



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

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



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

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة  
كلية علوم الطبيعة والحياة

**Département :** Biologie Animale

قسم : بيولوجيا الحيوان

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

**Domaine :** Sciences de la Nature et de la Vie

**Filière :** Sciences Biologiques

**Spécialité :** *Immunologie et oncologie*

Intitulé :

---

Etude de la relation entre le taux plasmatique de la Lactate déshydrogénase (*LDH*), une scintigraphie osseuse positive, et la survenue d'un Cancer du sein dans l'Est Algérien

---

**Présenté et soutenu par :** *BISKRI Batoul*

*le 06-07-2017*

*BOUKERCHA Fatima Zohra*

**Jury d'évaluation :**

**Président du jury :** Mme **TEBIBEL Souraya (Pr-UFM Constantine1)**

**Rapporteur :** **BENLATRECHE Moufida (MAA-UFM Constantine1)**

**Examineurs :** **ELOUAR Ibtissem (MCA-UFM Constantine1)**

*Année universitaire  
2016 - 2017*

## **REMERCIEMENT**

*On tient tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce Modeste travail.*

*Ce travail incontournable peut être l'occasion d'exprimer une gratitude sincère envers les personnes qui ont apporté une aide, une écoute ou simplement une chaleur gratuite et généreuse.*

*Nous remercions chaleureusement notre encadreur Mlle. **BENLATRECHE** Moufida qui a dirigé notre travail ; ses conseils et ses commentaires précieux nous ont permis de surmonter les difficultés et de progresser dans ce travail.*

*Tout notre respect et nos remerciements vont vers les membres du jury qui vont pleinement consacrer leur temps et leur attention afin d'évaluer notre travail, qui espérons le sera à la hauteur de leur attente.*

*Nos remerciements les plus sincères sont adressés à tous les professeurs, l'administration et le personnel du département de biologie animale qui ont contribué à forger nos connaissances et à assister notre formation, et à toute personne qui a participé de près ou de loin à la réalisation de ce modeste mémoire.*

*Enfin, on veut exprimer nos reconnaissances à tous qui ont fourni de l'aide pour la réalisation de notre pratique :*

*Professeurs **Filali** et **Sebti** qui nous ont accueillis dans le service d'oncologie Médicale au CHU Constantine.*

*Professeur **Benembarek** Karima au laboratoire Central de Biochimie CHUC.*

*Un énorme remerciement aux archivistes, à l'infirmières de l'hôpital du jour ou du service qui nous ont aidés dans la collecte des prélèvements, la responsable de la pharmacie et toute personne qui a participé de loin ou de près pour l'accomplissement de ce travail.*



## **DÉDICACE**

*Nous dédions ce modeste travail à :*

*Tous ceux qui ont contribué à la réalisation de cette recherche ; A tous mes professeurs de l'université des Frères Mentouri Constantine 1 surtout à notre directrice de recherche Mlle. BENLATRECHE.M.*

*Nous ne pouvons évidemment pas finir ce chapitre sans remercier notre famille, nos parents pour leur soutien au cours de ces cinq ans d'études, pour leur Amour, pour leur aide et leur disponibilité.*

*Nous dédions ce travail à nos **parents** en premier lieu, qui nous ont soutenus a arrivé à ce niveau-là et qui ont crus en nous, qui nous ont supportés et aidés toutes ces année, Que Dieu Les récompense pour tous ces bienfaits.*

*Merci à nos sœurs (**khawla**, **oumaïma**, et **chahinez**) et nos frères (**djawed**, **amine** et **amir**).*

*A mon cher grand-père. Et ma très chère grand-mère, la raison de mon choix de thème qu'allah te guérisses de cette maladie et te laisse toujours près de nous notre raison de vivre, notre source d'amour.*

*A l'âme de mon grand-père, qui me manque énormément, que dieu vous accueille dans son vaste paradis inchallah.*

*Sans oublié, mon cher fiancé **Azzedine**, merci énormément pour ton soutien moral, ta patience et ton amour. Mon beau-père, ma belle-mère et beau-frère Rahim. Merci pour l'encouragement vous êtes uniques.*

*A mon âme sœur, ma confidente et ma moitié **lamis**.*

*A nos adorables cousins et cousines (Mahi, Bouba, Asma, Hadjer, Amira, Meriem, Sonia, Rania, et sur tout Oussama)*

*a une très chère personne qui m'a vraiment soutenu, Adel merci*

*Toute la famille et les amies de loins ou de près*

## Liste d'abréviations

---

### Liste d'abréviations

<b>AC</b>	Anti-Corps
<b>ACE</b>	Antigène Carcinoembryonnaire
<b>Ag</b>	Anti-gène
<b>Bcl</b>	B-Cell Lymphoma
<b>BRCA1</b>	BReast Cancer 1 : gène 1 du cancer du sein
<b>BRCA2</b>	BReast Cancer 2 : gène 1 du cancer du sein
<b>Ca</b>	Carbohydrate
<b>CA15-3</b>	Carbohydrate Antigène 15-3
<b>CCI</b>	Carcinome Canalaire Infiltrant
<b>CCIS</b>	Carcinomes Canalaire in situ
<b>CD</b>	Cellule Dendritique
<b>CISH</b>	Hybridation In Situ Chromogénique
<b>CLI</b>	Carcinome Lobulaire Infiltrant
<b>Cs</b>	Cancer du sein
<b>c-FLIP</b>	Cellular FLICE-like inhibitory protein
<b>DGKC</b>	German Society for Clinical Chemistry
<b>DR5</b>	Death Receptors
<b>Ebv</b>	virus d'Epstein-Barr
<b>ECM</b>	Matrice Extracellulaire
<b>FasL</b>	Fas Ligand
<b>FISH</b>	Hybridation In Situ en Fluorescence

## Liste d'abréviations

<b>Foxp3</b>	Forkhead Box P3
<b>HBD</b>	Hydroxybutyrate Déshydrogenase
<b>HER2</b>	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
<b>IDO</b>	Indoleamine 2,3-Dioxygenase
<b>IHC</b>	Immuno Histo Chemistry
<b>IL</b>	Interleukine
<b>IRM</b>	Imagerie par Résonance Magnétique
<b>LDH</b>	la Lactate Deshydrogénase
<b>LTc</b>	Lymphocyte T cytotoxique
<b>LTh1</b>	Lymphocyte T helper1
<b>LTreg</b>	Lymphocytes T régulateurs
<b>MCA</b>	Mucin-like Carcinoma Associated antigen
<b>MCF-7</b>	Michigan Cancer Foundation-7
<b>MDSC</b>	Cellules myéloïdes suppressives
<b>MLH1</b>	MutL Homolog 1
<b>Myc</b>	Myelocytose
<b>MSH2</b>	MutS protein Homolog 2
<b>muc-1</b>	Mucin-1
<b>NAD</b>	Nicotinamide Adénine Dinucléotide
<b>NK</b>	Natural Killer
<b>PD-L1</b>	Programmed Death-Ligand 1
<b>PEV</b>	Evoked Visuel Potentiel

## Liste d'abréviations

---

<b>PGE2</b>	La prostaglandine E2
<b>p53</b>	Protein 53
<b>SBR</b>	SCARFF-BLOOM-RICHARDSON
<b>SFBC</b>	Société Française de Biologie Clinique
<b>STAT</b>	Signal Transducers and Activators of Transcription
<b>TAM</b>	macrophages infiltrant les Tumeurs
<b>TAP</b>	Transporter Associated with antigen Processing
<b>TCR</b>	T-Cell Receptor
<b>TGF<math>\beta</math></b>	Growth Factor beta
<b>TRAIL</b>	Tumor-necrosis-factor Related Apoptosis Inducing Ligand
<b>TNM</b>	Tumeur ,Ganglion(Node),Métastase
<b>TPA</b>	Antigène Tissulaire Polypeptidique
<b>U/ml</b>	Unité Par Millilitre
<b>Ui/L</b>	unité internationale par litre
<b>UVB</b>	Ultra Violet B
<b>VEGF</b>	Vascular Endothelial Growth Factor

# Sommaire

<b>Titre</b>	<b>page</b>
Introduction	1
<b>PARTIE THEORIQUE</b>	4
1. Anatomie de la glande mammaire	5
1. Forme et aspect de la glande mammaire chez la femme	5
2. Voies lactifières	5
3. Vascularisation de la glande mammaire	6
4. Drainage lymphatique de la glande mammaire	6
5. Récepteurs hormonaux de la glande mammaire	7
2. Histologie de la glande mammaire	8
3. Physiologie de la glande mammaire	9
4. Cancérisation du sein	10
• Initiation	11
• Promotion	12
• Progression	12
➤ cascade métastatique	13
5. L'inflammation associée au cancer du sein	13
5.1 le cancer inflammatoire	16
5.2 Scintigraphie osseuse	17
• dosage de la lactate déshydrogénase (LDH)	18
6. La réponse immunitaire anti tumorale dans le cancer du sein	19
7. Mécanisme d'échappement au système immunitaire	20
7.1 modification intrinsèque a la cellule immunitaire	20
7.2 création d'un microenvironnement tumorale	21
• 0origine myéloïde	21
• origine lymphoïde	22
8. Classification des cancers du sein	23
1. classification histologique	23
1.1 les cancers épithéliaux	23
1.2 les cancers non épithéliaux	24
9. Classification histo-pronostique du cancer du sein	24
1. Classification TNM	24
2. Classification par grade (grade SBR: Scarff-Bloom-Richardson)	25
10. Epidémiologie	26
11. Facteurs de risques	26
• Risque génétique	26
• Terrain hormonal	27
• Facteurs personnels	27
<b>PATIENTS ET METHODES</b>	28
1. Recrutement des sujets	29
• Critères d'inclusions	29
• Critères d'exclusions	29



2. Prélèvement	29
3. Questionnaires et Enregistrement	30
• Questionnaire	30
• Enregistrement	30
4. Dosage de la lactate déshydrogénase	30
5. La scintigraphie osseuse	33
6. Analyse statistique	33
<b>RESULTATS ET DISCUSSION</b>	35
1. Aspects Cliniques des patientes atteintes d'un cancer du sein	35
2. Age et sexe ration	35
3. Moyennes d'âge	36
4. Répartition en tranche d'âge	36
5. Moyenne de la LDH	37
• Scintigraphie osseuse	38
<b>CONCLUSION ET PRESPECTIVE</b>	40

## La liste des figures

---

### La liste des figures

<b>N°</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>Figure 01</b>	Anatomie de glande mammaire	5
<b>Figure02</b>	Vascularisation des seins	6
<b>Figure 03</b>	Réseau lymphatique de la glande mammaire	7
<b>Figure 04</b>	La glande mammaire féminine à l'état adulte	8
<b>Figure 05</b>	Structure d'un acinus ou alvéole mammaire	9
<b>Figure 06</b>	Etapes de la cancérogenèse et métastase	13
<b>Figure 07</b>	Etapes de l'inflammation associée au cancer	15
<b>Figure 08</b>	Répartition en tranche d'âge des patients	37

## La liste des tableaux

---

### La liste des tableaux

N <sup>o</sup>	Titre	Page
<b>Tableau 1</b>	Classification TNM par T (tumeur primitive)	24
<b>Tableau 2</b>	Classification TNM par N (ganglions lymphatiques régionaux)	25
<b>Tableau 3</b>	Classification TNM par M (métastase à distance)	25
<b>Tableau 4</b>	Répartition en tranche d'âge	36
<b>Tableau 5</b>	Valeurs de références en (UI/L)	38

## 1. Anatomie de la glande mammaire

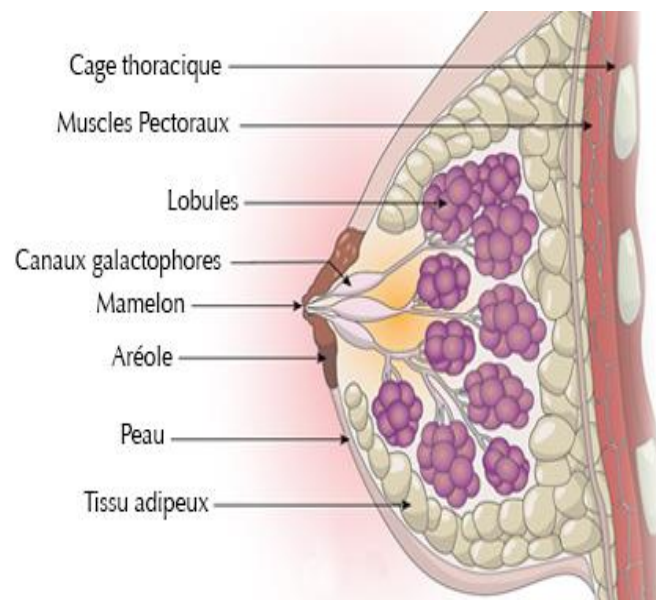
### 1. Forme et aspects de la glande mammaire chez la femme

La forme d'un sein féminin, est sphérique dont la forme inférieure est plus arrondie que la moitié supérieure elle se compose d'une glande mammaire et d'un stroma conjonctif contenant du tissu adipeux. Les conduits lactifères du tissu glandulaires s'abouchent dans la papille mammaire ou le mamelon qui est situé au centre de l'aréole mammaire fortement pigmenté. De nombreux petits pertuis dans l'épiderme de l'aréole marquent l'orifice de glandes sudoripores apocrines et de glandes sébacés libres (glandes aréolaires). [10]

### 2. Voies lactifères

Pour les deux sexes les glandes mammaires prennent naissance à partir d'un bourgeon épidermique au niveau de lignes mammaires comprises entre l'aisselle et le pli inguinal.

