



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

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



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

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : biologie animale

قسم : بيولوجيا الحيوان

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Immunologie Moléculaire et Cellulaire*

Intitulé :

**Classification moléculaire du cancer du sein dans la région de
Constantine : étude épidémiologique et immunohistochimique**

Présenté et soutenu par : *KHELFI Sara & GUEDJALI Leila*

Le : 03/07/2018

Jury d'évaluation :

Président du jury : *TEBIBEL Soraya* (Professeur - UFM Constantine 1)

Rapporteur : *HADDAD souad* (Maître assistante A - UFM Constantine 1)

Examineurs : *MECHATI chahinaz* (Maître assistante A - UFM Constantine 1)

*Année universitaire
2017- 2018*



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

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



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

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : biologie animale

قسم : بيولوجيا الحيوان

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Immunologie Moléculaire et Cellulaire*

Intitulé :

**Classification moléculaire du cancer du sein dans la région de
Constantine : étude épidémiologique et immunohistochimique**

Présenté et soutenu par : *KHELFI Sara & GUEDJALI Leila*

Le : 03/07/2018

Jury d'évaluation :

Président du jury : *TEBIBEL Soraya* (Professeur - UFM Constantine 1)

Rapporteur : *HADDAD souad* (Maître assistante A - UFM Constantine 1)

Examineurs : *MECHATI chahinaz* (Maître assistante A - UFM Constantine 1)

*Année universitaire
2017- 2018*

Résumé

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

Notre objectif est d'étudier le profil phénotypique du cancer du sein chez des femmes atteintes d'un cancer du sein prises en charge à l'hôpital militaire de Constantine traitées et suivies dans le service d'oncologie ainsi que les différents aspects, cliniques, histopathologiques et thérapeutiques des différents groupes moléculaires. Nous avons entrepris une étude rétrospective entre octobre 2016 et décembre 2017. Cette étude a concerné 121 dossiers.

La répartition de la population selon l'âge montre que la tranche d'âge la plus touchée est celle de [53 – 63] ans avec 35%. Les résultats de la classification moléculaire ont montré que le type le plus fréquent était le luminal A avec 37.19%, suivi par le type luminal B avec 27.27%, le basal-like représente 19.83% alors que le HER2 représente 15.70%. La taille moyenne de la tumeur était de 3.07 cm. Sur le plan anatomopathologique, le carcinome canalaire infiltrant a été le plus fréquent avec 90.08%.

Dans le groupe luminal A, 53.33% des femmes étaient ménopausées, 68.89% des tumeurs étaient de grade II, 80% des tumeurs étaient du type canalaire infiltrant, 44.44% des patientes avaient une taille tumorale supérieure à 2 cm et 11.11% des femmes ont des métastases à distance.

Dans le groupe luminal B, 33.33% des femmes étaient ménopausées, 48.48% des tumeurs étaient de grade II, 96.97% des tumeurs étaient du type canalaire infiltrant, 6.06% des femmes avaient des métastases à distance.

Dans le groupe HER2, 63.16% des femmes étaient non ménopausées, 68.42% des tumeurs étaient de grade III, 26.32% des tumeurs ont une taille supérieure à 2 cm, 100% des tumeurs étaient du type canalaire infiltrant, 21.05% des femmes avaient des métastases à distance.

Dans le groupe basal-like, 54.17% des femmes étaient ménopausées, 54.17% des tumeurs étaient de grade III, 41.67% des tumeurs ont une taille supérieure à 2 cm, 91.67% des tumeurs étaient du type canalaire infiltrant, 4.17% des femmes avaient des métastases à distance.

Pour les modalités du traitement : 92.56% des femmes ont bénéficié d'un traitement chirurgical, 23.97% des cas ont bénéficié d'une chimiothérapie néo adjuvante.

La chimiothérapie adjuvante a été administrée à 76.86% des cas. L'hormonothérapie a été administrée à 26.67% des malades du groupe luminal A et à 21.21% des malades du groupes luminal B. La thérapie ciblée a été administrée à 36.84% des malades du groupe HER2 alors que pour les groupes luminal A, luminal B et basal-like elle a été administrée à 6.67%, 9.09%, et 8.33% des malades respectivement.

Cette classification est très importante dans l'orientation du traitement.

Mots clés : cancer du sein, classification moléculaire, immunohistochimie, récepteurs hormonaux, statut HER2, traitement.

Abstract

Breast cancer is the most common female cancer worldwide, ranking first in Algeria for its frequency and mortality. Molecular classification has distinguished at least four molecular types: luminal A, luminal B, HER2 and basal-like.

Our objective is to study the phenotypic profile of breast cancer in women with breast cancer supported at the Constantine military hospital and monitored in the oncology services as well as clinical, histopathological and therapeutic aspects of different molecular groups. We undertook a retrospective study between October 2016 and December 2017. This study involved 121 files.

The distribution of the population according to age showed that the most affected age group is [53-63] years old with 35%. Molecular classification showed that the most common type was luminal A with 37.19%, followed by luminal type B with 27.27%, basal-like with 19.83% and HER2 with 15.70%. The average size of the tumor was 3.07 cm. Histopathologically, infiltrating ductal carcinoma was the most common with 90.08%.

In the luminal A group, 53.33% of women were postmenopausal, 68.89% of tumors were grade II, 80% of tumors were infiltrating ductal type, 44.44% of patients had tumor size greater than 2 cm, and 11.11% of women had distant metastases.

In the luminal B group, 33.33% of the women were postmenopausal, 48.48% of tumors were grade II, 96.97% of the tumors were infiltrating ductal type, 6.06% of women had distant metastases.

In the HER2 group, 63.16% of women were premenopausal, 68.42% of the tumors were grade III, 26.32% of tumors were greater than 2 cm, 100% were infiltrating ductal type tumors, 21.05% of women had distant metastases.

In the basal-like group, 54.17% of women were menopausal, 54.17% of the tumors were grade III, 41.67% of tumors were greater than 2 cm, 91.67% of tumors were infiltrating ductal type, 4.17% of women had distant metastases.

For treatment modalities: 92.56% of women received surgical treatment, 23.97% of cases received neoadjuvant chemotherapy.

Adjuvant chemotherapy was administered in 76.86% of cases. Hormonal therapy was administered to 26.67% of patients in luminal A group and 21.21% of patients in luminal B group. Targeted therapy was administered to 36.84% of patients in the HER2 group while for the luminal A, luminal B and basal-like groups, it was administered at 6.67%, 9.09%, and 8.33% of patients respectively.

This classification is very important in the orientation of the treatment.

Key words: breast cancer, molecular classification, immunohistochemistry, hormone receptors, HER2 status, treatment.

ملخص

إن سرطان الثدي هو السرطان الأكثر شيوعاً في العالم و هو من السرطانات التي تصيب المرأة بنسبة اكبر حيث يحتل المركز الأول في الجزائر و ذلك يعود إلى نسبة تواتره و معدل الوفيات المسبب لها و لقد سمح لنا التصنيف الجزيئي لهذا النوع من السرطان بتصنيفه إلى أربعة أنواع جزيئية على الأقل و التي تتمثل في luminal A ، luminal B ، HER2 ، basal-like

إن الهدف من هذه الدراسة هو دراسة النمط الظاهري لسرطان الثدي لدى مجموعة من النساء المصابات بهذا المرض و المتواجداً على مستوى المستشفى العسكري لولاية قسنطينة هذه الفئة من النساء قد تمت معالجتها و مراقبتها في قسم الأورام كما تمت دراسة مختلف المظاهر منها : السريرية ، أمراضاً لأنسجة ، العلاجية و هذا بالنسبة لمختلف المجموعات الجزيئية .

أجرينا دراسة استرجاعية بين أكتوبر 2016 و ديسمبر 2017 و شملت هذه الدراسة 121 ملفاً. يوضح توزيع الفئة المدروسة حسب العمر. إن الفئة العمرية الأكثر تضرراً تراوحت ما بين 53-63 سنة و كان ذلك بنسبة 35% كما أظهرت نتائج التصنيف الجزيئي إن النوع الأكثر شيوعاً هو النوع luminal A وذلك بنسبة 37.15% يليه النوع luminal B بنسبة 27.27% بينما النوع basal-like فهو بنسبة 19.83% و HER2 يمثل 15.70%. إن متوسط حجم الورم هو 3.07 سم و فيما يتعلق بالدراسة النسيجية وجدنا ان سرطان الاقنية هو الاكثر تواجداً و ذلك بنسبة 90.08%

في المجموعة luminal A

53.33% من النساء المصابات بهذا النوع من الورم كن في مرحلة ما بعد انقطاع الطمث ، 68.89% من الاورام كانت من الدرجة الثانية، 80% من الاورام كانت عبارة عن اورام من النوع القوي ، 44.44% من المرضى كان حجم الورم لديهم اكبر من 2 سم و 11.11% من النساء المصابات ظهر لديهن انتشار للورم.

في المجموعة luminal B

33.33% من النساء المصابات بهذا النوع من الورم كن في مرحلة ما بعد انقطاع الطمث 48.48% من الاورام كانت من الدرجة الثانية 96.97% من الاورام كانت عبارة عن اورام من النوع القوي و 6.06% من النساء المصابات ظهر لديهن انتشار للورم

في المجموعة HER2 63.16% من النساء المصابات بهذا النوع من الورم كن في مرحلة ما بعد انقطاع الطمث ، 68.42% من الاورام كانت من الدرجة الثالثة، 26.32% من الاورام لديها حجم اكبر من 2 سم ، 100% من الاورام كانت عبارة عن اورام من النوع القوي و 21.05% من النساء المصابات ظهر لديهن انتشار للورم.

في المجموعة basal-like 54.17% من النساء المصابات بهذا النوع من الورم كن في مرحلة ما بعد انقطاع الطمث، 41.67% من الاورام كانت من الدرجة الثالثة، 41.67% من الاورام لديها حجم اكبر من 2 سم ، 91.67% من الاورام كانت من النوع القوي و 4.17% من النساء المصابات ظهر لديهن انتشار للورم.

بالنسبة لطرق العلاج: تلقى 92.56% من النساء العلاج الجراحي وحصل 23.97% من الحالات على علاج كيميائي من نوع néo-adjuvante ان نسبة الاشخاص الذين تحصلوا على علاج كيميائي من نوع adjuvante كانت 76.86% . تم اعطاء العلاج الهرموني الى 26.67% من المرضى المصابين بالنوع luminal A كما تم اعطائه الى 21.21% من الامرضى المصابين بالنوع luminal B

بينما تم اعطاء العلاج الموجه الجزيئي الى 36.84% من المرضى المصابين بالنوع HER-2 بينما المرضى المصابين بالانواع luminal A ، luminal B و basal-like فقد اعطي لهم هذا النوع من العلاج بالنسب التالية على التوالي : 6.67% ، 9.09% ، 8.33%

هذا التصنيف مهم جدا في عملية اقتناء نوع العلاج

الكلمات المفتاحية :سرطان الثدي، التصنيف الجزيئي، immunohistochimie ، المستقبلات الهرمونية HER2، العلاج.

Remerciements

Nous remercions tout d'abord la grâce de **Dieu** le tout miséricordieux, qui nous a donné la force à achever ce parcours vers le savoir scientifique et qui nous a accordé la patience pour réaliser ce modeste travail.

Au terme de ce travail, nous tenons à exprimer nos remerciements les plus sincères et notre profond gratitude ;

À madame **HADDAD Souad**, Maître assistante à l'université des frères Mentouri-Constantine 1, pour la confiance qu'elle nous a témoignée en nous proposant ce sujet, et pour nous encadrer et nous encourager pendant la réalisation de ce mémoire.

Aux membres du jury ;

À **Pr. TEBIBEL Soraya**, Professeur à l'université des frères Mentouri-Constantine 1, pour son immense honneur d'avoir accepté présider le jury.

À **Mademoiselle MECHATI Chahinez**, Maître assistante à l'université des frères Mentouri-Constantine 1, qui nous a fait l'honneur d'examiner ce travail.

Aux médecins spécialistes, aux membres du service d'Oncologie, du service d'anatomie et Cytologie Pathologiques de **L'Hôpital militaire régional de Constantine**, pour leur support formidable.

Nous remercions tous les enseignants de notre spécialité qui ont contribué à

L'acquisition de certaines de nos connaissances.

Une pensée pour tous nos collègues de la spécialité.

Enfin, nous remercions tous ceux et celles qui nous ont aidé de près ou de loin à

Réaliser ce travail.

Dédicace

Nous dédions ce travail

à nos chers parents

à nos chères familles

à nos chers amis et camarades

Guedjali Leila & Khelfi Sara

Liste des abréviations

µl : micro Litre

ADN : AcideDésoxyribonucléique

BRCA : Breast Cancer gene

CCI : Carcinome Canalaire Infiltrant

CCIS : Carcinome Canalaire In Situ

CI : Carcinome Infiltrant « Invasif »

CIS : Carcinome In Situ.

CISH : Hybridation In Situ Chromogénique

CLI : Carcinome Lobulaire Infiltrant

CLIS : Carcinome Lobulaire In Situ

CS : Cancer du sein.

CT: Chimiothérapie

FISH : Hybridation In Situ en Fluorescence

FSH : Hormone Folliculo-Stimulante

HER2 : Hormonal Epidermal Growth factor receptor 2 ou (ERBB2).

HT : Hormonothérapie

IHC : Immunohistochimie

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

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

LH : Hormone Lutéinisante

LH-RH : Luteinizing Hormone-Releasing Hormone

OMS : Organisation mondiale de la santé

P53 : protéine 53

P63 : protéine 63

RE : Récepteur Oestrogénique

RH : Récepteurs Hormonaux

RP : Récepteur Progestatif

RT : Radiothérapie

TBS : Tris Buffer Salin

TC : Thérapie Ciblée

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor (Facteur de Croissance de l'Endothélium Vasculaire).

