

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I  
Frères Mentouri Constantine I University  
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de biologie animale

كلية علوم الطبيعة والحياة  
قسم : بيولوجيا الحيوان

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Immunologie Moléculaire et Cellulaire

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

---

**Etude rétrospective transversale sur les carcinomes mammaires malins au niveau de la région de Constantine**

---

Présenté par : ZERARI Ines  
KHETTABI Fatima Zohra

Le 27/06/2022

Jury d'évaluation :

Encadreur : ARIBI BOUTHEYNA (Maitre de conférence B – UFMC1).

Co - Encadreur : TACHOUR SANA HAZAR (Médecin spécialiste en Anatomie et cytologie pathologique - CHUC).

Examineur 1 : MECHATI CHAHINEZ (Maitre Assistante A - UFMC1).

Examineur 2 : MESSAOUDI SABER (Maitre de conférence B – UFMC1).

Année universitaire  
2021 – 2022

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I  
Frères Mentouri Constantine I University  
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de biologie animale

كلية علوم الطبيعة والحياة  
قسم : بيولوجيا الحيوان

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Immunologie Moléculaire et Cellulaire

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

---

**Etude rétrospective transversale sur les carcinomes mammaires malins au niveau de la région de Constantine**

---

Présenté par :

ZERARI Ines

Le 27/06/2022

KHETTABI Fatima Zohra

Jury d'évaluation :

Encadreur : ARIBI BOUTHEYNA (Maitre de conférence B – UFMC1).

Co - Encadreur : TACHOUR SANA HAZAR (Médecin spécialiste en Anatomie et cytologie pathologique - CHUC).

Examineur 1 : MECHATI CHAHINEZ (Maitre Assistante A - UFMC1).

Examineur 2 : MESSAOUDI SABER (Maitre de conférence B – UFMC1).

Année universitaire  
2021 – 2022

# Remerciement

*Nous tenons à remercier le dieu tout-puissant qui nous a donné la force et la volonté et tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce mémoire en particulier à notre encadrant Madame ARIBI BOUTHEYNA ainsi la Co-encadrant au niveau Centre Hospitalier Universitaire de Constantine (CHUC) Madame TACHOUR SANA pour leur patience, leur disponibilité et surtout ses judicieux conseils qui ont amélioré la réalisation de ce mémoire et qui nous ont fait le grand honneur de diriger notre mémoire.*

*Nous remerciant les membres de jurys monsieur MESSAOUDI SABER et madame MECHATI CHAHINEZ pour le grand honneur qu'ils nous font en acceptant de jugés ce modeste travail.*

*J'adresse aussi nos remerciements à Monsieur MADASSI chef de département de Biologie Animale.*

*Tous nos remerciements vont également à tous les enseignants de la faculté Des Science de la Nature et de la vie de l'Université des frères Mentouri Constantine et surtout les enseignants du département Biologie Animale pour leurs efforts et leurs conseils. Nous remerciant toute notre famille pour leurs soutiens moraux et leurs aides.*

*Nous adressons aussi nos remerciements au médecin chef madame BADDAR, L et tous les personnels médical et paramédical du service central D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE et de CYTOLOGIE.*

*Enfin, on adresse nos sincères sentiments de gratitude et de reconnaissance à toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

**ZERARI INES**

**KHETTABI FATIMA ZOHRRA**

# Dédicaces

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à ceux qui, quels que soient les termes embrassés, je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère.

A l'homme, mon précieux offre du dieu qui doit ma vie, ma réussite et tout mon respect Mon cher père ABDELMADJID.

A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse mon adorable mère

GUEMRA.

A mes chère sœurs IMEN, MERIEM et cher frères MED Lamine, YUCEF, NABIL et ABDERRAHMEN qui n'ont pas cessée de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de mes études, que dieu les protège et leurs offre la chance et le bonheur.

Ma belle sœur Douniazed.B et Le beau frère MOUHEMMED.M vous apporté beaucoup de bonheur à notre famille, que dieu le tout puissant vous garde et vous procure santé et une vie heureuse.

A mes tendres nièces ASSILE et ILINE sont les princesses, les petites graines de sucre de notre famille aucune dédicace ne peut exprimer mon amour

A mon adorable amies MOUNA.N et DALLEL.M qui sait toujours comment procurer la joie, le bonheur et leurs aides et supports dans les moments difficiles.

Aussi à notre délégué de promo IMENE BAHA et à mes chers collègues

Sans oublié mon binôme INES.Z pour sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet.

Pour tous ceux que j'ai aimés de mon cœur

Et toute la famille : Gassi

Khettabi Fatima Zohra

## Dédicace

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, L'amour, le respect, la reconnaissance... Aussi,  
C'est tout simplement que je dédie ce modeste travail a :

A MES TRÈS CHERS PARENTS

Mr ZERARI MOHAMMED Mme MOULAOUI HASSINA

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours. J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi et réalisé aujourd'hui l'un de vos rêves.

Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez. Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.

A mes deux chers frères ABD EL RAOUF et SIDALI, ainsi qu'à mes chers sœurs

SARA, HADJER et BOUTHEINA.

En signe de l'affection et du grand amour que j'ai pour vous, les mots sont insuffisants pour exprimer ma profonde estime. Mes chers frères et sœurs vous êtes ma fiertés merci pour votre tendresse, complicité et votre présence. L'amour et la fraternité nous unissent à jamais.

A ma belle-sœur MOSTAKBEL, ainsi à mes deux beaux-frères ZINOÛ et MEHDI

Merci pour votre soutien et votre présence.

À mes chers petits neveux et nièces ABD EL HADI et DALINE, RITEL et MAYAR,

Que dieu vous garde.

A mes chères amies AYA SERINE et IKRAM

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des sœurs et des amies sur qui je peux compter. En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, Je vous aime infiniment

A tous la famille ZERARI et La famille MOULAOUI.

Sans oublier ma collègue du travail KHETTABI FATIMA ZOHRRA « ISLAH » pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension tout au long de ce travail

A ma chère amie BAHA IMENE qui je l'aime beaucoup

A mes amies et tout ce qui me sont chères.

Enfin, Je dédie cet effort à la personne qui m'a aidée et a été patiente avec moi pendant plusieurs heures et n'a pas sourcillé sur le chemin de ma supériorité et afin d'atteindre ce rang...

Je vais couper court et dire merci à moi-même. INES,Z

# **Liste des Abréviations**

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>ADN</b> : Acide Désoxyribonucléique.
<b>ASCO</b> : American Society of Clinical Oncology.
<b>BM</b> : Membrane Basale.
<b>CS</b> : Cancer du Sein.
<b>CSM</b> : Cancer du Sein Métastatique.
<b>CI</b> : Carcinome Infiltrant.
<b>CINS</b> : Carcinome Infiltrant Non Spécifique.
<b>CIL</b> : Carcinome Infiltrant Lobulaire.
<b>CIS</b> : Carcinome <i>In Situ</i> .
<b>CCIS</b> : Carcinome Canalaire <i>In Situ</i> .
<b>CLIS</b> : Carcinome Lobulaire <i>In Situ</i> .
<b>CMI</b> : Carcinome Micropapillaire Infiltrant.
<b>ERE</b> : Estrogene Responsive Elements.
<b>EGFR</b> : Epidermal Growth Factor Receptor.
<b>HER2</b> : Human Epidermal Growth Factor Receptor 2.
<b>IRM</b> : Imagerie par Résonance Magnétique.
<b>OMC</b> : Organisation Mondiale de la Santé.
<b>PAM</b> : Plaque aréole-mammaire.
<b>QIE</b> : Quadrants inféro-externe.
<b>QII</b> : Quadrants inféro-interne.
<b>QSE</b> : Quadrants supéro-externe.
<b>QSI</b> : Quadrants supéro-interne.
<b>RE</b> : Récepteur à estrogène.
<b>RP</b> : Récepteur à progestérone.
<b>SBR</b> : Scarff-Bloom-Richardson.
<b>SERM</b> : Selective Estrogen Receptor Modulator.
<b>SERD</b> : Selective Estrogen Receptor Downregulator.
<b>SG</b> : Survie Globale.
<b>SSP</b> : Survie Sans Progression.
<b>TDLU</b> : Unité Ductulo-Lobulaire Terminale.
<b>TNM</b> : Tumor, Nodes, Metastasis.
<b>VEGD</b> : Vascular Endothelial Growth Factor.

# Liste des Figures

## LISTE DES FIGURES

<b>Figures</b>	<b>Page</b>
<b>Figure 01</b> : schéma d'une vue latérale du sein.	04
<b>Figure 02</b> : les quatre quadrants et les segments du sein.	05
<b>Figure 03</b> : coupe sagittale du sein.	06
<b>Figure 04</b> : Vascularisation du sein.	09
<b>Figure 05</b> : schéma des ganglions lymphatiques.	10
<b>Figure 06</b> : schéma des ganglions axillaires.	11
<b>Figure 07</b> : micrographie de faible puissance (50×) d'un sein humain actif (mais pas en lactation).	12
<b>Figure 08</b> : micrographie de faible puissance (50×) d'un sein humain actif (mais non lactifère).	12
<b>Figure 09</b> : micrographie de puissance intermédiaire (100×) d'un sein humain actif (mais pas en lactation).	13
<b>Figure 10</b> : micrographie de puissance intermédiaire (200×) d'un sein humain actif (mais non allaitante).	14
<b>Figure 11</b> : Une mammographie de face.	18
<b>Figure 12</b> : Échographie mammaire.	18
<b>Figure 13</b> : Mastectomie totale (simple).	20
<b>Figure 14</b> : Pièce opératoire d'une mastectomie du sein droite et le curage axillaire.	20
<b>Figure 15</b> : Classification des carcinomes canauxaires <i>in situ</i> par grade nucléaire : bas, intermédiaire, haut.	22
<b>Figure 16</b> : Carcinome lobulaire <i>in situ</i> (CLIS).	23
<b>Figure 17</b> : Carcinome Infiltrant Non Spécifique (CINS).	23
<b>Figure 18</b> : Carcinome canalaire infiltrant (CCI).	24
<b>Figure 19</b> : Carcinome infiltrant lobulaire (CIL).	25
<b>Figure 20</b> : Aspect morphologique d'un carcinome micropapillaire infiltrant (CMI) du sein (hématoxyline × 40).	26
<b>Figure 21</b> : Pièce opératoire du sein gauche (mastectomie gauche).	38
<b>Figure 22</b> : La mensuration de la mastectomie.	39
<b>Figure 23</b> : Pièce opératoire du sein tenté à l'encre.	39
<b>Figure 24</b> : La découpe de la pièce, l'obtention et la mensuration de tumeur.	40

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 25</b> : La mise de la tumeur dans les cassettes.	40
<b>Figure 26</b> : L'appareil d'inclusion.	41
<b>Figure 27</b> : La microtomie 1 <sup>er</sup> étape.	41
<b>Figure 28</b> : La microtomie 2 <sup>ème</sup> étape.	42
<b>Figure 29</b> : Les solutions utilisées dans la coloration.	43
<b>Figure 30</b> : Etape de montage.	43
<b>Figure 31</b> : Matériel et Protocol de l'immunohistochimique.	45
<b>Figure 32</b> : préparation des lames par l'immunohistochimique.	46
<b>Figure 33</b> : Facteur d'inclusion et d'exclusion de l'étude.	48
<b>Figure 34</b> : Répartition des pourcentages des carcinomes mammaires selon le sexe.	48
<b>Figure 35</b> : Répartition des patientes selon les tranches d'âge.	49
<b>Figure 36</b> : courbe de pic d'âge.	49
<b>Figure 37</b> : Répartition de la localisation des carcinomes dans le sein.	50
<b>Figure 38</b> : Répartition des patients selon la taille tumorale.	51
<b>Figure 39</b> : répartition des patientes selon les types histologique.	52
<b>Figure 40</b> : Répartition des patients selon le profile moléculaire.	53

# **Liste des Tableaux**

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableaux</b>	<b>Page</b>
<b>Tableau 01</b> : Grade SBR modifié par Elston et Ellis.	27
<b>Tableau 02</b> : caractéristique des principaux sous-types moléculaires.	30
<b>Tableau 03</b> : Classification TNM 8ème édition 2017.	31
<b>Tableau 04</b> : Les étapes de la coloration.	42

# **Sommaire**

## Introduction

Introduction.....	1
-------------------	---

## Chapitre 01 : Epidémiologie du cancer du sein

1. Définition et évolution épidémiologique.....	2
1.1 Incidence.....	2
1.1.1 Dans le monde.....	2
1.1.2 En Algérie.....	2
1.2 Mortalité.....	2
2. Facteurs étiologique.....	3
2.1 Age.....	3
2.2 Obésité.....	3
2.3 Activité physique.....	3
2.4 Prédisposition génétique.....	3
2.5 Allaitement.....	3

## Chapitre 02 : Rappel bibliographique

1. Anatomie du sein.....	4
1.1 Anatomie descriptive.....	4
1.1.1 Situation du sein.....	4
1.1.2 Forme du sein.....	6
1.1.3 Poids du sein.....	6
1.2 Structure du sein.....	6
1.2.1 Peau et la plaque aréolo-mamelonnaire.....	7
A. Peau.....	7
B. Mamelon.....	7
C. L'aréole.....	7
1.2.2 Glande mammaire.....	7
1.2.3 Tissu adipeux et conjonctif.....	8
1.3 Vascularisation et veineuse du sein.....	8
1.3.1 Vascularisation.....	8

1.3.2	Veineuse du sein.....	9
1.4	Système lymphatique du sein.....	9
2.	Histologie du sein.....	11
3.	Physiologie du sein.....	14

### Chapitre 03 : Dépistage et diagnostic du cancer du sein

1.	Dépistage du cancer du sein.....	16
1.1	Principe généraux du dépistage.....	16
2.	Diagnostic du cancer du sein.....	16
2.1	Signes Fonctionnelles.....	16
2.2	Examen clinique.....	17
2.3	Examen radiologique.....	17
2.3.1	Mammographie.....	17
2.3.2	L'Échographie.....	18
2.3.3	IRM (imagerie par résonance magnétique).....	19
2.4	Examen anatomopathologie.....	19
2.4.1	Biopsie mammaire.....	19
2.4.2	Prise en charge macroscopie de pièce de mastectomie.....	19
2.4.3	Prise en charge microscopique.....	21
2.4.3.1	Type histopathologique.....	21
1)	Carcinome <i>in situ</i> (CIS).....	21
A.	Carcinome canalaire <i>in situ</i> (CCIS).....	21
B.	Carcinome lobulaire <i>in situ</i> (CLIS).....	22
2)	Carcinome infiltrant (CI).....	23
A.	Carcinome infiltrant de type non spécifique (CINS).....	23
B.	Carcinome infiltrant lobulaire (CIL).....	24
C.	Carcinome micropapillaire infiltrant (CMI).....	25
2.4.3.2	Grade SBR (Scarff-Bloom-Richardson).....	26
2.4.3.3	Détermination du Phénotype moléculaire.....	27
1)	HER2.....	28
2)	RE.....	28
3)	RP.....	28
4)	Ki67.....	28

5) Phénotype luminal A.....	29
6) Phénotype luminal B.....	29
7) Phénotype triple négatif.....	30
2.4.3.4 Classification TNM.....	30

## Chapitre 04 : Prise en charge thérapeutique

1. Prise en charge thérapeutique.....	34
1.1 Chirurgie.....	34
1.2 Radiothérapie.....	34
1.3 Chimiothérapie.....	35
1.3.1 Chimiothérapie néo-adjuvant.....	35
1.3.2 Chimiothérapie adjuvant.....	35
1.4 Hormonothérapie.....	36
1.5 Thérapie ciblée.....	36
1.5.1 Anti-HER2.....	37
1.5.2 Thérapie antiangiogéniques.....	37

## Partie pratique

### Matériel et méthode

1. Etude Anatomopathologique.....	38
1.1 Prise en charge macroscopique de la pièce.....	38
1.2 L'inclusion.....	41
1.3 Technique microtomie (Réalisation des coupes).....	41
1.4 Coloration.....	42
1.5 Montage.....	43
2. Etude de profil d'expression de l'oncogène par technique immunohistochimique.....	44
2.1 Préparation des coupes.....	44
2.2 Protocole de la technique.....	44
3. Etude épidémiologique.....	47
3.1 Description.....	47

## Résultats et discussion

1. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	48
2. Répartition des cas selon le sexe.....	48
• Sexe ratio.....	49
3. L'âge.....	49
• Pic d'âge.....	49
4. Localisation.....	50
5. Taille tumorale.....	51
6. Types histologiques.....	52
7. Phénotypes moléculaires.....	53

## Conclusion

Conclusion.....	54
-----------------	----

## Référence

Référence.....	56
----------------	----

## Annexes

## Résumé

# Introduction

Le cancer du sein est le premier cancer le plus fréquemment diagnostiqué dans le monde et le premier cancer de la femme.[1]

Malgré de considérables progrès dans la prise en charge du cancer du sein, les résultats thérapeutiques restent modestes et ce cancer continue de perturber brusquement la vie de millions de femmes.[2]

A l'échelle nationale, le cancer du sein occupe, aujourd'hui, une place primordiale en cancérologie pour plusieurs raisons. Il représente tout d'abord un défi majeur de santé publique [3], il constitue une pathologie hétérogène et multifactorielle où les cellules mammaires se multiplient de façon anarchique suite à une défaillance du mécanisme de régulation de la croissance cellulaire. Quand elle est localisée autour du tissu d'origine, le cancer du sein est qualifié de "*in situ*", elle est « envahissante » quand elle se propage ou métastatique quand ça touche d'autres tissus plus éloignés.[4]

Le dépistage précoce augmente considérablement les chances de guérison des patientes, donc le traitement du cancer du sein peut être très efficace, en particulier si la maladie est détectée rapidement. Jusqu'à présent, la thérapie associe souvent une ablation, de la radiothérapie et un traitement médicamenteux (thérapie hormonale, chimiothérapie et/ou thérapie biologique ciblée), visant à traiter le cancer microscopique à partir de la tumeur cancéreuse qui s'est propagé à travers les vaisseaux sanguin. Ce type de traitement peut prévenir la croissance et la propagation de tumeurs cancéreuses, et ainsi sauver des vies.[5]

Notre travail repose sur une étude rétrospective dont l'objectif était de déterminer le profil épidémiologique, anatomopathologique et de répertorier les types histologiques et immunohistochimiques des carcinomes mammaires malins pour une population de patientes avec le cancer du sein qui ont été prises en charge au service d'anatomie pathologique du Centre Hospitalier Universitaire de Constantine (CHU) durant les quatre dernières années (entre janvier 2019 et avril 2022).

# **Chapitre 01**

## Epidémiologie du cancer du sein

## 1. Définition et évolution épidémiologique

Le cancer du sein (CS) constitue un problème majeur de santé publique en raison de son incidence de plus en plus croissante dans le monde entier, avec près de 2 millions de nouveaux cas chaque année.[6] Le cancer du sein survient également chez l'homme, mais la maladie est rare chez l'homme et il existe une disparité prononcée entre les femmes et les hommes dans l'incidence du cancer du sein.[2]

### 1.1 Incidence

#### 1.1.1 Dans le monde

L'incidence des cancers du sein a augmenté dans le monde selon les pays.[7] Elle varie selon de nombreux critères dont la région géographique et l'origine ethnique, le mode de vie et les catégories socioéconomiques. Le cancer du sein estimé à plus d'un million de cas par an à l'échelle mondiale, conduisant encore à la mort de 400 000 femmes.[3]

#### 1.1.2 En Algérie

Chez la femme, le cancer du sein occupe la première place en termes d'incidence de nouveaux cas dans les trois principaux registres algériens.[8]

D'après la mise à jour des données du registre d'Alger, Sétif et Oran pour 2000 à 2008 l'incidence la plus élevée était observée chez les femmes de la tranche d'âge 50-54 ans.[8]

En 2015 le nombre de nouveaux cas est estimé à 11 000, soit une augmentation de 500 nouveaux cas par an.[9]

### 1.2 Mortalité

Le cancer du sein est également la première cause de mortalité par cancer chez les femmes dans presque tous les pays, en 2012, 522000 décès par cancer du sein recensés (625000 en 2018).[10]

La meilleure survie des patientes a fait passer ce cancer au 2<sup>ème</sup> rang des causes de décès par cancer après les cancers du poumon.[10]

Le cancer du sein en Algérie est à l'origine également du plus grand nombre de décès liés au cancer. Il dépasse les décès imputables à d'autres cancers tels que le poumon et colo rectum, qui sont les deux principaux contributeurs à la mortalité liée au cancer aux États-Unis.[9]

## 2. Facteurs étiologiques

### 2.1 Age

Comme pour la majorité des cancers, le risque d'en être atteinte augmente avec l'âge. L'âge médian au diagnostic est de 63 ans et l'âge médian au décès de 73 ans. Moins de 10% des cancers du sein surviennent avant 40 ans.[11]

### 2.2 Obésité

L'obésité augmente le risque de cancer du sein chez la femme ménopausée. D'après certaines études, l'adiposité abdominale élève ce risque. D'autres études retrouvent un risque non significatif ou bien diminué chez les femmes présentant une incidence de la masse corporelle élevée ou âgées de moins de 50 ans et/ou en pré ménopause.[3]

### 2.3 Activité physique

La grande majorité des études retrouvent une diminution du risque chez les femmes ayant une activité physique même après la ménopause sans tenir compte du type d'activité ou de son intensité.[3]

### 2.4 Prédisposition génétique

Le risque de survenue d'un cancer du sein en cas de mutation BRCA1 et/ou BRCA2 est supérieur à celui de la population générale. Il est estimé à 65% pour BRCA1 et 45% pour BRCA2 à 70 ans. La fréquence des personnes porteuses d'une telle mutation est de 1 sur 420, soit environ 35 000 femmes porteuses âgées de 30 à 69 ans.[3]

### 2.5 Allaitement

Les études récentes montrent que l'allaitement a un rôle protecteur probable mais uniquement dans les cas où cet allaitement est prolongé, le risque diminuant d'environ 4% pour chaque année d'allaitement.[12]

Le rôle protecteur de l'allaitement pourrait être dû à la sécrétion de prolactine et/ou de périodes anovulatoires avec une réduction de la sécrétion d'estrogène.[12]

# **Chapitre 02**

## Rappel Bibliographique

## 1. Anatomie du sein

### 1.1 Anatomie descriptive

#### 1.1.1 Situation du sein

Le sein est une glande exocrine d'origine ectodermique. Il présente une quinzaine de canaux galactophores qui distribuent autant de lobes (eux-mêmes multi lobulés) et qui s'abouchent indépendamment au niveau du mamelon et de l'aréole.[13]

