchymateuses, les deux composantes étant malignes. L'association la plus fréquente est carcinome et ostéosarcome. Ce cancer est rare. (Misdorp, 2002 ; Sorenmo, 2003).
 - Un cancer in situ peut évoluer en cancer infiltrant, ceci n'étant ni systématique ni prévisible dans le temps. (Damiani *et al.*, 2002) ; (Saglier *et al.*, 2003).
 - Les carcinomes constituent la majorité des cancers du sein (98%). Les sarcomes et les lymphomes représentent moins de 1% des cancers du sein (Roquancourt., 2001). Les carcinomes canaux infiltrant de type non spécifique et lobulaires infiltrants représentent 90% des cancers du sein. (Saglier *et al.*, 2003).

 <p>The diagram illustrates the progression of ductal breast cancer. On the left, a cross-section of the breast shows the ductal system. On the right, six stages are shown in circular cross-sections, labeled A through F:</p> <ul style="list-style-type: none"> A: Normal cells B: Ductal hyperplasia C: Atypical ductal hyperplasia D: Ductal Carcinoma in situ E: DCIS-MI (DCIS with microinvasion) F: Invasive ductal cancer 	 <p>The diagram compares a normal lobule with Lobular Carcinoma In Situ (LCIS). On the left, a normal lobule is shown with a central duct and surrounding lobules. On the right, a lobule is shown where the normal lobular architecture is replaced by a solid mass of abnormal cells, labeled as LCIS. Labels include: Normal lobule, Lobule, Ducts, Lobules, Fatty tissue, and Abnormal cells.</p>	 <p>The diagram shows infiltrating lobular carcinoma. It depicts a lobule of mammary gland with a basal membrane. Normal cells are shown on the left, while cancerous cells are shown on the right, having breached the basal membrane and infiltrated the lobule. Labels include: Normal cell, Lobule of mammary gland, Basal membrane, Cancerous cells, Efferent lymphatic vessel, Lactiferous duct, and INFILTRATING LOBULAR CARCINOMA.</p>
<p>A : carcinome canalaire In situ .</p>	<p>B : carcinome lobulaire in situ</p>	<p>C : carcinome lobulaire Infiltrant.</p>
<p align="center">Figure 05: Les différents types de tumeur (Zafrani et al 2007)</p>		

2.2. Les classifications des tumeurs mammaires

2.2.1. La classification histologique :

C'est la classification des tumeurs en fonction de leur nature anatomo-pathologique, à ce jour utilisée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (Mombelli, 2014).

Tableau 01 : Classification OMS 2012 (Ademet *al.*, 2014)

<i>Carcinomes infiltrant</i>	<i>Carcinomes non infiltrant (in situ)</i>
<ul style="list-style-type: none"> -Carcinome infiltrant de type non spécifique - Carcinome lobulaire infiltrant - Carcinome tubuleux - Carcinome cribriforme - Carcinome mucineux - Carcinome médullaire - Carcinome apocrine - Carcinome à cellules en bague à chatons - Carcinome micropapillaire - Carcinome métaplasiques <ul style="list-style-type: none"> • Entités rares : -Carcinome à différenciation neuroendocrine - Carcinome sécrétant - Carcinome papillaire - Carcinome a cellule acineuses - Carcinome muco épidermoide -Carcinome polymorphe - Carcinome oncocytaire - Carcinome riches en lipides - Carcinome à cellules claires riche en Glycogène - Carcinome sébacé 	<ul style="list-style-type: none"> -Néoplasies Mammaires Intra épithéliales de type Canalaire - Néoplasies Mammaires Intra épithéliales de type Lobulaire

2.2.2. La classification TNM

La classification du stade ou extension de la tumeur suit un code standard international qui a été lancé en 1954 par l'Union Internationale contre le Cancer (UICC), il est représenté par la classification TNM (Tumor Node Metastasis) (Figure 02). Les 3 lettres symbolisent la propagation de la maladie sur le site de la tumeur primitive (T), dans les ganglions lymphatiques régionaux (N) ainsi qu'à distance pour d'éventuelles métastases (M) (Tableau 02). Généralement ces lettres sont jointes d'un chiffre varie de 0 à 4 pour T, de 0 à 3 pour le N, et soit 0 soit 1 pour les M (Il y a une corrélation entre l'augmentation du chiffre et le degré de la gravité). La combinaison de ces trois variables permet de définir le stade d'un cancer, de 0 à IV, qui reflète son agressivité. (Tableau 03) (Sobin et al., 2010), (scotté et al., 2002).

Tableau 02 : Classification TNM du cancer du sein (Sobin et al., 2010).

T = tumeur primitive
<p>TX : aucune information sur la tumeur</p> <p>T0 : tumeur non perceptible cliniquement</p> <p>Tis : carcinome in situ ou maladie de Paget sans tumeur associée</p> <p>T1 : tumeur de 2 cm :</p> <ul style="list-style-type: none"> - T1mic : micro-invasion \leq 1 mm - T1a : tumeur entre 1 et 5 mm - T1b : tumeur de 5 à 10 mm - T1c : tumeur de 1 à 2 cm <p>T2 : tumeur de 2 à 5 cm</p> <p>T3 : tumeur de plus de 5 cm</p> <p>T4 : décrite de la façon ci-dessous quelle que soit la taille :</p> <ul style="list-style-type: none"> - T4a : extension à la paroi thoracique (à l'exclusion des muscles pectoraux - T4b : œdème (inclusion « peau d'orange ») ou ulcération cutanée ou nodules de perméation - T4c : T4a + T4b - T4d : carcinome inflammatoire
N : nœuds lymphatiques régionaux
<p>NX : aucune information</p> <p>N0 : pas d'adénopathie perceptible cliniquement</p> <p>N1 : une ou plusieurs adénopathies axillaires homolatérales mobiles et individualisables</p> <p>N2 : adénopathies axillaires homolatérales fixées OU adénopathies mammaires internes homolatérales sans adénopathie axillaire clinique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - N2a : adénopathies axillaires homolatérales fixées - N2b : adénopathies mammaires internes homolatérales sans adénopathie axillaire clinique <p>N3 : comme décrit ci-dessous :</p> <ul style="list-style-type: none"> - N3a : adénopathie homolatérale sous-claviculaire, avec ou sans adénopathie axillaire - N3b : adénopathies homolatérales mammaires internes et axillaires - N3c : adénopathies supraclaviculaires homolatérales
M = métastases
<p>MX : aucune information sur la présence de métastase à distance</p> <p>M0 : absence de métastase à distance M1 : présence de métastase à distance</p>

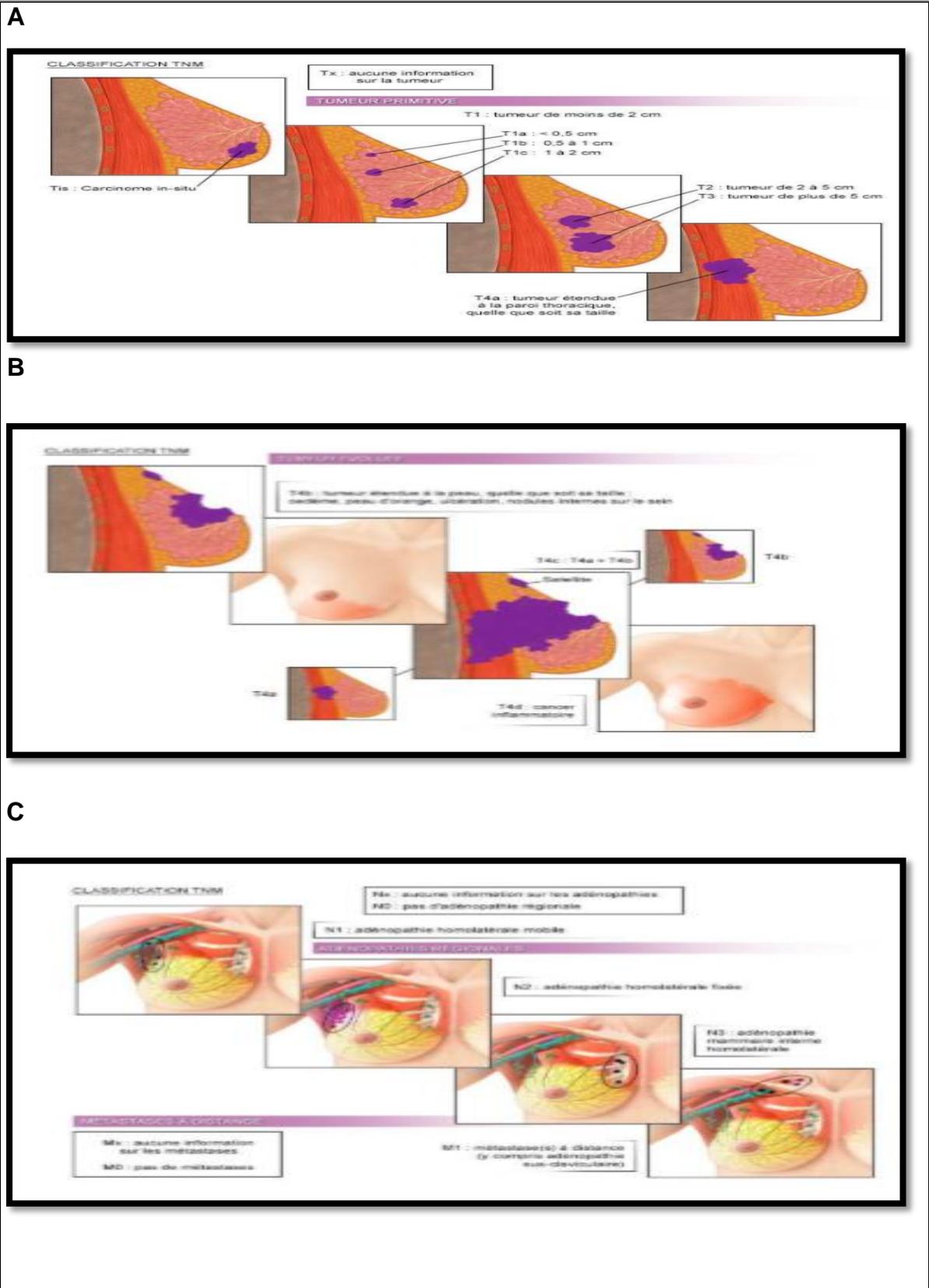


Figure 06: Classification du TNM A et B /Stade T, C/Stade N et M (Sobin et al 2010).

2.2.3. La classification en stades

L’objectif est de savoir :

- La propagation ou non aux ganglions lymphatiques locaux dans l’aisselle.
- La propagation ou non aux autres régions du corps (métastases). (Abrahão et al., 2014)

Tableau 03 : Classification par stade (Sobin et al.,2010)

Groupement en stade			
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1	N0	M0
Stade IB	T0, T1	N1mi	M0
Stade IIA	T0, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stade IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	T0, T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stade IIIB	T4	N0, N1 , N2	M0
Stade IIIC	tous T	N3	M0
Stade IV	tous T	tous N	M1

2.2.4. La classification en Grade

Un des grands aspects de la pathologie oncologique est la reconnaissance de la corrélation entre l’aspect morphologique d’une tumeur et son degré de malignité. Parmi les méthodes utilisées, le score de Scarff-Bloom et Richardson (SBR) (Galant et al., 2010). Elle est basé sur :

- Le degré de différenciation (formation de tubules)
- L’anisonucléie
- L’index mitotique (Scotté, et al.,2002)

◆ **Grade 1 (SBRI)** : les cellules cancéreuses ont tendance à se développer plus lentement et de Façon moins agressive.

- ◆ **Grade 2 (SBRII) :** les cellules sont de qualité moyenne. .
- ◆ **Grade 3(SBRIII) :** les cellules cancéreuses ont tendance à avoir une croissance rapide (Galant, et *al.* 2010).

2.2.5. La classification moléculaire

La classification moléculaire qui en découle a permis l'émergence de nombreux tests diagnostiques utilisant des approches technologiques et cliniques très différentes qui devraient permettre de mieux classer les tumeurs pour aboutir à une thérapie personnalisée, Cette classification est basée sur les sous-types moléculaires (Lamy et *al.*, 2009).

- ◆ **Le sous -Type Luminal :** Récepteurs hormonaux positifs (RH +), les cancers du sein peut être séparé par typage moléculaire dans luminal Un cancer du sein (LUM A), ce qui est plus fréquent mais moins agressif, et le cancer B du sein luminele (LUM B), qui est associé à grade supérieur, a augmenté taux de prolifération, et un pronostic global plus pauvres. Autre que le sous-typage génétique moléculaire, qui peut être coûteux et pas facilement disponible, il peut être possible de faire la différence entre ces deux sous-groupes à l'aide de l'évaluation Immuno-histochimique du marqueur de prolifération Ki67 (DiLeo1et *al.*, 2012)
- ◆ **Le sous- Type HER2+ :** Ce groupe est le plus souvent défini comme incluant toutes les tumeurs HER2 +.Ce groupe comprend les tumeurs de type apocrine et des canalaire infiltrants de grades II et III. Leur pronostic est défavorable (Johansson et *al.* , 2014)
- ◆ **Le sous- Type Basal :**Les tumeurs de type basal ou basal-like sont caractérisées par l'expression de gènes identiques à ceux exprimés par des lignées de cellules myoépithéliales. Les tumeurs ont un phénotype particulier et reproductible : récepteurs aux estrogènes (RE) -, HER2-, expression d'au moins un marqueur de cellules basales (CK5/6, EGFR) (Johansson et *al.* , 2014).

Tableau 04: Classification moléculaire du cancer du sein (Adam et *al.*,2009)

Critères	Luminal A	Luminal B	HER 2	basal
Immunohistochimie	RE+/RP+/HER2- Ki 67<14%	RE+/RP+/HER2+ Ou RE+/RP+ /HER2- Ki 67 >14%	RE-/RP-/ HER2+	RE-/RP-/ HER2- CK5/6+et/ou EGFR

2.3. Les récepteurs HER2

L'oncoprotéine HER2 est un récepteur membranaire appartenant à la famille des facteurs de croissance épidermique de type tyrosine-kinase. Le gène qui code pour cette protéine est amplifié dans 20 à 30 % des cancers du sein. Cette amplification qui conduit à une surexpression de la protéine HER2 est associée à un pronostic clinique défavorable contrebalancé par un traitement à L'Herceptin® qui est un anticorps monoclonal, murin, humanisé, dirigé contre le domaine extracellulaire de la protéine HER2 (El Gnaoui et *al.*, 2011).

2.3.1. La détermination du statut de Her2-neu

Les deux méthodes les plus utilisées pour déterminer le statut HER2 sont l'immunohistochimie et la FISH (Fluorescent In Situ Hybridization).

2.3.1.1. La FICHE

La FISH est la technique de référence pour détecter une amplification génique d'un HER2. La technique FISH va permettre la quantification du nombre de copies du gène HER2, par noyaux de cellule tumorale, sur une coupe histologique de cancer du sein, grâce à l'emploi d'une sonde fluorescente spécifique.

2.3.1.2. L'immunohistochimie IHC

La technique IHC permet la détection et la localisation de la surexpression d'HER. Cette technique est en théorie très spécifique pour évaluer la surexpression d'HER2. Grâce à elle, on peut visualiser et quantifier la molécule cible sur une coupe tissulaire (Zafrani et *al.*, 2007).

2.3.2. L'évaluation du statut HER2 par Herceptest®

L'analyse du statut HER2 est devenue un test incontournable dans la prise en charge et le traitement des tumeurs du sein. Pour la détermination de la surexpression de la protéine HER2, seules les caractéristiques et l'intensité du marquage de la membrane doivent être évaluées (El Gnaoui et *al.*, 2011).

2.4. Les facteurs de risque du cancer du sein

Le cancer du sein est une maladie multifactorielle. Un éventail de facteurs internes et externes contribue à la promotion de la maladie (Golubnitschaja et *al.*, 2013), Parmi ces facteurs.

2.4.1. Les facteurs génétiques

L'histoire familiale est associée, de manière régulière, à un risque accru de cancer du sein. Ainsi, certaines mutations génétiques sont susceptibles d'augmenter le risque de cancer du sein.

En 2008, dix gènes étaient associés à un risque accru de cancer du sein. Neuf sont liés au système de réponse aux dommages de l'ADN. Le dixième code une protéine qui inhibe l'action de l'enzyme RAC-alpha serine/Threonine-protein Kinase 1 (AKT1). Deux de ces dix gènes Brest Cancer 1 et 2 (BRCA1 et BRCA2) sont à eux seuls responsables de la moitié de ces cancers à prédisposition génétique, soit 2,5 à 5% de tous les cancers du sein (Nkondjock et *al.*, 2005).

2.4.2. L'âge

L'âge est le facteur de risque le plus important vis-à-vis du cancer du sein. La maladie est rare chez les femmes de moins de 30 ans. Le risque augmente entre 50 et 75 ans (près des deux tiers des cancers du sein) (Nkondjock et *al.*, 2005).

2.4.3. La ménopause tardive

Les femmes qui ont leur ménopause après 50 ans présentent un risque accru de cancer du sein, Le risque augmente d'environ 3 %, pour chaque année supplémentaire, à partir de l'âge présumé de la ménopause (Nkondjock et *al.*, 2005).

2.4.4. Le traitement hormonal substitutif (THS)

Augmentation du risque de cancer du sein consécutive à la prise de traitements hormonaux substitutifs (THS) de la ménopause ce risque en fonction du type de traitement utilisé, de la voie d'administration, de la durée, du délai entre la ménopause et le début du traitement, de l'âge et des autres facteurs de risque individuels (Nirav et *al.*, 2006).

2.4.5. Les maladies bénignes du sein

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

2.4.6. Les facteurs alimentaires

L'association entre une alimentation riche en viande ou en produits laitiers et le risque d'avoir un cancer du sein est controversé. La consommation de graisse animale, principalement à partir de viande rouge avant la Ménopause est associée à un accru de cancer du sein (Monge et *al.*,2006).

2.4.7. L'alcool

Ce risque augmente d'environ 7 % pour une consommation moyenne d'une boisson alcoolique par jour (Nkondjocket *al.*,2005).

3. Le dépistage et le diagnostic

3.1. Le dépistage

Le dépistage consiste à la détection à un stade précoce infra clinique (asymptomatique) pour permettre un diagnostic et une thérapeutique précoces dans le but d'améliorer le pronostic (Mignotte, 2011).

Objectif du dépistage par mammographie, proposé systématiquement tous les deux ans aux femmes de 50 à 74 ans, est de réduire la mortalité par cancer du sein, et de traiter de façon moins agressive et plus efficace le patient. La synthèse des essais conduit à une estimation de la réduction du risque de décès par cancer du sein de 20 % dans la population invitée au dépistage et d'environ 30 % dans la population ayant effectivement participé au dépistage (Hill, 2014).

3.2. Le diagnostic clinique

Les circonstances de diagnostic d'un cancer mammaire sont diverses. Un cancer du sein peut être asymptomatique et le diagnostic se fait alors d'un examen systématique

(autopalpation, consultation chez le médecin généraliste ou le médecin gynécologue) (Belon et *al.*, 2013)

L'Interrogatoire, en particulier lors de la première consultation, l'interrogatoire doit recueillir un grand nombre de notions sur les antécédents et les facteurs de risque. De même, l'examen physique, mené dans plusieurs positions, de façon bilatérale, symétrique et comparative, sera effectué de façon aussi systématique.

La palpation elle est effectuée avec les doigts bien plats, on recherchera l'existence d'un ou plusieurs nodules.

L'inspection on recherchera la présence d'un méplat cutané, d'une inflammation localisée ou diffuse, d'une rétraction cutanée ou mamellaire d'apparition récente, d'une anomalie cutanée mamellaire, d'une asymétrie récente, d'un aspect de « peau d'organe », ou la présence de nodules dermiques (Saglier et *al.*,2009).

3.3. Les examens complémentaires

A la suite des examens cliniques, les examens radiologiques vont permettre d'obtenir des images d'une partie du corps ou des organes à l'aide de différents appareils. On les appelle aussi examens d'imagerie (Desrumeaux,2012).