Les deux bourgeons épithéliaux font apparaitre dans le tissu sous cutané des canaux lactifères jusqu'à la naissance. Ce n'est qu'après la puberté et sous l'influence des hormones sexuelles, que se développent, chez la jeune fille, le stroma et la ramification des tissus glandulaires. [10]

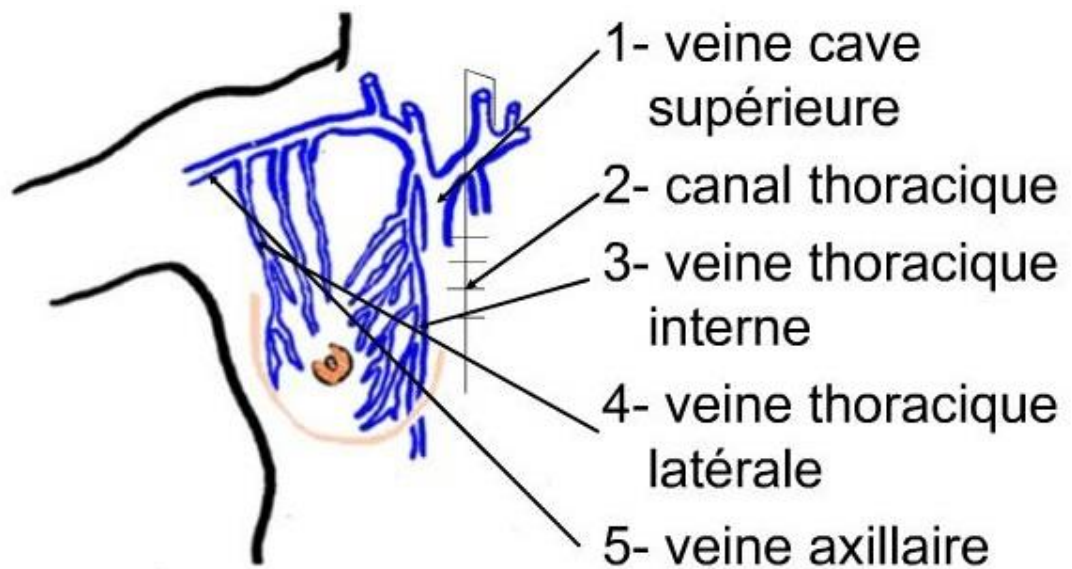


**Figure N°1 : Anatomie de la glande mammaire (1)**

### 3. Vascularisation de la glande mammaire

Le sein est richement vascularisé. La partie interne du sein est vascularisée par des branches profondes l'artère thoracique interne, alors que la partie externe et inférieure reçoivent des branches de l'artère thoracique externe, de l'artère thoraco-acromiale et l'artère thoracique suprême. Trois groupes de veines profondes drainent la glande mammaire :

- Les branches profondes : de la veine mammaire interne qui s'abouche directement au réseau capillaire pulmonaire
- La veine axillaire : conduit directement au réseau capillaire du poumon
- les veines intercostales : les plus importantes communiquent avec les veines vertébrales et se jettent dans l'azygos pour aboutir à la veine cave supérieure. [10]



**Figure.Nº2 : vascularisation des seins (2)**

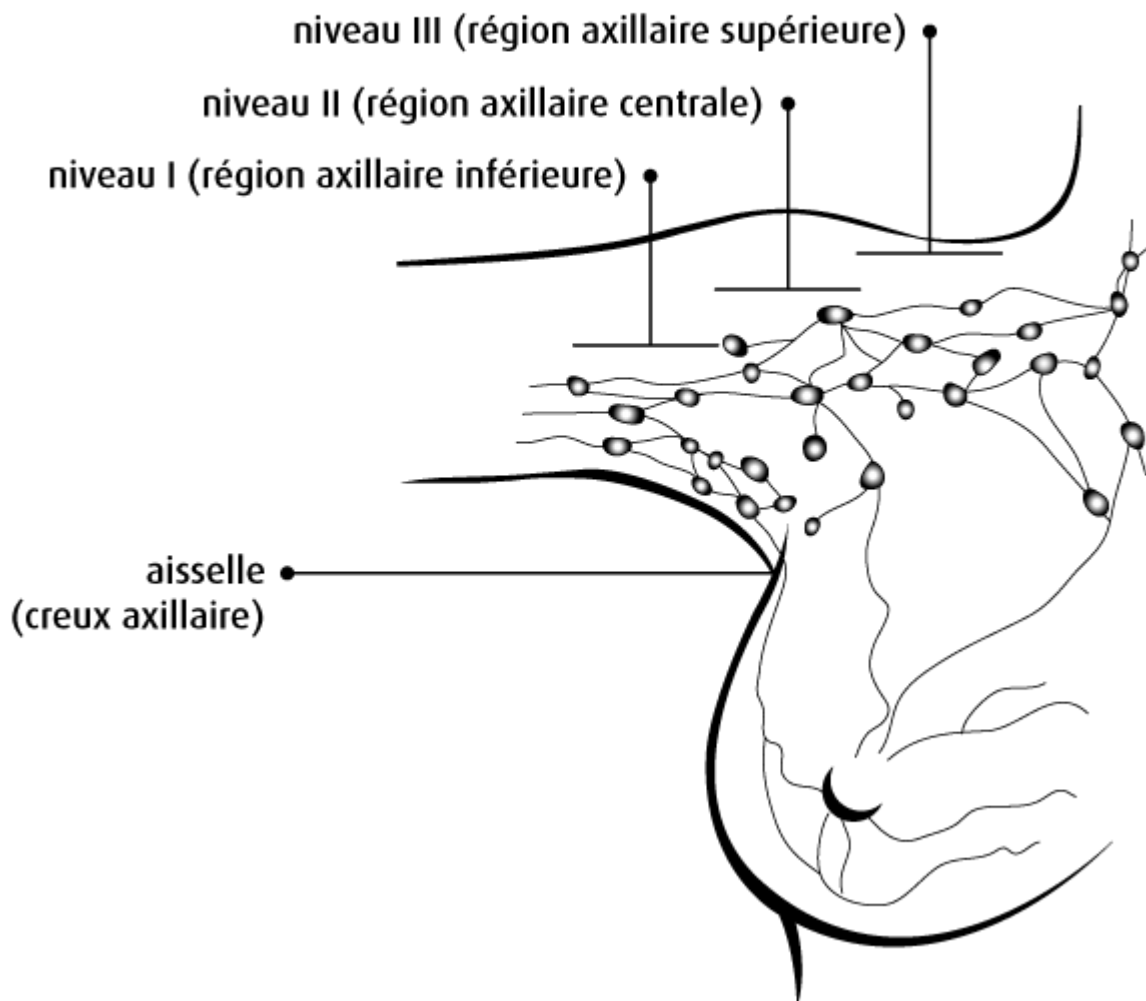
### 4. Drainage lymphatique de la glande mammaire

Le système des vaisseaux lymphatique du sein peut être divisé en un réseau superficiel. Un réseau sous cutané et un réseau profond, ce dernier commence aux conduit excréteur glandulaire par ces capillaires lymphatiques et joue un rôle important comme voie de diffusion des métastases. Les stations des filtres régionales sont constituées par des lymphoneuds axillaires et para-sternaux (les 30 à 60 lymphoneuds axillaires se chargent de la majeure partie de la lymphe) ; ce seront les premiers envahis par des métastases et donc de grande valeur pronostique en chirurgie oncologique

Les lymphoneuds axillaires sont divisés en étages ou niveaux :

- ✓ Niveau 1 : groupe axillaire inférieur
- ✓ Niveau 2 : groupe axillaire moyen
- ✓ Niveau 3 : groupe infra-claviculaire (superieur) [10]

## Ganglions axillaires



**FigureN°3 : Réseau lymphatique de la glande mammaire.(3)**

### 5. Récepteurs hormonaux dans la glande mammaire

Les hormones stéroïdes ne peuvent agir que sur les cellules qui possèdent des récepteurs à ces hormones particulières, ces récepteurs sont des protéines qui fixent l'hormone et transmettent le signal stéroïde pour modifier l'activité des gènes dans le noyau. La fonction de

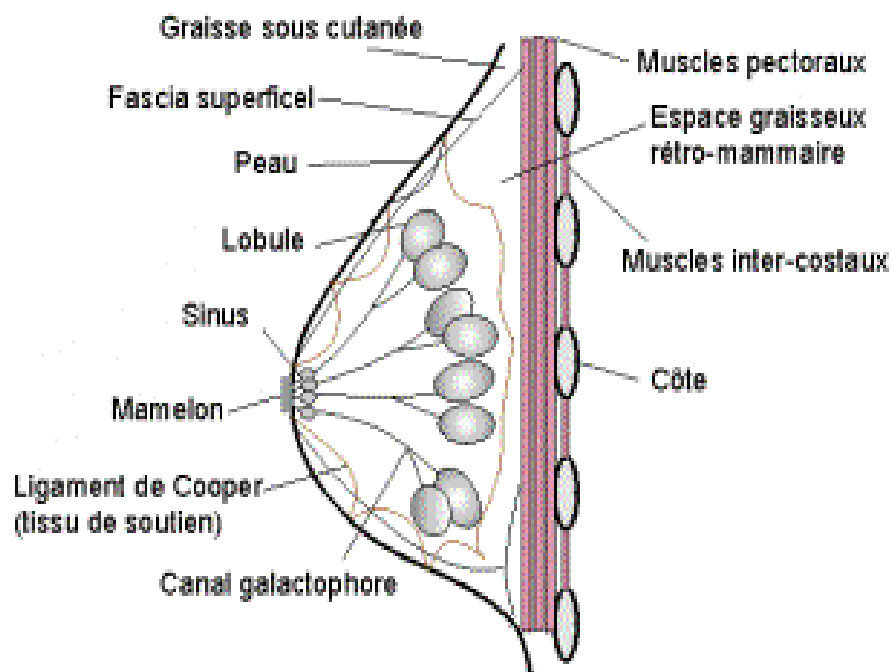
la glande mammaire est sous la dépendance des œstrogènes et de progestérone dont les récepteurs sont présents dans l'épithélium mammaire particulièrement dans les canaux terminaux des lobules. [11]

## 2. Histologie de la glande mammaire

Les glandes mammaires sont des glandes sudoripores apocrines très modifiées. Elle se développent embryologiquement sur deux lignes ; les crêtes mammaires s'étendant des creux axillaires aux plis inguinaux [12]

Le mamelon est une région arrondie de peau spécialisée avec un épiderme discrètement contourné, dont la pigmentation augmente après la première grossesse .Il est entouré de l'aréole qui contient de volumineuses glandes sébacées formant de petites élévations nodulaires (les tubercules de Montgomery) au sommet du mamelon s'ouvrent 10 à 20 gros canaux disposés en couronne.

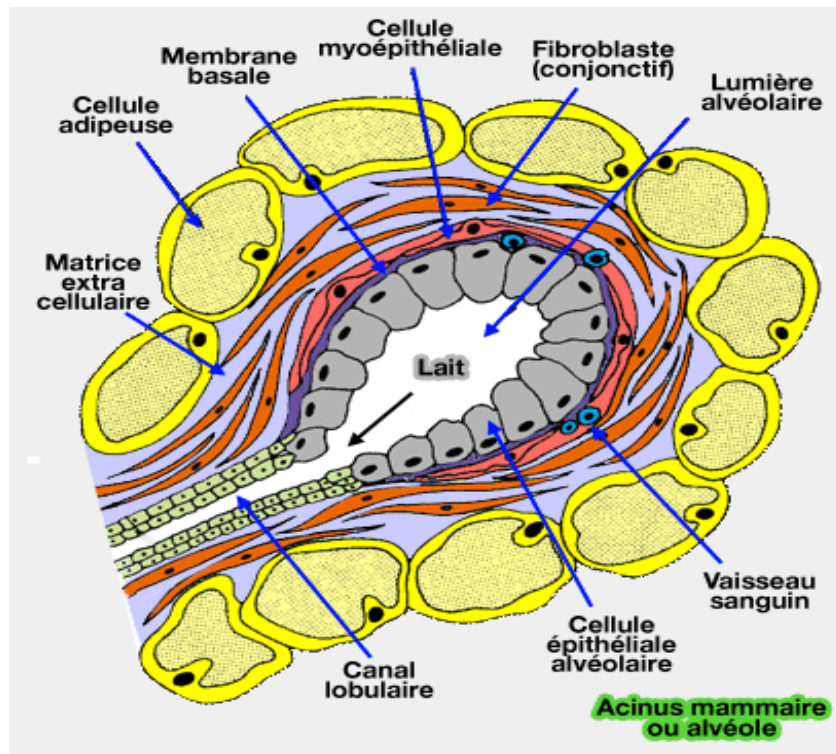
Le parenchyme mammaire est constitué de 12 à 20 lobes chaque lobe possède son système canalaire s'abouchant séparément au niveau du mamelon, les canaux sont disposés au sein d'un tissu adipeux traversé par le septum fibreux qui sépare chaque lobe et sont reliés à la peau sous-jacente par des bandes fibreuse ou ligament suspenseurs d'Astley Cooper. [11]



**FigureN°4 : la glande mammaire féminine a l'état adulte.(4)**

Ce système de canaux ramifiés ou canaux galactophores interlobulaire pénètre en profondeur dans le tissu de soutien. Chaque canal est bordé par un épithélium cubique ou cylindrique avec une couche superficielle continue de cellules épithéliales aux noyaux ovales et une couche de cellules au cytoplasme claire; entouré d'un tissu de soutien lâche contenant un réseau capillaire.

Les canaux galactophores se terminent par des groupes de canaux borgne (intralobulaire terminaux) ; chaque groupe constitue un lobule mammaire de forme ovoïde. [11]



**Figure.Nº5 : structure d'un acinus ou alvéole mammaire. (5)**

### 3. Physiologie de la glande mammaire

La principale fonction naturelle des seins ou glande mammaire est la lactation; autrement dit : la production du lait, elle a pour but de nourrir le nouveau-né.