Les deux seins occupent la partie antéro-supérieure du thorax, de part et d'autre du sternum en avant des muscles pectoraux, en regard de l'espace compris entre la 3<sup>ème</sup> et la 7<sup>ème</sup> côte, le mamelon se situant au niveau de la 9<sup>ème</sup> vertèbre dorsale. En position, l'influence de son propre poids, le sein tombe légèrement, ce qui crée le sillon infra-mammaire entre la moitié inférieure du sein et le thorax. L'angle pariéto-mamelonnaire permet d'évaluer le cas échéant le degré de ptose, normalement cet angle est de 100° à 110° sur femme debout, dans les ptoses importants il peut atteindre 5°.[14]

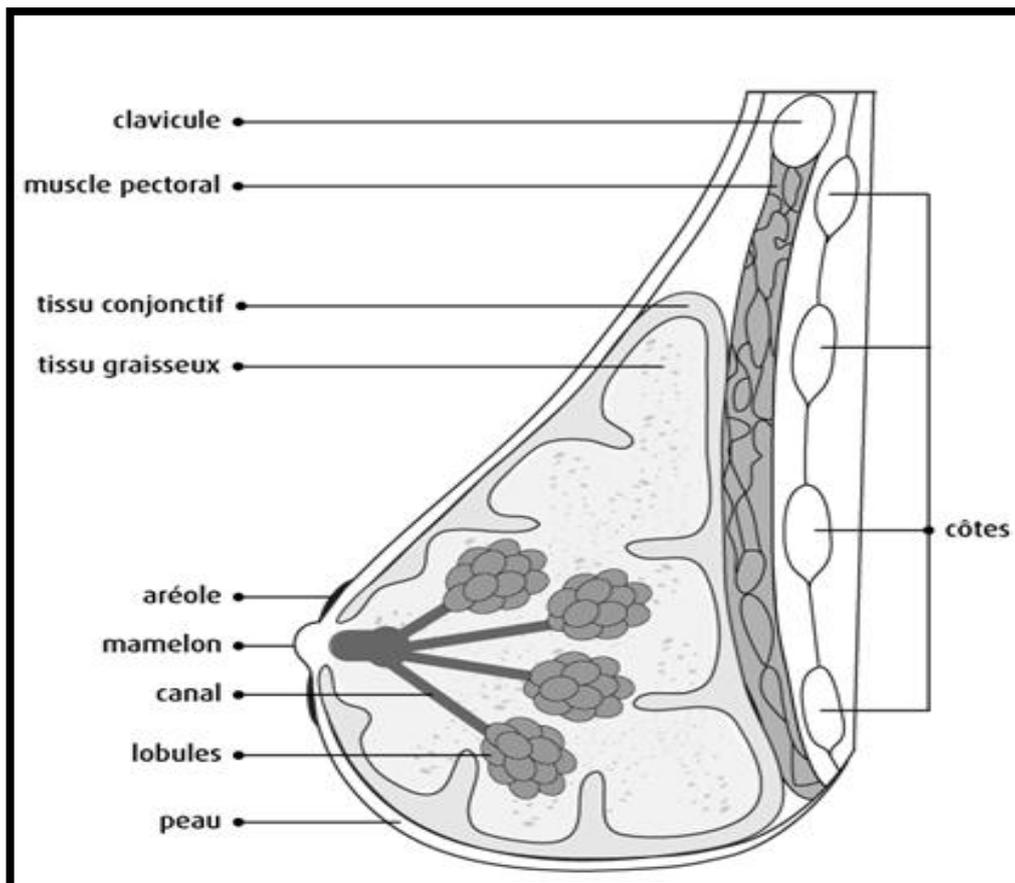


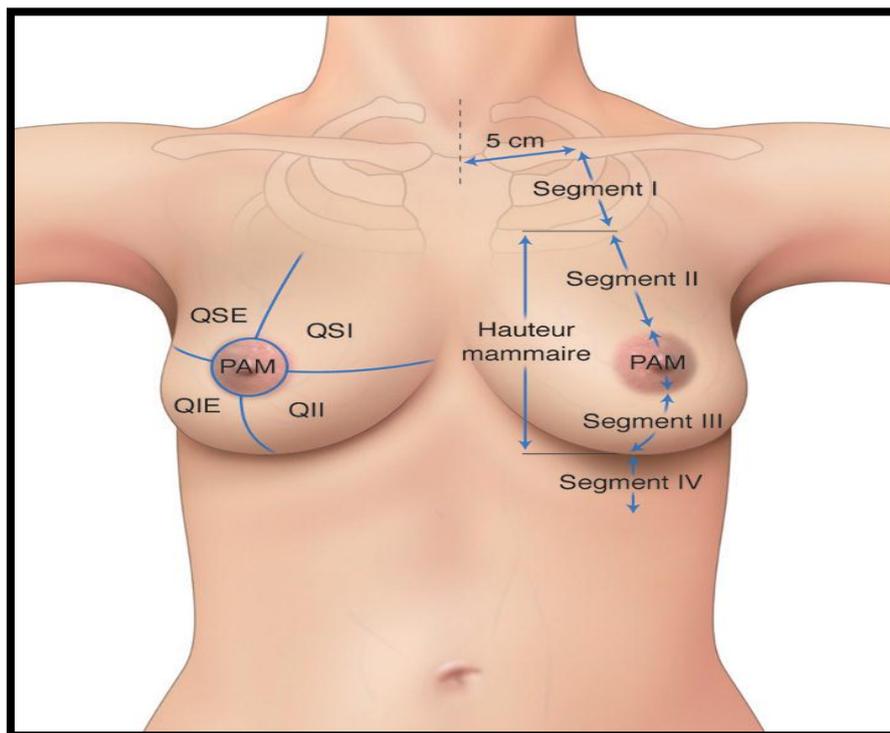
Figure 01 : schéma d'une vue latérale du sein.[15]

**Le sein est divisé en quatre quadrants et une région centrale [16]**

- Quadrants supéro-externe (QSE).
- Quadrants supéro-interne (QSI).
- Quadrants inféro-externe (QIE).
- Quadrants inféro-interne (QII).
- la plaque aréole-mammaire (PAM).

**Le sein est constitué arbitrairement des segments suivants [16]**

- Segment I : il correspond à la partie thoracique antérieure allant de la clavicule jusqu'au sillon sus-mammaire.
- Segment II : du sillon sus-mammaire au bord supérieure de la PAM.
- Segment III : du bord inférieur de la PAM au sillon sous-mammaire.
- Segment IV : du sillon sous-mammaire au rebord costal.



**Figure 02** : Les quatre quadrants et les segments du sein.[16]

**1.1.2 Forme du sein**

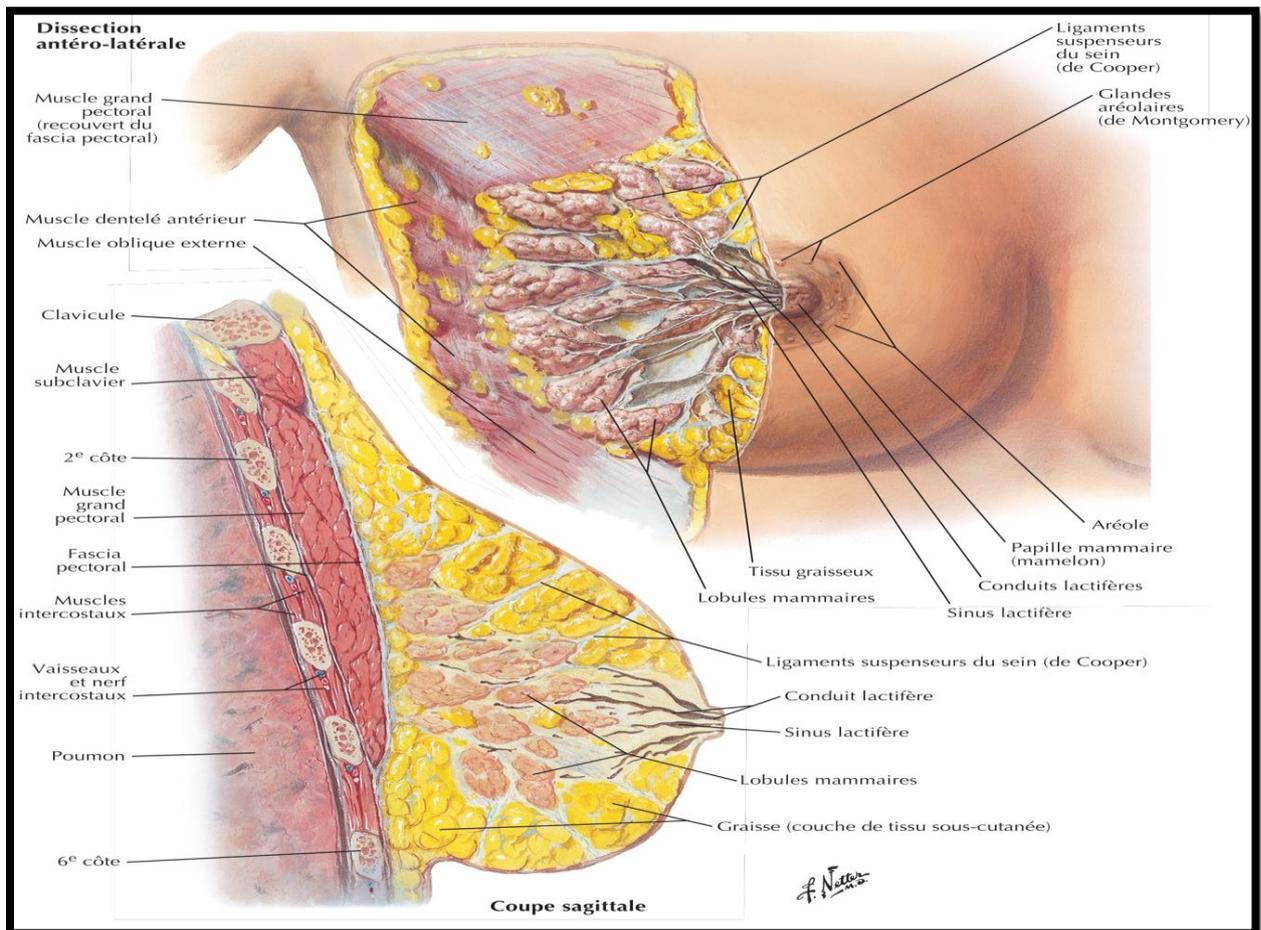
Elle est semi-sphérique chez les femmes européennes et asiatique, plutôt conique chez les femmes africaines. La taille est d'environ 12 cm en hauteur et largeur. Les deux mamelons sont distants d'environ 20 cm. Les deux seins sont fréquemment asymétriques.[14]

**1.1.3 Poids du sein**

Le poids du sein varie selon la morphologie de la femme et la grossesse et lactation, de 200g chez la jeune fille, il peut atteindre 500g chez la femme allaitante, et 900g dans certains cas.[14]

**1.2 Structure du sein**

La structure du sein est complexe, chaque sein appelé aussi gland mammaire est composé de quinze à vingt compartiments séparés par du tissu graisseux qui donne au sein la forme qu'on lui connaît.[13] Chacun de ces compartiments est constitué de lobules et de canaux. Le rôle des lobules est de produire le lait en période d'allaitement, les canaux transportent ensuite le lait vers le mamelon. [14]



**Figure 03 : coupe sagittale du sein.[17]**

### 1.2.1 Peau et la plaque aréolo-mamelonnaire

#### A. Peau

La peau adhère intimement à la glande par les ligaments de Cooper. Elle ne glisse pas sur les tissus sous-jacents car dépourvue de tissu adipeux sous-jacent, elle ne séparée de la glande par le muscle mamillaire, constitué essentiellement de fibres circulaires. La contraction de ce muscle sous l'influence du froid, de stimulations sexuelles, de la succion, réduit la surface aréolaire et projette le mamelon en avant, c'est le thélotisme.[14]

#### B. Mamelon

Est la région située au centre de l'aréole et d'où sort le lait à une extrémité. Le mamelon est fait de fibres musculaires. Quand ces fibres se contractent, le mamelon durcit, ou point vers l'extérieure.[15]

Les variations de forme du mamelon sont nombreuses :[14]

- Mamelon plat ou court.
- Mamelon invaginé mais érectile lors de la contraction du muscle aréolaire.
- Mamelon ombiliqué non érectile.

#### C. L'aréole

Est la surface ronde, rosée ou brunâtre qui entoure le mamelon. Elle contient de petites glandes qui libèrent, ou sécrètent, une substance huileuse qui agit comme lubrifiant pour le mamelon et l'aréole.[15] Le mamelon de l'aréole forment une unité appelé la plaque aréolo-mamelonnaire.[14]

### 1.2.2 Glande mammaire

La glande mammaire est une glande exocrine tubulo-alvéolaire divisée en une vingtaine de lobes, subdivisée en une vingtaine de lobules. Chaque lobule contient 10 à 100 alvéoles.[14]

L'unité de base est l'acinus ou l'alvéole c'est une cavité arrondie en forme de cul de sac qui constitue la partie sécrétrice de la glande.[18] Chaque acinus se drain par un canal intra-lobulaire ou alvéolaire ou canal de troisième ordre. Les acini et les canaux intra-lobulaires forment un lobule qui se draine par un canal intra-lobulaire (canal galactophore de deuxième ordre).[14]

Plusieurs lobules se réunissent pour former un lobe glandulaire qui se draine par un canal galactophore de premier ordre. Les canaux galactophores convergent vers le mamelon, ils s'élargissent pour former les sinus lactifères, puis se rétrécissent et débouchent au niveau des pores du mamelon.[14]

### 1.2.3 Tissu adipeux et conjonctif

Etroitement liée au tissu glandulaire, la quantité de tissu adipeux est en grande partie responsable du volume des seins, lequel n'a aucun effet sur la production et la qualité du lait. On distingue deux couches graisseuses :[14]

- ✓ la couche antérieure pré glandulaire n'existe pas au niveau de la plaque aréolo-mamelonnaire. Elle est cloisonnée par des travées conjonctives, les ligaments de Cooper qui relient la peau à la glande en formant les crêtes de Ducret.
- ✓ La couche postérieure est limitée par le fascia superficialis, elle est séparée de l'aponévrose du grand pectoral par un tissu conjonctif, l'ensemble peau-glande-graisse glisse sur le grand pectoral.

## 1.3 Vascularisation et veineuse du sein

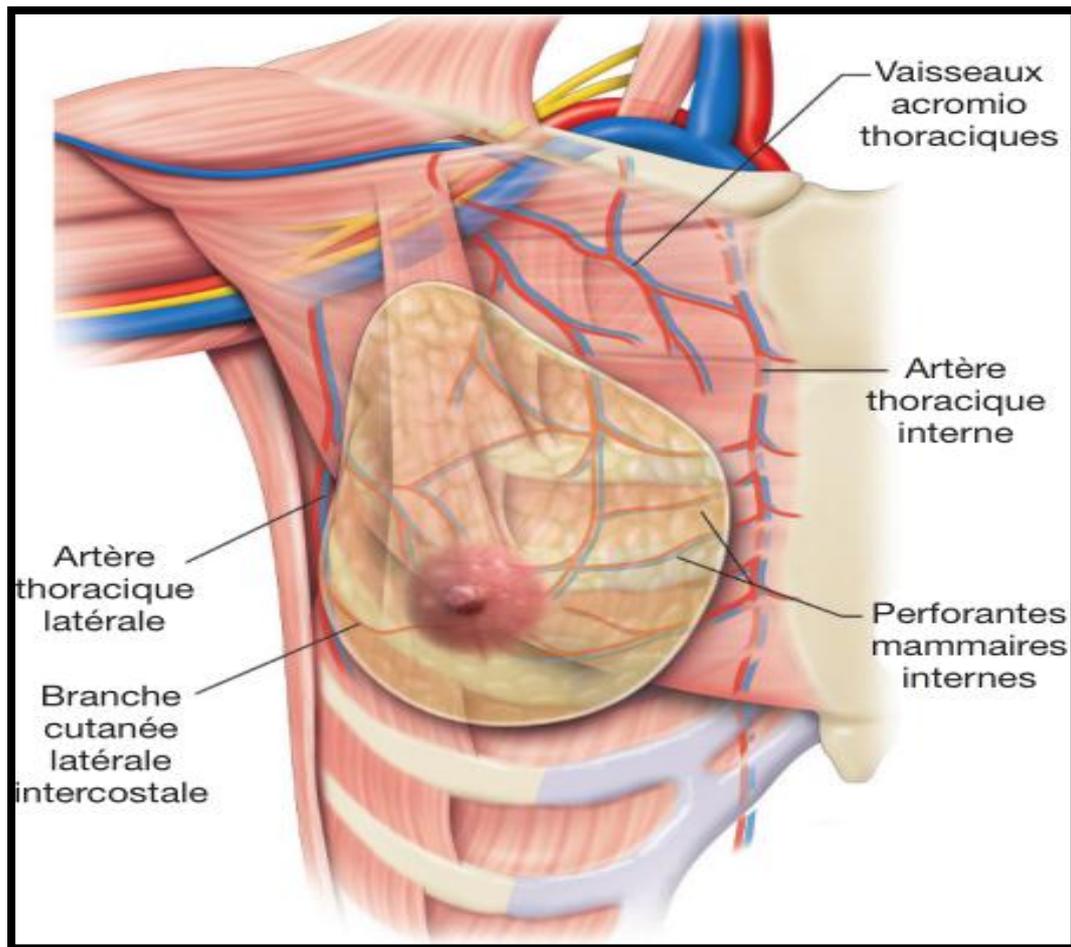
### 1.3.1 Vascularisation

La vascularisation provient de trois troncs artériels :[14]

- L'artère thoracique interne, artère principale issue de la subclavière aborde par ses collatérales les 2<sup>ème</sup>, 3<sup>ème</sup>, 4<sup>ème</sup>, espaces intercostaux et la face postérieure de la glande. Elle vascularise un peu plus de la moitié supérieure de la glande.
- L'artère axillaire vascularise la glande par l'artère thoracique latérale et ses propres collatérales. Elle aborde la glande mammaire à partir du creux axillaire dans sa partie externe et inférieure. Elle est visible en superficie.
- Les artères intercostales se ramifient le long du grand pectoral et abordent la glande par sa face postérieure.

La distribution s'effectue par :[14]

- Des rameaux profonds qui pénètrent l'épaisseur de la glande, se ramifient entre les lobes et les lobules et se terminent par un réseau capillaire péri-acineux.
- Des rameaux superficiels ou cutanés très denses avec de nombreuses anastomoses entre eux et avec la circulation thoracique de voisinage.



**Figure 04** : Vascularisation du sein.[16]

### 1.3.2 Veineuse du sein

Le réseau veineux assure un drainage :[14]

- ✓ **Médian** : vers les veines thoraciques internes.
- ✓ **Latérale** : vers la veine axillaire.
- ✓ **Postérieure** : vers les veines intercostales.

Le réseau superficiel péri-aréolaire et péro-mamelonnaire constitue le réseau de Haller particulièrement visible. Le réseau profond, non visible, chemine entre les lobes.[14]

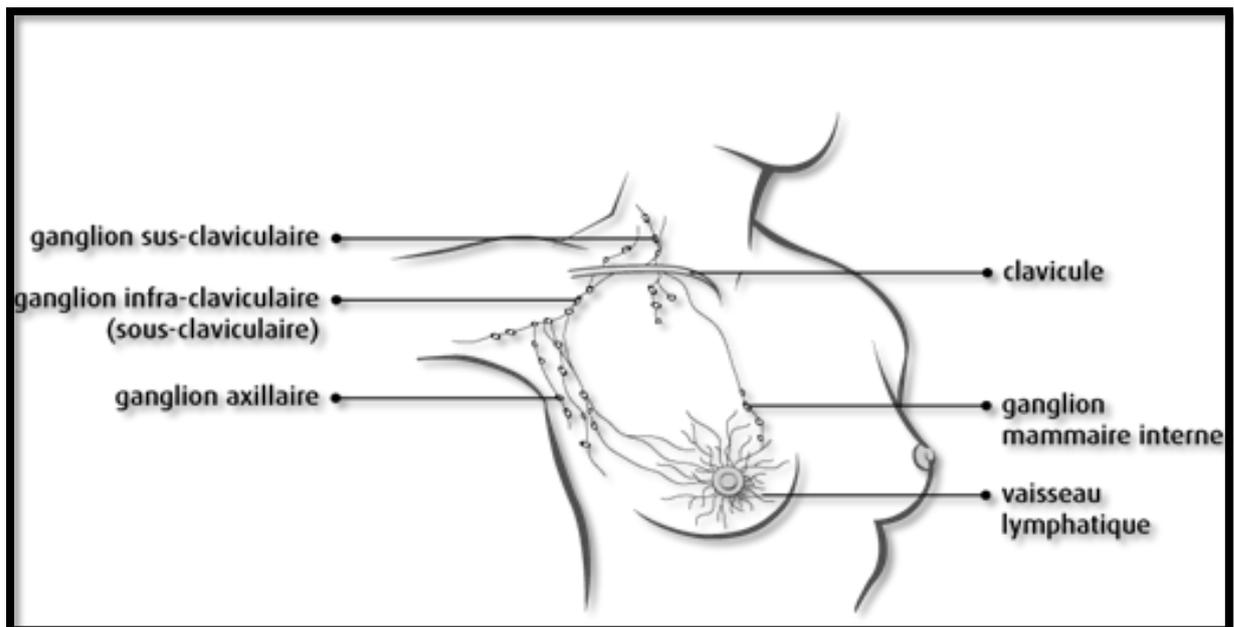
### 1.4 Système lymphatique du sein

Le sein contient de nombreux vaisseaux sanguins et lymphatiques. Les vaisseaux lymphatiques sont des tubes minces semblables aux vaisseaux sanguins. Ils recueillent et transportent la lymphe loin du sein jusqu'à de petites masses de tissus lymphatique,

Qui entourent la région mammaire. Les vaisseaux et les ganglions lymphatiques font partie du système lymphatique qui aide à combattre les infections.[15]

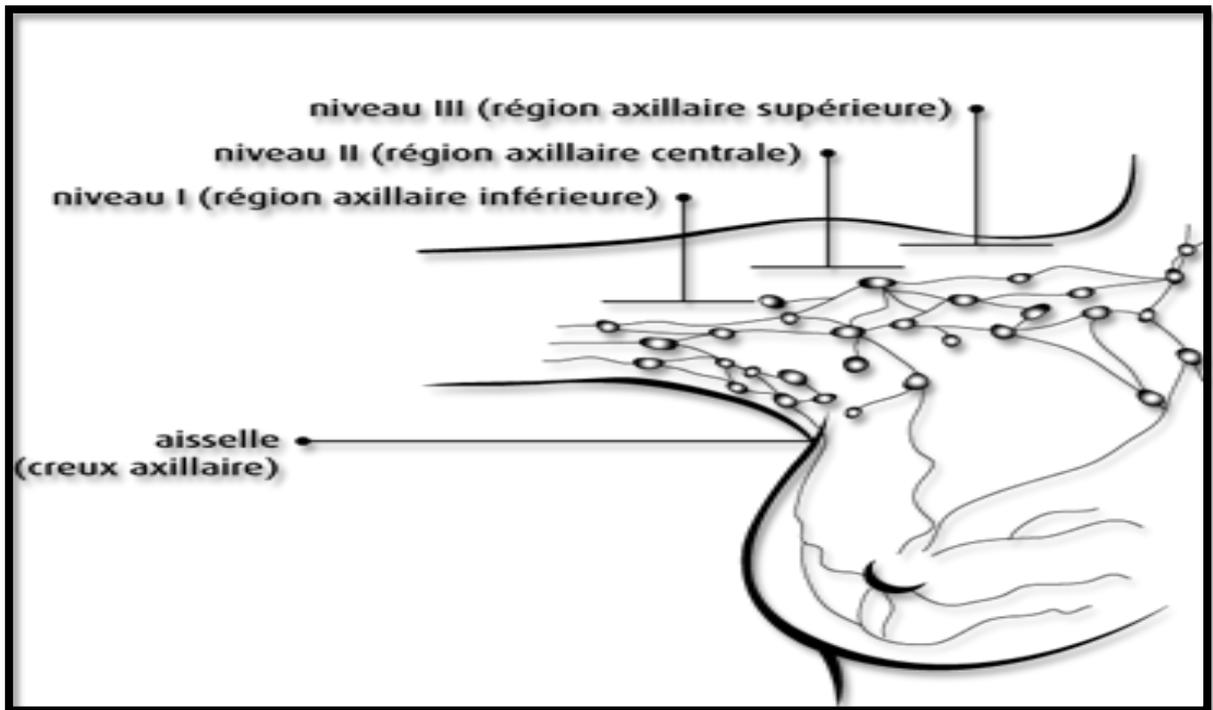
Plusieurs groupes de ganglions lymphatiques évacuent la lymphe de chaque sein. On les trouve des deux côtés du corps.[15]

- **Les ganglions sus-claviculaires** : se trouvent au-dessus de la clavicule.
- **Les ganglions infra-claviculaires, ou sous claviculaires** : se trouvent sous la clavicule.
- **Les ganglions mammaires internes** : se trouvent à l'intérieur du thorax, autour de sternum.