3.3.1. Les examens d'imagerie

- ◆ **La mammographie** : C'est un examen radiologique réalisé à l'aide d'un appareil spécialement conçu, le sénographe comportant une source de rayons X adaptée à la radiologie des tissus mous et un système de compression du sein (Desrumeaux ,2012). La mammographie est le meilleur examen pour détecter tôt un cancer du sein. En effet, cet examen permet de détecter la présence d'une masse anormale bien avant qu'une douleur ne soit ressentie et même si l'examen clinique est normal (Evans, 2011). En particulier, la mammographie peut détecter des zones de micro-calcifications, qui même s'ils sont souvent bénins, peuvent parfois révéler un cancer (Gemignani, 2011).
- ◆ **L'IRM** : L'examen de l'IRM du sein complet, donne des informations abondantes sur la nature et le stade de la maladie. Il permet l'analyse des creux axillaires et détecte les atteintes ganglionnaires : perte du hile, contours irréguliers, épaisseur corticale inhomogène, asymétrie en nombre ou en taille des ganglions par rapport au creux axillaire controlatéral (Maxwellet *al.*,2015).

◆ **L'échographie mammaire** : Une échographie s'avère indispensable pour préciser le diagnostic. En outre, l'échographie présente l'avantage de pouvoir réaliser simplement et rapidement une cytoponction sous contrôle visuel. Elle augmenterait la sensibilité de la mammographie seule à plus de 90% (Mombelli, 2014). Elle retrouve une lésion échogène mais hétérogène ou hypoéchogène avec un grand axe oblique ou vertical. Elle est indiquée en cas de lésions palpables (Loriot et al., 2011). Elle est en complément de la mammographie :

- Préciser la nature liquidienne ou tissulaire d'une opacité mammographique.
- Compléter le bilan local d'un carcinome et rechercher une multifocale (Mignotte, et al., 2011).

3.3.2. Les examens anatomopathologiques

Le but est de réduire la fréquence d'une chirurgie inutile de lésions bénignes et une meilleure prise en charge des lésions malignes (type de chirurgie, ganglion sentinelle, traitement adjuvant) (Loriot et al., 2011).

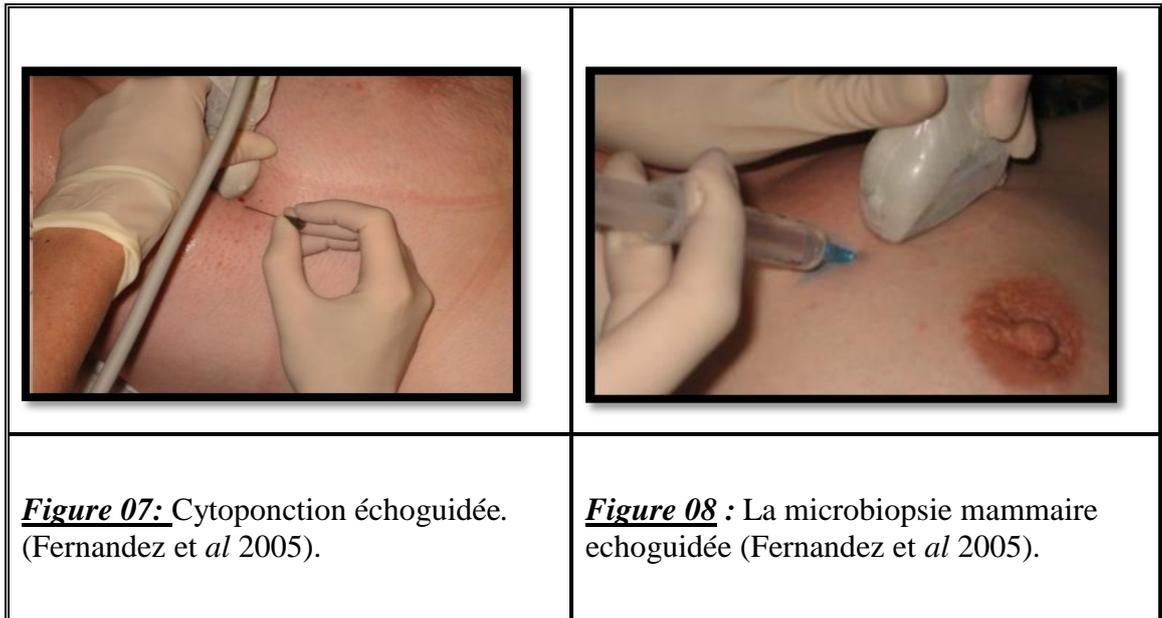
◆ **La cytoponction** : S'effectue avec des aiguilles selon le type d'image, le volume du sein, la profondeur de la lésion et les habitudes du praticien. Elle est particulièrement indiquée pour le drainage des kystes et des abcès (Mombelli, 2014). Les prélèvements percutanés des lésions mammaires sont donc de plus en plus souvent pratiqués. Ces derniers se sont longtemps limités à une cytoponction, qui permet une analyse cellulaire de la lésion (Clough, 2005). En fait, au-delà de la possibilité d'informer très rapidement la patiente sur la nature bénigne ou maligne de sa lésion mammaire, la cytoponction à l'aiguille fine permet aussi d'effectuer un "tri" très rapide et efficace des images indéterminées ou suspectes (Pelte et al., 2006).

◆ **La microbiopsie mammaire** : Elle a été jugée nécessaire pour les patients ayant des lésions évocatrices de malignité mises en évidence par le couplé mammographie /échographie du sein (Aissa et al., 2014). Elle utilise un pistolet automatique à ressort avec une aiguille et permettent d'obtenir des fragments hémicylindriques de 15 mm en moyenne et de 10 à 20 mg (Lévy et al., 2005).

Les indications de la microbiopsie mammaire sont principalement (Aissa et al., 2014) :

- Un cas où le suivi s'avérerait difficile.
- Un désir d'une réponse rapide concernant la nature de la masse.

- L'existence d'antécédents familiaux ou personnels de cancer de sein.



- ◆ **Macrobiopsie par aspiration :** Il s'agit là d'une nouvelle technique effectuée à l'aide d'une aiguille et permettant de réaliser des prélèvements multiples en barillets et de retirer une zone d'environ 10mm de diamètre et 15 à 20 mm de long. Cette technique permet de véritables excrèses de certains zones (microcalcifications en particulier) mais multifragmentaires. Le taux de malignité des interventions réalisées sous anesthésie générale en particulier en présence de Microcalcification. (Fernandez et al.,2005).

3.4. Le traitement

Le type de traitement d'un cancer du sein dépend de plusieurs paramètres que sont la taille de la tumeur, sa localisation, son caractère uni-ou multifocal et l'existence d'une poussé évolutive ou d'un envahissement ganglionnaire (Berment et al.,2015).

3.4.1. La chirurgie

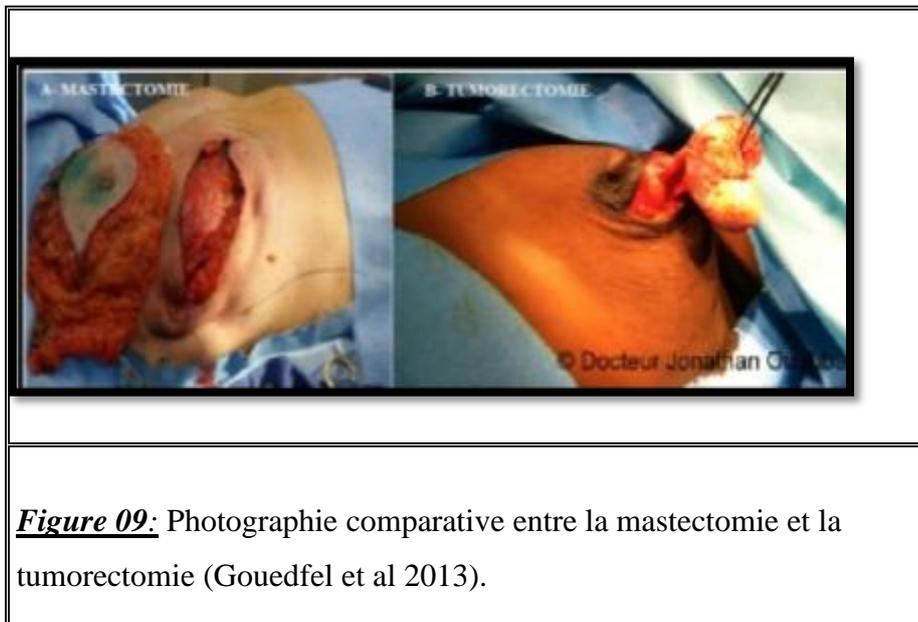
Elle est utilisée en cas de survenue de fractus ou encore de compression médullaire, mais également de façon préventive en présence d'une lésion préfracturaire y compris chez des patientes prises en charge en soins palliatifs (poulain et al.,2004).

➤ **Traitement conservateur (tumorectomie ou Zonectomie)**

Le traitement chirurgical conservateur est essentiellement proposé devant une tumeur unifocale , non inflammatoire ,de taille cohérente avec le volume mammaire (en générale inférieur à 3 cm) dans la perspective d'un résultat cosmétique satisfaisant en tenant compte des marges d'exérèse chez une patiente ne présentant pas de contre –indication à la radio thérapie postopératoire (Classe et *al.*, 2010).

➤ **Traitement radical (mastectomie)**

L'intervention la plus habituelle est la mastectomie radicale type patey .Elle comporte l'ablation de la glande mammaire et d'une grande partie de l'enveloppe cutanée en conservant les muscles pectoraux. L'incision cutanée est variable et doit tenir compte de la topographie de la tumeur et du volume mammaire (Mignotte et *al.*,2011).



3.4.2. La radiothérapie

La radiothérapie externe (RTE) était délivrée sur la glande mammaire et les aires ganglionnaires sus-claviculaires et mammaires internes, sans booste, et un fractionnement en 25 séances et était débutée en moyenne 5 semaines après la fin de la chimiothérapie (Michy et *al.*, 2007).



Figure10: Radiothérapie externe (Belon et al 2013).

Ce traitement complémentaire est habituellement appliqué après le traitement chirurgical conservateur du sein (tumorectomie) mais parfois également après une mastectomie radicale (Horiotet *al.*,2012).

3.4.3. La chimiothérapie

4. La chimiothérapie néoadjuvante

Elle est réalisée avant la chirurgie. Elle peut être proposée en cas de tumeur trop volumineuse (>3 cm) ou inflammatoire .Elle permet de diminuer le volume de la tumeur et de la rendre accessible à un traitement conservateur 1 fois sur 2 (Loriot et *al.*, 2011).

➤ La chimiothérapie adjuvante

Elle est réalisée après la chirurgie en cas de cancer à risque de rechute métastatique traduit pas les situations suivantes :

- ✓ Envahissement ganglionnaire axillaire.
- ✓ T>1.5.
- ✓ Récepteurs hormonaux négatifs.
- ✓ SBR II – III.
- ✓ Femme âgée de moins de 35 ans.

Tableau 05: les principaux médicaments antimétabolites utilisés dans le cancer de sein

(Frénel et *al.*, 2010).

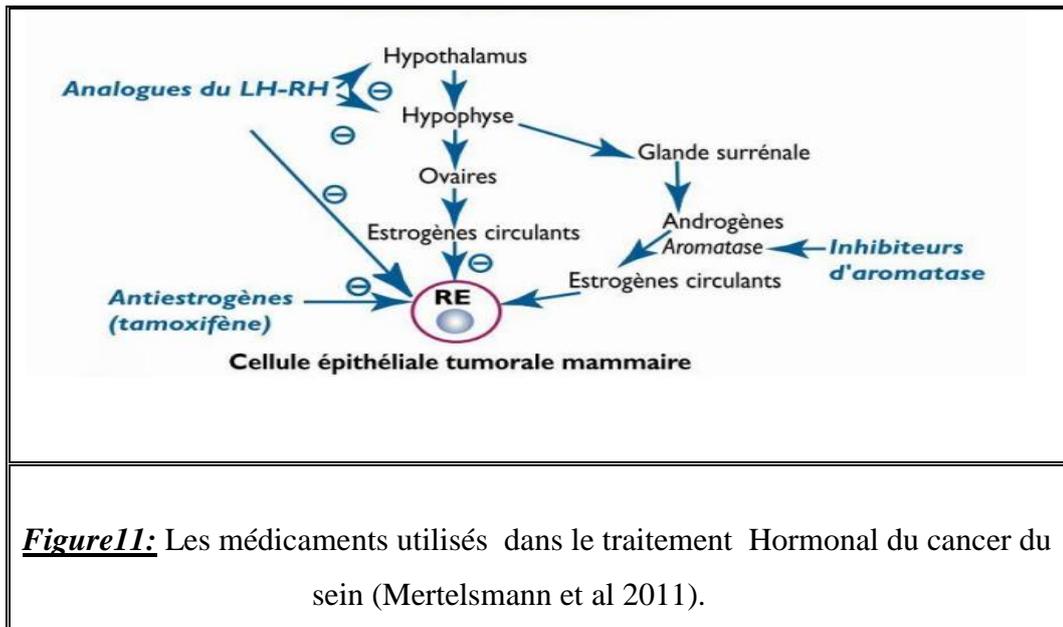
Les Taxanes	regroupent le taxol et le taxotère agissent pendant la mitose et génèrent une désorganisation des chromosomes au moment de la mitose.
Les Antracyclines	On distingue la doxorubicine (adriamycine) et l'épirubicine (farmorubicine). Le mécanisme d'action le plus probable est une compétition avec les topo-isomérase.
Les Antimétabolites (5FU)	permet une inhibition de la synthèse des acides nucléiques.

4.1.1. L'hormonothérapie

L'hormonothérapie occupe une place incontournable panel thérapeutique du cancer du sein hormono dépendant. Elle représente le traitement systémique le plus importante chez les femmes ayant un statut tumoral RH positive (Kahn et *al.*, 2007). L'hormonothérapie repose sur le blocage de l'action ou de synthèse des œstrogènes. (Scottè et *al.*, 2002).

- **Les anti-œstrogènes** : Le tamoxifène : constitue depuis une vingtaine d'années l'hormonothérapie de référence dans les cancers du sein hormono dépendants (Homer et *al.*, 2009). Le tamoxifène s'oppose à la fixation des œstrogènes sur leur récepteur par compétition (Scottè et *al.*, 2002). Il est prescrit à la dose de 20 mg par jour. Le traitement est poursuivi pendant 5 ans (Tesarova, 2013). Chez les patientes non ménopausées de 40 à 49 ans, 5 années de tamoxifène réduisent les risques de rechute de 29 % (Kahn, et *al* 2007).
- **Analogues de la LH-RH** : Réduire le taux de LH hypophysaire par compétition (Scottè et *al.*, 2002). Les agonistes de la LH-RH saturer les récepteurs de LH-RH au niveau de l'hypophyse, réalisant une inhibition de la stimulation ovarienne et l'arrêt de sa fonction. Ils provoquent ainsi une baisse de l'œstradiolémie circulante, équivalente à celle obtenue par l'ablation des ovaires (Kastin, 2006).
- **Les anti- aromatasés** : La troisième génération d' anti-aromatases comprend: l'anastrozole, létrozole, et exemestane. Ces molécules ont d'abord été développées pour le traitement du cancer du sein métastatique chez la femme ménopausée. L'exemestane et le formestane sont classés antiaromatases de type 1 en raison de

leur structure stéroïdienne et leur liaison irréversible à l'aromatase, entrant une inactivation permanente. A l'inverse anastrozole et le létrozole non stéroïdienne sont classés anti aromatasés de type 2 inhibe de façon compétitive la conversion des androgènes en ostéogènes (Kahn et *al.*, 2007). Les anti- aromatase inhibent l'aromatases, enzyme intervenant dans la synthèse des œstrogènes, Au niveau surrénalien et pré tumoral (Scottè, et *al.*, 2002).



4.1.2. L'immunothérapie - thérapie ciblée

Dès mise en évidence de l'impact de la surexpression de HER2 sur le phénotype tumorale et notamment l'agressivité clinique qu'il impliquait, la mise au point de stratégies thérapeutique visant à inhiber la fonction de cette protéine s'est engagée. Ainsi, on peut être produits des anticorps dirigés contre la protéine HER2 (Kahn et *al.*, 2007).

➔ Trastuzumab

Le trastuzumab ou herceptin (Roche-Genentech) anticorps monoclonal humanisé spécifiquement dirigé contre l'oncoprotéine HER2, qui a fait la preuve de son intérêt majeur en thérapeutique humaine, en démontrant une amélioration très significative du risque de rechute dans les cancers du sein localisés surexpression HER2 (Kahn et *al.*, 2007), et il améliore l'efficacité de la chimiothérapie de manière considérable (Mertelsmann et *al.*, 2011). Le trastuzumab montre une efficacité en phase métastatique (Scottè et *al.*, 2002). Plus récemment le trastuzumabemtansine (T-DM1®, Genentech) qui

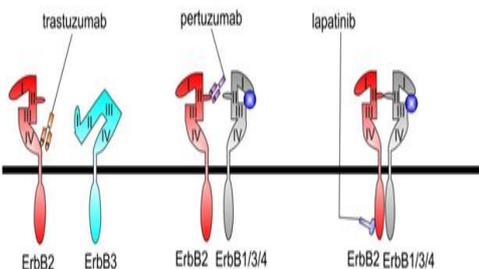
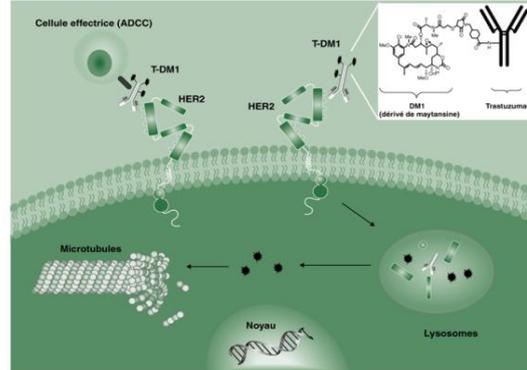
conjugue l'anticorps trastuzumab avec le DM1, un dérivé d'emtansine a montré une excellente activité anti-tumorale chez les patientes atteintes de cancer du sein HER2+. L'Anticorps trastuzumab se lie aux récepteurs HER2 à la surface des cellules tumorales, ce qui permet l'internalisation de T-DM1, et DM1 est ensuite libéré dans ces cellules; la chimiothérapie est donc délivrée directement dans les cellules exprimant HER2 (Mombelli, 2014).

➔ Pertuzumab

Le Pertuzumab (Omnitarg®, Roche) anticorps monoclonal anti HER2 ciblant un épitope différent de celui reconnu par le trastuzumab (Kahn, et *al.*, 2007). Le Pertuzumab inhibe la formation des deux homodimères et hétérodimères, en présence d'un ligand HER2 (Capelan et *al.*, 2012). Dans les modèles précliniques, la combinaison de pertuzumab avec le trastuzumab a été constatée pour réduire la signalisation intracellulaire et la prolifération de cellules du cancer du sein (Reynolds et *al.*, 2014).

➔ Le lapatinib :

Le lapatinib (Tykerb®, GlaxoSmithKline) est une molécule de type inhibiteur de tyrosine kinase ciblant EGFR et HER2. Cette molécule agit sur HER2 par un mécanisme différent de celui du trastuzumab (Kahn, et *al.*, 2007). Le médicament est au moins partiellement efficace en provoquant l'apoptose des cellules tumorales (Zierle et *al.*, 2015).

 <p>Le diagramme illustre les sites de liaison des anticorps monoclonaux à HER2. Trastuzumab cible ErbB2, pertuzumab cible ErbB2 et ErbB1/3/4, et lapatinib cible ErbB2 et ErbB1/3/4.</p>	 <p>Le schéma illustre le mode d'action du Trastuzumabemtansine (TDM1). Le TDM1 se lie à HER2 sur la membrane cellulaire, est internalisé, et libère DM1 dans le cytoplasme, entraînant la destruction des microtubules et l'apoptose.</p>
<p>Figure12: Les anticorps monoclonal ciblant les domaines de HER2 (Kahan et al 2007).</p>	<p>Figure13 : Mode d'action du Trastuzumabemtansine (TDM1) (Kahan et al 2007).</p>

PARTIE PRATIQUE

✚ **Cadre d'étude** : Il s'agit de deux études l'une est rétrospectif, descriptive et épidémiologique, l'autre étude est une étude anatomopathologique, les deux études ont été réalisés au niveau du service d'oncologie et le service d'anatomopathologie de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine (HMRUC).

