

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université A. MIRA - Bejaïa

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Physico-Chimique
Spécialité : Génétique Fondamentale et appliquée



Réf :

Mémoire de fin de cycle
En vue de l'obtention du diplôme de Master

Thème

**Etude Clinique, Immunohistochimique et
Moléculaire du Cancer du Sein chez la jeune
femme au niveau de la Wilaya de Bejaia**

Présenté par

Sara OUARI

Soutenu le : **13 Septembre 2021**

Devant le jury composé de :

Mme. ATMANI Dina	Professeur	Présidente
Mme. OUAHMED Hania	M.C.B	Encadreur
Mme. MAZOUZI Chahla	M.C.A	Co-Encadreur
Mme. BENMESSAOUD Yasmine	M.C.B	Examinatrice

Année universitaire : 2020 / 2021

Remerciements

Tout d'abord, je remercie Dieu, le tout puissant de m'avoir donné la volonté et le courage de mener ce modeste travail à terme.

Je voudrais dans un premier temps remercier, mon encadreur Mme. OUAHMED Hania, pour son savoir-faire, sa disponibilité, pour avoir eu la patience de répondre à mes innombrables questions et ses précieux conseils qui ont contribué à la réussite de mon travail, trouvez madame dans ces lignes l'expression de ma profonde gratitude.

J'adresse mes sincères remerciements à Dr. MAZOUZI Chef de Service de l'unité d'oncologie de m'avoir donné l'occasion de réaliser mon stage au sein du service et d'avoir accepté d'être mon Co-encadreur. Je remercie par la même occasion Dr. MAZHOUD chef de service d'Anatomie Cytopathologie, de m'avoir accepté comme stagiaire ainsi que pour sa permission et confiance qui m'ont permis d'accomplir mes missions pratiques.

Une place particulière est réservée à Dr. BENCHARIF avec qui j'ai eu le plaisir de travailler. Je vous remercie infiniment pour votre précieuse collaboration et votre disponibilité, vous étiez d'un grand soutien dans l'élaboration de ma pratique ainsi que de ce mémoire.

Je remercie également toute l'équipe des deux services qui ont contribué au succès de mon stage particulièrement Dalila, les 2 Sara et Amina.

Je tiens à remercier mon oncle Nabil qui m'a beaucoup aidée dans ma recherche de stage et grâce à qui j'ai pu postuler dans ces services.

Un grand merci à ma Mère, grâce à qui j'ai pu réussir toutes mes années d'études.

Je remercie également mon frère Yanis, et toute ma famille qui comptent énormément pour moi. Merci pour votre soutien, votre aide et vos encouragements.

Enfin, je présente mes remerciements et ma gratitude à toute personne m'ayant aidé de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

Une pensées pour toutes les femmes atteintes du Cancer de sein



*« Le cancer, au prix que ça coûte,
on n'est même pas sûr de mourir guéri »*

COLUCHE

Liste des abréviations

ADN : Acide DésoxyriboNucléique.

ATM : Ataxia Telangiectasia Mutated.

BRCA1 : Breast Cancer gene 1.

BRCA2 : Breast Cancer gene 2.

CCIS : Carcinome canalaire *in situ*.

CHK : Checkpoint Kinase.

CHU : Centre Hospitalier Universitaire.

CNST : Carcinome of No Special Type (type non spécifique).

CS : Cancer du sein.

CXCL : CXC chemokine ligand.

DAB : 3,3-Diaminobenzidine.

Erb-B : Erythroblastic oncogene B.

FGF : Fibroblast Growth Factor.

G : Grossissement.

HE : Hématoxyline et Eosine.

HER-2 : Human Epidermal growth factor Receptor 2.

MMP : Matrix MetalloProteinase.

MYC : Myelocytomatosis Cellular.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

PTEN : Phosphatase and TENsin Homolog.

RE : Response Element.

RO / ER : Récepteur de l'Œstrogène / Estrogen Receptor.

RP / PR : Récepteur de la Progestérone / Progesterone Receptor.

SBR : Scarff-Bloom et Richardson.

SDF : Stroma cell Derived Factor 1.

STK : Serine/Threonine Kinase.

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor.

WBC : White Blood Cell (Globules blancs = Lymphocytes).

WHO : World Health Organisation.

Liste des figures

Figure n°1 : Anatomie de la glande mammaire -----	02
Figure n°2 : Division clinique du sein en quadrants -----	02
Figure n°3 : Anatomie de l'alvéole mammaire et Histologie de la glande mammaire d'un tissu sain -----	03
Figure n°4 : Anatomie vasculaire et lymphatique de la région du sein-----	03
Figure n°5 : Hiérarchie des cellules mammaires et cellules souches du cancer du sein-----	05
Figure n°6 : Communication entre les cellules épithéliales tumorales mammaires et le microenvironnement tumoral -----	06
Figure n°7 : Epidémiologie du cancer du sein au niveau mondial et nombre de cas et de morts par cancer---	07
Figure n°8 : Nombre de cas de cancer du sein en Algérie repartie selon l'âge -----	08
Figure n°9 : Voie de signalisation des Œstrogènes-----	10
Figure n°10 : Voie de signalisation de HER2 -----	10
Figure n°11 : Rôle du Ki67 dans la régulation du cycle cellulaire -----	11
Figure n°12 : Rôle de la p53 dans la suppression de tumeurs -----	12
Figure n°13 : les altérations de p53 dans le cancer du sein -----	12
Figure n°14 : Maladie de Paget du mamelon -----	13
Figure n°15 : Types de Mastectomie réalisées -----	16
Figure n°16 : Effet de l'hormonothérapie (Inhibiteur de l'aromatase et Tamoxifene -----	17
Figure n°17 : Mode d'action du Trastuzumab sur les cellules cancéreuses du sein-----	18
Figure n°18 : Rôle de l'Avastin dans l'inhibition de l'angiogenèse -----	18
Figure n°19 : Etapes de prise en charge macroscopique d'une pièce de mastectomie -----	20
Figure n°20 : Appareil de déshydratation et d'imprégnation -----	21
Figure n°21 : Etapes d'enrobage -----	21
Figure n°22 : Etapes de microtomie -----	22
Figure n°23 : Procédé de coloration-----	23
Figure n°24 : Lames montées-----	23
Figure n°25 : Etapes de préparation à l'immunohistochimie-----	24
Figure n°26 : Automate d'Immunohistochimie -----	24
Figure n°27 : Etapes manuelle de l'immunohistochimie -----	25
Figure n°28 : Histogramme représentant la répartition de l'âge des patientes -----	26
Figure n°29 : histogramme représentant la répartition de l'IMC selon les tranches d'âge -----	27
Figure n°30 : Rôle de l'insuline dans le cancer du sein -----	27
Figure n°31 : circulaire représentant la répartition des différentes durées d'allaitement-----	28
Figure n°32 : Histogramme représentant la relation entre l'allaitement et la présence d'antécédents familiaux de cancer-----	28
Figure n°33 : histogramme représentant la répartition des nombres de grossesse et l'allaitement-----	29

Figure n°34 : Histogramme représentant la répartition de la contraception et les traitements hormonaux-----	30
Figure n°35 : Circulaire représentant les pourcentages des types d'antécédents -----	31
Figure n°36 : Histogramme représentant la répartition des types d'hérédité par apport au degré de parenté --	31
Figure n°37 : Pedigree d'une famille illustrant plusieurs cas de cancer successivement dans les générations	32
Figure n°38 : Histogramme représentant la répartition selon la localisation et le siège tumoral -----	33
Figure n°39 : Circulaire représentant le pourcentage des stades cliniques-----	33
Figure n°40 : Histogramme représentant la répartition des différents types histologique et l'association à la maladie de Paget -----	34
Figure n°41 : Histogramme représentant la répartition des types moléculaire selon le grade de Nottingham	35
Figure n°42 : Histogramme représentant l'effectif de mutation de p53 chez des patientes « Triple négatif » selon l'âge -----	36
Figure n°43 : Aspect histologique d'un carcinome infiltrant type non spécifique suite au test Immunohistochimique de l'expression de la p53 -----	36
Figure n°44 : Spectre de mutation TP53 dans les sous-types moléculaires-----	37
Figure n°45 : Types de Mastectomie-----	37
Figure n°46 : Aspect histologique d'un carcinome infiltrant non spécifique NST-----	38
Figure n°47 : Aspect histologique d'un carcinome Lobulaire infiltrant-----	38
Figure n°48 : Aspect histologique d'un carcinome micropapillaire infiltrant-----	39
Figure n°49 : Aspect d'un carcinome mucineux-----	39
Figure n°50 : Mastectomie droite montrant la maladie de Paget -----	40
Figure n°51 : Aspect histologique de la maladie de Paget -----	40
Figure n°52 : Aspect histologique d'un carcinome infiltrant NST avec présence d'emboles vasculaires -----	41
Figure n°53 : Aspect histologique d'un ganglion métastatique -----	41
Figure n°54 : Résultats de l'immunomarquage des récepteurs hormonaux-----	42
Figure n°55 : Résultats de l'immunomarquage HER2-----	43
Figure n°56 : Résultats de l'immunomarquage de Ki67-----	44
Figure n°57 : Aspect histologique d'absence de reliquat tumoral post chimiothérapie chez une patiente ayant un C.NST -----	45
Figure n°58 : Aspect histologique d'évidence de reliquat tumoral post chimiothérapie chez une patiente ayant un C.NST -----	45
Figure n°59 : Mécanisme cytotoxique du Docétaxel (A) et Carboplatine (B) dans les cellules cancéreuses --	46

Glossaire

Altérations génétiques

Résultat d'une erreur lors de la division cellulaire, ou suite à l'exposition à des agents de l'environnement ayant un effet nocif sur l'ADN.