**Figure 05** : schéma des ganglions lymphatiques.[15]

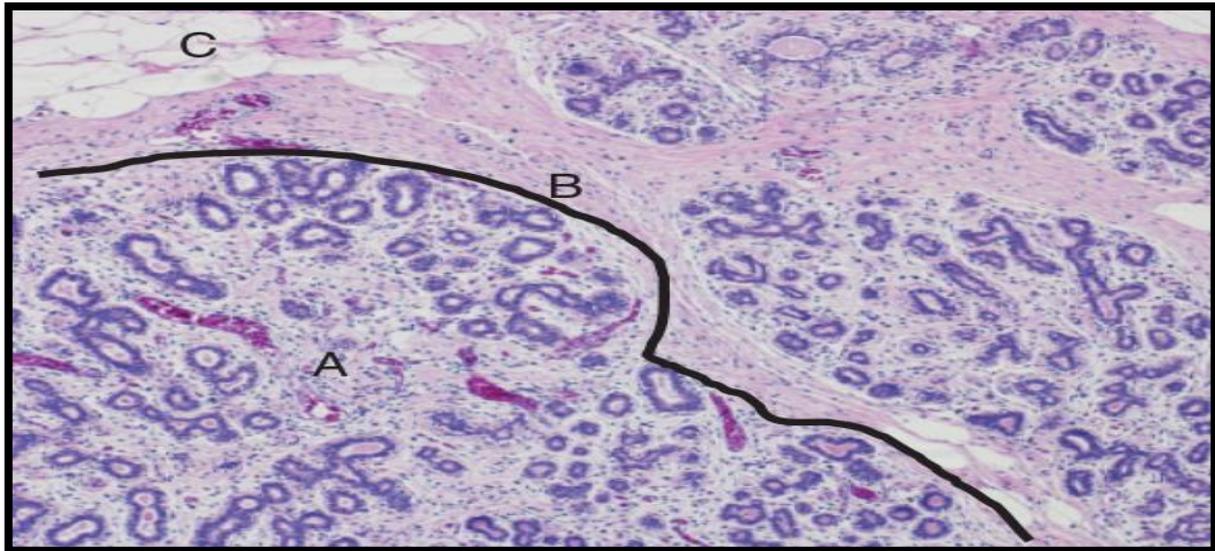
- **Les ganglions lymphatiques axillaires** : se trouvent à l'aisselle (creux axillaire). On en compte de 30 à 50 par aisselle. Ils sont répartis en 3 niveaux selon leur proximité au large du thorax appelé grande pectoral. Quand le cancer du sein se propage, il le fait habituellement aux ganglions de niveau I, puis aux ganglions de niveau II et ensuite aux ganglions de niveau III.
  - **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.



**Figure 06** : schéma des ganglions axillaires.[15]

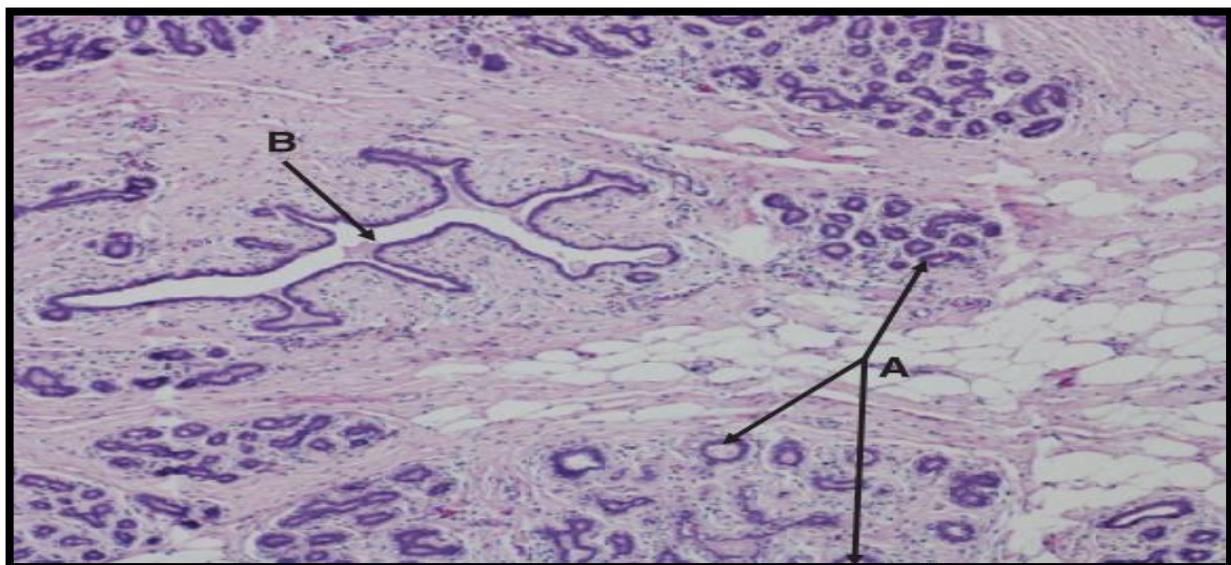
## 2. Histologie du sein

Le sein humain adulte est une zone de peau et de tissu conjonctif sous-jacent contenant un groupe de 15 à 20 grandes glandes sudoripares modifiées. Qui constituent collectivement la glande mammaire. L'aspect le plus frappant de la morphologie du sein est sa remarquable hétérogénéité parmi les seins normaux, tant au sein d'un même sein qu'entre les seins. Les glandes qui constituent collectivement le sein sont noyées dans des grandes quantités de tissu adipeux et sont séparées par des bandes de tissu conjonctif dense.[19]



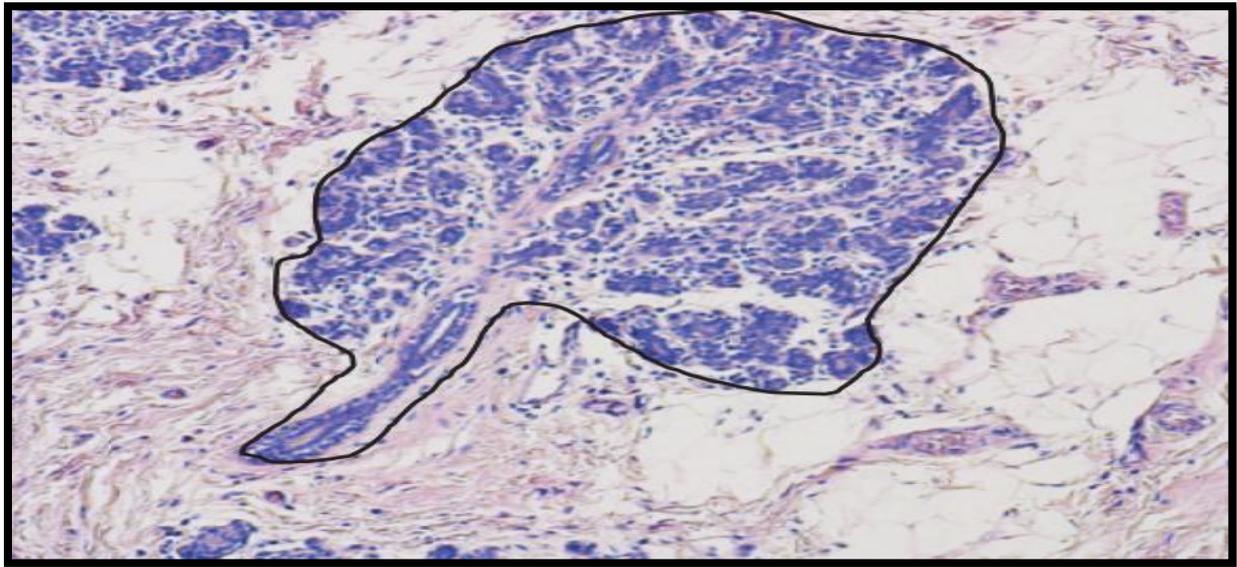
**Figure 07** : micrographie de faible puissance (50×) d'un sein humain actif (mais pas en lactation). (A) le tissu conjonctif aréolaire à l'intérieur du lobule et entre les ductules, (B) la densité du tissu conjonctif dense entre les ductules, (C) le tissu conjonctif dense entre les lobules et le tissu adipeux.[19]

Les lobules de chaque lobes se drainent dans une série de canaux intra lobulaires, qui à leur tour se drainent dans un seul canal lactifère (**figure 10**), qui s'ouvre sur la surface du mamelon. La partie de chaque canal lactifère la plus proche de la surface du mamelon est tapissée d'un épithélium pavimenteux qui se stratifie à mesure qu'il s'approche de son orifice. Dans un sein non-lactant l'ouverture du canal lactifère est souvent bouchée par de kératine.[19]



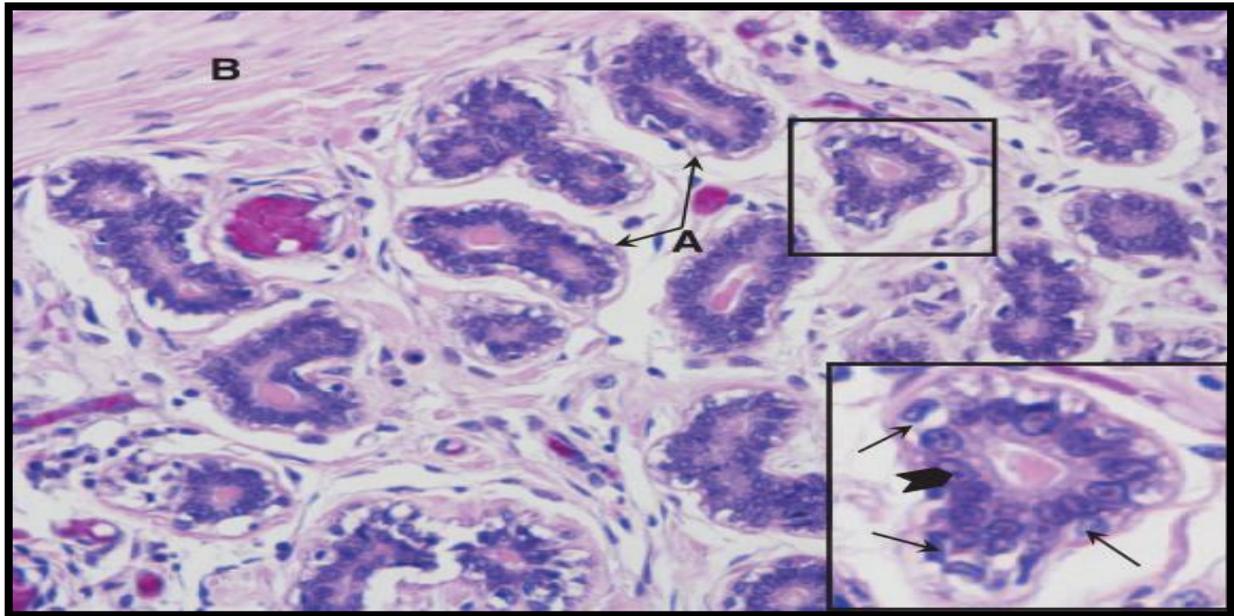
**Figure 08** : micrographie de faible puissance (50×) d'un sein humain actif (mais non lactifère). (A) des conduits intra lobulaires (ductules) à l'intérieure des lobules, (B) la lumière d'un canal lactifère (inter lobulaire).[19]

La glande mammaire est classée comme une glande tubulaire ramifiée l'alvéolaire, bien que les véritables alvéoles ne se développent généralement pas avant la grossesse. Les lobules individuels sont encastrés dans un stroma de tissu conjonctif lâche qui est hautement cellulaire et répond à plusieurs hormones. Les unités lobulaires (TDLU) sont considérées comme les unités fonctionnelles de la glande mammaire humaine. Chaque TDLU est constitué d'un conduit intra lobulaire et de ses saccules associés (également appelés ductules). Ces saccules différencient en unités sécrétoires appelées acini ou alvéoles. Un TDLU ressemble à une grappe de raisins.[19]



**Figure 09 :** micrographie de puissance intermédiaire (100×) d'un sein humain actif (mais pas en lactation), l'abondance de tissu adipeux et de tissu conjonctif dense et irrégulier entourant l'unité TDLU.[19]

Les cellules épithéliales ont peu de cytoplasme et des noyaux centraux ovales avec un ou plusieurs nucléoles et une chromatine dispersée ou périphérique, nucléole et une chromatine dispersée ou périphérique. L'ensemble du système tubulo-alvéolaire, y compris chaque saccule, est entouré d'une membrane basale (BM), entre les cellules épithéliales luminales et le BM est interposée une couche incomplète de cellules myoépithéliales stellaires.[19]



**Figure 10** : micrographie de puissance intermédiaire (200×) d'un sein humain actif (mais non allaitante), (A) les membranes basales (BM) entourant les ductules individuelle, (B) tissu conjonctif dense et irrégulier qui entoure ce lobule.[19]

### 3. Physiologie du sein

Avant la puberté, il n'y a pas de différence perceptible, fonctionnelle ou structurelle, entre le sein masculin et le sein féminin. Au niveau histologique, le sein prépubertaire, tant chez l'homme que chez la femme, est constitué de multiples canaux rudimentaires disposés circonférentiellement et convergeant vers le mamelon. A l'extrémité aveugle de chaque conduit rudimentaire se trouvent des acini peu développés mais potentiellement acini sécrétoires.[20]

Avec l'arrivée de la puberté, un dimorphisme sexuel frappant se manifeste par le changement spectaculaire dans la morphologie et la fonction du sein féminin.[20]

Physiologiquement chez la femme, le sein est un organe spécialisé dans la formation du lait (lactation), y compris la synthèse, la sécrétion et l'éjection du lait. Les unités sécrétoires des seins sont les alvéoles, petits saccules en continuité avec les canaux lactifères. Un réseau complexe d'hormones et de facteurs de croissance contrôle la production de lait par ces unités sécrétoires. Le site la fluctuation de ces hormones entraîne d'importants changements histologiques dans le sein pendant la grossesse et au cours de la grossesse.[21]

Pendant la grossesse, le sein atteint son maximum développement maximal. Des niveaux élevés d'œstrogènes et de progestérone sont maintenus par le corps jaune dans un premier temps et par le placenta au cours de la dernière phase. Au cours du deuxième trimestre, la progestérone active l'épithélium sécrétoire. Au cours du dernier trimestre, les espaces alvéolaires et canalaire sont remplis de colostrum et vers la fin de la grossesse, la circulation de la prolactine augmente et la production de lait de graisses et de protéines commence.[21]

Après la naissance, la diminution des œstrogènes et de la progestérone libère l'inhibition de la prolactine et la lactogénèse commence. Il existe trois hormones lactogéniques principales qui agissent en parallèle avec les glucocorticoïdes, de l'insuline et de la thyroxine pour la production de lait : la prolactine, l'HPL, et l'ocytocine. L'HPL prépare le sein à la lactogénèse pendant les dernières semaines de la grossesse. Peu après l'accouchement l'HPL disparaît et la prolactine agit comme la seule hormone lactogène, elle provoque la synthèse et la sécrétion du lait dans les espaces alvéolaires. L'ocytocine provoque la contraction des cellules myoépithéliales, ce qui augmente la production du lait.[21]

Pendant les premiers jours suivant la naissance, le sein de la mère ne produit pas de vrai lait mais il produit du colostrum, avec une forte concentration d'immunoglobulines qui renforce le système immunitaire sous-développé du nourrisson. Après 5 à 7 jours, le lait se remplit de tous les nutriments et anticorps nécessaires à la croissance. Lorsque l'allaitement s'arrête, le lait est produit pendant plusieurs mois, mais en moins grande quantité. Le sein retrouve généralement sa taille précédente.[21]

# **Chapitre 03**

**Dépistage et diagnostic  
du cancer du sein**

## 1. Dépistage du cancer du sein

### 1.1 Principes généraux du dépistage

Les cliniciens ont observé que la détection d'un cancer à un stade initial leur permettait de réaliser plus souvent un traitement curatif, et les a amenés à l'hypothèse que la détection de lésions à un stade préclinique permettrait de les traiter avec encore plus de chance de guérison.[22]

Le but de dépistage est de détecter parmi des personnes a priori non malades celles qui présentent des anomalies susceptibles d'être cancéreuses ou d'évoluer en cancer afin de les traiter rapidement, Le traitement utiliser pour dépister un cancer du sein est une «mammographie ».[22]

La mammographie détecte des anomalies de petite taille, dont certaines seulement se révéleront être un cancer, si une anomalie découverte le médecin prescrit des examens complémentaire afin de confirmer ou d'éliminer le diagnostic. [13]

## 2. Diagnostic de cancer du sein

### 2.1 Signes Fonctionnelles

Les Cancers du sein entraînent peu de signes cliniques durant les premiers stades de leur développement. Lorsqu'ils sont plus avancés, ils peuvent être responsables :[23]

- de grosseur ou d'induration (durcissement anormal) au niveau du sein ou de l'aisselle.
- de zone de déformation, d'ulcération ou de rétractation de la peau au niveau du sein.
- d'écoulement anormal au niveau du mamelon.

Grâce au dépistage organisé et au suivi gynécologique, le diagnostic est bien souvent posé avant l'apparition de ces signes cliniques.il faut consulter son médecin traitant ou un gynécologue qui examinera l'anomalie et si nécessaire, prescrira des examens complémentaires.[23]

En effet, ces différents signes ne sont pas spécifiques au cancer du sein et peuvent être liés à de nombreuses autres pathologies mammaires.[23]

Lorsqu'une anomalie est découverte par la patiente elle-même ou au cours d'un examen de dépistage, différents examens sont nécessaire pour confirmer ou infirmer un diagnostic de cancer du sein.[23]

La démarche diagnostique est généralement déclenchée par la mise en évidence d'une image suspecte à une mammographie de dépistage ou par la palpation d'une anomalie dans le sein par la patiente elle-même ou un professionnel de santé.[24]

## 2.2 Examen clinique

L'examen clinique des seins demeure l'étape première dans le diagnostic d'un symptôme mammaire.[25]

Elle permet d'évaluer la taille, la consistance, la mobilité d'une anomalie Le médecin observe également si la peau recouvrant le sein se modifie à certains endroits, en demandant à la patiente de mettre ses bras dans différentes positions.[23]

Il exerce une pression ferme avec ses doigts pour atteindre les tissus plus profonds à la recherche de :

- masses, y compris pour déterminer leur taille, leur forme et leur mobilité dans le tissu.
- durcissement ou épaissement du tissu mammaire.
- sensibilité ou douleur.

Le médecin sentira également les ganglions lymphatiques situés dans la région des aisselles (creux axillaires) et dans la région située au-dessus et au-dessous des clavicules à la recherche de toute masse ou durcissement.[26]

## 2.3 Examen radiologique

### 2.3.1 Mammographie

La mammographie est une radiographie des seins, Elle permet de déceler la plupart des modifications des seins et détecte des tumeurs de très petite taille, bien avant qu'elles ne soient palpables.[27] Il permet d'obtenir des images de l'intérieur du sein à l'aide de rayons X et de détecter ainsi certaines anomalies.[28]

Une mammographie est pratiquée dans deux circonstances : dans le cadre d'un dépistage ou d'un diagnostic, Quelles que soient les circonstances, deux clichés par sein sont réalisés, un cliché de face et un en oblique, ce qui permet de comparer les deux côtés de chaque sein.[28] L'examen dure entre 5 à 10 minutes. Par la suite, chaque cliché est étudié par le radiologue. Si une anomalie est repérée, d'autres examens sont prescrits.[23]



**Figure 11** : Une mammographie de face.[28]

### 2.3.2 L'Échographie

L'échographie est un examen par ultrasons. Elle est souvent utilisée en complément de la mammographie. Elle permet d'identifier plus clairement des nodules bénins (des kystes, par exemple), des ganglions lymphatiques suspects dans les creux axillaires ou des modifications indécélables à la palpation.[27] L'examen est totalement indolore et dure moins de 30 minutes. La patiente est allongée et un gel est appliqué sur le sein à observer. La sonde est alors appliquée fermement contre le sein et orientée dans toutes les directions pour observer la totalité du tissu mammaire.[23]

L'échographie devrait être la première ligne d'imagerie utilisée chez les femmes enceintes ou chez les femmes de moins de 30 ans.[25]



**Figure 12** : Échographie mammaire.[29]

### 2.3.3 IRM (imagerie par résonance magnétique)

L'utilisation de l'IRM pour les examens complémentaires est rare, est réservée pour des cas équivoques, mais ne remplace pas la biopsie. Elle se fait pour :[25]

- Les femmes à risque élevé de cancer du sein (>20% selon BRCAPRO ou BOADICEA).
- Les femmes porteuses de mutations BRCA.
- Les femmes non génétiquement testées mais provenant d'une famille avec une mutation BRCA connue.
- Les femmes ayant reçu de la radiothérapie au thorax entre 10 et 30 ans.
- Les femmes atteintes de syndromes génétiques (tels que le Li Fraumeni et le Cowden) ou qui ont des apparentés de 1er degré qui n'ont pas encore été testés.