Au début de la grossesse, les canaux galactophores se divisent avec un bourgeonnement intensif des acinis sécréteurs, qui confère à la glande un aspect tubulo-alvéolaire. Après c'est la formation du colostrum [13] (liquide jaunâtre analogue au lait riche en protéines contient une substance laxative qui accélère le transit intestinal et des anticorps maternels [11] qui remplit ces canaux quelque jours après l'accouchement.



Sous l'influence des hormones ; les œstrogènes stimulent le développement des canaux et les progestérones provoquent la formation de lobules et alvéoles, produits par le corps jaune et le placenta, la prolifération de la glande mammaire est sous l'indépendance de la prolactine qui est une hormone secrétée par les glandes hypophysaire située dans le cerveau et d'autres hormones tels que la somatomammotrophine chronique humaine (placenta) hormones thyroïdiennes corticosurrénales. Pendant la grossesse l'épithélium du canal galactophorique terminal prolifère pour former un grand nombre d'acini sécrétoires provoquant aussi la pigmentation de l'aréole [14]. Lors de la sécrétion lactée, les cellules passent par trois stades :

- Sécrétion : le lait est produit dans les lobules précisément les cellules épithéliales des acinis.
  - Excrétion : sous l'influence des cellules myoépithéliales et transporté jusqu'au mamelon par les canaux lobulaire.
  - Régénération : reconstituer son protoplasme pour commencer un nouveau cycle sécrétoire.
- [14]

#### 4. Cancérisation du sein

Le cancer du sein est une maladie hétérogène avec des variations substantielles des temps de croissance et des développements métastatiques d'une patiente à l'autre, il sera donc intéressant de mettre en évidence des critères cliniques, biologiques et histopathologiques qui permettront de distinguer les patientes à pronostic très favorable qui, bénéficieront de thérapeutiques «allégée» des patientes d'emblée défavorables, qui devront être «lourdement» traitées.

Les décès par cancer du sein sont causés par une dissémination métastatique, exceptionnellement par un développement local ou régional. Le risque de métastases persiste jusqu'à 15 parfois 20 ans après l'exérèse tumorale, le taux moyen de survie sans rechute à 5 ans est d'environ 60%. C'est la première cause de mortalité des femmes entre 50 et 69 ans. [15].

La cancérogenèse est un processus multi-étapes qui est initié au niveau d'une cellule normale. L'évolution d'une cellule normale vers une cellule cancéreuse, puis vers un cancer clinique, est longue et comporte plusieurs étapes, dont les premières sont réversibles et de multiples modalités.

Les premiers évènements concernent la formation de la tumeur proprement dite, ou cancérogenèse, tandis que les étapes suivantes concernent l'évolution de la tumeur vis-à-vis de l'organisme, développement d'une néo-vascularisation et métastases.

Classiquement, Ces évènements sont décrits en trois étapes : initiation, promotion et progression.

- ***Etape d'initiation***

C'est la première phase de la cancérogenèse. Elle ne concerne qu'une seule cellule qui est ainsi « initiée » sur la voie de la cancérisation. Elle a été historiquement obtenue par un traitement unique avec un carcinogène chimique, par extension on considère actuellement qu'elle est obtenue par un seul facteur (physique, chimique, génétique). En une seule fois et qu'elle est irréversible. La cellule initiée se divise de manière incontrôlée et va échapper à toute régulation. [16]

La survenue et la progression de la tumeur maligne, résultent d'une accumulation d'évènements génétiques complexes, altérant le fonctionnement de certains gènes contrôlant la prolifération et la division de la cellule normale.

Les gènes considérés comme impliqués dans le processus tumoral sont de trois types : les oncogènes, les anti-oncogènes et les gènes de maintien de l'intégrité (les caretakers).

*-Les oncogènes ou proto-oncogènes ;* tout gène codant la multiplication de la cellule, sa différenciation ou la mort cellulaire, peut probablement être transformé en oncogènes par mutation, insertion d'un gène viral ou par dérégulation, vont par activation ou surexpression stimuler la division ou rendre la cellule immortelle (Her2, Myc, Ras), (un seul allèle altéré est suffisant pour l'activation).

*-Les anti-oncogènes ;* codent des protéines frénatrices de prolifération cellulaire, inhibent la division des cellules (il faut que les deux allèles de son gène, soient non fonctionnels). Dont les gènes (BRCA1 – BRCA2 – P<sub>53</sub>) dans le cancer du sein. [17]

*-Les gènes de maintien de l'intégrité de la cellule ;* codent pour un complexe multifonctionnel chargé de surveiller l'intégrité du génome (MSH2, MLH1). Une altération de ces gènes peut engendrer une susceptibilité accrue aux cancers par instabilité génétique.

Ces modifications génétiques peuvent être induites par des facteurs exogènes qui sont appelés génotoxiques. Les agents initiateurs vont induire une lésion définitive sur l'ADN tels des composés chimiques (hydrocarbures polycycliques aromatiques, nicotine, agents alkylants), des virus (virus d'Epstein-Barr [EBV], papillomavirus, etc.), ou des radiations (UV, ionisantes).

- ***Etape de promotion***

Cette étape consiste en une série d'étapes permettant à une cellule initiée d'aller jusqu'au cancer histologiquement décelable (cancer in situ). [18]

Elle se caractérise par le maintien des modifications génétiques au sein de la cellule. Et par la sécrétion des promoteurs tumoraux tels que ; des cytokines, des facteurs de croissances au niveau de l'environnement tumoral. Les agents promoteurs vont, quant à eux, favoriser l'expression d'une lésion génétique sans interagir directement avec l'ADN. C'est le cas des esters de phorbols, des estrogènes dans le cancer du sein. [19]

Cette phase par conséquent va aboutir à une transformation cancéreuse. Les cellules cancéreuses vont alors acquérir de nouvelles fonctionnalités (caractères) ;

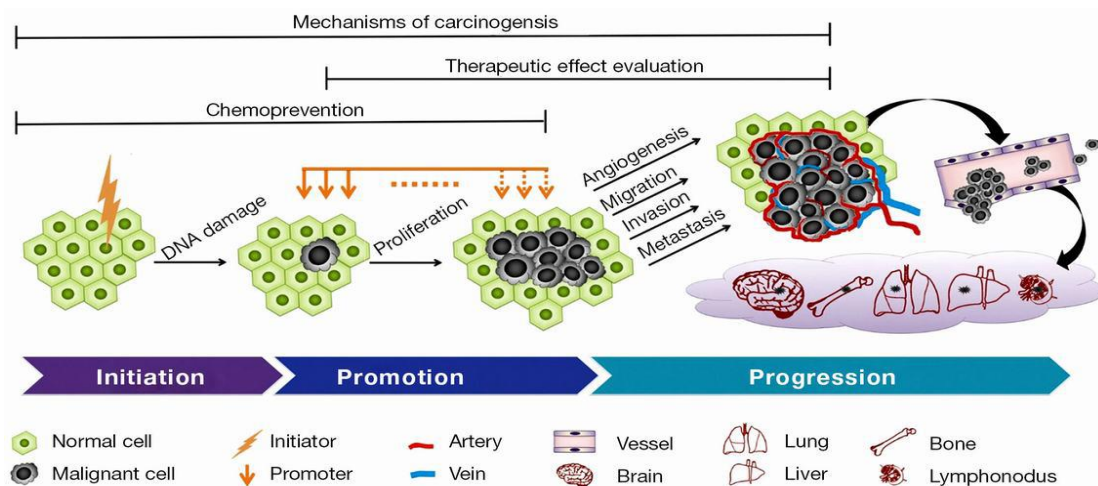
- Echappement à l'apoptose,
- Maintien des signaux prolifératifs,
- Insensibilités aux signaux anti prolifératifs,
- Réplication illimité, immortalité,
- Invasion et métastase,
- La stimulation de l'angiogenèse. [18]

- ***Etape de progression***

La progression correspond à l'acquisition de l'indépendance de croissance, de l'expression phénotypique de la malignité et d'une instabilité génétique de plus en plus marqué. Il s'agit d'une phase qui se prolonge avec le temps, par l'acquisition progressive de caractéristiques de plus en plus malignes, notamment des mécanismes biochimiques de l'invasion tumorale et de la capacité métastatique.

- Cascade métastatique

La tumeur primaire va créer, par l'intermédiaire de cellules circulantes, une niche prémétastatique, permettant dans un second temps aux cellules invasives de migrer à cet endroit. Les cellules, au niveau de la tumeur primaire, vont traverser les barrières mésenchymateuse et épithéliale et acquérir des propriétés invasives. La dégradation et le remodelage de la matrice extracellulaire (ECM) par des protéases vont faciliter l'invasion des cellules tumorales. Les cellules cancéreuses vont passer à travers les tissus soit seules soit de façon collective. L'extravasation (passage dans le compartiment intravasculaire) des cellules tumorales au niveau des vaisseaux nouvellement formés à proximité de la tumeur va permettre le passage des cellules dans la circulation. Les cellules transportées par la circulation sanguine vont s'arrêter au niveau d'un capillaire où elles pourront extravasé (sortir du compartiment intravasculaire). L'arrêt des cellules métastatiques dans la circulation fait appel à des molécules d'adhérence spécifiques notamment les intégrines. Elles vont permettre d'interagir avec l'endothélium vasculaire et de traverser la membrane. Après extravasation, certaines cellules peuvent entrer en dormance quelques années. Quelques cellules disséminées vont proliférer au niveau d'un deuxième site tumoral, nécessitant un remodelage de la matrice extracellulaire et un développement d'une néovascularisation, appelé angiogénèse. [18]



**Figure №6 : Etapes de la cancérogenèse et métastase [20]**

## 5. L'inflammation associée au cancer du sein

Lors des réactions inflammatoires chroniques, le microenvironnement immunitaire peut participer à la progression tumorale. La réaction inflammatoire aiguë est naturelle et est très

utile à l'organisme, puisqu'elle constitue son principal mécanisme de défense contre les agressions. Elle accompagne la réaction immunitaire, la rend plus spécifique et contribue à l'élimination de l'agent pathogène et à la réparation des tissus lésés en favorisant le renouvellement cellulaire. Cette réaction est strictement contrôlée par de nombreux médiateurs (leukotriènes, prostaglandines, cytokines, chimiokines).

À l'inverse, lorsque la réponse immune est inadaptée ou inefficace, la persistance de l'inflammation crée des lésions pouvant endommager le matériel génétique et favoriser des phénomènes de prolifération cellulaire anormale. C'est pourquoi l'inflammation chronique est considérée comme une condition précancéreuse. [21]

On sait actuellement que les tumeurs ne sont pas uniquement un amas de cellules tumorales présentant des altérations génétiques, mais un tissu complexe contenant différents types cellulaires.

Les cellules tumorales vont ainsi interagir avec les cellules du microenvironnement dans lequel elles se trouvent et les subvertir. La composante cellulaire du microenvironnement tumoral inclut des fibroblastes, des cellules vasculaires (endothéliales et péricytes) et des cellules immunitaires qui vont soit éliminer les cellules tumorales soit favoriser leur développement.[22]

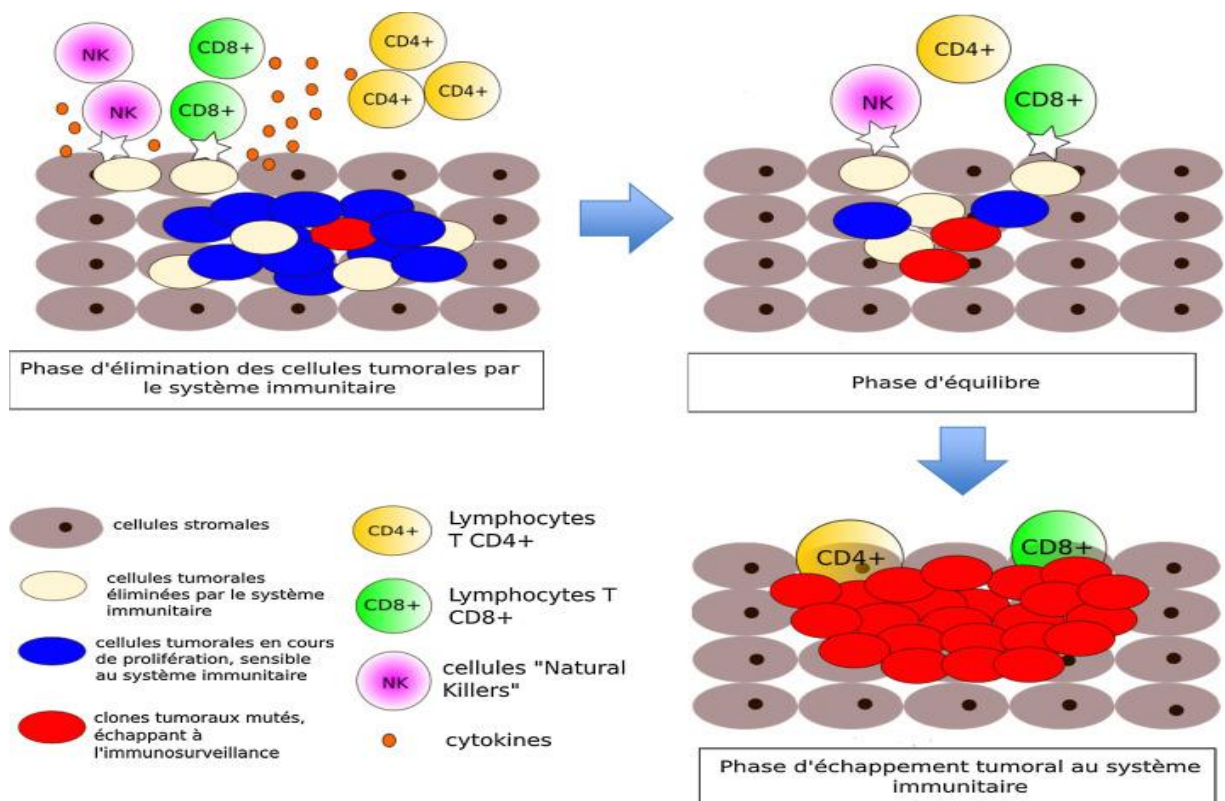
Le système immunitaire intervient en effet dans la prévention des tumeurs selon trois mécanismes. Premièrement, il protège l'hôte contre les tumeurs induites par les virus en le protégeant des infections virales. Deuxièmement, il élimine les organismes pathogènes, et permet la résolution rapide des phénomènes inflammatoires qui pourraient conduire à la tumorigénèse. Enfin, il identifie et détruit les cellules tumorales, en reconnaissant des antigènes ou des molécules spécifiques induites lors de perturbations des cellules tumorales.