Anticorps monoclonaux/polyclonaux

Les anticorps monoclonaux sont tous identiques, produits par un "clone" de lymphocytes B ; par contre les anticorps polyclonaux sont un mélange complexe de plusieurs anticorps qui sont produits par différents clones de lymphocytes B, ils grippent différents épitopes d'un antigène unique et par conséquent peuvent former des réseaux avec des antigènes.

Cancer sporadique :

Non héréditaire, qui se manifestent en raison de mutations génétiques, vieillissement ou suite à l'exposition aux cancérigènes.

Cancérigène

Facteur interne (lié au vieillissement) ou externe (de l'environnement) provoquant, aggravant ou favorisant l'apparition d'un cancer.

Cytokines

Substances secrétées par les cellules du système immunitaire, qui permettent aux cellules de communiquer entre elles et, par conséquent, participent à l'activation de plusieurs voies.

Dysplasie

Développement anormal de l'apparence et l'organisation des cellules, qui les différencie des cellules normales quant à leur taille, leur forme et leur organisation dans les tissus. Elle signifie un état précancéreux.

Gènes suppresseurs de tumeur

Ces gènes régulent négativement le cycle cellulaire et induisent l'apoptose.

Glande exocrine

Glande qui sécrète des substances liquides qui joue un rôle dans l'humidification, la protection les tissus ou dans la fabrication de produits qui vont se déverser dans un canal exocrine.

Hyperplasie

Désigne l'augmentation du nombre de cellules dans un organe ou un tissu. Il peut être inoffensif, mais se produire également dans certaines pathologies tel le cancer.

La gynécologie-obstétrique

Comprend de nombreuses disciplines, consacrées à la santé et au bien-être de la femme en dehors de la grossesse (gynécologie) ou pendant la grossesse et l'accouchement (obstétrique).

Le sternum

Os plat situé à la partie antérieure et médiane du thorax.

Nodule

Boule de tissu solide (ce qui le différencie d'un kyste), de forme plus ou moins arrondie qui est dans majorité des cas bénin mais parfois, peut être malin et constituer une tumeur.

Oncogène

Proto-oncogène devenu oncogène suite à des modifications, codant des onco-protéines stimulant la division cellulaire ou inhibant la mort cellulaire programmée (apoptose), ce qui déclenche une prolifération anarchique des cellules.

Transmission autosomique (germinale)

transmission d'un caractère dont le gène responsable est porté par un autosome (chromosome non sexuel).

Sommaire

REMERCIEMENTS

INTRODUCTION	1
--------------------	---

CHAPITRE I : Revue Bibliographique

I Anatomie et histologie du sein :	2
II Le cancer du sein :	4
II-1 Cancérogenèse :	4
II-2 Origine des Cellules du cancer du sein :	5
II-3 Epidémiologie du cancer du sein :	6
II-4 Facteurs de risques :	8
II-5 Marqueurs biologiques et moléculaires :	9
III Classification des cancers du sein :	12
III-1 Classification Histologique :	12
III-2 Classification TNM :	13
III-3 Classification moléculaire :	13
IV Diagnostic du cancer du sein :	14
IV-1 Examen clinique :	14
IV-2 Examen anatomopathologique :	15
IV-3 Etude Immunohistochimie :	15
V Traitement :	15
V-1 La chirurgie :	15
V-2 La chimiothérapie et radiothérapie :	16
V-3 L'Hormonothérapie :	16
V-4 Thérapie ciblée :	17

CHAPITRE II : Matériel et Méthodes

I Objectif de l'étude :	19
II Matériel :	19
III Méthodes :	19
III-1 Collecte des données :	19
III-2 Examen Macroscopique :	20
III-3 Tests Immunohistochimiques :	23

CHAPITRE III : Résultats et Discussion

I Etude Rétrospective :	26
II Etude Histopathologique :	37
III Immunohistochimie :	42
IV Résultats histologiques post-chimiothérapie :	44

CONCLUSION	47
------------------	----

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	48
----------------------------------	----

ANNEXES

INTRODUCTION

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent et l'une des principales causes de morbidité des femmes dans le monde avec plus de 1,5 million de femmes diagnostiqués chaque année, le taux d'incidence standardisé est de 40 / 100 000 femmes dans les pays d'Asie et d'Afrique, cependant dans les pays industrialisés il est supérieur à 80 / 100 000 (Sun *et al.*, 2017) ;

De nos jours le cancer du sein n'est plus lié à un âge tardif car il est de plus en plus observé chez une population jeune (Caid, 2018), plusieurs facteurs de risque tels que le sexe, l'exposition aux hormones « œstrogènes », les antécédents familiaux, les mutations génétiques et le mode de vie malsain, sont reconnus pour augmenter la possibilité de développer un cancer du sein à un jeune âge (Molinié *et al.*, 2010).

Grâce aux progrès rapides de la biologie moléculaire au cours de ces dernières années, la compréhension de cette maladie a progressé autant au niveau cellulaire que moléculaire et génomique, ce qui a permis d'effectuer des classements histologiques des carcinomes par des études histopathologiques et moléculaires par la recherche des marqueurs moléculaires caractéristiques du cancer du sein grâce à l'immunohistochimie, ces dernières sont des démarches cruciales dans le diagnostic, la détermination du pronostic et la prise de décision thérapeutique (Feng *et al.*, 2018), de plus des tests génétiques précoces chez les familles ayant des antécédents permettront un diagnostic de prédisposition et ainsi la proposition de traitements préventifs (Cohen-Haguenauer, 2019).

Dans le cadre de ce mémoire, nous avons tenter d'étudier les aspects cliniques, histopathologiques et moléculaires (identification des marqueurs moléculaires : Récepteurs hormonaux –Œstrogènes et Progestérones-, HER-2, Ki67 et P53) du cancer du sein chez la jeune femme diagnostiquée au niveau du CHU de la wilaya de Bejaia pour un échantillon de 190 patientes dont l'âge varie de 26 à 55 ans.

Le travail a été réparti en trois chapitres :

Le premier étant une étude bibliographique traitant les aspects biologiques et génétiques fondamentaux du cancer du sein, y compris les facteurs de risque, les types de classifications du cancer du sein ainsi que les traitements existants.

Le deuxième est consacrée à la présentation du matériel et des procédés méthodologiques utilisés au niveau du laboratoire d'Anatomie et Cytopathologie ainsi que pour l'étude statistique.

Le troisième regroupe les résultats et la discussion des trois volets : étude rétrospective, histopathologique et immunohistochimique ; il s'en suivra une conclusion avec les perspectives à envisager dans le cadre de la recherche.

Chapitre I

Revue Bibliographique

I-Anatomie et histologie du sein :

Le sein est une glande exocrine hormonodépendante, présent en nombre pair, fréquemment asymétrique, dont chacun contient une glande mammaire, ils sont situés au niveau de la partie antéro-postérieure du thorax, de part et d'autre du sternum, comprenant un mamelon entouré par l'aréole où s'embouchent des canaux lactifères (Figure 1) (Bistoni *et al.*, 2015).

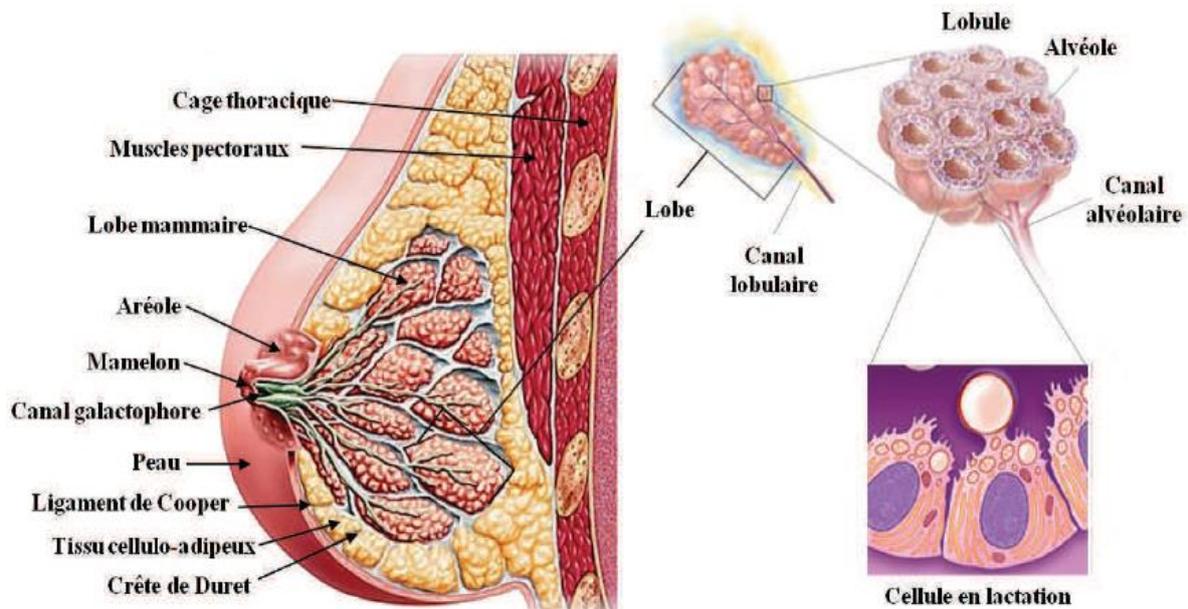


Figure n°1 : Anatomie de la glande mammaire (Tomellini, 2013).

