



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

Université Frères Mentouri Constantine1
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة 1
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : **Biologie Animale**

قسم : **بيولوجيا الحيوان**

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité: Immunologie Moléculaire et Cellulaire

Intitulé :

Etude épidémiologique, anatomopathologique et immunohistochimique du cancer du sein

Présenté et soutenu par : -Derradji Amani

Le : 28/09/2020

-Mansouri Madjda

Jury d'évaluation

Président du jury : Mr. MESSAOUDI Saber Maitre de conférences classe A - UFM Constantine1.

Rapporteur : Mme ARIBI Boutheyna Maitre de conférences classe B - UFM Constantine1.

Examineur : Mr. KEHILI Housseem Eddine Maitre de conférences classe B centre Universitaire de Tissemsilt.

*Année universitaire
2019- 2020*

REMERCIEMENTS

Nous remercions **Allah**, le tout puissant pour sa bonté, pour sa miséricorde et pour sa clémence et de nous avoir donné la force et la volonté d'entamer et de terminer ce travail.

Nous adressons nos remerciements à notre encadreur Docteur **ARIBI Boutheyna** pour ces conseils, sa disponibilité et son aide bénéfique.

Aux membres de Jury :

-MASSAOUDI SABER

- KEHILI HOUSSEM

Merci de nous avoir fait l'honneur d'accepter de juger notre mémoire de Master, veuillez trouver ici l'expression de notre grand respect et nos vifs remerciements

Nous remercions aussi les professeurs de tout notre parcours qui nous ont transmis les valeurs de la science. Des remerciements du fond du cœur aux médecins ainsi qu'aux techniciens des services d'anatomo-pathologie de l'hôpital militaire Constantine, Merci tout d'abord au monsieur **ZAHRIUI MOHAMMED** et professeur **LEMOUISSI** de nous avoir ouvert les portes de leur service d'anatomopathologie et de nous avoir permis de travailler à notre aise.

Ensuite un remerciement très très spécial à : **WALID ; NARIMENE ; WIDAD ; RIAD ; INES ; ZOHIR ; HANAA** pour nous avoir supporté durant cette période.

A la faculté des sciences de la nature et de la vie, nous remercions également toute personne ayant contribué de près ou de loin au bon déroulement de notre formation, notamment les enseignants du département de Biologie Animale, qui nous ont accompagné à l'université dans nos premiers pas. Enfin, un grand merci pour toute personne ayant contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail



Dédicace

À mes chers parents HICHEM et SIHEM

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance

Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorde santé, bonheur et longue vie.

A ma chère et adorable SOEUR

KHADIDJA, la prunelle de mes yeux. La douce, l'aimable que j'adore. Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

A mon Fiancé HASSAN

Pour ta compréhension, ta confiance, ta patience et ta tendresse. Tu m'as toujours soutenue et réconforté. Tu es et tu resteras toujours ma source d'amour et d'encouragement.

A mon grand-père MOHAMMED Mes Grand-Mères LOUIZA et FADILA

A tous mes oncles HAMZA, MOHAMMED et KHIRREDIN et mes chères tantes LINDA et AMINA .Merci pour votre encouragement.

A mon amie d'enfance

Ma sœur de cœur **ROFAIDA**, 11 ans d'amitié, nous avons passé ensemble les bons comme les mauvais moments depuis notre enfance et j'espère que sa continuera.

Une spéciale dédicace pour mon binôme **MADJDA** à qui je souhaite tous les succès dans sa vie. Merci Pour m'avoir supporté durant cette période difficile, merci pour toute l'aide que tu m'as apporté durant notre stage.

DERRADJI AMANI



DEDICACE

C'est avec une très grande émotion, que je dédie ce modeste travail

A mes très chères parents : « **Ismail et Messouda** », source de mon existence, qui m'ont accompagné durant tout mon parcours. Ce travail est le fruit de leurs efforts, leur amour, leurs prières et de leurs encouragements, je leurs dit **MERCI** pour votre soutien, que dieu vous protège.

A mes chères sœurs, **Nawel et Douaa**, à mon cher frère, **Salah Eddin**, Je vous souhaite la réussite dans votre vie

A ma grand-mère **Saada**, à ma grand-mère **Zeghouda**, qu'allah prolonge leurs vies

A mon mari **Ramzi Merah**, ton aide et ta générosité extrêmes ont été pour moi une source de courage, de confiance et de patience.

A toute la famille **Mansouri, Kliai, Merah**

A Tout mes chers amis

Un grand merci et une dédicace particulière à mon binôme et très cher amie Amani Derradji et toute sa famille

A mon promoteur universitaire Dr. Aribi Boutheyna

A tous qu'ils ont été derrière moi, Qui m'ont soutenu, et m'ont toujours aidé.

Madjda

Table des matières

Remerciements

Dédicaces

Liste d'abréviations

Liste des illustrations

Introduction.....1

Partie bibliographique

Chapitre I : Généralités sur le sein

1-Anatomie du sein	3
1-1-Localisation	3
1-1-1-Poids	4
1-1-2- Consistance.....	4
1-2-Anatomie du sein	4
2-Développement et évolution de la glande mammaire	5
3-Physiologie du sein	5
4-Drainage lymphatique, vascularisation et innervation du sein	6
4-1-Drainage lymphatique	6
4-2-Vascularisation du sein	7
4-2-1-Les artères.....	7
4-2-2-Les veines.....	8
4-3-Innervation du sein	9
5-Histologie du sein	10

Chapitre II : Le cancer du sein

1-Définition	13
2-Épidémiologie	13
2-1-Dans le monde	14
2-2- En Algérie	15
3-Facteurs de risques	15
3-1- Facteurs sociodémographiques	15
3-1-1-L'âge.....	15
3-1-2-le sexe.....	15
3-2-Facteurs hormonaux exogènes	15
3-2-1-Contraceptifs oraux.....	15
3-2-2-Traitement hormonal substitutif (THS)....	16
3-3-Facteurs hormonaux endogènes	16
3-3-1- Âge précoce des premières menstruations	16

Table des matières

3-3-2-Ménopause tardive.....	16
3-4- Facteurs liés à la reproduction.....	17
3-4-1- Multiparité et âge précoce à la première maternité.....	17
3-4-2-Allaitement naturel.....	17
3-5-Facteurs génétiques, environnementaux, démographiques et sanitaires.....	17
3-5-1-Histoire familiale et mutations génétiques.....	18
3-5-2- Densité mammographique.....	18
3-5-3-Obésité et prise de poids.....	18
3-5-4- Activitéphysique.....	18
4- Classification moléculaire	19
4-1-Le type luminal A.....	19
4-2-Le type luminal B	19
4-3-Le type HER2 (non luminal).....	19
4-4-Le type basal-like.....	20
4-5-Le type triple-négatif.....	20
5-Histopathologie du cancer du sein	20
5-1-Carcinome in situ (CIS).....	20
5-1-1-Carcinome canalaire in situ (CCIS)	20
5-1-2-Carcinome lobulaire in situ (CLIS)	21
5-2-Le cancer infiltrant.....	22
5-2-1-Le cancer canalaire infiltrant (CCI).....	22
5-2-2-Lecancer lobulaire infiltrant (CLI).....	23
5-2-3-Le carcinome médullaire.....	24
5-2-4-Le carcinome tubuleux.....	24
5-2-5-Carcinome papillaire infiltrant.....	25
5-2-6-Carcinome Secrétant.....	25
5-2-7-Carcinome métaplasique.....	25
5-2-8-Carcinome mucineux.....	25
5-2-9-Carcinome adénoïdekystique.....	26
5-2-10-Carcinome inflammatoire.....	26
5-2-11-Maladie de paget.....	26
6-La classification TNM	27
7- Grade histologique.....	29
8- Processus de la cancérogénèse mammaire.....	30
9- Dépistage.....	31
10-Diagnostic.....	32
10-1- L'examen clinique	32
10-2-L'examen d'imagerie	32

Table des matières

10-2-1-Mammographie	32
10-2-2-Echographie	33
10-2-3-IRM (imagerie par résonance magnétique)	33
11-Pronostique	33
11-1-Les facteurs cliniques	33
11-1-1-Age	33
11-1-2 -Le stade TNM	34
11-2- Les facteurs histopathologiques	34
11-2-1-Taille tumorale	34
11-2-2-Grade histologique	34
11-2-3-Envahissement ganglionnaire	34
11-2-4-Type histologique	35
11-3-Les facteurs biologiques (les biomarqueurs d'intérêt thérapeutique)....	35
11-3-1-Les récepteurs hormonaux.....	35
12-Traitement	37
12-1- La chirurgie	37
12-1-1- La mastectomie	38
12-1-2- La tumorectomie.....	38
12-2- La radiothérapie (RT) ..	38
12-3- La chimiothérapie (CT) ..	38
12-4- L'hormonothérapie (HT)	39
Partie pratique	
I-Patients et méthodes	40
I-1-les données épidémiologiques	40
I-2-les paramètres histologiques	40
II-Méthodes	40
II-1-Les prélèvements tissulaires	40
II-2-Etude anatomopathologique	41
II-2-1-Enregistrement	41
II-2-2-Etude macroscopique	41
II- 2-2-1- Dans le cas d'une biopsie	42
II-2-2-2-Dans le cas d'une pièce opératoire	42
II-2-3- Déshydratation.....	43
II-2-4- Inclusion et Enrobage.....	44
II-2-5- Coupes	45
II-2-6- Coloration.....	47
II-2-7- Montage	48
II-2-8-Lecture des lames	49
III-Technique spécifique (immunohistochimie)	49
Résultats et discussion	51
Conclusion et perspectives	60
Référence bibliographiques	
Résumés	

Liste des abréviations

µl : micro Litre.

AC : Anticorps.

ADN : Acide Désoxyribonucléique.

AJCC : American Joint Committee on Cancer.

BRCA: Breast Cancer gene.

CCI : Carcinome Canalaire Infiltrant.

CCIS : Carcinome Canalaire In Situ.

CI : Carcinome Infiltrant « Invasif ».

CIS : Carcinome In Situ.

CLI : Carcinome Lobulaire Infiltrant.

CLIS : Carcinome Lobulaire In Situ.

Cm : Centimètre.

CS : Cancer du sein.

Fish: Fluorescence in situ hybridization .

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

IHC : Immunohistochimie.

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

QIE : Quadrant inféro - externe.

QII : Quadrant inféro - interne.

QSE : Quadrant supéro - externe.

QSI : Quadrant supéro - interne.

RE : Récepteur Oestrogénique.

RH : Récepteurs Hormonaux.

RP : Récepteur Progestatif.

SBR: Scarff, Bloom and Richardson.

IRM : Imagerie par résonance magnétique.

TNM: Tumor, Node, Metastasis.

UICC : Union Internationale Contre le Cancer.

Liste des figures

Figure 01 :	Quadrants et segments du sein	3
Figure 02 :	Coupe verticale et antéro-postérieur représentant la structure d'un sein féminin	4
Figure 03 :	Le développement de la glande mammaire	5
Figure 04 :	Drainage lymphatique	6
Figure 05 :	Les ganglions lymphatiques du sein	7
Figure 06 :	Vascularisations du sein	8
Figure 07 :	Innervation de la glande mammaire	9
Figure 08 :	Structure schématisée du microenvironnement stromal organisé autour du bourgeon épithélial terminal et des différents types cellulaires qui le compose	10
Figure 09 :	Glande mammaire en repos	11
Figure 10 :	Glande mammaire au cours de la grossesse	11
Figure 11 :	Glande mammaire au cours de la lactation	12
Figure 12 :	Les cancers les plus fréquent chez la femme	14
Figure 13 :	Carcinome canalaire in situ (CCIS)	21
Figure 14 :	Carcinome lobulaire in situ (CLIS)	22
Figure 15 :	Carcinome canalaire infiltrant	23
Figure 16 :	carcinome lobulaire infiltrant (CLI)	23
Figure 17 :	Cancer médullaire	24
Figure 18 :	Carcinome tubuleux	25
Figure 19 :	Classification TNM des tumeurs de sein	29
Figure 20 :	Les étapes de la carcinogénèse	30
Figure 21 :	Immunomarquage des récepteurs aux oestrogènes	36
Figure 22 :	Tumeur exprimant fortement HER2	37
Figure 23 :	Immunomarquage du Ki67	37
Figure 24 :	Les prélèvements tissulaires	41
Figure 25 :	Pièce opératoire étudiée	42
Figure 26 :	Etude macroscopique du sein	43
Figure 27 :	Carcinome infiltrant de type non spécifique	43
Figure 28 :	fixation au formol, déshydratation et paraffinage.	44
Figure 29 :	Les étapes de l'inclusion	45
Figure 30 :	Les étapes de la coupe par microtome.	46
Figure 31 :	Schéma explicatif des différentes étapes de la coloration.	47
Figure 32 :	Montage des lames.	48

Figure 33 :	Visualisation des lames sous microscope optique	49
Figure 34 :	Répartition des patients selon l'année.	52
Figure 35 :	Répartition des patientes selon l'âge	52
Figure 36 :	Répartition des patients selon le sein gauche / droite	53
Figure 37 :	Répartition des patientes selon la région de provenance.	53
Figure 38 :	Répartition des patientes selon la localisation	54
Figure 39 :	Répartition des patientes selon le type histologique	54
Figure 40 :	Répartition des patientes selon le grade SBR	55
Figure 41 :	Répartition des patientes selon classification TNM	55
Figure 42 :	Répartition des patientes selon le type de traitement	56
Figure 43 :	Photographies de la prise en charge macroscopique de la pièce mastectomie.	57
Figure 44 :	photographie représentant un carcinome canalaire	58
Figure 45 :	Photographies d'immunomarquage immunohistochimique de (a) :RO ,(b) :RP	59
Figure 46 :	Photographies d'immunomarquage immunohistochimique de (a) : Her2,(b) :Ki67.	59

Liste des tableaux

Tableau 01 :	Incidence brut du cancer chez la femme dans la wilaya de Constantine	15
Tableau 02 :	Classification moléculaire des cancers du sein	20
Tableau 03 :	Classification simplifiée TNM des cancers du sein	27
Tableau 04 :	Les stades UICC du cancer du sein	28
Tableau 05 :	Classification SRB	29
Tableau 06 :	Principales molécules de chimiothérapie utilisées dans le traitement du cancer du sein	39
Tableau 07 :	Les réactifs utilisés dans les étapes de l'IHC	50

Introduction

Introduction

Introduction

De nos jours la forte hausse des cancers du sein dans le monde entier représente un problème majeur de santé publique.

Le cancer du sein est le premier cancer le plus fréquemment diagnostiqué dans le monde et le premier cancer de la femme, il constitue une pathologie hétérogène et multifactorielle (hormonal, génétique, environnemental,...) nait de l'échappement de cellules épithéliales mammaires aux mécanismes de contrôle de la prolifération (**Gouadfel et Badis, 2013**), avec 800 000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année dans le monde, il représente la première cause de mortalités féminines dans la tranche d'âge des 35 à 55 ans, constituant ainsi un sérieux problème de santé publique. Il est responsable de 20% des décès par an, malgré les progrès des méthodes diagnostiques en particulier de la mammographie et des avancées thérapeutiques réalisées dans ce domaine (**Yaichi, 2014**).

L'utilisation des moyens du diagnostic afin de dépister ce cancer consiste à déterminer les altérations en se basant sur une étude histologique qui correspond à l'examen macroscopique et microscopique des prélèvements (biopsie, mastectomie, tumorectomie). Des études immunohistochimiques sont nécessaires dont le but d'apporter des compléments d'information plus précis sur la nature de la lésion (**Véronique, 2010**).

L'évolution thérapeutique implique l'apparition de nouveaux facteurs pronostiques et prédictifs tel que le RH et l'oncogène HER2, et il est trouvé que les tissus cancéreux mammaire sont sensible aux hormones stéroïdiennes (Œstrogène et Progestérone), en parle alors de cancer hormono-dépendant et sensible à l'hormonothérapie. Toutes ces stratégies thérapeutiques sont délivrées sur la base des facteurs pronostiques et prédictifs de la réponse thérapeutique. Elles sont guidées par l'utilisation de la classification clinique et anatomopathologique (**Sigal-Zafrani et al., 2007**).

Notre objectif au cours de cette étude est d'effectuer une étude épidémiologique et de répertorier les types histologiques du cancer du sein en Algérie et de faire le point sur la maîtrise de la technique histologique et immunohistochimique.

Partie

bibliographique

Chapitre 01 :
Anatomie et
physiologie du sein

1-Anatomie du sein

1-1-Localisation

Le sein est un organe pair et globulaire. Il occupe la partie antéro-supérieure du thorax (avant et haut du thorax) (**Moinfar, 2007**). Cliniquement, le sein est divisé en quatre quadrants et une région centrale : (**Figure 1**)

- ✓ Quadrant supéroexterne (QSE)
- ✓ Quadrant supérointerne (QSI)
- ✓ Quadrant inféroexterne (QIE)
- ✓ Quadrant inférointerne (QII)
- ✓ Plaque aréolomamelonnaire (PAM)

On le divise aussi en 4 segments : (**Figure 1**)

- ✓ Segment 1 : représenté par la partie thoracique antérieure allant de la clavicule jusqu'à au sillon sus-mammaire.
- ✓ Segment 2 : s'étendant du sillon sus-mammaire au bord supérieur de la PAM.
- ✓ Segment 3 : s'étendant du bord inférieur de la PAM au sillon sous-mammaire.
- ✓ Segment 4 : s'étendant du sillon sous – mammaire au rebord costal (**Moinfar, 2007**)

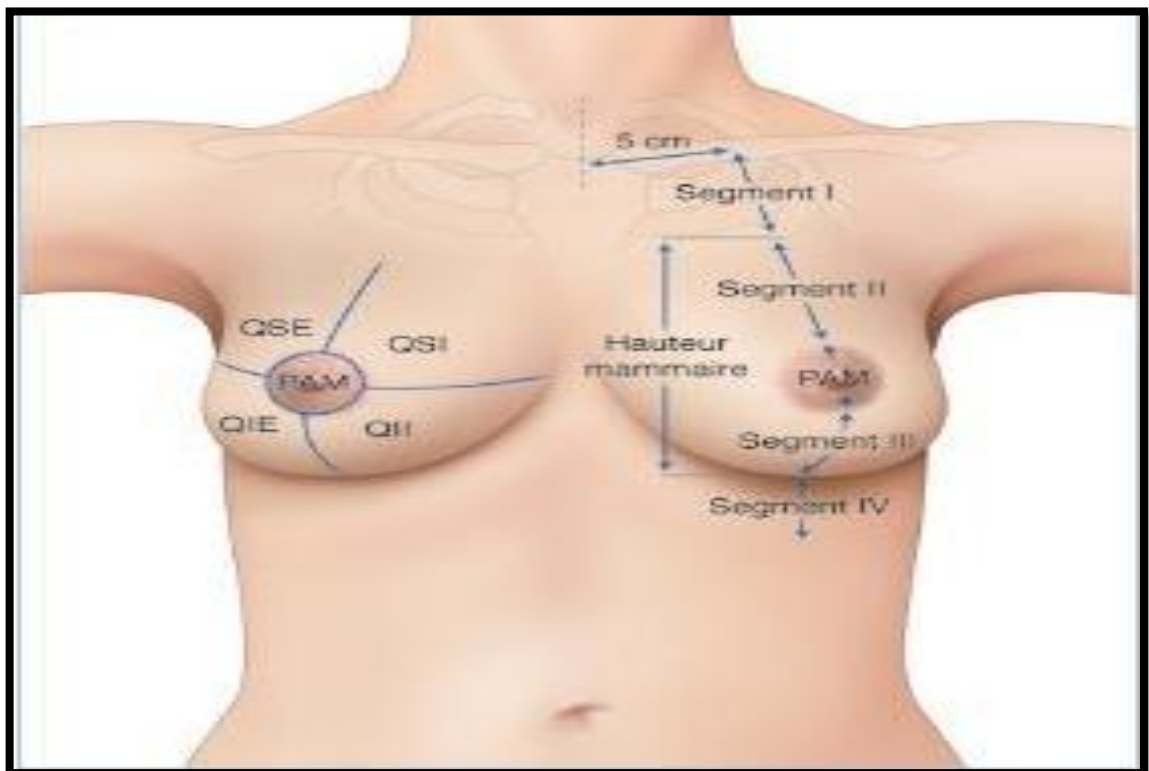


Figure1 : Quadrants et segments du sein (**Fitoussi, 2010**).

1-1-1-Poids

Le sein pesé en moyenne de 200 à 300g. Pendant la période de lactation, il peut atteindre à 400à500g voire 800 à900g (**Jean et al., 2007**).

1-1-2- Consistance

Chez la jeune fille et la nulligeste est ferme et élastique .sous l'influence des gestation et de l'âge.au palper.la consistance du sein est peu grenue mais, comme l'a montré Velpeau, si l'on presse le sein contre la paroi thoracique .cette sensation plus homogène (**Jean et al., 2007**)

1-2-Anatomie du sein

Le sein est formé d'une glande mammaire qui est composée de 15 à 25 lobes, chaque lobe est constitué de nombreux lobules eux même formés d'acini (alvéoles) reliés à des canaux lactifères. Ces lobes sont disposés en rayons autour de l'aréole mammaire qui est une peau pigmentée de 3 à 5 cm de diamètre qui entoure le mamelon (Figure 2) .L'ensemble est enrobé et séparé par du tissu adipeux et du tissu conjonctif dense et le tout est recouvert par la peau (**Marieb et Hoehn, 2007**).