La réaction immune du corps humain envers les CS suit les règles du concept d'immunosurveillance, [23] en cas d'inflammation chronique, le système immunitaire est capable de détecter les cellules exprimant des états précancéreux ou cancéreux, et de les détruire avant qu'elles ne deviennent dangereuses. Ce phénomène est appelé immunosurveillance antitumorale. Cependant, malgré cette surveillance opérée par le système immunitaire, certaines cellules tumorales peuvent se développer et constituer une tumeur. Le concept d'immunosurveillance a donc été repensé, laissant la place à la théorie de l'immunoediting. Cette théorie définit les relations entre les cellules transformées et le système immunitaire selon trois phases : l'élimination, l'équilibre, et l'échappement. [24]

- La première phase ou phase d'élimination : consiste en la détection et l'élimination des cellules tumorales par les effecteurs de l'immunité innée et adaptative dont les principaux effecteurs sont les natural killer NK et lymphocytes T CD8. Les cellules tumorales peuvent alors être totalement ou partiellement éliminées. Si toutes les cellules tumorales ne sont pas complètement lysées, une deuxième phase intervient : c'est la phase d'équilibre

- phase d'équilibre : Lors de cette seconde étape, l'équilibre est maintenu entre les cellules tumorales restantes et le système immunitaire. Le système immunitaire va, en effet, contrôler les cellules tumorales, sans parvenir à les détruire. Elles vont alors se trouver dans un état de dormance. Une pression immunitaire va s'exercer sur ces cellules tumorales. Il en résulte une sélection de clones tumoraux qui vont avoir la capacité d'échapper au contrôle de l'immunité. Ceci aboutit à la troisième phase ;

- la phase d'échappement : Durant cette phase, les cellules tumorales ont acquis des propriétés leur permettant de se rendre invisible au système immunitaire. [22]



**Figure N°7 : Etapes de l'inflammation associé au cancer [25]**

## 5.1. Le cancer inflammatoire

C'est une forme clinique agressive de cancer du sein qui représente moins de 5 % des cas. Il est défini cliniquement par la présence d'un érythème (occupant au moins un tiers du sein) et/ou œdème (et/ou « peau d'orange ») et/ou sein chaud, avec ou sans masse palpable sous-jacente, d'apparition rapide ( $\leq 6$  mois), avec confirmation histologique d'un carcinome infiltrant.

La surexpression du gène HER2 est retrouvée dans 30 à 50 % des cas. Le gène HER2 est situé sur le chromosome 17 q 21 code pour un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase. Le gène est amplifié aboutissant à une surexpression de ce dernier dans 20 à 30 % des cancers invasifs et dans 60 à 100 % des cancers in situ. Les résultats d'IHC (ImmunoHistoChemistry) identifient 3 scores de Her2 : score 0 et +1 avec 10% de cellules ayant un marquage d'intensité faible et incomplet, score +2 avec au moins 10% de cellules marquées avec un marquage d'intensité faible ou modérée mais complet, score +3 avec plus de 30% de cellules marquées comportant un marquage d'intensité fort et complet.

Le cancer du sein peut récidiver localement, dans le même sein ou près de la cicatrice de la mastectomie. Il peut aussi récidiver à distance, dans d'autres organes. (7)

-La récurrence est locale, c'est-à-dire dans le sein opéré : de nos jours, ce type de récurrence est rare et ne concerne que de 4 à 8 % des cas ayant bénéficié d'une chirurgie conservatrice. L'option retenue par l'équipe médicale dépend du traitement initial.

- Si la patiente a bénéficié d'un traitement conservateur du sein, une récurrence locale est généralement traitée par une mastectomie.
- Si la patiente a subi une mastectomie, la récurrence près du site de la mastectomie est traitée par l'ablation de la tumeur autant que possible, généralement suivie par une radiothérapie.

Dans un cas comme dans l'autre, l'hormonothérapie et/ou la chimiothérapie peuvent être utilisées après ou avant la chirurgie et/ou la radiothérapie.

-La récurrence est à distance (métastase) : En cas de métastases osseuses, pulmonaires ou cérébrales, ces lésions sont traitées de la même façon que celles du stade IV avec métastases au moment du diagnostic initial.

Les patientes sont encouragées à prendre part à des essais thérapeutiques.



-S'il s'agit de métastases osseuses : le plus souvent sont détectées par scintigraphie osseuse; elles sont maintenant dans la plupart des cas maîtrisables. Les traitements font appel aux bisphosphonates administrés soit par voie orale soit par voie intraveineuse. (7)

## 5.2. Scintigraphie osseuse

les métastases osseuses sont détectées par différents moyens, Il existe d'une part les méthodes d'imagerie, d'autre part les examens de laboratoires (dosage de la lactate deshydrogénase : LDH) et les analyses de la moelle osseuse.

La scintigraphie osseuse permet de détecter les métastases osseuses à un stade plus précoce que la radiographie. Le médecin peut également surveiller l'état de santé de l'ensemble du squelette ainsi que sa réponse au traitement. Lors d'une scintigraphie osseuse, la patiente reçoit par injection une faible dose d'une substance radioactive (une dose nettement plus faible que celle administrée lors d'une radiothérapie). Ce traceur se fixe pendant un court instant dans les zones qui subissent un renouvellement osseux excessif. En cas de cancer du sein, les métastases osseuses sont la cause de cette augmentation du renouvellement de l'os, d'où la possibilité de les détecter par scintigraphie osseuse.

Le produit injecté est un diphosphonate marqué au Technétium 99. Il va se fixer là où on observe un remaniement osseux : cal de fracture, os en remaniement, maladie de Paget, tumeur. La dose radio active totale (740 MBq) est extrêmement faible, et ne présente pas de danger connu. L'hyperfixation punctiforme très localisée est assez significative de métastase osseuse, mais peut s'observer dans des pathologies bénignes (arthrite, infection osseuse, séquelles traumatiques, etc.). (8)

Seuls les cancers entraînant une réaction ostéoïde sont en principe repérés par la scintigraphie, mais pratiquement toutes les destructions osseuses lytiques s'accompagnent d'une petite réaction de reconstruction et donc d'une hyper-fixation.

Les principales métastases détectées ainsi sont celles du cancer du sein, de la prostate, de la thyroïde. La scintigraphie osseuse permet souvent d'éviter de pratiquer des radiographies du squelette entier, et de ne faire que les examens radiologiques nécessaires. Les lésions primitives osseuses sont en général hyperfixiantes. (8)



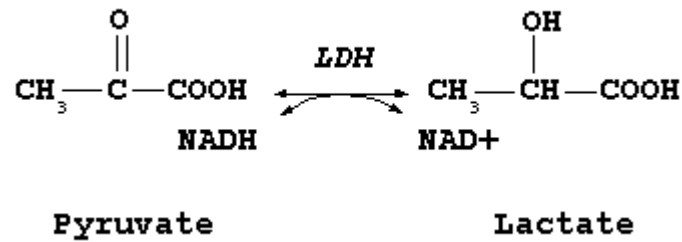
Un aspect particulier est l'aspect dit en hyperscan de certaines métastases osseuses prostatiques ou mammaires diffuses qui incitent à un traitement par radiothérapie métabolique. Cependant, pour instituer un traitement local (radiothérapie) ou pour réfuter une intervention d'exérèse de tumeur primitive, il vaut mieux avoir une autre confirmation que la simple scintigraphie osseuse (radiographie standard ou maintenant image IRM). En effet, surtout chez la personne âgée, on peut observer des hyperfixations au cours des processus dégénératifs (arthrose), mais également au cours de certaines affections métaboliques osseuses(8).

- **Dosage de la lactate deshydrogénase (LDH)**

Les lactates déshydrogénases (LDH) ou déshydrogénases lactiques sont des enzymes présentes dans une grande diversité d'organismes, aussi bien végétaux qu'animaux. Elles catalysent la conversion du pyruvate en lactate et vice-versa. Plusieurs types de ces enzymes existent, et diffèrent suivant la nature du cofacteur de la réaction et le stéréoisomère du lactate formé. Le lactate possède en effet deux isomères D et L et il existe des lactates déshydrogénases capables de former soit l'un soit l'autre des produits.

Le cofacteur le plus fréquent des lactates déshydrogénases est le NADH qui est converti en  $\text{NAD}^+$ . Cette conversion est la réaction de base de la fermentation lactique qui permet de régénérer le  $\text{NAD}^+$  à l'issue de la glycolyse. Elle intervient dans un grand nombre de biotransformations par des microorganismes et des bactéries lactiques. Certaines lactates déshydrogénases peuvent aussi utiliser le NADPH, voire d'autre cofacteurs comme le cytochrome c. [27]

Chez les mammifères on trouve uniquement la lactate déshydrogénase à NADH qui produit du L-lactate. Elle est également capable de catalyser l'oxydation du 2-hydroxybutyrate et est donc occasionnellement aussi appelée Hydroxybutyrate déshydrogénase (HBD).



Pour aider à identifier la cause et la localisation d'un dommage tissulaire dans l'organisme, et à contrôler son évolution. La LDH est augmentée dans une grande variété de situations pathologiques, ceci étant dû à sa large distribution tissulaire. Historiquement, elle a été utilisée pour aider au diagnostic et à la surveillance du cancer du sein.

la LDH augmente en cas de cancers notamment le cancer du sein, les variations du taux permet le suivi du traitement et l'évolution de ce type de cancer. [27]

## 6. La réponse immunitaire anti-tumorale dans le cancer du sein

Le rôle de la réponse immune dans le cancer du sein s'étoffe. Des phénomènes d'immunosurveillance, d'immunosélection et d'immunosubversion sont impliqués dans le contrôle et l'échappement des carcinomes mammaires. les stratégies thérapeutiques visant à restaurer l'immunité anti-tumorale constituent l'objectif des différents travaux. Les stratégies vaccinales et celles reposant sur le blocage des checkpoints inhibiteurs les sont aussi, ainsi que l'effet immunogène des traitements conventionnels de ce type de cancer. [26]

Le cancer du sein a été pendant très longtemps considéré comme un sous-type tumoral peu immunogénique. À ce titre, l'étude de la réponse immunitaire anti-tumorale, et sa manipulation thérapeutique (immunothérapie), ont été assez peu étudiées dans le cancer du sein jusque ces quinze dernières années. Pourtant, le système immunitaire semble bel et bien capable de jouer un rôle fondamental au cours de différentes étapes du développement tumoral des cancers du sein : il existe en effet de nombreux arguments précliniques, mais aussi en clinique humaine, en faveur d'une immunosurveillance, susceptible de limiter le développement d'une tumeur maligne du sein, et sa dissémination. Par ailleurs, lorsque le diagnostic de cancer du sein est posé, la réponse immunitaire anti-tumorale des patientes semble compromise soit via une immunosélection (sélection de variants tumoraux non immunogènes), soit lors de processus actifs d'immunosubversion, les 2 phénomènes

permettant l'échappement de la tumeur à la reconnaissance et l'éradication des cellules tumorales par le système immunitaire de la patiente. [26]

De nombreuses observations cliniques étayent l'hypothèse de mécanismes actifs d'immunosubversion et d'immunosélection chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. C'est ainsi que les patientes atteintes d'un cancer du sein montrent des signes biologiques objectifs d'immunosuppression : lymphopénie (ayant une valeur pronostique péjorative en maladie métastatique), faible nombre de NKT circulants, diminution marquée de l'activité de la voie STAT1 (Les protéines STAT, pour : **S**ignal **T**ransducers and **A**ctivators of **T**ranscription) et de la production d'interféron par les lymphocytes T ou les cellules NK du sang circulant. Les lymphocytes T CD8+ cyto-toxiques isolés du sang des patientes porteuses d'un cancer du sein voient par ailleurs une diminution significative de l'expression membranaire de la chaîne  $\xi$  du TCR (T-Cell Receptor), ou de molécules de co-stimulation comme CD28. D'autre part, les patientes atteintes d'un cancer du sein ont, comme dans d'autres types de cancers, un nombre de cellules immunorégulatrices, comme les T régulateurs (Treg) ou les cellules myéloïdes suppressives (MDSC) plus important dans le sang périphérique que les sujets sains. Les concentrations sanguines (arginase), et les taux tissulaires de molécules immunosuppressives (comme la PGE2). [26]

## 7. Mécanismes d'échappement au système immunitaire

Les mécanismes d'échappement des tumeurs concernent à la fois la réponse immune innée et adaptative. [23]

### 7.1. Modifications intrinsèques à la cellule tumorale

- *Action sur la présentation des antigènes tumoraux*

Un des mécanismes les plus importants est la diminution voire l'absence complète d'expression des molécules de Complexe Majeur d'Histocompatibilité CMH de classe I (et éventuellement de classe II) à la surface des cellules malignes du sein avec pour conséquence une diminution de la présentation des antigènes tumoraux conduisant à une absence de reconnaissance de la cellule tumorale par les lymphocytes T CD8.

Les mécanismes moléculaires responsables de ces anomalies sont nombreux: les délétions partielles ou totales ou des mutations ponctuelles des gènes de CMH de classe I ; des anomalies du gène ou de la synthèse de la  $\beta$ 2-microglobuline ou des molécules TAP. [22]

- **Résistance des cellules tumorales à l'apoptose**

Les cellules tumorales sont sensibles à l'apoptose médiée par les molécules Fas/FasL et DR5/Trail. Au cours du temps, certaines cellules tumorales échappent à la mort du fait de la perte ou de la diminution de Fas .