Cliniquement, dans le but de situer des lésions, le sein est divisé en quatre quadrants : supéro-externe (QSE), supéro-interne (QSI), inféro-externe (QIE), inféro-interne (QII) (Figure 2).

Le quadrant supéro-externe contient la majeure partie du tissu mammaire (importante présence de lobule) et est le plus souvent impliqués dans le cancer et dans les lésions bénignes du sein (Bistoni *et al.*, 2015).

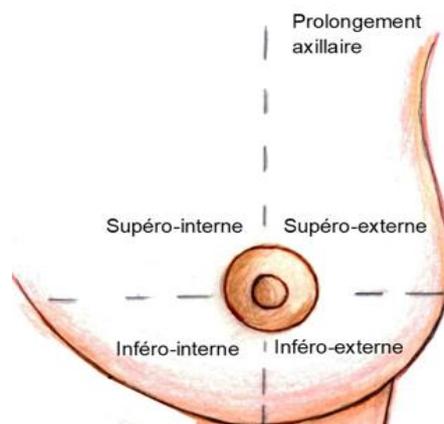


Figure n°2 : Division clinique du sein en quadrants (Programme québécois de dépistage du cancer du sein <<<http://www.depistagesein.ca/>>>).

La glande mammaire comporte une 20^{aine} de lobes séparés entre eux par du tissu adipeux et des ligaments de Cooper (tissu conjonctif), qui contribuent au soutien du sein avec le muscle pectoral ;

Chaque lobe est composé de 20 à 40 lobules, dont chaque lobule contient 10 à 100 acinus (ou alvéoles) dont le rôle est la synthèse et sécrétion de lait (Figure 1) ;

Chaque canal et alvéole est bordé par une double couche : une couche de cellules épithéliales luminales sécrétoires à l'intérieur de l'acinus et épithéliales de revêtement à l'intérieur du canal, ainsi qu'une couche de cellules basales myoépithéliales responsable de la force contractile de l'éjection du lait pendant la lactation (Figure 3) ;

Ces derniers sont groupés autour de canaux alvéolaires, ils se réunissent formant un canal galactophore, dont l'ensemble s'abouche dans un conduit lactifère convergeant pour s'ouvrir au sommet du mamelon (Lecarpentier, 2012. Bistoni *et al.*, 2015).

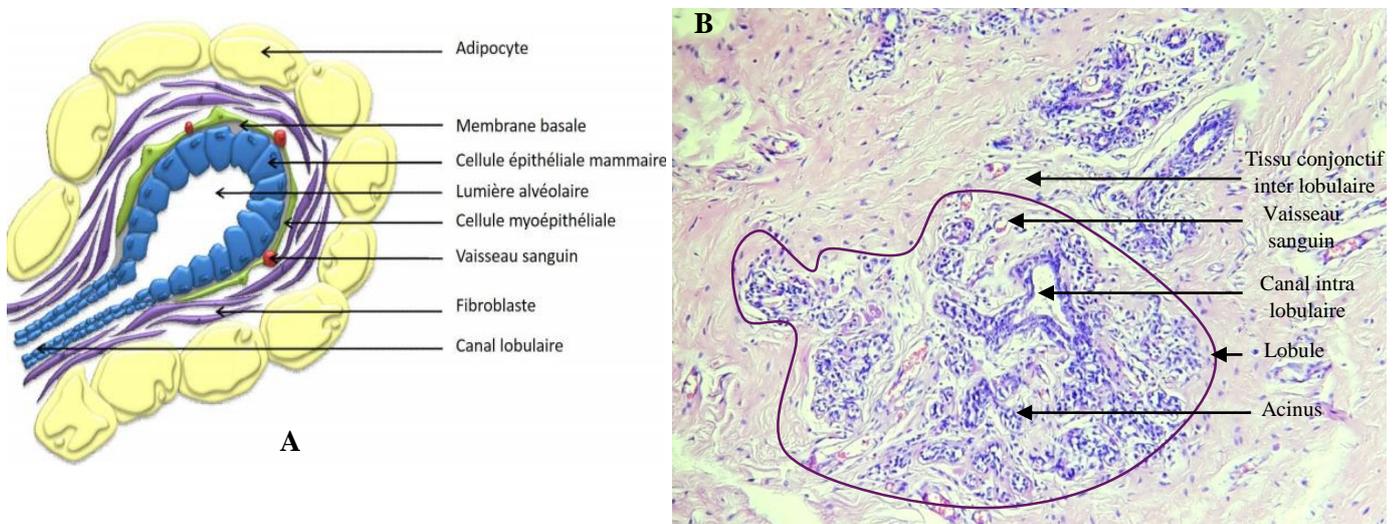


Figure n°3 : A : Anatomie de l'alvéole mammaire (Tomellini, 2013), B : Histologie de la glande mammaire d'un tissu sain (HSE, Gx10) (Photo originale).

Les seins sont parcourus de vaisseaux sanguins et lymphatiques qui assurent le drainage et qui sont directement reliés aux ganglions axillaires et sus-claviculaires dont l'importance est capitale dans le cancer de sein (Figure 4), et sont également innervés par deux groupes de nerfs : superficiels (cutanés) et des nerfs profonds qui suivent le même trajet des vaisseaux dans la glande (Caid, 2018).

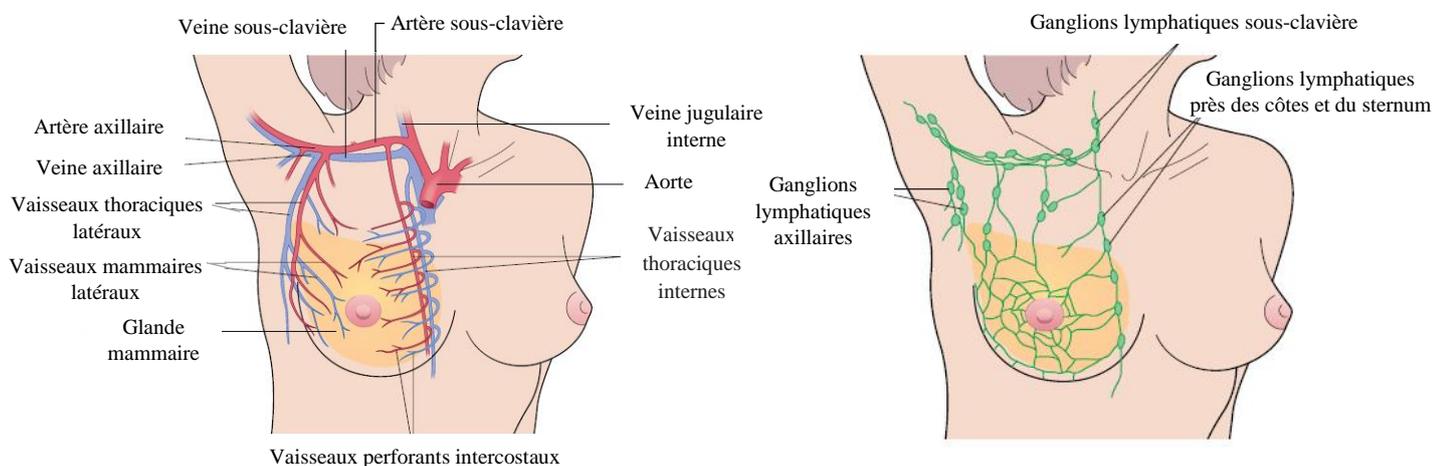


Figure n°4 : Anatomie vasculaire et lymphatique de la région du sein (Bistoni *et al.*, 2015).

C'est donc au niveau des cellules qui tapissent l'intérieur de ces différents canaux (alvéolaire, globulaire et galactophores) ou d'un lobule, que se développe la plupart des cancers du sein et qui peuvent ensuite envahir les ganglions lymphatiques.

II-Le cancer du sein :

II-1 Cancérogenèse :

Le cancer est une maladie génétique multifactorielle résultant d'un long processus évolutif des cellules au sein d'un microenvironnement donné, il provient de l'accumulation de plusieurs mutations (substitution, délétions ou insertions ...) induisant la perte ou le gain de fonction des oncogènes, des gènes suppresseurs de tumeurs ou des gènes de stabilité génomiques, engendrant des clones cellulaires ayant acquis comme caractéristique la perte de contrôle de la prolifération cellulaire, la résistance aux mécanismes d'apoptose, ainsi qu'un potentiel d'envahissement local et métastatique (Lasfargues, 2018).