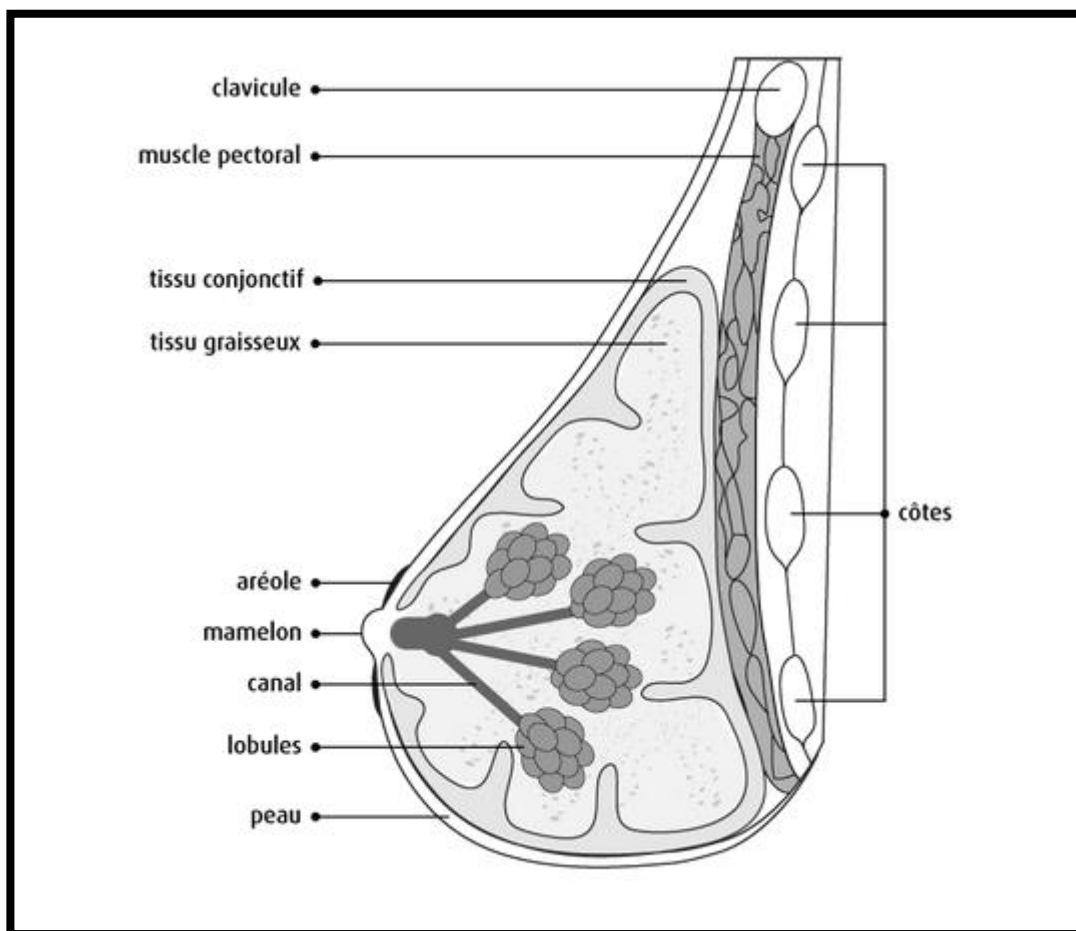


Figure 2 : Coupe verticale et antéro-postérieure représentant la structure d'un sein féminin (**Marieb ,2006**)

2-Développement et évolution de la glande mammaire

La glande mammaire se développe tout au long de la vie de la femme, du stade fœtal à la ménopause, sous l'influence des hormones sexuelles d'origine ovarienne (œstrogènes et progestérone). Durant l'étape pubertaire, les modifications sont importantes mais essentiellement dues à une augmentation du tissu graisseux. Ce sont essentiellement les canaux qui vont se développer et se diviser pour former des bourgeons terminaux qui sont à l'origine de nouvelles ramifications qui vont former des bourgeons alvéolaires, on parle alors de lobules de type 1 ; au cours de la maturation sexuelle, ces lobules évolueront en lobules de type 2 puis de type 3 (Figure 3), lentement jusqu'à l'âge de 35 ans (**Russo ,2004 ; Sternlicht, 2006**)

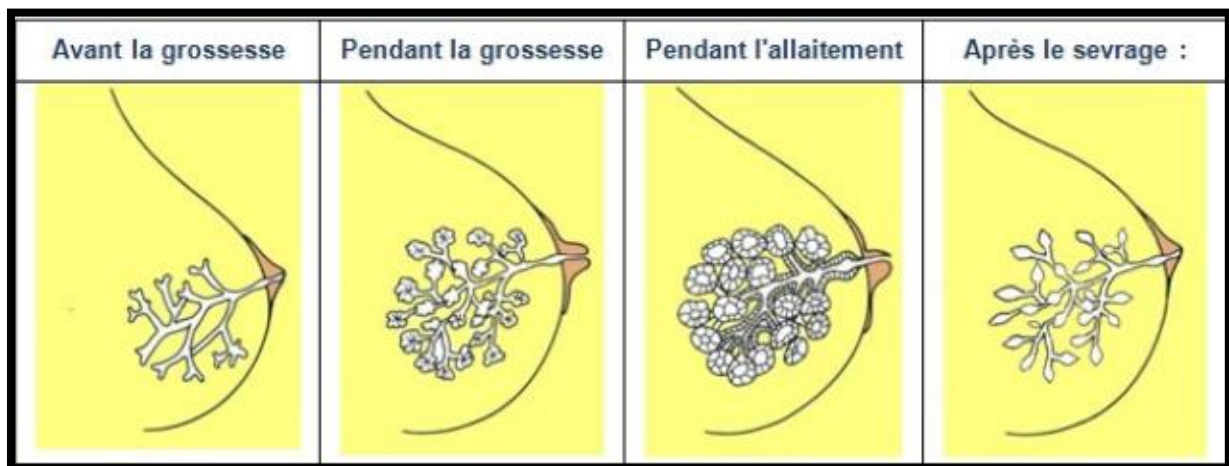


Figure 3 : Le développement de la glande mammaire (**Houdebin, 1997**)

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**).

- Les **ganglions mammaires internes** se trouvent à l'intérieur du thorax, autour du sternum.
- Les **ganglions lymphatiques axillaires** se trouvent à l'aisselle (creux axillaire). On en compte de 30 à 50 par aisselle. Ils sont répartis en 3 niveaux selon leur proximité au large muscle du thorax appelé grand pectoral (figure 5) . Quand le cancer du sein se propage, il le fait habituellement aux ganglions de niveau I, puis aux ganglions de niveau II et ensuite aux ganglions de niveau3 :
 - Les ganglions de niveau I (région axillaire inférieure) longent le bord externe du muscle situé sous le grand pectoral appelé petit pectoral.
 - Les ganglions de niveau II (région axillaire centrale) se trouvent sous le muscle petit pectoral.
 - Les ganglions de niveau III (région axillaire supérieure) longent le bord interne du petit pectoral. (Ananya, 2013).

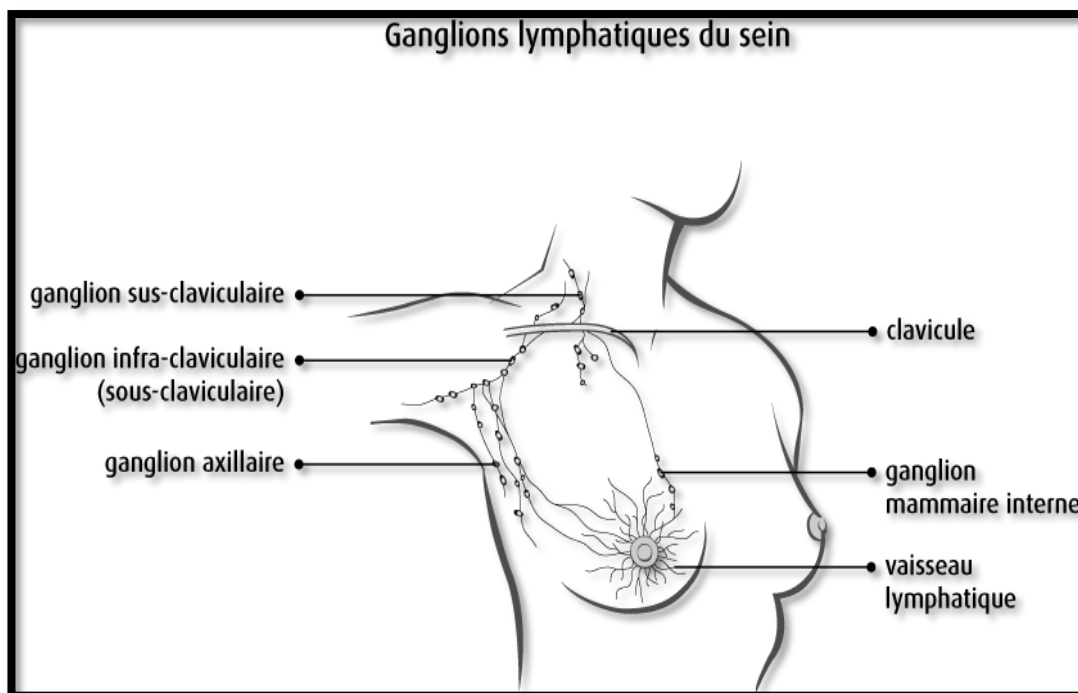


Figure 5 : Les ganglions lymphatiques du sein (Ananya, 2013).

4-2-Vascularisation du sein

Les vaisseaux sanguins et lymphatiques circulent dans les tissus conjonctifs et adipeux.

4-2-1-Les artères :

3 sources principales :

- L'artère mammaire interne branche de l'artère sous-clavière, donne des branches perforantes pour la partie médiale du sein.
- Les branches des intercostales: destinées à la paroi antérolatérale du sein.
- Les branches de l'artère axillaire : représentées par :
 - La branche thoracique de l'acromio-thoracique.
 - La thoracique supérieure et les petites thoraciques.
 - La sous-scapulaire.

Et surtout l'artère mammaire externe (figure 6) .Destinées aux côtés latéral et inférieur de la glande (**Ferlay et al., 2013**).

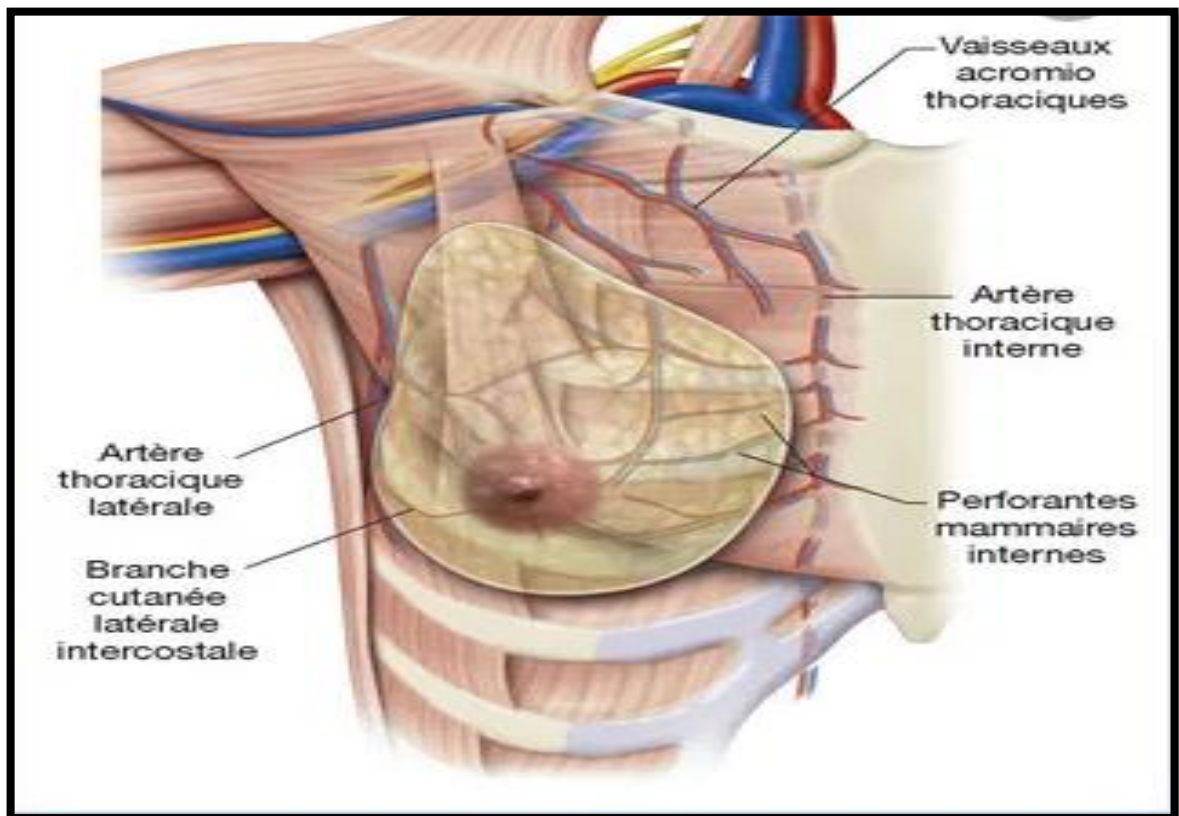


Figure 6 : Vascularisations du sein (Agur et al., 2009)

4-2-2-Les veines :

Il existe un réseau veineux superficiel : visible pendant la grossesse, formant le cercle veineux de Haller. Et les veines profondes suivant le trajet des artères homonymes et se groupent en 3 courants :

- les veines mammaires externes en dehors, qui se jettent dans la veine axillaire.

- les veines mammaires internes, en dedans, qui se jettent dans le TVBC.
- Et les veines perforantes des intercostales, qui se drainent dans le système azygos (Couturaud et al., 2011).

4-3-Innervation du sein

Il existe deux groupes de nerfs :

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

Tous ces nerfs envoient de nombreuses ramifications vers l'aréole et le mamelon, zones extrêmement sensibles. L'excitation de ces nerfs entraîne l'érection du mamelon et la contraction des canaux galactophores à leur extrémité. (figure7) (Couturaud et al., 2011).

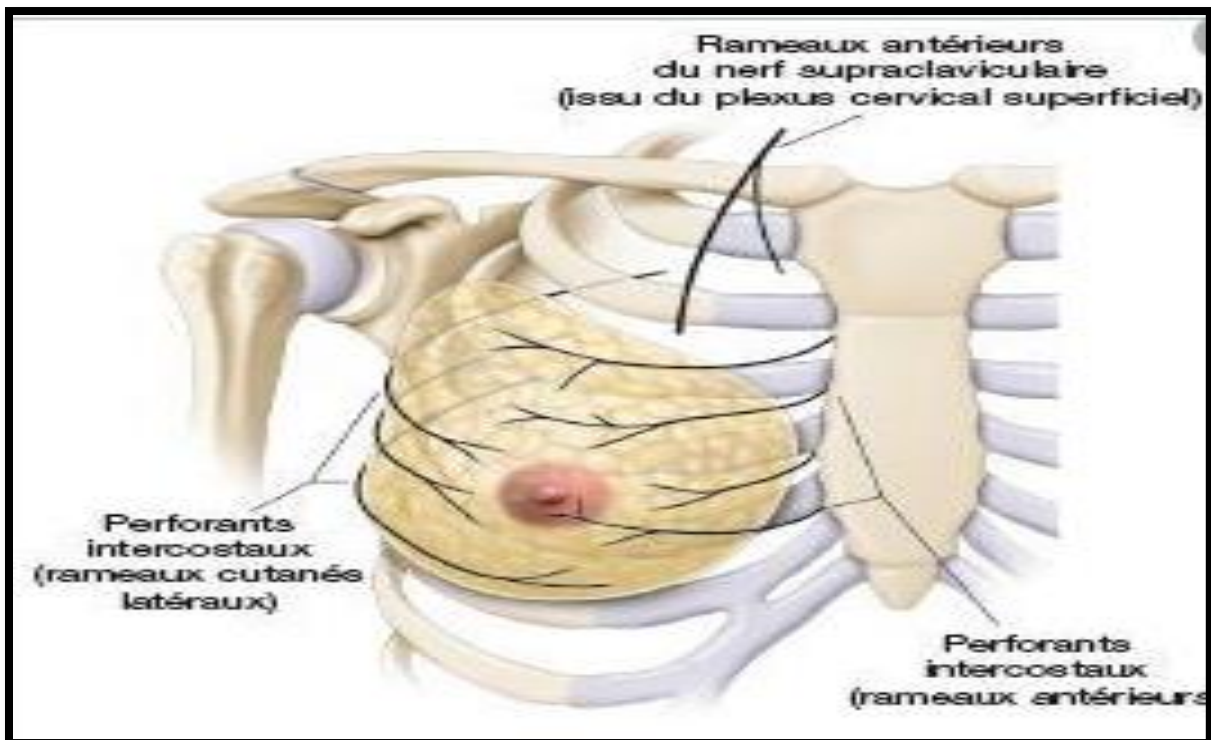


Figure 7 : Innervation de la glande mammaire (Couturaud et al., 2011).

5-Histologie du sein

Le tissu mammaire est formé d'une variété de types cellulaires (Olivier-Bousquet et Devenoy ,2005).Une monocouche de cellules épithéliales de forme cubique tapisse la lumière des canaux et des acini et présente un phénotype sécrétoire très caractéristique (Olivier-

Bousquet, 2006). Juste au-dessous s'organise une ceinture discontinue des cellules myoépithéliales de forme allongée qui exprime une forme d'actine et favorise l'éjection du lait synthétiser et accumuler dans les acini, on se contractant. Cette bicouche cellulaire est délimité par une membrane basale, qui est apte de limiter la prolifération des cellules épithéliales et d'induire leur polarisation (**Laurent ,2003 ; Sylvain ,2004 ; Vandermoere, 2005**).

Parmi les cellules du stroma les fibroblastes du tissu mammaire contribuent à l'organisation de la matrice extracellulaire sur laquelle l'épithélium mammaire. Un dysfonctionnement de ces fibroblaste contribuer à la désorganisation de cette matrice et peut permettre aux cellules de migrer hors de la couche épithéliale. Les adipocytes du stroma, bien que n'étant pas strictement considéré comme des cellules mammaires, sont des partenaires indispensables à la mise en place du tissu mammaire. En effet en absence du coussin adipeux, les ébauches mammaires sont incapables de se développer et de constituer le réseau de canaux et de lobule mammaire (**Morroni et al., 2004**) (Figure 8).

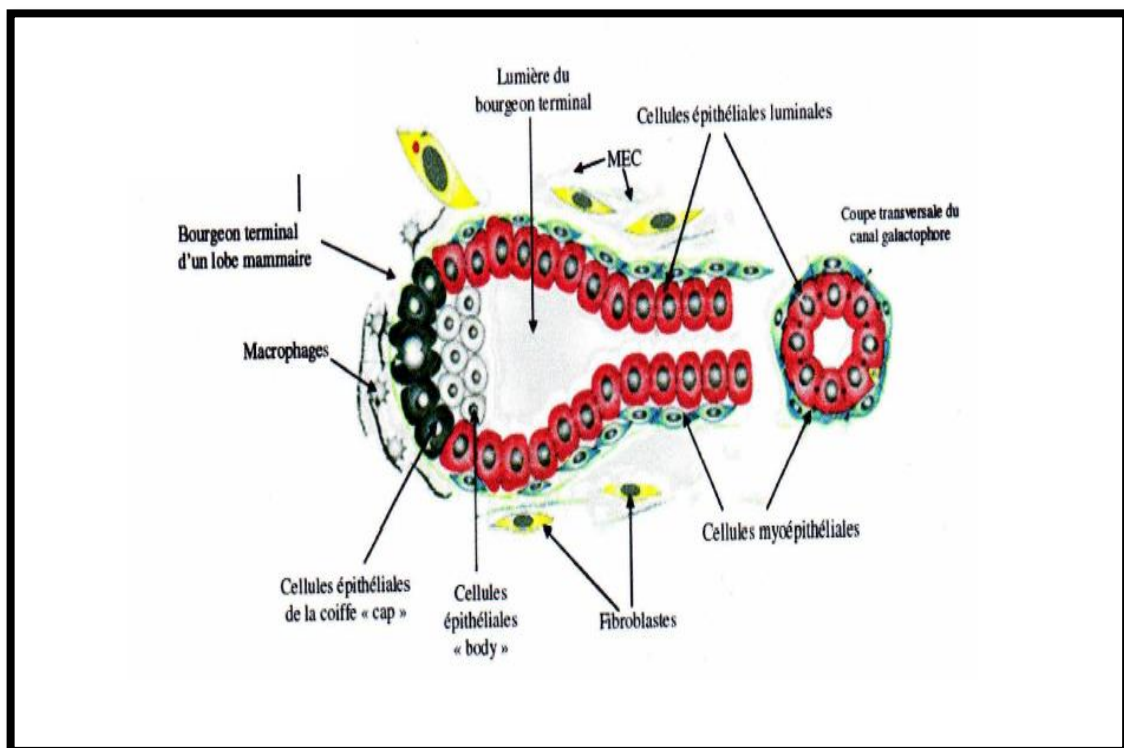


Figure 8 : Structure schématisée du microenvironnement stromal organisé autour du bourgeon épithélial terminal et des différents types cellulaires qui le compose (**Cowin, 2005**).