À l'inverse, certaines cellules tumorales expriment FasL alors qu'elles n'expriment pas Fas. L'interaction du récepteur Fas exprimé par certains lymphocytes T CD8 avec son ligand (FasL) va conduire à l'apoptose des cellules TCD8.

Les cellules tumorales peuvent également sur-exprimer des molécules anti-apoptotiques (Bcl-2, c-Flip) ce qui va les protéger de la lyse par les cellules T CD8. [22]

## 7.2. Création d'un microenvironnement suppresseur

Les cellules tumorales peuvent également favoriser le développement d'un microenvironnement suppresseur, c'est-à-dire empêchant le développement d'une réponse immunitaire efficace. Ainsi, elles peuvent produire des cytokines immunosuppressives telles que le TGF $\beta$ , l'IL-10, le VEGF, l'IDO qui peuvent inhiber l'activation des effecteurs de l'immunité antitumorale . Mais les tumeurs peuvent également favoriser le recrutement ou la différenciation de cellules suppressives d'origine myéloïde (qui peuvent être : dendritiques, macrophages, cellules myéloïdes suppressives, neutrophiles) ou lymphoïde (lymphocytes T régulateurs). [22]

### \* Origine myéloïde

#### ➤ **Cellules dendritiques (CD)**

Des dysfonctions des CD ont été rapportées chez des patientes atteintes d'un cancer du sein comme dans d'autres tumeurs, Les tumeurs peuvent agir sur les CD à deux niveaux : soit en modulant leur maturation soit en induisant la différenciation de CD régulatrices.

Un défaut de maturation des CD est associé à la production de différents facteurs par la tumeur (VEGF, IL-10, TGF $\beta$ ).

Ces CD immatures, par l'expression de TGF $\beta$  peuvent également induire la différenciation de lymphocytes T régulateurs (LTreg). D'autre part, les tumeurs peuvent induire

l'accumulation de CD régulatrices possédant des propriétés immunosuppressives. Les CD régulatrices peuvent inhiber l'activation des LT via :

- l'expression de molécules régulatrices telles que PD-L1 ;
- la production de facteurs suppresseurs comme l'arginase qui dégrade les acides aminés essentiels pour la survie des LT dans le microenvironnement tumoral, ou l'indoléamine-2,3-dioxygénase (IDO) qui entraîne la production de 2 métabolites l'adénosine et la kynurenine qui vont bloquer l'activation des LT et induire la différenciation de cellules suppressives : les LTreg. [22]

➤ **Les macrophages infiltrant les tumeurs (TAM)**

Les TAM présentent alors des propriétés immunosuppressives en particulier d'inhibition des effecteurs de l'immunité via la production de molécules immunosuppressives : TGF $\beta$ , arginase-1, IDO, IL-10 et l'expression de PD-L1. Ces cellules ont également la capacité d'induire la prolifération cellulaire et en particulier des cellules tumorales via la production de facteurs de croissance et de favoriser l'angiogenèse par le relargage de VEGF .

L'association des TAM au pronostic des patients est généralement associée à un devenir clinique sombre en particulier dans le cancer du sein. [22]

➤ **Cellules myéloïdes suppressives (MDSC)**

les cellules myéloïdes suppressives (MDSC) sont caractérisées par l'absence ou la faible expression de molécule du CMH de classe II . [28]

Les MDSC peuvent également bloquer l'activation des cellules NK via l'expression à leur membrane de TGF $\beta$ . D'autre part, elles ont la capacité d'induire la différenciation de LTreg en induisant une conversion de LT CD4+ conventionnels en LTreg exprimant le facteur de transcription Foxp3. [22]

\* Origine lymphoïde

➤ **Lymphocytes T régulateurs**

les patientes atteintes d'un cancer du sein ont, comme dans d'autres types de cancers, un nombre de cellules immunorégulatrices, comme les T régulateurs (Treg).

Ces cellules ont un rôle majeur dans l'immunosuppression induite par les tumeurs. Elles peuvent inhiber la réponse immunitaire anti-tumorale par différents mécanismes. Le premier

permet d'inhiber les cellules présentatrices d'antigènes en particulier les CD via l'expression du CTLA-4. La sécrétion de cytokines immunosuppressives telles que l'IL-10, le TGF $\beta$ , ou l'IL-35, l'expression de perforine et granzyme, la consommation d'IL-2 par le CD25 exprimé à leur surface permettent aux LTreg d'inhiber l'activation des LT CD8+. Enfin les capacités d'activation des cellules NK peuvent également être altérées via l'expression de TGF $\beta$  membranaire. [29]

### ➤ **Épuisement des lymphocytes T**

Au cours du développement du cancer, le système immunitaire va peu à peu s'épuiser et les lymphocytes TCD8 notamment ne vont plus être capables de lyser les cellules tumorales. On peut distinguer différents niveaux d'épuisement tels que l'anergie et l'exhaustion.

Les cellules tumorales qui, en grande majorité, n'expriment pas de molécules de Co stimulation vont conduire à l'anergie des lymphocytes T. La stimulation chronique des lymphocytes T CD8 par l'antigène tumoral conduit quant à elle à leur épuisement (exhaustion), lequel se traduit également par une perte de fonctions cytotoxiques et de sécrétion de cytokines. De même, de nombreux éléments au sein du microenvironnement tumoral vont conduire à l'exhaustion des lymphocytes T. Outre la persistance de l'antigène, des cellules et des facteurs immunosuppresseurs, tels que les MDSC, les Treg, les cytokines (IL-10, TGF- $\beta$ , VEGF). Contribuent à l'état d'épuisement des lymphocytes T CD8 infiltrant les tumeurs. L'épuisement des lymphocytes T CD8 est accompagné d'une forte expression de molécules inhibitrices exprimées à leur surface incluant PD-1, CTLA-4. La forte expression est associée à des stades d'épuisement de plus en plus avancés. [22]

## **8. Classifications des cancers du sein**

### **1. Classifications histologique**

Il existe deux types histologiques de cancers du sein : épithéliaux et non épithéliaux (plus rare).

#### **1.1 Les cancers épithéliaux**

### ✓ *Carcinomes in situ*

La prolifération épithéliale maligne est dans la lumière soit du canal galactophorique, il s'agit alors d'un carcinome intracanalair. Soit des acini situés dans les lobules, il s'agit alors d'un carcinome intra lobulaire. Mais la membrane basale est toujours respectée. ABSCENCE D'INFILTRATION.

- Les CIS canalaire forment 80% de ce groupe.
- Les CIS lobulaire sont plus rare (20%) et surviennent en près ménopause. [30]

### ✓ *Carcinomes infiltrant*

Un cancer envahissant le tissu mammaire, évoluant localement puis métastasant (premier relais : ganglion axillaire).

- Canalaire (80%).
- Canalaire avec composante intracanalair prédominante (5%).
- Lobulaire (10%), souvent bilatéraux.
- Formes particulières (mucineux ou colloïde de la femme âgée, médullaire, tubuleux, cylindrome, tous de bon pronostic). [30]

### ✓ *Autres variétés de carcinomes*

- Cancers inflammatoire : lié à des embolies lymphatique disséminés, très haut risque métastatique.
- Maladie du Paget du mamelon : lésion eczématiforme du mamelon, contenant des cellule maligne, avec un cancer Canalaire sous-jacent. [30]

## 1.2 Les cancers non épithéliaux

- tumeurs phyllodes : sont des tumeurs fibroépithéliale, le plus souvent bénigne (60 à 70%), les forme maligne « sarcome phyllodes » font parties des sarcome primitifs du sein. Mais elle sont considérées comme un groupe bien distinct de néoplasie rare : 0.3 à 1% des néoplasie mammaire.
- Lymphome.
- Sarcome.
- Métastases d'un cancer d'autre localisation, très rare. [30]

## 9. Classifications Histo-pronostiques du cancer du sein

### 1. Classification TNM

**T:** pour Tumeur primitive

**N:** pour Nœud (ganglion) (nodes en anglais), l'absence/présence et importance des métastases ganglionnaire régionales.

**M :** pour Métastases, l'absence/présence de métastases à distance. (Voir Tableau I)

**Tableau N° 01: classification par T (tumeur primitive)**

TX	Tumeur non évalué	
Tis	tumeur in situ	
T1	1a	< 5 mm
	1b	5-6 mm
	1c	11-20 mm
T2	>20 et <50mm	
T3	>50 mm	
T4	4a extension paroi thoracique	
	4b extension à la peau	
	4c extension peau et paroi	
	4d tumeur inflammatoire	

**Tableau N° 02: classification par N (ganglions lymphatiques régionaux)**

N0	Pas d'adénopathie palpable
N1	Adénopathie axillaire homolatérale mobile
	N1a présumé non atteinte
	N1b présumé atteinte
N2	Adénopathie axillaire homolatérale fixé
N3	Adénopathie mammaire interne homolatérale



**Tableau N° 03: classification par M (métastases à distance)**

M0	Absence de métastases
M1	Présence de métastases

## 2. Classification par grade (grade SBR: scarff-bloom-richardson).

Contenant trois grades, du moins redoutable (N°1), au troisième qui a le plus mauvais pronostic. Cette classification est basée sur :

- \_ Le degré de différenciation (formation de tubes) ;
- \_ L'anisonucléie ;
- \_ L'index mitotique.

Un cancer du sein est de mauvais pronostic s'il correspond aux critères suivants :

- stades avancés (classification TNM) ;
- SBR3 ;
- atteinte ganglionnaire au curage axillaire ;
- l'évolutivité rapide de la tumeur :
- Pev0 : absence, (*PEV : evoked visuel potentiel: potentiel évoqué sensitif*)
- Pev1 : diamètre de la tumeur ayant doublé dans les six derniers mois,
- Pev2 : zone tumorale et péri-tumorale est inflammatoire avec érythème, œdème et phénomène de peau d'orange,
- PEV3 : le sein est totalement inflammatoire, véritablement pris en masse évoquant le tableau classique de la mastite aigue carcinomateuse. [30]

## 10. Epidémiologie

1.7 millions de femmes ont un diagnostic de cancer du sein chaque année et en 2012, 6.3 millions de femmes vivaient avec un cancer du sein diagnostiqué au cours des cinq années précédentes. Depuis les dernières estimations pour 2008, l'incidence a augmenté de plus de 20%, et la mortalité de 14 %. Le cancer du sein est la cause la plus fréquente. Selon les dernières statistiques mondiales sur le cancer (12 Décembre 2013) en augmentation à 14.1 millions de nouveaux cas, et 522000 décès chez les femmes ; le cancer du sein est le plus

fréquemment diagnostiqué chez les femmes dans 140 des 184 pays couverts par GLOBOCAN dans le monde, alors il représente un cancer sur quatre chez les femmes.[31]

Dans notre pays, Le registre du cancer de la wilaya de Constantine est un registre de population, couvrant environ 1.036.450 habitants en 2014, selon les estimations de l'ONS. Il recense tous les nouveaux cas de cancers qui surviennent parmi les habitants de la wilaya, y compris ceux pris en charge ailleurs.

Le cancer du sein continue à occuper la première place Avec 323 parmi 1198 de cancer, dont 320 cas (99,07%) sont des Femmes ; et seulement 03 cas (0,93%) sont des hommes.

La pente de la courbe du risque du cancer du sein féminin commence entre 25 et 29 ans et atteint son pic entre 50 et 54 ans. L'Age maximal est de 88 ans. [32]

## **11. Facteurs de risques**

### ***1. risque génétique***

Une histoire familiale de cancer du sein est souvent retrouvée, il peut s'agir d'une simple prédisposition ou d'un cancer héréditaire des seins.

Un risque génétique est retrouvé dans 5 à 8% de l'ensemble des cancers du sein par des mutations sur les gènes BRCA1, BRCA2 et P53. [33]

### ***2. terrain hormonal***

L'incrimination des facteurs hormonaux a fait preuve dans l'apparition d'un cancer du sein selon différents travaux. Parmi les désordres hormonaux les plus cités dans la littérature on trouve :

- ✓ la puberté précoce (12 ans versus 14 ans).
- ✓ la Nulli-ou pauciparité.
- ✓ première grossesse (après 35 ans versus avant 20 ans).
- ✓ Ménopause tardive (après 55 ans).
- ✓ Les traitements hormonaux contraceptifs ne présentent pas de risque spécifique, comme démontré encore récemment ; par contre l'hormonothérapie substitutive administrée après la ménopause semble augmenter le risque modérément. [33]

### ***3. facteurs personnels***

- Age (après 50 ans, le risque est plus élevé qu'avant cet âge).
- Alimentation : régime riche en graisse ou en protéines animales.
- Consommation d'alcool.
- Obésité.
- Mastopathie hyperplasique proliférante avec atypies cellulaires.
- Antécédents de radiothérapie sur le thorax pendant ou juste après l'adolescence. [30]

## PATIENTS ET METHODES

L'étude que nous avons entreprise est de type transversal, elle a duré 03 mois, et elle a porté sur une population de 34 patients présentant un cancer du sein.

### 1. Recrutement des sujets

34 patientes, atteintes d'un cancer du sein âgées entre 30 et 70 ans, admises au niveau du centre Hospitalier universitaire de Constantine (CHUC) essentiellement au niveau du service d'oncologie médicale, et d'oncologie radiothérapie.

Des critères d'inclusions et d'exclusions ont été établis pour les patientes, dans notre étude.

- **Critères d'inclusions**

- nous avons inclus dans notre étude tout patients de l'Est Algérien, âgée de 30 à 70 ans, et présentant un cancer du sein prouvé histologiquement.