Liste des figures

Figure 1 : Anatomie de la glande mammaire.....	3
Figure 2 : Les cancers les plus fréquents chez la femme.....	4
Figure 3 : Facteurs de risque du cancer du sein.....	7
Figure 4 : Carcinomes canalaire in situ (CCIS).....	7
Figure 5 : Carcinomes lobulaires in situ (CLIS).....	8
Figure 6 : Carcinomes lobulaires infiltrant (CLI).....	9
Figure 7 : Carcinomes canaux infiltrant (CCI).....	9
Figure 8 : Fixation au formol, déshydratation et paraffinage.....	19
Figure 9 : Réalisation des coupes au microtome.....	20
Figure 10 : Répartition de la population d'étude selon l'origine.....	22
Figure 11 : Répartition de la population d'étude selon l'âge.....	23
Figure 12 : Répartition de la population d'étude selon le type moléculaire.....	23
Figure 13 : Répartition des types moléculaires selon le statut ménopausique.....	24
Figure 14 : Répartition des types moléculaires selon le grade histologique de la tumeur....	25
Figure 15 : Répartition des types moléculaires selon la taille de la tumeur.....	26
Figure 16 : Répartition des types moléculaires selon le type histologique.....	26
Figure 17 : Répartition des types moléculaires selon la présence de métastases à distance...	27
Figure 18 : Répartition de la population selon le type de la chimiothérapie.....	28
Figure 19 : Répartition des types moléculaires selon la radiothérapie.....	28
Figure 20 : Répartition des types moléculaires selon le traitement hormonal.....	29
Figure 21 : Répartition des types moléculaires selon la thérapie ciblée.....	30
Figure 22 : Coupe d'un carcinome infiltrant de type luminal exprimant des récepteurs aux estrogènes et à la progestérone (marquage nucléaire) (X 10).....	31

Figure 23 : Coupe d'un carcinome infiltrant de type HER2 exprimant le récepteur HER2 (marquage membranaire) (X40).....**31**

Figure 24 : carcinome infiltrant de type basal-like n'exprimant ni les récepteurs hormonaux ni le récepteur HER2 (absence de marquage) (X4).....**32**

Liste des Tableaux

Tableau I : incidence bruts du cancer chez la femme dans la wilaya de Constantine projection période 2013-2017.....**5**

Tableau II : principales molécules de chimiothérapie utilisées dans le traitement du cancer du sein.....**14**

Tableau III : Les réactifs utilisés dans les étapes de l'IHC.....**21**

SOMMAIRE

Résumé

Remerciements

Dédicace

Liste des abréviations

Liste des figures et des tableaux

Introduction.....1

CHAPITRE 1 : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

PARTIE I : ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DU SEIN

1. Généralité.....2

2. L'anatomie du sein.....2

3. Physiologie.....3

PARTIE II : CANCER DU SEIN

1. Cancer du sein.....3

2. Epidémiologie.....4

2.1. Au monde.....4

2.2. En Algérie.....5

3. Facteurs de risques.....5

4. Classification histologique des cancers du sein.....7

4.1. Carcinome in situ.....7

4.1.1. Carcinome canalaire in situ.....7

4.1.2. Carcinome lobulaire in situ.....8

4.2. Carcinome infiltrant.....8

4.2.1. Carcinome lobulaire infiltrant.....	8
4.2.2. Carcinome canalaire infiltrant.....	9
5. Classification moléculaire des cancers du sein.....	10
5.1. L'index de prolifération Ki67.....	10
5.2. Le statut HER2.....	10
5.3. Les récepteurs hormonaux (RH).....	10
5.3.1. Les récepteurs aux œstrogènes (RE).....	10
5.3.2. Les récepteurs à la progestérone (RP).....	11
5.4. Les types moléculaires du cancer du sein.....	11
5.4.1. Le type luminal A.....	11
5.4.2. Le type luminal B.....	11
5.4.3. Le type HER2 (non luminal).....	11
5.4.4. Le type basal-like.....	12
6. Traitement des cancers du sein.....	12
6.1. La chirurgie.....	12
6.1.1. La mastectomie.....	12
6.1.2. La tumorectomie.....	13
6.2. La radiothérapie.....	13
6.2.1. Les modalités de la radiothérapie.....	13
6.3. La chimiothérapie.....	13
6.3.1. Les cytotoxiques injectables.....	14
6.3.2. Les cytotoxiques par voie orale.....	14
6.4. Les thérapies ciblées.....	15

6.4.1. Les anti-HER2.....	15
6.4.2. Les anti-angiogéniques.....	15
6.5. L'hormonothérapie.....	15
6.5.1. Les anti-œstrogènes.....	16
6.5.2. Les inhibiteurs de l'aromatase.....	16
6.5.3. Les analogues de la LH-RH.....	16
CHAPITRE 2 : PATIENTS ET METHODE	
I -ETUDE EPIDIMIOLOGIQUE.....	18
II -ETUDE IMMUNOHISTOCHIMIQUE.....	19
CHAPITRE 3 : RESULTATS ET DISCUSSION	
I -ETUDE EPIDIMIOLOGIQUE	
1. Répartition de la population d'étude selon l'origine.....	22
2. Répartition de la population d'étude selon l'âge.....	22
3. Répartition de la population d'étude selon le type moléculaire.....	23
4. Répartitions des types moléculaires selon le statut ménopausique.....	24
5. Répartition des types moléculaires selon le grade histologique de la tumeur.....	25
6. Répartition des types moléculaires selon la taille de la tumeur.....	26
7. Répartition des types moléculaire selon le type histologique.....	26
8. Répartition des types moléculaires selon la présence de métastases à distance.....	27
9. Répartition de la population d'étude selon le type du traitement.....	27
II -ETUDES IMMUNOHISTOCHIMIQUE.....	31
CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	33
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE	

INTRODUCTION



Le cancer du sein (CS) est le cancer féminin le plus fréquent à travers le monde. C'est une maladie très hétérogène et très courante qui a un effet négatif sur la santé des femmes et qui est l'une des principales causes de décès liés au cancer (Nuket *et al.*, 2015).

Le CS est environ 100 fois plus fréquent chez les femmes que chez les hommes, bien que les hommes aient tendance à avoir de moins bons résultats en raison du retard dans le diagnostic. La plupart des CS commencent dans les cellules qui tapissent les canaux (cancers canaux), certains commencent dans les cellules qui tapissent les lobules (cancers lobulaires) tandis qu'un petit nombre commence dans les autres tissus (Ganesh *et al.*, 2010).

En 2000, Perou et ses collaborateurs ont proposé une classification moléculaire des cancers mammaires en cinq principaux types: luminal A, luminal B, HER2, basal-like et normal-like.

Chaque type moléculaire correspond à un profil histologique intégrant les récepteurs hormonaux (RH), le statut HER2 et l'index de prolifération ki 67 (Alili *et al.*, 2014). Ces types moléculaires aident à déterminer le risque de progression et la résistance thérapeutique ce qui permis une intervention thérapeutique plus précise et améliore considérablement la survie sans maladie (Nagarajan *et al.*, 2018).

Les tumeurs exprimant des récepteurs pour les œstrogènes (RE) et la progestérone (RP) répondent généralement bien aux interventions hormonales, alors que les tumeurs HER2 (qui surexpriment l'oncogène ERBB2) répondent efficacement lorsque la thérapie anti-HER2 est utilisée. Les tumeurs qui n'expriment pas les trois récepteurs sont très agressives (Nagarajan *et al.*, 2018).

L'objectif principal de ce travail est de classer les cancers du sein en groupes moléculaires et d'étudier leurs aspects cliniques, histopathologiques et thérapeutiques.

Dans un premier temps, nous avons mené une étude rétrospective sur 121 dossiers de malades atteintes d'un cancer du sein traitées dans le service d'oncologie de l'Hôpital Militaire Régionale de Constantine.

Dans un second temps nous avons réalisé une étude immunohistochimique au service d'anatomie pathologique afin de distinguer les différents types moléculaires du cancer du sein.

CHAPITRE 1 :

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

PARTIE I : Anatomie Et Physiologie De La Glande Mammaire

I.1. Généralité

L'homme et la femme possèdent des seins, mais ils ne sont normalement bien développés que chez la femme. Les seins sont les structures superficielles les plus saillantes de la paroi thoracique antérieure, spécialement chez la femme. Les seins sont constitués de tissu glandulaire et de tissu de soutien fibreux, et le tout entourés de tissu adipeux et parcouru par des vaisseaux sanguins et lymphatiques et des nerfs. Les glandes mammaires incluses dans les seins sont des organes accessoires de l'appareil reproducteur féminin. Elles sont rudimentaires et sans fonction chez l'homme ou elles ne sont représentées que par quelques petits conduits ou cordons épithéliaux (Moore *et al.*, 2011).

Le sein est une glande exocrine d'origine ectodermique. Il présente une quinzaine de canaux galactophores qui distribuent autant de lobes (eux-mêmes multi lobulés) et qui s'abouchent indépendamment au niveau du mamelon et de l'aréole (Fitoussi *et al.*, 2011).

I.2. Anatomie du sein

L'extrémité du sein est soulevée, pigmentée et dépourvue de poils et de glandes. Elle forme le mamelon, qui comporte une série d'orifices très rapprochés menant aux conduits lactifères, d'où s'écoule le lait. Le cercle de peau pigmentée entourant le mamelon est appelé **aréole**. Celle-ci doit son apparence rugueuse aux glandes sébacées modifiées qu'elle contient les ligaments suspenseurs du sein qui retiennent le sein sont constitués de bandes de tissu conjonctif situées entre la peau et le fascia profond (Tortora *et al.*, 2010).

Située à l'intérieur du sein, la glande mammaire est en fait une glande sudoripare modifiée qui produit du lait à l'intérieur de chaque glande mammaire se compose de 15 à 20 lobes ou compartiments séparés par une masse variable de tissu adipeux. Chaque lobe se subdivise en compartiments plus petits, appelés lobules, qui renferment les alvéoles de la glande mammaire. En forme de grappe et enfouies dans du tissu conjonctif, ces alvéoles abritent les glandes sécrétrices du lait. Au tour de ces alvéoles, on observe des cellules myoépithéliales en fuseau dont la contraction favorise la propulsion du lait vers les mamelons. Le lait sécrété passe des alvéoles de la glande mammaire à une série de tubules secondaires, appelés conduits intra lobulaires et conduits intra lobaire. Près du mamelon, les conduits intra lobaires s'élargissent pour former le sinus lactifères. Ces derniers font office de réservoirs pouvant emmagasiner une certaine quantité de lait avant que celui-ci passe finalement dans un conduit

lactifère. Chaque conduit lactifère achemine le lait d'un lobe vers l'extérieur (Tortora *et al.*,2010) (figure 1).

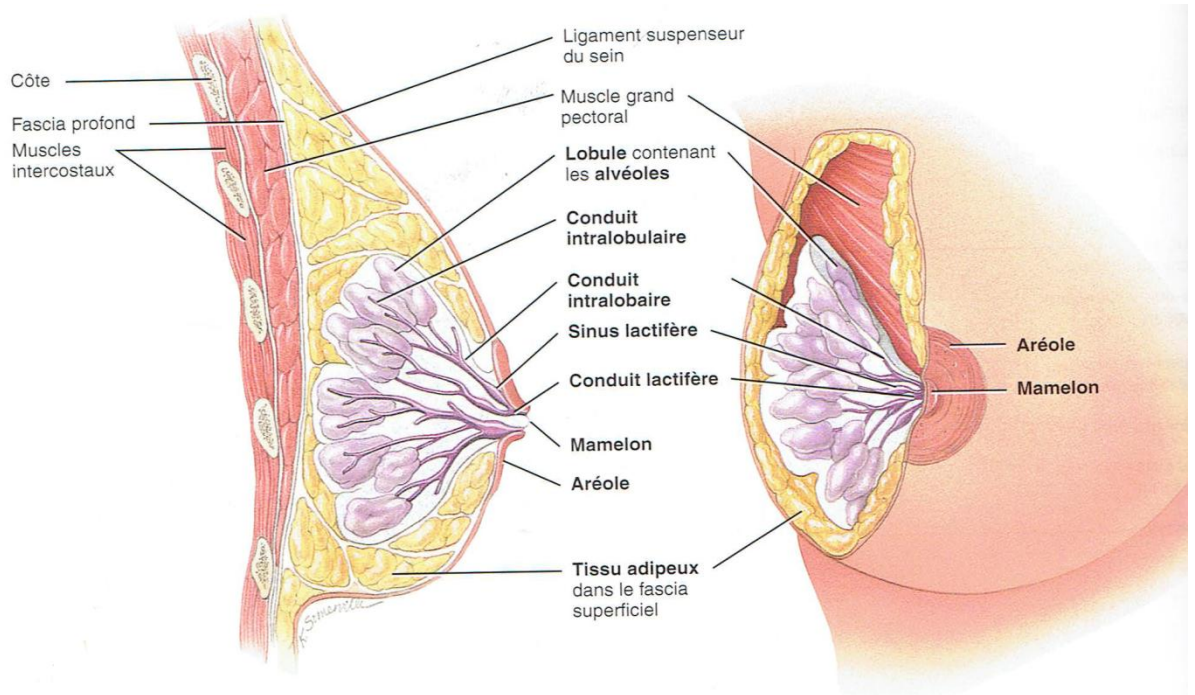


Figure 1 : anatomie de la glande mammaire (Moore *et al.*, 2011).

I.3. Physiologie du sein

La fonction principale du sein est de fabriquer du lait lors de la lactation. La fabrication du lait a lieu dans les lobules mammaires. Le lait est ensuite évacué par le système galactophorique jusqu'au mamelon. Chaque lobule mammaire est constitué d'un regroupement d'acini. Chaque acinus est bordé par une membrane basale sur laquelle reposent des cellules myoépithéliales et des cellules épithéliales, appelées encore luminales car elles sont au contact de la lumière des acini. Ce sont les cellules luminales qui fabriquent le lait (Macgrogan, 2016).

PARTIE II : CANCER DU SEIN

II.1 Cancer du sein

Le CS se réfère à la croissance erratique et la prolifération des cellules qui proviennent du tissu mammaire. Il existe plusieurs types de tumeurs qui peuvent se développer dans différentes zones du sein. La plupart des tumeurs sont le résultat de changements bénins (non cancéreux) dans le sein. Par exemple, le changement fibrokystique est une maladie non cancéreuse dans laquelle les femmes développent des kystes (paquets de liquide accumulés), une fibrose (formation de tissu conjonctif cicatriciel), des bosses et des zones

d'épaississement, de sensibilité ou de douleur mammaire .La plupart des CS commencent dans les cellules qui tapissent les canaux (cancers canaux). Certains commencent dans les cellules qui tapissent les lobules (cancers lobulaires), tandis qu'un petit nombre commence dans les autres tissus (Ganesh *et al.*, 2010).