✚ **Durée d'étude** : cette étude est effectuée pendant trois mois entre mars et mai 2016.

1. Etude épidémiologie

1.1. La Population d'étude

Notre échantillon regroupe 35 femmes jeunes présentant toutes un cancer de sein déjà diagnostiqué dont l'âge est moins de 35 ans.

◆ Critères d'inclusion

- Patientes ayant un cancer de sein.
- Patientes ayant un âge varie entre 20 et 35 ans.

◆ Critères d'exclusion

- Des dossiers avec des informations insuffisantes.
- Sujets en réalité des analyses pour pouvoir s'intéresser à d'autres pathologies

1.2. Méthodologie

Pour notre enquête, nous avons accédé aux dossiers des patients à la salle d'archive au service d'oncologie médicale de HMRUC. Un choix adéquat de l'échantillon selon les critères d'inclusion et les critères d'exclusion a été établi, nous avons étudiée les dossiers de 2011 à 2015. Un questionnaire contenant tous les renseignements nécessaires est rempli pour la population d'étude (Annexe : 1).

1.3. Les paramètres étudiés :

- **Paramètres épidémiologiques** : l'âge, sexe, statut marital, antécédents familiales.
- **Paramètres clinique** : type de localisation de cancer.
- **Paramètres histologiques** : le type histologique.
- **Paramètres immunohistochimiques** : les récepteurs hormonaux et HER2.
- **Paramètres thérapeutique** : chimiothérapie adjuvante et néoadjuvante.

2. Etude anatomopathologique

2.1. La population d'étude

C'est une population qui renferme 16 patientes avec 15 patientes ayant subi une mastectomie et une seule biopsie.

2.2. Méthodologie

Les pièces opératoires (mastectomie) ou biopsie est envoyée dans le laboratoire d'anatomopathologie pour faire une analyse histologique et immunohistochimique pour confirmer si la lésion est cancéreuse ou non.

2.3. Examens anatomopathologiques

2.3.1. Etude macroscopique

➔ En cas de mastectomie

L'étude macroscopique est précédée d'une étape de fixation au formol tamponné à 10% pendant 40 heures. Le but de ce pré traitement immobiliser les composantes cellulaires du tissu dans un état aussi proche que possible de l'état vivant, assurant ainsi la conservation du sein (Photographie1: A).

L'examen macroscopique est essentiel pour déterminer le choix du prélèvement à examiner. La prise en charge macroscopique se fait par un médecin anatomo-pathologiste et consiste en une macro-description.

- La mastectomie est examinée, mesurée, palpée puis tranchée par sa face postérieure en conservant l'intégrité du revêtement cutané (tranches en feuillets de livre) (Photographie1: B)
- Appréciation de l'extension de la tumeur par la description de la tumeur : taille, consistance de nécrose, l'aspect et toutes les lésions associées.
- Extrait de petits fragments à partir de :
 - La masse tumorale.
 - Du mamelon.
 - La base de résection.
 - Curage axillaire (Photographie1: C).
- Dépôt des fragments dans des cassettes qui seront étiquetées en écrivant le numéro du patient et du bloc, puis plongées dans du formol à 10% (Photographie1: D).



Photographie1 : Etapes de la prise en charge Macroscopique d'une pièce de mastectomie.

➔ **En cas de biopsie**

Les biopsies sont englobées dans des feuilles pour ne pas les perdre (Photographie 2: A), et sont déposées dans des cassettes, puis plongées dans du formol à 10% (Photographie 2: B).



Photographie2 : Cas de biopsie mammaire

2.3.2. Etude histologique

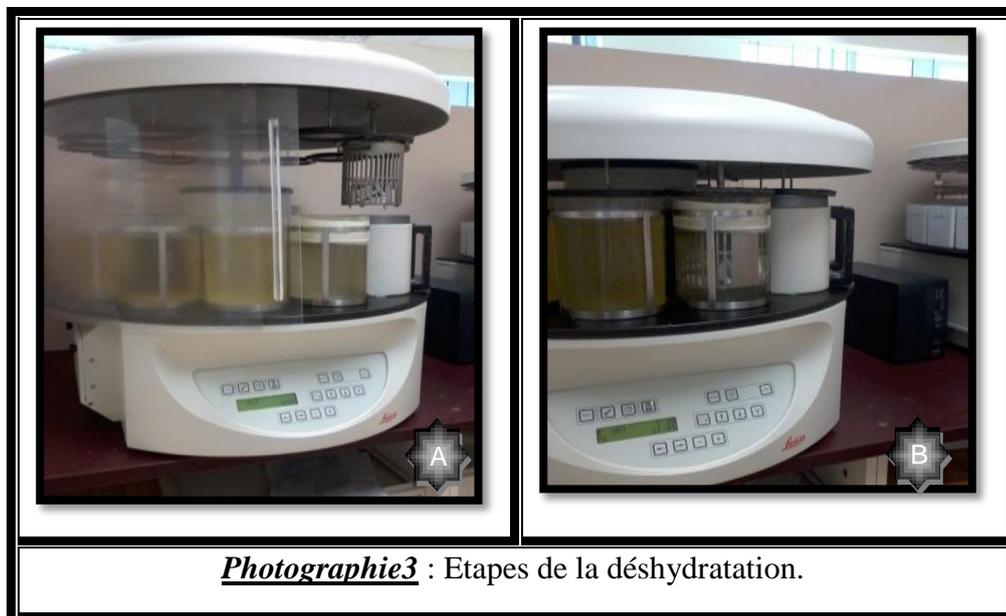
L'étude histologique passe par plusieurs étapes : la déshydratation, inclusion en paraffine, Réalisation des coupes et la coloration des lames.

- **La déshydratation**

Cette étape se fait à l'aide d'un appareil permet la déshydratation de façon automatique, il est constitué de 12 bains remplis avec des solutions d'alcool à teneur croissante, le temps total de cette étape 18 heures

- 1 bain de formol
- 6 bains d'éthanol
- 3 bains de xylène
- 2 bains de paraffine chaude

Les échantillons sont placés dans un panier (Photographie 3: A) qui sont successivement transféré d'un bain à l'autre selon une programmation définie (pour chaque bain une heure et demi) (Photographie 3: A)

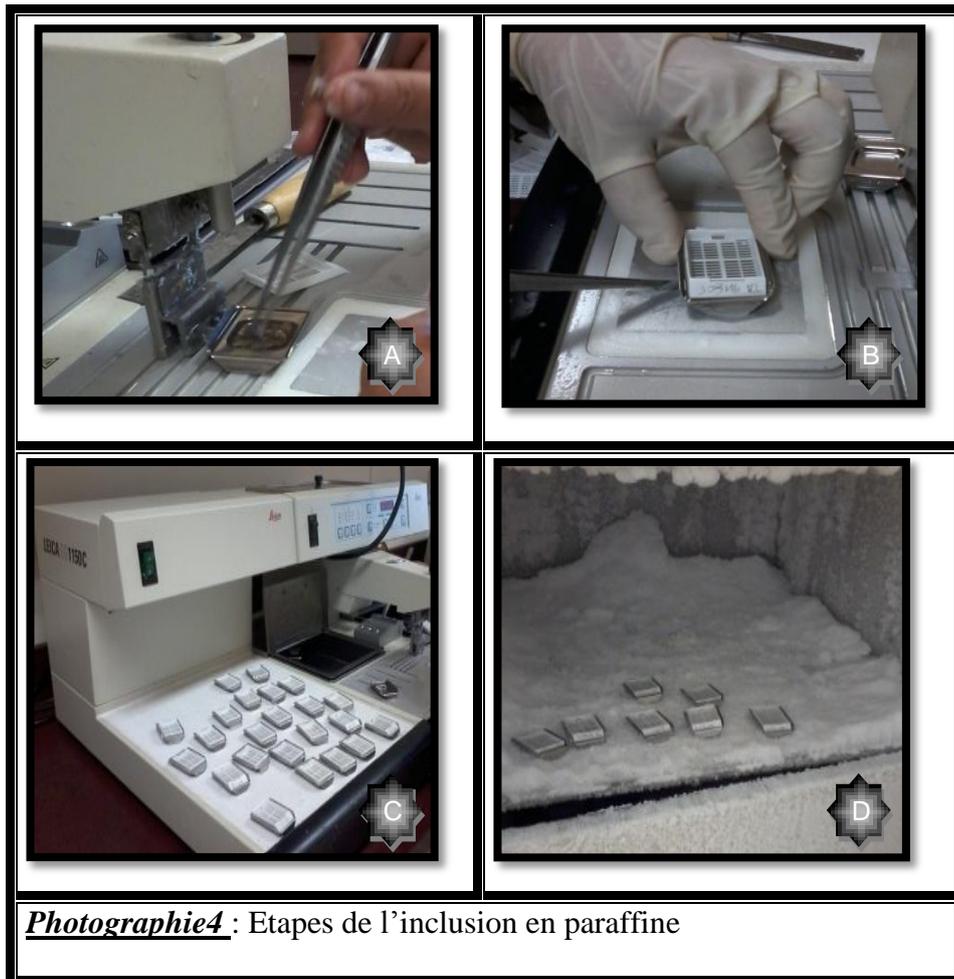


Photographie3 : Etapes de la déshydratation.

- **Inclusions en paraffine**

- Saisir les fragments à l'aide d'une pince métallique et déposer délicatement au centre du moule (Photographie 4: A).
- Remplir les moules par la paraffine chaude.

- Placer les moules sur le disque de refroidissement et aplatir délicatement les fragments à l'aide d'une pince.
- Couvrir les moules par la cassette d'identification (Photographie 4: B).
- Verser une quantité de paraffine chaude sur la cassette d'identification.
- Mettre les moules sur le disque de refroidissement, laisser refroidir (Photographie 1: C)
- Mettre les blocs dans le congélateur à - 60°C (Photographie 4: D).
- Après le refroidissement dans le congélateur démouler les blocs.



• Réalisation des coupes

- Les blocs solides de paraffine contenant les prélèvements sont placés dans le microtome (Photographie 5: A).
- Commencer par dégrossissage à 25 μm pour dénuder les tissus jusqu'à un niveau pour lequel on pouvant obtenir une coupe représentative
- Le microtome est règle à 3 μm pour obtenir des rubans tissulaire très fins (Photographie 5: B).

- Mettre les rubans dans le bain marie.
- Laisser les rubans à la surface de l'eau pour faciliter leur étalement.
- Plonger les lames dans le bain marie (les lames utilisés sont marquées par le même numéro du bloc) pour étaler les rubans sur les lames et retirer les lames verticalement de l'eau (Photographie 5: C et D)
- Placer les lames dans le porte lame (Photographie 5: E).
- Placer le porte lame dans une étuve à 52 °C pendant 1 heure (Photographie 5: F).



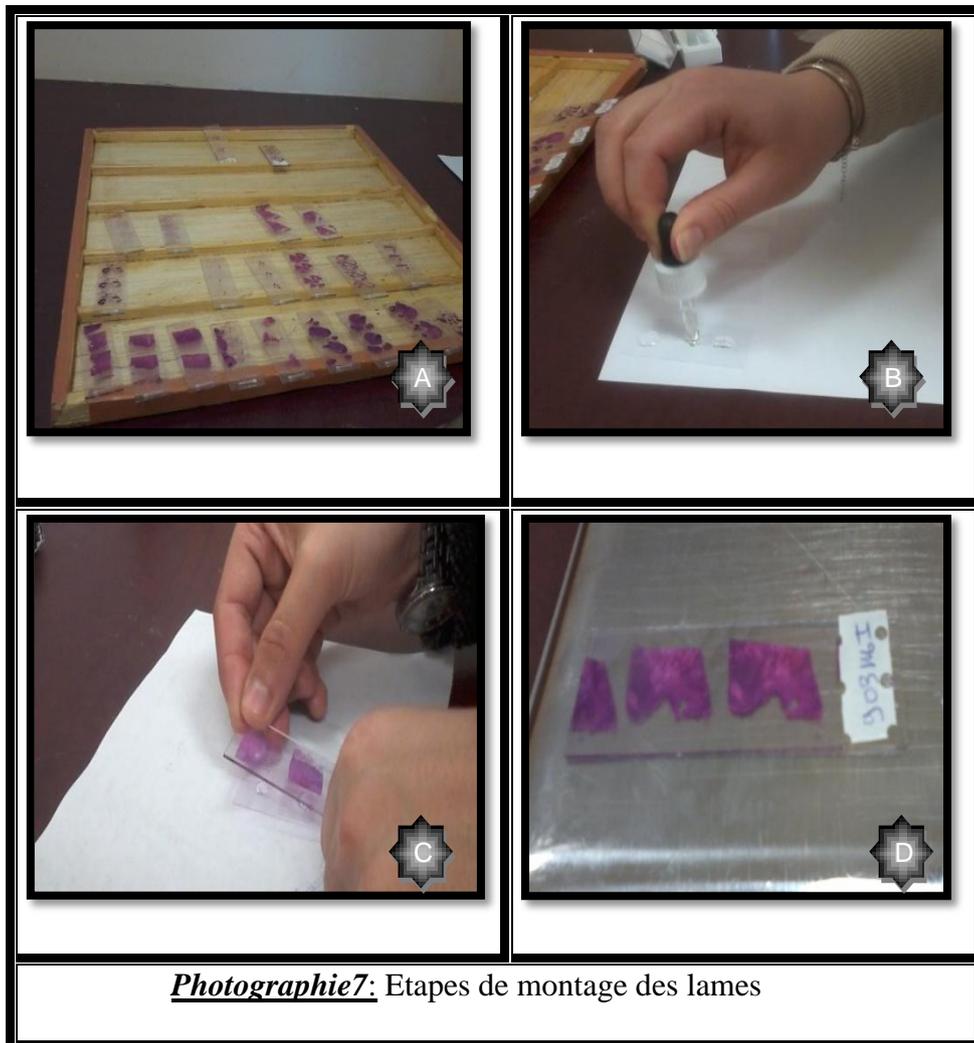
- **La coloration des lames**

- ✚ Après séchage en étuve à 52 °C pendant 1 heure, les lames sont colorées en HE (L'hématoxyline colore les noyaux en violet, l'éosine, le cytoplasme en rose).
- ✚ La coloration a été effectuée à l'aide d'un autre appareil (photographie6: A) composé des bacs fixes (Photographie 6: B et C) où les lames sont déplacées d'un bac à un autre.
 - Dans le bac de xylène pendant 18 min.
 - On place la porte lame dans l'éthanol pendant 18 min.
 - On lave les lames à l'eau distillé pendant 1min.
 - On place la porte lame dans le bac d'hématoxyline pendant 6 min.
 - Dans le bac de l'eau distillé pour le rinçage pendant 1min.
 - Dans le bac d'éosine pendant 2 min.
 - On lave les lames à l'eau distillé pendant 1min.
 - On place dans l'éthanol pendant 6 min.
 - Dans le bac de xylène pendant 15 min.
- ✚ Après la coloration les lames sont placées dans le porte lame (Photographie6 : D).



- Après la coloration, les lames sont retirées et déposées sur un plateau en bois pour sécher (Photographie 7: A). Le montage des lames consiste à protéger définitivement le

tissu étalé sur la lame par une lamelle de verre, collée à l'aide d'une colle (Photographie 7: B, C et D).



2.3.3. Étude immunohistochimique

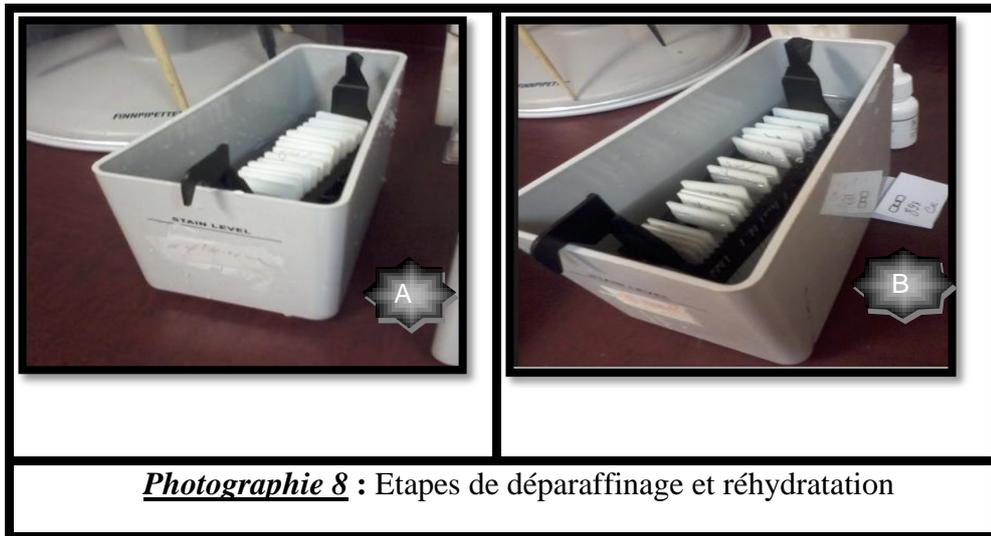
L'immunohistochimie est une méthode morphologique permettant de localiser des antigènes dans les tissus ou les cellules, par des anticorps (AC) (immunoglobulines) dirigés de façon spécifique contre ces antigènes, et rendus visibles au microscope par conjugaison avec des fluorochromes ou des enzymes donnant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

✚ Préparation des coupes :

- La technique est effectuée sur un ruban coupé à 3 μm dépeceur et récupérer sur une lame Silanisée, ceci concerne aussi les coupes sur lequel est déposée les AC (HER, RE et RP), ces derniers (les coupes) sont mise à l'étuve à 56C° pendant la nuit (18h). Le lendemain la technique est appliquée selon les étapes suivantes :

Etape 1: Déparaffinage et réhydratation

- Placer les lames dans un flacon de xylène et laisser pendant 15 mn dont son rôle est le déparaffinage (Photographie 8:A).
- Mettre porte lames dans l'éthanol pendant 15 mn (réhydratation) (Photographie 8:B).
- Eliminer l'excès de liquide et placer les lames dans l'eau distillée pendant 5 mn.



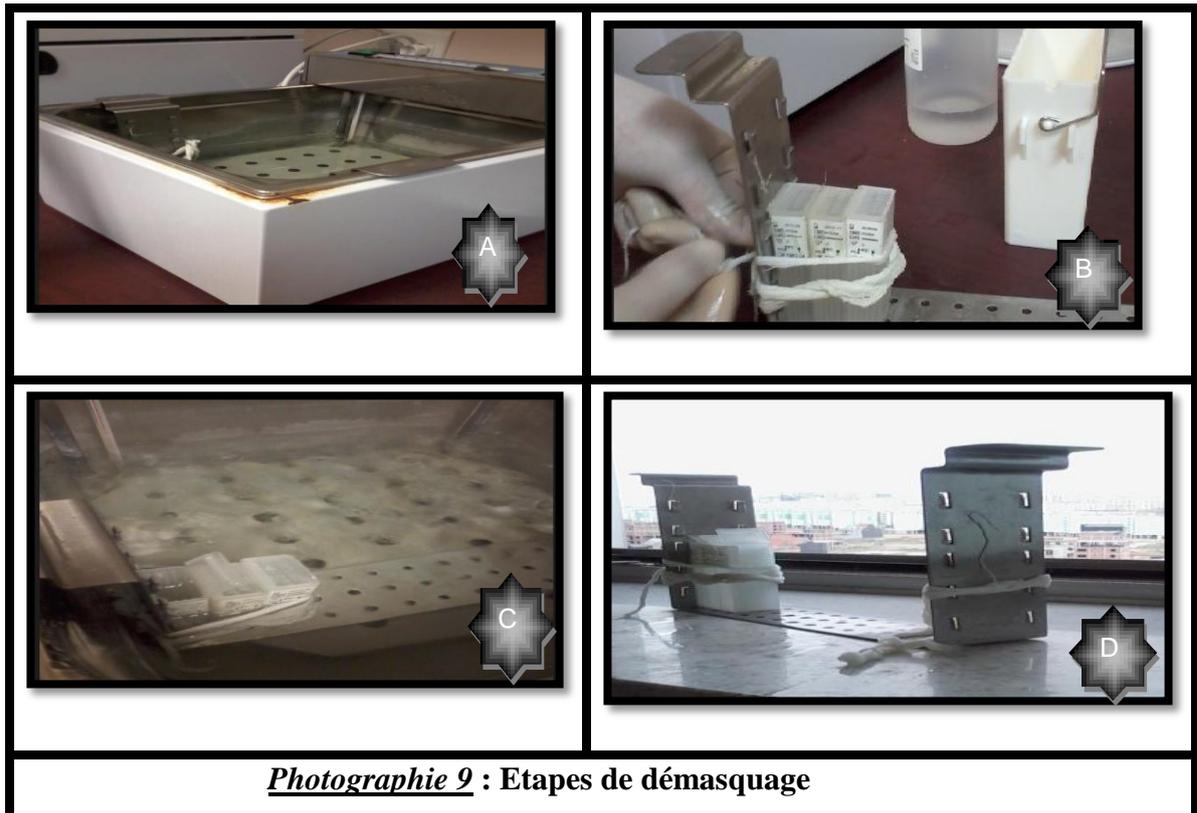
Etape 2 : Le démasquage

◆ Préparation la solution du démasquage

- Déposer 900 ml d'eau distillé +100 ml d'une solution concentré de démasquage (dilution au 1/10).
- Faire chauffer le Bain- Marie à 93C° pendant 10 mn puis déposer les lames de RE, RP et HER2 dans la solution du démasquage (HER2 concerne un solution spéciale de démasquage) dans les boites contenue le PH6 puit ces dernies on les déposer dans le Bain Marie pendant 40 mn (Photographie 9 : A,B et C).