## 2.4 Examen anatomopathologie

### 2.4.1 Biopsie mammaire

La biopsie mammaire consiste à effectuer un prélèvement d'une lésion détectée par palpation ou par mammographie afin d'être examiné au microscope par un médecin anatomopathologiste. Seul ce dernier est en mesure de déterminer si la lésion est cancéreuse ou non.[30]

De plus en plus, les biopsies se pratiquent à travers la peau, à l'aide d'une aiguille généralement guidée par échographie ou par mammographie. Ces techniques sont plus rapides et aussi efficaces pour établir un diagnostic.[30]

### 2.4.2 Prise en charge macroscopie de pièce de mastectomie

La mastectomie a pour but de retirer une tumeur cancéreuse dans votre sein. Elle permet d'enlever toutes les traces de cancer détectées. Elle diminue le risque que le cancer revienne ou qu'il atteigne d'autres endroits du corps.[31]

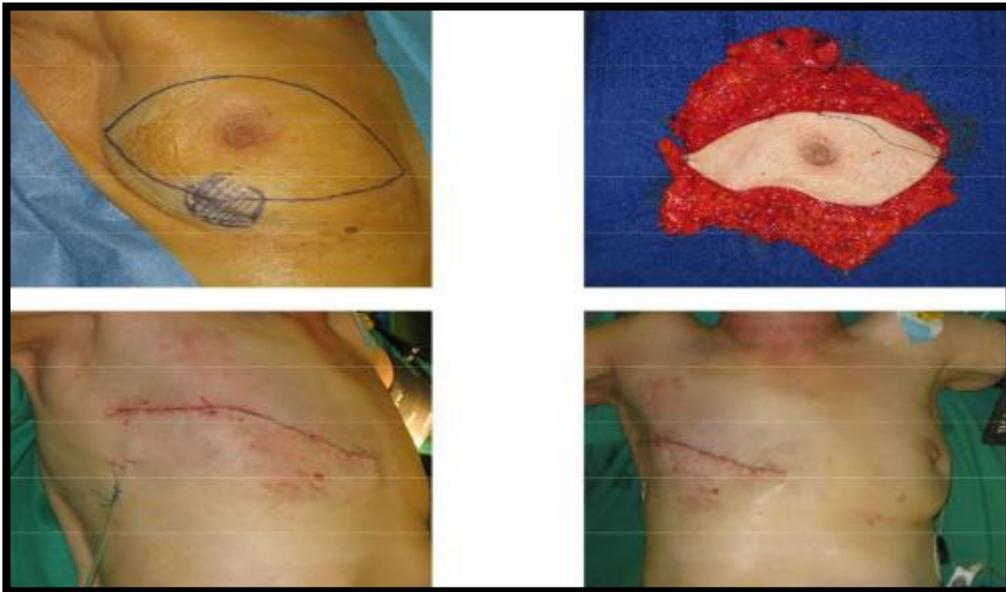
Les tissus retirés pendant l'opération sont analysés pour savoir la nature précise de la tumeur. Cette opération consiste deux types : mastectomie simple et mastectomie radicale modifié.[31]

➤ **Mastectomie simple**

Elle consiste à retirer tout le sein avec le mamelon. Le chirurgien retire parfois aussi quelques ganglions sous le bras (aisselle) pour vérifier s'ils sont touchés par le cancer.[31]

➤ **Mastectomie radicale modifiée**

Elle consiste à enlever tout le sein avec le mamelon. Des ganglions situés dans l'aisselle sont aussi enlevés.[31]



**Figure 13 :** Mastectomie totale (simple).[32]



**Figure 14 :** Pièce opératoire d'une mastectomie du sein droite et le curage axillaire. (Photo réel)

### 2.4.3 Prise en charge microscopique

La prise en charge des cancers du sein repose sur un certain nombre de facteurs histologique classique établissant des pronostics et des prises en charge thérapeutiques différentes. Ces facteurs histologiques dits classiques sont le grade histologique, l'index de prolifération Ki67, les récepteurs hormonaux aux estrogènes (RE) et à la progestérone (RP) et le statut HER2.[33]

#### 2.4.3.1 Types histopathologiques

La classification histopathologique des cancers du sein repose sur la diversité des caractéristiques morphologique des tumeurs. Dans sa version actuelle, qui a été approuvée par l'OMC en 2003, cette classification est adoptée dans le monde entier.[4]

Parmi tous les types invasifs, certains sont dits de bon pronostic : les carcinomes tubuleux, mucineux, adénoïde kystique et cribriformes infiltrant. Les types les plus fréquents sont les carcinomes infiltrant de type non spécifique (70% à 80%), et les carcinomes lobulaires infiltrant (5% à 15%). Les carcinomes médullaires, micropapillaires infiltrant.[4]

Les tumeurs malignes près de 95% d'entre elle correspondent à des carcinomes, c'est à dire des tumeurs malignes développées à partir du revêtement épithélial, des canaux et lobules mammaires. Les métastases sont exceptionnelles dans le parenchyme mammaire. La plus part des lésions du sein sont palpables, toutefois, le nombre de carcinomes non palpables représentant aujourd'hui près de 20% de l'ensemble des cancers du sein.[34]

#### 1) Carcinome *in situ* (CIS)

Les carcinomes *in situ* du sein ont été séparés en deux catégories :[35]

- ✓ Carcinome canalaire (CCIS).
- ✓ Carcinome lobulaire (CLIS).

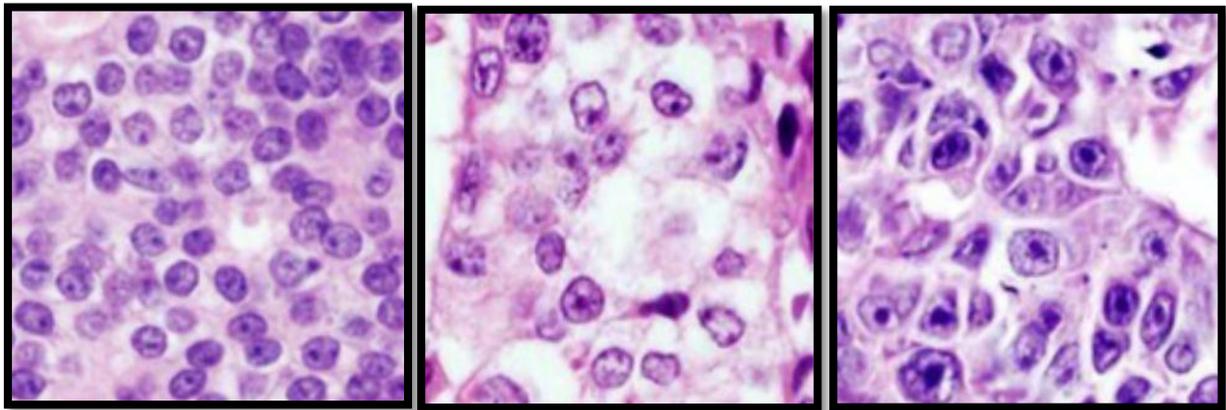
#### A. Carcinome canalaire *in situ* (CCIS)

Le carcinome canalaire « *in situ* » (CCSI), limité au canal galactophore sans dépasser la membrane basale, a été progressivement reconnu comme une maladie spécifique et distincte du cancer invasif.[36]

Les carcinomes canauxaires *in situ* (CCIS) représentent 85% à 90% des cancers du sein *in situ*. [37] Ils sont presque toujours découverts à la mammographie, le traitement de base

est la chirurgie conservatrice avec la radiothérapie mais dans 30% des cas la mastectomie nécessaire.[38] Les facteurs de risque pour les CCIS semblent être similaires à ceux du cancer invasif suggérant une étiologie commune.[36]

Seulement 1 à 2,6% des femmes diagnostiquées avec un CCIS mourront d'un cancer invasif du sein dans les dix ans qui suivent le diagnostic.[36]



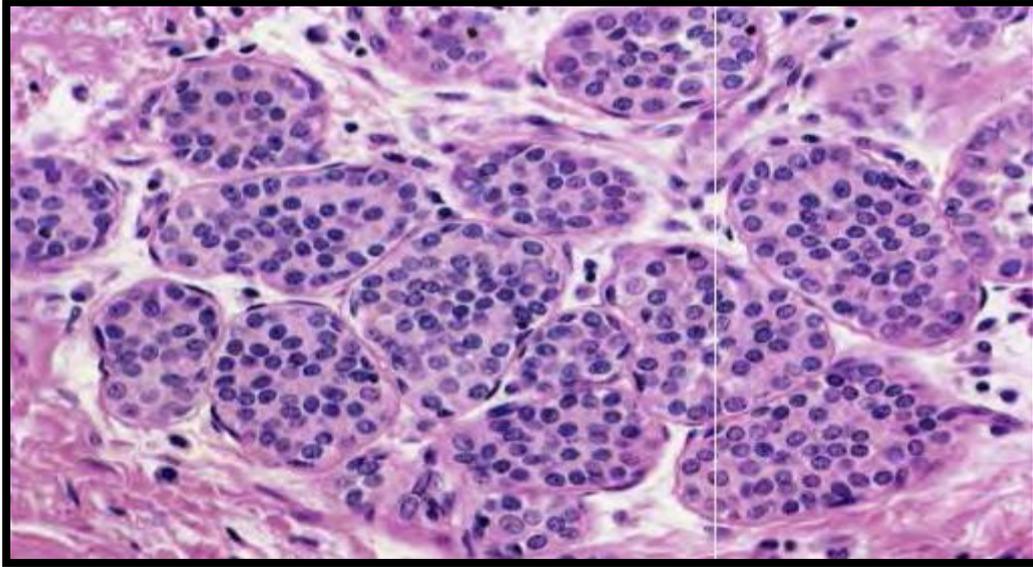
**Figure 15 :** Classification des carcinomes canaux *in situ* par grade nucléaire : bas, intermédiaire, haut.[36]

### **B. Carcinome lobulaire *in situ* (CLIS)**

Le carcinome lobulaire *in situ* est un carcinome intéressant les canalicules intra lobulaires qui sont comblés et distendus par une prolifération de cellule peut jointives sans envahissement du tissu conjonctif voisin. Les cellules tumorales peuvent se propager dans les canaux extra lobulaires et remplacer les cellules de l'épithélium canalaire.[39]

L'incidence des cancers lobulaires *in situ* est en augmentation surtout chez les femmes ménopausées. Longtemps considéré comme un simple facteur de risque de la survenue d'un cancer infiltrant ultérieur, il représente plutôt un état précancéreux dont la transformation infiltrant ultérieure n'est pas obligatoire. Le diagnostic clinique et radiologique en reste difficile et l'attitude thérapeutique variable suivant les équipe, allant de la simple surveillance à la mastectomie.[39]

Les CLIS reprennent environ 10 à 15% des cancers du sein *in situ*, soit approximativement 0,5 à 3,8% de l'ensemble des cancers du sein.[40]



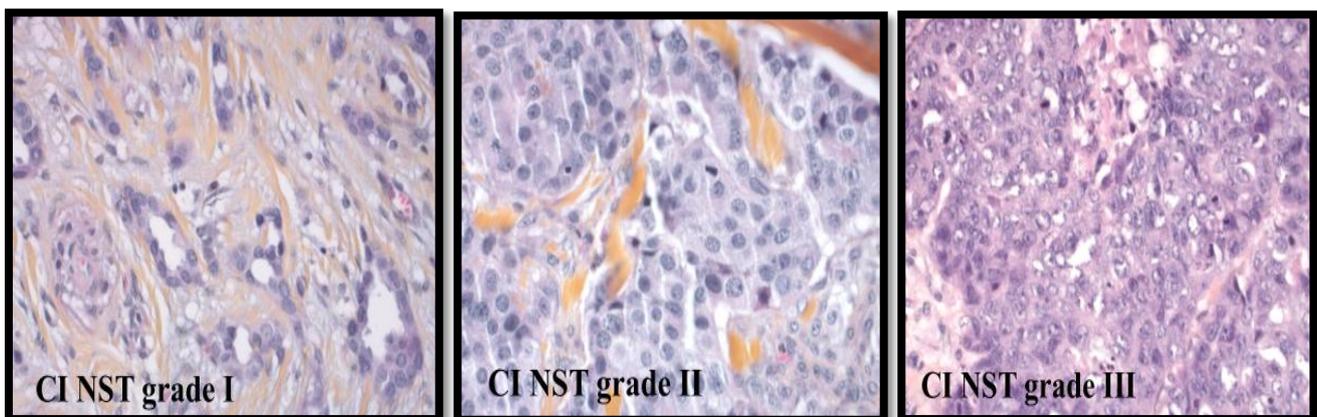
**Figure 16 :** Carcinome lobulaire *in situ* (CLIS).[41]

## 2) Carcinome infiltrant (CI)

Il existe différents types de cancer infiltrant. Certains sont plus fréquents et d'autres plus rares.[42]

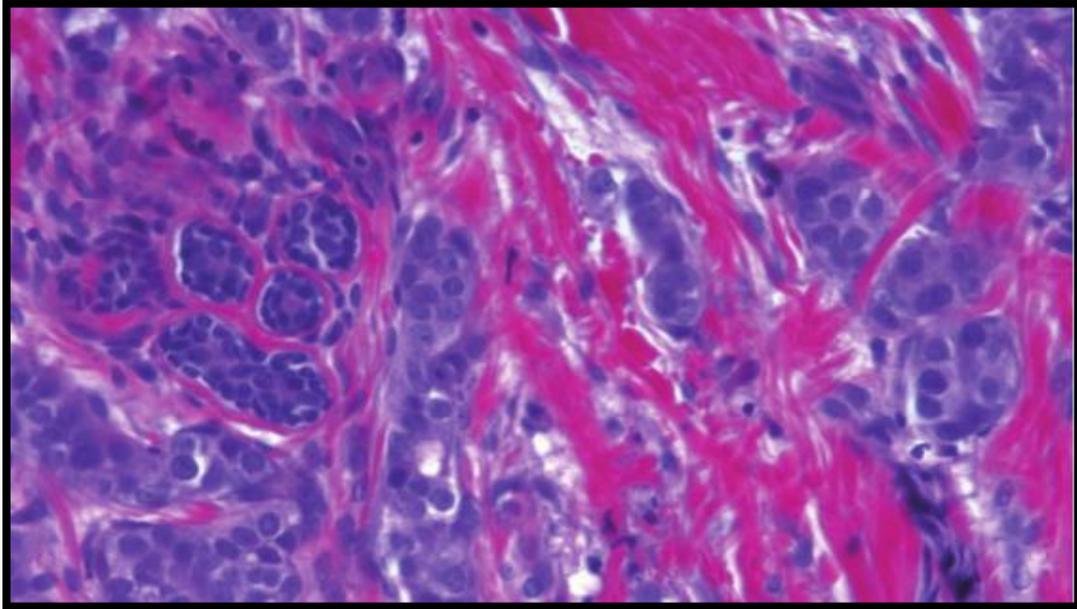
### A. Carcinome infiltrant de type non spécifique (CINS)

Le carcinome infiltrant de types non spécifique (carcinome canalaire infiltrant), tient sa dénomination du fait qu'on classe un carcinome infiltrant dans cette catégorie quand il ne présente pas de critère histologique spécifique permettant de la classer dans les autres catégories. Il est donc caractérisé par une grande diversité morphologique selon son degré de différenciation. Il représente 80% des carcinomes mammaires.[43]



**Figure 17 :** Carcinome infiltrant non spécifique (CINS).[44]

Les carcinomes canauxiaux infiltrants représentent la majorité des cancers invasifs du sein et la plupart n'ont pas de particularité histopathologique.[15] Il représente 70 à 80% des cancers infiltrant. Macroscopiquement, il s'agit d'une tumeur dure aux contours étoilés, rarement de consistance molle au aux contours nets. Le classement histoprognostique tient compte de la différenciation (formation de tubes ou de tissu glandulaire), des atypies nucléaires, de l'âge et du sexe, et des mitoses (comptées dans la zone la plus active), détermination trois grades de malignité.[45]



**Figure 18 :** Carcinome canalaire infiltrant (CCI).[46]

### **B. Carcinome infiltrant lobulaire (CIL)**

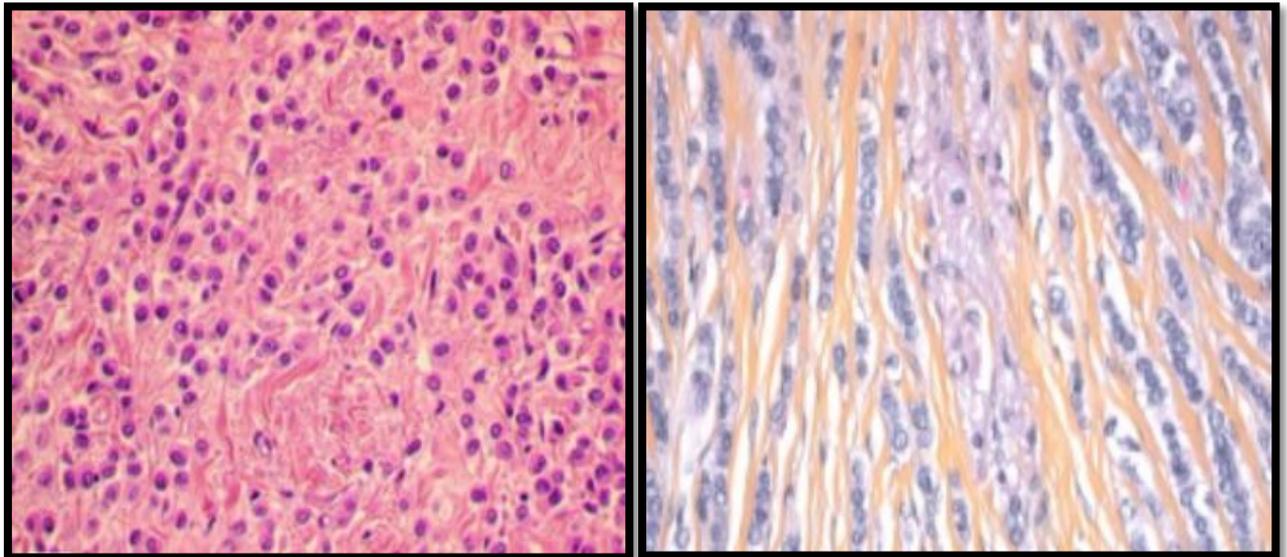
Le carcinome lobulaire infiltrant (CIL) représente 5 à 15% de l'ensemble des types histologique de cancers du sein. Le (CLI) réalise, dans sa forme classique, une tumeur mal limitée, constituée de petites cellules avec un pléiomorphisme nucléaire peu marqué, non-cohésives, isolées ou en file indienne. Ces cellules infiltrent le tissu adipeux et réalisent, autour des canaux galactrophoriques, des images typiques en cible. La réaction stromale est absente expliquant l'imprécision des limites tumorales.[47]

Le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) il est classé le deuxième type histologique le plus fréquent, après le cancer infiltrant non spécifique (CINS) et son incidence est nette augmentation. C'est un cancer d'évolution plus lente que le CINS avec de meilleurs facteurs pronostiques.[48]

En raison de leurs caractéristiques histologiques particulières, les carcinomes lobulaires infiltrants tendent à infiltrer le tissu mammaire adjacent sans détruire les structures anatomiques

ni entraîner de réaction desmoplastique franche. Par conséquent, ils tardent à former des masses palpables et donnent souvent des images subtiles en imagerie.[49]

Les carcinomes lobulaires infiltrants sont donc typiquement plus difficiles à détecter et sont de plus grande taille et à un stade plus avancé que les autres types de cancer du sein au moment du diagnostic. Comme ils sont également plus fréquemment multifocaux et/ou multicentriques et bilatéraux que les autres types du cancer du sein, l'extension tumorale est souvent sous-estimée en préopératoire.[49]



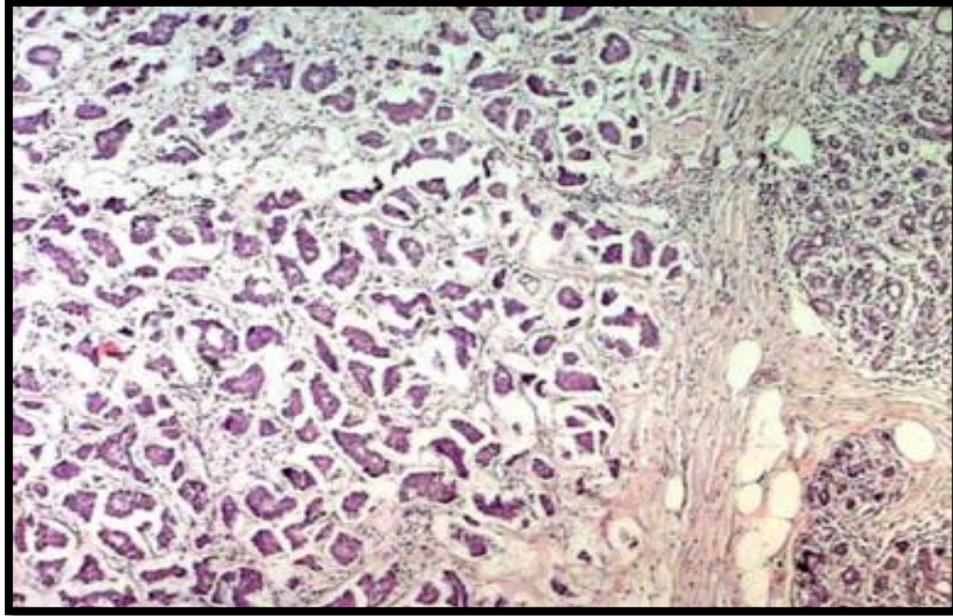
**Figure 19 :** Carcinome infiltrant lobulaire (CIL).[44]