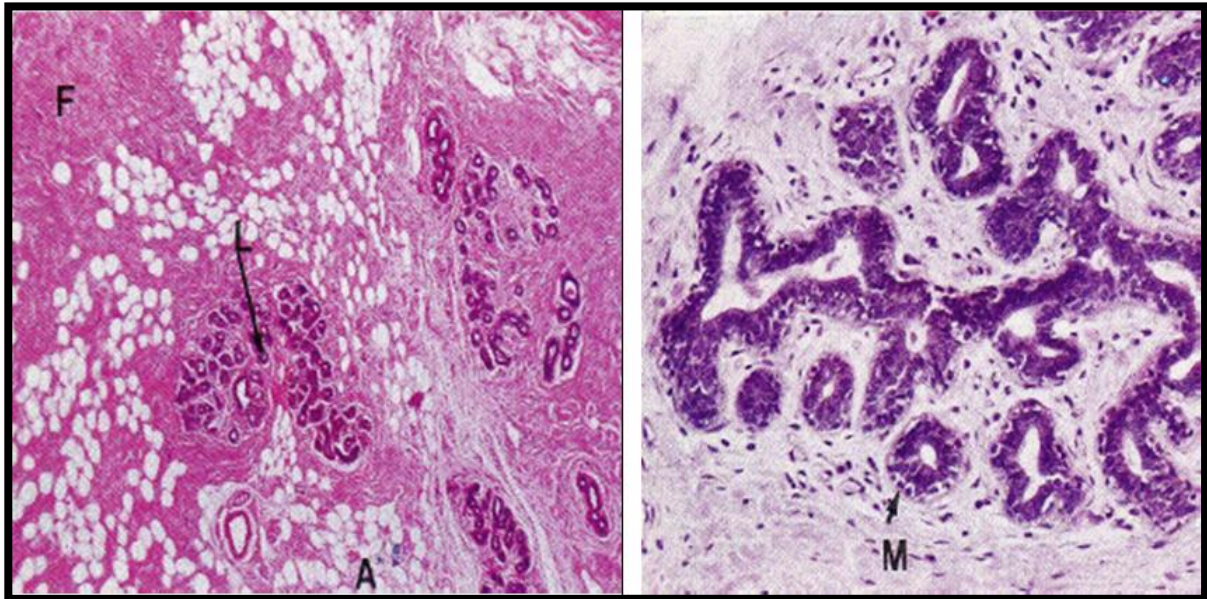
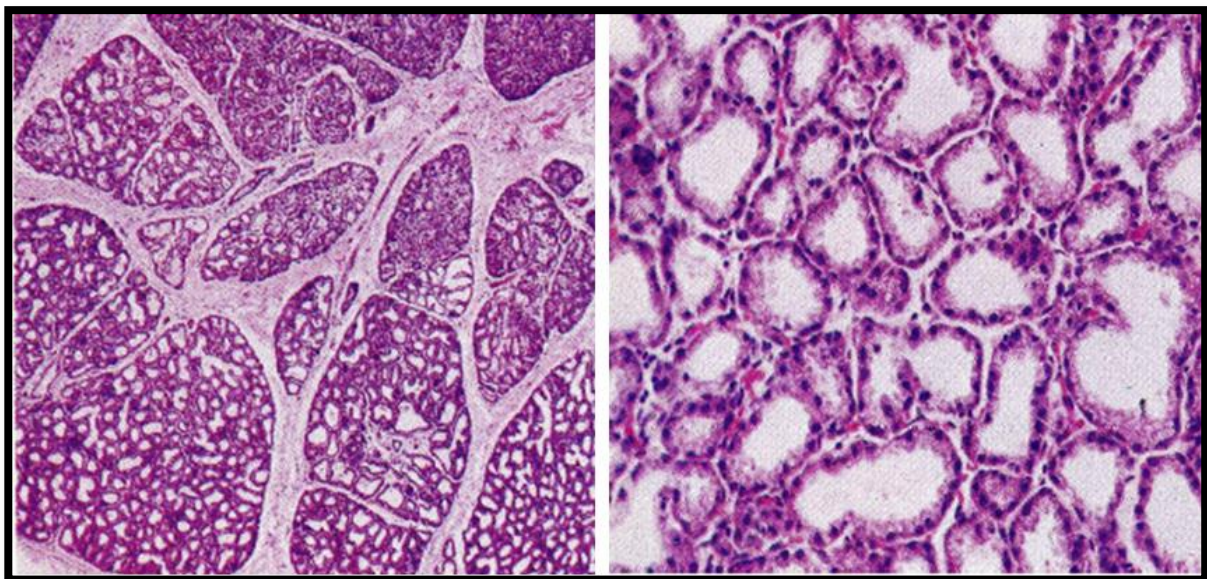


Figure 9 :Glande mammaire en repos (HE(a)x20 - (b)x 128) L les lobule, F tissu conjonctif dense fibreux, A tissu adipeux, M cellules myoépithéliales (Wheater et al., 1982)



(a)

(b)

Figure 10 : Glande mammaire au cours de la grossesse (HE (a) x 20 – (b) x 128) (Wheater et al., 1982)

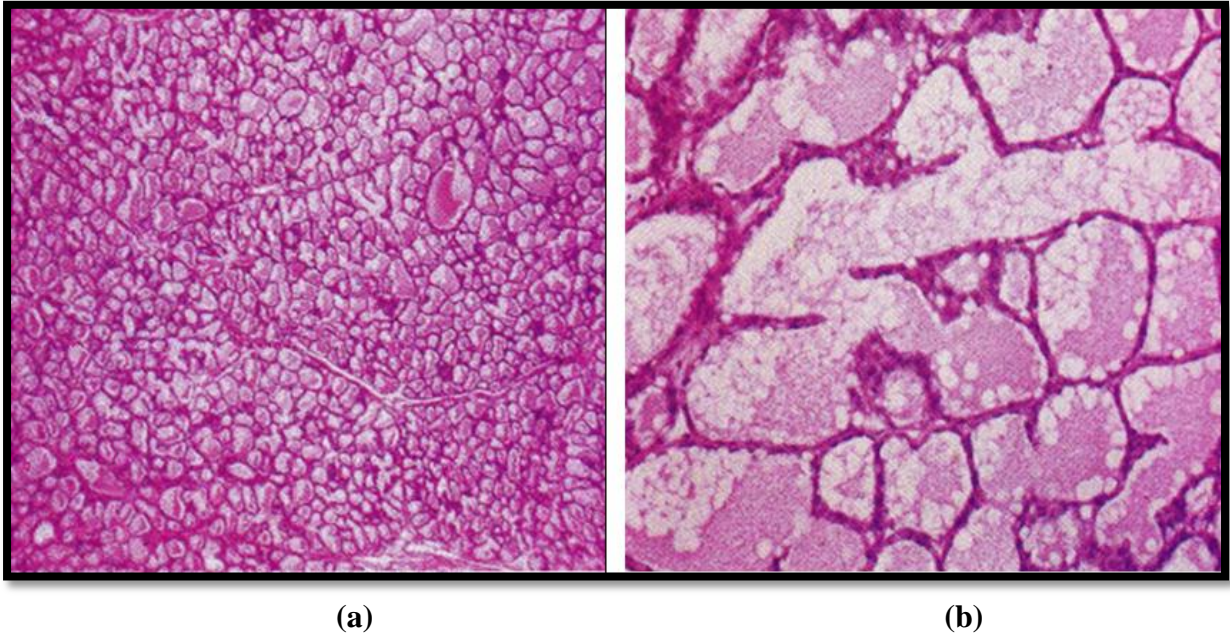


Figure 11 : glande mammaire au cours de la lactation (HE (a) x 20 – (b) x 128)
(Wheater et al., 1982).

Chapitre 02 :
Le cancer du sein

1-Définition

Le cancer est une maladie génétique de la cellule animale, qui a pour origine une modification quantitative et/ou qualitative des gènes, aboutissant au dysfonctionnement des mécanismes de régulation cellulaire, qui se traduit par la transformation d'une cellule normale en cellule tumorale maligne (**Croce, 2008**).

Le cancer du sein ou (carcinome mammaire) se définit comme une prolifération anarchique et incontrôlée des cellules épithéliales de sein (**Belkacem, 2011**).

Environ 90% des cancers du sein trouvent leur origine dans les cellules épithéliales des canaux galactophores (carcinome canalaire), comme ils peuvent se développer aussi à partir des cellules des lobules (carcinome lobulaire) de la glande mammaire. Ils sont dits « in situ » lorsque les cellules cancéreuses sont confinées aux canaux et lobules. Cependant il est dit « infiltrant » lorsque les cellules cancéreuses sont présentes dans les tissus qui les entourent (**Julie, 2012**).

2- Épidémiologie

Le cancer du sein représente un problème majeur de santé publique. En effet, il s'agit du cancer le plus fréquent dans les pays occidentaux et constitue le premier cancer féminin dans le monde avec 1 384 155 nouveaux cas et 458 503 décès en 2008. Tous sexes confondus, il présente l'incidence la plus élevée avec 38,9/100 000 personnes touchées et il constitue le second cancer le plus meurtrier (12,4/100 000) derrière le cancer du poumon (**Globcan, 2008**).

En 2011, l'Institut National de Veille Sanitaire a publié son rapport de projection de l'incidence et de la mortalité des cancers en France. Le cancer du sein reste aujourd'hui le cancer le plus diagnostiqué chez la femme avec 53 000 nouveaux cas estimés en 2011 devant le cancer colorectal (19 000 cas) et le cancer du poumon (12 000 cas) : il représente 33,4% des cancers. Il est aussi le plus meurtrier avec 11 500 décès estimés pour l'année 2011 (InVS, Figure 4). Cependant, le taux de mortalité par cancer du sein dans le monde (TSM pour « Taux Standardisé Monde ») diminue depuis 15 ans et l'hypothèse d'une stabilisation de l'incidence était retenue dans les projections réalisées. Cette diminution pourrait être liée à la diminution des prescriptions des traitements hormonaux substitutifs de la ménopause. L'hypothèse couramment admise est que ces traitements pourraient favoriser la croissance des tumeurs préexistantes mais n'auraient pas d'effet initiateur (**Ringa et Fournier, 2008**).

2-1-Dans le monde

Tous les registres du cancer dans le monde ont noté une augmentation de l'incidence du cancer du sein au cours de ces 20 dernières années (**Hamdi et al., 2015**). Dans le monde en 2008 le nombre de cas est estimé à plus de 1,4 million de nouveaux cas de femmes atteintes Avec 460 000 décès (**Hamdi et al., 2015**). 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 12).

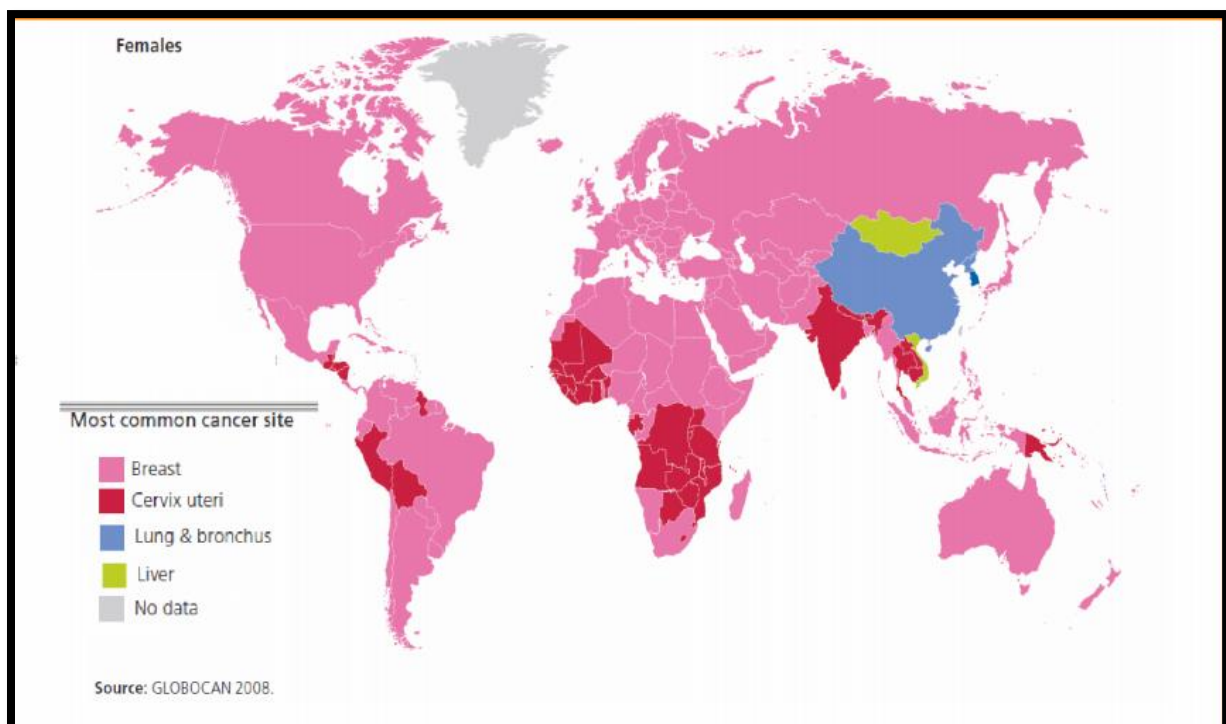


Figure 12 : Les cancers les plus fréquent chez la femme (**Globcan, 2012**).

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 (**Globcan, 2012**).

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

* **En France**, en 2015, 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).

2-2- En Algérie

Le cancer du sein est devenu un problème de santé publique majeur avec une réelle urgence d'intervention et de prise en charge. 7500 cas de cancer du sein sont enregistrés avec environ 3500 décès enregistrés chaque année (**Hamdi et al., 2015**).

* Incidence du cancer du sein 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

3-Facteurs de risques

3-1- Facteurs sociodémographiques

3-1-1-L'âge

L'âge est considéré comme le facteur de risque le plus important. En effet, l'incidence du cancer du sein augmente avec l'âge en doublant tous les dix ans jusqu'à la ménopause. Après la ménopause, la croissance est plus lente (**Chenh et al., 2000**).

3-1-2-le sexe

Le cancer du sein survient de manière quasi-exclusive chez la femme, mais peut toucher l'homme dans environ 1% des cas (**Chenh et al., 2000**).

3-2-Facteurs hormonaux exogènes

3-2-1-Contraceptifs oraux

Malgré la divergence dans les données relatives à l'utilisation des contraceptifs oraux, plusieurs études ont révélé un risque accru de cancer du sein chez les femmes prenant des

contraceptifs oraux (**Gauthier et Dostie, 2010**). La consommation d'hormones exogènes a été reconnue comme cancérogène par le centre international de recherche sur le cancer (CIRC). En effet, ce risque serait augmenté de près de 25 % chez les femmes utilisant couramment les contraceptifs oraux. Cependant, cet accroissement de risque chute dès l'arrêt de la consommation, de sorte que, 10 ans après l'arrêt de l'utilisation, aucune augmentation significative de risque n'est manifeste (**Espié et al., 2015**).

3-2-2-Traitement hormonal substitutif (THS)

Le THS de la ménopause est prescrit pour pallier la diminution du niveau des hormones ovariennes circulantes. Les femmes sous THS présentent un risque augmenté de cancer du sein, si on les compare aux femmes qui ne l'ont jamais utilisé et le risque de cancer du sein augmente avec la durée d'utilisation (**Morre et al., 2008**).

Pour les femmes ayant suivi un THS pendant cinq ans ou plus, le risque est augmenté de 26% à 35%. (**Nkondjock et Ghadirian,2005**).

Cependant, le risque attribuable (effet réel du THS) diminue dès l'arrêt du traitement. Le risque semble variable selon le type de traitement. Le risque relatif est de 2 chez les femmes utilisant une association oestroprogestative, tandis qu'il est de 1,3 chez les femmes recevant un traitement ostrogénique seul. (**Levine et al., 1991**). Un des mécanismes par lesquels le THS influence le risque de cancer du sein réside dans le fait qu'il retarde les effets de la ménopause (**Lancet, 2003**).

3-3-Facteurs hormonaux endogènes

3-3-1- Âge précoce des premières menstruations

De nombreuses études montrent que la survenue des premières règles avant l'âge de 12 ans augmente le risque de cancer du sein (**Nkondjock et Ghadirian,2005**).

Le fondement biologique de cette association correspond à l'exposition précoce et prolongée à l'imprégnation hormonale qui existe durant la période d'activité des ovaires. Cette exposition est considérable lorsque les cycles menstruels sont réguliers. Une telle hypothèse concorde avec les taux d'œstrogènes élevés après les règles, que l'on observe chez les femmes qui ont eu leurs menstruations précocement (**Key et al., 2001**).

3-3-2 -Ménopause tardive

Les femmes qui ont leur ménopause après 50 ans présentent un risque accru de cancer du sein, en comparaison avec celles dont les menstruations cessent précocement. Le risque de cancer du sein augmente d'environ 3 %, pour chaque année supplémentaire, à partir de l'âge présumé de la ménopause. Cette association entre l'âge et le risque de cancer du sein est similaire, que la ménopause soit survenue naturellement, ou qu'elle résulte d'une ovariectomie bilatérale. Le mécanisme par lequel la ménopause tardive augmente le risque de cancer du sein semble le fait d'une production prolongée des hormones ovariennes (**Lancet, 1997**).

3-4- Facteurs liés à la reproduction

3-4-1- Multiparité et âge précoce à la première maternité

Les femmes qui ont mené au moins une grossesse à terme avant l'âge de 30 ans présentent, en moyenne, un risque de cancer du sein diminué de 25 % par rapport aux femmes nullipares (**Layde et al., 1989**). Plusieurs mécanismes, par lesquels la multiparité influence le risque de cancer du sein, sont connus ou supposés. Certes, la multiparité a pour avantage de protéger les femmes contre le cancer du sein. Toutefois, la période reproductive semble avoir un double effet : le risque est accru immédiatement après l'accouchement, puis diminue graduellement. La grossesse provoque une différenciation accélérée du tissu mammaire et une prolifération rapide de l'épithélium. Les changements amorcés au cours de la première grossesse, en particulier si elle est survenue précocement, sont accentués par chacune des grossesses ultérieures, et le développement du cancer du sein est lié à la vitesse de prolifération des cellules épithéliales mammaires et inversement au degré de différenciation (**Russo et al., 2000**).

3-4-2-Allaitement naturel

Plus la durée de l'allaitement est longue, plus les femmes sont protégées contre le cancer du sein. Le fondement biologique d'une association inverse entre l'allaitement et le risque de cancer du sein n'est pas entièrement connu. Toutefois, plusieurs mécanismes sont plausibles. La lactation produit des changements hormonaux endogènes, en particulier une réduction d'œstrogènes et une augmentation de la production de prolactine, qui sont supposées diminuer l'exposition cumulative aux œstrogènes chez la femme. Par conséquent, la lactation réprimerait l'apparition et le développement du cancer du sein (**Key et al., 1988**).

3-5-Facteurs génétiques, environnementaux, démographiques et sanitaires

3-5-1-Histoire familiale et mutations génétiques

L'histoire familiale est associée, de manière régulière, à un risque accru de cancer du sein. Le risque relatif pour toute forme de parenté est d'environ 1,9 et l'excès de risque est plus marqué chez les femmes plus jeunes et lorsque la maladie s'est développée chez une proche parente (mère, fille ou sœur), avant l'âge de 50 ans (**Pharoah et al., 1997**).

3-5-2- Densité mammographique

Le risque de cancer du sein augmente avec le niveau de densité des tissus mammaires en mammographie. Pour les femmes ayant des seins denses en mammographie, le risque est multiplié de deux à six fois. Cette augmentation du risque est indépendante de l'effet des autres facteurs de risque (**Boyd et al., 1998**).

3-5-3-Obésité et prise de poids

L'obésité est associée à un profil hormonal soupçonné de favoriser le développement du cancer du sein. L'obésité augmente d'environ 50 % le risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées, probablement en raison de l'augmentation des concentrations sériques d'œstradiol libre. L'excès de tissu adipeux entraîne l'augmentation de la production et du temps d'exposition aux hormones stéroïdiennes. Le tissu adipeux est également un site de stockage et de métabolisme des stéroïdes sexuels. Après la ménopause, l'aromatase dans le tissu adipeux est l'une des plus considérables sources d'œstrogènes circulants (**Kirschner et al., 1990**).

3-5-4- Activité physique

L'activité physique modérée (30 à 60 minutes au moins 4 fois par semaine) diminue le risque de cancer du sein d'environ 35 %, en particulier chez les femmes ménopausées. Un bénéfice maximal est tiré d'une activité physique intense et soutenue tout au long de la vie. Les mécanismes biologiques par lesquels l'activité physique serait associée à une diminution de risque impliquent la réduction de la production d'œstrogènes et le maintien de l'équilibre énergétique (**Friedenreich et al., 2001**).

4- Classification moléculaire

Les premières études d'expression génique des cancers du sein, notamment par Perou et al. ont montré l'hétérogénéité de la maladie au niveau moléculaire, déjà suspectée au vu des données cliniques et histologiques (**Perou et al., 2000**). Selon la nouvelle taxonomie, cinq sous-types majeurs de cancers du sein ont été définis comme suit lors de la treizième conférence internationale de Saint Gallen sur le cancer du sein : (**Goldhirsch et al., 2013**) (Tableau 2).

4-1-Le type luminal A

Il exprime des protéines de cellules situées vers la lumière des canaux d'où le nom de «luminal». Il représente 50 à 60 % des cancers du sein. Il est caractérisé par une expression élevée des gènes des récepteurs œstrogènes (RE), une expression élevée de gènes régulés par RE, une faible expression des gènes liés à la prolifération, une absence de surexpression de HER2. La P53 est mutée dans 13 % des cas. Sur le plan du phénotype, en pratique clinique, ce type correspond aux carcinomes tubuleux, et à des cancer canalaire infiltrant (CCI) ou cancer lobulaire infiltrant (CLI) de grade I ou II, exprimant les récepteurs œstrogènes (RE) (R+), avec index de prolifération faible (Ki67 < 14 %, interprété en technique d'immunohistochimie) (**Taneja et al., 2008**).

4-2-Le type luminal B

Il représente environ 20 % cancers du sein. Par comparaison avec le groupe luminal A, il comporte une expression plus faible des gènes des récepteurs œstrogènes (RE), une expression moindre de gènes régulés par récepteurs œstrogènes (RE), et une expression élevée des gènes liés à la prolifération. La P53 est mutée dans 66 % des cas. Sur le plan du phénotype, en pratique clinique, ce type correspond aux carcinomes infiltrants de grade II ou III, exprimant les récepteurs œstrogènes (RE) (R+), avec Her2 Score 0, 1+, 2+ non amplifié, avec fort index de prolifération (KI67 > 14 %) (**Taneja et al., 2008**).

4-3-Le type HER2 (non luminal)

Il représente 10 % des cancers du sein. Il est caractérisé par l'absence d'expression des gènes liés aux RE, l'expression élevée des gènes de l'amplicon HER2, l'expression élevée des gènes liés à la prolifération. La P53 est mutée dans 71 % des cas. Sur le plan du phénotype, en pratique clinique, ce type correspond aux carcinomes infiltrants de grade II ou III,

n'exprimant pas les récepteurs œstrogènes (RE) (R-), avec Her2 Score 3+ ou 2+ en immunohistochimie amplifié en FISH, quel que soit le KI67 (Taneja et al., 2008).

4-4-Le type basal-like

En pratique clinique, ce type correspond à un phénotype histologique déterminé : CCI grade III, peu différencié, R-, HER2-, avec infiltrat lymphocytaire, zones de nécrose tumorale, zone centrale fibrosée, et contours « pushing » (front continu de poussée tumorale, sans stroma réaction). Il s'agit d'un groupe hétérogène regroupant 85 % des BRCA1, les cancers médullaires et métaplasiques (Taneja S et al, 2008).