◆ Remarque : la solution du démasquage permet de révéler les antigènes masqués. C'est-à-dire la destruction des sites antigéniques.

- Laisser les lames refroidir sur la palliasse pendant 15mn à température ambiante (air libre (Photographie 9 : D).
- Plonger les lames dans l'eau distillée pour le lavage pendant 5mn.



Etape 3 : Inhibition de Peroxydases

- Egoutter les lames et entourer la coupe tissulaire de chaque lame d'un cercle, avec un Deko Pen (matière hydrophobe permet d'éviter la fuite d'eau) (Photographie 10 : A).
- Préparer une chambre humide et conférer une incubation en noir (Photographie 10 : B).
- Appliquer trois gouttes d'eau oxygéné H₂O₂ de manière à couvrir l'échantillon (réactif inhibiteur de la peroxydase) (Photographie 10 : C).
- Déposer dans la chambre humide pendant 10mn (Photographie 10 : D).
- Mettre les lames dans porte lame et plonger l'ensemble dans l'eau distillée et rincer deux fois pendant 5 mn dans le TBS (Photographie 10 : E et F).



Etape 4 : Anticorps primaire (réactif de contrôle négatif)

- Ajouter l'AC primaire anti RE, RP et HER2 (Photographie 11 : A).
- Incuber en noire pendant 30 minutes (Photographie 11 : B).
- Rincer dans le flacon d'eau distillée pendant 5mn (Photographie 11 : D).
- faire un lavage pendant 5mndans le TBS (Photographie 11 : D).

Etape 5 : Anticorps secondaire

- Additionner l'anticorps secondaire (1 goutte) par micropipette de 50ul et un autre spécifique de HER2 (Photographie 11 : C).
- Incuber en noire pendant 30 mn (Photographie4 : B).

- rincer dans l'eau distillée (Photographie 11 : D).
- Egoutter bien les lames et plonger dans TBS pendant 5 mn (Photographie 11 : D).



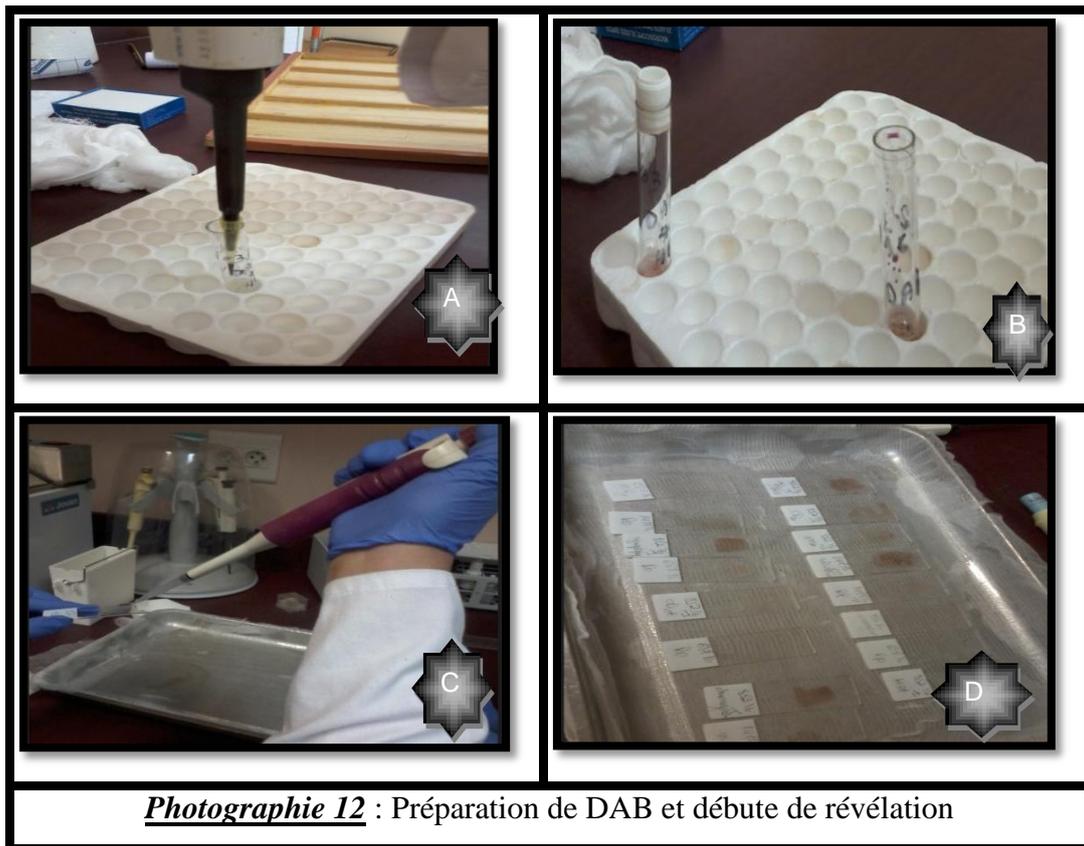
Etape 6 : La révélation

◆ Préparation du DAB :

- Tube (1) DAB de HER : avec micropipette ajouter 1ml de DAB dilué + 20 μ l de DAB concentré (Photographie 12 : A et B).
- Tube (2) DAB de RE, RP : 1ml de DAB dilué + 20 μ l de DAB concentré (Photographie 12 : A et B).

◆ Début de la révélation

- Mettre 20 μ l du DAB et incuber en noir pendant 5 mn (Photographie 12 : C et D).
- Rincer doucement à l'eau distillée.

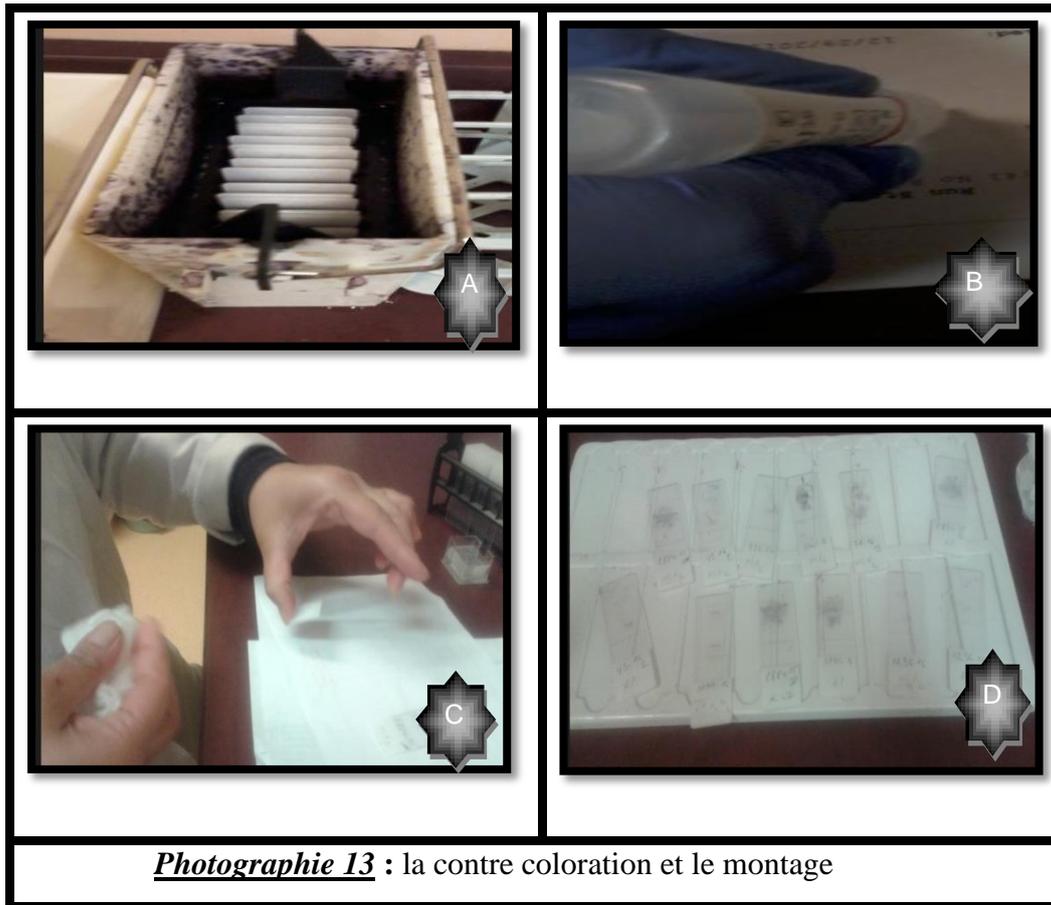


Etape 7 : Contre coloration

- Immerger les lames dans un Flacon d'hématoxyline pendant 6 mn (Photographie 13 : A).
- Rincer à l'eau distillée pendant 1 mn.

Etape 8 : Montage

- Utiliser le liquide de montage qui couvrit d'une lamelle (Photographie 13 : B)
- Fixer les lames du HER et d'autres récepteurs (RE, RP) sur les lamelles (Photographie C et D).



Photographie 13 : la contre coloration et le montage

Etape 9 : La lecture des lames

✚ Pour les récepteurs hormonaux (RE et RP)

La lecture des lames basées sur deux critères :

1. Le pourcentage des cellules marquées (**Tableau 7**).
2. L'intensité de marquage (**Tableau 8**).

Tableau 6:Le pourcentage des cellules marquées.

Pourcentage des cellules marquées(%)	Score
absence de marquage	Score 0
< 1 % (inférieure à 1 %)	Score 1
< 10 % (inférieure à 10 %)	Score 2
10 à 33 %	Score 3
33 à 66 %	Score 4
> 66 % (supérieure à 66 %)	Score 5

Tableau 7: L'intensité de marquage

Intensité de marquage	Score
Absence d'intensité	Score 0
Intensité faible	Score 1
Intensité modéré	Score 2
Intensité forte (intense)	Score 3

➔ **Calcule le score total :**

Score totale = Score de pourcentage des cellules marquées + score d'intensité de marquage. Il varie entre 0 et 8. Si score entre 0 – 2 (Score négatif). Si score entre 3 – 8 (score positif).

Tableau 8 : Score totale des récepteurs hormonaux

Le pourcentage et l'intensité des cellules marquées	Score totale
1. Absence de pourcentage des cellules marqué avec intensité de marquage négative.	Score 0 (0%) + score (0 d'intensité) = score 0 (négative)
2. Pourcentage des cellules marquées 30 % avec intensité faible.	Score 3 (10 à 33%) + score 1 (faible) = 4 (score positif)
3. Pourcentage des cellules marquées < 1 % avec intensité modéré.	Score 1 (<1 %) + score 2 (modéré) = 3 (score positif)
4. Pourcentage des cellules marqué 75 % avec intensité forte.	Score 5 (>66%) + score 3 (forte) = 8 (score positive)
5. Pourcentage des cellules marqué 60 % avec intensité faible.	Score 4 (33 à 66%) + score 1 (faible) = 5 (score positive)
6. Pourcentage des cellules marqué 25 % avec intensité forte.	Score 3 (10 à 33 %) + score 3 (forte) = score 6 (positive)
7. Pourcentage des cellules marqué 90% avec intensité modéré.	Score 5 (>66%) + score 2 (modéré) = 7 (score positive)
8. Pourcentage des cellules marqué <10 % avec intensité faible.	Score 1 (<10%) + score 1 (faible) = 2

L'oncogène HER2

La lecture des lames des récepteurs de HER2 basé sur le marquage membranaire des cellules marquées et son pourcentage.

Tableau 09: Interprétation des lames du score de HER.

Marquage membranaire	Résultats	score
Absence de marquage, marquage complet ou incomplet modéré ou faible $\leq 10\%$ des cellules.	Négative (non amplifié)	Score 0
Marquage membranaire complet ou incomplet faible $> 10\%$ des cellules.	Négatif (non amplifié)	Score 1
Marquage incomplète modéré à fort $>10\%$ des cellules, marquage complet modéré $> 10\%$ des cellules, marquage complet fort $\leq 10\%$ des cellules.	Equivoque	Score 2
Marquage complet fort $> 10\%$ des cellules.	Positif (amplifié)	Score 3

Si le score 0 ou 1 considéré comme négatifs, le score 3 considéré comme positif.

Remarque : les cas où le score égale à 2 peuvent être contrôlé par la technique de FICHE

FICHE positive : (le score 3 : positive)

FICHE négative : (le score 1 : négative)

3. Résultats épidémiologiques :

3.1. L'âge :

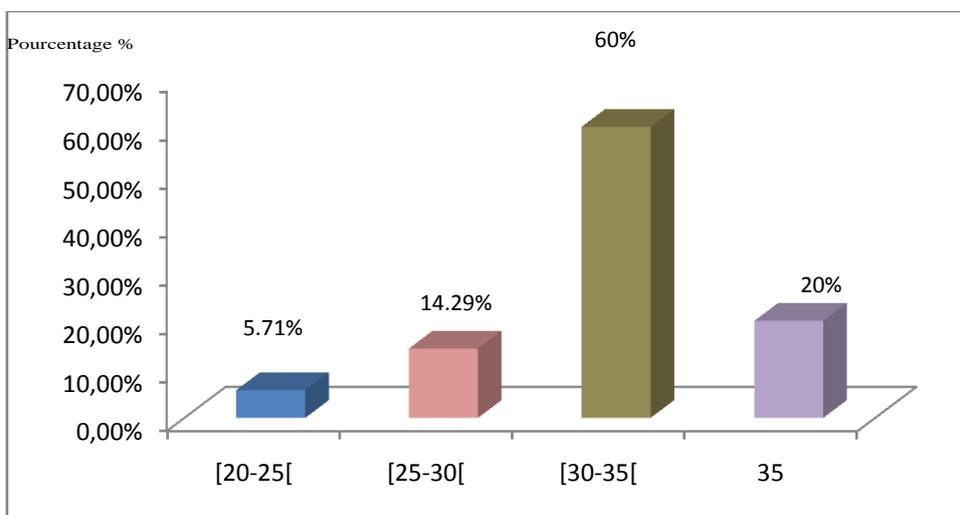


Figure 14 : Représentation de la répartition des patientes selon l'âge

La figure 14 nous informe une nette augmentation dans la tranche d'âge [30-35] avec un pourcentage de 60% des patientes, suivi de l'âge de 35 ans à un taux de 20% puis 14.29 % pour les femmes entre 25-30 ans et enfin une faible pourcentage 5.71 % avec la tranche d'âge [20-25] ans .

3.2. Le statut marital

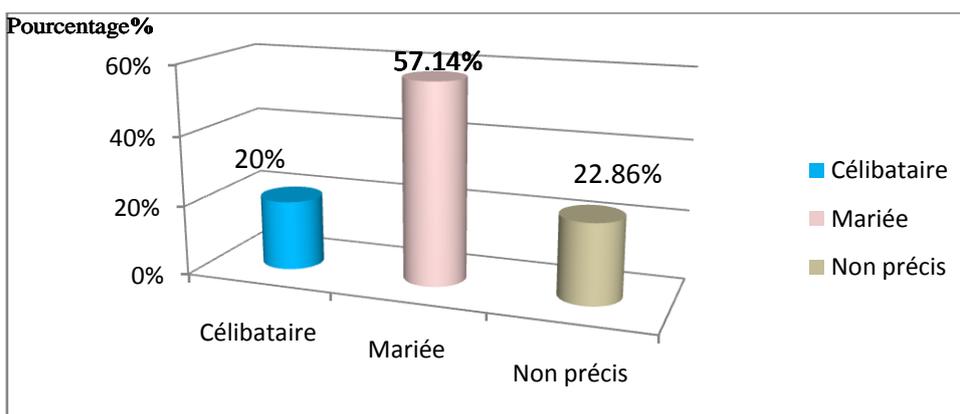


Figure15 : Représentation de la répartition des patientes selon le statut marital.

Dans notre série on trouve un pourcentage élevé (57.14%) des femmes mariées atteintes de cancer de sein, et 20% des femmes sont célibataires à partir de nombre total de 35 femmes 22.86 % de notre échantillon était non précis.

3.2. Les antécédents

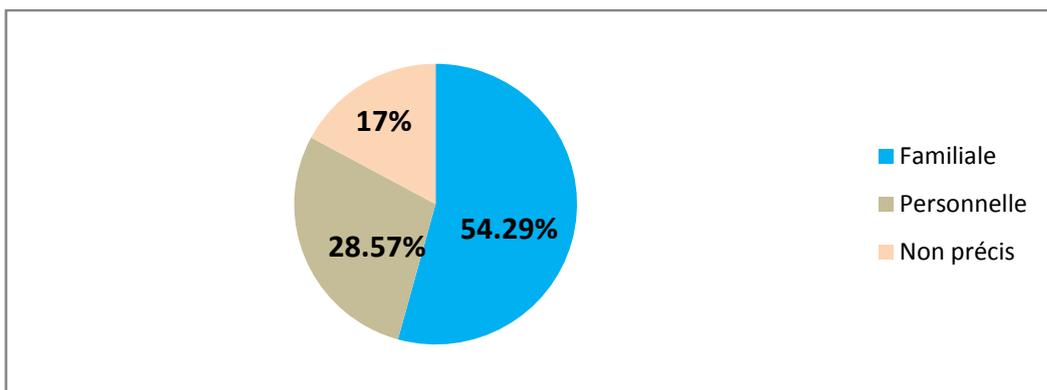


Figure 16: Répartition des patientes selon les antécédents.

On note que une prédominante des patientes ayant une notion familière avec 54.29% puis suivie par 28.57 % avec des antécédents personnelle. Un faible pourcentage 17% était observé pour les femmes sans précision.

3.3. La localisation de la tumeur

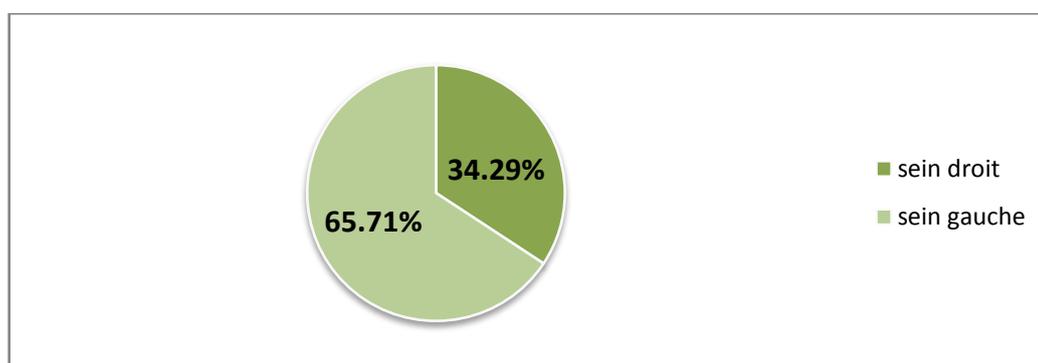


Figure 17 : Répartition des patientes selon la localisation tumorale.