Le processus se passe suite à plusieurs événements moléculaires et cellulaires qui se déroulent en 3 étapes majeures : initiation, promotion et progression (invasion) (Chahar *et al.*, 2020).

a) Initiation :

Les cellules exposées à des carcinogènes subissent des dommages au niveau de leur ADN, processus rapide et irréversible, où les cellules filles issues de la division cellulaire de ces dernières porteront ainsi l'altération, et l'accumulation de plusieurs altérations induit à l'apparition des caractéristiques tumorales, ce qui conduit à la formation de masse bénigne (hyperplasie) (Tubiana, 2008).

b) Promotion :

Cette étape se traduit par l'expansion clonale de la cellule mutée, une prolifération rapide qui enrichit les erreurs de réplication de l'ADN ainsi que les mutations et donc développement d'un phénotype malin et là nous parlons de dysplasie (Tubiana, 2008).

c) Progression :

Cette étape se caractérise par une prolifération incontrôlée, une instabilité génétique, ce qui conduit à des altérations de la biochimie, métabolisme et morphologie des cellules, cette phase est caractérisée par 2 phénomènes qui mènent à l'invasion (Gingras *et al.*, 1997) :

- **Angiogenèse :**

Processus qui mène à la formation de nouveaux capillaires sanguins par la stimulation de l'excroissance de vaisseaux préexistants par la sécrétion des facteurs bFGF (basic fibroblast growth

factor) et le VEGF (vascular endothelial growth factor) par les cellules tumorales en réponse à des conditions d'hypoxie (Gingras *et al.*, 1997).

- **Métastase :**

L'invasion commence par la dégradation de la matrice extracellulaire (MEC) via les métalloprotéases (MMP) qui induit la libération de nombreuses cytokines et facteurs de croissance jouant un rôle chimioattractant pour les cellules tumorales, puis la migration se fait par le détachement de ces cellules suite à la perte de l'interaction cellule cancéreuse-MEC due à des mutation au niveau des gènes codant les molécules d'adhérence (E-cadhérines, sélectine et intégrine), il s'en suit l'étape d'intravasation (migration des cellules vers les vaisseaux sanguins ou lymphatiques) puis leur extravasation dans l'organe cible et formation d'une tumeur secondaire appelée « métastase » (Bidard *et al.*, 2012).

Le cancer du sein consiste donc en une prolifération anarchique de cellules anormales au niveau des canaux galactophores ou dans les lobules de la glande mammaire. Les cellules se reproduisent à une vitesse phénoménale, lorsqu'elles restent limitées à l'intérieur des canaux ou des lobules, nous parlons de cancers *in situ*, alors que lorsqu'elles infiltrent les tissus autour nous parlons de cancers infiltrants (Akram *et al.*, 2017).

II-2 Origine des Cellules du cancer du sein :

Les cellules souches et progénitrices mammaires sont considérées comme des cellules d'origine dans le cancer du sein, grâce à leur potentiel de réplification et la capacité d'autorenouveaulement qui les rendent sensibles à l'accumulation de mutations survenant au cours de la division cellulaire en raison d'erreurs de réplification d'ADN, la formation de cellules souches cancéreuses (CSC) entraîne la formation de deux lignées cellulaires majeures : les cellules basales et luminales qui sont à l'origine des canaux et alvéoles (Figure 5) (Tharmapalan *et al.*, 2018),

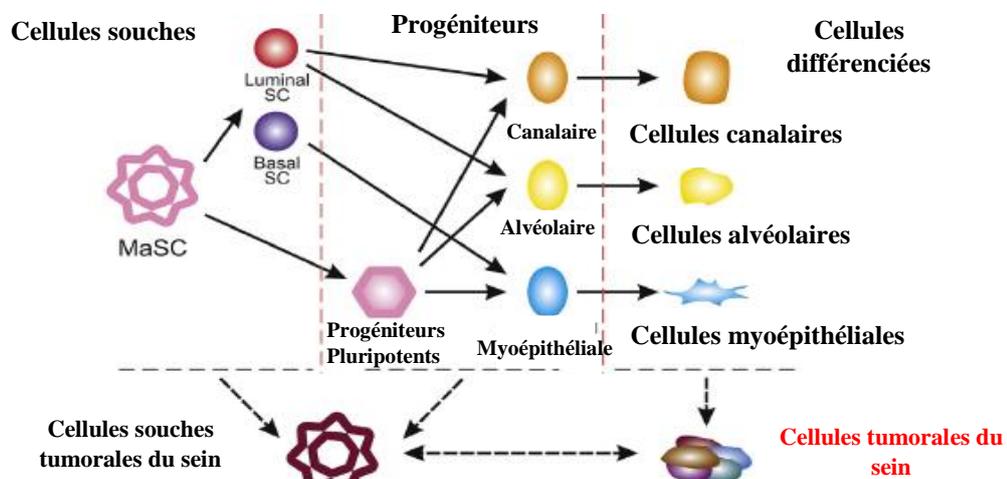


Figure n°5 : Hiérarchie des cellules mammaires et cellules souches du cancer du sein (Feng *et al.*, 2018).

De plus ces cellules tumorales induisent une perturbation de l'homéostasie du microenvironnement le modifiant en stroma pro-tumoral par la sécrétion d'importante quantité de facteur de croissance qui stimule la différenciation des fibroblastes CAF (Cancer-Associated Fibroblasts) qui à leur tours vont sécréter des facteurs prolifératifs (Collagène, MMP11, FGF et SDF1/CXCL12) favorisant le développement cancéreux en diminuant l'apoptose, inhibant l'adhésion cellulaire, et stimulant le potentiel migratoire et invasif des cellules (Figure 6) (Tomellini, 2013).

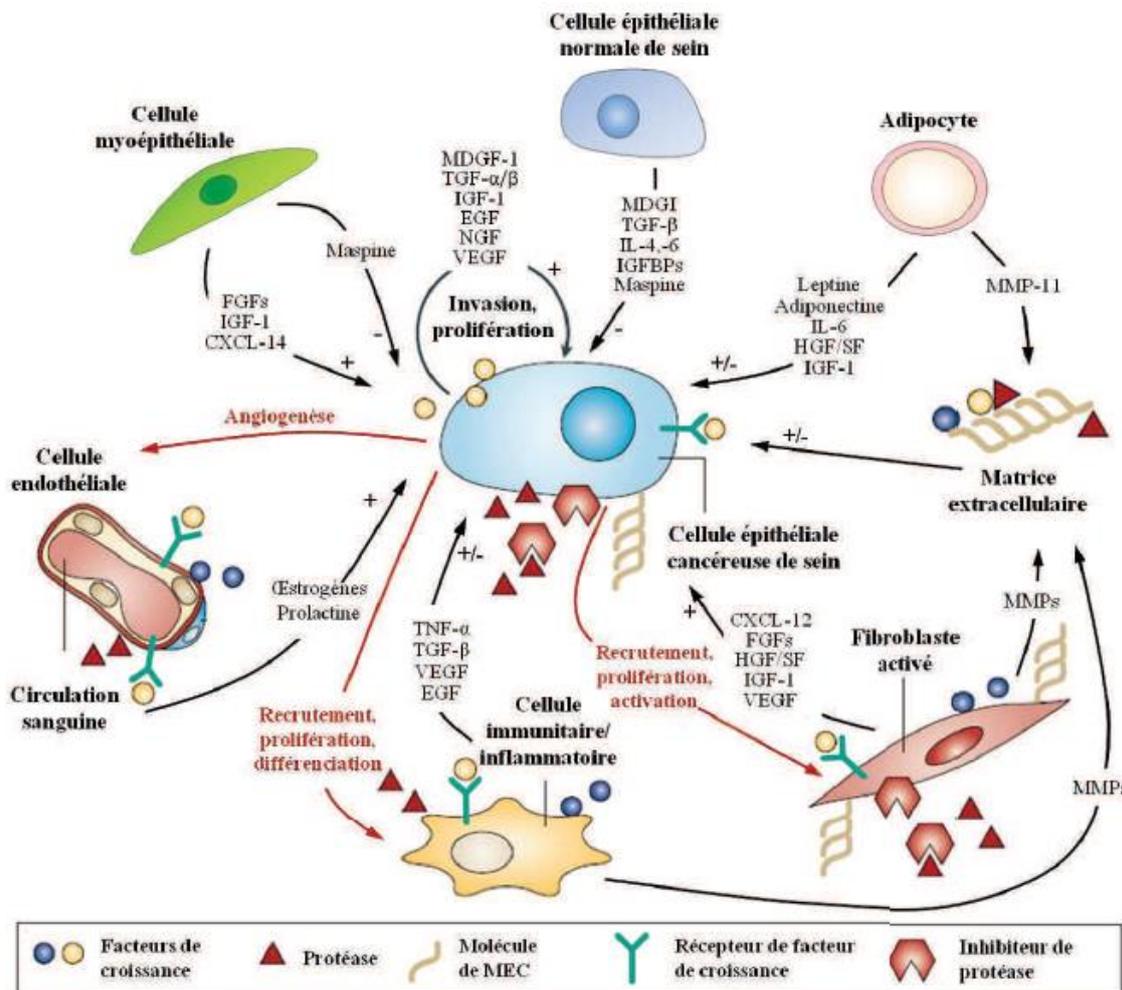


Figure n°6 : Communication entre les cellules épithéliales tumorales mammaires et le microenvironnement tumoral (Tomellini, 2013).