### **C. Carcinome micropapillaire infiltrant (CMI)**

Le carcinome micropapillaire infiltrant (CMI) du sein caractérisé par un aspect histologique unique et une incidence extrêmement élevée de métastase ganglionnaires lymphatiques (95%).[31] Le carcinome micropapillaire du sein est une entité histologique particulière, rare et agressive.[51]

Les carcinomes micropapillaires avec un aspect histologique de CMI montrent une invasion massive en nids épithéliaux entourés d'un espace clair au sein d'un stroma fibreux. Reconnaître cette entité est crucial, même si elle constitue un petit contingent d'un carcinome mammaire ordinaire, car cela permet de prédire les métastases ganglionnaires lymphatiques, sans tenir compte de taille tumorale globale.[50]

Le carcinome micropapillaire de sein est une variante histologique rare et distincte des cancers du sein représentant moins de 3% de l'ensemble des carcinomes mammaires.[52]



**Figure 20** : Aspect morphologique d'un carcinome micropapillaire infiltrant (CMI) du sein (hématoxyline  $\times$  40).[51]

#### 2.4.3.2 Grade SBR (Scarff-Bloom-Richardson)

Le grade est un élément qui permet une stratification pronostique nette et trois catégories de cancer du sein. Le grade SBR modifié par Elston et Ellis est actuellement recommandé car il est plus standardisé.[46]

Trois paramètres sont pris en compte, chacun sur une échelle de 1 à 3 : la différenciation, l'anisocaryose et les mitoses. Il est important, en outre, de spécifier le compte mitotique en valeur absolue.[46]

Classiquement, les tumeurs de grade 1 présentant un développement lent avec une stroma-réaction importante alors que les tumeurs de grade 3 présentent une hypercellularité avec peu de stroma-réaction, et les tumeurs de grade 2 ont un aspect intermédiaire plutôt plus proche des tumeurs de grade 1.[33]

1. Différenciation tubulo-glandulaire : Proportion de tubes ou glandes dans la tumeur (en % de surface tumorale)	Score
>70% : tumeurs bien différencié	1
10 à 75% : tumeurs moyenne différencié	2
<10% : tumeurs peu différencié	3
2. pléomorphisme nucléaire : degré d'atypie apprécié sur la population tumorale prédominante	/
Noyaux petits, réguliers, uniformes	1
Pléomorphisme modéré	2
Variation marquées de taille, de forme, avec nucléoles proéminents	3
Nombre de mitoses (à compter sur 10 champs au grossissement x400, valeurs définies pour un champ de 0,48 mm de diamètre, calibrage di microscope nécessaire pour des champs différents)	/
0 à 6 mitoses	1
7 à 10 mitoses	2
>12 mitoses	3
Au totale	
Grade 1	3 ou 4 ou 5
Grade 2	6 ou 7
Grade 3	8 ou 9

**Tableaux 01** : Grade SBR modifié par Elston et Ellis.[53]

### 2.4.3.3 Détermination du phénotype moléculaire

Le type histologique de la tumeur selon l'OMC est corrélé à des aspects spécifiques de l'imagerie en fonction de chaque type. Cette classification morphologique a été améliorée par la connaissance des anomalies moléculaires des cancers du sein, ce qui a permis de définir des sous-groupes de cancer ayant des pronostics distincts et des réponses différentes au traitement.[45]

Bien que de nombreux gènes et protéines aient été étudiés dans le cancer du sein, actuellement seuls HER2, RE, RP sont pris en compte pour le choix thérapeutique.[54]

**1) HER2**

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.[55]

Les taux de surexpression de HER2 sont différents en fonction du stade, de la taille, du grade, du statut ganglionnaire axillaire et du type histologique du carcinome infiltrant. Le taux de surexpression moyen (scores 3+ et 2+ amplifiés) des tumeurs T1a-T2 de moins de 3cm est de 9 à 13%.[55]

**2) RE**

C'est un facteur de transcription nucléaire via des sites de liaison spécifiques au niveau de l'ADN appelés ERE (Estrogen Responsive Elements).[43]

Les cancers du sein exprimant le RE sont sensibles aux traitements hormonaux (Selective Estrogen Receptor Modulator (SERM), anti-aromatases, Selective Estrogen Receptor Downregulator (SERD)).[43]

**3) RP**

Un facteur de transcription nucléaire il est exprimé dans 67% des cancers du sein. Son expression est induite par le RE et traduit une voie RE fonctionnelle. Il s'agit d'un facteur pronostique, son absence d'expression est associée à une augmentation de la fréquence des métastases à distance. Il est plus souvent exprimé dans les cancers de phénotype luminal A, par rapport aux cancers de phénotype luminal B.[43]

**4) Ki67**

L'évaluation de Ki67 est principalement utilisée comme facteur pronostique permettant de guider la décision d'une thérapie adjuvante. Mais également comme facteur prédictif de réponse au traitement néo-adjuvant dans le cancer du sein RE+/HER2- et RE-/HER2-, un Ki67 élevé en post néo-adjuvant est associé à un pronostic défavorable.[56]

Le Ki67 aujourd'hui principalement à distinguer les cancers du sein luminaux A des luminaux B parmi les cancers RE+/HER2-, par conséquent, à orienter la décision d'une chimiothérapie adjuvante au lieu d'une hormono-thérapie seule.[56]

L'analyse par clustering hiérarchique non supervisé des profils d'expression génomique de nombreux tumeurs a permis de distinguer quatre principales classes moléculaires de cancer du sein : luminal A, luminal B, et basal-like. Ces groupes définis par des profils génomiques avaient la particularité de présenter des caractéristiques différentes en termes d'incidence, de présentation clinique, de pronostic et de réponse au traitement.[57]

### 5) Phénotype luminal A

Il s'agit de carcinomes infiltrants du sein de grade histologique 1 ou 2, exprimant fortement en IHC, RE et RP. Ces tumeurs ne surexpression pas HER2 et elles ont un index de prolifération Ki67 bas.[43]

On retrouve dans cette catégorie de tumeurs les carcinomes infiltrants de type non spécifique, les carcinomes lobulaires mucineux, les carcinomes cribriformes infiltrants :[43]

- RE et RP  $\geq 10\%$
- Score HER2 0,1 + ou 2 + non amplifié
- Ki67  $< 20\%$

Le seuil de RE et/ou RP supérieur ou égal à 10% soit plus approprié que le seuil de 1% recommandé par l'ASCO. Le seuil de 20% utilisé pour Ki67 permet de mieux séparer les tumeurs proliférantes des autres tumeurs du sein.[43]

### 6) Phénotype luminal B

Responsable d'environ 20 à 30% des cas de cancer du sein invasif. Ce sous-type peut être catégorisé immunophénotypiquement en :[58]

- **Luminal B (HER-)** : ER+ ( $\geq 1\%$ ), PR- ou  $< 20\%$ , HER2- ( $\leq 10\%$ ) et taux élevé de Ki67 ( $\geq 20\%$ ).
- **Luminal B (HER+)** : ER+ ( $\geq 1\%$ ), HER2+ ( $> 10\%$ ) et tout niveau de PR et de Ki67 ( $\geq 20\%$ ).

Le sous-type luminal B est considéré comme la forme la plus agressive des cas de cancer du sein hormono-dépendant, nécessite des traitements supplémentaires à l'hormonothérapie, tels que la chimiothérapie (lorsque HER2 +/-) ou une thérapie ciblée (lorsque HER2+).[58]

**7) Phénotype triple négatif**

Il s’agit de carcinomes infiltrants du sein de phénotype quadruple-négatif, c’est-à-dire n’exprimant pas le RP, ni RA, et ne surexprimant pas HER2. La majorité de ces tumeurs correspondant à des carcinomes infiltrants de type non spécifique de grade histologique 3 avec un index de prolifération Ki67 élevé. Cette catégorie inclut également les carcinomes avec aspects médullaires et les carcinomes métaplasiques.[43]

L’étude de Won et al. A identifié ceux présentant le meilleur rapport spécificité/sensibilité, il s’agit de CK5, nestine, INPP4B et c-Kit :[43]

- RE et RP < 10%
- RA < 10%
- Score HER2 0,1+, 2+ non amplifié
- INPP4B ≤ 5% ou nestine ≥ 1% ou CK5 ≥ 1% ou c-Kit ≥ 20%.

Sous-type	Origine	Phénotype	Type histologique du carcinome	Pronostic
Basal	Cellule myoépithéliale	RE- HER- CK5/6+ EGFR+	-Canalaire de grade 3 -Médullaire -Métaplasique	Défavorable
HER2	Non connu	HER2+ CK8/18+ CK19+	-Apocrine -Canalaire de grade 2 – 3	Défavorable
Luminal	Cellule luminale	RE+ CK8/18+ CK19+	-Canalaire de grade 1	Favorable

**Tableau 02 :** Caractéristique des principaux sous-types moléculaires.[54]

**2.4.3.4 Classification TNM**

La classification TNM pour chaque site tumorale suit deux systèmes :[59]

- Une classification clinique (cTNM), qui découle de l’évolution clinique, endoscopique et radiologique avant traitement.

- Une classification histopathologique (pTNM), résultant de l'évolution histopathologique après résection chirurgicale, permettant de décider de l'indication à un traitement adjuvant

Les différentes combinaisons de T, N et M sont finalement regroupées en quatre stades allant de I à IV.[59]

<b>Tumeur primitive (T)</b>	
<b>Tx</b>	Détermination de la tumeur primitive impossible.
<b>T0</b>	Pas de signe de tumeur primitive.
<b>Tis</b>	Carcinome <i>in situ</i> .
<b>Tis (CCIS)</b>	Carcinome canalaire <i>in situ</i> . Dans la classification 2017, le carcinome lobulaire <i>in situ</i> considéré comme une lésion "bénigne" et est donc exclu la classification PTNM.
<b>Tis (paget)</b>	Maladie de paget du mamelon sans tumeur décelable. Note : une maladie de paget avec tumeur décelable est à classer en fonction de la taille de la tumeur.
<b>T1</b>	Tumeur $\leq 2$ cm dans sa plus grande dimension.
<b>T1 mic</b>	Micro-invasion $\leq 0,1$ cm dans sa plus grande dimension. Note : la micro-invasion est une extension des cellules cancéreuse, au-delà de la membrane basale sans dépasser 0,1 cm. Quand plusieurs sites de micro-invasion existent, le plus important est pris en compte pour classer la micro-invasion (ne pas prendre en compte la somme des sites). La présence de multiples sites de micro-invasion doit être notée.
<b>T1a</b>	0,1 cm $< T \leq 0,5$ cm dans sa plus grande dimension. <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pour les lésions entre 1 et 2 mm, il est recommandé, du fait l'imprécision de la mesure, de la taille, de formuler le compte-rendu en disant que la tumeur avoisine les 2 mm.</li> <li>▪ Il est bien précisé que le plus grand diamètre du nodule principal doit servir à cette classification. En cas de petit(s) nodule(s) satellite(s), ces derniers ne doivent pas être ajoutés à la taille du nodule principale.</li> <li>▪ En cas de tumeurs multiples, le plus grand diamètre de la tumeur la plus volumineuse doit servir pour le pT. Les dimensions des autres tumeurs plus petites ne doivent pas être ajoutées à la taille du nodule principale.</li> </ul>

<b>T1b</b>	0,5 cm < T ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension.
<b>T1c</b>	1 cm < T ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension.
<b>T2</b>	Tumeur 2 cm < T ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension.
<b>T3</b>	Tumeur > 5cm dans sa plus grande dimension.
<b>T4</b>	Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique et/ou à la peau.
<b>T4a</b>	Extension à la paroi thoracique. Note : la paroi thoracique comprend les côtes, les muscles intercostaux et le grand dentelé mais ne comprend pas le muscle pectoral.
<b>T4b</b>	Œdème (y compris la « peau d'orange ») ou ulcération cutanée du sein ou nodules de perméation cutanés limités au même sein. Il est précisé que l'atteinte cutanée uniquement visible microscopiquement en l'absence d'ulcération ou de "peau d'orange" clinique, ne doit pas être classée comme T4b mais la tumeur doit être classée seulement en fonction de sa taille.
<b>T4c</b>	A la fois 4a et 4b.
<b>T4d</b>	Carcinome inflammatoire. Note : le carcinome inflammatoire du sein est caractérisé par une induration cutanée diffuse, d'aspect charnu, à bords érysipéloïdes, habituellement sans tumeur palpable sous-jacente. Si la biopsie de la peau est négative et s'il n'y a pas de cancer primitif localisé, mesurable, un carcinome inflammatoire clinique (T4d) est classé pTX sur le plan histopathologique.
<b>Adénopathies régionales (N)</b>	
<b>Nx</b>	Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (du fait, par exemple, d'une exérèse antérieure).
<b>N0</b>	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional.
<b>N1</b>	Ganglions axillaires de niveau I et II homolatéraux mobiles.
<b>N2</b>	Métastases dans un ou plusieurs ganglions axillaires de niveau I et II homolatéraux fixé(s) ou confluent(s) ou dans un ou plusieurs ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement détectables en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire cliniquement évidente.
<b>N2a</b>	Métastase dans un ou plusieurs ganglion(s) axillaire(s) fixé(s) entre eux (confluents) ou à d'autres structures.

<b>N2b</b>	Métastase cliniquement détectables uniquement dans les ganglions mammaires internes, et en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire cliniquement décelable.
<b>N3</b>	Métastase dans les ganglions sous-claviculaires homolatéraux (niveau III) avec ou sans envahissement ganglionnaire axillaire (niveau I, II) ou métastase ganglionnaire mammaire interne homolatéral cliniquement détectable en présence de métastase axillaire (niveau I, II) cliniquement évidente, ou métastase ganglionnaire sous-claviculaires homolatérales avec ou sans envahissement ganglionnaire axillaire ou mammaire interne.
<b>N3a</b>	Métastase(s) ganglionnaire(s) sous-claviculaire(s).
<b>N3b</b>	Métastases ganglionnaires mammaires interne et axillaires.
<b>N3c</b>	Métastase(s) ganglionnaire(s) sus-claviculaire(s).
<b>Métastases à distance (M)</b>	
<b>Mx</b>	Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance.
<b>M0</b>	Absence de métastase à distance.
<b>M1</b>	Présence de métastases(s) à distance.

**Tableau 03** : Classification TNM 8ème édition 2017.[53]

# **Chapitre 04**

## Prise en charge thérapeutique

## 1. Prise en charge thérapeutique

Il existe aujourd'hui des principes généraux dans la mise en œuvre des traitements du cancer du sein. La chirurgie et la radiothérapie sont des traitements locaux, tandis que la chimiothérapie, l'hormonothérapie ou les thérapeutiques ciblées traitent l'organisme dans son ensemble, pour prévenir la formation de métastase.[60]

### 1.1 Chirurgie

L'intervention chirurgicale consiste généralement la première étape du traitement après le diagnostic de cancer du sein. Selon la taille, la localisation et la nature de la tumeur, différentes techniques peuvent être employées afin d'assurer une excision totale de la lésion tout en garantissant, dans la mesure du possible, un bon résultat esthétique.[61]

La chirurgie reste une étape incontournable du traitement des cancers du sein qui sont très majoritairement diagnostiqués à des stades précoces en particulier, grâce au dépistage. L'évolution de la chirurgie du cancer du sein s'oriente vers une désescalade conforme aux données scientifiques et aux attentes des patientes en termes de qualité de vie. Au niveau mammaire, l'évolution vers une chirurgie conservatrice se renforce grâce aux techniques chirurgicales complexes (oncoplastie) et aux traitements symétriques néo-adjuvants. Au niveau ganglionnaire, le prélèvement du ganglion sentinelle supplante progressivement le curage axillaire sans perte de chance pour les patientes, permettant de réduire la morbidité axillaire.[62]

### 1.2 Radiothérapie

La radiothérapie 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.[61]

La radiothérapie utilise des rayonnements ionisants pour détruire les cellules cancéreuses en les empêchant de se multiplier. Elle consiste à diriger précisément ces rayonnements (appelés aussi rayons ou radiation) sur la zone à traiter, tout en préservant le mieux possible les tissus sains et les organes avoisinants, dit organe à risque. La radiothérapie externe, c'est la modalité la plus fréquente pour la radiothérapie des cancers du sein.[63]

La radiothérapie du sein permet de consolider l'effet de la chirurgie et de diminuer les risques de récurrence locale.[64]

### 1.3 Chimiothérapie

Une chimiothérapie est un traitement qui agit dans l'ensemble du corps à l'aide de médicament. Ces médicaments ont pour but de détruire les cellules cancéreuses ou de les empêcher de se multiplier. La décision d'effectuer une chimiothérapie dépend des caractéristiques de chaque cancer.[13]

Pour les tumeurs mammaires localement avancée, la chimiothérapie peut être administrée avant le traitement chirurgical afin de diminuer la taille de la lésion, permettant ainsi un traitement conservateur initialement impossible, elle permet le traitement des formes inopérable d'emblée, en particulier les formes localement avancées et inflammatoires.[65]

Le choix de la chimiothérapie en néo-adjuvant ou adjuvant doit être guidé par le type histologique de la tumeur, le stade de la tumeur et les comorbidités de la patiente.[66]

#### 1.3.1 Chimiothérapie néo-adjuvant

La chimiothérapie néo-adjuvant consiste une stratégie thérapeutique utilisée dans les cancers du sein localement avancé, avec pour objectif de réduire la taille tumorale afin d'augmenter les possibilités de conservation mammaire et éradiquer la maladie métastatique.[67]

Les principales indications d'un traitement néo-adjuvant sont les suivantes :[65]

- ✓ Les tumeurs non accessibles à une chirurgie conservatrice d'emblée.
- ✓ Les tumeurs initialement non résécables ou localement évoluées en vue d'une réaction carcinologiquement satisfaisante.
- ✓ Les cancers du sein inflammatoires.

Les patientes ayant un cancer du sein de type triple négatif ou HER2 positif peuvent également bénéficier d'un traitement néo-adjuvant.[65]

#### 1.3.2 Chimiothérapie adjuvant

On parle de traitements médicamenteux adjuvants lorsque ceux-ci sont administrés après un traitement chirurgical.[68]

Toutefois, il arrive que certaines cellules cancéreuses ne soient pas détectées lors des examens et qu'elles échappent à la chirurgie, les traitements adjuvants ont pour le but de

détruire ces cellules et de réduire le risque récidive dans le sein opéré, dans l'autre sein ou à distance du site de la tumeur.[68]

Les recommandations de chimiothérapie adjuvant ont traditionnellement été déterminées par des estimations du risque récidive et du bénéfice attendu du traitement. Ces estimations intégraient historiquement des facteurs clinicopathologiques, tels que l'âge du patient, la taille de la tumeur ; l'atteinte ganglionnaire, le grade histologique, l'expression de récepteur d'œstrogène (ER), la surexpression de HER2 et les comorbidités, avec la préférence du patient.[69]

#### **1.4 Hormonothérapie**

L'objectif principal du traitement hormonal des cancers du sein est de réduire le risque de rechute locale ou à distance des cancers hormono-dépendants et ainsi d'augmenter la survie à long terme.[70]

Les récepteurs des œstrogènes sont des cibles majeures des traitements des cancers du sein, les traitements hormonaux des cancers du sein visent à bloquer l'activation de ces récepteurs par les œstrogènes endogènes, soit par inhibition compétitive tels que les anti-œstrogènes, soit en inhibant la synthèse d'œstrogène à partir d'androgènes d'origine surrénalienne chez les femmes ménopausées tels que les inhibiteurs d'aromatase.[70] L'hormonothérapie du cancer du sein cherche à supprimer l'action stimulante des œstrogènes sur les cellules tumorales.[71]

L'hormonothérapie permet d'obtenir des régressions tumorales importantes et durables au prix d'effets secondaires mineurs. En traitement adjuvant, l'hormonothérapie réduit le risque de rechute et risque de décès.[71]

#### **1.5 Thérapie ciblée**

Les thérapies ciblées anticancéreuses sont des médicaments qui visent à bloquer la croissance et/ou la propagation des cellules tumorales en s'attaquant spécifiquement à certaines de leurs anomalies. Leur mode d'action principale passe par une inhibition des mécanismes mêmes de l'oncogenèse avec une spécificité importante pour leurs cellules cancéreuses ou leur microenvironnement. Il peut s'agir d'inhibiteurs intracellulaires (ce sont des petites molécules chimiques, notamment des inhibiteurs de protéines kinase) ou d'inhibiteurs extracellulaires (ce sont des médicaments biologiques, notamment des anticorps monoclonaux).[72]

Deux cibles thérapeutiques ont été retenues comme ayant un impact majeur sur la stratégie de prise en charge du cancer du sein. Il s'agit des récepteurs hormonaux (RH) et de l'oncoprotéine HER2-neu (HER2).[73]

La détermination du statut des récepteurs hormonaux et de l'HER2 est obligatoire pour toutes les tumeurs invasives pour le choix de la thérapeutique et l'établissement du pronostic.[73]

### 1.5.1 Anti-HER2

Le récepteur de type 2 à l'Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) humain (=HER2) appartient à la classe des récepteurs tyrosines kinases transmembranaires. Il est impliqué dans la régulation de la prolifération cellulaire. Cette protéine est codé par le proto-oncogène HER2/neu situé au niveau de chromosome 17. Son amplification ou sa surexpression conduit à l'apparition, au sein de la cellule cancéreuse d'un caractère plus agressif. HER2 est surexprimé dans 15 à 20% des cancers du sein avec pour conséquence :[74]

- Tendance à développer des tumeurs peu différencié ayant un taux de prolifération plus élevé.
- A avoir une atteinte ganglionnaire et à ne pas exprimer les récepteurs hormonaux.