II.2 Epidémiologie

Le CS est le deuxième cancer le plus répandu dans le monde et de loin, le cancer le plus fréquent chez les femmes, avec 1,67 million de nouveaux cas de cancer diagnostiqués en 2012 (25% de tous les cancers) (Globocan 2012).

C'est le cancer le plus courant chez les femmes dans les régions plus ou moins développés. Il est en particulier de plus en plus fréquent dans les pays en développement où la majorité des cas sont diagnostiqués à des stades avancés (OMS 2017) (Figure 2).

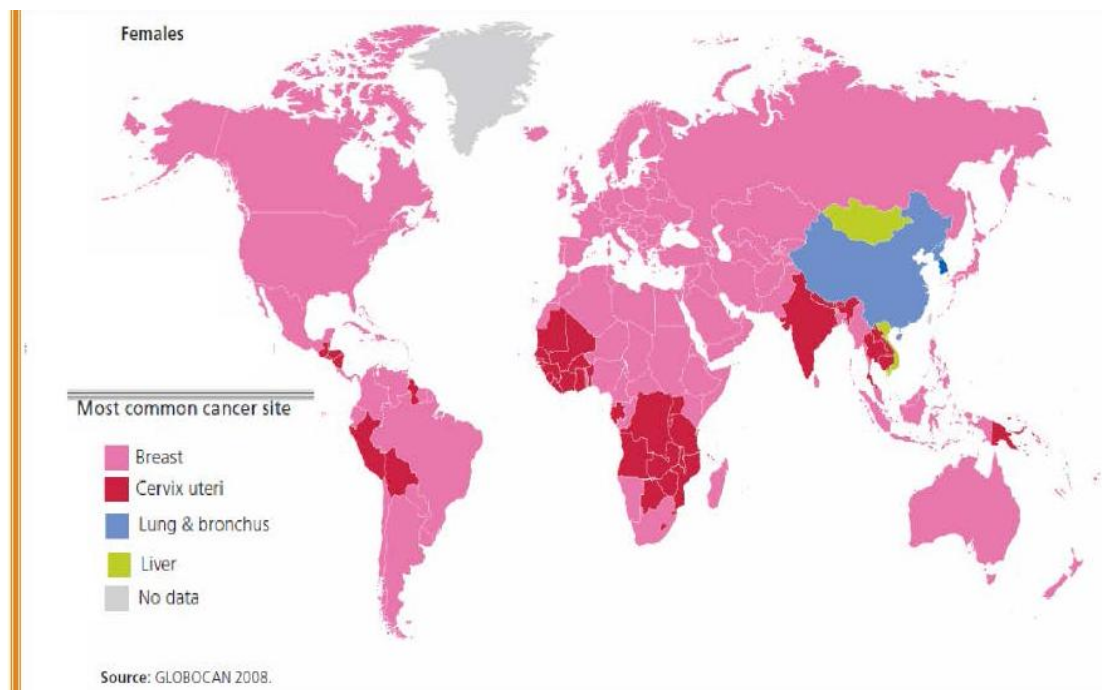


Figure 2 : les cancers les plus fréquents chez la femme (Globocan 2012).

II.2.1 Au monde

Dans le monde, 1,7 million de nouveaux cas sont estimés en 2012. Les taux d'incidence les plus élevés sont dans les pays les plus développés. 1 femme sur 8 développe un cancer du sein au cours de sa vie (globocan, 2012).

***Au canada**, en 2015, 25000 nouveaux cas ont été diagnostiqués (fondation cancer du sein au canada, 2015).

***En France**, en 20115, 54000 nouveaux cas ont été diagnostiqués (la situation du cancer en France, 2015)

***En Tunisie**, 2200 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année (programme national de lutte contre le cancer, 2017)

II.2.2. En Algérie

11000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année avec environ 3500 décès chaque année (Hamdi cherif *et al.*, 2015).

***Incidence du CS dans la wilaya de Constantine**

En 2014, l'incidence du CS était de 39,38 nouveau cas pour 100000 femmes âgées plus de 15ans (association d'aide aux malades du cancer WAHA, 2015) (Tableau I).

Tableau I : incidence brut du cancer chez la femme dans la wilaya de Constantine (Registre du cancer Sétif, 2015).

Année	Tous les cancers	Dont cancer du sein
2013	1115.82	38.22
2014	119.33	39.38
2015	122.95	40.53
2016	126.67	41.80
2017	130.51	43.07

II.3. Facteurs de risques

On distingue différents types de facteurs de risque (figure 3), d'après (Sun *et al.*, 2017) ces facteurs sont les suivants :

II.3.1 Le vieillissement

Le vieillissement est l'un des facteurs de risque les plus importants du CS, car l'incidence du cancer du sein est fortement liée à l'âge.

II.3.2 L'histoire familiale

Près d'un quart de tous les cas de CS sont liés aux antécédents familiaux. La susceptibilité héréditaire au CS est partiellement attribuée aux mutations de gènes liés au CS tels que BRCA1 et BRCA2.

II.3.3 Facteurs de reproduction

*La ménarche précoce (Chaque retard de 1 an dans la ménarche diminue le risque de CS de 5%).

*La ménopause tardive (Chaque retard d'un an de la ménopause augmente le risque de CS de 3%).

*L'âge avancé à la première grossesse (chaque naissance supplémentaire diminue le risque de CS de 10%).

*La faible parité peut augmenter le risque de CS.

II.3.4 Les œstrogènes

Les œstrogènes endogènes et exogènes sont associés au risque de CS. L'œstrogène endogène est généralement produit par l'ovaire chez les femmes préménopausées et l'ovariectomie peut réduire le risque de cancer du sein. Les principales sources d'œstrogènes exogènes sont les contraceptifs oraux et l'hormonothérapie substitutive.

II.3.5. Les modes de vie modernes

La consommation excessive d'alcool, le tabagisme et les graisses alimentaires peuvent augmenter le risque de CS.

II.3.6. L'obésité (Picon-Ruiz *et al.*, 2017).

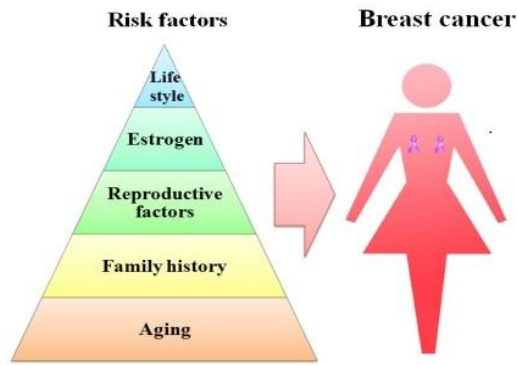


Figure 3 : facteurs de risque du cancer du sein (Sun *et al.*, 2017).

II.4. Classification histologique des cancers du sein

Les CS sont généralement de type lobulaire ou canalaire. On distingue les carcinomes infiltrants (CI) et les carcinomes in situ (CIS).

II.4.1. Carcinome in situ (CIS)

Les cellules du CS non invasif qui sont confinées aux canaux et n'envahissent pas les tissus graisseux et conjonctifs environnants du sein (Ganesh *et al.*, 2010).

II.4.1.1. Carcinome canalaire in situ (CCIS) : est la forme la plus courante de CS non invasif (90%), se limite aux canaux mammaires (Ganesh *et al.*, 2010) (Figure 4).

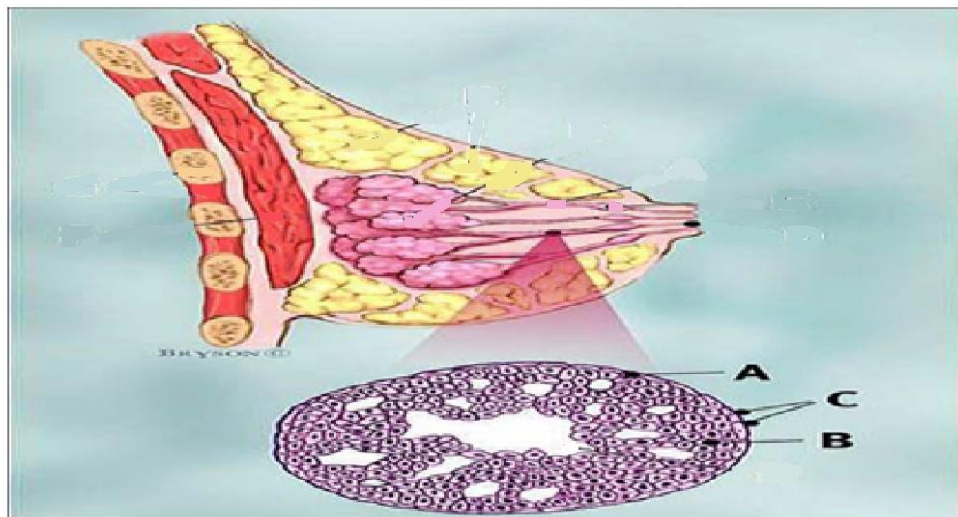


Figure 4 : carcinome canalaire in situ (CCIS) (Ottesenet *et al.*, 1993)

A-Cellules canalaire normales B-Cellules canalaire cancéreuses C-Membrane basale

II.4.1.2. Carcinome lobulaire in situ (CLIS) : est moins fréquent et considéré comme un marqueur d'augmentation du risque de CS (Ganesh *et al.*, 2010) (figure 5).

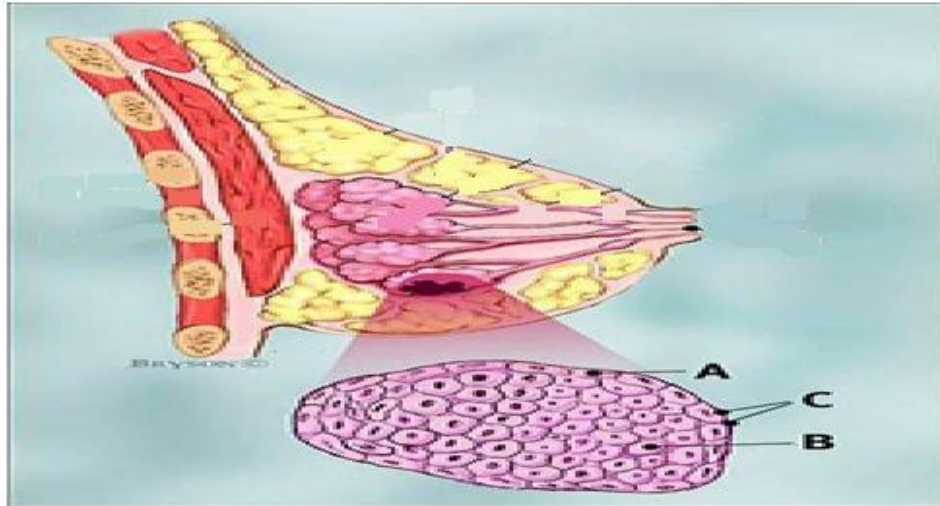


Figure 5 : carcinome lobulaire in situ (CLIS) (Ottesenet *et al.*, 1993).

A-Cellules lobulaires normales **B-**Cellules lobulaires anormales **C-**Membrane basale

II.4.2 Carcinome infiltrant (CI)

Cellules envahissantes du CS qui percent le canal et la paroi lobulaire et envahissent les tissus graisseux et conjonctifs environnants du sein. Le cancer peut être envahissant sans être métastatique (se propager) aux ganglions lymphatiques ou d'autres organes (Ganesh *et al.*, 2010).

II.4.2.1. Carcinome lobulaire infiltrant (CLI)

Il est également connu sous le nom de carcinome lobulaire invasif. Le CLI commence dans les canaux galactophores du sein mais se propage souvent (métastases) à d'autres régions du corps. Le CLI représente 10% à 15% des cancers du sein (Ganesh *et al.*, 2010) (Figure6).

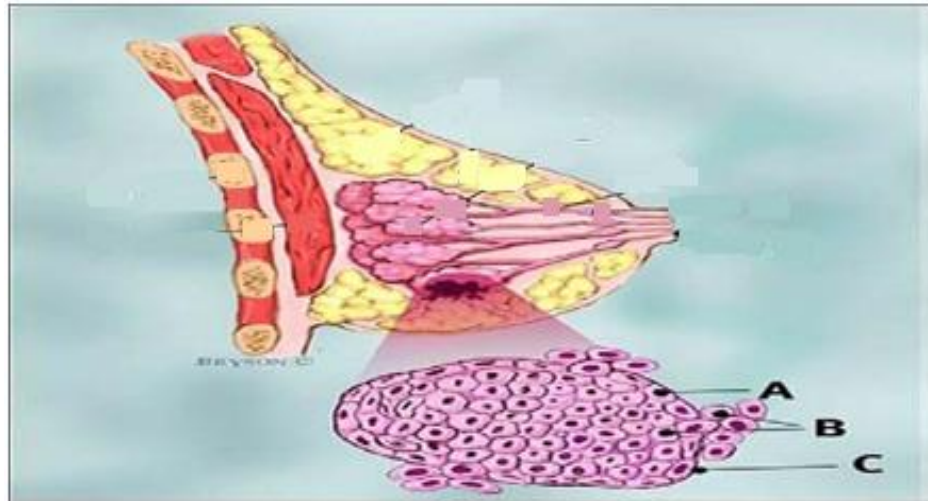


Figure 6 : carcinome lobulaire infiltrant (CLI) (Ottesenet *al.*, 1993).

A-Cellules normales **B**-Cellules lobulaires cancéreuses franchissant la membrane basale
C-Membrane basale

II.4.2.2. Carcinome canalaire infiltrant (CCI)

Le CCI débute dans les canaux galactophores du sein et pénètre dans la paroi du canal galactophore, envahissant le tissu graisseux du sein et éventuellement d'autres régions du corps. Le CCI est le type le plus commun de CS, représentant 80% des diagnostics de CS (Ganesh *et al.*, 2010) (figure 7).