Cette figure montre la répartition des patientes en fonction de la localisation tumorale sur les 5ans (2011 à 2015). Le siège le plus fréquent de la localisation des tumeurs malignes de sein était le sein gauche avec 65.71%.

3.4. Type histologique du cancer

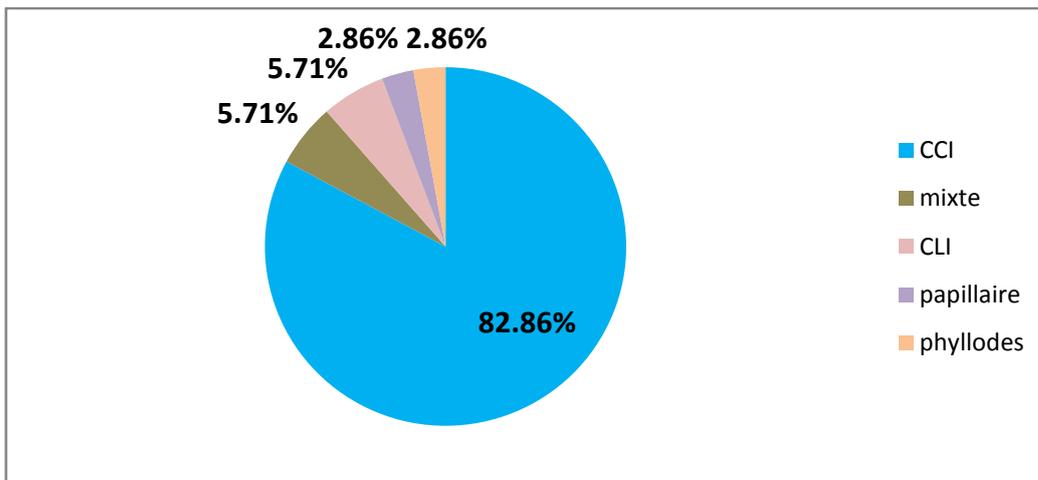


Figure 18: Répartition des patientes selon le type histologique du cancer.

Le type histologique majoritaire et largement dominant est le carcinome canalaire infiltrant retrouvé dans 82,86 % des cas. Le carcinome lobulaire infiltrant et les cas mixtes présentent une égalité avec un taux de 5,71%.

3.5. Le Grade histologique SBR

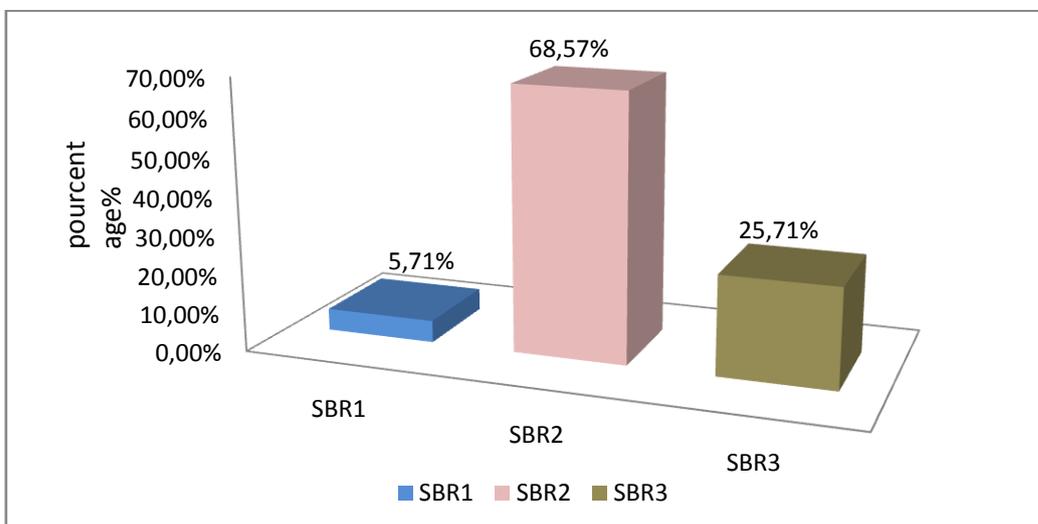


Figure 19 : Représentation la répartition des patientes selon le grade SBR.

Le grade SBR majoritairement retrouvé est le grade SBRII avec 68,57 %, suivi du grade III avec 25,71 % et enfin le taux le plus faible était pour le grade I avec 5,71%.

3.6. Répartitions des patients selon la classification TNM

➔ Taille tumorale T

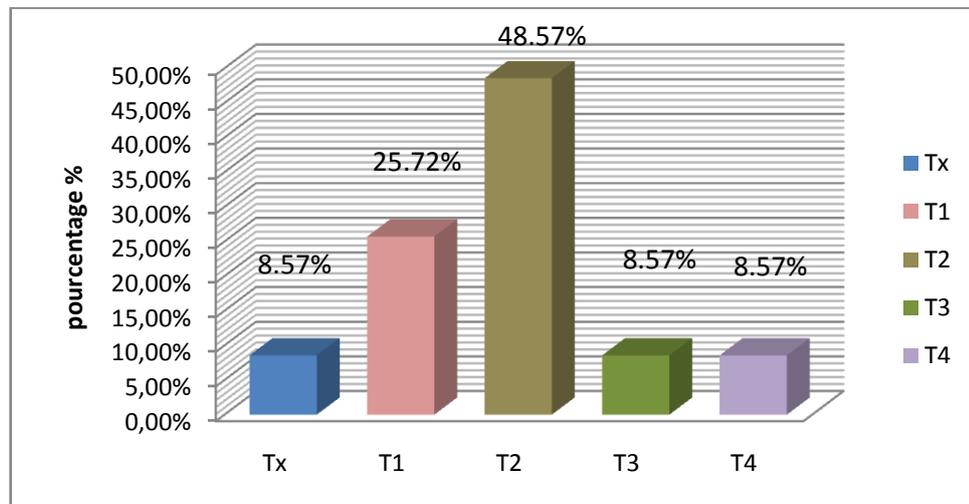


Figure 20 : Représentation de la répartition des patientes selon la taille tumorale.

D'après notre histogramme, on voit que la taille tumorale T2 est la plus élevée avec 48.57% suivi de 25.72% de T1. Les trois types T3, T4 et Tx présentent la même proportion 8.57% (un taux faible de ces classes).

➔ Envahissement Ganglionnaire N

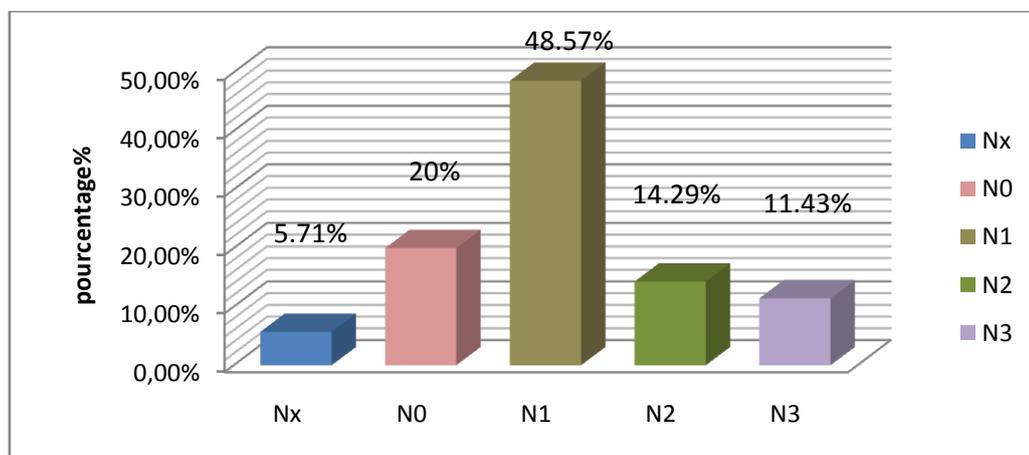


Figure 21 : Représentation de la répartition des patientes selon statut ganglionnaire N.

Le statut ganglionnaire présente 48.57% des tumeurs classées N1, 20% sont classées en N0 puis 14.29% des patientes ayant un envahissement ganglionnaire de classe N2 suivi par N3 avec 11.43%. Le stade ganglionnaire non déterminé Nx est de 5.71%.

➤ Statut métastatique M

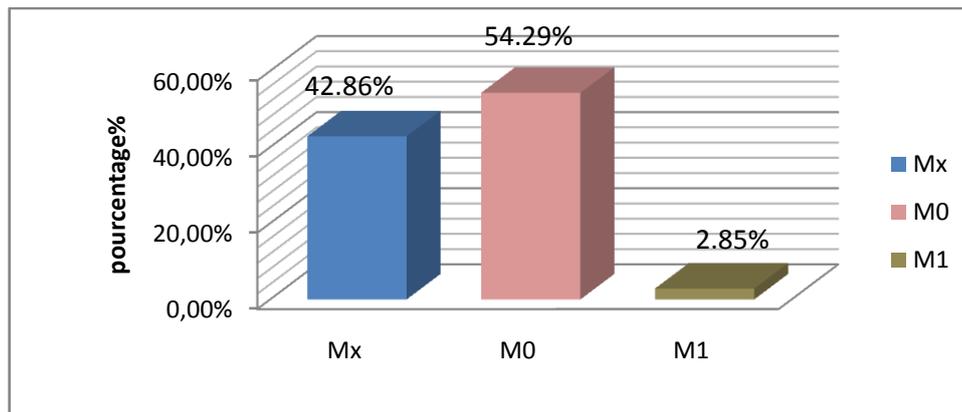


Figure 22: Répartition des patientes selon l'état métastatique M.

Une nette prédominance des patientes qui ne présentent aucune métastase à distance M0 avec 54.29% suivi par 42.86% de Mx (présence ou non de métastases non précisée) et seulement 2.85% ayant une métastase à distances.

3.7. Aspect immunohistochimique

◆ Expression des récepteurs hormonaux

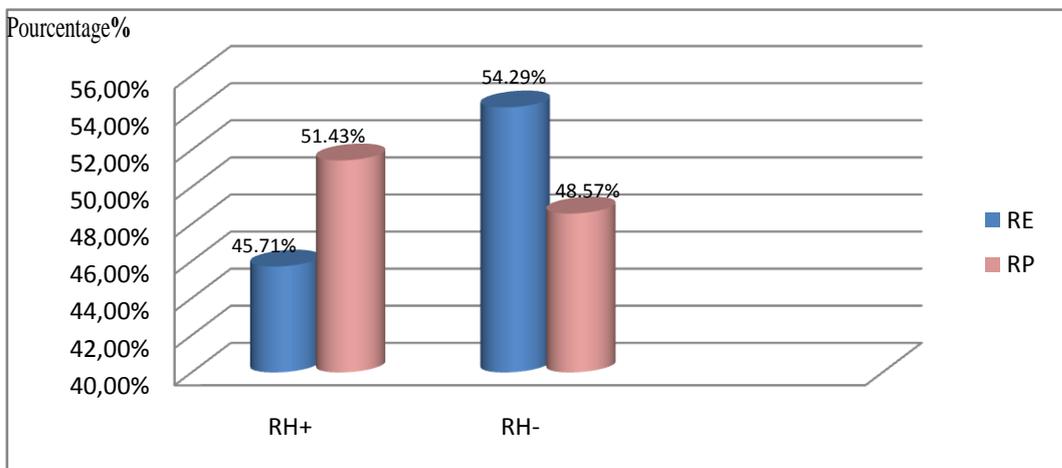


Figure 23: Représentation de la répartition des patientes selon l'expression des récepteurs

Hormonaux

Les récepteurs hormonaux de progestérone positive donnent le pourcentage majoritaire 51.43% suivi par 45.71% pour RO positive, contrairement pour les récepteurs hormonaux négatifs les RO ayant une prédominance par rapport aux RP.

◆ Expression de l'oncogène HER2

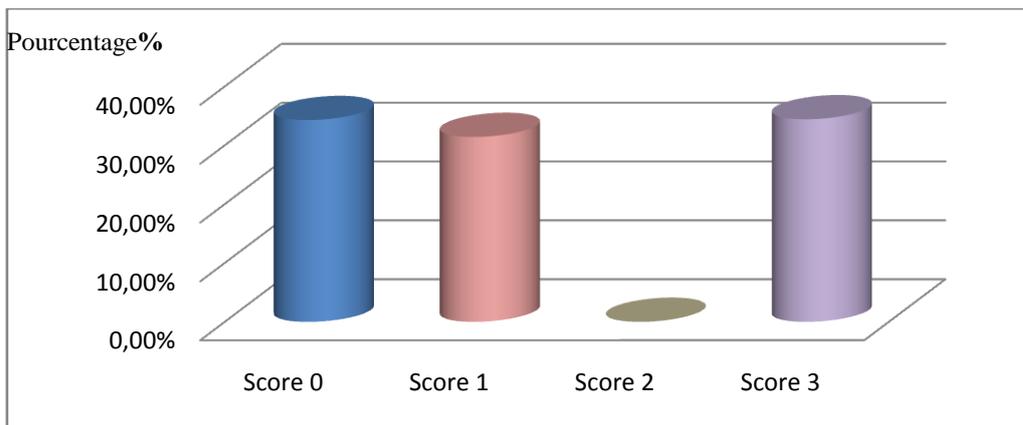


Figure 24 : Représentation de la répartition des patientes selon l'expression de l'oncogène HER2.

Le taux le plus élevé correspond au score 3 de la surexpression de HER2 avec 34,42 %, en parallèle on note un taux de 34,29% des patientes ayant le score 0 suivi par le score 1 négative avec 29%. Une absence de la surexpression de HER2 avec un score 2.

◆ Classification moléculaire

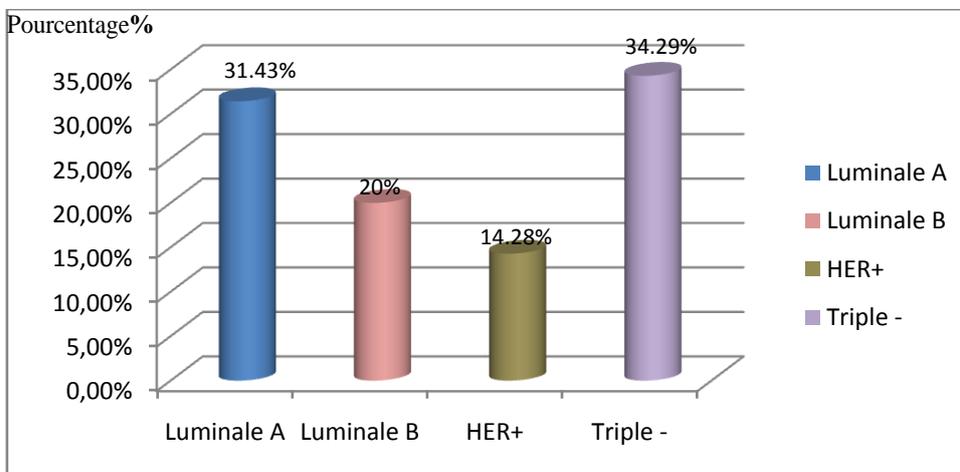


Figure 25 : Représentation de la répartition des patientes selon la classification moléculaire.

Une nette prédominance de triple négatif avec 34,29% suivi par le type luminal A avec 31,43% et un taux de 20% pour le type luminal B, enfin le HER+ avec un taux de 14,28%.

3.8. Répartitions des patients selon les types de la Chimiothérapie.

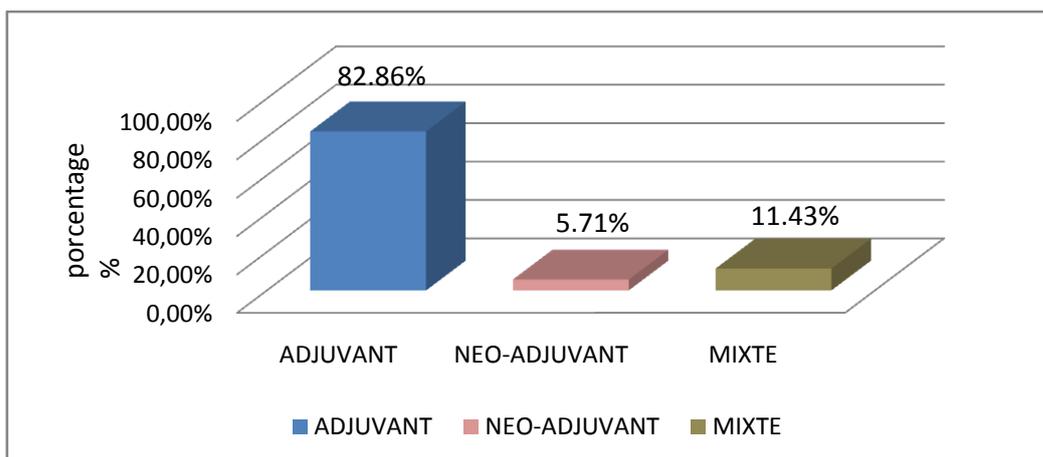


Figure 26: Représentation de la répartition des patientes selon les types de la chimiothérapie

Selon cet histogramme, on constate un taux élevé de la chimiothérapie adjuvante avec 82.86%, ce qui n'est pas le cas pour le traitement néo-adjuvant qui présente une faible utilisation avec seulement 5.71%.

3.9. L'évolution du cancer du sein (2011-2015)

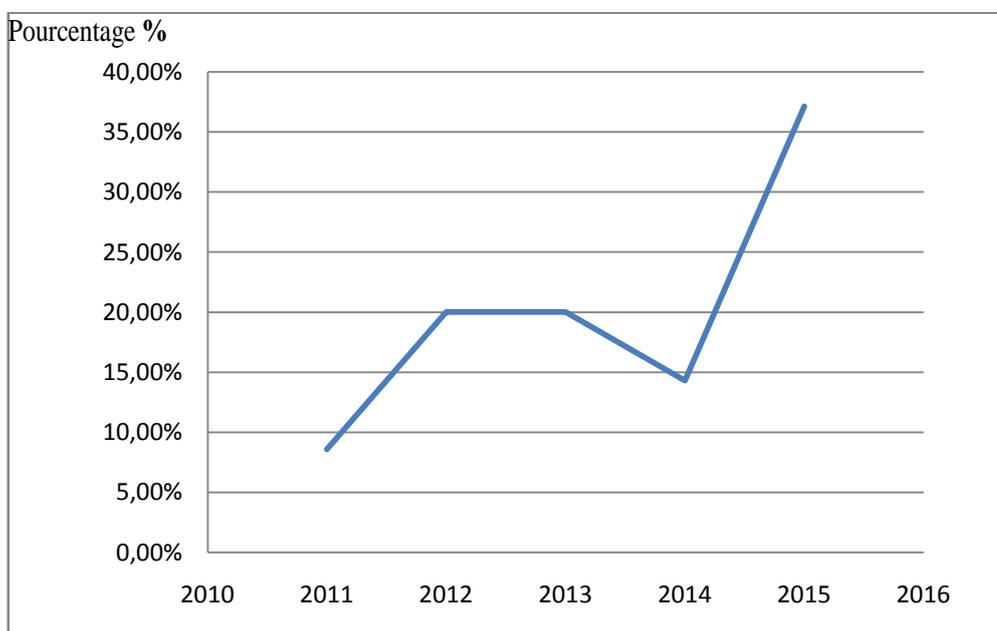


Figure 27 : L'évolution du cancer du sein chez la jeune femme de 2011 à 2015

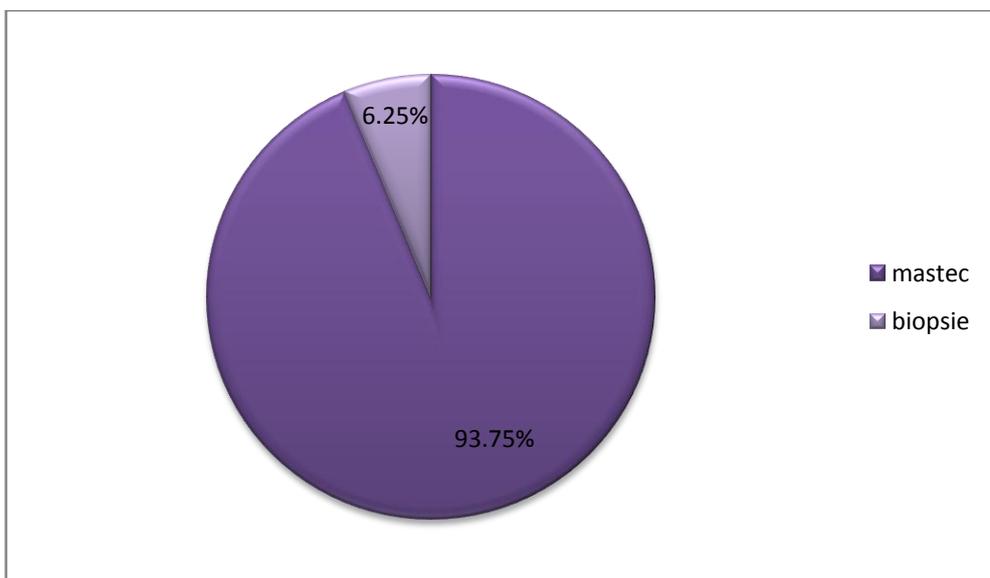
A partir cette courbe, on constate une augmentation du taux de cancer du sein chez la jeune femme entre 2011 jusqu'à 2012 avec un pourcentage de 8% à 20%. Entre 2012 et 2013 on

remarque un pourcentage constant de 20% et une diminution entre 2013 et 2014 jusqu'à 15%. A partir 2014 à 2015 une augmentation maximal à 37% été observé.