4-5-Le type triple-négatif

Les cancers TN représentent 7 à 16 % de tous les cancers et 70 % des tumeurs survenant chez des femmes mutées Brest Cancer (BRCA1) Ils sont caractérisés par une absence complète d'expression du gène des récepteurs œstrogènes (RE) et à la progestérone et de HER2 (« triple négativité »), associée à une expression forte des gènes des cytokératines de haut poids moléculaires de type 5/6 ou 14 et de l'EGFR (epithelial growth factor receptor). Sur le plan du phénotype, en pratique clinique, ce type correspond aux carcinomes infiltrants de grade II ou plus souvent III ou peu différenciés, RE-, HER2. (Boisserie et al., 2012).

Tableau 2 : Classification moléculaire des cancers du sein (Camilo et Thomas, 2016).

Critères	Luminal A	Luminal B	HER2	Basal Triple négatif
Immunohistochimie	RO+ /RP+ Her2- Ki6<14%	RO+ /RP+ /Her 2+ OU RO+ /RP+ /Her 2- Ki67>14%	RO- / RP Her 2+	RO- / RP- /Her 2-

5-Histopathologie du cancer du sein

5-1-Carcinome in situ (CIS)

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

5-1-1-Carcinome canalaire in situ (CCIS)

la forme la plus courante de cancer du sein (CS) non invasif (90%), se limite aux canaux mammaires (**Ganesh et al., 2010**) (Figure 13).

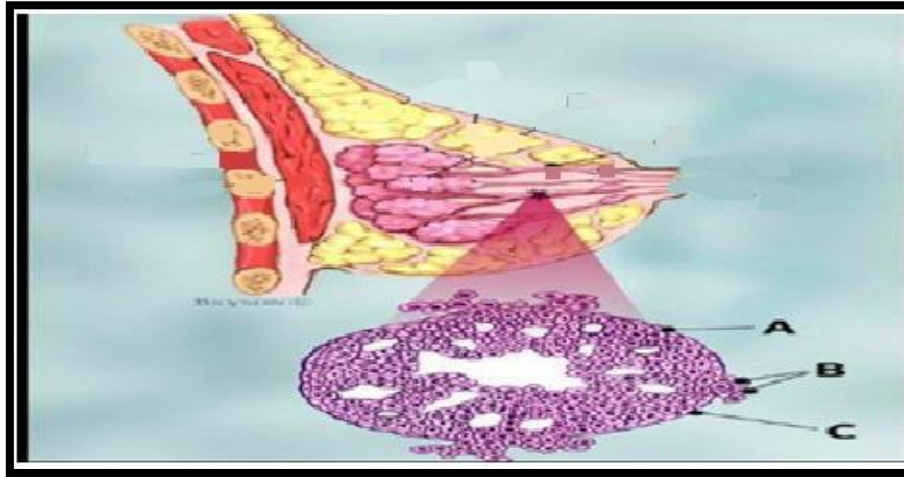


Figure 13 : Carcinome canalaire in situ (CCIS) (**Ottesen et al., 1993**).

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

Il s'agit d'une lésion maligne dont les cellules néoplasiques restent confinées à l'intérieur du galactophore. Le CCIS se distingue du carcinome infiltrant par l'absence d'effraction de la membrane basale sur laquelle il repose et qui le sépare du tissu conjonctif et des vaisseaux lymphatiques et sanguins. Il n'y a donc pas d'envahissement du tissu conjonctif. (**Paddu et Tafforeau, 2004**).

5-1-2-Carcinome lobulaire in situ (CLIS)

Un carcinome lobulaire in situ est défini comme un carcinome intéressant les canalicules intralobulaires qui sont comblés et distendus par une prolifération de cellules peu jointives sans envahissement du tissu conjonctif voisin (**Laurent, 2003**) et pouvant se propager dans les canaux extralobulaires (diffusion pagetoïde) (**Vandermoere, 2004**). C'est le moins fréquent et considéré comme un marqueur d'augmentation du risque de CS (**Ganesh et al., 2010**) (Figure 14).

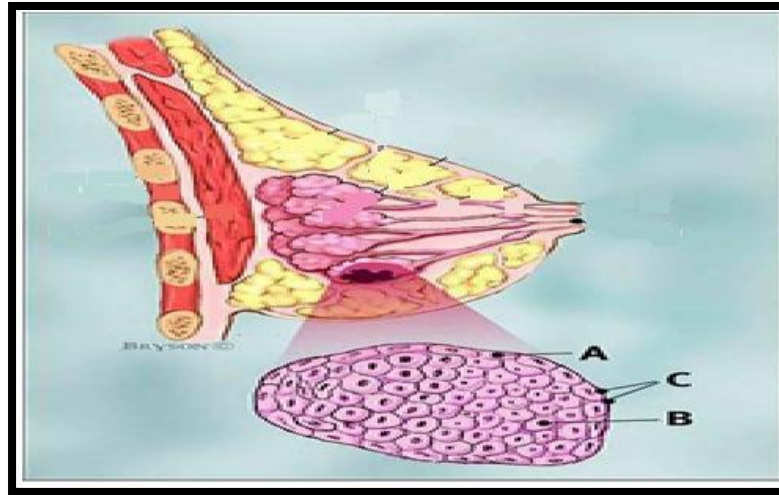


Figure 14 : Carcinome lobulaire in situ (CLIS) (Ottesen et al., 1993).

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

5-2-Le cancer infiltrant

Il s'agit d'un cancer envahissant le tissu mammaire, évoluant localement puis métastasant (premier relais : ganglions axillaires) (Fattaneh et al., 1992). Ce carcinome est constitué de stroma qui est l'élément indispensable pour la croissance tumorale car il est responsable de l'apport de nutriments, d'éléments inflammatoire et contient aussi un tissu fibreux (responsable de la dureté de la tumeur) (Bouté et al., 2004). Ils représentent les trois quarts des cancers diagnostiqués. Il existe plusieurs types histologiques selon l'aspect histologique de biopsie :

5-2-1-Le cancer canalaire infiltrant (CCI)

Il représente 70 à 80 % des cancers infiltrants. Macroscopiquement, il s'agit d'une tumeur dure à contours étoilés, rarement de consistance molle ou à contours nets. Le grading histopronostique prend en compte la différenciation (formation de tubes ou de lumières glandulaires), les atypies nucléaires et les mitoses (comptées dans la zone la plus active), déterminant trois grades de malignité (Figure 15).

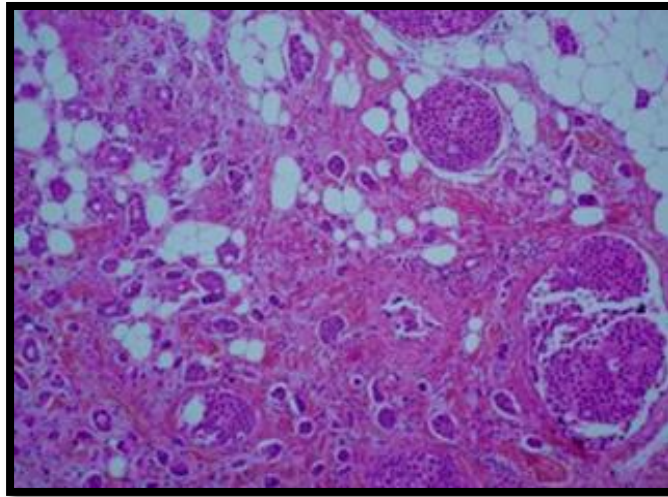


Figure 15 : Images représentant : carcinome canalaire infiltrant (coloration hématoxyline-éosine, X 40) (Guinebertière, 2006).

5-2-2-Le cancer lobulaire infiltrant (CLI)

Il représente 5 à 15 % des cancers infiltrants. Macroscopiquement, il s'agit d'une lésion plus palpable que visible, l'infiltration tumorale respectant souvent la charpente préexistante du tissu mammaire. La perte d'expression de l'E-cadhérine, protéine d'adhésion intercellulaire (diagnostiquée en immuno-histochimie par l'absence de marquage membranaire), définit le CLI dont les cellules ne sont plus cohésives. Les cellules sont de petite taille, isolées ou en « file indienne », entourant les canaux ou infiltrant les mailles du tissu adipeux sans stroma réaction (Figure 16), ce qui explique en partie les difficultés de sa détection.

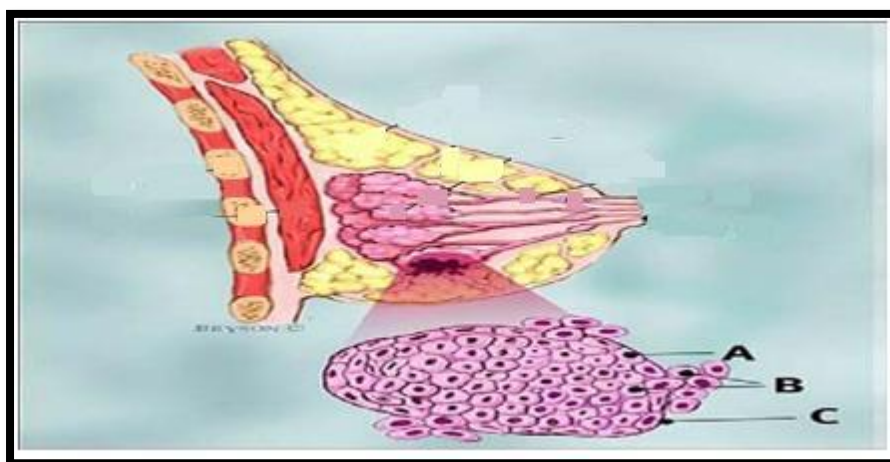


Figure 16: carcinome lobulaire infiltrant (CLI) (Ottesen et al., 1993).
A-Cellules normales B-Cellules lobulaires cancéreuses franchissant la membrane basale
C-Membrane basale

5-2-3-Le carcinome médullaire

Représentant 2 % des carcinomes infiltrants, souvent lié à une mutation Breast cancer (BRAC1), c'est un carcinome à contours nets composé de cellules peu différenciées avec un infiltrat lymphoïde modéré à marquer et un stroma peu abondant (Figure 17).

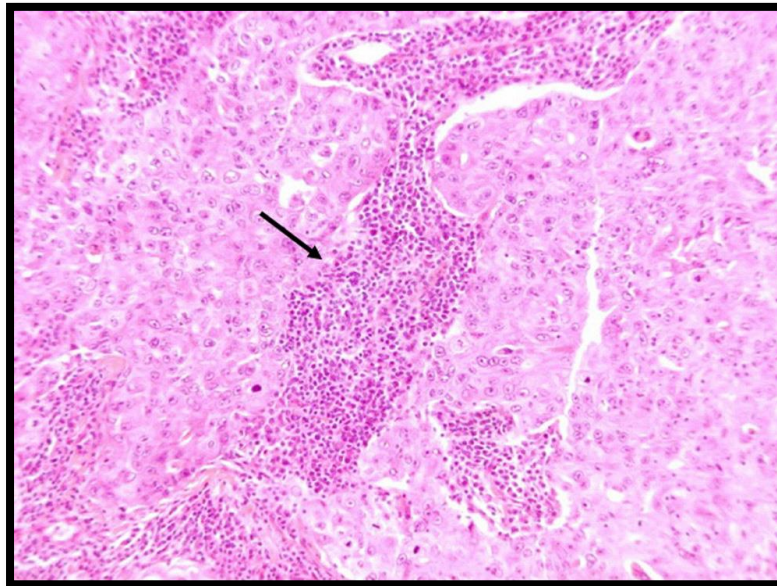


Figure 17 : Cancer médullaire. HES \times 25. Aspect de carcinome canalaire infiltrant peu différencié de grade III avec très important infiltrat lymphoïde (flèche)(Harvey et al.,2007).

5-2-4-Le carcinome tubuleux

Initialement rare (1 % des carcinomes infiltrants), il devient plus fréquent avec la généralisation du dépistage. C'est une lésion étoilée, dure, formée de cellules régulières disposées en tubules, entourées d'un abondant stromafibreux (Figure.18 a). Il existe d'autres types morphologiques, rares : la classification de l'OMS en a établi 21, certains n'excédant pas une dizaine de cas décrits dans la littérature.

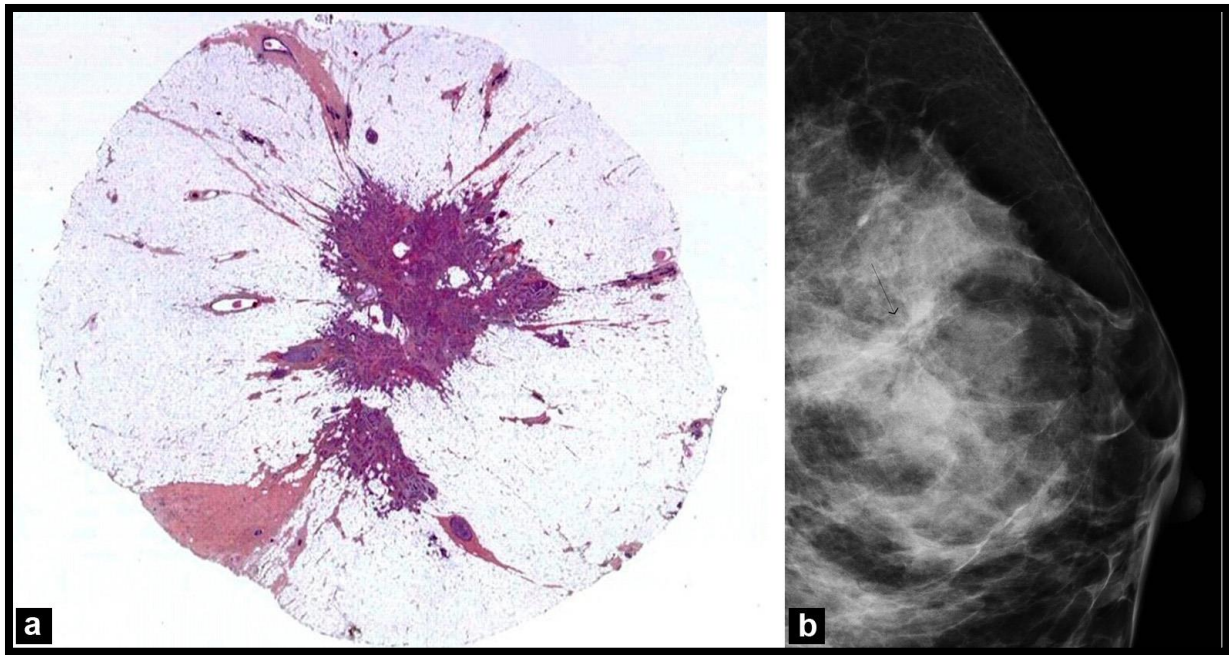


Figure18 : Carcinome tubuleux, a : macroscopie : lésion étoilée avec spicules et infiltration de la graisse en périphérie (Letreut et al.,1991).

5-2-5-Carcinome papillaire infiltrant

Il s'agit de carcinome d'architecture papillaire, avec des axes conjonctifs arborisés bordés par des cellules épithéliales malignes et cellules myoépithéliales.

5-2-6-Carcinome Secrétant

Ce carcinome rare, est caractérisé par une architecture microkystique et tubulaire avec présence d'un abondant produit de sécrétion intra- et extracellulaire, les cellules sécrétantes s'organisent en massifs ou tubes creusés d'une cavité microkystique renfermant le produit de sécrétion, les atypies sont peu marquées et les mitoses sont rares (Leroux, 2004).

5-2-7-Carcinome métaplasique

Ces tumeurs peuvent être d'allure sûrement épithéliale avec des sécréteurs adénocarcinomateux mêlés à des sécréteurs malpighiens plus ou moins kératinisant, ou être mixtes, avec une composante épithéliale et une composante conjonctive (Kussaibi, 2007)

5-2-8-Carcinome mucineux :

Le carcinome colloïde du sein appelé aussi mucineux ou gélatineux est défini comme un carcinome contenant de larges quantités de mucus extracellulaire dans lesquelles sont disposées des amas de cellules carcinomateuses. (Tavassoéli, 2003). Il en existe deux formes

histologiques : pur et impur ou mixte qui selon la présence ou non de carcinome intracanalairé associé, de pronostic différent. C'est une entité histologique rare, constituant 2 % de tous les cancers du sein (**Tavassoéli et al., 2003**).

5-2-9-Carcinome adénoïde kystique

On observe dans cette variété, comme dans la forme souvent retrouvée dans les glandes salivaires, deux types de formations de cavité : des vrais lumières glandulaires et des "cylindres "contenant un matériel faiblement éosinophile dérivant des membranes basales (**Kussaibi, 2007**).

5-2-10-Carcinome inflammatoire :

C'est une forme particulière de carcinome mammaire avec une présentation clinique secondaire à une obstruction lymphatique à partir d'un carcinome infiltrant sous-jacent. La majorité des cas présente une infiltration lymphatique dermique prééminente par la tumeur. Le carcinome inflammatoire est une forme des carcinome mammaires avancés. L'invasion Lymphatique dermique sans l'image clinique caractéristique est insuffisante pour poser le diagnostic (**Tavassoéli et al., 2003**).

5-2-11-Maladie de paget

Un carcinome mammaire, in situ ou infiltrant, peut s'étendre vers l'épiderme du mamelon. Des cellules glandulaires tumorales sont alors retrouvées en situation inta-épidermique mamelonnaire. Des immunomarquages sont distinguer ces cellules tumorales des cellules malpighiennes environnantes ou d'une prolifération mélanocytaire (**Kussaibi, 2007**). Cliniquement, elle se présente comme un eczéma du mamelon. La maladie de paget du mamelon est la présence de cellules épithéliales glandulaires malignes dans l'épithélium malpighien du mamelon, elle est presque toujours associée à un carcinome intracanalairé sous-jacent, qui évolue habituellement plus qu'un canal lactifère avec ou sans infiltration profonde du sein. La maladie du paget du mamelon sans carcinome sous-jacent est rare (**Tavassoéli, 2003**).

6-La classification TNM

Tableau 3 : Classification simplifiée TNM (Tumor Node Metastasis) des cancers du sein. Caractéristiques morphologiques des tumeurs correspondantes aux lettres chiffrées de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC). (Uehiro et al., 2013).

T	Extension locale
TX	Détermination de la tumeur primitive impossible
T	Pas de signe de la tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ
T1	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T2	Tumeur > 2 cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension
T3	Tumeur > 5 cm dans sa plus grande taille
T4	Tumeur de toutes tailles avec extension directe à la paroi thoracique ou à la peau
N	Envahissement des ganglions
NX	Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire
N0	Absence de signes d'envahissement ganglionnaire régional
N1	Ganglions axillaires cliniquement suspects homolatéraux mobiles
N2	Ganglions axillaires homolatéraux fixés entre eux ou à d'autres structures
N3	Ganglions mammaires internes homolatéraux
M	Développement de métastases
MX	Détermination impossible de l'extension métastatique
M0	Absence de métastases à distance
M1	Présence de métastases à distance

Cette classification TNM (Tumor Node Metastasis) est la classification clinique des cancers du sein de L'U.I.C.C (Union Internationale Contre le Cancer). Elle a pour but de stratifier les carcinomes selon leur extension clinique et histopathologique, ce qui contribue à déterminer le traitement et à évaluer le pronostic de la maladie tumorale. Elle prend en compte la taille de la tumeur (T), l'envahissement ganglionnaire (N) et la présence de métastases à distance (M) (Monbelli, 2014 ; Veronesi U et al., 2006) (Tableau 3).

A partir de la classification TNM, l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) a élaboré, en 1959, une classification simplifiée par stades (**Uehiro et al., 2013**), notée stades UICC (Union Internationale Contre le Cancer) (tableau 4)

Tableau 4 : Les stades UICC du cancer du sein (**Uehiro et al., 2013**).

Stade	TNM
O	Tis NO MO
I	T1 NO MO
IIA	T0 N1 MO ; T1 N1 MO ; T2 NO MO
IIB	T2 N1 MO ; T3 NO MO
IIIA	T0 N2 MO ; T1 N2 MO ; T2 N2 MO ; T3 N2 MO
IIIB	T4 N1 MO ; T4 N1 MO ; T4 N2 m
IIIC	Tous T N3 MO
IV	Tous T Tous N M1

Ces stades correspondent à un regroupement des TNM de l'UICC de pronostic identique. Cette classification permet de différencier d'une part, les stades précoces (stades I et II) des stades avancés (stades III et IV) et d'autre part, les cancers du sein opérables (stades I, II et IIIA) des cancers des sein inopérables (IIIB, IIIC et IV) (Figure 19).