L'ensemble de ces caractéristiques est associé à un risque élevé de récurrence ou de décès. Du fait du mauvais pronostic associé à cette surexpression, des thérapeutiques ciblées anti-HER2 ont été mises au point : le trastuzumab (Herceptin 1) et lapatinib (Tyverb 1).[74]

### 1.5.2 Thérapies antiangiogéniques

L'angiogenèse, processus impliqué dans le développement des vaisseaux, joue un rôle essentiel dans la croissance tumorale locale et le développement de métastase. Le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) est un des promoteurs les plus puissants.[75]

Dans les cancers du sein invasif, il existe une surexpression de VEGF qui représente un facteur pronostique important en termes de survie sans progression (SSP) et survie globale (SG) chez les patientes avec ou sans atteints ganglionnaires. La surexpression du VEGF est également un facteur de mauvais pronostic chez les patients avec un cancer du sein métastatique (CSM) traitées par tamoxifène ou chimiothérapie. C'est pour son rôle dans le processus de carcinogènes que le VEGF est devenu une cible pharmacologique dans le développement des thérapies en oncologie.[74]

# Partie pratique

# Matériel et méthode

## 1. Etude Anatomopathologique

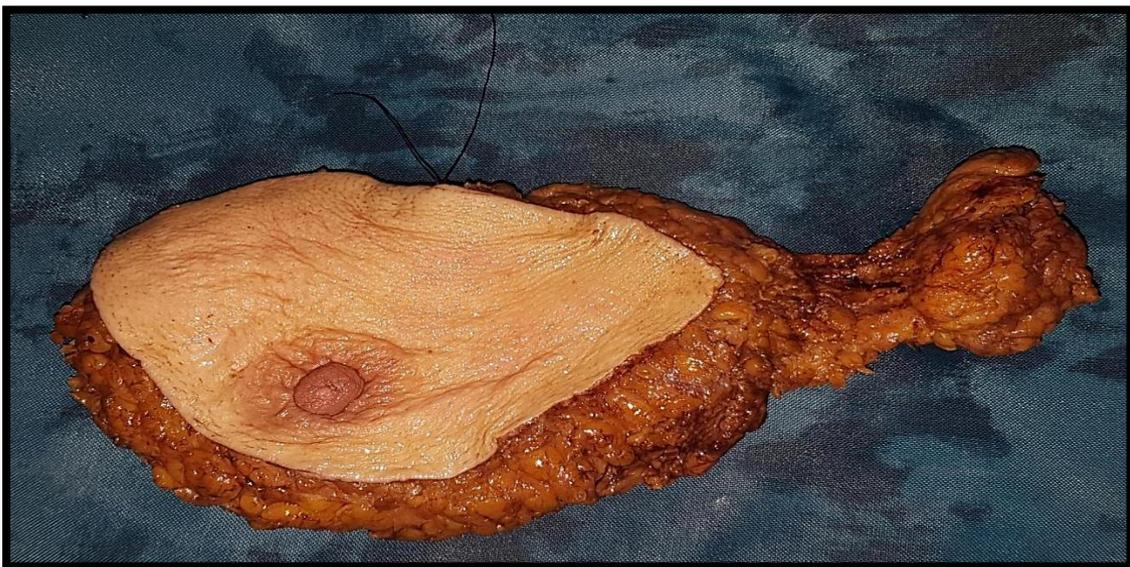
Les échantillons sont livrés avec les données sur la fiche d'information et sont reçus au laboratoire d'Anatomie et Cytologie pathologique du Centre Hospitalo-Universitaire Benbadis Constantine (CHUC). La pièce passe par plusieurs étapes jusqu'à l'obtention d'une lame colorée visible au microscope optique.

### 1.1 Prise en charge macroscopique de la pièce

L'objectif de la prise en charge macroscopique de la pièce opératoire (prélèvement mammaire) c'est l'obtention des informations morphologiques, topographiques et histopronostiques pour le diagnostic et le traitement des lésions mammaires.

Cette prise en charge s'articule autour des étapes suivantes :

- Orientation de la pièce opératoire, qui dépend des repères (fils, clips, ...).
- Nous mesurons la longueur horizontale et verticale de la pièce opératoire.
- On met l'encre sur la surface de côté inférieure de la pièce, et on laisse sécher.
- On découpe la pièce en plusieurs tranches comme les feuilles d'un livre, puis on cherche s'il y a des tumeurs incluant dans le tissu du la mastectomie.
- Les tumeurs trouvées sont coupés et mise en place dans des cassettes identifiées avec le même numéro de mastectomie.
- Les prélèvements sont fixés dans le formol dilué à 10%, dont le but est la déshydratation pendant 15 jours.



**Figure 21** : Pièce opératoire du sein gauche (mastectomie gauche). (Photo réel)



**Figure 22 :** La mensuration de la mastectomie. (Photo réel)



**Figure 23 :** Pièce opératoire du sein tenté à l'encre. (Photo réel)



**Figure 24 :** La découpe de la pièce, l'obtention et la mensuration de tumeur. (Photo réel)



**Figure 25 :** La mise de la tumeur dans les cassettes. (Photo réel)

## 1.2 L'inclusion

Cette étape permet l'imprégnation des pièces de la tumeur dans la paraffine au fond des moules métalliques ce qui facilite sa manipulation sans les détruire. Les blocs obtenus sont numérotés et prêts à être coupés au microtome.



Figure 26 : L'appareil d'inclusion. (Photo réel)

## 1.3 Technique microtomie (Réalisation des coupes)

Cette étape à l'aide de microtome permet d'avoir des coupes très fines pour faciliter l'observation microscopique. Les blocs est placé sur le porte-objet du microtome, ensuite des coupes de 4  $\mu\text{m}$  sont réalisées pour obtenir à la fin des rubans de paraffine contenant notre fragment.

Le ruban sera étalé sur une lame contenant des gouttes d'eau qui permettent d'avoir des coupes planes (pas plissées) et intactes. Ces dernières sont mises sur la plaque chauffante à 37°C pour éliminer l'excès de paraffine et laissées pendant 1 h pour sécher.



Figure 27 : La microtomie 1<sup>er</sup> étape. (Photo réel)

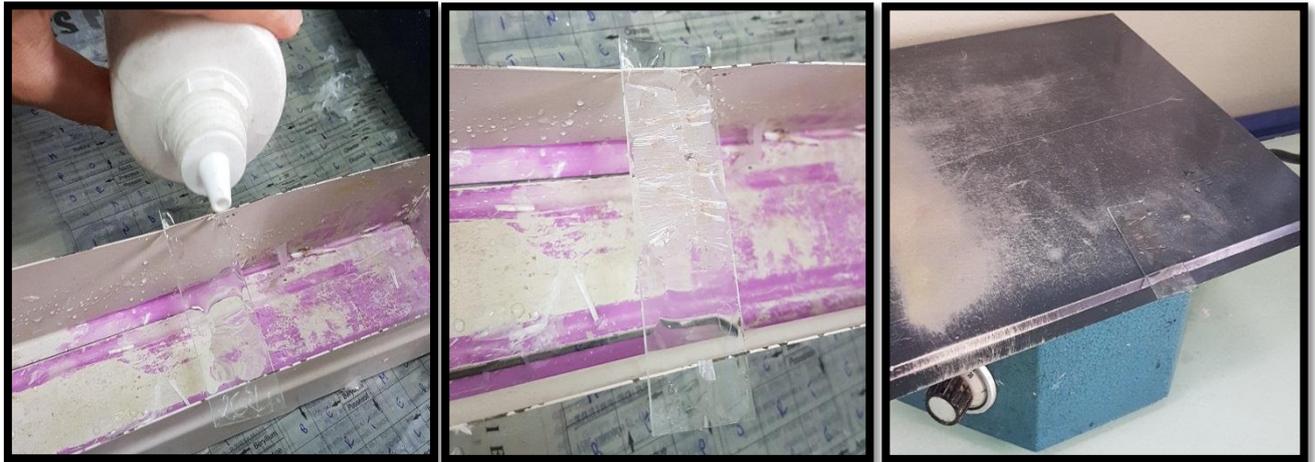


Figure 28 : La microtomie 2<sup>ème</sup> étape. (Photo réel)

#### 1.4 Coloration

Cette étape permet la clarification de la structure des tissus (noyau, cellule, paroi, cytoplasme....) et d'autres composants.

Avant l'étape de la coloration les lames doivent être passées par un déparaffinage et une réhydratation par l'utilisation de plusieurs solutions. (Tableaux 04)

Solution	Durée
Xylène 1	15 minutes
Xylène 2	15 minutes
Alcool 1	5 minutes
Alcool 1	5 minutes
Rinçage avec l'eau	
Hémalin (colorée les noyaux en violet)	3 minutes
Rinçage avec l'eau	
Eosine (colorée le cytoplasme en rouge)	2 minutes
Rinçage avec l'eau puis laissée sécher	
Alcool 2	3 minutes
Alcool 2	3 minutes
Xylène 1	3 minutes
Xylène 2	3 minutes
Xylène 3	3 minutes

Tableau 04 : Les étapes de la coloration.

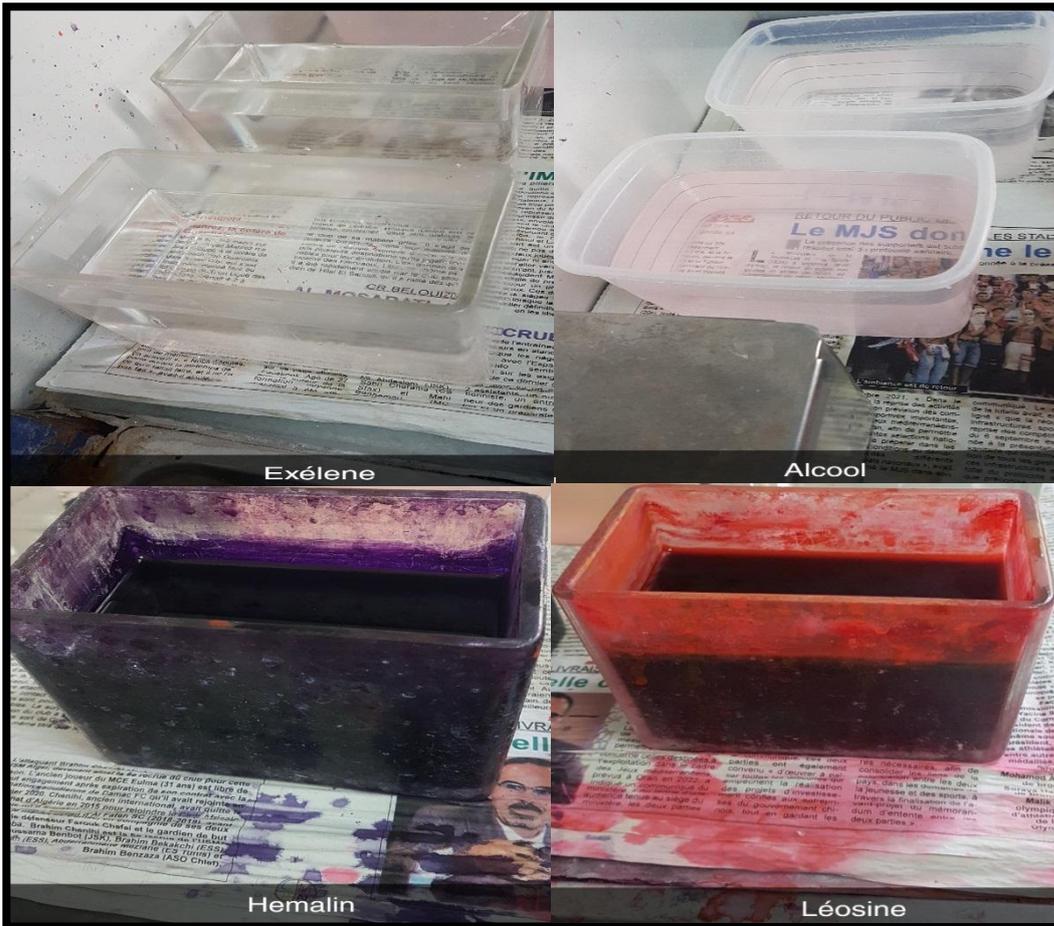


Figure 29 : Les solutions utilisées dans la coloration. (Photo réel)

### 1.5 Montage

Le montage des lames est réalisé à l'aide d'Eukitt et lamelle qui permet la conservation des tissus. Les lames obtenues sont prête à l'observation microscopique.



Figure 30 : Etape de montage. (Photo réel)

## 2. Etude de profile d'expression de l'oncogène par technique immunohistochimique

L'immunohistochimique est une technique utilisée pour visualiser les marqueurs moléculaires spécifiques dans différents types de tumeurs.

Cette technique passe par plusieurs étapes :

### 2.1 Préparation des coupes

Après inclusion en paraffine, les blocs reçus sont coupés en minces rubans à l'aide de microtome réglé à 4µm qui seront ensuite étalés sur des lames sélanisées (la lame permet l'adhésion du fragment), puis dans l'étuve à 60°C pendant une nuit.

### 2.2 Protocol de la technique

- Déparaffiner et réhydrater les lames dans une batterie qui contient :
  - 3 xylènes
  - 3 alcools
  - 2 eaux distillées
- Incuber les lames dans le bain marie à 98°C où se trouvent des solutions de démasquage pendant 40 minutes sur le but de démasquer l'antigène en rompant les liaisons covalentes inter et intra moléculaires causées par la fixation au formol.
  - Solution bleu (PH=09)
  - Solution rose (PH=05)
- Après 20 minutes de refroidissement, on retire les lames et on les lave par solution TBS.
- Dans une chambre humide de la haute et à une durée de 5 minutes les lames sont placées en présence de la peroxydase block qui a un rôle de bloquer les peroxydases endogène.
- Les lames sont lavées à l'eau distillée puis incubées avec l'anticorps primaire (anticorps dilué : anti HER2, anti RE, anti RP) 30 minutes avant le 2<sup>ème</sup> rinçage.
- L'utilisation d'un deuxième anticorps (HRP) dans une durée de 30 minutes.
- La dernière étape de révélation est faite par l'incubation avec le DAB pendant 10 minutes.
- Rincer à l'eau distillée.
- Colorer les lames à l'hématoxyline.

## MATERIEL ET METHODE

- A la suite de rinçage du contre coloration, on passe à la déshydratation dans l'alcool.
- Laisser les lames séché à l'aire libre.
- Pour la conservation du tissu il faut faire le montage avec l'Eukitt et monter les lames pour l'observation.



Figure 31 : Matériel et Protocol de l'immunohistochimique. (Photo réel)



### 3. Etude épidémiologique

#### 3.1 Description

Il s'agit d'une étude épidémiologique, rétrospective descriptive qui porte sur 746 prélèvements (biopsies, mastectomies) de patientes atteintes du cancer du sein, c'est une étude qui s'est étalée sur une période de trois ans (janvier 2019 à avril 2022) au niveau du service d'Anatomie et Cytologie pathologique du Centre Hospitalo-Universitaire Benbadis Constantine (CHUC).

Les données ont été recueillies à partir des fiches de renseignements cliniques et les comptes rendus anatomopathologiques des patientes.

Une fiche d'exploitation a été établie comme suit :

- Le sexe.
- l'âge.
- La localisation.
- La taille tumorale.
- Le type histologique.
- Phénotype moléculaires

#### ➤ Critères d'inclusions

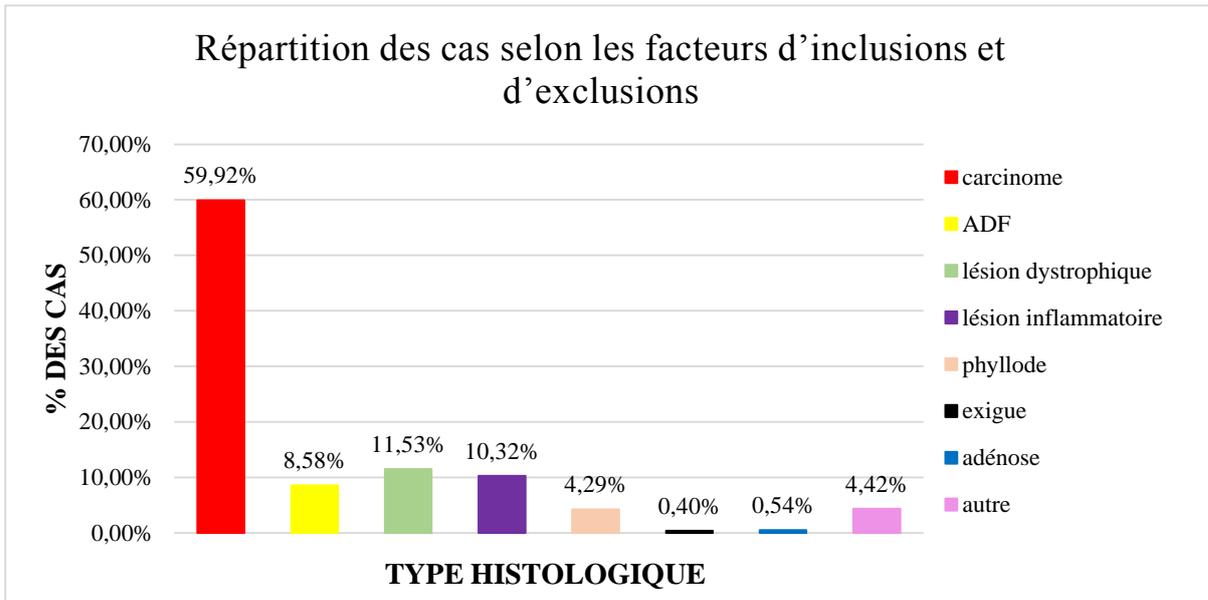
Les prélèvements inclus dans notre étude concernent les diagnostics de carcinomes (447 cas) : répartis comme suit : le carcinome infiltrant de type non spécifique (CNIS) dans 351 cas (78,52%), carcinome infiltrant lobulaire dans 66 cas (14,77%), carcinome canalaire *in situ* dans 13 cas (2,91%), carcinome lobulaire *in situ* dans 6 cas (1,34%) et carcinome micro papillaire dans 11 cas (2,46%).

#### ➤ Critères d'exclusions

Nous avons exclu de notre étude les autres diagnostics à savoir : les tumeurs bénignes (tumeur phyllode bénigne) (32 cas) (4,29%), fibroadénome (64 cas) (8,58%), les lésions dystrophiques (86 cas) (3,51%), les lésions inflammatoires (77 cas) (10,32%), les prélèvements exigues (3 cas) (0,40%), les adénose (4 cas) (0,54%), autres (33 cas) (4,42%).

# **Résultat et discussion**

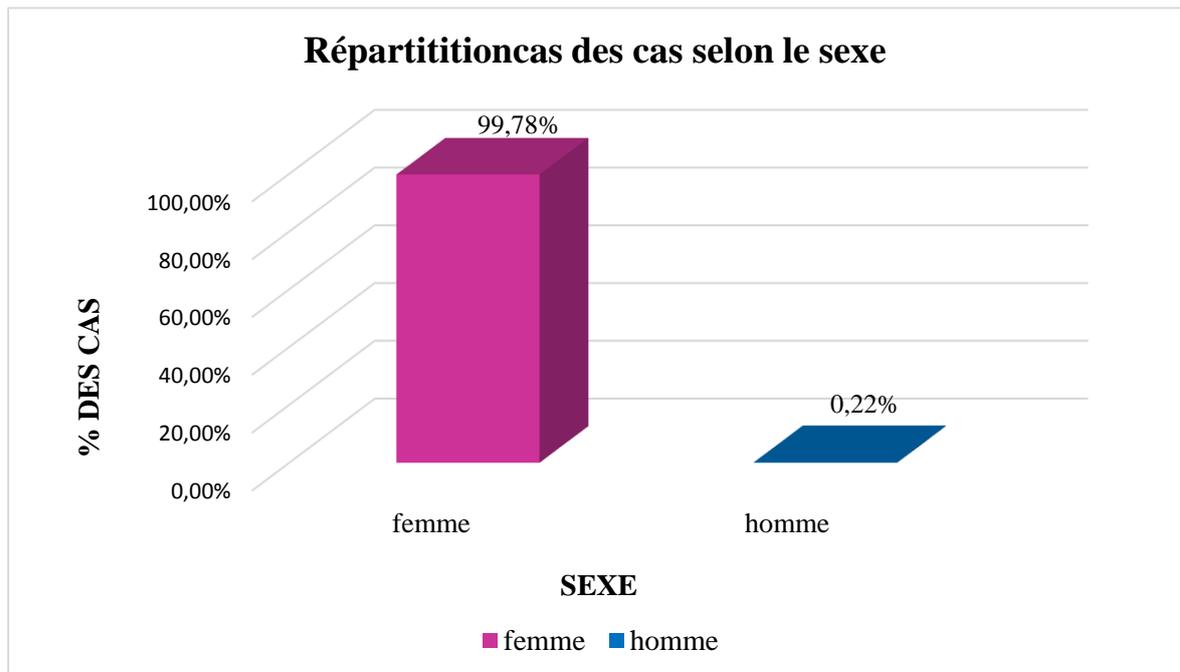
## 1. Critères d'inclusion et d'exclusion



**Figure 33 :** Répartition des cas selon les facteurs d'inclusions et d'exclusions.

Selon le graphe, les carcinomes mammaires sont classés en premier rang des diagnostics chez les patientes présentant des lésions mammaires, et constituent 59,92% des cas.

## 2. Répartition des cas selon le sexe



**Figure 34 :** Répartition des cas selon le sexe.

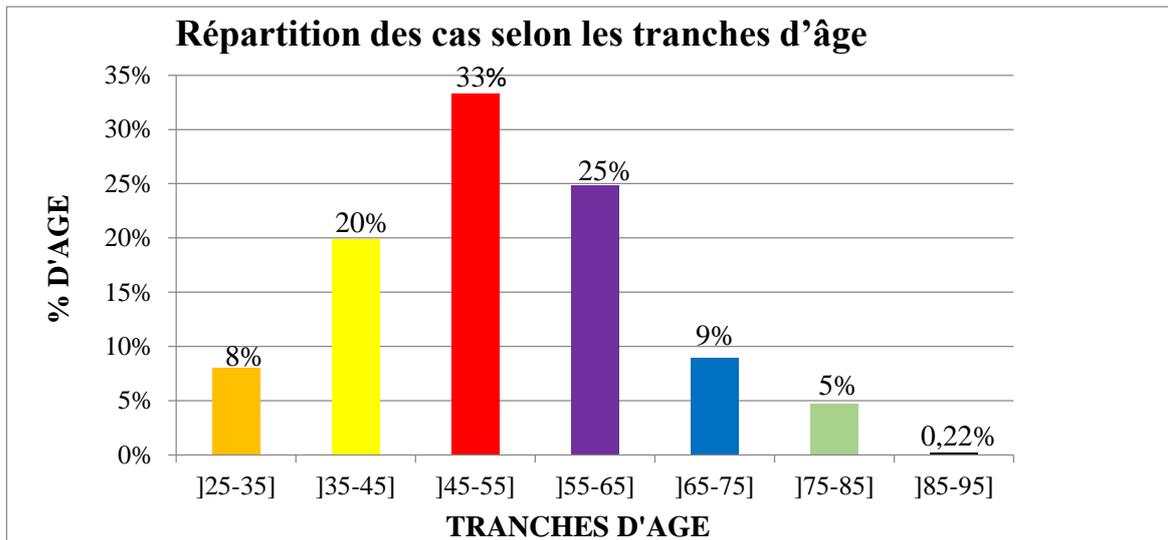
Dans notre étude, ayant intéressée 447 cas de carcinome mammaire, nous avons rapporté un seul cas d'atteinte masculine (0,22%).