4. Résultats anatomopathologique

La classification histologique permet de regrouper les cellules cancéreuses du sein selon leur apparence et leur comportement microscopique.

Figure 28 : Répartition selon les Types des prélèvements (N=16).



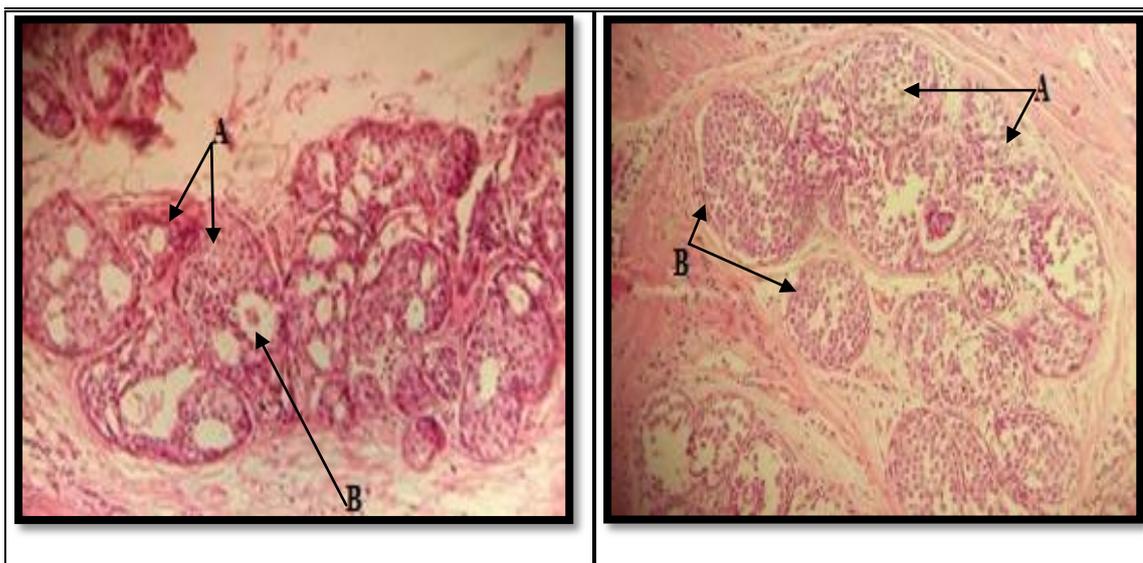
- **Lecture des lames:**

La lecture des lames se fait avec un microscope de type Leica lié à un ordinateur qui permet de voir et d'enregistrer l'image observée sous le microscope.



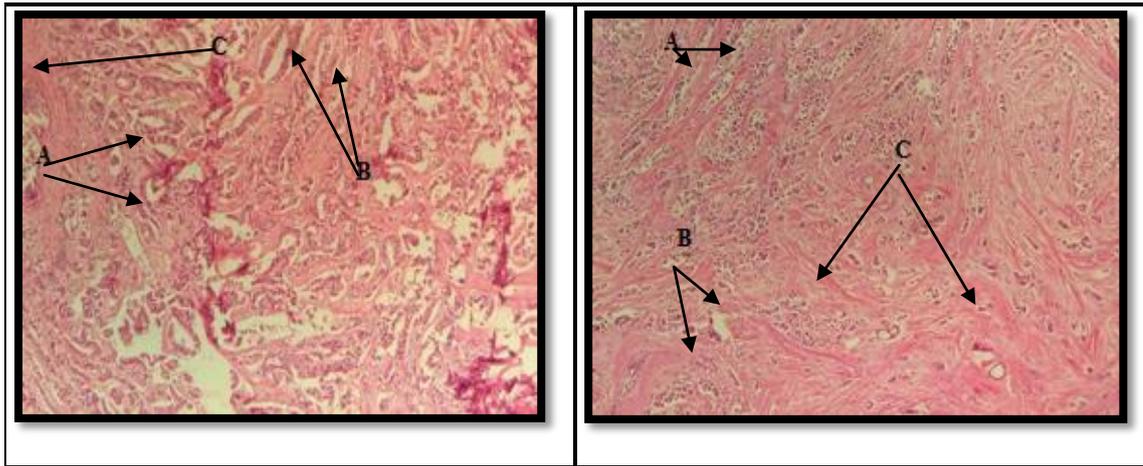
Photographie 14: Visualisation des lames avec microscope optique.

4.1. L'étude histologique



Photographie 15: Carcinome canalaire in situ (G x40). Cette lésion est caractérisée par une prolifération intracanaulaire des cellules pléomorphes (A) avec atypies nucléaire plus ou moins marquées, parfois centrée par la nécrose (B).

Photographie 16: Carcinome lobulaire in situ (G x40). Les acini des lobules renferment une prolifération épithéliale faite de cellules monomorphes (A), élargissant la lumière et réalisant ainsi l'image en sac à billes (B).

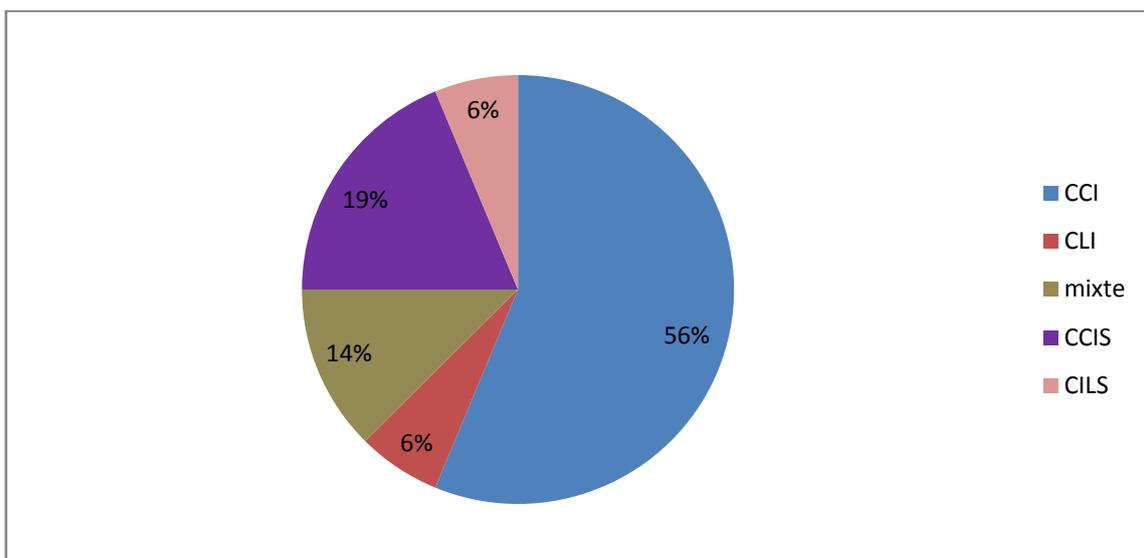


Photographie17 : Carcinome canalaire infiltrant (G x40). Prolifération fait des canaux (A), travées et cordons (B) des cellules souvent atypiques aux noyaux pléomorphe, disposée dans un stroma fibro-inflammatoire(C).

Photographie18 : Carcinome lobulaire infiltrant (G x 40). les cellules sont non cohésives, monomorphes, de petite taille, à noyau rond, et à cytoplasme abondant(B). Ces cellules sont isolées ou organisées en « fils indiennes (A) », dans un stroma fibreux (C).

La classification histologique permet de regrouper les cellules cancéreuses du sein selon leur apparence et leur comportement microscopique.

Figure 29 : Répartition selon le Type histologique (N=16).

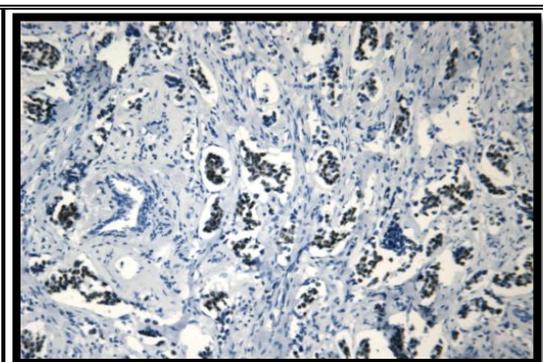
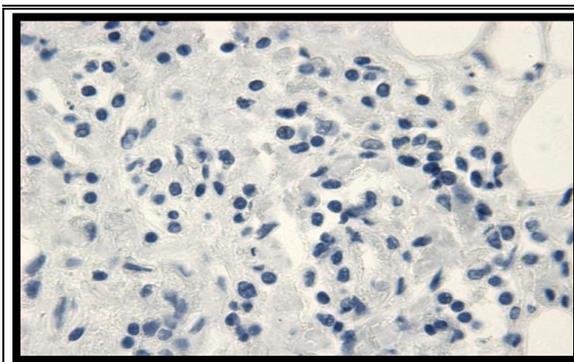


Le type histologique majoritaire et largement dominant est le carcinome canalaire infiltrant

4.2. L'étude immunohistochimique

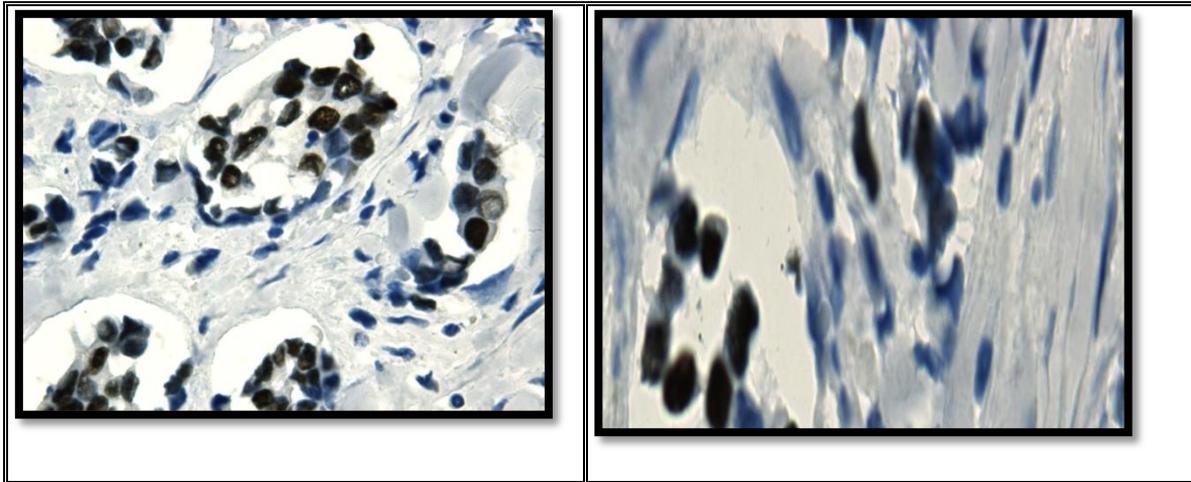
A l'échelle microscopique, l'étude immunohistochimique de notre échantillon, nous a permis d'analyser les tissus de nos lames selon une classification moléculaire, cette classification note 4 sous types des populations :

- **Triples négatives** : population désigne par un marquage des cellules tumorales < 10 % ou absence de marquage pour les trois récepteurs RO, RP et HER2 donc on note (RO-, RP- et HER2-)(**Photographie :19 ,23 et 27**).
- **Luminal B** : population ayant un marquage cellulaire > 10% des cellules tumorales désignes par une surexpression de HER2 et anomalie de RO et RP (RO+, RP+, HER2+) (**Photographie : 22,26 et 28**).
- **Luminal A** : une population désigne par un marquage cellulaire seulement pour les récepteurs hormonaux RO et RP (RO +et RP- : (**Photographie20 et 23**) elle peut s'afficher, (RO- et RP+ ou RO+ et RP+).
- **HER2 positif** : une population désigne par un marquage cellulaire >60% des cellules positive, c'est une surexpression de l'oncogène HER2 (**Photographie 29**).
- **Statue hormonal**



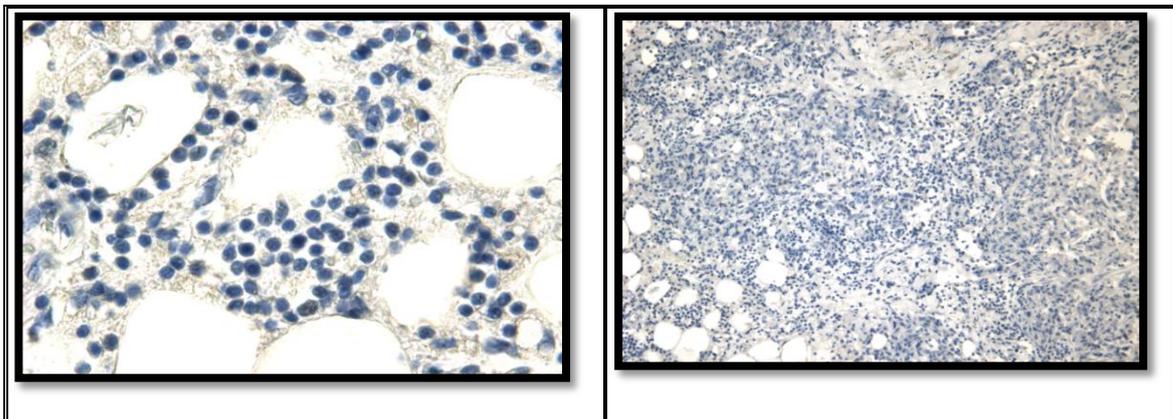
Photographie 19: (RO-) de malade 24 montre une absence de marquage et d'intensité des cellules tumorales (score 0) (GX50).

Photographie 20 :(RO+) de malade 1 note un marquage cellulaire positive plus de 67 % des cellules marquées avec intensité fort (score 8) (GX10).



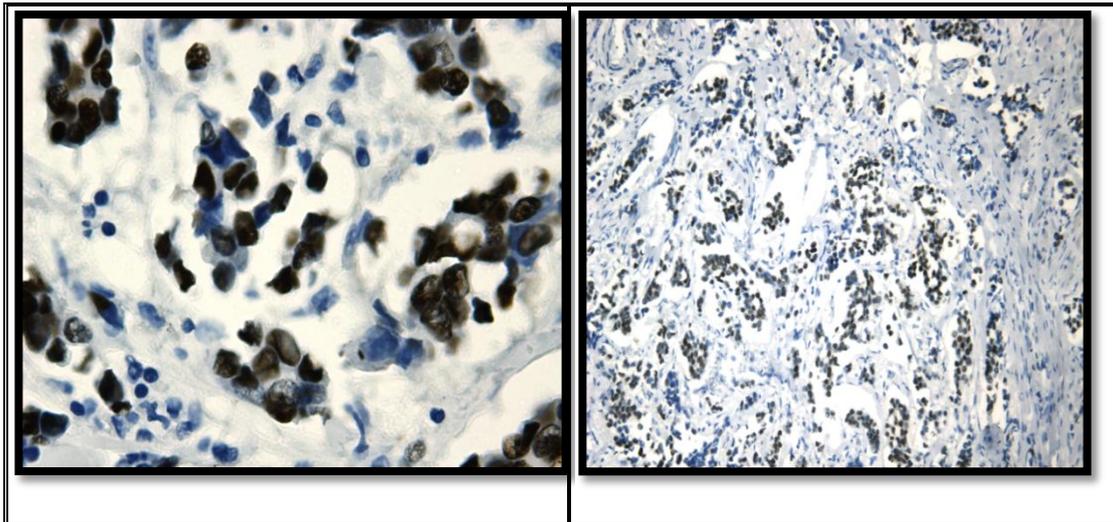
Photographie 21 : (RO+) de malade 1 montre un marquage plus de 67% des cellules positive avec une intensité forte (score 8) et avec forte grossissement (GX50).

Photographie 22 : (RO+) de malade 2 montre un marquage nucléaire <10 % des cellules positive avec intensité modéré (score 4) (GX50).



Photographie 23 : (PR-) le statut hormonale de RP de malade 1 montre une absence de marquage et l'intensité des cellules marquées (score 0) (GX50).

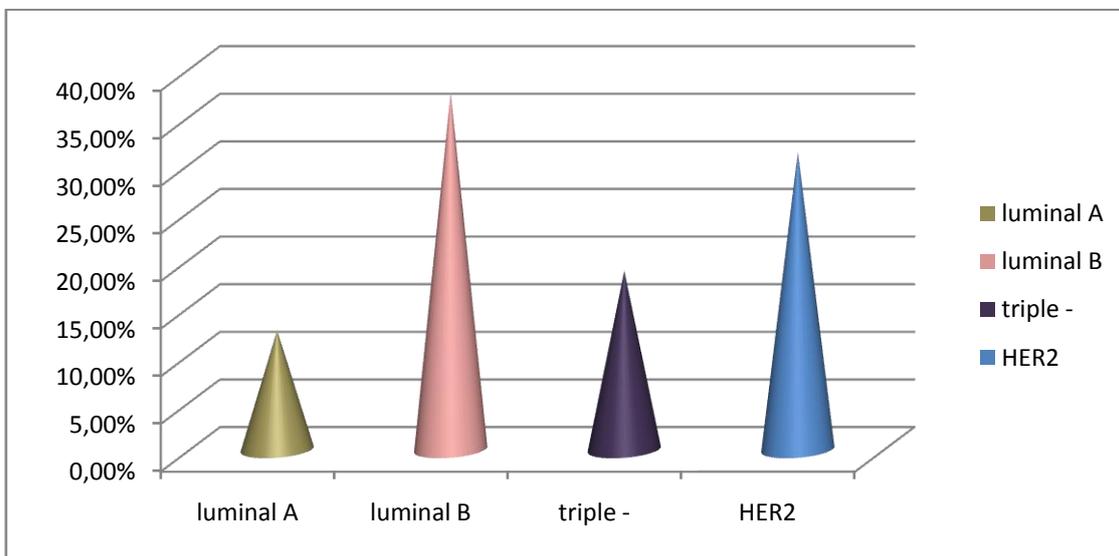
Photographie 24 : (RP+) le statut hormonale de RP de malade 4 montre un marquage de 3 % des cellules positive avec intensité faible (score 3) (GX10).



Photographie 25:(RP+) le malade6 montre un marquage nucléaire plus de 67% des cellules marquées avec intensité forte (score 8) (GX50).