II-3 Epidémiologie du cancer du sein :

Le cancer du sein prend la première place en terme de cancer féminin au niveau mondial, et c'est celui qui cause le plus grand nombre de décès chez la femme, entre 1990 et 2018 le nombre annuel de nouveaux cas a presque doublé, soit +1,1 % par an en moyenne. Ces taux d'incidence demeurent les plus élevés dans les régions les plus développées, mais le taux de mortalité est plus élevé dans les pays pauvres, par manque de détection précoce et d'accès aux traitements (Institut National du Cancer,

France <<<https://www.e-cancer.fr/>>>) et selon l’OMS, le cancer du sein est le cancer le plus courant en 2020 (en termes de nombre de cas recensés) avec 2,26 millions de cas (Organisation mondiale de la Santé <<<https://www.who.int/>>>) (Figure 7).

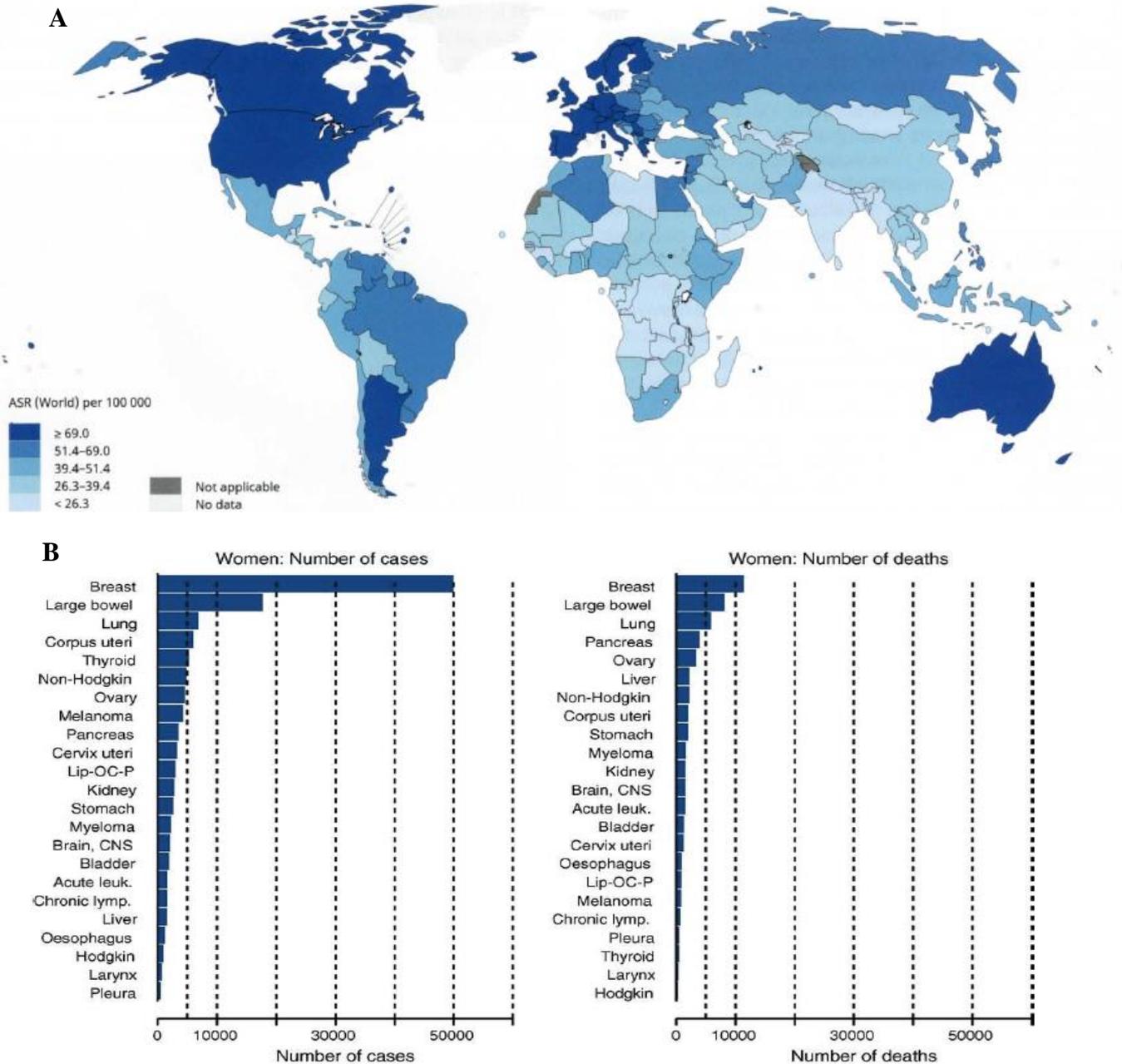


Figure n°7 : Epidémiologie du cancer du sein au niveau mondial (A) et nombre de cas et de morts par cancer (B) (WHO2019 ; News Medical Life Sciences <<<https://www.news-medical.net/>>>).

En Afrique du Nord et en Algérie, le cancer du sein occupe également la 1^{ère} place de cancers féminins en termes d’incidence de nouveaux cas. Selon les données enregistrées en 2020, 12536 cas de cancer du sein ont été enregistrés avec 4116 décès, avec une incidence de 179,22 nouveaux cas pour 100.000 femmes (The Global Cancer Observatory <<<https://gco.iarc.fr/>>>), dont l’incidence la plus élevée

était observée chez les femmes d'âge allant de 50 à 54 ans (Figure 8) ([Epidémiologie du cancer du sein en Algérie <http://www.pressemedicale.com/>](http://www.pressemedicale.com/)).

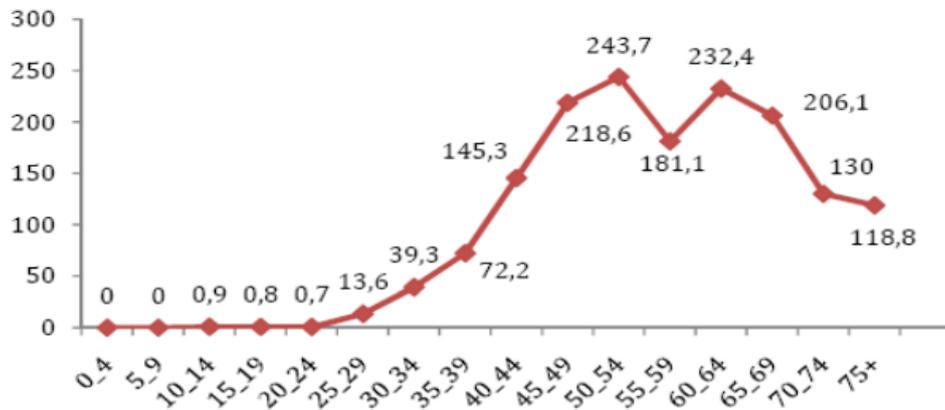


Figure n°8 : Nombre de cas de cancer du sein en Algérie repartie selon l'âge ([Epidémiologie du cancer du sein en Algérie <http://www.pressemedicale.com/>](http://www.pressemedicale.com/)).

Les taux d'incidence du cancer du sein chez la jeune femme ne cessent d'augmenter ces dernières années, ceci est peut-être due aux changements du style de vie de la femme moderne qui comprend entre autre des grossesses retardées ou inexistantes, l'utilisation accrue de traitements hormonaux de stimulation ovarienne, l'obésité et le manque de l'exercice physique ; ou lorsqu'elles sont porteuses d'une mutation BRCA et/ou p53 et présentent généralement un cancer agressif de type triple négatifs avec un grade SBR élevé dont le seul moyen de prise en charge est la chimiothérapie ([Agnantis et al., 2004](#). [Passildas Jahanmohan, 2019](#)).

II-4 Facteurs de risques :

Le cancer du sein est une maladie multifactorielle, l'identification des facteurs de risques permet une meilleure connaissance des mécanismes de tumorigénèse en cause, ce qui optimise la mise en œuvre de prévention efficaces ([Molinié et al., 2010](#)). Les principaux facteurs augmentant le risque de cancer du sein sont regroupés en catégories :

II-4-1 Facteurs de risque génétiques :

Plusieurs gènes de susceptibilité de développement du cancer du sein ont été identifiés :

a. Inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs :

Des mutations au niveau des gènes BRCA1 ou BRCA2 (BReast CAncer 1/2) codant une protéine qui en association avec les autres suppresseurs de tumeur, assure la stabilité du matériel génétique des cellules en cas de dommage d'ADN, représentent la forme génétique la plus répandue (5-10% des cancers mammaires diagnostiqués) d'origine héréditaire (autosomique dominante), ces mutations rendent la cellule incapable de contrôler la prolifération cellulaire. Et dans moins de 5% des cas, il

s'agit de mutation au niveau des gènes Tp53, PTEN, ATM et CHK2 ou STK11, tous présents au niveau du chromosome 17 codant les protéines suppresseurs de tumeur (Annexe 1) (Feng *et al.*, 2018).

b. Activation des proto-oncogènes :

L'activation des proto-oncogènes en oncogènes par des mutations conduit à une amplification d'ADN et une prolifération anarchique des cellules, il existe 3 oncogènes qui sont retrouvés dans 15% des tumeurs mammaires : MYC codant un facteur de croissance impliqué dans la différenciation cellulaire, Erb-B2 codant des récepteurs transmembranaires « HER-2 » impliqué dans la prolifération, l'angiogénèse et la résistance à l'apoptose (surexprimé dans 20% des cancers du sein invasifs) et CCND1 codant la cycline D1 régulateur du cycle cellulaire (Annexe 2) (Tomellini, 2013).