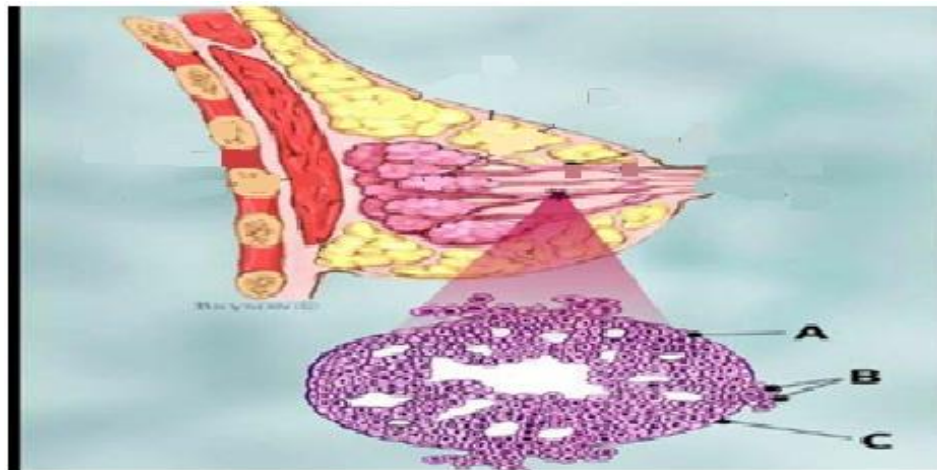


Figure 7 : carcinome canalaire infiltrant (CCI) (Ottesenet *al.*, 1993).

A-Cellules canalaire normales **B**- Cellules canalaire cancéreuses franchissant la membrane basale
C- Membrane basale

II.5. Classification moléculaire des cancers du sein

La classification moléculaire des CS définit des sous-groupes de cancer de pronostics et modalités thérapeutiques différents. Chaque type moléculaire correspond à un profil histologique intégrant les récepteurs hormonaux aux œstrogènes (RE) et à la progestérone (RP), le statut HER2 et Ki-67 (Alili *et al.*, 2014).

II.5.1. L'index de prolifération Ki67

La protéine Ki67 est une protéine nucléaire exprimée durant les phases G1, S, G2 et M du cycle cellulaire mais pas durant la phase de quiescence G0. Son niveau d'expression peut être évalué par le pourcentage de cellules tumorales marquées par un anticorps anti-Ki67 en immunohistochimie (IHC). L'analyse de son niveau d'expression est directement corrélée à l'index mitotique. Le Ki67 est donc une manière d'évaluer la prolifération tumorale dans un CS. Plusieurs études ont validé la valeur pronostique du Ki67 dans le CS avec un pronostic d'autant plus favorable que sa valeur est basse. Par ailleurs, le Ki67, en association avec l'analyse de l'expression des RE, RP et de HER2 permet de proposer une classification moléculaire des CS en pratique clinique (Zemmouri *et al.*, 2016).

II.5.2 Le statut HER2

Le récepteur HER2 appartient à la famille des récepteurs aux facteurs de croissance épidermiques. Il existe un score semi-quantitatif permettant d'évaluer le statut HER2 d'un CS en IHC, ce score classe le statut HER2 en quatre catégories : 0, 1+, 2+ ou 3+. Une recherche d'amplification par hybridation in situ est nécessaire lorsque le score est 2+. Les recommandations concernant l'évaluation du statut HER2 ont été actualisées en 2014. Historiquement, dans le CS, la surexpression d'HER2 a été retrouvée dans 10 à 30 % des cas. Cette surexpression d'HER2 est associée à un mauvais pronostic en termes de survie sans récurrence et de survie globale, indépendamment des autres facteurs pronostiques connus (Zemmouri *et al.*, 2016).

II.5.3. Les récepteurs hormonaux (RH)

II.5.3.1. Les récepteurs aux œstrogènes (RE)

Dans les années 1970, Guire et ses collaborateurs ont montré l'importance clinique de la quantification des RE comme facteur pronostique et prédictif du bénéfice de l'hormonothérapie dans le CS. Le pourcentage de cellules tumorales exprimant les RE a une valeur pronostique et prédictive importante : la survie globale, la survie sans récurrence et la réponse à l'HT sont positivement corrélées au taux de RE (Zemmouri *et al.*, 2016).

II.5.3.2. Les récepteur à la progestérone (RP)

L'expression des RP est également un élément important dans l'évaluation du CS. Plusieurs études ont confirmé une corrélation positive entre le niveau d'expression des RP et la survie globale, la survie sans récurrence et la réponse à l'hormonothérapie et ceci, indépendamment de l'expression des RE (Zemmouri *et al.*, 2016).

II.5.4. Les types moléculaires du cancer du sein

La classification de (alili *et al.*, 2014) a permis de distinguer les types moléculaires suivants :

II.5.4.1. Le type luminal A

Ce type moléculaire représente la majorité des CI de type luminal. Il correspond au CCI, exprimant les RE, de grade I, avec Ki67 < 15 %, mais également au CLI. Ce type de cancer se présente dans la majorité des cas sous la forme d'une masse de contours irréguliers ou spiculés, de forme irrégulière, de rehaussement hétérogène, sans couronne périphérique, sans œdème péri-tumoral et sans hyper signal marqué sur les séquences pondérées en T2.

II.5.4.2. Le type luminal B

En pratique clinique, ce type moléculaire peut être défini comme un carcinome exprimant les RE, de grade II ou III, avec un index de prolifération Ki67 ≥ 15 %. Il faut noter que les carcinomes survenant dans le cadre de mutation BRCA2 appartiennent souvent à ce groupe moléculaire. D'autre part, les patientes HER2 positives associées à l'expression de RE sont également intégrées dans ce groupe. Il n'y a pas de données publiées permettant de différencier en IRM l'aspect des tumeurs luminal A des luminal B. Les données décrivant des cancers plus ronds à contours plus réguliers, chez les patientes avec un grade tumoral élevé et un index de prolifération haut, incluent également des patientes de phénotype triple négatif ; et aucune publication ne se rapporte au cas particulier des patientes présentant un CS hormono dépendant avec un grade tumoral et un index de prolifération élevés.

II.5.4.3. Le type HER2 (non luminal)

Sur le plan clinique, ce profil correspond aux CI de grade II ou III, n'exprimant pas les RE, avec une surexpression HER2 forte (3+) en IHC ou (2+) sous réserve d'une amplification du gène HER2 obtenu par hybridation in situ en fluorescence (FISH) ou par hybridation in situ chromogénique (CISH), quel que soit l'index Ki67. Les données publiées ne retrouvent pas d'aspect spécifique des tumeurs HER2. Celles-ci ressemblent, dans une étude, aux tumeurs de profil triple négatif et, dans l'autre, aux tumeurs de type luminal.

II.5.4.4. Le type basal-like

Sur le plan morphologique, les carcinomes basal-like sont de type canalaire, le plus souvent de grade III, peu différenciés, à marge refulante associés à des plages de nécrose géographique souvent centrales avec un infiltrat lymphocytaire en périphérie. Les atypies nucléaires sont marquées et l'index mitotique élevé.

Sur le plan immuno-phénotypique, on note souvent une triple négativité RE- RP- HER2-. Néanmoins, 20 % des carcinomes de type triple négatif n'expriment pas les marqueurs basaux et à l'inverse des carcinomes non triple négatif peuvent exprimer des marqueurs basaux. D'autre part, des rares formes de carcinome de bon pronostic partagent ce phénotype basal-like: il s'agit des carcinomes adénoïdes kystiques et des carcinomes sécrétant juvéniles. En pratique, il est important de reconnaître les entités basal-like, de grade 3, triple négatif car ces tumeurs présentent une bonne chimio-sensibilité (en dehors d'une résistance aux anthracyclines) qui pourrait être expliquée par leur index de prolifération élevé et/ou la fréquence du taux de mutation du gène P 53. Les carcinomes survenant dans le cadre de mutation BRCA1 appartiennent souvent à ce groupe moléculaire.

II.6. Traitement des cancers du sein

Traiter un CS consiste le plus souvent à faire appel à de multiples méthodes complémentaires, afin de garantir une guérison ou permettre le contrôle de la tumeur. Le choix du traitement dépend du type de cancer, en particulier au niveau moléculaire, de ses caractéristiques, de son degré d'invasion ou de métastases et de l'état général du patient (Clere, 2016).

II.6.1. La chirurgie

L'intervention chirurgicale constitue généralement la première étape du traitement après le diagnostic de CS. Selon la taille, la localisation et la nature de la tumeur, différentes techniques peuvent être employées afin d'assurer une exérèse totale de la lésion tout en garantissant, dans la mesure du possible, un bon résultat esthétique (Clere,2016). Deux techniques chirurgicales sont envisageables pour le traitement du cancer du sein :

II.6.1.1. La mastectomie

Est une intervention visant à pratiquer l'exérèse monobloc de la glande mammaire, un curage axillaire et une conservation des muscles grands et petits pectoraux. En cas de mastectomie totale, une reconstruction mammaire peut être proposée à la patiente qu'il convient d'informer de ses modalités techniques. Dans le cas où une radiothérapie (RT) et/ou chimiothérapie (CT) postopératoires sont indiquées, la reconstruction immédiate n'est pas recommandée (Clere, 2016).

II.6.1.2. La tumorectomie

Elle est indiquée dans le traitement de tumeurs de petites tailles (2 cm) ou un peu plus grosses si les seins sont suffisamment volumineux. L'exérèse de la lésion palpable doit se faire au large et garantir un résultat esthétique correct (Clere, 2016).

II.6.2. La radiothérapie (RT)

La RT occupe une place essentielle dans le traitement locorégional du CS. Elle permet de diminuer de 60 % le risque de récurrence locale après une mastectomie ou une chirurgie conservatrice. Cependant, différents obstacles sont rapportés : proximité d'organes critiques, prise en charge de volumes cibles parfois volumineux ou variations anatomiques d'une patiente à une autre (Clere, 2016).

II.6.2.1. Les modalités de la radiothérapie

*La RT utilise les rayonnements ionisants (photons X) délivrés par des accélérateurs. L'énergie choisie, exprimée en Gray (Gy), est adaptée à l'épaisseur du tissu à traverser et de la tumeur à traiter. L'ionisation du milieu par transfert d'énergie produit des radicaux libres instables qui induisent des coupures sur les brins d'acide désoxyribonucléique (ADN) provoquant la mort cellulaire. Seules les cellules en division sont radiosensibles. Cette radiosensibilité est supérieure pour les tissus tumoraux du fait de la division rapide des cellules tumorales.

*La RT doit être débutée dans les cinq semaines après la CT et moins de six mois après l'intervention chirurgicale. Dans le cas où le traitement repose uniquement sur la chirurgie et la RT, celle-ci doit commencer dans les 12 semaines suivant l'intervention chirurgicale. La dose moyenne minimale est de 50 Gy en 25 séances. La durée de traitement peut être augmentée d'une ou deux semaines selon les caractéristiques de la tumeur. La patiente bénéficiera d'une consultation hebdomadaire avec son RT qui évaluera les effets de cette stratégie thérapeutique (Clere, 2016).

II.6.3. La chimiothérapie (CT)

Au cours du CS, la CT anticancéreuse peut faire appel à différentes classes médicamenteuses. À côté des classiques cytotoxiques injectés en perfusion intraveineuse ou per os et de l'HT, nous disposons désormais d'un certain nombre de CT par voie orale, comme le lapatinib, ou injectables, telles que le trastuzumab, un anticorps monoclonal (tableau II).

Tableau II : principales molécules de chimiothérapie utilisées dans le traitement du cancer du sein (Zemmouri *et al.*, 2016)

Dénomination Commune internationale	Spécialité pharmacologique	Classe
Cyclophosphamide	Endoxan®	Moutarde à l'azote, alkylant
Docétaxel	Taxotère®	Taxane, poison du fuseau
Doxorubicine	Adriamycine®	Anthracycline
Épirubicine	Farmorubicine®	Anthracycline
Paclitaxel	Taxol®	Taxane, poison du fuseau
5 fluoro-uracile (5-FU)	Fluoro-Uracile®	Antipyrimidique, antimétabolite

II.6.3.1. Les cytotoxiques injectables

Quelles que soient les molécules anticancéreuses, elles inhibent la synthèse de l'ADN ou induisent des lésions irréversibles de cet acide nucléique, conduisant à la mort cellulaire. La CT est active sur les cellules à croissance rapide, c'est-à-dire tumorales, mais également les cellules saines à renouvellement élevé. Ceci explique les nombreux effets indésirables (toxicité digestive, hématologique, troubles des phanères...) rapportés avec ces molécules (Clere, 2016).

II.6.3.2. Les cytotoxiques par voie orale

Certaines CT sont administrées par voie orale :capécitabine (Xéroda®) et vinorelbine (Navelbine®). Les comprimés ne doivent jamais être coupés ou écrasés. Le lavage des mains avant et après leur manipulation est obligatoire pour éviter une toxicité cutanée importante (Clere, 2016).

II.6.4. Les thérapies ciblées

Les molécules de la thérapie ciblée agissent plus spécifiquement sur des anomalies moléculaires constatées au niveau de la cellule tumorale ou des cellules de son microenvironnement.

II.6.4.1 Les anti-HER2

Les récepteurs HER2 est la cible d'inhibiteurs extracellulaires (trastuzumab) ou intracellulaires (lapatinib). Le trastuzumab (Herceptin®) est un anticorps monoclonal humanisé recombinant de la sous-classe des immunoglobulines G1 (IgG1) dirigé contre le récepteur HER2. Il se lie avec une grande affinité au domaine extracellulaire de la protéine HER2. La liaison du trastuzumab à HER2 empêche le clivage protéolytique de son domaine extracellulaire inhibant la prolifération des cellules tumorales surexprimant HER2 (Clere, 2016).

II.6.4.2. Les anti-angiogéniques

Les anti-angiogéniques sont des molécules qui s'opposent à l'angiogenèse (formation de néovaisseaux à partir du réseau vasculaire préexistant), essentielle pour approvisionner la tumeur en oxygène et nutriments. Seul le bévacizumab (Avastin®) est actuellement indiqué dans le traitement du CS métastatique seul ou en association. Ce dernier est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 qui se fixe au facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), facteur clé de l'angiogenèse. En interagissant avec le VEGF, il inhibe la liaison de ce dernier à ses récepteurs endothéliaux (VEGFR1 et 2) et bloque la formation de nouveaux vaisseaux autour de la tumeur. Ainsi, les cellules cancéreuses se trouvent privées d'oxygène et de nutriments, ce qui ralentit la croissance tumorale (Clere, 2016).