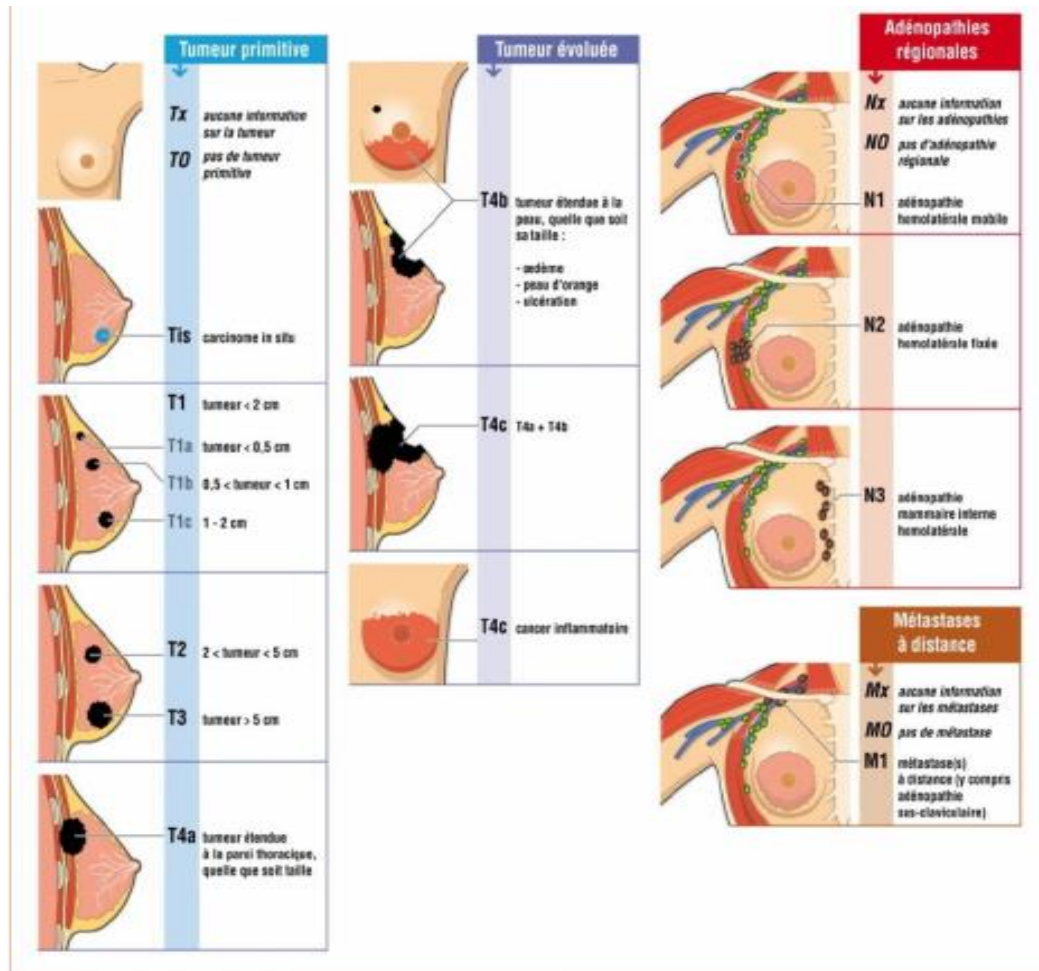


Figure 19 : Classification TNM des tumeurs de sein (Diderot ,2003)

7- Grade histologique

Actuellement le grade le plus utilisé est celui de Scarff-Bloom et Richardson (SBR) (Bloom et al., 1957). Le grade SBR est basé sur la somme de trois scores, déterminés à partir de 3 caractéristiques histologiques indépendantes : pauvreté en structures glandulaires bien définies, Irrégularité des noyaux et richesse des noyaux (Tableau 5).

Tableau 5 : Classification SRB (Bloom et al., 1957).

Pauvreté en structures glandulaires bien définies	Score 1 , 2 ou 3
Irrégularité des noyaux	Score 1 , 2 ou 3
Richesse des noyaux	Score 1 , 2 ou 3
Grade	Score total
I	3 à 5
II	6 et 7
III	8 et 9

Le score total permet ainsi de séparer les tumeurs en 3 catégories : grade I pour les tumeurs très différenciées, grade II pour les tumeurs moyennement différenciées et grade III pour les tumeurs faiblement différenciées. Ce grade est utilisé pour tous les carcinomes infiltrant. On trouve que 50 à 60% des tumeurs sont classées dans le grade II ; or, ce grade regroupe à la fois des patientes qui évoluent très favorablement et d'autres qui évoluent très défavorablement. Plusieurs études ont montré que la survie globale et la survie sans rechute sont meilleures chez des patientes présentant une tumeur très différenciée (grade I) comparé à des patientes présentant une tumeur moyennement (grade II) ou peu différenciée (grade III), et ce en situation adjuvante (**Cianfrocca et Goldstein, 2004**) comme en néo-adjuvante (**Chen et al., 2012**).

8- Processus de la cancérogénèse mammaire

Les cancers du sein naissent bien avant leur émergence clinique et leur diagnostic. Dans cette phase préclinique, les cellules cancéreuses acquièrent la plus grande partie des propriétés qui influencent l'évolution ultérieure et le devenir des patientes (**Vargo et Rosen, 2007**).

La cancérogénèse mammaire est un processus évolutif au cours duquel des cellules normales acquièrent des altérations géniques qui les singularisent du tissu environnant, les rendant indépendantes des signaux extérieurs de régulation de l'homéostasie tissulaire. Ce phénomène se fait en 4 étapes (**Vargo et Rosen, 2007**) (Figure20)

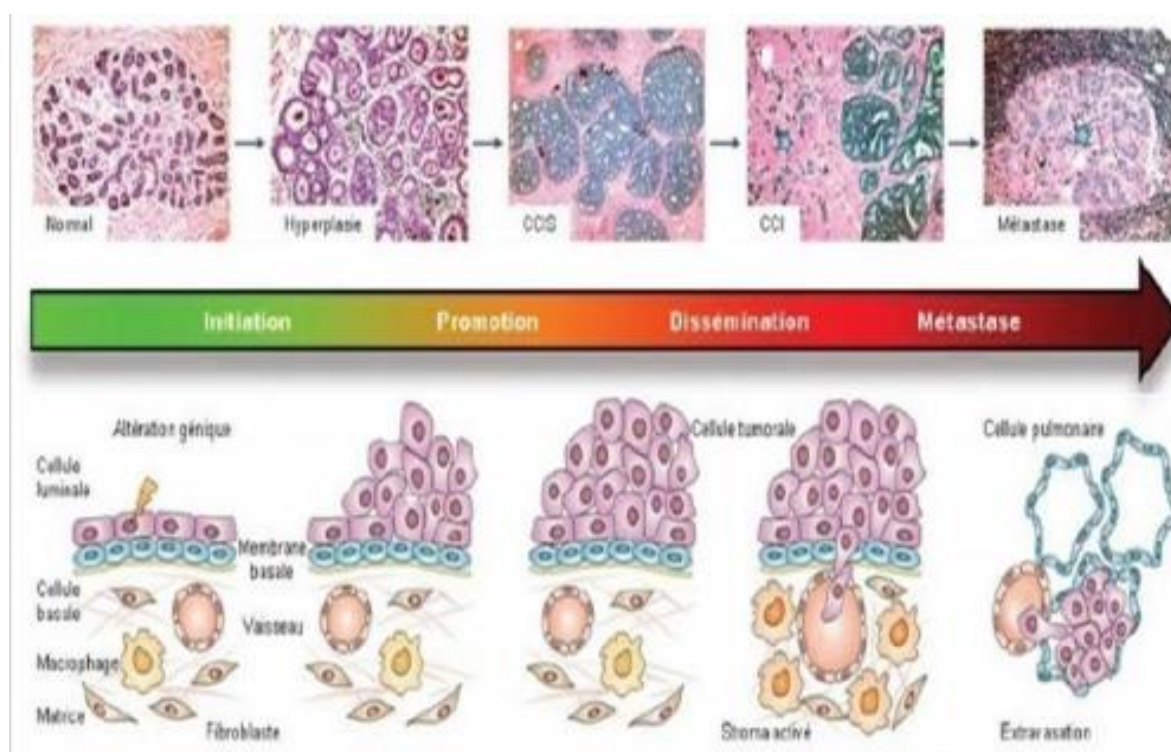


Figure 20 : Les étapes de la carcinogénèse (**Vargo et Rosen, 2007**)

- **Etape initiale**

Les cellules vont proliférer de façon anarchique suite à une altération génique, qui va aboutir à une excroissance tissulaire appelée hyperplasie, ces modifications surviennent plusieurs années avant le diagnostic du cancer (**Weigelt et Bissell, 2008**).

- **Promotion**

Etape intermédiaire où les cellules initiées continuent de proliférer de façon anarchique aboutissant à la formation du carcinome *in situ*. Durant cette phase, les cellules vont accumuler des altérations de leur génome et acquérir alors de nouvelles propriétés biologiques rendant la tumeur de plus en plus agressive (**Weigelt et Bissell, 2008**).

- **Dissémination**

Les cellules tumorales vont rompre la membrane basale et envahir le tissu palléal selon un processus actif. Les cellules ont perdu leur connexion intercellulaire, ont acquis des capacités migratoires, sont capables de restructurer leur microenvironnement et de développer une angiogenèse tumorale (**Weigelt et Bissell, 2008**).

- **Métastase**

Les cellules quittent le sein pour gagner des organes comme le poumon, la plèvre, le foie, les os et le cerveau (**Weigelt et Bissell, 2008**).

9- Dépistage

Le dépistage vise à détecter, en absence de symptômes, d'éventuelles anomalies susceptibles d'être cancéreuse ou évoluer vers un cancer. Cela permet une prise en charge thérapeutique fiable et efficace, raison pour laquelle les pouvoirs publics invitent toutes les femmes de 50 à 74 ans à participer au dépistage qui vise à réduire la mortalité dans cette tranche d'âge la plus exposée à ce type de cancer (**Nicolas, 2008**). La généralisation du dépistage du CS, que ce soit le dépistage individuel ou un dépistage de masse organisé, amène à découvrir beaucoup de lésions ou tumeurs bénignes uniquement détectable par la radiologie notamment à cause des micros calcifications qui les accompagnent (**Camilo et Thomas, 2010**) Le diagnostic de cancer du sein peut être suspecté dans le cadre d'un dépistage (organisé ou individuel) en l'absence de tout symptôme ou devant l'apparition d'une

symptomatologie mammaire identifiée par l'examen clinique (nodule palpable, écoulement mamelonnaire unipore, maladie de Paget du mamelon). Il comporte :

- ✓ un interrogatoire,
- ✓ un examen clinique,
- ✓ une mammographie,
- ✓ une interprétation par un radiologue,
- ✓ un bilan de diagnostic immédiat (IRM, cliché complémentaire, échographie et prélèvement percutané). (Houdbine et al., 2010).

10-Diagnostic

Le diagnostic du cancer du sein est établi à partir d'un examen clinique, de clichés mammographiques, échographiques et IRM. (Houdbine et al., 2010).

10-1- L'examen clinique

L'examen clinique, c'est la première étape d'exploration de la glande mammaire. Il permet d'identifier les lésions. La découverte de la tumeur, ou autres anomalies, peut être faite par la patiente elle-même ou par le médecin examinant (lors de la palpation). Cet examen est basé sur la réalisation d'un examen minutieux des seins pour préciser la taille de la tumeur, sa mobilité, l'aspect de la peau, le mamelon et les signes inflammatoires, la présence de ganglions régionaux (Sakheri, 2015).

10-2-L'examen d'imagerie

10-2-1-Mammographie

La mammographie est une radiographie des seins. Elle permet souvent de préciser la nature de la masse dans l'un ou l'autre sein. A l'aide de rayons X, cet examen favorise l'obtention des images de l'intérieur du sein et de localiser les différentes anomalies. Elle est pratiquée par un radiologue. Cet examen fait appel à deux radiographies par sein, une de face et une en oblique, ce qui permet de comparer les deux côtés de chaque sein. Le médecin se base sur cet outil pour établir son diagnostic. Il utilise le système BIRADS de l'ACR, pour classer les images mammographiques (Moulay et al., 2014).

10-2-2-Echographie

Une échographie mammaire est souvent réalisée en complément d'une mammographie. Elle est faite par un radiologue. Elle se base sur l'utilisation des ultrasons pour produire des images de l'intérieur du sein. Cet examen permet de différencier entre les tumeurs solides et liquidiennes (kystes) palpées ou découvertes sur la mammographie (Moulay et al., 2014).

10-2-3-IRM (imagerie par résonance magnétique)

C'est une technique qui utilise un appareillage lourd émettant des champs magnétiques sur la partie à examiner. Son principe repose sur la visualisation des cancers grâce à leur néo-vascularisation après injection d'un produit de contraste. L'IRM présente une sensibilité très supérieure que celle de la mammographie et de l'échographie. Cet examen permet de détecter des tumeurs de petite taille (Meunier et Stoppa, 2005).

11-Pronostique

Le pronostic est une estimation de l'évolution probable d'un cancer du sein, telle que sa propagation ou sa récurrence. Il permet également d'évaluer la réaction des sujets atteints aux traitements ainsi que leur taux de survie. De nos jours, la sélection des patients à haut risque de métastase ou de récurrence est basée sur des facteurs pronostiques cliniques et histopathologiques, tels que l'âge, le statut ménopausique, la taille, le stade, le grade et le type de la tumeur, ainsi que l'état des ganglions lymphatiques. Les médecins se basent également sur le statut de certains récepteurs et protéines (les facteurs biologiques) (Le corgne, 2016).

11-1-Les facteurs cliniques

11-1-1-Age

L'âge constitue un facteur pronostique aussi bien pour les récurrences locales que pour l'évolution métastatique (Fourquet, 1994). Le jeune âge est considéré comme étant un facteur de mauvais pronostic indépendant. Un diagnostic à un jeune âge est lié à une tumeur plus agressive (Zabicki et al., 2006).

11-1-2 -Le stade TNM (Tumor-Node-Metastases)

Les médecins cliniciens s'appuient sur les stades TNM (Tumor Node Metastasis) du cancer pour évaluer les risques évolutifs et le pronostic associé aux caractéristiques de la patiente et au type du cancer impliqué. La détermination des stades TNM (Tumor Node Metastasis) permet d'établir l'opérabilité de la tumeur. Elle permet aussi d'avoir une première approche sur le pronostic (**Singletary et al., 2002**).

11-2- Les facteurs histopathologiques

11-2-1-Taille tumorale

C'est un facteur pronostic important et indépendant des autres facteurs. Elle est mesurée à l'examen macroscopique (sur les trois plans d'espaces) et microscopique. Il existe une relation significative bien établie entre la taille tumorale et le pronostic (**Carter et al., 1989**).

11-2-2-Grade histologique

C'est un facteur pronostic important et indépendant pour le risque métastatique et la survie des patientes. Actuellement, le score SBR modifié par Elston et Ellis est le grading le plus utilisé. Ce grade étudie la différenciation tubulo-glandulaire, le pléomorphisme nucléaire et l'index mitotique (**Zafrani et al., 2007**). Les tumeurs de grade I (bas grade) et II (intermédiaire) à développement assez lent, présentent une stroma réaction se traduisant à l'imagerie par des spicules et un halo hyperéchogène péri-lésionnel. Le grade III (haut grade) est le plus agressif, et ces tumeurs répondent bien à la chimiothérapie. D'évolution rapide, les cancers de grade III ne développent pas de stroma réaction et arborent une forme ronde. Shin et al. ont montré que les masses très denses à contour circonscrit ou microlobulé, avec renforcement postérieur, sont associées à un haut grade et à une négativité des récepteurs hormonaux. Une vascularisation au Doppler couleur est également associée à un haut grade. (**Shin et al., 2011**).

11-2-3-Envahissement ganglionnaire

C'est l'un des facteurs les plus importants en cancérologie mammaire. De nombreux auteurs s'accordent sur le fait que l'envahissement ganglionnaire est plus fréquemment observé chez la femme jeune. Ainsi selon FOXCORT, 45.1% des femmes jeunes présentent un envahissement ganglionnaire versus 38.2% chez les femmes plus âgées. Il sera évalué (**Foxcort et al., 2004**).

11-2-4-Type histologique

Le type histologique joue un rôle très important dans le pronostic de la maladie. La valeur pronostique du type histologique peut être classée en quatre groupes : excellent, bon, mauvais et très mauvais pronostique (Galea et al., 1992). Il est admis que le carcinome cribriforme, le carcinome tubulaire (Kitchen et al., 2001), le carcinome tubulo-lobulaire et le carcinome mucineux (Northridge et al., 1992) sont de pronostic excellent mais ce sont des formes très rares. Ensuite, le carcinome tubulaire mixte, le carcinome invasif mixte de type non spécifique et spécifique, le carcinome médullaire atypique. (Vu-Nishino et al., 2005), le carcinome alvéolaire lobulaire ont un bon pronostic, suivis du carcinome lobulaire invasif, du carcinome médullaire et du carcinome papillaire invasif qui ont un mauvais pronostic. Finalement, le carcinome invasif de type non spécifique, le carcinome lobulaire solide, et le carcinome invasif mixte de type non spécifique et lobulaire ainsi que le cancer inflammatoire ont un très mauvais pronostic (Galea et al., 1992).

11-3- Les facteurs biologiques (les biomarqueurs d'intérêt thérapeutique)

11-3-1-Les récepteurs hormonaux

La détection immuno-histochimique des récepteurs utilise des méthodes de démasquage des sites antigéniques par des anticorps sensibles. Ces récepteurs sont détectés dans les noyaux des cellules tumorales infiltrantes, le tissu mammaire avoisinant servant de contrôle interne. Le seuil de positivité est généralement à 10 % de cellules marquées. La présence de ces récepteurs (tumeur RH+) est de bon pronostic et indique une tumeur hormonosensible. Leur absence est de moins bon pronostic ; les tumeurs R-répondent mieux à la chimiothérapie. (Penault-Llorca et al., 2010).

La présence des récepteurs hormonaux est un critère qui détermine le choix de la thérapie ; à cet égard, le ciblage des récepteurs des oestrogènes par les anti-estrogènes a pour but d'inactiver ces récepteurs et diminuer leur contribution à la croissance tumorale (Khalid, 2012).

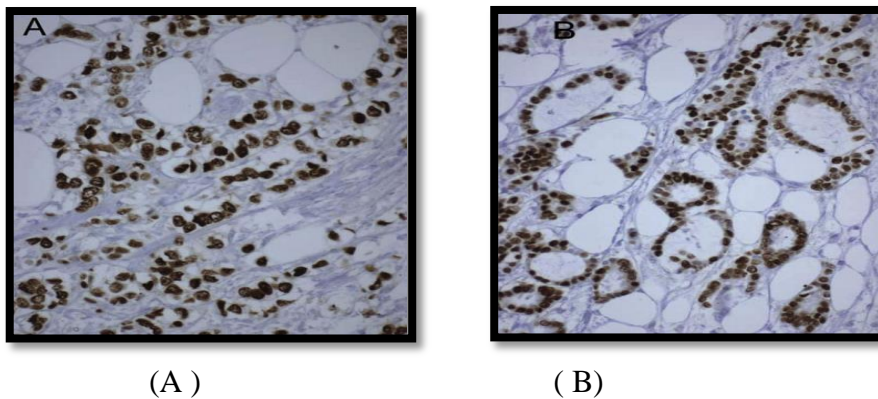


Figure 21 : Immunomarquage des récepteurs aux oestrogènes (A) et aux progestérones (B) (barre=200 μ m) (Galant et al., 2010)

➤ L'oncogène HER2

Gène HER2 est un proto-oncogène qui code pour un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase (Liur et al., 1992) C'est une protéine qui se trouve à la surface des cellules mammaires. Elle stimule leur croissance. Le gène HER2 est surexprimé dans les cellules mammaires cancéreuses. Le dérèglement de son expression induit une augmentation de la croissance cellulaire et du potentiel métastatique (Sigal-Zafrani et al., 2007). La détermination du statut de HER2 est indispensable au moment diagnostique initial des cancers infiltrants du sein afin de définir la classe moléculaire de la tumeur et les possibilités d'utilisation de thérapie ciblée anti-HER2. Le statut de HER2 est déterminé par immunohistochimie en première intention et par hybridation in situ pour vérifier les scores 2+. Les taux de surexpression (score 3+) de HER2 sont différents en fonction du type histologique, du grade, du stade de la tumeur et varient de 9 à 30 %. La fiabilité de la détermination requiert un contrôle de qualité externe et interne strict avec, en particulier, l'utilisation de témoins externes de manipulation au nombre de copies du gène HER2 connues. (Slamon, 1987).

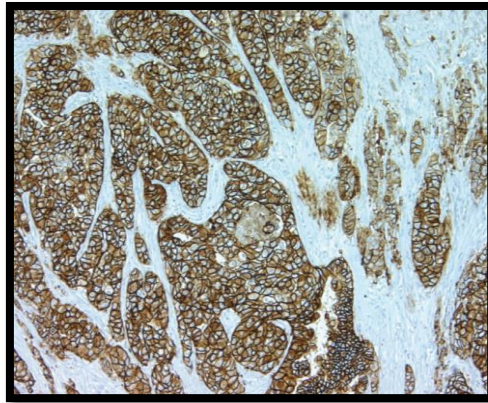


Figure 22 : Tumeur exprimant fortement HER2 (marquage membranaire complet, intensité forte, 3+) (Penault-Llorca et al., 2011).

➤ **Antigène Ki67**

C'est l'un des paramètres pronostiques les plus importants dans les cancers du sein. Le Ki-67 est un marqueur de prolifération exprimé dans le noyau lors de la phase G1, S, G2 et M du cycle cellulaire. L'index Ki-67 (Marqueur de prolifération (Etude réalisée dans la ville de Kiell (Ki) sur un clone de cellules 67)) permet donc d'évaluer le taux de prolifération des cellules tumorales (Sigal-Zafrani et al., 2007). L'analyse de l'expression de Ki-67 se fait par une technique immunohistochimique en comptant le pourcentage de cellules présentant un marquage positif de l'antigène Ki-67, grâce à l'anticorps MIB-1 (Figure 19) (Keshgegian et Cnaan, 1995 ; Sigal-Zafrani et al., 2007).

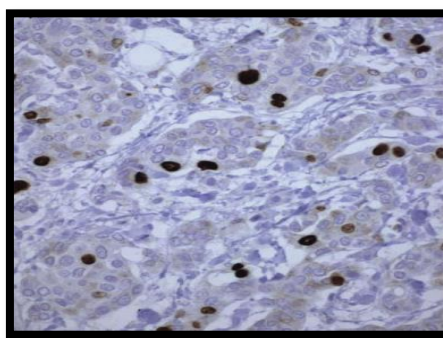


Figure 23 : Immunomarquage du Ki67 (barre=200µm) (Galant et al., 2010).

12-Traitement

12-1- La chirurgie

L'intervention chirurgicale constitue généralement la première étape du traitement après le diagnostic de cancer du sein (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 :

12-1-1- 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).

12-1-2- 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).

12-2- La radiothérapie (RT)

La RT occupe une place essentielle dans le traitement locorégional du Cancer du sein . 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).

12-3- La chimiothérapie (CT)

Au cours du cancer du sein (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'hormonothérapie (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 4)

Tableau 4: 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
Paclitaxe	Taxol®	Taxane, poison du fuseau
5 fluoro-uracile (5-FU)	Fluoro-Uracile®	Antipyrimidique, Antimétabolite

12-4- L'hormonothérapie (HT)

Les œstrogènes sont connus pour favoriser la prolifération des cellules tumorales surexprimant les récepteurs œstrogènes (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. (Clere, 2016).

Différentes classes de médicaments peuvent être proposées : les anti-œstrogènes, 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).