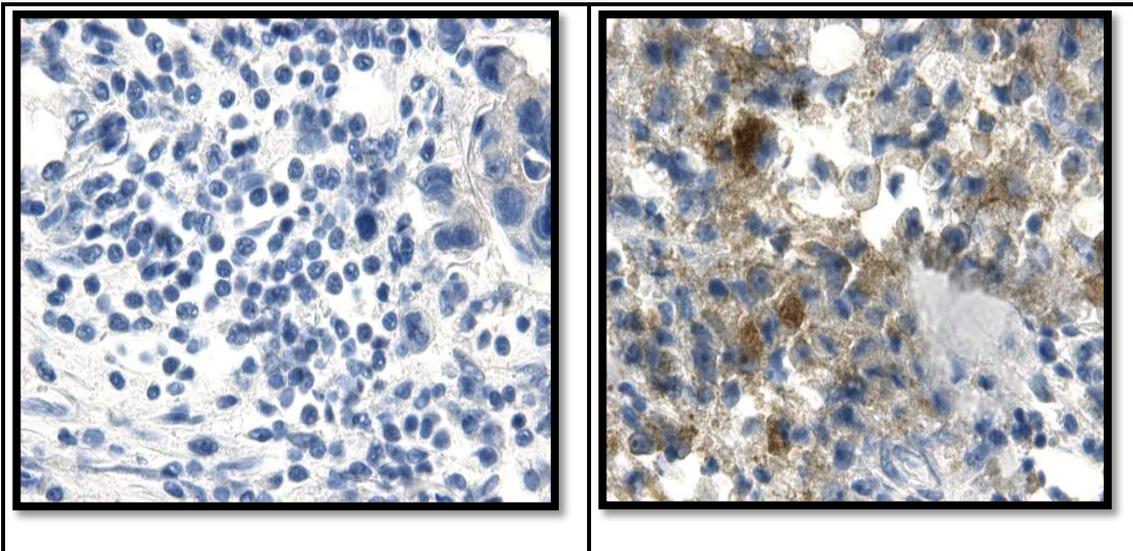
Photographie 26: (RP+) :Le statut hormonal de malade 8 montre un marquage nucléaire de 33 à 66 % des cellules positive avec intensité forte (score 7)(GX10).

Figure 30 : Représentation des résultats selon les sous types du cancer de sein des patientes (N : 16)



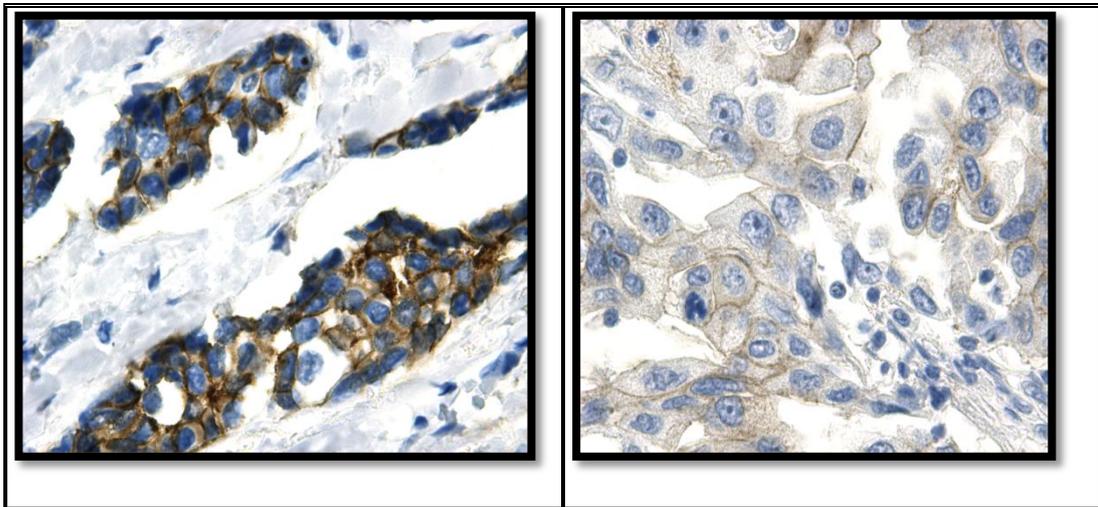
Nos résultats présentent un taux significatif de Luminal B (37.5%) suivie de HER2, le pourcentage le plus bas était des Luminal A (12.5%)

• *Le statut HER2*



Photographie 27 : (HER-) Le statut HER2 de malade 1 montre une absence de marquage membranaire <10 % (score 0) (GX50).

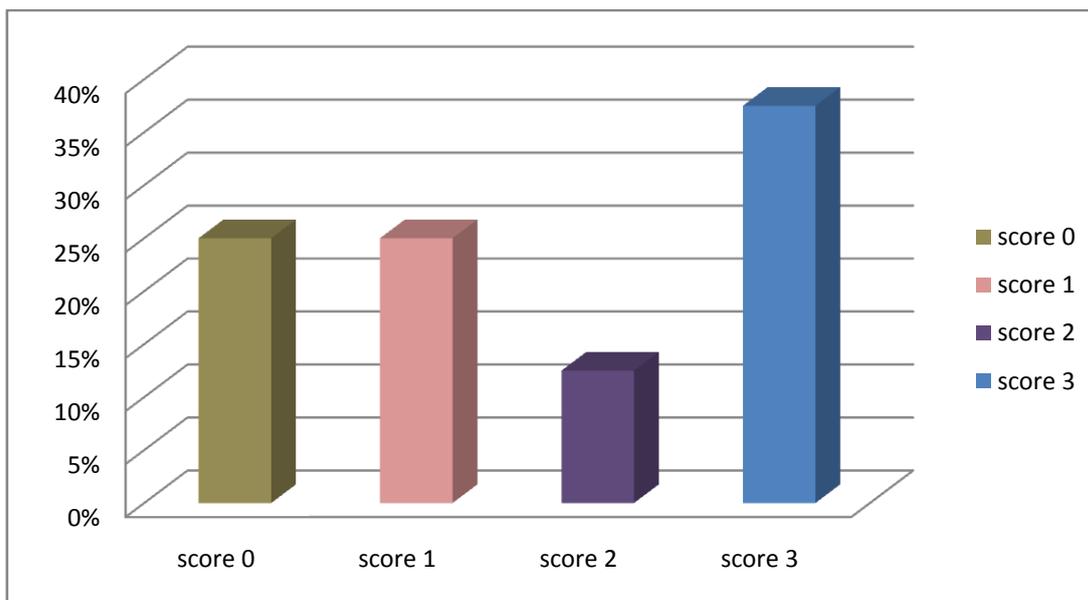
Photographie 28:(HER+) Le statut HER2 de malade 2 montre un marquage membranaire incomplet modéré à forte des cellules positives (score2) (GX50).



Photographie 29:(HER+) le statut HER2 de malade 4 montre un marquage membranaire complet et fort (score 3) (GX50).

Photographie 30:(HER+) : le statut HER2 de malade 5 montre un marquage incomplète et faible >10% des cellules positive (score 1) (GX50).

Figure 31: Répartition des patients selon le score HER2 (N : 16).



On note une prédominance de score 3 avec un taux de 37.5% suivi par le score 1 et 0 avec 25% et un taux faible de score 2 avec 12.5 %.

Au niveau de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine (HMRUC) nous avons effectués deux études sur le cancer du sein chez la jeune femme ; Une étude épidémiologique au service d'oncologie pour la période de Janvier 2011 jusqu'à Décembre 2015 et une étude anatomopathologique au service d'anatomopathologie où nous avons collectés 16 pièces opératoires.

➔ L'âge

Dans notre travail nous avons observés un pic situé entre 30 et 35 ans avec un taux de 60%. La répartition selon l'âge était traitée par plusieurs auteurs ; Nos résultats se rapprochent de l'étude faite au Maroc par Mazouz et son équipe qui ont trouvés également que le cancer du sein de la femme jeune survient à un âge moyen de 31 à 32 ans (Mazouz et *al*, 2015). En France, Greeleert et son équipe montre que l'incidence est estimée à 26,7 pour 100 000 Habitant dans la tranche 30-35 ans, contre 220 pour 100 000 Habitant dans la tranche 50-55 ans. (Greenleert et *al*. 2000).

➔ Le statut marital

Dans notre série, la plupart des patientes sont des femmes mariées, ce résultat est confirmé par l'étude d'Ursin et *al*. (1998) et White et *al*. (1994).

➔ Les antécédents

On a noté que 54,29 % des patientes avaient une histoire familiales, ce résultat est signalé par une étude faite en 2010 sur une population d'Afrique du Nord et suggère que le cancer du sein chez la femme de moins de 35-40 ans est fortement associé à la contribution des paramètres génétiques comme la mutation de BRCA1 (Belkacémi, et al.2010). Et pour Dufour en 2007, ils ont estimé que 5 à 10 % des cancers du sein présentaient des antécédents personnels.

➔ La localisation de la tumeur

Notre étude montre une prédominance de la localisation tumorale dans le sein gauche. L'étude de Das et *al*. (2015) présente un résultat différent avec une prédominante des tumeurs dans le sein droit.

➔ Le type histologique de la tumeur

Dans ce paramètre épidémiologique, nous avons noté que le carcinome canalaire infiltrant représente la catégorie majoritaire (82.86 %). Ce résultat est aussi obtenu dans l'étude de (Gentilini et *al.* 2010) en France avec une fréquence de carcinomes canaux infiltrants de 82,9 %, le carcinome lobulaire infiltrant avec un taux 5.71%. Ainsi, nos résultats sont différents de ceux obtenus dans une étude tunisienne qui a noté un pourcentage 3.7% de carcinome lobulaire infiltrant (Ben Ahmed et *al.* 2002).

➔ Le grade SBR :

L'étude de Bouzide et *al.* (2013) montre une fréquence élevée du grade SBR II, ce qui concorde avec notre série. Mais l'étude d'André et *al.* (2011) et l'étude de Das et *al.* (2015) présente un résultat différent avec un grade histologique SBR III plus élevé.

➤ Selon la classification TNM

➔ Taille tumorale T

Dans notre série les manifestations les plus courantes dans la taille tumorale sont T2 noté (48,57%). Ce résultat est comme celui décrit avec (Gouedfel et *al.* 2013) qui ont 50% de T2. Cependant, il est en désaccord avec celui de (Gentilini et *al.*, 2010) qui ont trouvé une augmentation des taux T3-T4 avec (43,3 %).

➔ Envahissement ganglionnaire N

Dans notre échantillon, la plus part des patientes présentent des tumeurs N0. Ces données convergent avec l'étude de Bouzid et *al.* en 2013. Cependant, elles sont différentes à celles rapportées par l'étude de Boufettal et *al.* (2010).

➔ Statut métastatique

Nos résultats montrent que le stade M0 est le plus dominant avec 54.29%. Ces proportions sont différentes à celles rapportées par Gouedfel, et *al.* 2013 qui représente 93.33% pour M0 et 3.33% distingué comme le stade MX et M1.

L'aspect immunohistochimique

➔ Expression des récepteurs hormonaux

Dans notre étude, le pourcentage des récepteurs hormonaux négatifs était le plus élevé. C'est ce que concorde avec l'étude de Carey et *al* (2009) et Das et *al*(2015). L'étude de Bouzide et *al*. (2013) présente un résultat différent avec un pourcentage élevé des récepteurs hormonaux positifs.

➔ L'expression de l'oncogène HER2

Nous avons noté une prédominance de HER2 score 3 et score 0 dans notre série. Nos résultats est en désaccord avec l'étude de Gouedfel qui présente 16.67% (score 3) et 63.33% (score 0).

➔ Classification moléculaire

Les tumeurs triple négatives sont plus fréquemment observées chez ces jeunes patientes, Ces résultats sont analogues avec les travaux de André et *al*. (2011) et Das et *al.*, (2015) et Carey et *al.*, (2009).

➔ Le type de la chimiothérapie :

Dans notre étude, le protocole de la chimiothérapie le plus utilisée était la chimiothérapie adjuvante. C'est ce que concorde avec une étude de Bouzide et *al.*, (2013) qui ont noté 89%, et l'étude de Gajdos en 2000 qui note 80%. Ceci pourrait être dû à un diagnostic tardif de la pathologie. (Gajdos et *al*, 2000).

➔ L'évolution du taux de cancer de sein

D'après l'étude de Gouedfel l'évolution de cancer de sein est augmentée entre 2011 et 2012 mais avec un taux plus élevé par rapport à nos résultats (61%), ce qui est diversement appréciée. Certaines études ne montrent aucune modification (incidence stable), alors que d'autres études concluent à une augmentation d'évolution de cancer de sein pendant les dernières années 2014 et 2015 (Siegel et *al*. 2015).

➤ **Le type histologique de la tumeur :**

Dans cette étude nous avons noté un pourcentage élevé de carcinome canalaire infiltrant (56.25%). ce résultat est largement confirmé par l'étude épidémiologique ainsi que la plus part de la bibliographie.

➤ **L'expression de l'oncogène HER2 :**

On note une prédominance de score 3 avec 37.5 % suivi par le score 1 et 0 avec 25 % et un taux faible de score 2 avec 12.5%. Ces données convergent avec l'étude de d'André et al (2011). Mais L'étude Znati et al (2014) présente un résultat différent avec un taux faible des HER2.

➤ **Classification moléculaire :**

Une nette prédominance du profil Luminal B avec 37.5 % ; ce résultat est concorde avec l'étude de (Cheang MC et al, 2009) qui montre que le type Luminal B ont une prolifération plus élevée et moins bon pronostic que les tumeurs luminal A. Il est en désaccord avec celui de (Abbass Fouad et al ,2012) qui estime que 54.3% des tumeurs sont du groupe luminal A, 16% luminal B, 11.3% Her2+, 11.3% basal-like et 7% non-classées.

Le cancer du sein constitue un grand problème de santé publique en Algérie. C'est le cancer le plus fréquent chez la femme. Cependant, le cancer du sein chez la femme jeune est rare et représente 6 à 8 % de l'ensemble des cancers du sein. Il est associé à des facteurs de risque connus tels des tumeurs de grade histopronostique plus élevé, des tumeurs exprimant moins les récepteurs hormonaux et des tumeurs surexprimant l'HER2.

Le nombre relativement fréquent de cancer du sein chez la femme de moins de 35 ans s'expliquerait en partie par l'existence de formes génétiques, retrouvées dans 54.29%.

Dans notre travail, les différents résultats épidémiologiques, histologiques et immunohistochimiques permettent de conclure que ces outils sont très importants dans le diagnostic du cancer du sein.

Ainsi, la classification moléculaire qui en découle a permis l'émergence de nombreux tests diagnostiques utilisant des approches technologiques et cliniques très différentes qui devraient permettre de mieux classer les tumeurs pour aboutir à une thérapie personnalisée.

Cette dernière a révélé un profil anatomopathologique différent et qui ne serait pas corrélé à une anomalie de récepteurs de ces examens dont est essentielles à la compréhension et l'identification de l'origine de problème de cancer du sein chez la femme jeune.

Un dépistage précoce et la prévention sont les meilleures moyens pour lutter contre le cancer, pour prévenir le cancer de sein il faut un régime alimentaire, pratiquer des activités physiques et éviter les traitements substitutifs.

A la lumière de ce travail de recherche, on voit comme perspectives d'avenir :

- La mise en évidence de nouveaux biomarqueurs des tumeurs du sous-type triple négative pour le développement de nouvelles thérapies personnalisées ciblant cette forme particulièrement agressive de cancer du sein chez la jeune femme.
- Puisque la taille de l'échantillon n'était pas vraiment importante, une grande étude est nécessaire pour vérifier nos résultats.

Abrahão K, Bergmann A, Aguiar S, Claudio L, Thuler S ;2014 ; Determinants of advanced stage presentation of breast cancer in 87,969 Brazilian women ;*Maturitas* ;**82** : 365-370.

Adam C, Petit T ; 2010 ; Mémento De Pathologie 3ème édition ; ISBN : 978-2-287-99341-1 : 247.

Adam C, Petit T ; 2014 ; Mémento De Pathologie ; 4^{ème} édition ; ISBN : 978-2-8183-0178-4 : 260,261.

Aissa A, Ben Lassoued M, Alouini R; 2014; Breast biopsy: Reliability as a function of BIRADS; *imagerie de la femme*; **24**:1-13.

Anderson, Paul S. M, James L.M, Manaman C, Margaret C.N; **2015**; Chapter 46 - Lactation and its Hormonal Control; *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction (Fourth Edition)* ; **2**:2055–2105.

André Ch, Collignon J, Rorive A, Martin M., Maweja S, Lifrange S., Coucke Ph, Jerusalem G ; 2011 ; Le cancer du sein chez la femme jeune ; *Rev Med Liège* ; **66** : 5-6 : 397-399 : 397 .

Belkacémi Y, Boussen H, Hamdi-Cherif M, Benider A, Errihani H, Mrabti H, Bouzid K, Bensalem A, Fettouki S, Ben Abdalah M, Abid L, Gligorov J ; 2010 ; Young women breast cancer epidemiology in North Africa ; *Journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire* ; **302**:643-6.

Belon J, Faure S, Pillon F ; 2013 ; Pathologies Et Thérapeutiques Commentées: Enseignements Spécifiques Intégrés Et Formation D'application; Elsevier Masson ; ISBN : 978-2-294-71956-1 : 45

Ben Ahmed S, Aloulou S, Bibi M, Landolsi A, Noura M, Ben Fatma L, Kallel L, Gharbi O, Korbi S, Khaïri H., Kraïem C; 2002 ; Pronostic du cancer du sein chez les femmes tunisiennes : analyse d'une série hospitalière de 729 patientes ; *Santé Publique* ; **14** : 231-241.

Berment H, Nekka I, Fischer M, Ferreira F, Mohallem M, Guinebretiére J, Cherel P ; 2015 ; Management of breast cancer : which biopsy for which treatment ?;*imagerie de la femme* ; **25** :182-188

Boufettal H, Noun M, Samouh N ; 2010 ; Cancer du sein chez la femme jeune au Maroc ; *Cancer / Radiothérapie* ; **14** : 678-703 : 688.

Bouزيد N, Lahmar R, Tebra S, Bouaouina N ; 2013 ; Cancer du sein chez la femme jeune de moins de 35 ans en Tunisie : étude rétrospective à propos de 124 cas ; *Gynécologie Obstétrique & amp; Fertilité* ;**41** : 356–360 :358.

Capelan M, Pugliano L, Azambuja E, Bozovic I, Saini K. S, SotiriouC,Loi S, Piccart-Gebhart M. J ; 2012 ; Pertuzumab: New Hope For Patients With Her2-Positive Breast Cancer; *Ann Oncology*;**24** :273-282: 274.

Carey K. Anders, R. Johnson, J. Litton, M. Phillips, A. Bleyer ; 2009; Breast cancer before age 40 years; *Semin Oncol* ; **36** (3): 237–249: 247.

Champlain M; 2011 ; Effets des hormones stéroïdes sexuelles non traitées dans les effluents municipaux ; Essai présenté au centre universitaire de formation en environnement en vue de l'obtention du grade de maître en environnement (m.env.) ; Centre Universitaire de formation en environnement Université de Sherbrooke : 8.

Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J,2009 ; Ki-67 Index, Her2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer ; *J Nat Cancer Inst* ;**101**:736–750.

Choe R, Durduran T; 2013; Diffuse Optical Monitoring of the Neoadjuvant; *Breast Cancer Therapy*; **18(4)**: 1367–1386.

Classe J.-M, Sentilhes L , Jaffré I ,Mezzadri M ,Lefebvre-Lacoeuille C ,Dejode M , Catala L , BordesV , Dravet F, Descamps P; 2010; Surgery for invasive breast cancer ; *gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction*;**395**: 43-62 .

Clough K B; **2005**; Revue Diagnosis of breast tumours : fine needle aspiration versus microbiopsy ; avenue Bugeaud ; *Gynécologie Obstétrique & amp, Fertilité* ; **33**: 539.

Daddone J-P, Siffroip J-P, Hadjiisky B, Vendrel E; 1990 ; Histologie ; ISBN : 2-257-1012-00; Médecine Sciences Publications : 380,381.

Damiani S, Eusebi V; 2002; Donegan WL, Spratt JS, Gross and Microscopic Pathology, *In Cancer of the Breast*, 5thed, Saint-Louis, Missouri: WB Saunders: 347-375

Das U, Lakshmaiah K, Lokanatha D, Babu G, Jacob L, Babu S ; 2015; Breast cancer in women of younger than 35 years: a single center study; *Journal of Molecular Biomarkers & Diagnosis* ; **6**: 261 : 3.