II.6.5. L'hormonothérapie (HT)

Les œstrogènes sont connus pour favoriser la prolifération des cellules tumorales surexprimant les (RE), donc la croissance des tumeurs mammaires est hormono-dépendantes. Ainsi, le traitement par HT permet de bloquer la synthèse et l'activité de ces récepteurs afin de diminuer le risque :

- De récurrence locale dans le sein opéré.
- D'atteinte de l'autre sein.

- D'une évolution généralisée sous la forme de métastase à distance.

Différentes classes de médicaments peuvent être proposées : les anti-estrogènes, les inhibiteurs de l'aromatase et les analogues de la LH-RH (Luteinizing Hormone-Releasing Hormone). Les traitements hormonaux étant longs et à l'origine de nombreux effets indésirables « effet négatif ». Il convient donc de bien rappeler l'intérêt d'un traitement hormonal dès sa mise en place et de prendre le temps nécessaire pour présenter les principaux effets secondaires et, par la suite, prendre en compte ceux auxquels les patientes doivent faire face durant leur traitement (Clere, 2016).

II.6.5.1. Les anti-œstrogènes

Parmi les molécules anti-estrogènes, trois sont actuellement commercialisées : le tamoxifène (Nolvadex®), le torémifène (Fareston®) et le fulvestrant (Faslodex®).

***Le tamoxifène** est un modulateur des RE. Ainsi, il présente des propriétés antagonistes sur les récepteurs mammaires et agonistes sur les récepteurs localisés au niveau endométrial et osseux (Clere, 2016).

II.6.5.2. Les inhibiteurs de l'aromatase

L'aromatase est une enzyme capable d'assurer la transformation des androgènes surrénaliens et ovariens en oestrogènes. Les inhibiteurs de l'aromatase (létrozole, Fémara® ; anastrozole, Arimidex® ; exemestane, Aromasine®) empêchent la synthèse périphérique des estrogènes et ne sont pas efficaces sur la synthèse ovarienne de l'estradiol. Ils ne peuvent être utilisés que chez les femmes ménopausées (Clere, 2016).

II.6.5.3. Les analogues de la LH-RH

Les analogues de la LH-RH sont des molécules, utilisées en association avec des anti-estrogènes, indiquées pour induire une castration ovarienne. Deux molécules sont actuellement commercialisées: la goséréline 3,6 mg (Zoladex®) et la leuproréline 3,75 mg (Enantone®) (Clere, 2016).

***La goséréline** induit une castration ovarienne réversible par inhibition de la production des hormones sexuelles ovariennes suite au blocage de la libération des hormones hypophysaires LH (hormone lutéinisante) et FSH (hormone folliculo-stimulante). Les concentrations d'estradiol chutent 21 jours après l'injection et restent à un niveau comparable à celui observé

chez la femme ménopausée pendant toute la durée du traitement. Les effets indésirables les plus fréquents sont des céphalées, des troubles de l'humeur et une sécheresse vaginale. Le risque d'ostéoporose est accru du fait d'une diminution de la densité minérale osseuse. Les effets de la ménopause sont souvent retrouvés : bouffées de chaleur et baisse de la libido due à la castration ovarienne (Clere, 2016).

CHAPITRE 2 :

PATIENTS ET METHODES

I- Étude épidémiologique

Il s'agit d'une étude rétrospective, qui s'est déroulée au service d'oncologie de l'Hôpital Militaire Régional de Constantine, sur une période de 2 mois (du 01 février au 01 avril 2018). Cette étude a concerné 121 dossiers de femmes atteintes d'un cancer du sein diagnostiquées entre octobre 2016 et décembre 2017.

Les données recueillies concernaient :

- L'origine
- L'âge
- Le statut ménopausique
- Le type histologique de la tumeur
- La taille et le grade de la tumeur
- L'expression des récepteurs hormonaux (RH)
- Le statut HER2
- L'index de prolifération Ki67
- Le bilan d'extension (radiographie du thorax, échographie abdominale et la scintigraphie osseuse)
- Le traitement

I.1. Critères d'inclusion :

Ont été incluses dans l'étude toutes les patientes ayant un cancer du sein confirmé par une étude histologique et ayant bénéficié d'une étude IHC pour étudier l'expression des RH, du récepteur HER2 et de la protéineki67 .

I.2. Critères d'exclusion

Ont été exclus de cette étude les dossiers incomplets, et les dossiers dont l'étude immunohistochimique n'a pas été réalisée.

II-Etude immunohistochimique IHC

Les tumeurs sont classées en quatre groupes moléculaires en se basant sur les résultats immunohistochimiques.

L'IHC est une technique réalisée au sein du service d'anatomie pathologique. Le pathologiste analyse au microscope les tissus prélevés lors d'une consultation médicale ou d'une intervention chirurgicale.

1. Les prélèvements sont disposés dans des cassettes identifiées par un numéro.
2. Les échantillons subissent ensuite différentes étapes (fixation au formol, déshydratation et paraffinage) dont le but est d'obtenir des blocs de paraffine dans lesquels sont inclus et conservés les tissus prélevés (figure 8).



Figure8 : fixation au formol, déshydratation et paraffinage.

3. Ces blocs tissulaires sont ensuite coupés au microtome (figure9) et les coupes obtenus sont étalées sur des lames silanisées.



Figure 9 : réalisation des coupes au microtome.

Les étapes de l'IHC commencent juste après que les lames sont déparaffinées et réhydratées.

Le déparaffinage : les lames sont mises dans une étuve à 37° toute la nuit.

La réhydratation et le démasquage (tableau III)

Tableau III: Les réactifs utilisés dans les étapes de l'IHC

Les étapes	Les réactifs et la durée
Réhydratation	2 bains de xylène 10 min 1 bain d'alcool 100° 10 min 1 bain d'alcool 90° 10 min 1 bain d'alcool 70° 1 min 1 bain d'alcool 50° 1 min Rinçage à l'eau distillée 5 min
Démasquage	Préparer des bacs avec la solution de démasquage (PH6 ou PH9), les disposer dans le bain marie à 92-98° y déposer le panier de lames 40-45 min (1h en cas de surfixation). Refroidir les bacs en les déposant dans un bain d'eau du robinet.
Application des Ac I et II et coloration	Mettre 2 gouttes de chaque produit (3 à 4 si ça ne suffit pas pour couvrir le fragment) <u>Jaune</u> : peroxydase block 10 min 02 rinçages au TBS de 5 min <u>Vert</u> : protéines block 5 min rinçages TBS de 5 min Déposer 100 µl de l'anticorps primaire 1h 02 rinçages au TBS de 5 min <u>Rouge</u> : l'anticorps secondaire 30 min 02 rinçages au TBS de 5 min <u>Violet</u> : polymère 30 min 02 rinçages au TBS de 5 min <u>Marron</u> : DAB 50 µl à diluer dans 1 ml 3min 03 rinçages au TBS de 5 min <u>Bleu</u> : Hematoxiline 5 min 02 rinçages de 3 min à l'eau du robinet 01 rinçage de 3 min au TBS 01 rinçage de 3 min à eau distillée

CHAPITRE 3 :

RESULTATS ET DISCUSSION

I. Etude épidémiologique

I.1. Répartition de la population d'étude selon l'origine

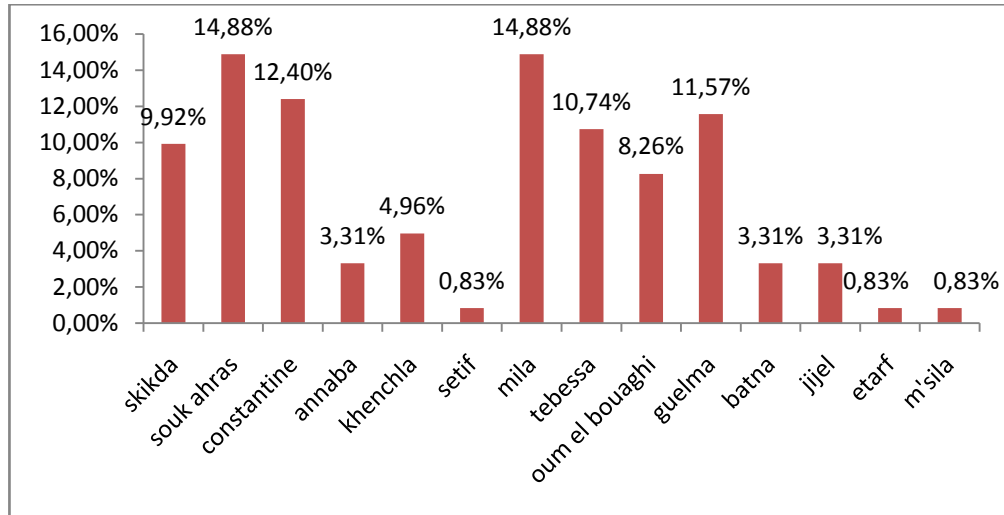


Figure10 : répartition de la population d'étude selon l'origine.

Les résultats montrent que les wilayas de Souk Ahras et Mila représentent une même proportion de femmes atteintes du CS soit 14.88%, suivies par la wilaya de Constantine où on enregistre 12.40%, les femmes venant de Guelma, Tebessa et Skikda représentent 11.57%, 10.74% et 9.92% respectivement. La faible proportion est enregistrée dans les wilayas de Setif, Etarf et M'sila avec 0.83%. L'étude épidémiologique réalisée par (Hamdi cherif, 2015) montre que les wilayas de Constantine, de Sétif et de Jijel enregistrent les pourcentages les plus élevés de femmes atteintes du CS. Cette discordance des résultats pourrait être due à l'ouverture d'un centre anti cancer à la wilaya de Sétif.

I.2. Répartition de la population d'étude selon l'âge

L'âge de la population de notre série varie entre 20 et 85 ans avec une moyenne d'âge de 51 ans. 45.45% des femmes sont ménopausées. Les tranches d'âge sont subdivisées selon une amplitude de 10 ans (figure 11).

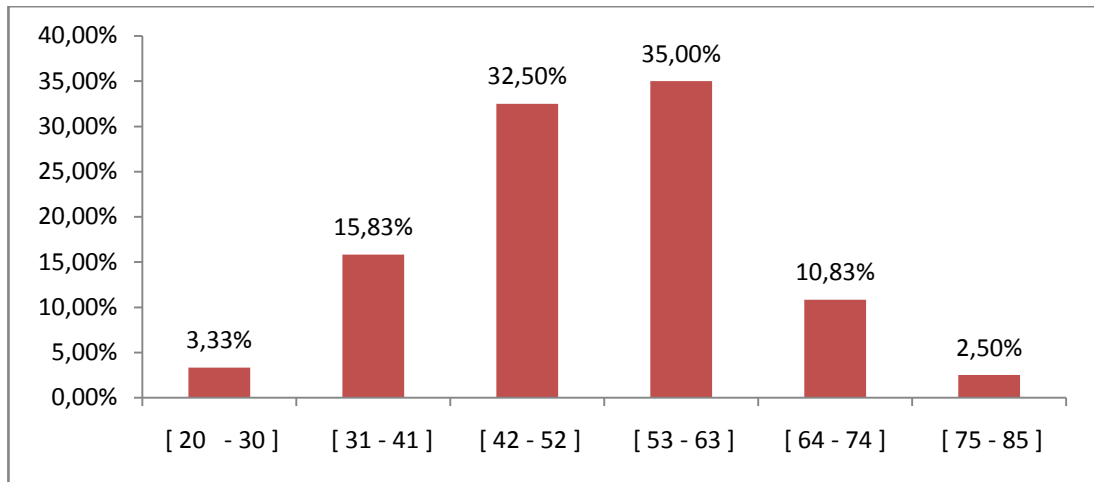


Figure 11 : répartition de la population d'étude selon l'âge.

Les résultats montrent que la tranche d'âge la plus touchée est celle comprise entre [53 – 63] avec 42 malades soit 35% suivie par la tranche d'âge [42 – 52] qui représente 32.50%. La tranche d'âge [75 – 85] représente 2.50% (3 cas seulement). Avant l'âge de 30 ans la survenue du CS reste faible (3.33%). Nos résultats sont en accord avec ceux de (Merviel *et al.*, 2011) et (Espié, 2014).

I.3. Répartition de la population d'étude selon le type moléculaire

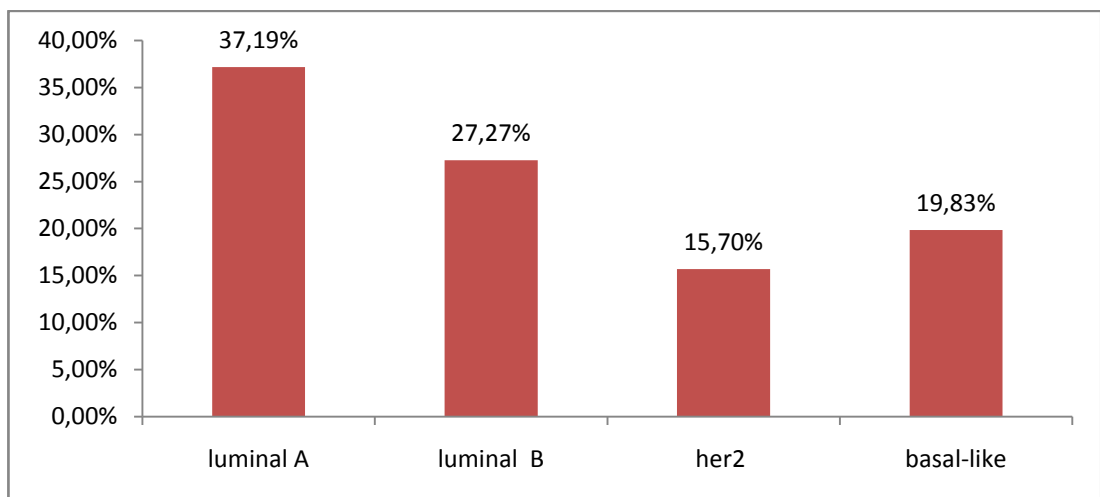


Figure 12 : répartition de la population d'étude selon le type moléculaire.

Nous avons pu identifier pour chaque tumeur la classe moléculaire en fonction de son profil immunohistochimique (étude des RH et du récepteur HER2).