Partie

Pratique

Partie pratique

I-Patients et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective, qui s'est déroulée au service d'anatomopathologie et service d'oncologie de l'Hôpital Militaire de Constantine(HMRUC), sur une période de 1 mois (Du 17 Février au 17 Mars). La compilation des données sur dossiers nous a permis d'établir :

I-1-les données épidémiologiques :

- L'origine
- L'année
- L'âge
- Type histologique
- Type de traitement
- Localisation
- Le quadrant
- Grade SBR
- Classification TNM

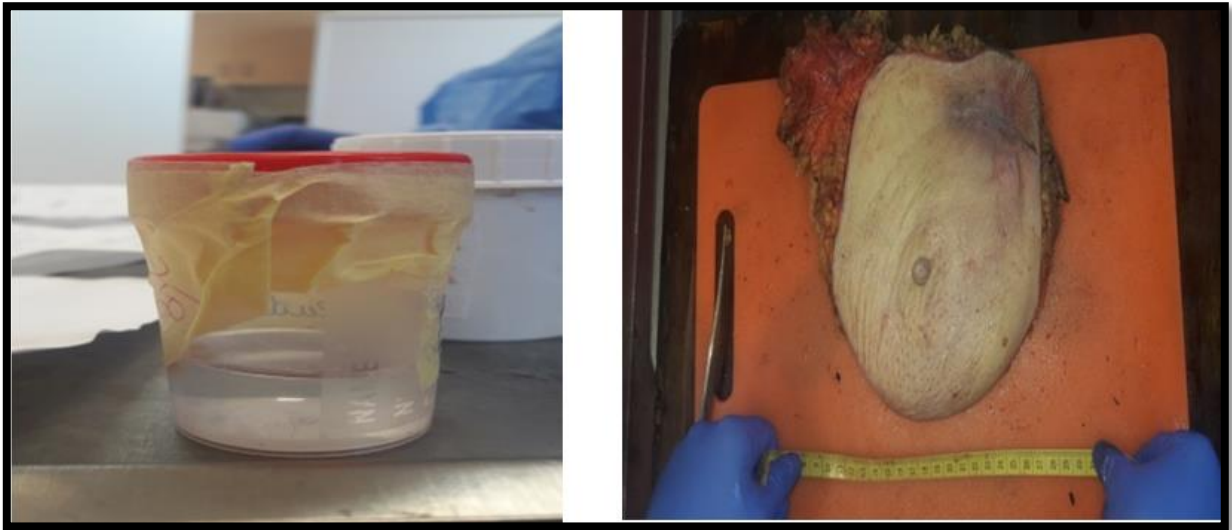
I-2-les paramètres histologiques :

La prise en charge macroscopique doit être adaptée au type du prélèvement reçu. Elle a pour objectif d'obtenir des informations concernant les aspects morphologiques et histopronostiques utiles pour le diagnostic et le traitement des lésions mammaires.

II-Méthode

II-1-Les prélèvements tissulaires :

Les prélèvements tissulaires des échantillons analysés au laboratoire sont obtenus, soit par biopsie (Figure 24a), soit par résection d'une pièce opératoire ou d'organe sont préalablement fixés (Figure 24b).



(a)

(b)

Figure 24 : Les prélèvements tissulaires : (a) Biopsie (b) pièce opératoire (**prise de vue**)

La fixation, étape essentielle dans la préparation tissulaire, les pièces reçues sont fixées dans un liquide fixateur (le plus recommandé est formol dilué à 10%) son but est de s'opposer à l'autolyse tissulaire et conserver une structure la plus proche possible de la structure « *in vivo* ». La durée de fixation dépend de la taille du prélèvement de 24h à 72h. Il faudrait utiliser une quantité suffisante de fixateur afin qu'il soit 10 fois plus volumineux que la pièce.

II-2-Etude anatomopathologique

II-2-1-Enregistrement

Dès que le prélèvement parvient au laboratoire, il est enregistré et reçoit un numéro d'identification unique. Celui-ci sera retranscrit sur les blocs et les lames, qui seront examinées au microscope après le traitement technique du prélèvement.

II-2-2-Etude macroscopique

L'analyse macroscopique donne des indications pour le pronostic de la maladie (notamment la taille et la localisation d'un cancer) et il permet de sélectionner les territoires à prélever pour l'étude microscopique : zones lésées, zones d'aspect macroscopique sain et limites de l'exérèse. La macroscopie est un diagnostic à l'œil nu où le médecin prélève un échantillon suspect et le met directement dans une cassette préalablement étiquetée par le

Partie pratique

numéro du dossier du patient pour éviter toute erreur entre les patients ; cette étape se fait dans la salle de macroscopie où tous les prélèvements reçus se préparent sous la hôte.

II-2-2-1- Dans le cas d'une biopsie

Les échantillons de la biopsie recueillis sont mis dans les cassettes et conservés dans du formol à 10%.

II-2-2-2-Dans le cas d'une pièce opératoire

Nous avons étudié sur une pièce de mastectomie droite dont la tumeur est située dans le quadrant supéroexterne (QSE) (Figure25).



Figure 25 : Pièce opératoire étudiée (prise de vue)

Cette étude se déroule en se basant sur plusieurs aspects :

- Orientation de la pièce de mastectomie
- Mesure du poids de la pièce opératoire.
- Mesure dans les trois plans de l'espace de la taille de la pièce transmis (largueur longueur, diamètre).
 - Analyse macroscopique de la pièce opératoire par la vue et le toucher (palpation), et décrire l'état de la pièce (dur, aspect de la peau, état du mamelon...).
 - Encrage de la surface profonde de la pièce opératoire avec encre de chine.

Partie pratique

Après un découpage (Figure 26a), les prélèvements sont mis dans des cassettes en



plastique codées (Figure 26b).

(a)

(b)

Figure 26 : Etude macroscopique du sein : (a) Découpage du sein, (b) les cassettes codées (prise de vue)

C'est un carcinome infiltrant de type non spécifique avec infiltration ganglionnaire (Figure27).



Figure 27 : Carcinome infiltrant de type non spécifique (prise de vue)

II-2-3- Déshydratation

Les cassettes sont placées dans l'appareil de déshydratation et d'inclusion (le technicum contenant 12 baquets) (Figure 28) où les échantillons sont tout d'abord déshydrater par passage dans sept baigns d'alcool à degrés croissant, cette étape pour but de débarrassé le tissu de l'eau qu'il en contient. En suite l'alcool sera éliminé par trois baigns de xylène (Désalcoolisation). Et pour finir, les échantillons sont immergés dans deux baigns de paraffine chaude. Cette opération dure 18 heures (1h30mn pour chaque bain).



Figure 28 : fixation au formol, déshydratation et paraffinage (**prise de vue**)

II-2-4- Inclusion et Enrobage

L'inclusion ne se fera de façon satisfaisante que si la pièce à couper ne contient ni eau ni solvant intermédiaire. L'inclusion se fait via un appareil spécial suivant les différentes étapes :

- Mettre la paraffine dans le moule métallique,
- Prélever les échantillons à l'aide d'une pince à partir des cassettes,
- Placer les échantillons puis les fixer dans le moule métallique, contenant la paraffine, dans le sens de la coupe,

Partie pratique

- Couvrir les échantillons par la partie de la cassette qui contient le numéro de la pièce pour éviter les erreurs, et les laisser refroidir sur le côté froid de l'appareil,

- Mettre les blocs dans le congélateur (-54 °C), pour renforcer leur solidité et faciliter leur coupe.

Après l'inclusion en paraffine, les prélèvements sont enrobés dans la paraffine pour confectionner des blocs. L'enrobage permet de fournir un support externe pendant et après la coupe, au moment de la coupe, on peut manipuler le tissu sans avoir à le toucher directement (puisque'il est entouré de paraffine) (Figure 29).



Figure29 : Les étapes de l'inclusion (prise de vue)

II-2-5- Coupes

Les blocs solides de paraffine contenant le tissu sont coupés grâce à un microtome. Les coupes de 2 à 3 microns d'épaisseur sont étalées dans un bain marie pour éviter leurs plissements et on les récupère avec une lame codée (le même code de celui du bloc). Les lames préparées sont placées dans un portoir et mises dans une étuve à 62°C pendant un minimum de 2 heures pour les déparaffiner (Figure30).

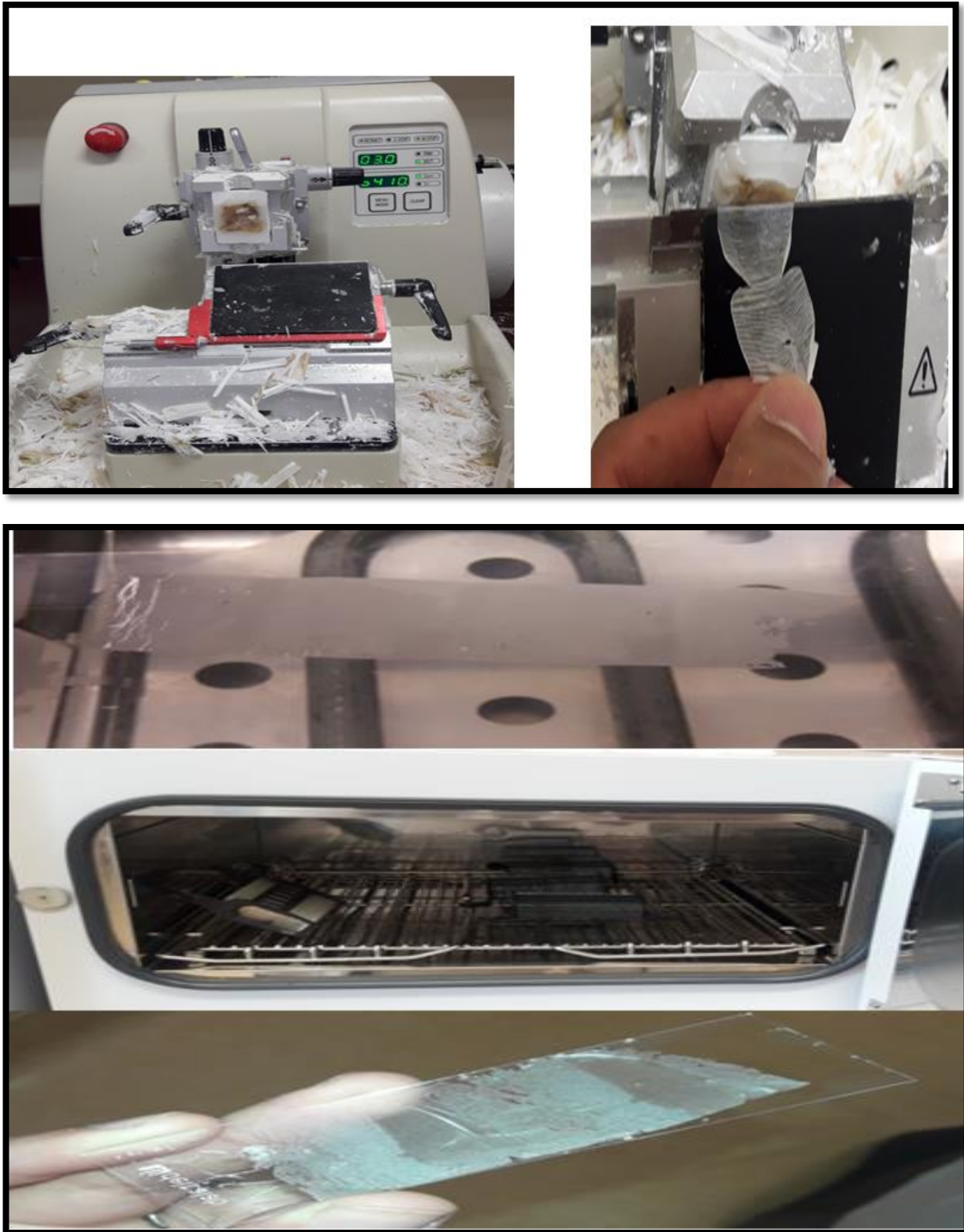


Figure 30 : les étapes de la coupe par microtome (prise de vue)

Partie pratique

II-2-6- Coloration

Les lames obtenues sont colorées, afin de faciliter l'observation des structures cellulaires au microscope et donner une vue d'ensemble des tissus et des lésions.

La coloration utilisée est une coloration de type Hématoxylène-Eosine (HE). Cette dernière associe l'hématéine qui colore les noyaux en violet et l'éosine les cytoplasmes en rose largement utilisée en histologie (Figure 31).



Figure 31 : Schéma explicatif des différentes étapes de la coloration (prise de vue)

Partie pratique

II-2-7- Montage

Afin d'éviter toute sorte d'erreur entre les patients, l'étiquetage des lames est obligatoire. La phase du montage représente la dernière phase de la technique, elle consiste à mettre une grosse goutte d'Eukitt® (colle biologique) sur la lame colorée et de déposer en dessus une lamelle de verre, des petites pressions sur la lamelle permettent d'éliminer les bulles d'air qui peuvent gêner l'observation au microscope (Figure 32).



Figure32 : Montage des lames (prise de vue)

II-2-8-Lecture des lames

La lecture des lames est pratiquée par le médecin spécialiste pathologiste. Cette étape permet en particulier d'affirmer le caractère tumoral ou non d'une lésion et d'aboutir à l'identification de la tumeur, basée sur son phénotype cellulaire et tissulaire (Figure 33).



Figure 33 : Visualisation des lames sous microscope optique (**prise de vue**)

III-Technique spécifique (immunohistochimie)

L'immunohistochimie (IHC), désigne la méthode de localisation des protéines situées dans les cellules d'un tissu. Cette méthode utilise les anticorps pour détecter les antigènes.

L'immunohistochimie est généralement employée pour détecter et assurer le suivi des cancers grâce à la détection de tumeurs cancéreuses. Ainsi, de nombreux marqueurs spécifiques ont été découverts pour repérer différents cancers. L'application des anticorps peut se faire de deux manières distinctes par méthode directe, c'est-à-dire en liant un anticorps conjugué à un marqueur à sa substance cible, ou par méthode indirecte, en incubant

Partie pratique

l'anticorps primaire dans la substance cible, puis en liant un anticorps secondaire marqué à l'anticorps primaire. (Tableau 5). Cette étape se réalise après l'examen d'anatomopathologie. Son but est de diagnostiquer et de déterminer la thérapeutique adéquate.

Tableau 5 : 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 sur fixation). 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) Jaune : peroxydase block 10 min 02 rinçages au TBS de 5 min Vert : protéines block 5 min rinçages TBS de 5 min Déposer 100 µl de l'anticorps primaire 1h 02 rinçages au TBS de 5 min Rouge: l'anticorps secondaire 30 min 02 rinçages au TBS de 5 min Violet : polymer 30 min 02 rinçages au TBS de 5 min Marron : DAB 50 µl à diluer dans 1 ml 3min 03 rinçages au TBS de 5 min Bleu : Hematoxiline 5 min 02 rinçages de 3 min à l'eau du robinet 01 rinçage de 3 min au TBS 01 inçage de 3 min à eau distillée

*Résultats et
discussion*

1-La population étudiée

C'est une étude rétrospective et prospective menée dans le service d'anatomopathologie et d'oncologie de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine (HMRUC). Notre stage a duré 1 mois.

La partie prospective a porté sur une femme atteinte du cancer mammaire. Le Prélèvement reçu est une mastectomie complète avec curage axillaire.

La partie rétrospective a permis de collecter et d'analyser «219 cas» qui ont été reçu durant trois ans (2017 à 2019). Les données collectées ont saisies et analyser sur le programme Microsoft Excel (2013) afin de pouvoir tracé les graphes.

Les critères d'inclusions sont toutes les lésions malignes qui sont représentées dans la majorité des cas par des carcinomes. Dont on a exclus les affections suivantes : adénofibromes ou fibroadénomes, kystes, hyperplasies, maladie de Paget ...

Notre étude a concerné 52 cas de carcinomes mammaires dont les dossiers sont exploitables.

Notre objectif est de répertorier les différents types de carcinomes retrouvés au sein et maîtriser la technique (histologique et immunohistochimique)...

Pour réaliser ce travail, nous avons collecté les données suivantes :

- L'âge du malade.
- L'origine du malade.
- Le sein le plus touché
- La localisation de la tumeur.
- Le type histologique.
- La classification TNM.
- Le grade SBR

2-Les données épidémiologiques

1-1- L'année

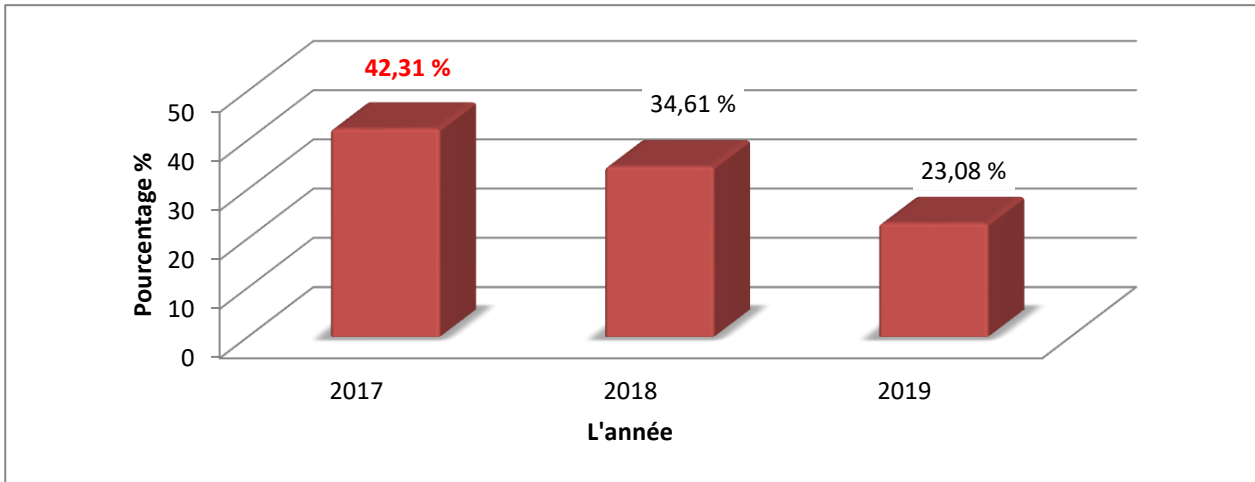


Figure34 : Répartition des patients selon l'année.

Dans notre série, l'année 2017 comporte le taux de malades le plus élevé avec 42.31% des cas, suivi par l'année 2018 avec 34.61 % et 2019 avec 23.08%.

1-2-L'Âge

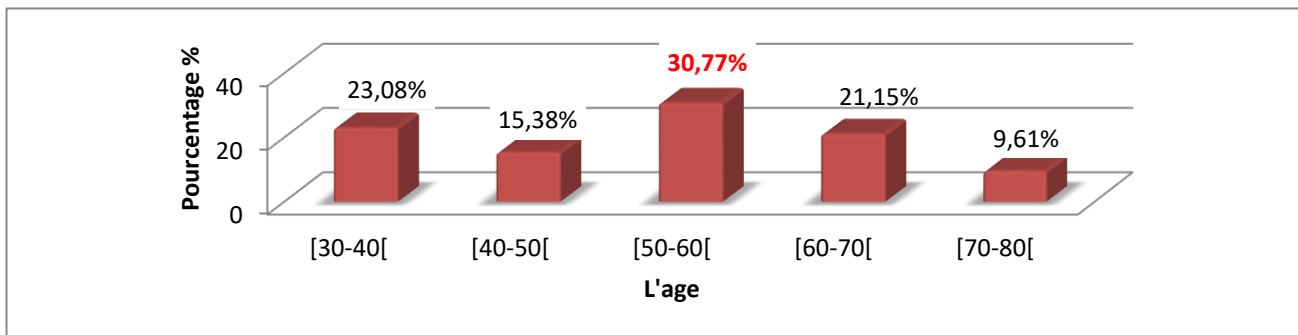


Figure 35 : Répartition des patientes selon l'âge

Les résultats obtenus sur la population étudiées illustrent que le cancer du sein peut infliger toutes femmes à n'importe qu'elle âge, mais en particulier il affecte les femmes de manière particulière entre 50 - 60 ans.

Comme pour la majorité des cancers, le risque augmente avec l'âge. Plus de 12% des cancers du sein surviennent avant 40 ans (d'après l'étude statique à l'HMRUC). L'incidence augmente ensuite régulièrement jusqu'à l'âge de 64 ans (Nkondjock et Ghadirian, 2005).

1-3-Le sein gauche ou droit

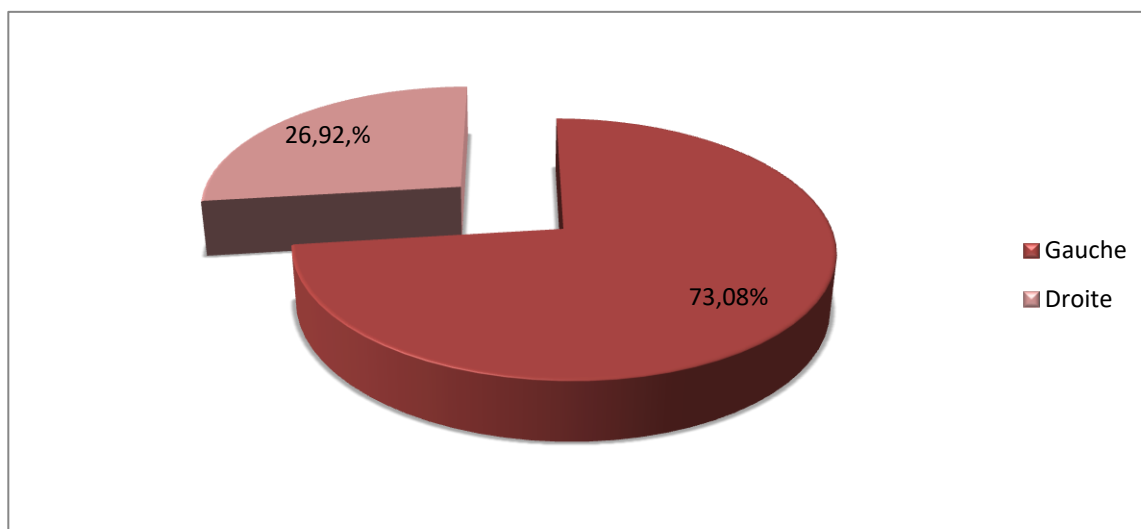


Figure 36 : Répartition des patients selon le sein gauche / droit

Le cancer du sein est localisé au niveau du sein gauche dans 38 cas (73.08%) et il est présent au niveau du sein droit dans 14 cas (26.92 %).