- **Critères d'exclusions**

- présence d'autres cancers associés; ou présence d'une métastase dont l'origine est ignorée.
- patientes prenant des médicaments qui peuvent fausser le dosage LDH, la détermination de ce type de médicaments est standardisée par les cliniciens (voir dosage de la LDH ci-dessous).

### 2. Prélèvement

Ce recueil a débuté depuis Mars 2017. Les prélèvements ont été effectués au centre anti cancers de Constantine

#### ➤ Le déroulement du prélèvement

Le prélèvement sanguin est effectué, systématiquement à chaque hospitalisation d'une patiente pour cause d'un cancer du sein.

Le prélèvement sanguin préconisé pour le dosage de la LDH est recueilli stérilement dans un tube en présence d'héparine (en quantité de 6 à 10 ml).

Le recueil a été effectué au centre anti cancers de Constantine ; chez des sujets au repos avec :

- Choix du site du prélèvement

- Choix de l'aiguille du prélèvement (aiguille simple en cas d'un prélèvement sur veine normale adaptateur en cas d'un prélèvement sur cathéter)
- Mise en place d'un garrot au moment de la ponction veineuse
- Désinfection soigneuse du site de ponction
- Réalisation de la ponction veineuse
- Identification du tube (nom, prénom du sujet prélevé, type et lieu du prélèvement)

### 3. Questionnaire et Enregistrements

- *Questionnaire*

Un recueil de données a été effectué au niveau du service d'hospitalisation concerné ; en plus du dossier médical de la patiente, un interrogatoire de la patiente est mené par nous même (voir Annexe N°1 pour le questionnaire).

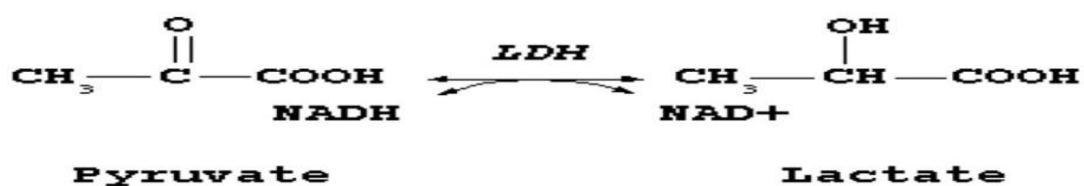
- *Enregistrement*

Toutes les informations recueillies sont enregistrées soigneusement, en reportant le nom et le prénom des sujets, associés à la numérotation 1, 2, 3, 4, ... sur chaque questionnaire, et il est mentionné le numéro de dossier, ainsi que le numéro d'enregistrement de chaque patiente correspondant à celui sur notre registre.

### 4. Dosage de lactate déshydrogénase (LDH) [34,35]

Le (LDH) est un marqueur de lyse ou nécrose cellulaire. La lactate déshydrogénase (LDH) est parmi les facteurs biochimiques accompagnant les processus malin. On mesure l'augmentation de l'activité globale comme marqueur de lyse.

La LDH est une enzyme ubiquitaire intracellulaire contenue dans la plus part des tissus (myocarde, foie, rein, cerveau, muscle strié) et cellules sanguines ; qui catalyse la transformation réversible du pyruvate en lactate en présence de NAD<sup>+</sup>/NADH et inversement ; en milieu aérobie, catalyse la transformation du lactate en pyruvate inclus dans la néoglucogénèse. En milieu anaérobie elle participe à la glycolyse en hydrolysant le glucose en pyruvate, qui va être converti en lactate selon la réaction ci-dessous. (9)



Son augmentation dans le flux sanguin témoigne de l'existence d'une lésion qui endommage les tissus dans l'organisme ou souffrance cellulaire, qui peuvent être le résultat d'une grande variété de situations pathologiques tels que le cancer. Ainsi pour évaluer les taux de syndrome de lyse tumorale (SLT) dont; les patients atteints de tumeurs solide avancées et métastatiques peuvent développer ce syndrome potentiellement mortel. qui consiste en la libération des constituants intracellulaire dans le secteur extracellulaire due à la présence d'extension local d'un cancer solide, ou métastasée surtout la métastase hépatiques ; notamment dans le cancer du sein multi-métastatiques, la LDH est l'enzyme la plus constamment enlevé, du à l'augmentation de l'efficacité du traitement, une vigilance accrues des tumeurs, et/ou le dépistage des rechutes après intervention chirurgicale.

Les isoenzymes LDH sont différenciées par la nature des sous unités composant le tétramère et leur distribution tissulaire, la sous unité H a une affinité importante pour la lactase favorisant la formation d'énergie dans le cycle de Krebs aérobie, la sous unité M est plus efficace en milieu anaérobie, la LDH est indispensable pour la transformation des sucres en énergies nécessaire aux cellules.

Les augmentations de LDH peuvent être déterminées soit en mesurant la **LDH totale** soit les **isoenzymes de la LDH**. Une concentration de LDH totale résulte de la mesure de l'ensemble de cinq isoenzymes différentes de la LDH (présentant chacune des versions moléculaires légèrement différentes). Une concentration importante de LDH totale montrera la présence d'un dommage tissulaire, mais elle n'est pas spécifique. Par elle-même, elle ne peut pas servir à identifier la cause sous-jacente ou sa localisation.

Bien qu'il y ait quelques chevauchements, chacune des cinq isoenzymes de la LDH tend à être concentrée dans des tissus spécifiques de l'organisme. A cause de ceci, les mesures des concentrations individuelles de chaque isoenzyme de la LDH peuvent être utilisées, avec d'autres tests, pour aider à identifier la maladie ou l'état provoquant le dommage cellulaire et à identifier les organes et les tissus impliqués. En général, les localisations des isoenzymes tendent à être les suivantes:

LDH-1 - cœur, globules rouges, rein, cellules germinales

LDH-2 - cœur, globules rouges, rein (mais en moindre quantité que la LDH-1)

LDH-3 - poumons et d'autres tissus

LDH-4 - globules blancs, nodules lymphatiques, muscle, foie (mais en moindre quantité que

la LDH-5)

LDH-5 - foie, muscle

Bien que toutes les isoenzymes soient représentées dans la LDH totale, la LDH-2 représente habituellement le plus fort pourcentage. Dans l'infarctus du myocarde la LDH-1 est la plus augmentée (et donc le rapport LDH-1/LDH-2 devient supérieur à 1). Dans les atteintes des muscles (myolyses) et du foie (en particulier les hépatites), la LDH-5 est la plus augmentée (et donc le rapport LDH-5/LDH-2 devient supérieur à 1).

Les niveaux de LDH sont mesurés grâce à un prélèvement sanguin, plus rarement à partir d'un prélèvement d'urine ou de liquide cébrospinal. Chez l'adulte, le prélèvement se fait généralement au pli du coude.

Il convient d'être à jeun le jour du prélèvement. Le prélèvement de sang veineux se fait le plus souvent au niveau du pli du coude. Le tube de prélèvement contient un anticoagulant (héparine de lithium). Certains médicaments peuvent fausser le dosage LDH. La vitamine C (acide ascorbique) peut réduire les niveaux de LDH. L'aspirine, les anesthésiques, l'alcool, les substances contenant du fluor, des antiépileptiques, la D.pénicillamine, la mithramycine et la procainamide peuvent augmenter les niveaux de LDH, tout comme un exercice physique éprouvant.

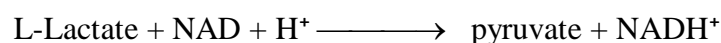
Dans notre étude, le sang ainsi prélevé, est acheminé directement au laboratoire Central de Biochimie, pour l'analyser.

Au niveau du laboratoire, le dosage a été effectué dans l'automate ADVIA 1800 (Méthode de référence IFCC : The International Federation of Clinical Chemistry).

- ***Principe du dosage***

La LD catalyse la conversion du L-Lactate en pyruvate, en présence de nicotinamide adénine dinucléotide (NAD). L'activité enzymatique de la LD est proportionnelle à la vitesse de formation du NADH (forme réduite du NAD). La quantité de NADH produite est mesurée par l'augmentation de l'absorbance à 340/410 nm.

Equation de la réaction



## 5. La scintigraphie osseuse

La scintigraphie osseuse utilisant les diphosphonates marqués au  $^{99m}\text{Tc}$  reste l'examen de première intention pour l'exploration du squelette, dans le dépistage et l'extension des métastases osseuses dans le cancer du sein. Les performances de cet examen ont été accrues par le développement de l'imagerie en coupe (TEMP), éventuellement couplée au scanner (TEMP/TDM). Au stade métastatique osseux, la scintigraphie osseuse permet également d'évaluer la réponse au traitement systémique (par chimio- et/ou hormonothérapie) et de valider l'indication d'une radiothérapie métabolique antalgique.

Nous avons inclus cet examen dans notre questionnaire (vérification sur dossier du patientes : résultat positif ou négatif), dans l'objectif de vérifier la corrélation entre un taux élevé de la LDH, et une scintigraphie positive. (10)

## 6. Analyse statistique

Vu que l'étude est transversale, nous avons opté, pour utilisés la statistique Descriptive.

- Le calcul de la moyenne arithmétique, et l'écart type

$$\bar{X} = \sum (n_i x_i) / n \quad \text{si } n > 30$$

$$\bar{X} = \sum (n_i x_i) / n - 1 \quad \text{si } n \leq 30$$

Pour l'écart type de la moyenne

$$\text{L'écart type} = \delta = \sqrt{\text{Variance}} = \sqrt{\sum (X^- - X)^2 / N - 1 \text{ si } n \leq 30}$$

$$\text{L'écart type} = \delta = \sqrt{\text{Variance}} = \sqrt{\sum (X^- - X)^2 / N \text{ si } n > 30}$$



---

## Résultats

Notre étude a porté sur 34 patientes atteintes d'un cancer du sein, recrutées au niveau du service d'oncologie-chimiothérapie au Centre Hospitalier Universitaire de Constantine (CHUC)

### 1. Aspects Cliniques des patientes atteintes d'un cancer du sein

Nos patientes sont des cancéreuses, atteintes d'un cancer du sein (d'un sein latéral ou bilatéral), pronostiquées à différents stades ; chez qui une scintigraphie osseuse a été réalisée, comme bilan d'extension, pour vérifier une éventuelle métastase.

Nos patientes présentent aussi les symptômes associés à des stades tardives de ce type de cancer, tels que des nausées, des vomissements, une perte de poids, hépatite, des douleurs osseuses ou encore des céphalées, un essoufflement ou encore une toux. (1)

29,41% de nos patientes, sont métastasés, après avoir comme origine, un cancer du sein.

### 2. Âge et Sexe Ratio

Notre échantillon est composé de 34 patientes âgées entre 30 et 70 ans ; nous n'avons pas rencontré un cancéreux « homme », qui présente un cancer du sein lors de la réalisation de notre enquête.

Selon différentes études, Le cancer du sein chez l'homme est semblable au cancer du sein chez la femme, mais il y a quelques différences. En grande partie le cancer du sein chez l'homme sont traités comme le cancer du sein chez la femme ménopausée (ses ovaires ont cessé de produire de l'œstrogène). La plupart des cancers du sein qui touchent les hommes sont des carcinomes canaux infiltrants. Les autres types de cancers du sein sont plus rares.

Le cancer du sein chez l'homme reste rare ; il représente moins de 1 % de tous les cancers du sein. Le cancer du sein chez l'homme est augmenté en cas d'antécédents familiaux comme c'est le cas chez la femme. [37,38].

En général, pour J.R. Weiss, une histoire familiale de cancer du sein chez un homme ou une femme au premier degré est associée à un risque multiplié par deux sinon à trois. Les mutations des gènes BRCA1 et BRCA2 sont incriminées dans une proportion du cancer du sein chez l'homme mais avec un moindre risque absolu que chez la femme et avec une fréquence plus faible [37,38].

Les hommes ayant une histoire familiale de cancer du sein féminin ont 2,5 fois plus de risque de développer un cancer du sein. L'exposition aux champs électromagnétiques affecte l'activité de

la glande pinéale avec diminution du taux de mélatonine (hormone à action antioestrogénique) [40,41]. Les antécédents d'irradiation (période de latence de 20 à 30 ans) et l'exposition aux hautes températures [37] ont été aussi incriminés et enfin, une consommation régulière d'alcool a été aussi retrouvée. [42] En revanche la gynécomastie idiopathique ou d'origine médicamenteuse n'est pas incriminé dans la survenue de cette pathologie.

Le cancer du sein chez l'homme est en général hormonosensible. C'est-à-dire que les cellules cancéreuses présentent des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone. Plus rarement, le cancer du sein chez l'homme est HER2 positif. HER2 est une protéine de la surface des cellules, impliquée dans 20 % des cancers du sein. La protéine HER2 joue un rôle, entre autres, dans la croissance et la migration des cellules. Le statut HER2 du tissu tumoral peut être analysé au moyen de différents tests de laboratoire : par immunohistochimie (IHC), par hybridation in situ en fluorescence (FISH) ou par hybridation in situ chromogénique (CISH).

Un cancer est HER2 positif lorsque le résultat du test IHC est de 3+ ou lorsque le résultat du test FISH ou CISH est positif, comme mentionné dans le compte-rendu d'anatomopathologie. Dans les autres cas, le statut HER2 est négatif. Avant l'apparition des thérapies ciblant directement la protéine HER2, les cancers HER2 positifs étaient plus agressifs que les autres. (12)

Le fait de ne pas rencontrer un cancéreux « homme » lors de la réalisation de notre étude, peut être expliqué par la courte période offerte pour la réalisation de ce travail.