Cette prédominance chez les femmes est en accord avec l'étude de (Zaki et al, 2013) (profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer du sein au Niger) ayant montré que le cancer du sein chez l'homme demeure une pathologie rare.[76]

- **Sexe ratio**

Les carcinomes mammaires représentent 59,92% de tous les types chez les deux sexes, le sexe ratio de cette étude représente 0,22% ( $\frac{\text{nombre d'hommes}}{\text{nombre de femmes}} \times 100$ ), ce pourcentage indique que il y a une prédominance chez les femmes.

### 3. L'âge



**Figure 35 :** Répartition des cas selon les tranches d'âge.

Notre série d'étude a mis en évidence que L'âge de la population étudié se situe entre 25 et 95 ans, est subdivisée en plusieurs catégories d'âge d'amplitude de 10 ans.

• Pic d'âge

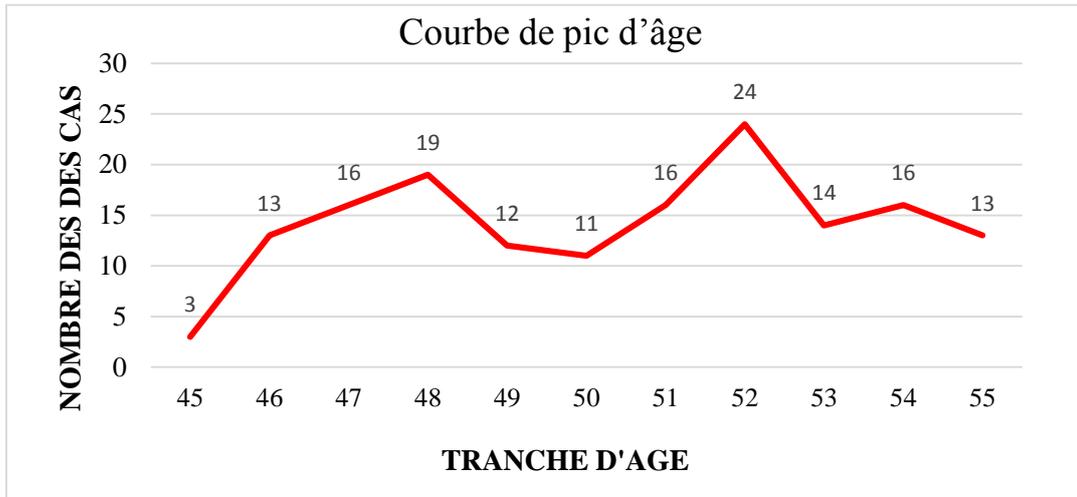


Figure 36 : courbe de pic d'âge.

Nous avons remarqué que les carcinomes mammaires sont plus fréquents chez les femmes dont l'âge se situe dans la tranche d'âge] 45-55 [avec un taux de (33%) et un pic d'âge a 52 ans.

Ces résultat son similaires à ceux retrouvés à l'étude tunisienne du (Nadjat Mahjoub et al, 2016) qui a montré que l'âge moyen se situe à l'intervalle de 51 ans.[77]

4. Localisation

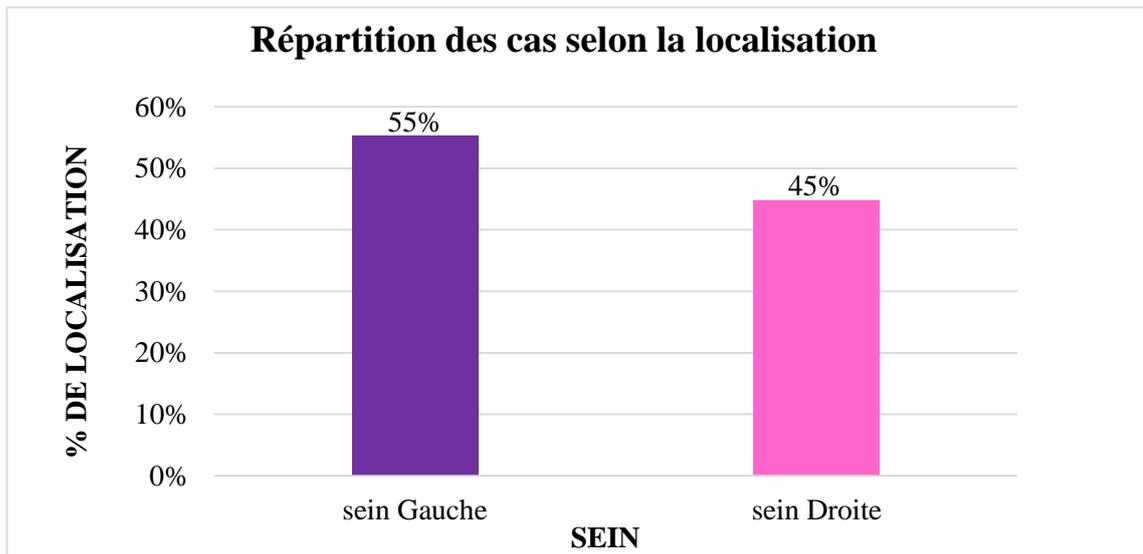


Figure 37 : Répartition des cas selon la localisation.

Au niveau de notre étude nous rapportons que le sein gauche est plus touché par le carcinome avec une fréquence de (55%) par rapport au sein droit qui représente 45% des localisations.

Effectivement, une étude camerounaise de (Jean Paul et al, 2015) a montré que le côté gauche est plus touché que le côté droits.[78]

## 5. Taille tumorale

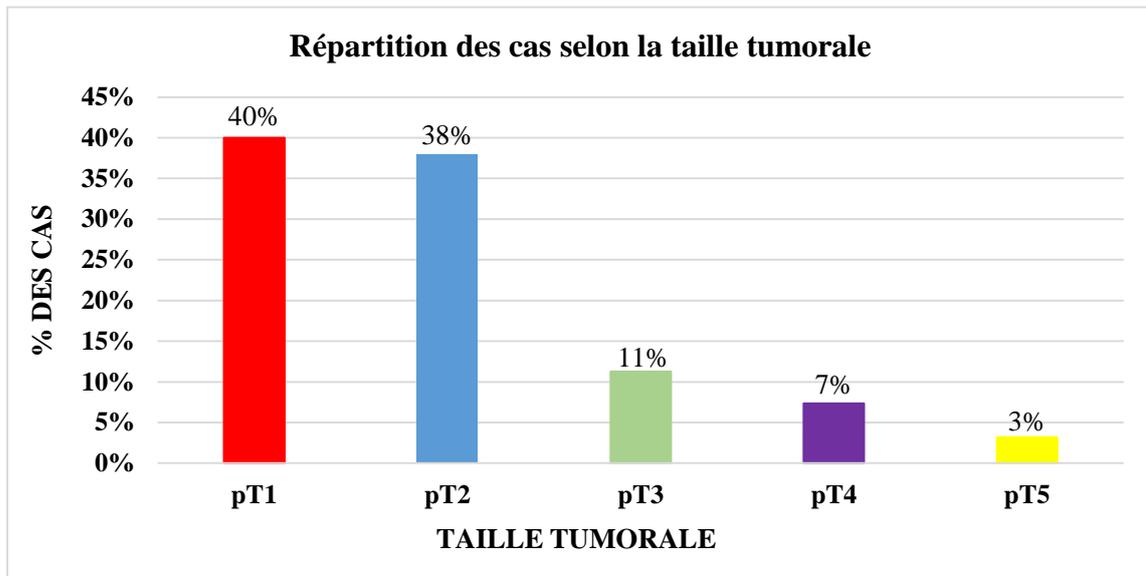
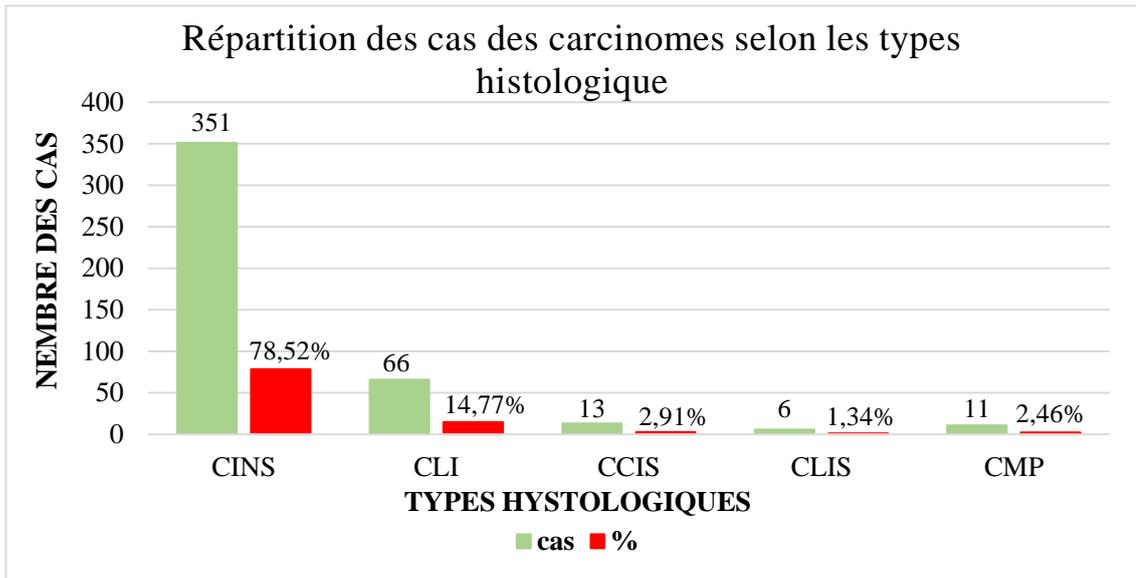


Figure 38 : Répartition des cas selon la taille tumorale.

La répartition selon la taille de la tumeur a montré que les tumeurs classé pT1 ( $\leq 20\text{mm}$ ) est majoritaire est représenté 40% des cas, alors que les tumeurs classées pT2 ( $20\text{mm} < \text{Taille tumorale} \leq 50\text{mm}$ ) représente 38% des cas. Par ailleurs (11%) des patientes présente une tumeur classée pT3 (taille tumorale  $> 50\text{mm}$ ). en dernière position vient la classe pT4 avec 7% des cas et la classe pTx avec 03% des cas.

Selon l'étude de (Majdouline El Fouhi et al, 2020), ils rapportant que la classe pT1 est la plus fréquente par apport ou autre .[79]

## 6. Types histologiques

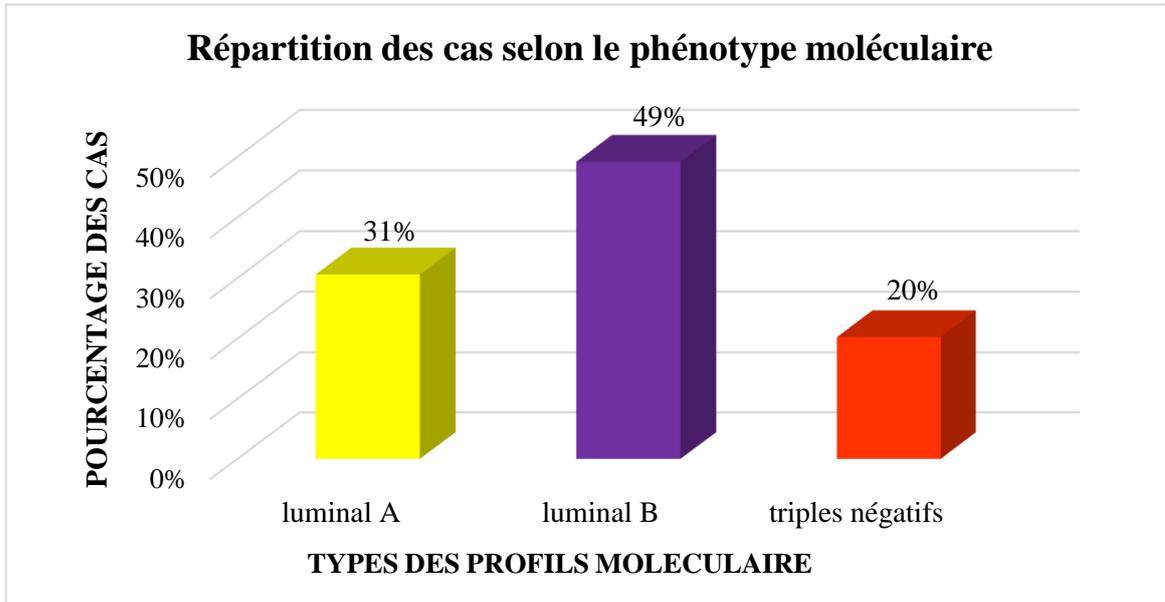


**Figure 39 :** Répartition des cas des carcinomes selon les types histologique.

Sur l'ensemble des 447 cas de carcinome de notre étude, nous rapportons la prédominance de carcinome infiltrant non spécifique (CINS) avec 78,52% des cas suivi du carcinome lobulaire infiltrant avec 14,77% cas, le carcinome canalaire in situ avec 2,91% des cas , le carcinome micropapillaire avec 2,46% des cas et le carcinome lobulaire in situ avec 1,34% des cas.

L'étude nigérienne de (Zaki et al, 2013) a démontré que Le carcinome infiltrant de types non spécifique (carcinome canalaire infiltrant) était la forme histologique la plus représentative de l'ensemble des cas.[76]

## 7. Phénotypes moléculaires



**Figure 40 :** Répartition des cas selon le phénotype moléculaires.

Nous avons recueilli 242 cas d'étude immunohistochimique réalisés au niveau des biopsies mammaires et mastectomie dont la répartition est revenue comme suit :

- 119 cas luminal B (49%)
- 74 cas luminal A (31%)
- 49 cas triples négatifs (20%)
- Il n'a pas été retrouvé de phénotype moléculaire HER2 +

Ces résultats sont en corrélation avec L'étude du (Nadjat Mahjoub et al, 2016) qui a montré la prédominance du groupe luminal B.[77]

# **Conclusion**

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme en Algérie ainsi que dans le monde, il représente un problème de santé publique. C'est une maladie grave dont son incidence est en constante augmentation, elle est aussi la première cause de mortalité par cancer chez la femme.

Nous avons muni une étude épidémiologique descriptive rétrospective, transversale étalée sur (39 mois) concernant 746 patientes présentant des lésions mammaires, dont les prélèvements ont été adressés au niveau du service d'ana-path du Centre Hospitalo-Universitaire Benbadis Constantine (CHUC).

Les données obtenues dans ce travail montrent que la majorité des cas présente des carcinomes et ceci dans 447 cas (59,92%). Les femmes sont plus ciblées que les hommes dans notre étude avec 99,78% des cas

Le pic d'âge des patientes de notre population d'étude était de 52 ans avec des extrêmes allant de 25 ans à 95 ans. La tranche d'âge la plus touchée étant de 45 à 55 ans avec un taux de 33% des cas.

Sur le plan histologique le carcinome canalaire infiltrant est le types prédominant il touche 351cas 78,52% des cas.

Selon la classification moléculaire : les tumeurs de phénotype luminal B occupe la première place avec une fréquence de (49%) des cas tandis que le phénotype luminal A (31%) et le triples négatifs (20%).

Nous avons remarqué que la classe pT1 ( $\leq 20$ mm) dans la première place et dépose pT2 ceci permet par le diagnostic des tumeurs à un stade précoce.

Comme perspectives, il serait intéressant de penser à quelques recommandations que nous estimons nécessaires pour améliorer le pronostic de ce cancer dans notre région et dans notre pays :

- Etablir un diagnostic à un stade précoce pour la détection précoce du cancer et pour effectuer un traitement personnalisé.
- Faire régulièrement des contrôles et des tests d dépistage.

## CONCLUSION

- Organiser des journées de formation médicale périodiques à l'intention des médecins, afin de sensibiliser ces derniers par rapport aux signes cliniques d'alarme qui pourraient être détectés chez leurs patients en consultation, et qui doivent faire évoquer le diagnostic du cancer du sein.
- Organiser des journées de formation et de sensibilisation sur la prévention et l'apprentissage des techniques de l'auto-examen des seins chez la femme.
- Rester actif et pratiquer des activités régulières avec adoption d'un régime alimentaire sain.

**Référence**

- [1] C. Carlberg and E. Velleuer, *Cancer Biology : How Science Works*. 2009.
- [2] J. Sims, *Breast Cancer Metastasis and Drug Resistance Challenges and Progress*, no. September. 2019.
- [3] F. Luis and G. Moncayo, *le cancer du sein*. 2007.
- [4] A. Elamrani, M. Attaleb, and M. Mustapha Ennaji, “Cancer du sein : Données Actuelles Breast cancer : Current Datas Evaluation of genetic and epigenetic biomarkers for bladder cancer management View project,” no. October 2014, 2013.
- [5] “organisation mondiale de la santé.” [Online]. Available: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>.
- [6] B. Hocine, N. Adib, and B. Nadir, “Profil épidémiologique et pathologique du cancer du sein chez la femme Epidemiological and pathological profile of breast cancer in Southern Algerian women ( 2015-2019 ),” vol. 04, no. Décembre, pp. 70–76, 2021.
- [7] H. Sancho-garnier and M. Colonna, “Epidémiologie des cancers du sein Breast Cancer epidemiology Epidémiologie des cancers du sein Breast Cancer epidemiology Importance du problème : Incidence et mortalité,” 2019.
- [8] H. Boussen *et al.*, “Épidémiologie des cancers du sein de la femme jeune en Afrique du Nord,” pp. 56–68, 2010.
- [9] F. Mansour, A. Lakehal, and L. Nezzal, “Cancer du Sein : Délais d ’ Accès au Diagnostic et aux Traitements Etude Rétrospective – Batna , Algérie Août 2015 – Février 2016 Breast Cancer : Delays of Access to Diagnosis and Treatment Retrospective Study – Batna , Algeria August 2015 – February 2016,” 2020.
- [10] L. F. Ferlay J, Ervik M, “Cancer Today, IARC Cancer base. Breast Cancer,” 2018.
- [11] L. F. Ferlay J, Ervik M, “Les cancers du sein,” 2018.
- [12] H. Sancho-garnier and M. Colonna, “Épidémiologie des cancers du sein Dossier thématique,” *Presse Med.*, 2019.
- [13] A. Morizet, “comprendre le Cancer du sein,” *l’INSTITUT NATIONAL DU CANCER*, 2007.
- [14] “Anatomie De La Glande Mammaire,” *Rev. Fr. Gynecol. Obstet.*, vol. 79, no. 3, pp. 163–169, 1984.

- [15] “Société Canadienne du Cancer.” [Online]. Available: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/breast/what-is-breast-cancer/the-breasts>.
- [16] F. Alfred, B. Couturaud, L. Laurent, and E. Delay, *Chirurgie du cancer du sein Traitement conservateur oncoplastie et reconstruction*. 2011.
- [17] F. Netter, *l’Atlas d’anatomie humaine de Netter, de la section 4 THORAX, sous-section Glande mammaire.*, 7th ed. 2019.
- [18] H. Burtin, “Anatomie du sein,” UE7 Gynécologie-Endocrinologie, 2016.
- [19] I. Jatoi and M. Kaufmann, *Management of breast diseases*. 2010.
- [20] H. Ellis, “Anatomy and physiology of the breast,” *Surgery*, vol. 31, no. 1, pp. 11–14, 2013.
- [21] G. Bistoni and J. Farhadi, “Anatomy and Physiology of the Breast,” *Plast. Reconstr. Surg. Approaches Tech.*, no. March 2015, pp. 477–485, 2015.
- [22] B. Séradour, *Le dépistage du cancer du sein: un enjeu de santé publique*. 2007.
- [23] Dalenc and Florence, “Les cancers du sein,” *Rev. Infirm.*, no. 139, pp. 14–15, 2008.
- [24] N. Davidson, “Cancer du sein et maladies mammaires bénignes,” pp. 259–272, 2013.
- [25] J.-C. Hogue, *La sénologie au quotidien LES DÉFIS MAMMAIRES EN PRATIQUE COURANTE*. 2014.
- [26] “Société Canadienne du Cancer.” [Online]. Available: <https://cancer.ca/fr/treatments/tests-and-procedures/clinical-breast-exam>.
- [27] M. Siriwardana, S. Berigaud, A. Chebib, and E. Pautas, “Le cancer du sein,” *Rev. Geriatr.*, vol. 33, no. 9, pp. 823–826, 2008.
- [28] “la mammographie,” *Fédération Natl. des Centres Lutte Contre le Cancer*, 2002.
- [29] S. O. R. S. Patient *et al.*, “l ’ échographie mammaire,” 2014.
- [30] T. Advisor, “Fiche info,” *Trip Advis.*, pp. 2–3, 2016.
- [31] Centre and Chum, “Traiter un cancer du sein par une opération,” pp. 1–4.
- [32] D. Grunenwald, “Principes de la chirurgie oncologique,” *Thérapeutique du cancer*, pp. 3–16, 2011.