Pour la majorité des auteurs, le cancer du sein se localise le plus souvent au niveau du sein gauche, cela est mentionné dans l'étude de (Persand, 1999) qui confirme que le siège de la tumeur est au niveau du sein gauche dans 60,3%, aussi l'étude (Ben ahmed et al., 2002) concorde avec notre étude et affirme que le siège de la tumeur est le côté gauche dans 52% des cas.

1-4-L'origine

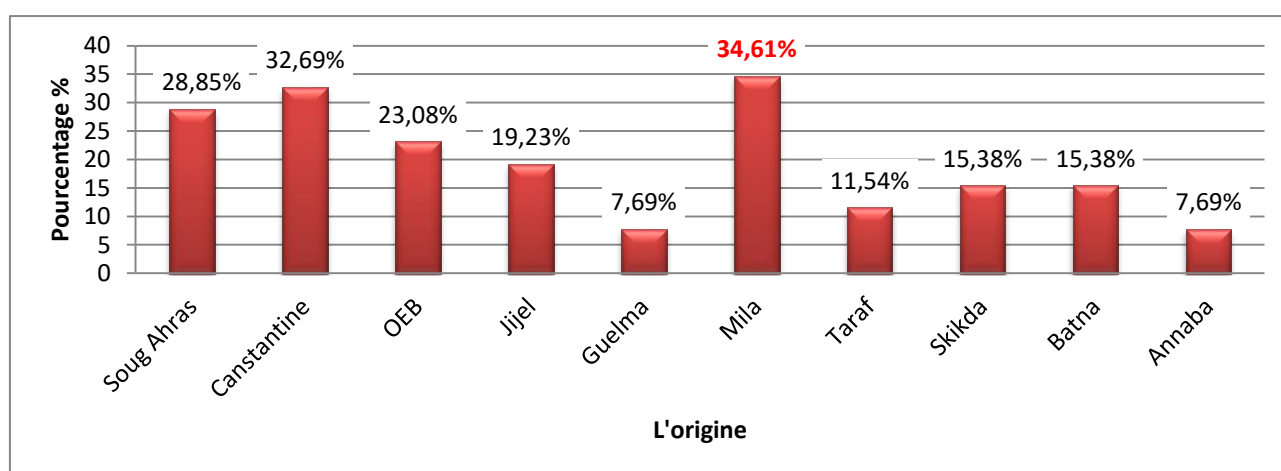


Figure 37 : Répartition des patientes selon la région de provenance

Résultats et discussion

Concernant la répartition géographique, les résultats de l'histogramme montrent que 34.61% des femmes atteintes du cancer du sein sont de la willaya de Mila, suivi par la willaya de Constantine avec 32.69% et Souk-Ahras avec 28.85 %, les femmes venant de Oum El-Bouagui (OEB) et Jijel représentent respectivement 23.08 %, 19.23% suivi par Skikda et Batna avec 15.38%, et El-Taref à 11.54%. La faible proportion occupée par des femmes venant d'Annaba et Guelma avec 7.69%.

1-4- Localisation

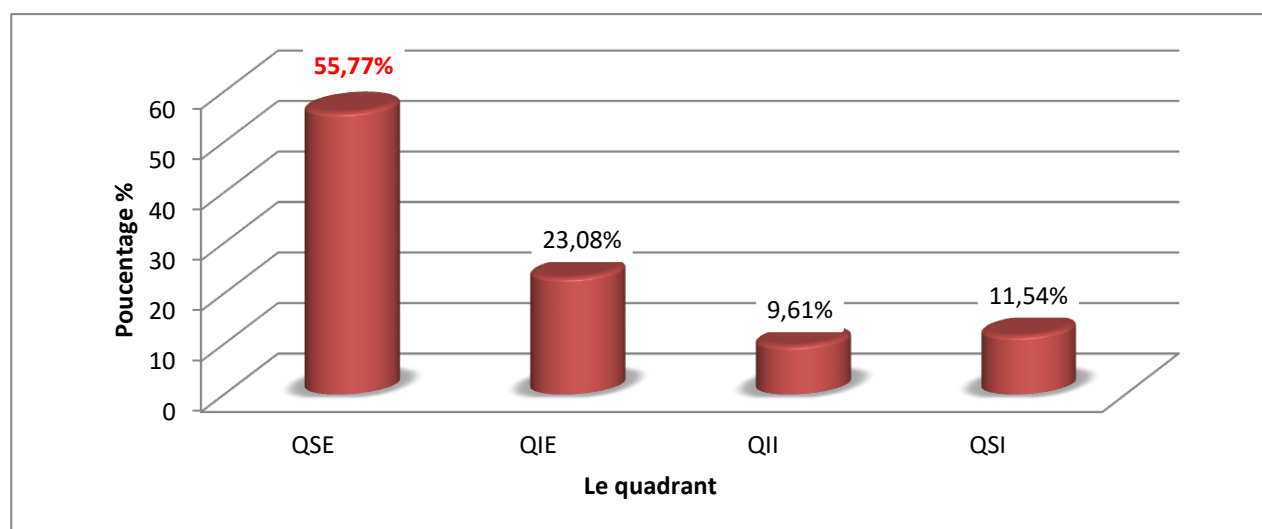


Figure 38 : Répartition des patientes selon la localisation

Si l'on considère le siège tumorale au niveau mammaire selon les différents quadrants pouvant être atteint, on note que le quadrant supéroexterne (QSE) est le plus souvent atteint avec 60% des cas, suivi par le quadrant inféroexterne (QIE) avec 23.08% puis le quadrant superointerne (QSI) avec 11.54% et puis le quadrant inférointerne avec 9.61%.

Pour (Persand, 1999) La localisation de la tumeur dans ce quadrant est dans 37,6% des cas, ce taux est de 34,5% pour (Bakkal et al., 2003).

1-5- Types histologique

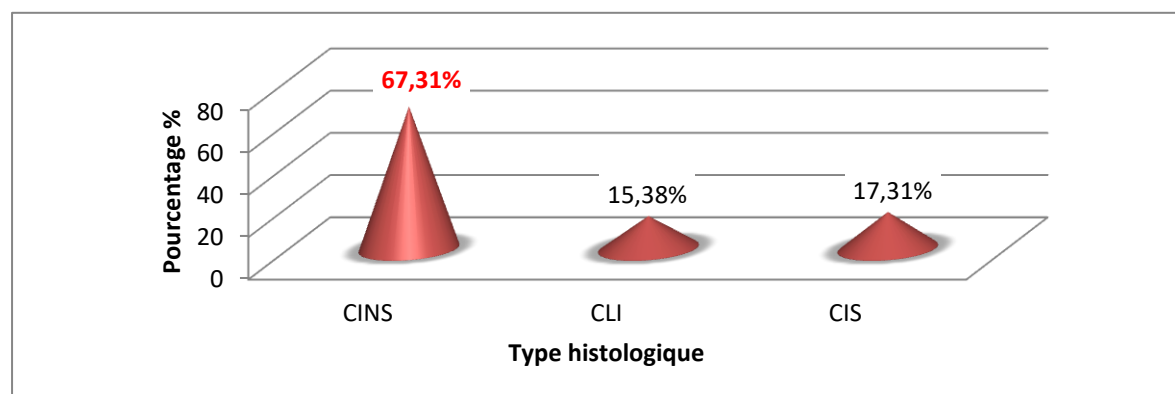


Figure 39 : Répartition des patientes selon le type histologique

Résultats et discussion

Le carcinome canalaire infiltrant non spécifique (CINS) connu par son hétérogénéité prédomine les types histologiques avec 67.31% (35 cas), et cela a été prouvé par les travaux de (Tahari et al., 2009) où le pourcentage était de 76,54 % dans un ensemble de 81 cas.

1-6- Le grade SBR

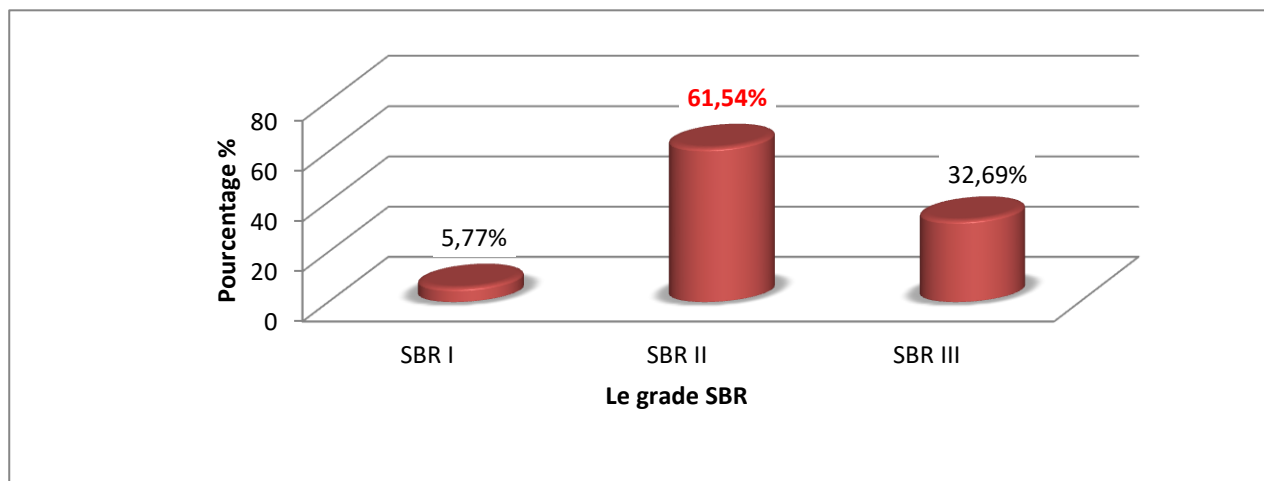


Figure 40 : Répartition des patientes selon le grade SBR

Le pronostic du cancer est d'autant plus mauvais que le grade est élevé. Le grade SBR II est le plus observé chez les femmes atteintes de cancer du sein avec 61.54% du grade III avec 32.69%. Le grade I ne représente que 5.77% (Figure 40). Ces résultats sont similaires aux études de (Medjdoub ,2013).

1-7- Classification TNM

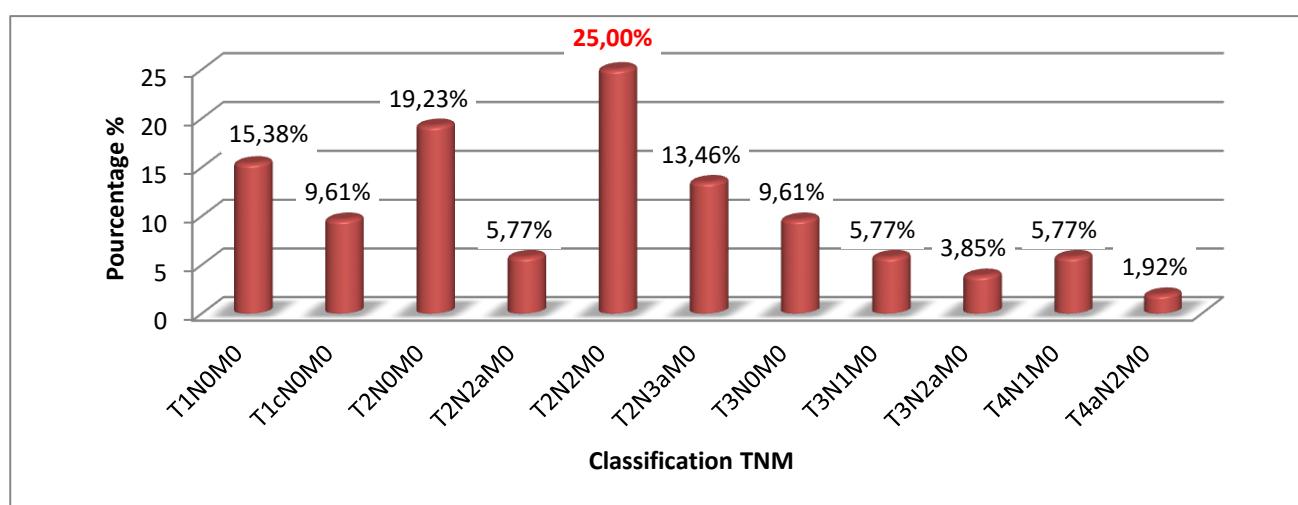


Figure 41 : Répartition des patientes selon classification TNM

Résultats et discussion

Dans cette étude un pourcentage élevé des tumeurs classés en T2 qui représentaient 25% suivi par les tumeurs classés en T1 représentant 15.38 % après T4 avec 5.77 %, la dernière c'est T3 indiquée par 3.85 %.

1-8- Type de traitement

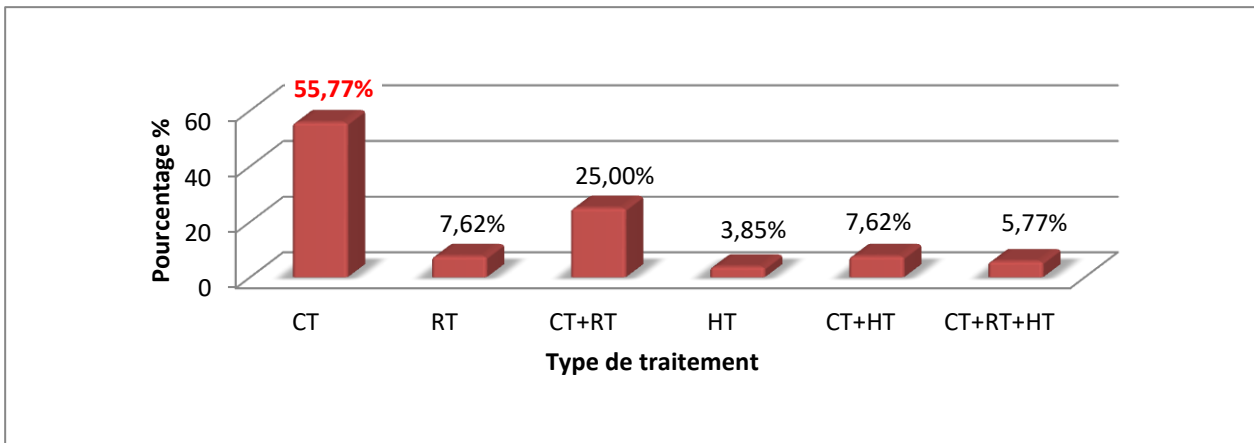


Figure 42: Répartition des patientes selon le type de traitement

Dans le traitement, on a noté que presque la majorité des patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie.

Les traitements par chimiothérapie s'utilisent dans le cas de métastases ou de cancer inflammatoire dont le but est de ralentir l'évolution de la prolifération des cellules tumorales. différents essais randomisés ont souligné l'intérêt d'un traitement systémique (chimiothérapie et/ou hormonothérapie) pour diminuer le taux de récurrence locale après traitement conservateur par chirurgie et radiothérapie selon (**Lefrank et al., 2004**).

3-Etude histologique

L'étude a été portée sur une patiente âgée de 35 ans qui a subi une mastectomie droite avec un curage ganglionnaire.

➤ Macroscopie

C'est une mastectomie droite orientée par deux fils au niveau du bord supéro-externe. Elle est adressée en monobloc avec une partie du curage axillaire. Elle mesure (19x16x5) cm ; recouverte par un lambeau cutané de (15x14) cm avec mamelon réfractée. L'examen macroscopique de la pièce retrouve une masse tumorale nodulaire blanchâtre de (10.5x5) cm. (figure 43)



Figure 43 : Photographies de la prise en charge macroscopique de la pièce mastectomie.

➤ Microscopie

L'examen microscopique a révélé que c'est un aspect d'un carcinome canalaire infiltrant de type non spécifique (Figure 44 (a)) de grade SBR III. Le statut ganglionnaire, on a trois ganglions qui sont envahis (3N+) (Figure 44(b)).

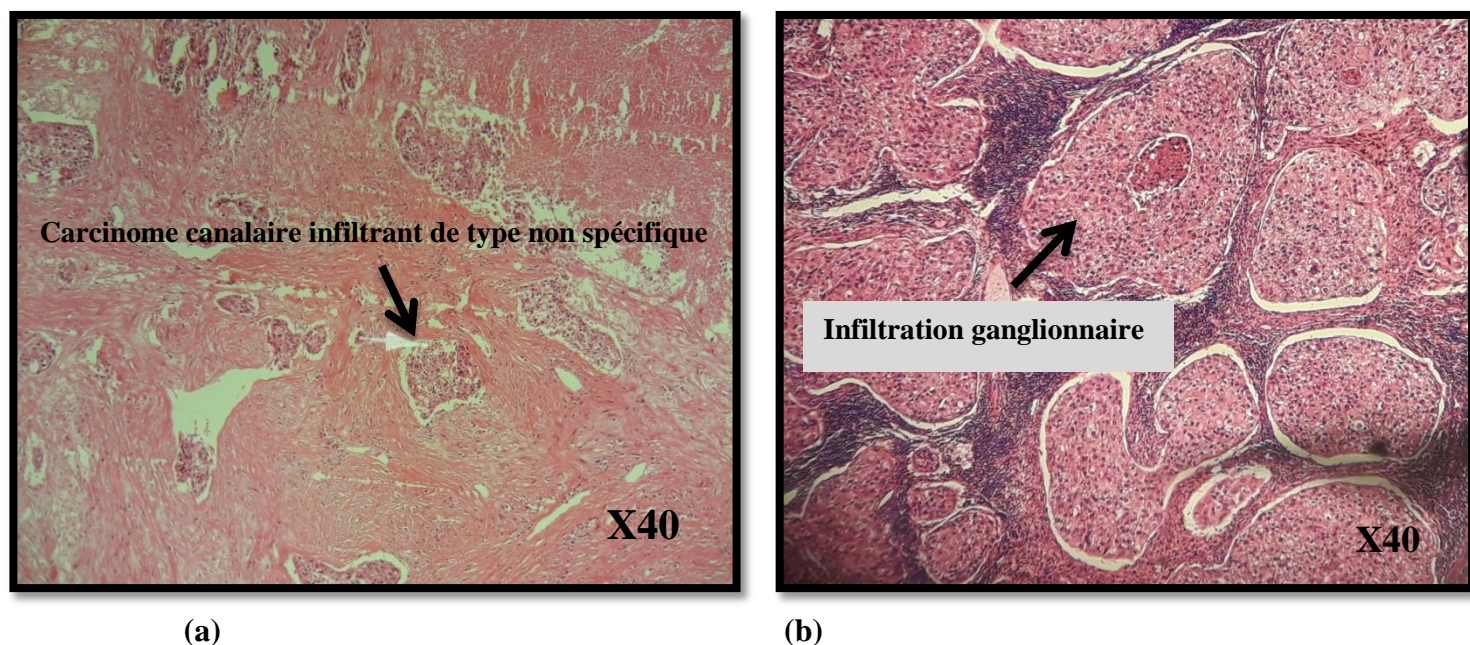


Figure 44 : photographie représentant un carcinome canalaire infiltrant (a) et infiltration ganglionnaire (b)

4 -Etude Immunohistochimique

Un complément immunohistochimique a été réalisé avec les Anticorps anti RO/RP, anti- Her2, et Ki67. Les résultats montrent que les récepteurs hormonaux (Œstrogène RO et progestérone RP) sont positifs (Figure 45 (a) et (b)). L'oncogène Her2 est de score 2 (Figure 45(a)). Le marqueur de prolifération Ki67 est estimé à 17%(figure 45 (b)).