II-4-2 Facteurs familiaux :

Les antécédents familiaux matril et/ou patrilinéaire de cancer du sein augmente le risque de sa survenue et à des âges précoces, il a été prouvé à partir d'une grande étude cas-témoin qu'une apparentée au premier degré d'une femme atteinte d'un cancer du sein, présente un risque 2 fois supérieur par rapport à la population générale (Feng *et al.*, 2018).

II-4-3 Facteurs gynéco-obstétriques :

L'hyperœstrogénie, la ménopause tardive, une grossesse tardive, l'absence d'allaitement et la prise de contraceptifs et de traitements hormonaux substitutifs (THS) influencent le taux hormonal (œstrogène et progestérone) et la prolifération des cellules épithéliales mammaires, ce qui augmente le risque de cancer du sein (Lecarpentier, 2012).

II-4-4 Facteurs environnementaux et mode de vie :

Le surpoids, la consommation d'alcool ou de tabac, l'alimentation, la sédentarité et l'exposition aux radiations sont également des facteurs de risque de développement du cancer du sein (Nkondjock *et al.*, 2005).

II-5 Marqueurs biologiques et moléculaires :

II-5-1 Les récepteurs hormonaux :

La durée d'exposition aux œstrogènes et progestérones augmente le risque de développement le cancer du sein ; ces hormones stéroïdiennes étant hydrophobes, diffusent passivement à l'intérieur de la cellule et se lient sur leurs récepteurs nucléaires, provoquant un changement de conformation et leur dimérisation (une fois associées forment des facteurs de transcription) qui ensuite vont se lier au niveau de leur élément de réponse aux hormones spécifiques, en amont de leur gènes cibles, stimulant la

prolifération des cellules via la modulation de l'expression des régulateurs clés du cycle cellulaire tels que les kinases cycline-dépendantes, cycline D1, c-Myc et pRb (Figure 9) (Feng *et al.*, 2018).

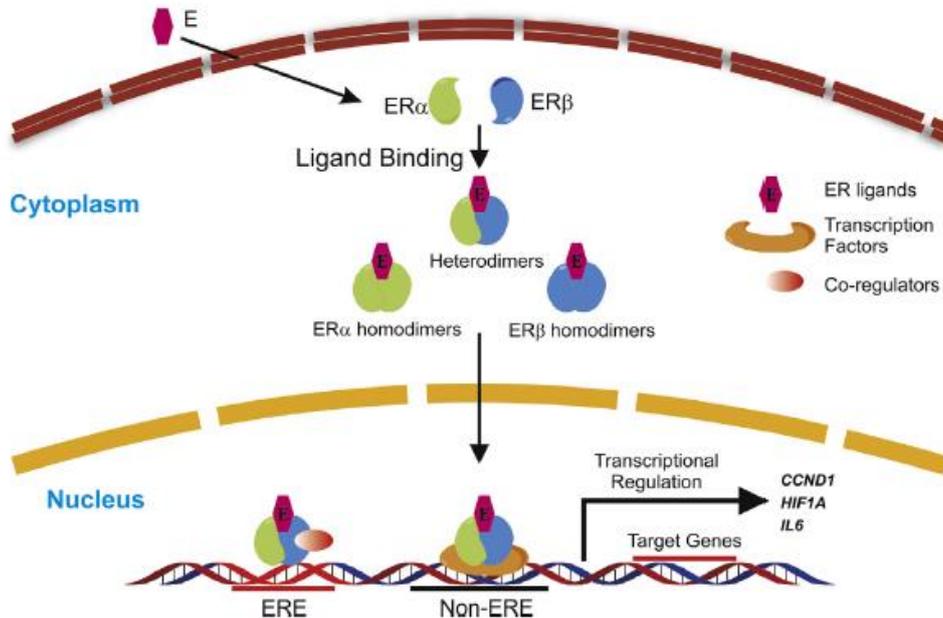


Figure n°9 : Voie de signalisation des Œstrogènes (Feng *et al.*, 2018).

II-5-2 l'oncogène HER-2 :

L'expression du gène HER2 est activée après amplification génique et réarrangement, et donne naissance à un récepteur de la famille Tyrosine kinase (également connu « Erb-B2 »), n'ayant pas de ligand spécifique, HER2 fonctionne principalement comme un hétérodimère dépendant du ligand avec d'autres membres de la famille (HER1, 3, 4), formant un hétérodimère HER1/HER2 activant les voies de signalisation Ras / MEK / MAPK et PI3K / Akt, augmentant ainsi le pouvoir de prolifération cellulaire et l'échappement à l'apoptose (Figure 10) (Huang *et al.*, 2017 ; Sun *et al.*, 2017).

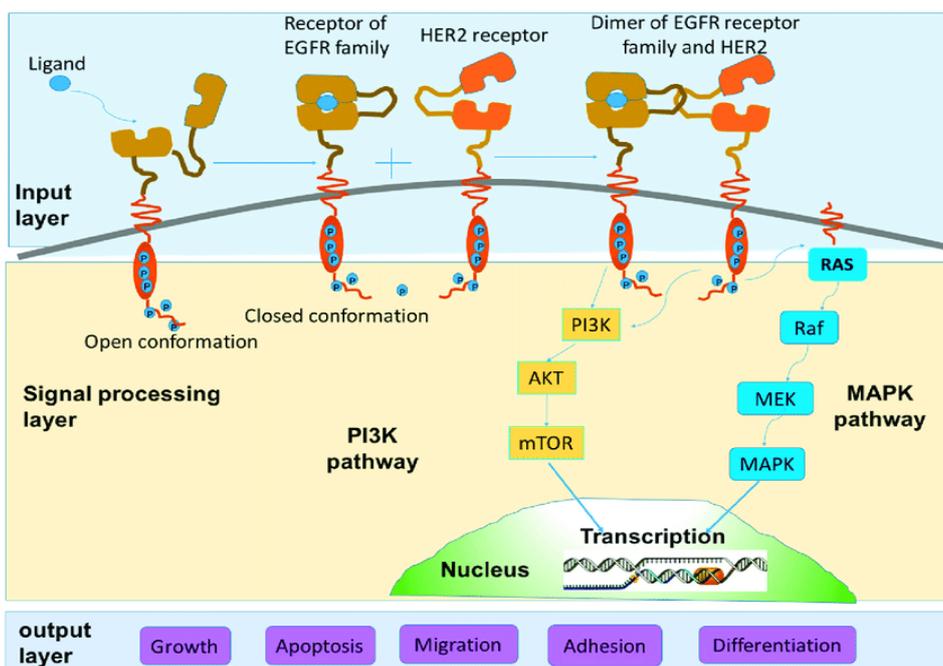


Figure n°10 : Voie de signalisation de HER2 (Lv *et al.*, 2016).

II-5-3 Antigène nucléaire Ki67 :

KI67 est une protéine nucléaire non histone qui participe étroitement à la régulation du cycle cellulaire, il est exprimé à partir de la mi phase G1 et atteint son seuil maximal en phase M, son rôle est d'empêcher les chromosomes de se condenser en une masse après désassemblage de l'enveloppe nucléaire ; un taux élevé de cet antigène indique une prolifération accrue et donc la présence de tumeurs (Figure 11) (Reis-Filho *et al.*, 2021).

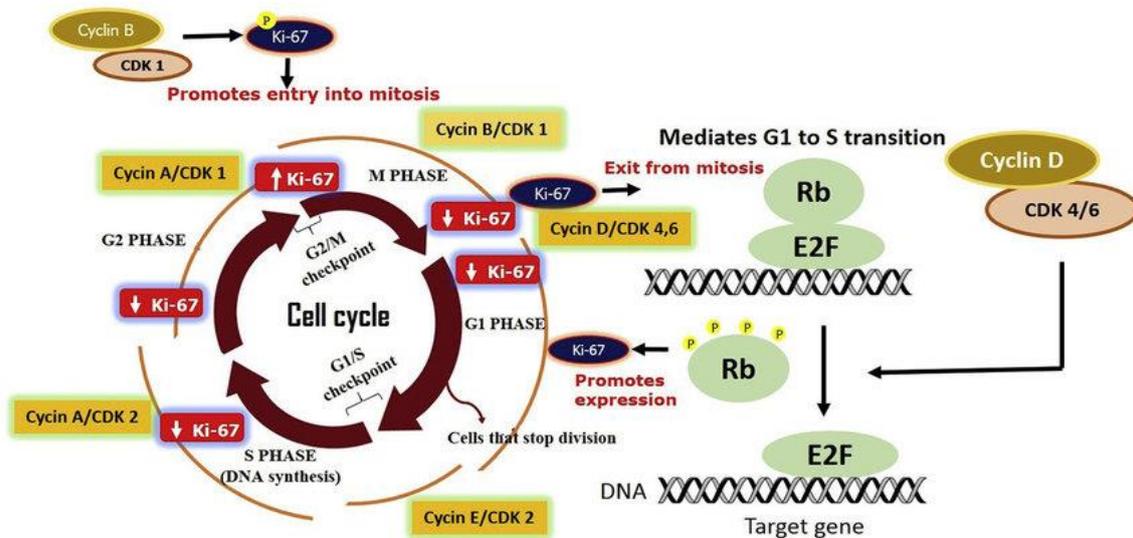


Figure n°11 : Rôle du Ki67 dans la régulation du cycle cellulaire (Menon *et al.*, 2019).