Les résultats montrent que 37.19% des tumeurs sont du groupe luminal A (le plus fréquent), 27.27% sont du groupe luminal B, 15.70% sont du groupe HER2 et 19.83% des tumeurs sont du groupe basal-like.

Nos résultats sont en accord avec les résultats de (Franchet, 2015). Dans cette étude, les CS de type luminal, exprimant les RE, représentent 70 à 80 % de l'ensemble des carcinomes mammaires et les travaux de (Alnegheimish *et al.*, 2016) et (Abbass *et al.*,2012) démontrent que le groupe luminal A est le plus fréquent avec des proportions de 58,5% et 54,3% respectivement alors que la distinction est observée dans les autres groupes.

I.4. Répartition des types moléculaires selon le statut ménopausique

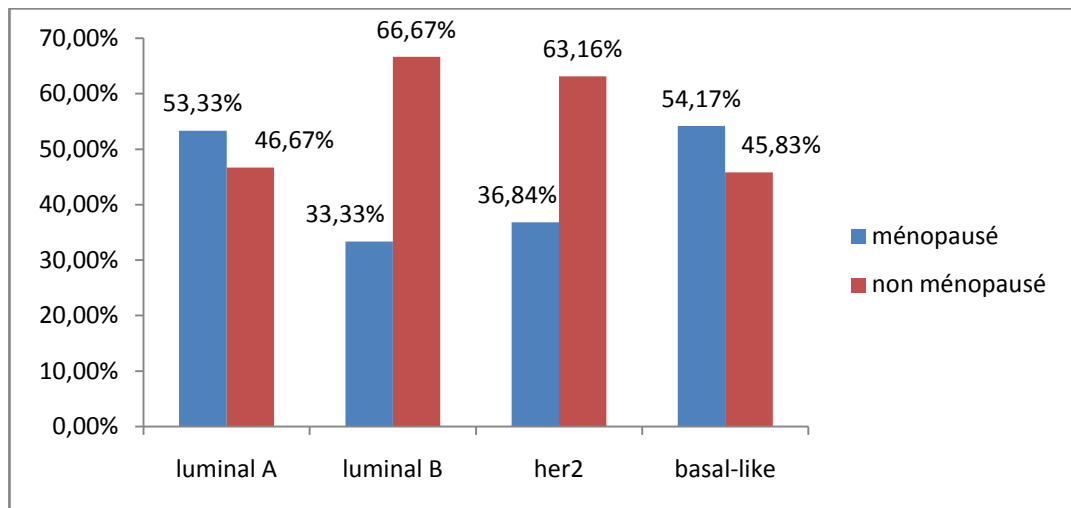


Figure 13 : répartition des types moléculaires selon le statut ménopausique.

Dans notre étude, on note que le groupe luminal A est fréquent chez les femmes ménopausées qui représentent 53.33% alors que les fréquences des groupes luminal B et HER2 sont élevées chez les femmes jeunes (non ménopausées) avec 66.67% et 63.16% respectivement.

L'étude de (Sineshaw *et al.*, 2014) montre que la fréquence du type luminal A est élevée chez les femmes noires ménopausées alors qu'elle est faible chez les femmes blanches ce qui suggère que la fréquence des types moléculaires est influencée par la race.

Par ailleurs, le groupe Basal-like touche beaucoup plus les femmes ménopausées avec 54.17%.Ce résultat est en désaccord avec les travaux de (Carey *et al.*, 2007) qui démontrent que les tumeurs du sein de type basal-like touchent surtout les femmes non ménopausées et que la fréquence du groupe basal-like est influencée par le statut ménopausique et par la race ce qui a été aussi rapporté par les travaux de (Kohler *et al.*, 2015) et (Sineshaw *et al.*, 2014) qui démontrent que les tumeurs triples négatives de type basal-like semblent plus fréquentes chez les femmes noires afro-américaines (surtout avant la ménopause) que chez les femmes des autres ethnies.

I.5. Répartition des types moléculaires selon le grade histologique de la tumeur

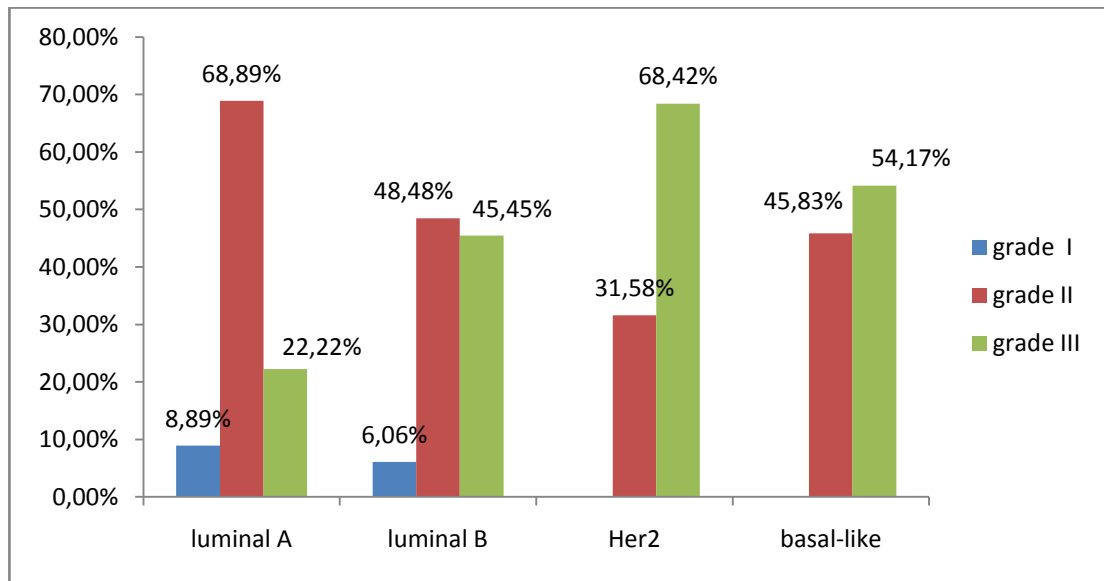


Figure 14 : répartition des types moléculaires selon le grade histologique de la tumeur.

Nos résultats montrent que le grade II est prédominant dans les groupes luminal A et B (68.89 % et 48.48% respectivement) ce qui ne concorde pas avec les études de (Alili *et al.*, 2014, Bataille *et al.*, 2017) où ils ont montré que les types luminal A et luminal B sont de bon pronostic (de bas grade). Le grade III est le plus fréquent dans le groupe HER2 avec 68.42%. Ce résultat est concordant avec les données de (Alili *et al.*, 2014). Dans le groupe basal-like les grades II et III représentent 45.83% et 54.17% respectivement. Le grade I n'est pas retrouvé dans les groupes HER2 et basal-like. On constate que les tumeurs HER2 et basal-like sont plus agressives et que leur pronostic est défavorable. Résultat qui a été démontrée par les travaux de (Bataille *et al.*, 2017) et (Lamy *et al.*, 2010).

I.6. Répartition des types moléculaires selon la taille de la tumeur

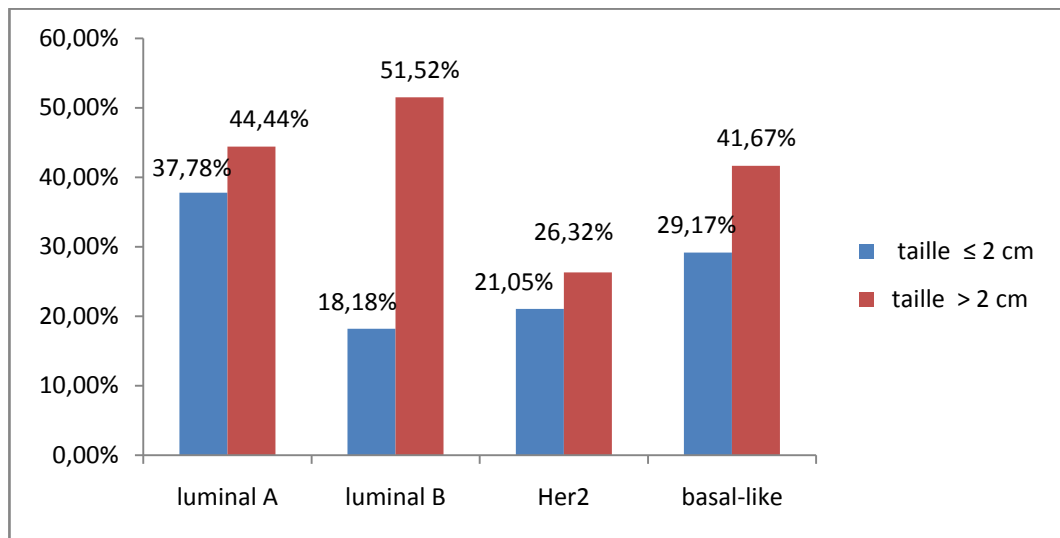


Figure 15 : répartition des types moléculaires selon la taille de la tumeur.

Les résultats montrent que la taille des tumeurs est importante (supérieur à 2 cm) dans tous les types moléculaire, avec une taille moyenne de 3.07 cm.

Dans le groupe luminal B, 51.52% des tumeurs ont une taille supérieur à 2cm. ce qui été démontré par (Belgadi *et al.*, 2013), dans le groupe luminal A 44.44% des tumeurs sont supérieurs à 2cm, dans le basal-like 41.67% ont une taille supérieur à 2 cm. Ce résultat indique que ces tumeurs sont avancées et agressives, cette agressivité a été déjà constatée (dans la répartition des tumeurs selon le grade).

I.7. Répartition des types moléculaires selon le type histologique

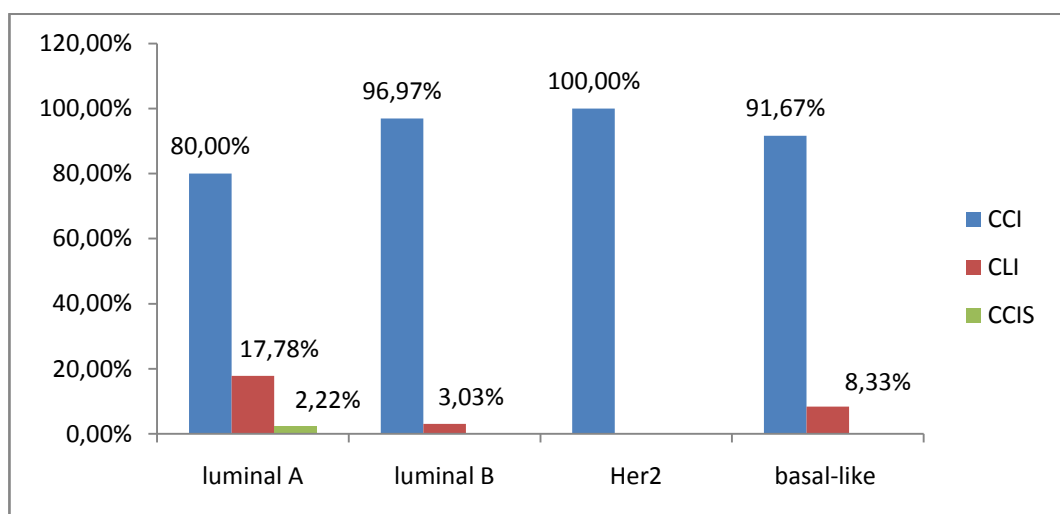


Figure 16 : répartition des types moléculaires selon le type histologique.

On remarque que le type histologique prédominant dans les quatre groupes moléculaires est le CCI. Dans le groupe luminal A il représente 80%, dans le groupe luminal B il occupe 96.97%, dans le groupe HER2 il représente 100% alors que dans le groupe basal-like il représente 91.67%. Nos résultats sont en accord avec les résultats de (Alili *et al.*, 2014). Le CLI est retrouvé dans les groupes luminal A, luminal B et basal-like avec des proportions faibles : 17.78%, 3.03% et 8.33% respectivement, ce résultat concorde avec les résultats de (Alnegheimish *et al.*, 2016) qui a démontré que les carcinomes lobulaires surviennent surtout dans le groupe luminal A. Le CCIS est enregistré seulement dans le groupe luminal A avec 2.22% (1 seul cas).

I.8. Répartition des types moléculaires selon la présence de métastases à distance

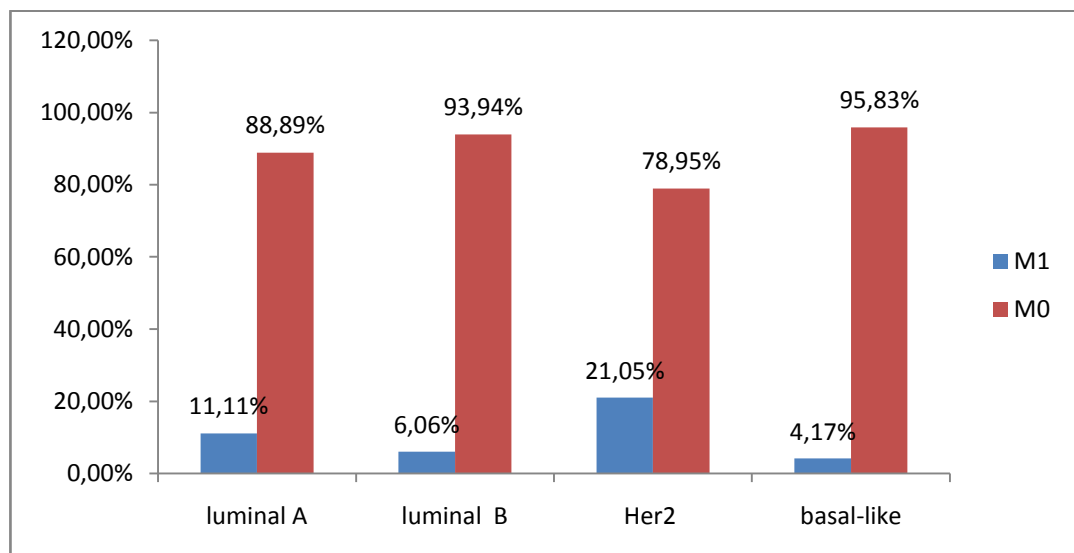


Figure 17 : répartition des types moléculaires selon la présence de métastases à distance.