Desrumeaux K ; 2012; Thèse de doctorat : Développement d'outils innovants pour le diagnostic et la découverte de cibles dans le cancer du sein ; AIX-MARSEILLE UNIVERSITE ; Faculté de sciences de Luminy ,13288 Marseille cedex **09**: 24, 25.

DiLeo A, Turner1 N, Malorni1 L , Guarducci C ; 2012 ; Optimizing Treatment In Luminal Breast Cancer 13in Introduction: Luminal A And B: How Curable Are They ; *Oxford Journals*; **23** : 9 : 4.

Dufoure C; 2007 ; intérêt de l'IRM dans la prise en charge du cancer du sein chez la femme jeune ; thèse de doctorat en médecine en gynécologie obstétrique ; université paris Val de Marn : 16.

El Gnaoui N, Hayah S, Hassar, Saile R, · H. Benomar ; 2011 ; The hormonal receptors and HER2 status in the carcinomas of the mammary gland ; *Afr. Cancer*; **3**: 245-250.

Espie M, Cottu P; 2003; Breast cancer in youngwomen: problem and questions; *PatholBiol (Paris)*; **51**:391-2.

Evans A; 2011; Breast screening policy: Are we heading in the right direction? ; *Dundee Cancer Centre, Ninewells Hospital and Medical School*; **66(10)**: 915-919.

Fernandez H, chapron C, Pouly J; 2005; traité de gynécologie ; ISBN : 2-257-15063-5: 543.

Fouad A, Akasbi Y, Znati K, El Mesbahi O, Amarti A, Bennis S ;2012 ; Molecular classification of breast cancer in Morocco; *Pan Afr Med J* ; **13**: 91.

Frénel J.-S, Campone M ; 2010 ; Chemotherapy for earlybreast cancer ; *Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*; **39**: 79-84.

Gajdos C, Tartter P, Bleiweiss I, Bodian B, Brower S ; 2000 ; Stage 0 to stage III breast cancer in young women ; *J Am CollSurg* ; **190** : 523–529 : 527.

Galant C, Berlière M, Leconte I, Marbaix E; 2010 ; Overview of histopathological prognostic factors in breast cancer; *imagerie de la Femme* ; **20** : 9-17.

Gary T, PuayHoon T, Schmitt F, 2013, Fine Needle Aspiration Cytology of the Breast, Atlas of Cyto-Histologic Correlates; ISBN :978-3-642-35000-9 :7

Gemignani M. L; 2011; Breast cancer screening: why, when, and how many? ; *ClinObstetGynecol*; **54(1)**:125-132.

Gentilini O, Botteri E, Rotmensz N; 2010; Breast-conserving surgery in 201 very young patients (< 35 years); *pubmed*; **19**:55-8.

Golubnitschaja O, Yeghiazaryan K, Costigliola V, Trog D, Braun M, Debold M, Kuhn W, Schild H ; 2013 ; Risk Assessment, Disease Prevention And Personalised Treatments In Breast Cancer: Is Clinically Qualified Integrative Approach In The Horizon ; *Official journal of European Association for Predictive, Preventive and Personalised Medicine (EPMA)* ; **4**:6: 1.

Gouedfel K; 2013 ; mémoire : Contribution à l'évaluation des nouveaux facteurs pronostiques du cancer du sein et étude rétrospective sur une durée de 3 années : 56-58.

Greenleert A, Murray T, Bolden S; 2000; Wingo PA: cancer statistics ; *CA Cancer J Clin* 2000 ; **50** :7-33.

Heath J, Wheater P, Stevens A, Young B ; 2008 ; Atlas D'histologie Fonctionnelle De Wheater ; De Boeck ; 5^{ème} édition ; ISBN: 978-2-8041-5506-3 :386.

Hill C; 2014 ; Dépistage Du Cancer Du Sein ; *Elsevier Masson Sas*; **43**: 501–509 : 503.

Homer L, Muller M, Dupré P.-F, Lucas B, Pradier O ; 2009 ; Sarcomes utérins après exposition au tamoxifène dans les suites d'un cancer du sein : mise au point sur l'étiopathogénie ; *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* ; **38** : 629-633 : 630.

Horiot J, Bernier J, Brioschi P; 2012; Radiothérapie intra-opératoire dans le traitement du cancer du sein ; *Revue Médicale Suisse* ; **342**: 1094-1099.

Johansson I, Killander F, Linderholm B, Hedenfalk I ; 2014 ;Molecular profiling of male breast cancer – Lost in translation?;*Journal of Biochemistry & Cell Biology* ;**53**: 526-535:530.

Kahan A, Gisselbrecht S ; 2007 ; Histoire de la thérapie ciblée en cancérologie ; John Libbey Eurotext ; ISBN : 978-2-7420 -0670-0 : 42, 50, 52, 64, 69, 71.

Kamina P, Martinet C ; 2012; Kamina Anatomie Clinique ;Maloine ; ISBN : 978-2-224-03181-7 : 35-44.

Kane A, Frey C, Villet R; 2013; Drainage lymphatique du sein et des tumeurs mammaires ; *oncologie* ; **15** : 277-283.

Kastin A-J ; 2006 ; Handbook of Biologically Active Peptides ; Elsevier Masson; ISBN :0-12-369442-5 : 424.

Lamy P.-J, Romieu G, Rouanet P, Jacot W ; 2009 ; Classification Moléculaire Des Cancers Du Sein : Utilité En Clinique. Médecine Nucléaire ; *the pan africanmedical journal* ; **34** : 32-43 : 35.

Lee C, McCormick B, Mazumdar M, Vetto J, Borgen P ; 1992 ;Infiltrating breast carcinoma in patients age 30 years and younger: long term outcome for life, relapse, and second primary tumors. ; *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; **23**:969-75.

Lévy L, Reizine A, Suissa M, Teman G, Chiche J ; 2005; Comment je fais une biopsie échoguidée du sein ; *Imagerie de la Femme* ; **15** : 206-21.

Loriot Y, Mordant P ; 2011 ; Carcèrologie;Elsevier Masson ; ISBN : 9782294703751 ; 497, 500, 510.

Marieb E ; 2008 ; Biologie Humaine Principes D'anatomie Et De Pheisiologie ; renouveau pèdagogiqueInc; 8eme Edition ; ISBN : 978-2-35745-020-2: 58

Maxwell F, Mellon C, Bricout M, Cauderlier E, Chapelier M, Albiter M, Bourrier P, Espié M ,de Kerviler E, de Bazelaire C ; 2015 ; Stratégie diagnostique devant un ganglion axillaire dans le cancer du sein ; *radiologie diagnostique et interventionnelle* ; **96**: 507-519 .

Mazouz A, Boudahna L, Baggar S, BenAicha N, Najdi A, Nejjari C, Mrabet F, Arifi S, Mellas N; 2015 ; Le cancer du sein métastatique chez la femme jeune au Maroc ; *research* ; **2** :1411.

Mertelsmann R, Engelhardt M, Berger D. P ; 2011 ; Précis d'hématologie et d'oncologie; SPRINGER ; ISBN : 978-2-287-99341-1 : 622.

Michy T, Gimbergues P, Le Bouëdec G, Dauplat J ; 2007 ; Quel type de reconstruction mammaire immédiate après radiothérapie externe et chimiothérapie pré-opératoire ? ; *Centre René Gauducheau, Boulevard Jacques Monod, 44805 St-Herblain cedex* ; **144(6)** : 512.

Migmotte H; 2011; maladie du sein ; Elsevier Masson; ISBN : 978-2-294-70543-4 : 24, 63, 65.

Misdorp W; 2002; Tumors of the Mammary Gland, *In* MEUTEN DJ editor, Tumors in Domestic Animals, 4thed, Ames, Iowa : Iowa State Press : 575-606

Molinié F, Daubisse-Marliac L, Delafosse P, Tretarre B ; 2010 ; Épidémiologie du cancer du sein de la femme jeune ; 32es Journées de la SFSPM, Strasbourg.

Mombelli S ; 2014 ; cancers du sein et immunologie anti-tumorale; THESE Pour obtenir le grade de docteur de l'université de Reims CHAMPAGNE-ARDENNE ; Ecole doctorale SCIENDES TECHNOLOGIE SANTE (547) ; 184: 30, 31, 34.

Monge M, Bergeron C, Lacroix L, Olichon D, Schalageter M ; 2006 ; Cancérologie Et Biologie. Marqueurs Tumoraux Organe Par Organe ; Paris, Elsevier ; ISBN : 2-84299-789-1 : 32.

Nirav R Shah, Tanping Wong ; 2006; Current breast cancer risks of hormone replacement therapy in postmenopausal women; *Expert OpinPharmacothe* ; **7(18)**: 2455–2463: 2460.

Nkondjock A, Ghadirian P ; 2005 ; Facteurs De Risque Du Cancer Du Sein, *Medecine/Sciences* ; **21**:175-80 : 176- 178.

Osborne G, Rudel R, Schwarzman M ; 2015 ; Evaluating Chemical Effects On Mammary Gland Development: A Critical Need In Disease Prevention ; *Reproductive Toxicology*; **54** : 148–155 : 149.

Paumier A, Sagan C, Champion L, Fiche M, Andrieux N, Dravet F, Pioud R, Classe J.-M; 2003 ; Évaluation De La Validité Du Traitement Conservateur Dans Le Carcinome Lobulaire Infiltrant Du Sein. *Journal De Gynécologie Obstétrique Et Biologie De La Reproduction*; **32** :529-534 :530.

Pelte M-F; 2006 ; Sénologie - Controverse à propos des cytoponctions mammaires ; *imagerie de la femme* ; **35** : 197-8

Poulain P ; 2004 ; douleur en oncologie ; ISBN : 2-7420-0476-9 :42.

Reynolds K, Sarangi S, Bardia A, Dizon S ; 2014 ; Precision Medicine And Personalized Breast Cancer: Combination Pertuzumab Therapy ; *open access to scientific and medical research*; **7**: 95–105 : 96.

Roger P, Delfour C, Ragu N, Serre I, Baldet P, Taourel P; 2004 ; Des Cancers Du Sein Sans Signe En Mammographie : Quand Et Pourquoi ; *Journal de radiologie* ; **85** : 2063-2067 : 2064.

Roquancourt A, Bertheau P ; 2001 ; Tumeurs malignes du sein, Anatomopathologie, In : Espie M, Gorins A, editors, Le Sein: du normal au pathologique, *Paris: Eska* : 378-387.

Sagliet J, Beuzeboc P, Pommeyrol A, Toledano A ; 2009 ; Cancer Du Sein: Questions Et Réponses Au Quotidien; Elsevier Masson SAS ; ISBN : 978-2-294-70258-7 : 24.

Sagliet J, Pommeyrol A, Bouillet T, Hennebicque AS ; 2003 ; Cancer du sein, Questions et réponses au quotidien ; *Journal de radiologie* ; **85** : 1088.

Schunke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K ; 2006; Atlas Anatomie Prométhée Anatomie Géniale Et Système Locomoteur ; Maloine ; ISBN :978-2-224-02846-6 : 180.

Scottè F, Colonna P, Andrieu J-M ; 2002 ; Cancérologie; Marketing S.A; ISBN : 2-7298-1196-6: 180.

Siegel LR, Miller DK, DVM AH ; **2015** ; cancer statistics 2015 ; *CA: A Cancer Journal for Clinicians* ; **65** : 5–29, January/February 2015

Sobin L ; Gospodarowicz M.K; Wittekind CH ; 2010 ; TNM classification des tumeurs malignes ; ISBN : 978-2-84225-126-0 : 173 -176.

Sorenmo K; 2003; Canine Mammary Gland Tumors, *Vet, Clin, Small Anim*, **33**: 573-596.

Spark M-J, Willis J; 2012 ; Systematic review of progesterone use by midlife and menopausal women ; *Maturitas* ; **72** : 192-202.

Tavassoli F, Devilee P ;2003. Pathology And Genetics Of Tumours Of The Breast And Female Genital Organs, World Health Organization Classification Of Tumours ; ISBN :92 832 2412 4: 15, 40, 78,84.

Tesarova P; 2013 ; Breast cancer in the elderly Should it be treated differently?; *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy* ;**18** :26-33: 30.

Ursin G, Ross R, Sullivan-Halley J, Hanisch R, Henderson B, Bernstein L; 1998; Use of oral contraceptives and risk of breast cancer in young women. *Breast Cancer Res Treat* ; *Breast Cancer Res Treat* ; **50**: 175-184 : 177.

Wainsten Jean-Pierre ; 2009 ; Le Larousse Médical, 5eme édition, Larousse, Paris ; ISBN : 978-2-03-582292-5 : 865- 867.

White E, Malone K, Weiss N, Daling J ; 1994 ;Breast cancer among young United States women in relation to oral contraceptive use; *J Natl Cancer Inst*; **86**:505 – 14 :4.

Widmaier E, Raff H, Strang K ; 2013 ; Physiologie Humane;Chenelière éducation ; 6^{ème} édition ; ISBN : 978-2-224-03303-3 : 623.

Zafrani B, Grogan G, Salomon A, Arnoud L; 2007 ; pathologie mammaire ; *Revue Française des Laboratoires* ; **1996 (286)** :131-135.

Zierle J, Bissinger R, Egler J, Lang F ; 2015; Lapatinib Induced Suicidal Death Of Human Erythrocytes; *Cell Physiol Biochem* ; **37** :2275-2287 : 2.

Znati K, Bennis S, Abbass F, Akasbi Y, Chbani L, Elfatemi H, Harmouch T, Amarti A ; 2014 ; Cancer du sein chez la femme jeune dans le Nord-Est du Maroc ; *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* ; **42** : 149–154.

Annexe 1

Questionnaire

1. Numéro et année du dossier de malade:

2. l'âge :

3. Le sexe :

4. Les antécédents:

Familiaux

Personnels

5. Type TNM du cancer :

6. Le grade du cancer :

7. Les récepteurs hormonaux :

8. Le statu HER2 :

9. localisation :

G

D

10. Le traitement :

11. Le statut marital :

Summary

Among approximately 49000 new women affected every year, breast cancer is the most common cancer among women.

This work is carried out with subjects affected with breast cancer aged 35 years old and less and includes two axes. The first is an epidemiological study and the second is a pathological study. Both studies were conducted in Oncology unit and Anatomopathological laboratory in the Regional Military University Hospital of Constantine (RMHUC).

The objective of the first study was to analyze the epidemiology of breast cancer of young woman. We had listed 35 cases (from January 2011 to December 2015). The average age was 31.83. 54.29% had a family history of breast cancer. Tumor localization is frequent in the left breast (65, 71%) and T2 tumors were the most frequent (48.5%). 2.85% were metastatic and it was an invasive carcinoma of none specific type in 83% of the cases, with a marked predominance of SBR II grades. Hormone receptors were negative with the presence of triple negative (34.42%) and HER2 is over expressed in about 34.42%.

The objective of the second study is to realize a histopathological study, a total of 15 mastectomies and a biopsy were analyzed. In our results, the luminal B tumors are more dominant and the HER2 over express in 34,42 of the cases.

In addition, the immunohistochemical exploration revealed a different histological profile and that is not correlated to abnormal receptors. This is defined by the basal status or the negative triple associated with poor prognosis. Carcinogenesis triple negative profile can be associated with other molecular players. This should guide us to new research study of new treatment targets.

Key words: breast cancer, young woman, hormone receptors, HER2, molecular classification.

ملخص

مع ما يقارب 49000 امرأة تصاب كل سنة. سرطان الثدي هو أكثر أنواع السرطانات شيوعا لدى النساء. هذا العمل تم مع نساء تعانين من سرطان الثدي عمرهن 35 عاما و اقل. وهذا العمل يشمل محورين. الأول دراسة إحصائية و الثاني ه و دراسة نسيجية. هاتين اليراستين أجريتا في قسمي الأورام وتحاليل الأنسجة في المستشفى العسكري الإقليمي الجامعي لقسنطينة.

و كان الهدف من الدراسة الأولى تحليل الخصائص الوبائية لسرطان الثدي لدى النساء الشابات. حددنا 35 حالة (يناير 2011 إلى ديسمبر 2015). و كان متوسط العمر 31.83 سنة. 54.29% لديهن تاريخ عائلي لسرطان الثدي توضع السرطان في الثدي الأيسر (65.71%). و كانت الأورام T2 الأكثر شيوعا (48.5%). 2.85 % نسبة النقيلات. وكانت هناك هيمنة للسرطان المتغلغل من نوع غير محدود بنسبة 83 % مع غالبية الدرجة SBR II. وكانت مستقبلات الهرمون سالبة مع وجود واضح للورم السلبي الثلاثي (34.29%) و HER 2 ايجابي في 34.42 % .

و كان الهدف من الدراسة الثاني هو إجراء دراسة نسيجية تشريحية مرضية. كان هناك 15 ثدي مستأصل كليا و خزعة واحدة. و في نتائجنا كانت الأورام اللمعية B هي الأبرز (37.5 %) HER ايجابي في 34.42 % من الحالات. بالإضافة إلى ذلك كشف التحليل المناعي النسيجي المختلف و التي لا ترتبط مع خلل في المستقبلات. و يعرف هذا عن طريق الأورام القاعدية أو السلبي الثلاثي المرتبط بسوء التشخيص. التسرطن السلبي الثلاثي يمكن أن يكون مرفق مع مسببات جزيئة أخرى (HER-1, p53, MTUS1.....) و هذا ما سوف يرشدنا إلى أبحاث و علاجات جديدة.

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي. النساء الشابات. مستقبلات الهرمون. HER2. التصنيف الجزيئي.

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

Résumé

Avec environ 49 000 nouvelles femmes touchées chaque année, le cancer du sein est le plus répandu des cancers féminins.

Ce travail est réalisé avec des sujets atteints du cancer du sein âgés de 35 ans et moins et englobe deux axes ; le 1^{ier} est une étude épidémiologiques, et le second est une étude anatomopathologique, Ces deux études ont été déroulé au service d'oncologie et service d'anatomopathologie de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire Constantine (HMRUC).

L'objectif de la 1^{ère} étude était d'analyser les caractéristiques épidémiologiques du cancer du sein chez la femme jeune. Nous avons recensé 35 cas (du Janvier 2011 au Décembre 2015). L'âge moyen était de 31,83 ans. 54.29% avaient un antécédent familial de cancer du sein. La localisation tumorale est fréquente dans le sein gauche (65.71%) et les tumeurs T2 étaient les plus fréquentes (48.5%). 2.85% étaient métastatiques et il s'agissait d'un carcinome infiltrant de type non spécifique dans 83% des cas, avec une prédominance des grades SBRII. Les récepteurs hormonaux étaient négatifs avec une nette présence de triple négative (34.29%) et l'HER2 est surexprimé dans 34.42%.

L'objectif de la 2^{ème} étude consiste à réaliser une étude histopathologique, 15 mastectomies totales et une biopsie ont été analysées. Dans nos résultats, Les tumeurs luminal B sont les plus dominants (37.5 %) et l'HER2 est surexprimé dans 34.42% des cas.

En outre, l'exploration immunohistochimique a révélé un profil anatomopathologique différent et qui ne serait pas corrélé à une anomalie de récepteurs. Ce dernier est défini par le statut Basal ou encore le triple négatif associé à un pronostic sévère. La carcinogenèse du profil triple négatif peuvent être associé à d'autres acteurs moléculaires (HER-1, p53, MTUS1,...etc.). Cela devra nous orienter vers de nouvelles recherches de cibles et de nouveaux traitements.

Mots clés: cancer du sein, la femme jeune, récepteurs hormonaux, HER 2, classification moléculaire.

Laboratoire de recherche: laboratoire de l'anatomopathologique et d'oncologie de l'Hôpital Militaire Universitaire Constantine (HMRUC).

Date de setnance

Jury d'évaluation :

Président du jury : *EL OUER IBTISSEM* (Maitre de conférence - UFM Constantine),
Rapporteur : *SEDRATI KHADIDJA* (Maitre Assistante - UFM Constantine),
Examineur : *MACHATI CHAHINEZ* (Maitre Assistante - UFM Constantine).

Date de soutenance : 19/06/2016