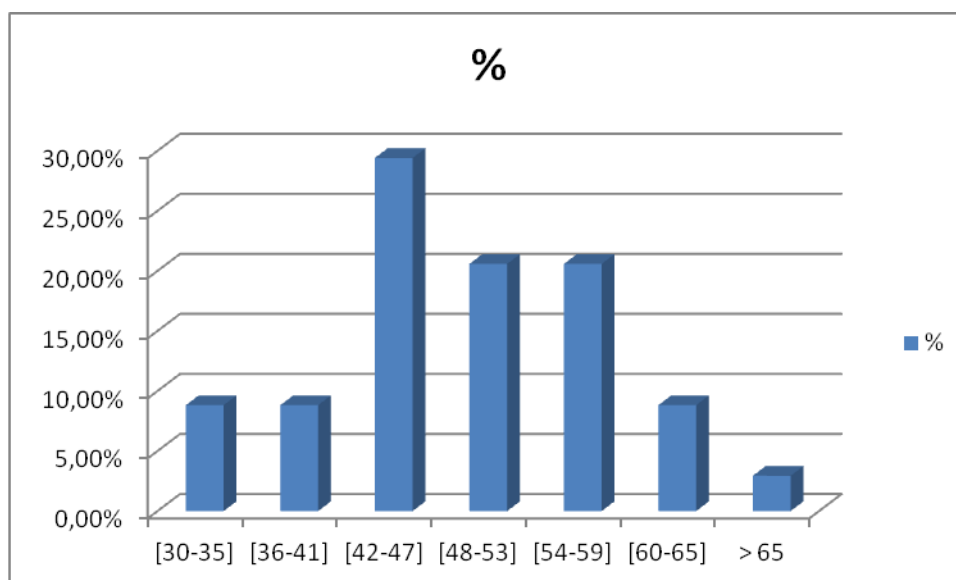
### **3. Moyennes d'âge**

La moyenne d'âge de nos patientes est de  $48,26 \pm 9,14$  c'est ce que concorde avec les données de la littérature qui ont démontrés que, Le cancer du sein survient plus fréquemment chez les femmes âgées, alors qu'un cancer du sein sur quatre est diagnostiqué chez des femmes de moins de 50 ans. Moins de 5 % des cancers du sein sont diagnostiqués chez des femmes de moins de 35 ans. (12) (13) [32]

#### 4. Répartition en Tranche d'âge

**Tableau N° 04: Répartition en Tranche d'âge**

Classe	N	%
[30-35]	03	8,82 %
[36-41]	03	8,82 %
[42-47]	10	29,41 %
[48-53]	07	20,58 %
[54-59]	07	20,58 %
[60-65]	03	8,82 %
> 65	01	2,94%
Total	34	100 %



**Figure N°8 : Répartition en tranche d'âge des patients**

Pour ce qui est de la répartition en tranche d'âge le Tableau 04 et la figure 08 ci-dessus montrent que le pic d'atteinte est enregistré entre 42 et 47ans, et c'est ce qui concorde avec de nombreuses études qui ont démontrés que le risque s'accroît avec l'âge, notamment à partir de 50 ans, et qu'il se double approximativement tous les 10 ans. (14) [43]

## 5. Moyenne de la LDH [44,45,46]

La lactate-déshydrogénase (LDH) est une enzyme importante dans le métabolisme des glucides, la transformation des sucres en énergie, afin que les cellules puissent les utiliser. On la retrouve dans les cellules de différents organes et tissus : rein, cœur, muscles, pancréas, rate, foie, cerveau, poumons, peau, globules rouges, placenta... etc.

En cas de maladie ou de lésion qui endommage les cellules, des LDH sont libérés dans le flux sanguin. Une augmentation du niveau de cette enzyme dans le sang témoigne d'un dommage grave ou chronique de cellules. Mais d'autres tests seront nécessaires pour en découvrir la cause. De plus, des niveaux élevés de LDH sont rares et n'indiquent pas nécessairement un problème.

Des taux élevés en LDH-4 et LDH-5 peuvent ainsi indiquer, soit un dommage hépatique, soit un dommage musculaire, comme ils peuvent indiquer des tumeurs des : prostate, sein, côlon, poumon, estomac, utérus. De même La diminution de la LDH traduit une souffrance cellulaire ou un dommage tissulaire.

Selon les données standardisées, les valeurs normales de la LDH oscillent entre 190 – 400 UI/l. Elles varient en fonction de l'âge et de la méthode de dosage. (9)

- Valeurs de référence (en UI/L)

Age	Méthode SFBC à 30°C	Méthode DGKC à 37°C
Adultes	160-320	190-430
4-16 ans	180-420	220-500
1-3 ans	240-640	350-880
1 mois	300-780	420-950

SFBC : Société Française de Biologie Clinique

DGKC: German Society for Clinical Chemistry

Une augmentation importante est constatée de la LDH dans la seconde partie de la grossesse (+25 à +100 %). Un exercice physique éprouvant peut également entraîner une augmentation de la LDH. Certains médicaments peuvent aussi causer une augmentation de la LDH (la liste citée dans la partie patients et méthodes).

La moyenne de la LDH chez nos patientes a été de : 588,749 ± 1228,50. Selon les Kits de l'ADVIA1800, avec lesquelles nous avons dosés la LDH, la valeur normale est définie dans l'intervalle [120-240] Ui/l.

Nos patientes présentent des valeurs élevés de LDH et c'est ce que concorde avec différente travaux qui ont démontré une association significative entre un taux élevé de la LDH et un cancer du sein surtout à des stades tardives de la pathologie.

- **Scintigraphie osseuse :**

29,41% de nos patientes ont présenté une scintigraphie positive, chez ces patientes le taux de la LDH a été très élevé par rapport aux autres patientes. Les données de la littérature corroborent avec notre résultat. Différents travaux ont montré la liaison entre un taux élevé de la LDH et une scintigraphie osseuse positive comme bilan d'extension chez les patientes atteintes par un cancer du sein. [35,46]

## Conclusion & Perspectives

Notre étude sur des patientes présentant un cancer du sein, a révélé, une corrélation entre une scintigraphie positive et, un taux élevé de la LDH comme marqueur de lyse accompagnant les processus malin, le syndrome de lyse tumorale, et/ou l'inflammation cellulaire.

Les chercheurs à travers le monde entier, tentent d'améliorer les techniques de dépistage du cancer du sein afin qu'on parvienne à le découvrir tôt, soit avant que des signes et symptômes ne soient observés. Ce serait important d'y parvenir puisque la plupart des personnes atteintes d'un cancer du sein reçoivent un diagnostic de maladie avancée.

Un domaine clé de l'activité de recherche consiste à élaborer des méthodes meilleures de diagnostic et de stadification du cancer du sein.

Des chercheurs se penchent sur le profil d'expression génétique et sur la technologie des microréseaux de protéines en tant qu'outils diagnostics du cancer. Grâce à ces techniques, ils ont découvert de nombreux gènes pouvant être altérés (mutés) chez les personnes atteintes d'un cancer du sein. Ces renseignements peuvent aider à diagnostiquer un cancer du sein.

Ainsi que la technologie des micros ARN, les micros ARN sont des ARN à simple brin court (molécules à l'intérieur des cellules qui aident à transmettre l'information génétique contrôlant les fonctions cellulaires). Selon les généticiens, ils contrôlent l'expression des gènes. Des chercheurs ont identifié plusieurs types de microARN modifiés dans les cellules du cancer du sein. La détection de microARN pourrait aider à diagnostiquer le cancer du sein.

Depuis plus de dix ans, le développement continu de nouvelles technologies d'analyse à haut débit offre aux scientifiques la possibilité d'étudier la biologie du vivant en général et des cancers en particulier par des voies aussi différentes que complémentaires. Ainsi, les altérations de la structure de l'ADN (amplification, délétion, gain), les pertes d'hétérozygotie (LOH), les altérations du niveau d'expression des gènes, les altérations du contrôle post-transcriptionnel des microARN, l'activation des complexes protéiques peuvent être analysées simultanément à l'échelle du génome humain.

Dans notre pays, et à notre niveau on peut étudier des facteurs pronostiques qui pourraient aider à déterminer l'issue du cancer du sein. On peut y avoir recours pour prévoir les chances

de guérison ou le risque de réapparition du cancer. Les cliniciens peuvent aussi se servir des facteurs pronostiques pour les aider à faire des recommandations thérapeutiques.

Ces données soulignent l'importance d'un dépistage précoce, systématique et plus efficace par un dosage de la LDH à jeun, afin de prévenir la survenue d'une métastase chez les patients atteints d'un cancer du sein déjà connu et traité.

Nous présentons ici la corrélation entre un taux élevé de la LDH et une scintigraphie positive chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastasé, en insistant particulièrement sur l'impact majeur de ces travaux sur la connaissance et la prise en charge clinique de ces patientes. L'amélioration du pronostic des patientes atteintes de cancer du sein passe nécessairement par l'utilisation de ce test accompagner d'autres.

La démonstration de la corrélation entre un taux élevé de la LDH et l'apparition d'une inflammation cellulaire due à l'implication du système immunitaire dans le contrôle des tumeurs conduit naturellement à la mise en place de stratégies d'immunothérapies pour lutter contre le cancer. Les stratégies d'immunothérapie anti-tumorales ont pour objectif de stimuler ou d'augmenter les réponses T mais aussi d'inhiber les nombreux mécanismes d'immunosuppression qui se sont mis en place au sein du microenvironnement tumoral. Pour en citer quelques-uns, il peut s'agir d'injection de lymphocytes T spécifiques d'antigène tumoral réactivés et amplifiés *in vitro*, d'injection d'une population de lymphocytes T, prélevés au patient, puis modifiés génétiquement *in vitro* de manière à leur faire exprimer un récepteur artificiel, dit chimérique (CAR T cells, pour cellules T porteuses d'un récepteur chimérique) ou bien de vaccination thérapeutique sous forme de lysat de cellules tumorales, de protéines ou de peptides issus d'antigènes tumoraux, de plasmide ADN ou ARN codant pour des antigènes tumoraux. Une autre stratégie, qui vient de donner des résultats spectaculaires ces dernières années, consiste à injecter des anticorps bloquant des molécules inhibitrices tels que PD-1 et CTLA-4.

Les travaux doivent se poursuivre, il est certes possible que un taux élevé de la LDH ne contribue que modestement à l'émergence de certaines pathologies, mais il est également possible qu'en étudiant l'interaction de ce paramètre avec d'autres facteurs génétiques, ainsi qu'avec des facteurs non génétiques, on puisse élucider la cause de pathologies complexes. Dans ce but il nous apparaît intéressant d'élargir l'échantillon et, d'étudier les interactions de ces éléments au niveau moléculaires et leurs répercussions.

## Résumé

Notre étude sur des patientes présentant un cancer du sein, a, révélé, une corrélation entre un taux élevé de la LDH et une scintigraphie positive chez ces patientes.

29,41% de nos patientes, sont métastasés, chez qui on a noté une scintigraphie positive avec un taux très élevé de la LDH par rapport aux autres patientes non métastasées.

À ce stade de notre travail nous ne pouvons tirer des conclusions en ce qui concerne l'implication, d'une augmentation dans la valeur sérique de la LDH, et la survenue, d'un cancer de sein, et/ou si l'atteinte, est uni ou bilatérale.

Cela ne signifie pas autant que l'implication du taux élevé de la LDH, ne soit pas corrélée à certains autres facteurs, par exemple comme le suggèrent certaines études, l'implication de la Génétique, est plus fréquente chez le sujet âgé, et chez le sexe masculin exposé au tabac, aux champs électromagnétiques, aux antécédents d'irradiation (période de latence de 20 à 30 ans) et l'exposition aux hautes températures, ainsi qu'une consommation régulière d'alcool a été aussi retrouvée.

Les travaux doivent se poursuivre; il nous apparaît intéressant d'élargir l'échantillon, en étudiant ce facteur avec d'autres facteurs génétiques et non génétiques, pour qu'on puisse élucider l'étiologie de ces complexes pathologies.

### **Mots Clés :**

Cancer du sein- LDH- Scintigraphie osseuse.



### **Abstract**

Our study of patients with breast cancer revealed a correlation between a high rate of LDH and a positive scintigraphy in these patients.

29.41% of our patients were metastasized, with a positive scintigraphy with a very high rate of LDH compared to non-metastasized patients.

At this point in our work, we can not draw conclusions about the involvement of an increase in the serum LDH value and the occurrence of breast cancer and/or if , Is united or bilateral.

This does not mean that the involvement of the high rate of LDH is not correlated with certain other factors, for example as suggested by some studies, the involvement of Genetics is more frequent in the elderly, And exposure to tobacco, electromagnetic fields, a history of irradiation (20-30 years latency) and exposure to high temperatures, thus regular drinking was also found.

The study would be more accurate using a larger sample of patient to study the interaction of this factor with other genetic and non genetic factors, so that we can elucidate the etiology of these complex pathologies.

### **Keywords**

Breast Cancer- LDH- Bone Scintigraphy



### ملخص

كشفت الدراسة التي اجريناها على مرضى يعانون من سرطان الثدي , وجود علاقة بين ايجابية الفحص العظمي بالاشعة و ارتفاع معدل ال LDH .

29,41% من المرضى الذين انتشر لديهم المرض , سجلوا نسب عالية جدا من ال LDH يقابله فحص عظام ايجابي , مقارنة مع المرضى الذين لم ينتشر لديهم المرض . في هذه المرحلة من عملنا, لا نستطيع استخلاص استنتاجات بشأن الزيادة في تركيز ال HDL في الدم , و الاصابة بسرطان الثدي و/او اذا الاصابة ستكون في جهة واحدة او على الجهتين.

هذا لا يستبعد العلاقة بين التركيز العالي لل HDL و بعض العوامل الاخرى: مثل ما توضحه بعض الدراسات, تدخل الجانب الوراثي خاصة عند كبار السن , عند الذكور المعرضون للتبغ والحقول الكهرومغناطيسية, تاريخ التشعيع (الفترة الكامنة بين 20 و 30 عاما), التعرض لدرجات حرارة عالية واستهلاك الكحول بانتظام.

لذا نرى انه من المهم مواصلة الدراسات , و الاهم هو توسيع العينة لدراسة هذا العامل مع باقي العوامل الوراثية و الغير وراثية , حتى تتمكن من توضيح مسببات هذه الأمراض المعقدة.