Nous avons noté que 9.92% des femmes ont des métastases à distance, ces métastases sont réparties comme suit : dans le groupe luminal A avec 11.11%, dans le groupe luminal B avec 6.06%, dans le groupe HER2 avec 21.05% et dans le groupe basal-like avec 4.17%.

L'absence de métastases au diagnostic, n'empêche pas la présence de micrométastases dormantes qui seront détectées ultérieurement.

I.9. Répartition de la population d'étude selon le type du traitement

I.9.1 La chirurgie

Pour les cas inclus dans notre étude, ils ont pour la plupart bénéficié d'une chirurgie radicale avec 92.56%. L'indication opératoire n'est pas basée sur le profil immunohistochimique.

I.9.2. Répartition de la population d'étude selon le type de la chimiothérapie « néo-adjuvante et adjuvante »

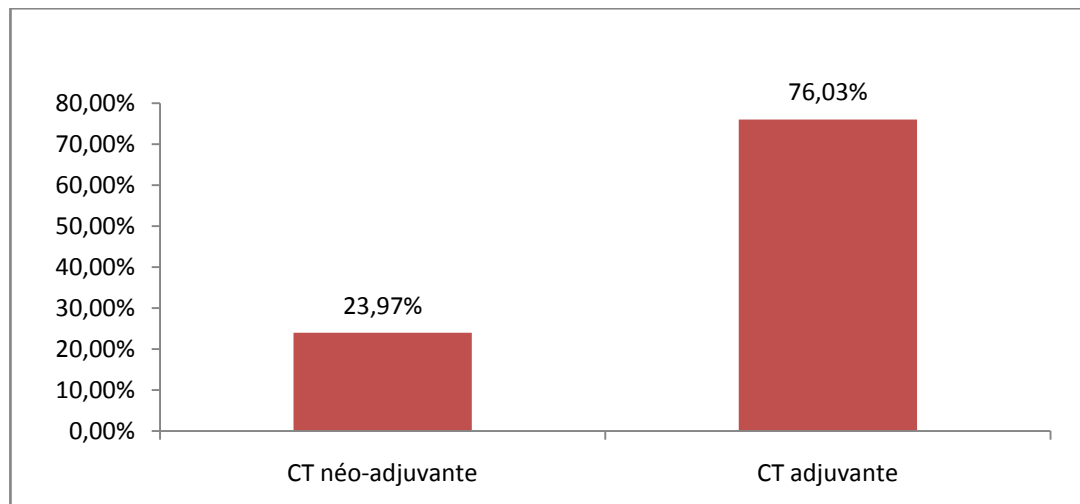


Figure 18 : répartition de la population d'étude selon le type de la chimiothérapie.

23.97% des cas ont bénéficié d'une CT néoadjuvante, elle permet de diminuer la taille tumorale. La CT adjuvante à base d'anthracyclines est administrée pour 76.03% des cas. Les tumeurs de type basal-like sont les plus sensibles à la CT, ces tumeurs n'expriment ni les RH, ni HER2 et dont le pronostic est sombre (tumeurs agressives, de haut grade) ce résultat est concordant avec celui de (Lamy *et al.*, 2010).

I.9.3. Répartition des types moléculaires selon l'administration de la radiothérapie

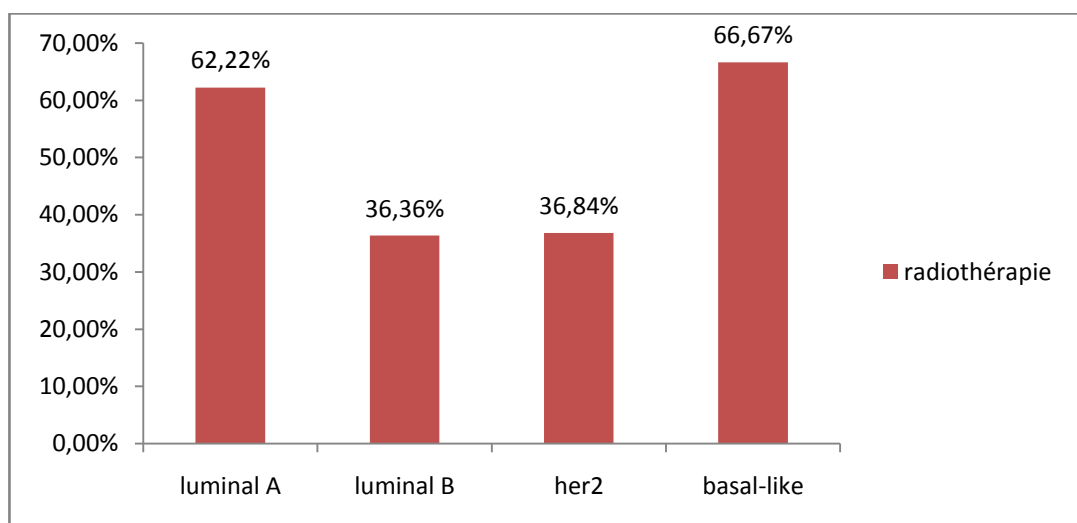


Figure 19 : répartition des types moléculaires selon l'administration de la radiothérapie.

52.07% des patientes ont bénéficié d'une RT. Tous les types moléculaires sont irradiés. Dans le groupe luminal A, 62.22% des malades ont bénéficié de la RT, dans le basal-like 66.67% ont en bénéficié, pour les groupes luminal B et HER2, la RT a été administrée à 36.36% et 36.84% respectivement.

La RT occupe une place essentielle dans le traitement du cancer, elle permet de diminuer de 60 % le risque de récurrence locale après une mastectomie ou chirurgie conservatrice. Cette constatation concorde avec les études de (Clere, 2016).

I.9.4 Répartition des types moléculaires selon le traitement hormonal

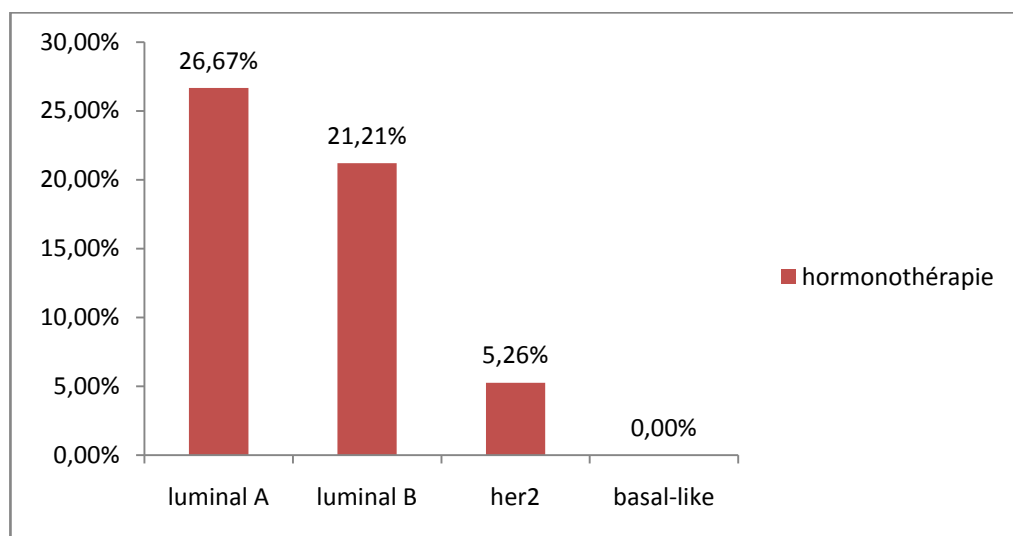


Figure 20 : répartition des types moléculaires selon le traitement hormonal.

Nos résultats montrent que 26.67% des cas du type luminal A et 21.21% des cas du type luminal B ont bénéficié de l'HT. Alors que 5.26% des cas du type HER2 ont en bénéficié, ce qui a été démontré par les travaux de (Zemmouri *et al.*, 2016). Ce traitement n'est pas administré pour les malades du groupe basal-like.

Les types luminal A et B sont hormonosensibles car les cellules tumorales expriment des RE et/ou des RP+. Les traitements sont différents selon le statut ménopausique. Les patientes non ménopausées ont reçu le Tamoxifène alors que les femmes ménopausées ont reçu les anti-aromatases, Ce qui a été indiqué par (Espié, 2014).

I.9.5 Répartition des types moléculaires selon la thérapie ciblée

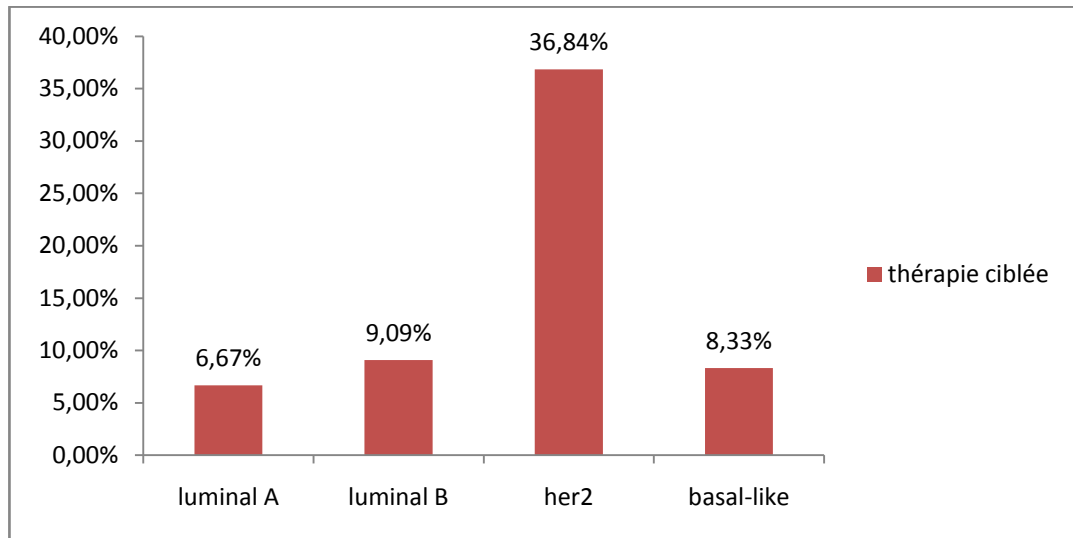


Figure 21 : répartition des types moléculaires selon la thérapie ciblée.

On note que dans le groupe HER2, la TC est administrée à 36.84% des cas, alors que dans les types luminal A, luminal B et basal-like elle est administrée à 6.67%, 9.09%, et 8.33% respectivement.

Les tumeurs HER2 expriment la protéine Her2+, elles sont sensibles aux TC anti-Her2 telles que le trastuzumab et le pertuzumab, ce qui été indiqué par (Bataille *et al.*, 2017).

II-Etude immunohistochimique

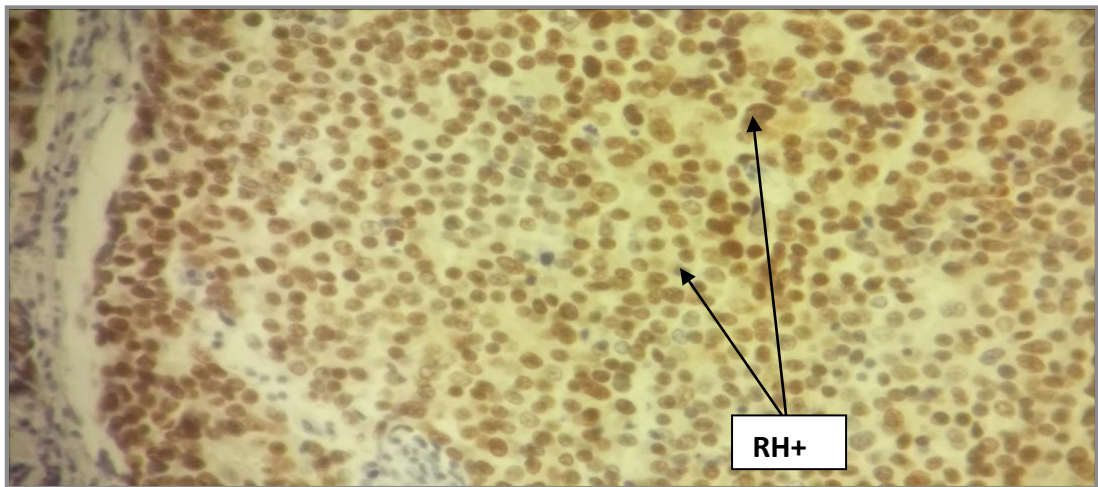


Figure 22: coupe d'un carcinome infiltrant de type luminal exprimant des récepteurs aux estrogènes et à la progestérone (marquage nucléaire) (X 400).

- L'expression des récepteurs aux estrogènes et/ou à la progestérone est prédictive de réponse à l'hormonothérapie.