- [33] C. Alili, E. Pages, F. Curros Doyon, H. Perrochia, I. Millet, and P. Taourel, “Corrélation IRM – facteurs pronostiques – classification moléculaire des cancers du sein,” *J. Radiol. Diagnostique Interv.*, vol. 95, no. 2, pp. 237–244, 2014.
- [34] Véronique BOUTE; CHEBIB Anas, “Les Différents Types De Cancers Du Sein Correlations,” 2004.
- [35] A. V. Lænkholm, J. Hoffmann, and F. E. Rank, “Carcinoma in situ of the breast,” *Ugeskr. Laeger*, vol. 169, no. 37, pp. 3087–3090, 2007.
- [36] R. A. Sakr, “Carcinomes canaux in situ du sein: rôle potentiel de la biologie moléculaire,” *Gynecol. Obstet. Fertil.*, vol. 41, no. 1, pp. 45–53, 2013.
- [37] INCa (Institut National pour le Cancer), “Carcinome canalaire in situ sein,” 2015.
- [38] Cutuli and Bruno, “Ductal carcinoma in situ in 2019: Diagnosis, treatment, prognosis,” *Press. Medicale*, vol. 48, no. 10, pp. 1112–1122, 2019.
- [39] M. Espié, H. Hocini, C. Cuvier, S. Giacchetti, E. Bourstyn, and A. De Roquancourt, “Cancer lobulaire in situ du sein. Particularités diagnostiques et évolutives,” *Gynecol. Obstet. Fertil.*, vol. 33, no. 12, pp. 964–969, 2005.
- [40] B. Cutuli *et al.*, “Recommandations professionnelles: Cancer du sein in situ,” *Oncologie*, vol. 12, no. 2, pp. 153–157, 2010.
- [41] C. L. A. Ssification, H. Intern, and A. Des, “TUMEURS TYPES HISTOLOGIQUES,” 1981.
- [42] “Programme québécois de dépistage du cancer du sein (PQDCS).” [Online]. Available: <http://www.depistagesein.ca/carcinome-infiltrant/#>.
- [43] G. MacGrogan, *Anatomie pathologique des cancers du sein en phase précoce*. Elsevier Masson., 2016.
- [44] D. Loussouarn, “Classification OMS 2012 Facteurs pronostiques et prédictifs du cancer du sein,” 2012.
- [45] M. Boisserie-Lacroix, G. Hurtevent-Labrot, S. Ferron, N. Lippa, H. Bonnefoi, and G. Mac Grogan, “Correlation between imaging and molecular classification of breast cancers,” *Diagn. Interv. Imaging*, vol. 94, no. 11, pp. 1069–1080, 2013.
- [46] N. Robin and A. Cayre, “Démarche diagnostique du sein , classification,” no.

December, 2013.

- [47] A. Paumier *et al.*, “ÉVALUATION DE LA VALIDITÉ DU TRAITEMENT CONSERVATEUR DANS LE CARCINOME LOBULAIRE INFILTRANT DU SEIN,” pp. 529–534, 2005.
- [48] B. Haïfa *et al.*, “Diagnostic and therapeutic features of invasive lobular carcinoma of the breast: A study of 30 cases,” *Pan Afr. Med. J.*, vol. 34, pp. 1–10, 2019.
- [49] F. Chamming, M. Bouaboula, M. Depetiteville, V. Catena, C. Rousseau, and M. Boisserie-lacroix, “Cancers lobulaires infiltrants : imagerie conventionnelle et gestes interventionnels,” *Imag. la Femme*, 2017.
- [50] S. Bekarsabein, B. El Khannoussi, A. Harakat, A. Albouzidy, M. Rimani, and A. Labraimi, “Adénocarcinome micropapillaire invasif du sein: entité agressive peu connue,” pp. 54–57, 2010.
- [51] M. Mokni, “Molecular profile of breast pure micropapillary carcinoma,” pp. 89–94, 2012.
- [52] F. Limaïem and S. Bouraoui, “Article Images in clinical medicine Carcinome micropapillaire invasif : une tumeur mammaire rare et agressive,” 2021.
- [53] G. Est, S. Traitement, D. Traitements, and A. R. C. P. Renvoi, “Sein ( principes de prise en charge ),” pp. 1–118, 2022.
- [54] M. C. Mathieu, “Les sous-types moléculaires des cancers du sein – Molecular subtypes of breast cancer,” pp. 33–34, 2007.
- [55] A. Vincent-salomon, “HER2 et cancers du sein HER2,” vol. I, pp. 57–61, 2012.
- [56] B. Bayol, “L’évaluation de Ki67 dans le cancer du sein : actualités,” vol. VI, pp. 17–23, 2017.
- [57] Y. Zemmouri, D. De Croze, A. Vincent Salomon, R. Rouzier, and C. Bonneau, “Caractérisation moléculaire des cancers du sein en pratique clinique,” *Gynecol. Obstet. Fertil.*, vol. 44, no. 5, pp. 285–292, 2016.
- [58] R. Gomes, “Histological and molecular classification of breast cancer : what do we know ?,” pp. 1–8, 2020.
- [59] Lambiel, Silvia, Dulguerov, and Pavel, “Changements dans la nouvelle classification

- TNM en oncologie cervico-faciale,” *Rev. Med. Suisse*, vol. 13, no. 577, pp. 1684–1689, 2017.
- [60] “Les traitements du cancer du sein,” *L’aide-soignante, le Mens. l’exercice aide-soignant au quotidien.*, vol. 29, no. 164, pp. 15–17, 2015.
- [61] N. Clere, “Les traitements du cancer du sein,” *Actual. Pharm.*, vol. 55, no. 558, pp. 20–25, 2016.
- [62] M. P. Chauvet, “Nouvelle chirurgie du cancer du sein,” *Press. Medicale*, vol. 48, no. 10, pp. 1123–1130, 2019.
- [63] INCa, “Les traitements des cancers du sein, collection Guide patients,” *Cancer info, INCA*, vol. 27, no. 146, pp. 15–17, 2013.
- [64] I. Alleman, H. Couvert-Mullot, C. Béranger, and O. Gisserot, “Prise en charge du cancer du sein en cas de récepteurs hormonaux négatifs,” *Pharm. Hosp.*, vol. 45, no. 1, pp. 25–32, 2010.
- [65] J. Cirier *et al.*, “Impact de la réponse histologique complète à la chimiothérapie néoadjuvante pour cancer du sein selon le sous-type moléculaire Impact,” 2017.
- [66] E. Deluche and J. Pierga, “Chimiothérapie et femme jeune dans le cancer du sein : quelle prise en charge ?,” *Bull. Cancer*, vol. 106, no. 12, pp. S19–S23, 2019.
- [67] A. Morvan *et al.*, “Cancer du sein traité par chimiothérapie néoadjuvante : évaluation du reliquat tumoral par l’IRM mammaire,” vol. 100, pp. 693–699, 2010.
- [68] “Les traitements Les traitements médicamenteux du cancer du sein,” pp. 1–7, 2014.
- [69] P. L. Bedard and F. Cardoso, “Can some patients avoid adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer ?,” *Nat. Publ. Gr.*, vol. 8, no. 5, pp. 272–279, 2011.
- [70] H. Saint-louis, “Hormonothérapie des cancers du sein,” pp. 1311–1319, 2011.
- [71] T. Delozier, “Hormonothérapie du cancer du sein,” 2010.
- [72] “LES THÉRAPIES CIBLÉES DANS LE TRAITEMENT DU CANCER EN 2015,” 2016.
- [73] F. Pierre, M. Laurie, M. Nathalie, P. Lamarque, and B. Yazid, “Cancers du sein

- Recommandations pour la pratique clinique de Saint Paul de Vence,” pp. 593–644, 2007.
- [74] D. Molnar-stanciu, V. Guimas, A. Bensalem, and A. Thiery-vuillemin, “Thérapie ciblée et cancer du sein : état de l’art,” vol. 60, pp. 254–263, 2012.
- [75] F. Coussy and M. Espié, “Intérêt des thérapies ciblées,” 2013.
- [76] H. M. Zaki, O. Garba-Bouda, S. M. Garba, and H. Nouhou, “Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer du sein au Niger,” *J. Africain du Cancer*, vol. 5, no. 4, pp. 185–191, 2013.
- [77] N. Mahjoub *et al.*, “Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer du sein dans la région du Nord-Ouest de la Tunisie Epidemiological and anatomopathological profil of breast cancer in the region of North-West of Tunisia,” vol. 99, no. 04, pp. 441–448, 2016.
- [78] J. P. N. Engbang *et al.*, “Cancer du sein au Cameroun, profil histo-épidémiologique: À propos de 3044 cas,” *Pan Afr. Med. J.*, vol. 21, pp. 2893–2917, 2015.
- [79] A. M. M. El Fouhi, A. Benider, A. G. Kagambega Zoewendbem, “Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer de sein au CHU Ibn Rochd,” *Casablanca*, vol. 37, p. 41, 2020.
- [80] “Classification TNM pour le mélanome (8e édition),” vol. VI, pp. 129–131, 2018.

# **Annexes**

Catégorie	Critères
<b>T<sub>x</sub></b>	La tumeur primaire ne peut être évaluée
<b>T<sub>0</sub></b>	Pas de tumeur primaire
<b>T<sub>is</sub> (DCIS)</b>	Carcinome canalaire <i>in situ</i>
<b>T<sub>is</sub> (Paget)</b>	Maladie de Paget sans lésion carcinomateuse <i>in situ</i> ou infiltrant sous-jacente (en cas de lésion sous-jacente, le T correspond à ladite lésion)
<b>T<sub>1</sub></b>	Tumeur ≤ 20 mm
<b>T<sub>1m<sub>i</sub></sub></b>	Tumeur ≤ 1 mm
<b>T<sub>1a</sub></b>	Tumeur > 1 mm et ≤ 5 mm (de 1.1 à 1.9 mm , arrondir à 2 mm )
<b>T<sub>1b</sub></b>	Tumeur > 5 mm et ≤ 10 mm
<b>T<sub>1c</sub></b>	Tumeur > 10 mm et ≤ 20 mm
<b>T<sub>2</sub></b>	Tumeur > 20mm et ≤ 50 mm
<b>T<sub>3</sub></b>	Tumeur > 50 mm
<b>T<sub>4</sub></b>	Extension à la paroi thoracique ou à la peau quelle que soit la taille
<b>T<sub>4a</sub></b>	Extension à la paroi thoracique (atteinte seule du muscle pectoral exclue)
<b>T<sub>4b</sub></b>	Ulcération ou œdème/peau d'organe ou nodule macroscopique ipsilatéral séparé de la tumeur principale sans signe de sein inflammatoire
<b>T<sub>4c</sub></b>	T <sub>4a</sub> + T <sub>4b</sub>
<b>T<sub>4d</sub></b>	Carcinome (sein) inflammatoire (œdème/érythème ≥ 1/3 du sein)

Tableau 01 : Classification TNM du cancer du sein 8<sup>ème</sup> édition.[80]

	Republique Algerienne Democratique et Populaire Ministère de la Santé, de la Population et de la Reforme Hospitaliere Centre Hospitalo-Universitaire Dr. Benbadis Constantine	
<b>LABORATOIRE</b> <b>ANATOMIE ↔ CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE</b>		
<u>Médecin chef de service</u>		
Pr. L.BEDDAR Tel/fax : 031 886640 Poste : 21 29 <a href="mailto:lola.beddar@univ-constantine.dz">lola.beddar@univ-constantine.dz</a>		
<u>Professeur</u>		
Pr. K.BENAHSENE		
<u>MCA</u>		
Dr. S.HAMDOUCHE		
<u>MCE</u>		
Dr. S.KETTI		
<u>Maîtres Assistants</u>		
Dr. MKOUT Dr. F.BOULEDJNIB		
<u>Assistants</u>		
Dr. M.BRIKA Dr. M. BOULECHFAR Dr. M. BOUKHENAF Dr. I. BALI Dr. S. NEZZAR Dr. S.H TACHOUR Dr. F. AOUSSATE Dr. F. NASRI Dr. AZEBAOUI		
<u>Coordinateur</u>		
M/Y .YKHLEF Poste : 21 23		
<u>Cadre Médical</u>		
T. BENACHOUR		
<u>Secrétariat</u>		
Poste : 21 32 /21 01		
Noms et Prénom : <input type="text"/>	AGE : 42 Ans	
Service : TA		
Nature du prélèvement : Mastectomie droite + curage axillaire.		
<u>MACRO :</u>		
Pièce de mastectomie avec curage axillaire en monobloc mesurant 14x13x4 cm recouverte par un revêtement cutané de 14x10 cm centré par un mamelon rétracté sans cicatrice de biopsie décelable à la coupe présence d'une formation tumorale au niveau de QII bien limitée mesurant 2 cm de grand axe située à 1 mm de la BDR, a la tranche de section aspect ferme homogène de couleur jaunâtre.		
<u>MICRO :</u> L'examen microscopique des coupes effectuées au dépens de la pièce adressée objective un parenchyme mammaire siège d'une prolifération tumorale carcinomateuse infiltrante de 2 cm de grand axe situées à 1 mm du plan profond édifiant des cordons des travées, des lobules ainsi que des formations pseudo-glandulaires.		
Les cellules tumorales sont polyédriques bien limités, à cytoplasme abondant éosinophile et à noyau modérément volumineux polymorphe basophile, muni d'une chromatine fine modérément mitotique avec parfois un nucléole proéminent.		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Le stroma tumorale est peu abondant de type desmoplastique myxoïde par secteur ponctué par des lymphoplasmocytes.</li> <li>- Absence d'embolies vasculaires péri tumoraux et présence d'engainements péri nerveux.</li> <li>- En périphérie de cette prolifération, on note la présence d'une composante in situ de haut grade et de grade intermédiaire.</li> <li>- Le mamelon est indemne d'infiltration tumorale.</li> <li>- le curage de la graisse axillaire à ramené 13 ganglions dont 2 sont infiltrés par le même processus carcinomateux sus décrit.</li> </ul>		
<u>CONCLUSION :</u> Aspect histopathologique répondant à :		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Un carcinome infiltrant de type non spécifique mammaire droit situé à 1mm plan profond grade SBR 2 modifié, avec composante in situ de haut grade et de grade intermédiaire.</li> <li>- Absence d'embolies vasculaires péri tumoraux et présence d'engainement péri-nerveux.</li> <li>- Le mamelon est indemne d'infiltration tumorale.</li> <li>- Métastase au niveau de 2/13 ganglions retrouvés dans le curage axillaire.</li> <li>- Classification pT2 N1a Mx</li> <li>- Etude immunohistochimique en cours.</li> </ul>		
Dr. AZEBAOUI		

Figure 01 : compte rendu de l'anatomie pathologie

	Republique Algerienne Democratique et Populaire Ministère de la Santé, de la Population et de la Reforme Hospitaliere Centre Hospitalo-Universitaire Dr. Benbadis Constantine	
<b>LABORATOIRE ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES</b>		
<u>Médecin chef de service</u>		<b>EXAMEN N°: 628</b>
Pr. L.BEDDAR		
Tel/fax : 031 886640		
Poste : 21 29	Nom et Prénom : ██████████	AGE : 42 ANS
<a href="mailto:leila.beddar@univ-constantine3.dz">leila.beddar@univ-constantine3.dz</a>	Service : TA	
	Médecin traitant : ?	
<u>Professeur</u>		
Pr. K.BENAHSENE	Nature du prélèvement : IMMUNO-HISTOCHIMIE	
<u>MCA :</u>		
Pr. S. HAMDOUCHE		
<u>MCB :</u>		
Pr. S. KETIT		
<u>Maîtres Assistants</u>	<u>Résultats d'IHC:</u>	
Dr. M. KOUT		
Dr. F. BOULEDJNIB		
<u>Assistants</u>	<u>RE : (+) positif, marquage nucléaire intense d'environ 80% des cellules tumorales</u>	
Dr. M. BRIKA	<u>RP : (-) négatif, absence de marquage.</u>	
Dr. M. BOULECHFAR	<u>HER2 :</u> réalisé à deux reprises avec témoin interne positif, revenant équivoque : marquage membranaire modéré à fort, incomplet de plus de 10 % des cellules tumorales.	
Dr. M. BOUKHENAF		
Dr. I. BALI		
Dr. S. NEZZAR	<u>Ki67 :</u> (+) positif, marquage nucléaire de plus de 14% des cellules tumorales.	
Dr. S. TACHOUR		
Dr. MF AOUISSATE	<u>CONCLUSION:</u> aspect histopathologique et profil immunohistochimique d'un carcinome mammaire infiltrant de type non spécifique, de phénotype moléculaire luminal B.	
Dr. F. NASRI		
<u>Coordinateur</u>		
M/Y .YKHLEF		
Poste : 21 23		
<u>Cadre Paramédical</u>		
T. BENACHOUR		
<u>Secrétariat</u>		
Poste : 21 32 /21 01	N.O	DR. AZEBAOUI

**Figure 02** : compte rendu immunohistochimique (résultat d'IHC)

# Résumé

**Résumé**

Le cancer du sein est un problème majeur de santé publique à la fois dans le monde et en Algérie, il est actuellement le cancer le plus fréquemment diagnostiqué et représente la principale cause de décès chez les femmes.

Notre objectif était d'étudier le profil épidémiologique, anatomopathologique des carcinomes mammaires malins et de répertorier les différents types histologiques et immunohistochimiques sur 447 prélèvements de patientes adressés au niveau du service d'Anatomie et Cytologie pathologique du Centre Hospitalo-Universitaire Benbadis Constantine (CHUC), sur une période allant de janvier 2019 à avril 2022 (39 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 44-55 ans, est nous rapportons que le sein gauche est plus touché que le sein droit.

Le type histologique le plus fréquent est le carcinome infiltrant non spécifique avec un pourcentage de 78,52%.

Les résultats de la classification des phénotypes moléculaires ont montré que le type le plus fréquent était le luminal B avec 49% des cas, suivi par le type luminal A, et le triple négatif.

Dans cette étude on a un pourcentage élevé des tumeurs classé pT1 représenté par 40%, suivi par les tumeurs classé pT2, PT3, pTx.

Le dépistage précoce augmente considérablement les chances de guérison des patientes, donc le traitement du cancer du sein peut être très efficace, en particulier si la maladie est détectée rapidement.

**Mots clés :** cancer du sein, carcinome infiltrant non spécifique (CINS), Histopathologique, immunohistochimique, luminal B.

**Summary**

Breast cancer is a major public health problem both in the world and in Algeria, is currently the most frequently diagnosed cancer and is the leading cause of death in women.

Our objective was to study the epidemiological profile, Anatomopathological of malignant mammary carcinomas and lists the different histological and immunohistochemical types on 447 samples of patients included in Anatomy and Pathological Cytology unity of Benbadis University-Hospital center of Constantine (CHUC), from January 2019 to April 2022 (39 months).

The results of the study show that breast cancer can inflict any woman at any age, but in particular it significantly affects women between 44-55 years of age, we report that the left breast is more affected than the right breast.

The most common histological type is non-specific infiltrate carcinoma with a percentage of 78.52%.

The results of the molecular phenotype classification showed that the most common type was luminal B with 49% of cases, followed by luminal type A, and triple negative.

In this study, we have a high percentage of tumors classified pT1 represented by 40%, followed by tumors classified pT2, PT3, pTx.

Early detection greatly increases the chances of recovery of patients; therefore, the treatment of breast cancer can be very effective, especially if the disease is detected quickly.

**Key words:** Breast cancer, non-specific infiltrate carcinoma (CINS), histological, immunohistochemical, luminal B.

### الملخص:

يعد سرطان الثدي من أكثر السرطانات شيوعاً بين النساء في الجزائر والعالم، كما أنه يمثل مشكلة صحية عامة. هدفنا كان دراسة الخصائص الوبائية التشريحية لسرطان الثدي واستكشاف الأنواع النسيجية و الكيميومناعية المختلفة من خلال دراسة 477 عينة من المرض على مستوى قسم التشريح المرضي وعلم الخلايا في مركز المستشفى الجامعي بن باديس -قسنطينة للفترة الممتدة من يناير 2019 إلى ابريل 2022 (39 شهرا).

بينت نتائج الدراسة أن سرطان الثدي يمكن أن يصيب جميع النساء في أي عمر لكن على وجه الخصوص يصيب النساء بين سن 44 و 55 سنة كما أظهرت أن الجهة اليسرى للثدي هي الأكثر عرضة للمرض وتأثراً به.

اثبت النوع النسيجي أن السرطانات القنوية المتسربة CINS هي الأكثر شيوعاً بنسبة 78.52 %.

أظهرت نتائج تصنيف الأنماط الجزئية أن luminal B يمثل أكبر نسبة من الحالات 49 % يليه luminal A ثم الثلاثي السلبي (TRIPLE NEGATIF).

تم تسجيل في هذه الدراسة نسبة عالية من الأورام المصنفة ضمن PT<sub>1</sub> بنسبة 40% تليها ذات التصنيف pT<sub>2</sub>, pT<sub>x</sub>, pT<sub>3</sub> الفحص المبكر يزيد بشكل كبير من فرص علاج سرطان الثدي إلى حد كبير.

**الكلمات المفتاحية:** سرطان الثدي، السرطانات القنوية المتسربة CINS، الأنواع النسيجية، الكيميومناعية، luminalB.

**Année universitaire : 2021-2022**

**Présenté par :** ZERARI Ines  
KHETTABI Fatima Zohra

**Intitulé : Etude rétrospective transversale sur les carcinomes mammaires malins au niveau de la région de Constantine**

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

**Résumé**

Le cancer du sein est un problème majeur de santé publique à la fois dans le monde et en Algérie, il est actuellement le cancer le plus fréquemment diagnostiqué et représente la principale cause de décès chez les femmes.

Notre objectif était d'étudier le profile épidémiologique, anatomopathologique des carcinomes mammaires malins et de répertorier les différents types histologiques et immunohistochimiques sur 447 prélèvements de patientes adressés au niveau du service d'Anatomie et Cytologie pathologique du Centre Hospitalo-Universitaire Benbadis Constantine (CHUC), sur une période allant de janvier 2019 à avril 2022 (39 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 44-55 ans, est nous rapportons que le sein gauche est plus touché que le sein droit.

Le type histologique le plus fréquent est le carcinome infiltrant non spécifique avec un pourcentage de 78,52%.

Les résultats de la classification des phénotypes moléculaires ont montré que le type le plus fréquent était le luminal B avec 49% des cas, suivi par le type luminal A, et le triple négatif.

Dans cette étude on a un pourcentage élevé des tumeurs classé pT1 représenté par 40%, suivi par les tumeurs classé pT2, PT3, pTx.

Le dépistage précoce augmente considérablement les chances de guérison des patientes, donc le traitement du cancer du sein peut être très efficace, en particulier si la maladie est détectée rapidement.

**Mots clés :** cancer du sein, carcinome infiltrant non spécifique (CINS), Histopathologique, immunohistochimique, luminal B.

-Laboratoire d'Anatomie et Cytologie pathologique du Centre Hospitalo-Universitaire Benbadis Constantine (CHUC)

**Jury d'évaluation**

**Encadreur :** ARIBI BOUTHEYNA (Maitre de conférence B – UPMC1).

**Co - Encadreur :** TACHOUR SANA HAZAR (Médecin spécialiste en Anatomie et cytologie pathologique - CHUC).

**Examineur 1 :** MECHATI CHAHINEZ (Maitre Assistante A - UPMC1).

**Examineur 2 :** MESSAOUDI SABER (Maitre de conférence B – UPMC1).

27 /06/2022