II-5-4 p53 :

Les altérations du gène p53 sont très répandues en cancérologie humaine, et sont retrouvés à une fréquence de 40% dans le cancer du sein (Annexe 3) et surtout chez la jeune femme, qui peut être d'origine somatique (sporadique) ou germinale (syndrome de Li-Fraumeni), ce gène code une protéine qui dans les conditions physiologiques en réponse à un stress cellulaire : inhibe le cycle cellulaire, déclenche la réparation de l'ADN ou l'apoptose, et la Maspine (membre de la famille de p53, mammary serine protease inhibitor) au niveau mammaire inhibe l'angiogenèse, l'invasion et donc la métastase (Figure 12). Les mutations survenant sur ce gène, modifient la structure quaternaire de la p53 conduisant à sa stabilisation et l'augmentation de sa demi-vie à plusieurs heures et comme conséquence une augmentation (5 à 100 fois) de sa quantité dans les tumeurs et son accumulation, les mutations affectant les domaines hautement conservés du gène conduisent à l'impossibilité de fixation de la protéine mutante sur ses séquences spécifiques de l'ADN perdant ainsi son rôle d'activation transcriptionnelle de (BRCA1, Chk2 ...) perdant ainsi son rôle de suppresseur de tumeur, d'autres formes mutantes fonctionnent plutôt comme oncogènes et stimulent la division cellulaire tel le mutant Arg175 (Figure 13) (Gasco *et al.*, 2002 ; Schon *et al.*, 2018).

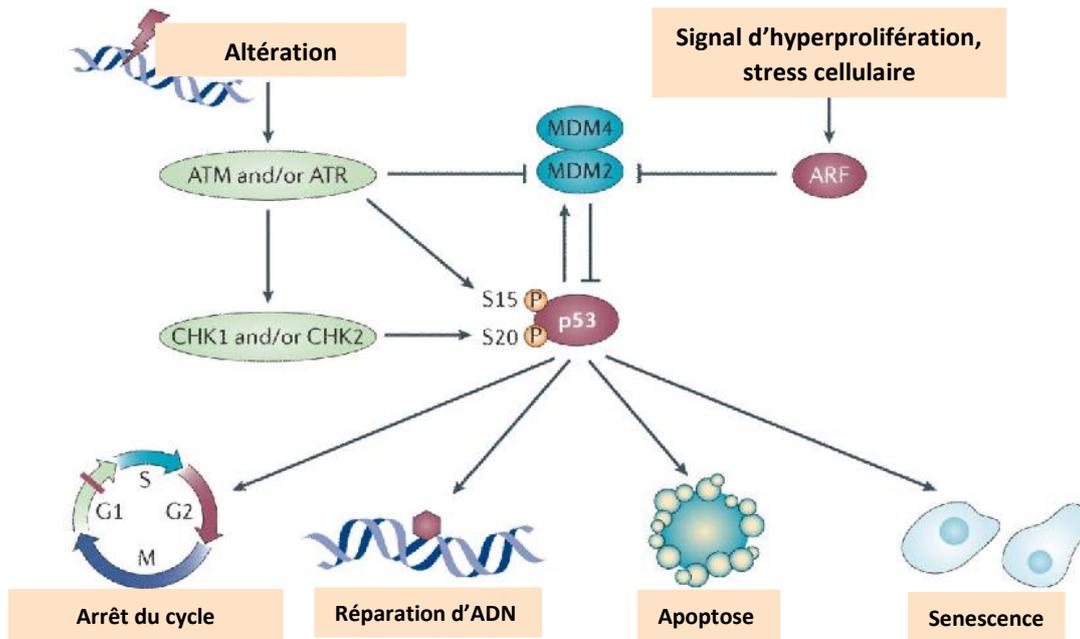


Figure n°12 : Rôle de la p53 dans la suppression de tumeurs (Bieging *et al.*, 2014).

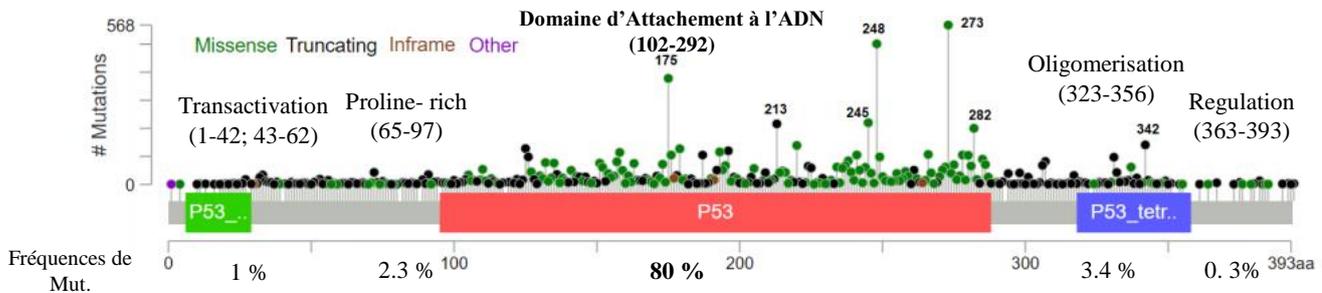


Figure n°13 : les altérations de p53 dans le cancer du sein. (p53.iarc <<<https://p53.iarc.fr/>>>).

III Classification des cancers du sein :

La classification du cancer se fait selon l'analyse de certains critères, ainsi 3 types de classification existent : classification histologique, clinique et pathologique (cTNM/ pTNM) et moléculaire (Tomellini, 2013).

III-1 Classification Histologique :

La classification histologique selon l'OMS (Annexe 4), classe les tumeurs en fonction de leur critère morphologiques et nature anatomopathologique, dont la majorité sont soit issus de la cancérisation des cellules des canaux (cancer canalaire) ou des cellules des lobules (cancer lobulaire) et subdivisés selon leurs caractéristiques d'infiltration en carcinome *in situ* (non invasif) ou carcinome infiltrant (invasif). (Akram *et al.*, 2017).

❖ Maladie de Paget :

Cas histologique particulier, cliniquement il s'agit d'un eczéma de la plaque aréolo-mamelonnaire, c'est une forme rare mais qui est associée dans 82 à 100% des cas à un cancer du sein, elle est due à

une migration de cellules de Paget provenant d'un carcinome mammaire sous-jacent, en direction de l'épiderme mamelonnaire, via les galactophores, arrivant au mamelon où elles adhèrent à son épithélium (Figure 14) (Derouache *et al.*, 2017).

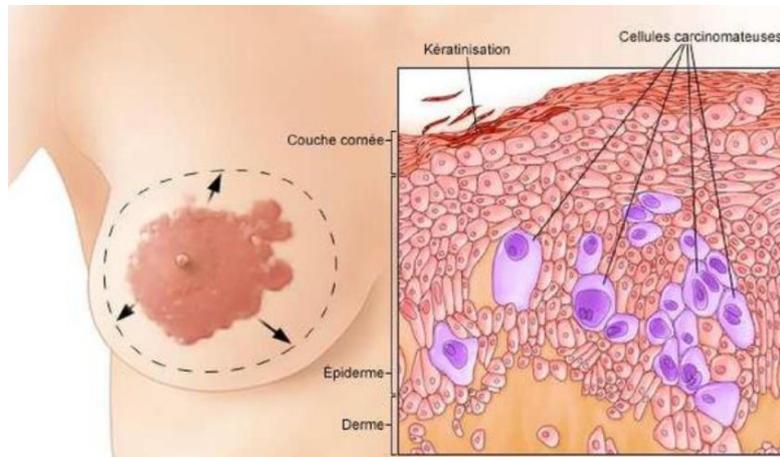


Figure n°14 : Maladie de Paget du mamelon (Le cancer du sein <<<https://docplayer.fr>>>).

III-2 Classification TNM :

La classification TNM pour "Tumor, Nodes, Metastasis" (qui signifie "tumeur, ganglions lymphatiques, métastases") prend en compte la taille de la tumeur primitive représentée par la lettre « T », le nombre de ganglions lymphatiques régionaux envahis et leur emplacement représentés par la lettre « N », et le nombre de métastases représenté par la lettre « M », ce système distingue le stade clinique pré-thérapeutique noté "cTNM", le stade anatomopathologique post-chirurgical noté "pTNM" et « ypTNM » en cas de traitement (Chimiothérapie) néoadjuvant (Annexe 5) (Tomellini, 2013).