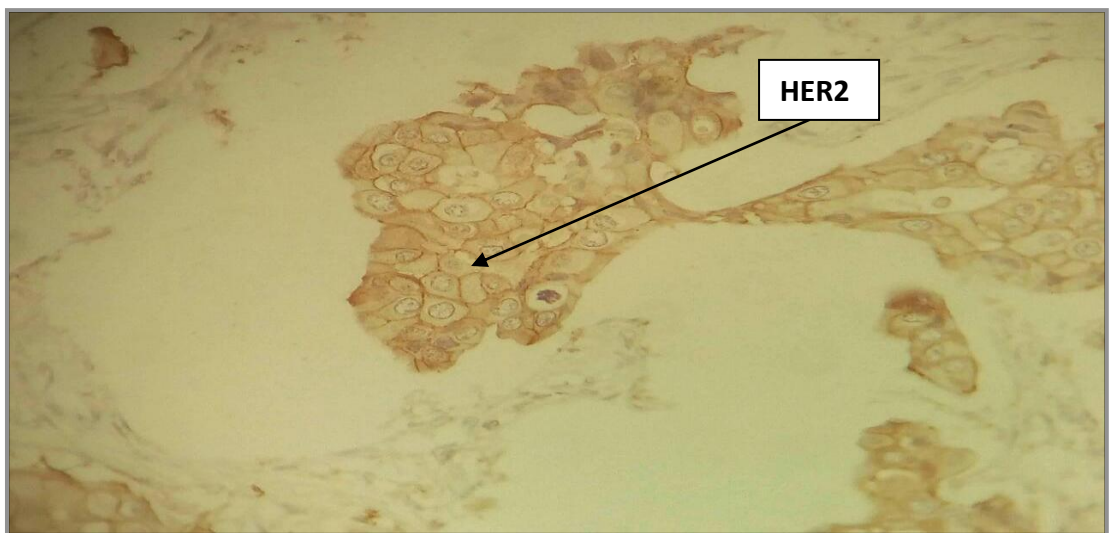


Figure 23: coupe d'un carcinome infiltrant de type HER2 exprimant le récepteur HER2 (marquage membranaire) (X100)

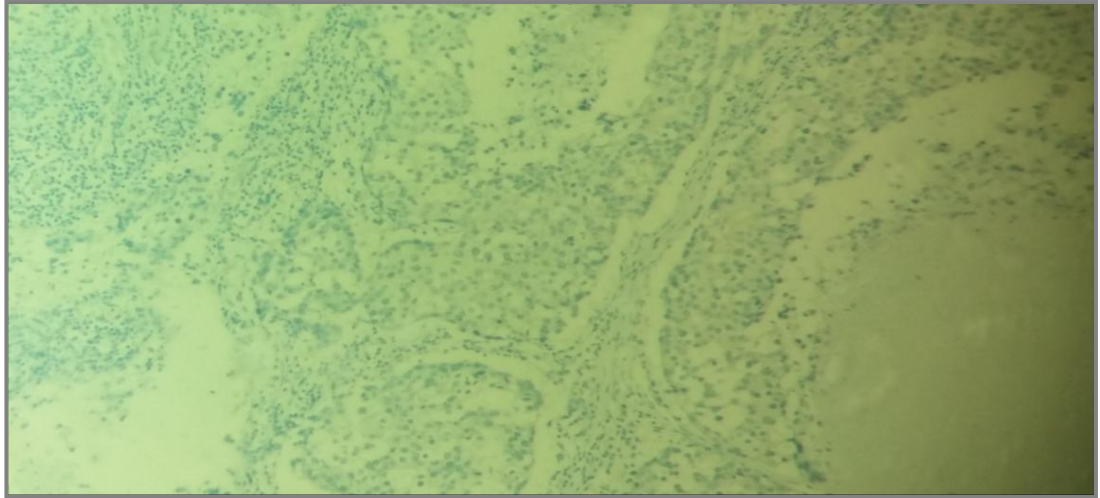


Figure 24 : carcinome infiltrant de type basal-like n'exprimant ni les récepteurs hormonaux ni le récepteur HER2 (absence de marquage) (X200).

- Les malades de ce type ne peuvent bénéficier ni de la thérapie ciblée ni de l'hormonothérapie, mais elles sont sensibles à la chimiothérapie.

CONCLUSION

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme et représente un problème de santé publique.

Malgré les progrès des traitements et l'apparition des thérapies ciblées, le cancer du sein reste la première cause de mortalité par cancer chez la femme. Les classifications cliniques et histologiques actuelles ne permettent pas de prédire totalement les paramètres pronostics et prédictifs de réponse aux traitements. La classification moléculaire qui en découle devrait permettre de mieux classer les tumeurs pour aboutir à une thérapie personnalisée.

Des similitudes entre nos résultats et ceux de la littérature ont été retrouvées : le groupe luminal A est le plus répandu, il est fréquent chez les femmes ménopausées, les groupes HER2 et basal-like sont les plus agressifs et de mauvais pronostic, le carcinome canalaire et le plus fréquent dans tous les groupes moléculaires.

Des contradictions ont été notées : nos résultats montrent que le groupe basal-like touche les femmes ménopausées alors que plusieurs études indiquent qu'il est fréquent chez les femmes jeunes non ménopausées.

La classification moléculaire a un rôle très important dans le traitement, les malades des groupes lumbales A et B bénéficient de l'hormonothérapie, les malades du groupes HER2 bénéficient de la thérapie ciblée alors que les malades du type basal-like ne peuvent bénéficier que de la chimiothérapie et de la radiothérapie.

Nous avons remarqué que certaines malades du type HER2 ont bénéficié de l'hormonothérapie, ce qui nous conduit à conclure que le traitement du cancer du sein dépend de plusieurs paramètres (âge, statut ménopausique, stade et grade de la tumeur).

La taille importante des tumeurs, nous indique que plupart des tumeurs sont en état avancé, cela est dû principalement à un diagnostic souvent tardif.

PERSPECTIVES

Il sera loisible de créer un centre national de dépistage du cancer du sein pour la femme. Toutes les femmes âgées entre 50 et 70 ans sont automatiquement contactés et invitées à faire une mammographie cela permettra d'établir un diagnostic précis et de détecter en temps opportun toute masse débutante non palpable. Cela doit supposer l'établissement d'une convention entre le ministère de la santé et la caisse national du même secteur. Une détection

précise avec un traitement adéquat permettra au sujet atteints de dépister le cancer à son stade initial et de le vaincre, tout en permettant a l'état d'éviter des dépenses faramineuses pour une maladie dangereuse et incurable.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

A

Abbass F, Akasbi Y, Znati K *et al.* Classification moléculaire du cancer du sein au Maroc. The Pan African Medical Journal. 2012; **91** (13): 1-14.

Alnegheimish N A, Alshatwi R, Alhefdhi RM *et al.* Molecular subtypes of breast carcinoma in Saudi Arabia A retrospective study. Saudi Medical Journal. 2016; **37**(5): 506–512.

Alili C, Pages E, Curros Doyon F *et al.* Corrélation IRM - facteurs pronostiques - classification moléculaire des cancers du sein. Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle. 2014; **95**: 237-244.

Association d'aide aux malades du cancer WAHA, 2015.

B

Bataille B, Boulanger L, Kotecki N, Jouin A. Risk of Localised Recurrence Based on Molecular Classification; a Breast Cancer Example. Oncologie. 2017;doi 10.1007/s10269-017-2697-x.

Belgadi S, Aloulou S, Saadi Z *et al.* Profil moléculaire du cancer du sein: étude rétrospective de 130 cas. Posters / Cancer/Radiothérapie. 2013; **17**: 585–633.

C

Clere N. Les traitements du cancer du sein. Dossier le cancer du sein. Actualités pharmaceutiques. 2016; **558**: 20-25.

Carey LA, Perou CM, Livasy CA *et al.* Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. Jama. 2006; **295**:2492-2502.

E

Espié M. Prise en charge du cancer du sein. Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle. 2014; **95**:740-744.

F

Simard J. Fondation cancer du sein au canada, 2015, <https://rubanrose.org/cancer-du-sein/comprendre/statistiques>

Franchet C, Duprez-Paumier R, Lacroix-Triki M.. Cancer du sein luminal et apport des classifications intrinsèques moléculaires : comment identifier les tumeurs lumineales A et B en 2015?. Bulletin du Cancer. 2015; **102** (651) :34-46.

G

Ganesh N, Rahul D, Jyotsana S *et al.* Divers types et gestion du cancer du sein: un aperçu. Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research. 2015; **1**(2) : 109-126.

Gauche AS. Marqueurs biologiques pour le suivi des cancers. Médecine Nucléaire. 2013; **37**: 203–208.

H

Hamdi cherif M, zaidi Z, Bouzbid S *et al.* Registre du cancer réseau régional Est et Sud-Est Algérie. In: premier atlas cancer. 2015.

K

Kohler BA, Sherman RL, Howlader N *et al.* Annual report to the nation on the status of cancer,1975-2011, featuring incidence of breast cancer subtypes by race/ethnicity, poverty, and state. J Natl Cancer Inst. 2015; **107**(6).

L

Lamy PJ, Romieu G, Rouanet P *et al.* Classification moléculaire des cancers du sein : utilité en clinique Molecular classification of breastcancers:Clinical utility. 2010; **34**:32-43.

Buzyn A. La situation du cancer en France, 2015, <https://www.ligue-cancer.net/localisation/sein>

M

Marzena K, Tomasz C, Karolina LS *et al.* Facteurs de risque du cancer du sein. *Menopause Review*. 2015; **14**(3): 196-202.

Macgrogan G. Anatomie pathologique des cancers du sein enphase précoce. **In** : *Cancer du sein*. Elsevier Masson SAS. France. 2016; 35.

Moore KL, Dalley AF, Agur A. chapitre: **.in**: Anatomie medicale aspects fondamentaux et applications cliniques. De Boeck. 3eme èdition. Italie. 2011(7), 1177-1178.

N

Nuket E, Evrim Y, Baha Z *et al.* Classification moléculaire du cancer du sein: du traditionnel, à l'ancienne à un nouvel âge, et une nouvelle façon. *The journal of Breast Health*. 2015; **11**(2): 59-66.

O

Ghebreyesus TA. Organisation mondiale de la santé, 2017,
<http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/fr/>

Ottesen GL, Graversen HP, Blichertoft M *et al.* Lobular carcinoma in situ of the female breast: short-term results of a prospective nationwide study. *The American Journal Of Surgical Pathology*. 1993; **17**(1):14-21.

P

Perou CM, Sorlie T, Eisen MB. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000; **406**:747-752.

Picon-Ruiz M, Morata-Tarifa C, Valle-Goffin G *et al.* Obésité et risque de cancer du sein et résultat: perspectives et strategies d'intervention. *CA cancer j clin*. 2017; **67**(5): 378-397.

R

Reis-Filho JS, Tutt AN. Triple-negative tumours: a critical review. *Histopathology*. 2008; **52**(1):108–118.

S

Schottenfeld D, Berg J. Incidence of multiple primary cancer. IV cancer of the female breast and genital organs. *Jornal National Cancer Institu* 1971; **46**: 161-70.

Sorlie T, Tibshirani R, Parker J. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl AcadSci USA*. 2003; **100**: 8418–8423.

Soumaya Mansouri. Programme national de lutte contre le cancer, 2017, https://www.huffpostmaghreb.com/2017/10/13/cancer-sein-tunisie_n_18255418.html

Sineshaw HM, Gaudet M, Ward EM, *et al*. Association of race/ethnicity, socioeconomic status, and breast cancer subtypes in the National Cancer Data Base (2010-2011). *Breast Cancer Res Treat*. 2014; **145**(3): 753-63.

Sun yi S, Zhao Z, Zhang-Nv Y *et al*. Facteurs de risque et prévention du cancer du sein. *International journal of biological sciences*.2017; **13** (11): 1387-1397.

T

Torre L A, Bray F, Ferlay J. *Globocan* 2012, <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/breast-new.asp>

Tortora GJ, Derrickson B. Les systèmes génitaux. **In**: principes d'anatomie et de physiologie. De Boeck. 4eme édition 2eme tirage. Canada: John Wiley&sons,Inc, 2010(7), 1177-1178.

Z

Zemmouri Y, De Croze D, Vincent Salomon *et al* .Caracterisation moleculaire des cancers du sein en pratique clinique cancer in practice.*Gynécologie Obstétrique& Fertilité*. 2016; 2912-2918.

Classification moléculaire du cancer du sein dans la région de Constantine : étude épidémiologique et immunohistochimique

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en immunologie Moléculaire et Cellulaire

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

Notre objectif est d'étudier le profil phénotypique du cancer du sein chez des femmes atteintes d'un cancer du sein prises en charge à l'hôpital militaire de Constantine traitées et suivies dans le service d'oncologie ainsi que les différents aspects, cliniques, histopathologiques et thérapeutiques des différents groupes moléculaires. Nous avons entrepris une étude rétrospective entre octobre 2016 et décembre 2017. Cette étude a concerné 121 dossiers.

La répartition de la population selon l'âge montre que la tranche d'âge la plus touchée est celle de [53 – 63] ans avec 35%. Les résultats de la classification moléculaire ont montré que le type le plus fréquent était le luminal A avec 37.19%, suivi par le type luminal B avec 27.27%, le basal-like représente 19.83% alors que le HER2 représente 15.70%. La taille moyenne de la tumeur était de 3.07 cm. Sur le plan anatomopathologique, le carcinome canalaire infiltrant a été le plus fréquent avec 90.08%.

Dans le groupe luminal A, 53.33% des femmes étaient ménopausées, 68.89% des tumeurs étaient de grade II, 80% des tumeurs étaient du type canalaire infiltrant, 44.44% des patientes avaient une taille tumorale supérieure à 2 cm et 11.11% des femmes ont des métastases à distance.

Dans le groupe luminal B, 33.33% des femmes étaient ménopausées, 48.48% des tumeurs étaient de grade II, 96.97% des tumeurs étaient du type canalaire infiltrant, 6.06% des femmes avaient des métastases à distance.

Dans le groupe HER2, 63.16% des femmes étaient non ménopausées, 68.42% des tumeurs étaient de grade III, 26.32% des tumeurs ont une taille supérieure à 2 cm, 100% des tumeurs étaient du type canalaire infiltrant, 21.05% des femmes avaient des métastases à distance.

Dans le groupe basal-like, 54.17% des femmes étaient ménopausées, 54.17% des tumeurs étaient de grade III, 41.67% des tumeurs ont une taille supérieure à 2 cm, 91.67% des tumeurs étaient du type canalaire infiltrant, 4.17% des femmes avaient des métastases à distance.

Pour les modalités du traitement : 92.56% des femmes ont bénéficié d'un traitement chirurgical, 23.97% des cas ont bénéficié d'une chimiothérapie néo adjuvante.

La chimiothérapie adjuvante a été administrée à 76.86% des cas. L'hormonothérapie a été administrée à 26.67% des malades du groupe luminal A et à 21.21% des malades du groupes luminal B. La thérapie ciblée a été administrée à 36.84% des malades du groupe HER2 alors que pour les groupes luminal A, luminal B et basal-like elle a été administrée à 6.67%, 9.09%, et 8.33% des malades respectivement.

Cette classification est très importante dans l'orientation du traitement.

Mots clés : cancer su sein, classification moléculaire, immunohistochimie, récepteurs hormonaux, statut HER2, traitement.

Laboratoire de recherche : Service d'Oncologie et Laboratoire central d'Anatomie et Cytologie Pathologique de l'hôpital militaire régional de Constantine

Jury d'évaluation : **Président du jury :** *TEBIBEL Soraya* Professeur - UFM Constantine 1
Rapporteur : *HADDAD Souad* Maître assistante A - UFM Constantine 1
Examineur : *MECHATI Chahinez* Maître assistante A - UFM Constantine 1

Date de soutenance : 03/07 /2018