Les différents consensus internationaux ont identifié plusieurs facteurs pronostiques dans le cancer du sein : l'âge, la taille tumorale, l'atteinte ganglionnaire, l'infiltration lymphovasculaire, la présence des récepteurs hormonaux aux œstrogènes et à la Progestérone, et la surexpression de HER2. Les facteurs histopronostiques, en particulier l'hormonosensibilité et le statut HER2 de la tumeur, sont devenus les déterminants de l'attitude thérapeutique. Ils permettent une approche individualisée dans le traitement du cancer du sein en sélectionnant le traitement le plus efficace correspondant à un type particulier de cancer mammaire (Touraif, 2017)

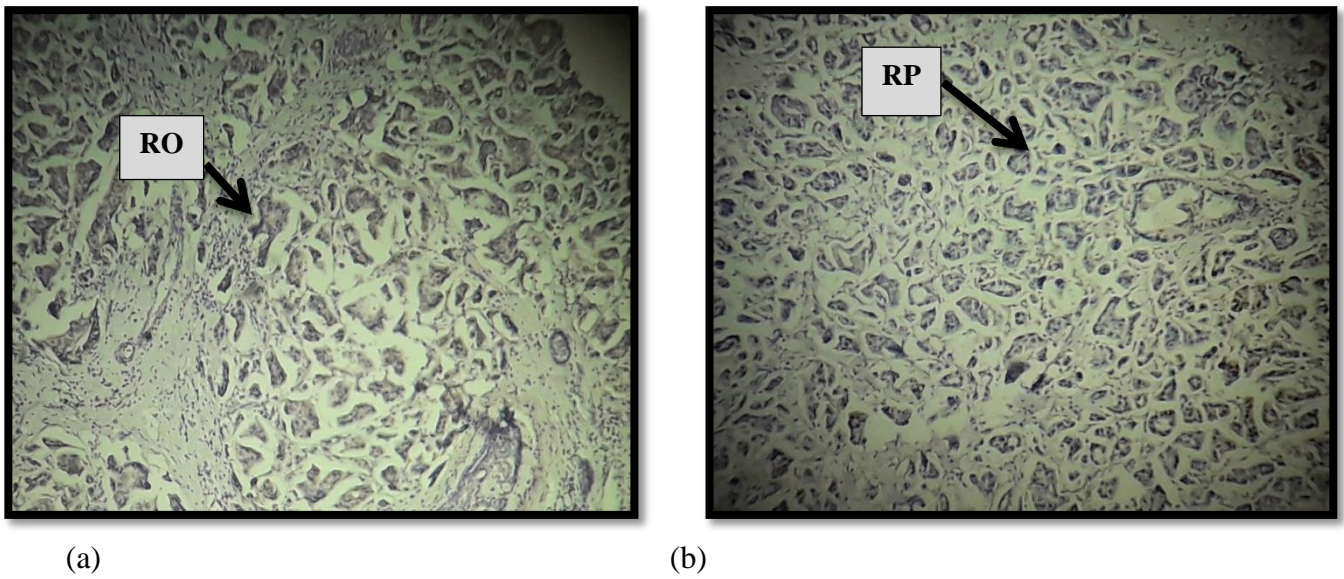


Figure 45: Photographies d'immunomarquage immunohistochimique de (a) :RO ,(b) :RP

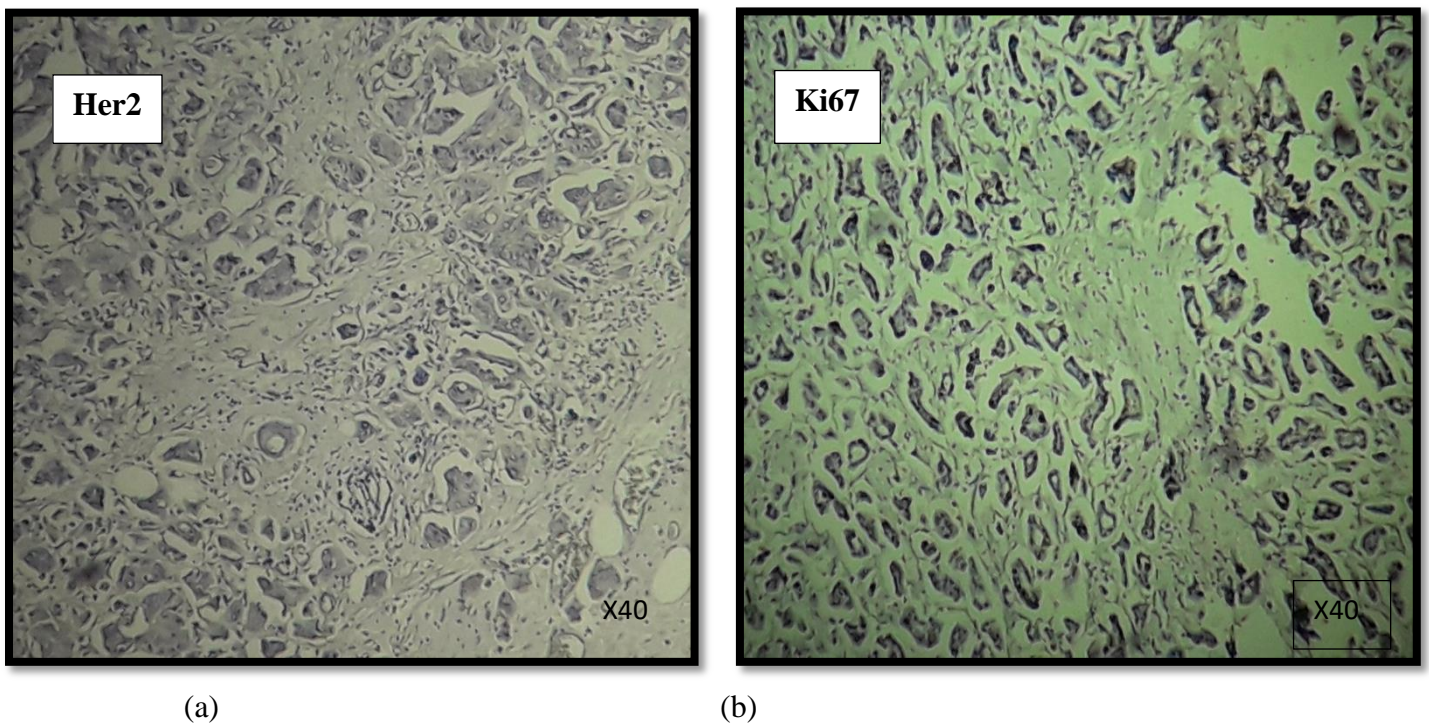


Figure 46 : Photographies d'immunomarquage immunohistochimique de (a) : Her2, (b):
Ki67

Conclusion

Conclusion et perspectives

Notre travail est une étude rétrospective descriptive statistique et clinique qui a été menée pendant une période de un mois au service d'anatomopathologie et d'oncologie de l'Hôpital Militaire Régionale Universitaire de Constantine. 52 patientes atteintes d'un cancer du sein ont été incluses durant les années 2017, 2018 et 2019.

Au cours de ce travail nous avons pu interpréter les résultats de 52 patientes atteintes du sein ; en fonction de l'âge, nous avons trouvé que la tranche d'âge la plus affectée se situe entre 50- 60 ans soit 30.77 % des cas ; en fonction du type histologique le plus fréquent on a démontré une prédominance du carcinome canalaire infiltrant trouvé avec 67.31% des cas ; en parlant de la classification histopronostique de Scarff Bloom Richardson qui est le second facteur fondamentale du pronostic, le grade II règne avec 61.54 % des cas. La prise en charge de ces patientes repose directement sur les données histopathologies et notamment ceux de la biologie moléculaire via l'immunohistochimie.

Ce travail nous a permis en premier lieu de maîtriser les techniques histologiques et immunohistologique. En plus, nous avons appris comment distinguer macroscopiquement et microscopiquement les foyers tumoraux et quelques types histologiques.

Ce qui est essentiel comme solution ou perspective, est le dépistage précoce de la maladie, cela va cerner la pathologie avant d'arriver aux hauts stades où les traitements thérapeutiques n'auront aucun intérêt.

Enfin, la sensibilisation des femmes à l'importance du diagnostic précoce de ce cancer est indispensable.

*Références
bibliographique*

Référence

A

Agur, A.M.R ., Dalley A.F. Grant's Atlas of Anatomy.12th Ed Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 2009: 864 pp

Ananya M, News médicale life science, <https://www.news.médical.net> ; 22.09.2013.

Asmahane Medjdoub .Facteurs de risque et étude de quelques marqueurs biologiques circulants dans le cancer du sein dans l'Ouest Algérien, thèse de doctorat, université d'Oran, 2013.

B

Belkacem Souhila Hacherfi ; Recherche de mutations récurrentes sur le gène BRCA1 impliqué dans la prédisposition au cancer du sein héréditaire chez des jeunes patientes de l'ouest Algérien. Mémoire de Magister en science biologique, université d'Oran, 2011.

Boyd NF, Lockwood GA, Byng JW, et al. Mammographic densities and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7 : 1133–44.

Bouté .V.,Chebib .A. ,(2004). les différents types de cancer du.

Ben AHMED.S et al. Pronostic du cancer du sein chez les femmes tunisiennes : analyse d'une série hospitalière de 729 patientes. *Santé publique* 2002/3, N°14.p.231-241.

C

Couturaud B., Fitoussi A., Delay A., Lntierl L. Chirurgie du cancer du sein .*Health Sciences* 2010; 24 : 2-9.

Croce CM. (2008). Oncogenes and cancer. *N Engl J Med*; 358: 502-11.

CHENG SH, TSOU MH, LIU MC. Unique features of breast cancer in Taiwan.*Breast Cancer Res Treat* 2000; 63: 213-23

Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and hormonal

replacement therapy : collaborative reanalysis of individual data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350 : 1047–59

F

Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 International Agency for Research on Cancer; 2013.

Friedenreich CM, Courneya KS, Bryant HE. Influence of physical activity in different age and life periods on the risk of breast cancer. *Epidemiology* 2001; 12 : 604–12.

Fattaneh A, Tavassoli MD, Tumors of the mammary gland. Armed forces institute of pathology (1992).

Fitoussi A , Couturaud B, Delay E, Lanteri L. Chirurgie du cancer du sein. Traitement conservateur ,oncoplastie et reconstruction.Experience de l'institut Curie 2010.Elsevier Masson

G

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

Guinebretière J. M. (2006). Cancers canauxaires et lobulaires: quelles sont les differences pour l'anatomo-cyto-pathologiste?. In: *Cancer du sein.* Springer, Paris, DOI: 10.1007/2-287-31109-2_9 .

H

Hamdi Cherif M et al., *J Cancer Res Ther* 2015, 3(9):100-104.

Houdebine LM. Biologie de la lactation. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale – Gynécologie-Obstétrique.* 1997 ; 5-008-A-30).

L

Julie Lecarpentier, " Etude des facteurs modificateurs du risque de cancer du sein des femmes à risque génétique élevé ", *Santé publique et épidémiologie.* Université Paris Sud

– Paris XI, 2012.

Jean-Philippe _Brettes.cancersein.cancer du sein.centre française :Elsevier Masson, 2007 ,Page 3.

K

Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol* 2001; 2 : 133–40.

Key TJ, Pike MC. The role of oestrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24 : 29–43.

Kirschner MA, Samojlik E, Drejka M, et al. Androgen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity. *J Clin EndocrinolMetab* 1990; 70 : 473–9.

L

Levine AJ, Momand J, Finlay CA The p53 tumor surexpression gene. *Nature* 1991 et 453-456, 351(study.Lancet, Million WomenStudyCollaborators.Breast cancer and hormone:replacementtherapy in the Million Women et 419-27., 362 : 2003.

Layde PM, Webster LA, Baughman AL, et al. The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer. Cancer and steroid hormone study group. *J ClinEpidemiol* 1989; 42 : 963–73.

LefrankJP, C.Bensaid,E .Touboul,C et al. Fournet.Commentred : le risque de récidence locale dans le cancer du sein après traitement conservateur ?e-mémoire de l'Académie Nationale de Chirurgie,2004 ,3 (4) :1-7.

M

Moinfar F.(2007). Essentials of diagnostic breast pathology.Praticalapproach.Springerverlag

Berlin Hiedelber, 496p.April 2017, Pages 963-968.

Marieb, E.N., Hoehn, K.(2007): *Humananatomy&physiology*.Pearson Education / 1118–1120.

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

M. Espié, A et al,840-A-15 Épidémiologie du cancer du sein, EMC,p 3-25.

Monbelli S, Cancer du sein et immunologie anti tumoral. Thèse soutenue 2014 Dir. Pr. Hervé Curé P24-25.

Marieb, E. N. (2006). *Essentials of HumanAnatomy&Physiology*. (8th Édition). San Francisco, CA: Pearson Benjamin Cummingsfig d’anatomie.

N

Naima Abda , Adil Najdi, Samira El Fakir et al., Volume 18, Issue 4, April 2017, Pages 963-968.

Nkondjock A, Ghadirian P. Facteurs de risque du cancer du sein. MS Médecine Sci. 2005;21(2):175–180.

O

Ottesen GL, Graversen HP, Blichertoft M et al. Lobularcarcinoma in situ of the female breast: short-termresults of a prospective nationwidestudy. The Amecrian Journal Of SurgicalPathology. 1993; 17(1):14-21.

P

Pharoah PD, Day NE, Duffy S, et al. Family history and the risk of breast cancer : a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 1997; 71 : 800–9.

Paddu M et Tafforeau J. (2004). Opportunité de dépistage du cancer du sein chez les femmes de 40 à 49 ans : Etat des connaissances et données disponibles pour le développement d’un politique de santé en Belgique Section d’Epidémiologie ; Bruxelles (Belgique) Institu Scientifique de Santé Publique .

Persand BusuntSandhya. le cancer du sein chez la femme de 30 ans ou moins Thèse Med,

Université Bordeaux 2, 1999 ; n° 127.



Russo, J, and Russo, I.H., Development of the human breast. *Maturitas*, 2004. 49 :p.2-15

Ringa, V., Fournier, A., 2008. [Did the decrease in use of menopausal hormone therapy induce a decrease in the incidence of breast cancer in France (and elsewhere)?]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 56, 297–301.

Russo J, Hu YF, Yang X, Russo IH. Developmental, cellular, and molecular basis of human breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2000; 17–37.



Sternlicht, Key stages in mammary gland development : the cues that regulated ductal branching morphogenesis. *Breast Cancer Res*, 2006. 8 : p. 201

Sigal-Zafrani B., Mac Grogan G., Vincent-Slomon A., Arnould L. (2007). Enseignement post-universitaire de pathologie mammaire. Académie Internationale de pathologie. P247.



Tavassoéli F.A, Devilee, P., WHO. Pathology and genetics. Tumors of the breast and female genital organs. 2003.

Tahari, Z., Medjdoub, A., Sahraoui, T. et al. Étude histopathologique des cancers mammaires dans l'ouest algérien: à propos de 81 cas. *J Afr Cancer* 1, 196 (2009).

Touraif M. Le profil hormonal, Her2 et prolifératif des carcinomes mammaires infiltrants, avec approche de classification moléculaire. Faculté de médecine et de pharmacie, Université Marrakech 2017.



Uehiro, N. et al. Validation study of the UICC TNM classification of malignant tumors, seventh edition, in breast cancer. *Breast Cancer* 37(8) (2013). doi :10.1007/s12282-013-0453.

V^o

Vandermoere F (2005).Thèse sur : Protéomique fonctionnelle de la signalisation de la Kinase AKT dans le cancer du sein .Université de Lille1.

Vargo-Gogola, T., Rosen, J.M., Modellingbreast cancer : onz size does not fit all. NatRev Cancer,2007 , 7 : p. 659-672.

Veronesi U, Viale G, Rotmensz N, GoldhirschA : Rethinking TNM : breast cancer TNM classification for treatmentdecision-making and research. *Breast* 2006, 15(1):3-8.

Véronique M. (2010).Manuel de techniques d'anatomo-cytopathologie théorie et pratique. Elsevier Masson SAS.P183.

W^o

World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Expert report. *Food, nutrition and the prevention of cancer : a global perspective.* Washington, DC : American Institute for Cancer Research, 1997.

Weigelt, B., Bissell, M.J...Unraveling the micro environmental influences on the normal mammary gland and breast cancer . *Semin Cancer Biol*,2008, 18 :p. 311-321.

Y

Yaichi Abderrazzak, étude de quelques paramètres biochimiques chez les femmes atteintes de cancer du sein dans la région de Bechar, Mémoire de master en biologie, Université Abou BekrBelkaid Tlemcen, 2013-2014.

Résumés

Résumé

De par son incidence, le cancer du sein reste le cancer le plus fréquent chez la femme. Cette incidence est faible avant 35 ans et augmente avec l'âge. Il s'agit d'une pathologie mammaire hétérogène avec des variations interindividuelles du point de vue morphologie et architecture tissulaire microscopique.

Notre travail consiste à réaliser une étude histopathologie aussi bien sur le plan macroscopique que microscopie optique des cancer mammaires dont le but de réaliser une étude statistique sur 52 patientes diagnostiqués en 2017 ,2018 et 2019 correspondant à 22 cas en 2017 et 18 cas en 2018 et 12 cas en 2019 de différentes wilaya atteintes du cancer du sein, colligées au sein de service d'anatomopathologie et service d'oncologie de l'Hôpital Militaire Régionale Universitaire de Constantine (HMRUC) durant 1 mois.

Les résultats de l'étude montrent que le cancer du sein peut infliger toutes femmes à n'importe quel âge, mais en particulier il affecte les femmes de manière significative entre 50-60 ans. Le type histologique le plus fréquent est le carcinome canalaire infiltrant non spécifique avec un pourcentage de 67.31 %. Le carcinome lobulaire infiltrant occupe 15.38 % des cas suivie du carcinome *in situ*. Les résultats montrent que le sein le plus touché est le sein gauche, et le siège supéroexterne est le plus marqué.

Selon le grade histopronostique de Scarff Bloom Richardson, nous avons subdivisé notre échantillonnage en classes. Cette classification indique que 32 cas sont du grade II, 17 cas du grade III et 3 cas de grade I.

Dans cette étude on a un pourcentage élevé des tumeurs classé en T2 qui représentait 25%, suivi par les tumeurs classé en T1, T4, T3.

Généralement la chimiothérapie est parmi les traitements les plus utilisés dans le cancer du sein, également la surveillance clinique de patientes traitées de cancer du sein par le dosage des marqueurs tumoraux a un intérêt très important dans le pronostique et le suivi thérapeutique.

Mots clés : Cancer du sein, carcinome canalaire infiltrant, épidémiologie, immunohistochimie

Abstact

Breast cancer remains the most common cancer of women. This incidence is slow before 35 years and increases with age. It is a heterogeneous mammary disease with variations between individuals in terms of morphology and microscopic tissue architecture.

Our work consists in a histopathological study (macroscopic and microscopic) of breast cancers. Histopathological analysis is followed by research profile expression of HER2 oncoprotein by a method of indirect immunohistochemistry. The study is conducted on a sample of 52 cases of breast cancer.

The results of the statistical study showed that breast cancer can affect all women of any age, but it especially affects women between 50-60 years old. The histological type is the most common invasive ductal carcinoma with a percentage of 67.31 %. Invasive lobular carcinoma holds 15.38 % of cases, followed by localized carcinoma. Results showed that the left breast was the most affected, and the premium outdoor seats were the most noticeable.

According to the rank of histopronostique Scarff Bloom Richardson, we divided ours sample into classes. This classification indicates that 32 cases were grade II, 17 cases of grade III and 3 cases of grade I.

In this study, we find a high percentage of tumor classified in T2 which represent 25%, then the tumor classified in T1, T4 and T1.

Generally chemotherapy is the most used in the treatment of breast cancer, Clinical monitoring of patients treated for breast cancer by tumor markers has a very important interest in the prognosis and therapy strategy.

Keyword: Breast cancer, invasive ductal carcinoma, epidemiology, immunohistochemistry.

تلخيص

لا يزال سرطان الثدي أكثر أنواع السرطان انتشاراً عند النساء. نسب الإصابة بهذا السرطان قبل سن الخامسة والثلاثين منخفضة وتزيد مع التقدم في السن. هو ورم غير متجانس مع وجود اختلافات بين الأفراد من حيث المورفولوجيا والبنية المجهرية النسيجية.

عملنا يقوم على إجراء دراسة لسرطان الثدي عن طريق الفحص العيني والفحص المجهرى. والهدف منها إجراء دراسة إحصائية على 52 مريضاً تم تشخيصهم في 2017 و 2018 و 2019 مقابل 22 حالة في 2017 و 18 حالة في 2018 و 12 حالات في عام 2019 لولايات مختلفة مصابة بسرطان الثدي ، في قسم الأورام و السرطان بالمستشفى العسكري الجامعي الجهوي بقسنطينة لمدة شهر.

تظهر نتائج الدراسة أن سرطان الثدي يمكن أن يصيب جميع النساء في أي عمر ، لكنه على وجه الخصوص يصيب النساء بشكل كبير بين 50-60 سنة. النوع النسيجي الأكثر شيوعاً هو سرطان الأقمية الغازية غير النوعي بنسبة 67.31% من الحالات. يحتل سرطان الفصيص الغازي 15.38% من الحالات يليه سرطان موضعي. أظهرت النتائج أن الثدي الأيسر هو الأكثر إصابة، أما الجزء العلوي الخارجي فهو الأكثر وضوحاً.

استناداً إلى تصنيف سكارف بلوم ريتشاردسون النسيجي ، قمنا بتقسيم العينات إلى فئات. يشير هذا التصنيف إلى أن 32 حالة من الدرجة الثانية ، و 17 حالة من الدرجة الثالثة و 3 حالات من الدرجة الأولى.

عموماً، العلاج الكيميائي هو الأكثر استعمالاً في علاج سرطان الثدي، كما ان المراقبة السريرية للمريضات المعالجات من سرطان الثدي عن طريق تحديد علامات الورم ذات أهمية كبرى في التشخيص و رصد العلاج .

الكلمات المفتاحية : سرطان الثدي، سرطان الأقمية الغازية غير النوعي ، علم الوبائيات ، تقنية كيميومناعية .

Nom : Derradji **Prénom :** Amani
Nom : Mansouri **Prénom :** Madjda

Année universitaire: 2019-2020

Etude épidémiologique, anatomopathologique et immunohistochimique du cancer du sein

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

Résumé

De par son incidence, le cancer du sein reste le cancer le plus fréquent chez la femme. Cette incidence est faible avant 35 ans et augmente avec l'âge. Il s'agit d'une pathologie mammaire hétérogène avec des variations interindividuelles du point de vue morphologie et architecture tissulaire microscopique.

Notre travail consiste à réaliser une étude histopathologie aussi bien sur le plan macroscopique que microscopie optique des cancer mammaires dont le but de réaliser une étude statistique sur 52 patientes diagnostiqués en 2017 ,2018 et 2019 correspondant à 22 cas en 2017 et 18 cas en 2018 et 12 cas en 2019 de différentes wilaya atteintes du cancer du sein, colligées au sein de service d'anatomopathologie et service d'oncologie de l'Hôpital Militaire Régionale Universitaire de Constantine (HMRUC) durant 1 mois.

Les résultats de l'étude montrent que le cancer du sein peut infliger toutes femmes à n'importe quel âge, mais en particulier il affecte les femmes de manière significative entre 50-60 ans. Le type histologique le plus fréquent est le carcinome canalaire infiltrant non spécifique avec un pourcentage de 67.31 %. Le carcinome lobulaire infiltrant occupe 15.38 % des cas suivie du carcinome *in situ*. Les résultats montrent que le sein le plus touché est le sein gauche, et le siège supéroexterne est le plus marqué.

Selon le grade histopronostique de Scarff Bloom Richardson, nous avons subdivisé notre échantillonnage en classes. Cette classification indique que 32 cas sont du grade II, 17 cas du grade III et 3 cas de grade I.

Dans cette étude on a un pourcentage élevé des tumeurs classé en T2 qui représentait 25%, suivi par les tumeurs classé en T1, T4, T3.

Généralement la chimiothérapie est parmi les traitements les plus utilisés dans le cancer du sein, également la surveillance clinique de patientes traitées de cancer du sein par le dosage des marqueurs tumoraux a un intérêt très important dans le pronostique et le suivi thérapeutique.

Mots clés: Cancer du sein, carcinome canalaire infiltrant, épidémiologie, immunohistochimie

-Laboratoire d'anatomie pathologique, Hôpital militaire régional universitaire de Constantine

Jury d'évaluation

Président du jury: Mr. MESSAOUDI Saber Maître assistant classe A - UFM C1.

Rapporteur: Mme ARIBI Boutheyna Maître de conférences classe B - UFM C1.

Examineur: Mr. KEHILI Housseem Eddine Maître de conférences classe B –centre universitaire de Tissemsilt

28/09/2020