### كلمات مفتاحية

المسح الضوئي للعظام-LDH-سرطان الثدي

Annexe : Le questionnaire

Année : .....

Numéro de dossier .....

Nom et prénom : .....

Sexe : .....

Date de naissance ou l'Age : .....

Adresse : .....

Wilaya : .....

Profession : .....

Téléphone : .....

Date de 1ère consultation : .....

ANTCDs personnels : médicaux : .....

Chirurgicaux : .....

ANTCDs familiaux : .....

Habitude toxique :  
.....

Evolution :  
.....

Motif de consultation :  
.....  
.....  
.....

Histologie :  
.....  
.....

Diagnostic :  
.....

TDM thoracique :  
.....

Stade :

.....  
.....

TDM cérébrale :

.....  
.....  
.....

IRM :

.....  
.....

T : ..... N : ..... M :

.....

- les types de traitements :

Chirurgie :

.....

.Chimiothérapie :

.....

Protocole :

.....

Date CT1 :

.....

Date de dernière cure :

.....

Nb de cures :

.....

Date dernière consultation : .....

**Référence bibliographique**

---

- [1] : **Le petit Larousse de la médecine.** p674, édition (2008)
- [2]: **Registre du cancer de Sétif .Algérie.** Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VI, VII, IX.
- [3]: **Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, et al.** Cancer Incidence and Mortality Worldwide, GLOBOCAN, IARC CancerBase,2013;11: 3.
- [4]: **In VS.** Rapport sur l'évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. (2003)
- [5]: **Mhamdi F, Guerrouj H, Elrhoul M, Ben Rais N.** Correlation between rate of tumoral marker CA15-3 and bone scintigraphy findings in breast cancer. Report of 100 cases. *Médecine Nucléaire.* Ed Elsevier Masson 2012; 36: 582-585.
- [6]: **Arseneault R, Chien A, Newington J T, Rappon T, Harris R, et al.** Attenuation of LDHA expression in cancer cells leads to redox-dependent alterations in cytoskeletal structure and cell migration. *Cancer Letters.* Ed Elsevier 2013; 1-12.
- [7]: **Gioia D, Blankenburg I, Nagel D, Heinemann V, Stieber P.** Tumor markers in the early detection of tumor recurrence in breast cancer patients: CA125, CYFRA21-1, HER2 shed antigen, LDH and CRP in combination with CEA and CA15-3. *Clinica Chimica Acta.* Ed Elsevier 2016; 461:1-7.
- [8]: **Li L, Kang L, Zhao W, Feng Y, Liu W et al.** miR-30a-5p suppresses breast tumor growth and metastasis through inhibition of LDHA-mediated Warburg effect. *Cancer Letters.* Ed ELSEVIER 2017; 400:89-98.
- [9]: **Huang X, Li X, Xie X, Ye F, Chen B.** High expressions of LDHA and AMPK as prognostic biomarkers for breast cancer. *THE BREAST.* Ed Elsevier, 2012 ; 30:39-46.
- [10]: **Schönke M, Schute E, Schumacher U.** Paroi du tronc. *ATLAS D'ANATOMIE PROMETHEE Anatomie générale et système locomoteur,* Ed Maloine 2005 ; 5 : 180-181.
- [11]: **Steven A, James S L.** Peau et glande mammaire, *Histologie Humaine,* Ed Mosby ELSERVIER 2006 ; 18 : 408.

- [12] : **Heath W J, Lowe J, Stevens A, Yong B.** Appareil génitale féminin, Atlas d'histologie fonctionnelle de Wheater , Ed Harcourt Publishers 2006 ;19: 386.
- [13]: **Florentin, Masson G, Bernard Ch, Luding.** Physiologie de la glande mammaire, Canadian Journal of Comparative Medcins, National Center Biotechnologie Information, 1940, 5 : 139.
- [14]: **Sherwood L.** système reproducteur, PHYSIOLOGIE HUMAINE, De Boeck Université 2006 ; 18 :625.
- [15]: **Monge M, Bergeron C, Lacroix I, Olichon D, Schlageter M H.** Cancer du sein. Cancérologie et biologie : marqueurs tumoraux organe par organe, Ed Elsevier Masson SAS, 2006 ; 3: 29-54.
- [16]: **Haguenoer J-M, Frimat P, Bonneterre J, Vennin P, Kancir C et Al.** Cancérologie, Les Cancers Professionnels. Technique et Documentation-Lavoisier 1982 ; 18-21.
- [17]: **Florian P, Colonna P, Andrieu J-M,** biologie des cancers, CANCEROLOGIE, Ed ellipses, 2002 ; 1 :15-16.
- [18] : **Aulagner G, Cazin J-L, Lemare F, Limat S.** Cancérogenèse et maladie cancéreuse. Pharmacie clinique pratique en oncologie. Ed Elsevier Masson 2016 ; 4:25-29.
- [19]: **Tubiana M.** Généralités sur la cancérogenèse. Biologies. Ed Elsevier 2008 ; 331:114-125.
- [20] : **Liu Y, Yin T, Feng Y, Cona M-M, Huang G et al.** Mammalian models of chemically induced primary malignancies exploitable for imaging-based preclinical theragnostic research. Quant Imaging Med Surg 2015; 5:708-729.
- [21]: **Bikafali A, Caux C, Scoazec J-Y, Block M, et al.** Bonneville M, Rôle du microenvironnement dans la tumorigenèse et la progression tumorale. Institut National du cancer 2014 ; 1-96.
- [22]: **Terme M, Tanchot C.** Immune system and tumors. PATHOLOGIE. Ed ELSEVIER 2017; 37:11-17.
- [23] : **Ladoirea S, Derangèrea V, Arnouldb L, Thibaudinc M, Couderta B, et Al.** The anti-tumor immune response in breast cancer: Update and therapeutic perspectives. PATHOLOGIE. Ed ELSEVIER 2017; 37:133-141.

- [24] : **Zitvogel L, Tesniere A, Kroemer G.** Cancer despite immunosurveillance: immunoselection and immunosubversion. *Nature reviews Immunology* 2006, 6(10): 715-727.
- [25] : **Bockel S, Antoni D, Deutsch E, Mornex F.** Immunotherapy and radiotherapy. *Cancer/Radiothérapie*. Ed Elsevier 2016 ; 21(3):244-255.
- [26]: **Sylvain Ladoire et Al.** *Annales de pathologie* (2017) 37; 133-141.
- [27]: **Valeria R. Fantin, Julie St-Pierre, Philip Leder.,** Attenuation of LDH-A expression uncovers a link between glycolysis, mitochondrial physiology, and tumor maintenance. *CANCER CELL* 9, 425–434, JUNE 2006.
- [28]: **Marx J.** Cancer immunology. Cancer's bulwark against immune attack: MDS cells. *Science* 2008, 319: 154-156.
- [29]: **Radosevic-Robin N, Béguinot M, Penault-Llorca F.** Évaluation de l'infiltrat immun dans le Cancer du sein. Ed *Bull Cancer* 2016, 1-17.
- [30]: **Scotté F, Colonna P, Andrieu J-M.** Tumeurs gynécologiques. *Cancérologie*, Ed ellipses, 2002 ; 9 :176-190.
- [31] : **Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, et al.** Cancer Incidence and Mortality Worldwide, GLOBOCAN, IARC CancerBase,2013;11: 3.
- [32] : **LAKEHAL A, HAMMOUDA M, KHALFI S, NAIDJA S, HAMMOUDI H, et al.** Rapport : Registre du cancer de population de la wilaya de Constantine Année 2014. 2014; 1-38.
- [33] : **Daly-shveitzer N, Cabarrot E, Moyal E.** Tumeurs du sein, *cancérologie clinique*, Ed Masson, 2003 ; 11: 213-236 ;
- [34] : **Aibek E, Mirrakhimov N, Alaam M-A, Barbaryn A, Khan M.** rare tumors . Tumor lysis syndrome in solid tumors: an up to date review of the literature, *departement of Internal Medicine* 2014; 6 (2):1-3.
- [35] : **Dupré A, Mousseaux C, Bouguerba C, Ayed S, Barchz J.** Analyse des recommandations britanniques sur les préventions et la prise en charge du syndrome de lyse tumorale, Ed *ELISEVIER Masson* 2016 ; 5224 :1-2.



- [36] : **Mancini B, Saieva C, Aceto G, et al.** BRCA1 and BRCA2 mutation status and tumor. Breast Cancer Research and Treatment 116(3):577-586 • August 2009
- [37]: **Weiss JR, Moysich KB, Swede H.** Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005 Jan; 14(1):20-6.
- [38] : **Sverdlov RS, Barshack I, Bar Sade RB, Baruch RG, Hirsh-Yehezkel G, Dagan E, Feinmesser M, Figer A.** Friedman E Genet Test. 2000; 4(3):313-7.
- [39]: **Ottini L, Masala G, D'Amico C.** characteristics in male breast cancer: a population-based study in Italy. Cancer Res. 2003; 63(2):342–347.
- [40]: **Goss PE, Reid C, Pintilie M, Lim R, Miller N.** Male breast carcinoma Cancer. 1999 Feb 1; 85(3):629-39.
- [41]: **Arnould N, Pouget O, Gharbi M, Brettes JP.** Cancer du sein chez l'homme: existe-t-il une similitude avec le cancer du sein chez la femme. Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2006;34(5):413–419.
- [42]: **Erren TC.** A meta-analysis of epidemiologic studies of electric and magnetic fields and breast cancer in women and men. Bioelectromagnetics. 2001; 5(Suppl 5):S105–S119.
- [43]: **Nancie Petrucelli, Mary B Daly, MD, Tuya Pal, MD.,** BRCA1- and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. GeneReviews 15 Dec 2016.
- [44]: **Dorit Di Gioia et al.,** Tumor markers in the early detection of tumor recurrence in breast cancer patients: CA 125, CYFRA 21-1, HER2 shed antigen, LDH and CRP in combination with CEA and CA 15-3. Clinica Chimica Acta 461 (2016) 1–7.
- [45]: **Asif Rizwan et al.,** Relationships between LDH-A, Lactate, and Metastases in 4T1 Breast Tumors. Clinical Cancer Research 2013.
- [46]: **Anne d'Andon et al.** LES TUMEURS OSSEUSES. Institut Gustave-Roussy, février 2004.

## Webographie

- (1) <http://sante-medecine.journaldesfemmes.com/faq/23718-sein-definition>
- (2) <http://campus.cerimes.fr/maieutique/UEobstetrique/glandemammaire/site/html/cours.pdf>
- (3) <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/breast/breast-cancer/the-breasts/?region=qc>
- (4) [http://acces.lyon.fr/acces/ressources/sante/epidemiologie/cancersein/glandemammaire/glande\\_mamm\\_cancerisation](http://acces.lyon.fr/acces/ressources/sante/epidemiologie/cancersein/glandemammaire/glande_mamm_cancerisation)
- (5) <http://www.vetopsy.fr/reproduction/lactation/glandes-mammaires-histologie.php>
- (6) ESMO. Cancer du sein : Recommandations de l'ESMO - v.2013.1
- (7) InfoCancer ARCAGY - Groupe GINECO. December 2015.
- (8) Mediscope2012.
- (9) [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)
- (10) 2017 Société canadienne du cancer.
- (11) Encyclopédie canadienne de Cancer 2015.
- (12) Cancer du sein : un guide pour les patientes. – Basé sur les recommandations de l'ESMO - v.2013.1.
- (13) NICER, Le cancer en Suisse Etat et évolution de 1983 à 2007.
- (14) Société canadienne du cancer 2015.



*Année Universitaire : 2016/2017*

*Présenté par : BISKRI Batoul  
BOUKERCHA Fatima Zohra*

*Etude de la relation entre le taux plasmatique de la Lactate déshydrogénase (LDH), une scintigraphie osseuse positive, et la survenue d'un Cancer du sein dans l'Est Algérien*

*Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en Immunologie et oncologie.*

### *Résumé*

Notre étude sur des patientes présentant un cancer du sein, a, révélé, une corrélation entre un taux élevé de la LDH et une scintigraphie positive chez ces patientes.

29,41% de nos patientes, sont métastasés, chez qui on a noté une scintigraphie positive avec un taux très élevé de la LDH par rapport aux autres patientes non métastasées.

À ce stade de notre travail nous ne pouvons tirer des conclusions en ce qui concerne l'implication, d'une augmentation dans la valeur sérique de la LDH, et la survenue, d'un cancer de sein, et/ou si l'atteinte, est uni ou bilatérale.

Cela ne signifie pas autant que l'implication du taux élevé de la LDH, ne soit pas corrélée à certains d'autres facteurs, par exemple comme le suggèrent certaines études, l'implication de la Génétique, est plus fréquente chez le sujet âgé, et chez le sexe masculin exposé au tabac, aux champs électromagnétiques, les antécédents d'irradiation (période de latence de 20 à 30 ans) et l'exposition aux hautes températures, ainsi une consommation régulière d'alcool a été aussi retrouvée.

Les travaux doivent se poursuivre; il nous apparait intéressant d'élargir l'échantillon, en étudiant ce facteur avec d'autres facteurs génétiques et non génétiques, pour qu'on puisse élucider l'étiologie de ces complexes pathologies.

*Mots clés : Cancer du sein- LDH- Scintigraphie osseuse*

*Structure de recherche : d'oncologie médicale, et d'oncologie radiothérapie*

*Laboratoire de recherche : Laboratoire de Biochimie Central de CHUC.*

*Jury d'évaluation :*

**Président du jury : Mme TEBIBEL Souraya (Pr-UFM Constantine1)**

**Rapporteur : M<sup>elle</sup> BENLATRECHE Moufida (MAA-UFM Constantine1)**

**Examineurs : M<sup>elle</sup> ELOUAR Ibtissem (MCA-UFM Constantine1)**

**Date de soutenance: 06/07/2017**