III-3 Classification moléculaire :

Les altérations du niveau d'expression des gènes des carcinomes a permis de subdiviser les cancers du sein en sous-types qui sont reliés à l'expression des récepteurs hormonaux aux Œstrogènes (ER) et à la Progestérone (PR), la surexpression de la protéine HER2 et l'indice du marqueur de prolifération Ki67, ainsi 4 sous types majeurs ont été identifiés (Annexe 6) (Vincent-Salomon *et al.*, 2009).

III-3-1 Profil Luminal A :

Caractérisé par une très forte expression des gènes codant les récepteurs hormonaux (RE+, RP+) impliqué dans le maintien de la croissance et la différenciation tumorale, et une faible prolifération.

III-3-2 Profil luminal B :

Expression moins importante des récepteurs aux œstrogènes (RE), et plus forte des gènes de prolifération avec deux sous types Luminal B Her2+ et Luminal B Her2-.

III-3-3 Profil HER2 :

Caractérisé par une surexpression de HER2 due à la surexpression de l'oncogène Erb-B2 et une non expression des gènes codant les récepteurs hormonaux (RE+, RP+).

III-3-4 Profil basal-like (Triple négatif) :

N'expriment ni récepteurs aux œstrogènes (ER) ni aux progestérones (PR), ni HER2, présentant majoritairement des altérations de P53 et une forte prolifération (Feng *et al.*, 2018).

IV Diagnostic du cancer du sein :

La découverte d'un nodule peut être faite par une examination des seins d'une façon systématique, les signes révélateurs sont : des palpation d'une masse ou d'un nodule, un écoulement sanglant par le mamelon, une fossette cutanée, une rétraction du mamelon ou des signes inflammatoires (Akram *et al.*, 2017).

IV-1 Examen clinique :

Un examen clinique est réalisé suite à l'une de ces découvertes, où dans un premier temps, la patiente sera interrogée sur des données précises : l'âge, les antécédents familiaux de tumeurs du sein maligne mais aussi tumeur de l'ovaire ou de l'endomètre, les antécédents gynéco-obstétricaux (âge de la 1^{ère} grossesse menée à terme, allaitement au sein, caractère du cycle menstruel, ...), la prise de médicaments (pilule, hormones ou autre), des traumatismes mammaires ... ; Puis une inspection des seins et une palpation va permettre d'explorer quadrant par quadrant pour vérifier la présence d'un des symptômes (asymétrie des seins, rétraction ou écoulement mamelonnaire, nodules ...) et ainsi déterminer les caractéristiques du nodule si présent (Akram *et al.*, 2017 ; Derouache *et al.*, 2017).

❖ Examens para-cliniques (Complémentaire) :

- **Mammographie + échographie des deux seins** : qui permet de détecter de très petites tumeurs *in situ* non arrivées au stade métastase.
- **Imagerie par résonance magnétique (IRM)** : détecte la présence de tumeurs mammaires invasives non diagnostiquées par l'échomammographie due à la faiblesse de cette dernière devant des seins denses ; très utile chez des patientes jeunes à risque élevé (mutation génétique BRCA).
- **Microbiopsie** : réalisée sous anesthésie locale en cas de nodule palpable afin d'analyser le prélèvement et diagnostiquer la présence de tumeur (Caid, 2018).

IV-2 Examen anatomopathologique :

Plusieurs types de prélèvement au niveau de la zone suspectée peuvent être effectués : Microbiopsie qui est une ponction sur un nodule (palpable ou avec guidage écho ou stéréotaxique) à l'aide d'un pistolet automatique ; ou une Macrobiopsie à l'aide d'un appareil «Mammotome» qui réalise également des prélèvements tissulaires sous guidage échographique ou stéréotaxique avec des quantités de matériel prélevées supérieures, ensuite la pièce sera réceptionnée au niveau du laboratoire de cytoanatomopathologie où 2 études sont réalisées : Etude macroscopique qui permet de donner une description détaillée des lésions et une Etude microscopique (Description histopathologie) qui permet de déterminer le type histologique et son classement, le grade histologique SBR déterminé selon l'hétérogénéité des cellules tumorales, leur architecture et l'activité mitotique (Annexe 7), nombre de ganglions, embolus vasculaires qui caractérisent la présence de cellules tumorales dans les vaisseaux sanguins ou lymphatiques et l'association à la maladie de Paget ([Derouache et al., 2017](#)).

IV-3 Etude Immunohistochimie :

Elle permet d'identifier la présence des antigènes (ER, PR, HER2, KI67 et P53) sur des coupes histologiques, révélés par réactions antigène-anticorps spécifiques utilisant des anticorps mono ou polyclonaux conjugués à une substance fluorescente ou à une enzyme qui réagit avec son substrat en donnant une coloration, observée sous microscope optique afin de déterminer le score ([Zaha, 2014](#)).

V Traitement :

La décision de la thérapie à proposer pour le cancer du sein varie en fonction du type histologique (anatomopathologiques), du stade (agressivité) et des caractéristiques moléculaires de la tumeur chez la patiente, ainsi souvent plusieurs traitements peuvent être associés ([Drăgănescu et al., 2017](#)).

V-1 La chirurgie :

C'est le premier traitement référentiel, elle vise à enlever la tumeur avec une marge de tissu autour d'elle pour réduire le risque de rechute, et des ganglions par curage afin d'examiner la présence de cellules tumorales ; ainsi selon la taille tumorale, la multi-focalité de la tumeur, et le choix de la patiente, deux types de chirurgie peuvent être réalisés : une tumorectomie (mastectomie partielle) qui permet d'enlever une petite tumeur (<3 cm) pour conserver le sein, ou une mastectomie (ablation complète du sein atteint) ([Waks et al., 2019](#)).

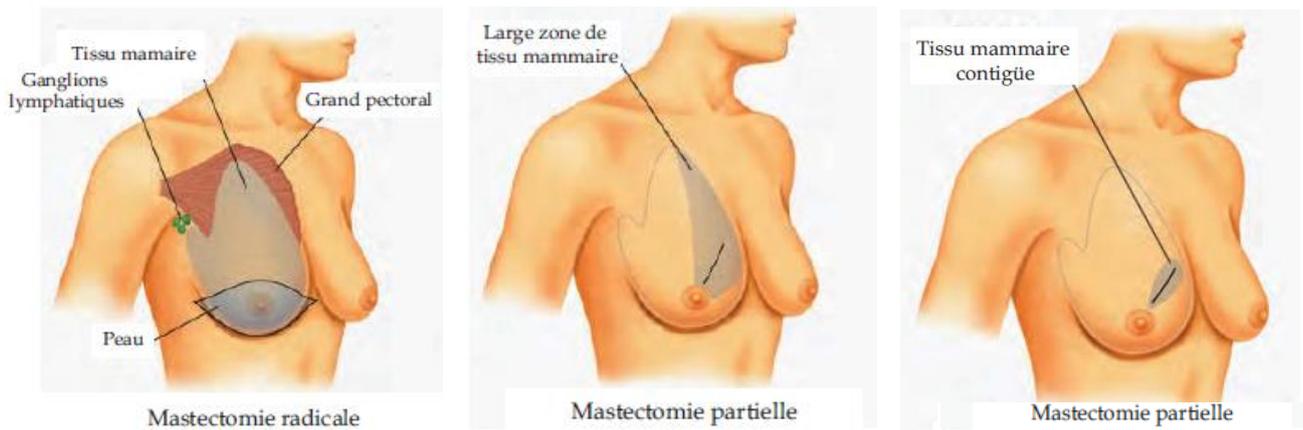


Figure n°15 : Types de Mastectomie réalisées (<http://cancer-studies.com/breast-cancer-surgery>).

V-2 La chimiothérapie et radiothérapie :

Le but est de détruire les cellules tumorales et les empêcher de se multiplier, par administration de molécules anti-cancéreuses par voies veineuse ou orale pendant 6 mois habituellement pour le cancer du sein ou l'emploi de rayonnements ionisants la zone de la tumeur qui se fait par plusieurs séances par semaines pendant 1 à 2 mois, ce qui permet ainsi de diminuer le risque de récurrence ([Passildas Jahanmohan, 2019](#)).

V-3 L'Hormonothérapie :

Elle est proposée lorsque le cancer est hormonodépendant pour inhiber la production des œstrogènes et leur action sur les récepteurs, permettant ainsi d'améliorer la survie sans rechute, dont l'anti-œstrogène le plus utilisé est le Tamoxifène (SERM pour modulateurs sélectifs des récepteurs œstrogéniques), il agit en bloquant l'effet de ces hormones en inhibant par compétition leurs récepteurs présents sur les cellules tumorales du sein, et l'inhibiteur de l'aromatase très utilisé chez les femmes ménopausées, il bloque l'action de cette enzyme dans la conversion des androgènes en œstrogène et ainsi inhibe la croissance tumorale (Figure 16) ([Drăgănescu et al., 2017](#)).

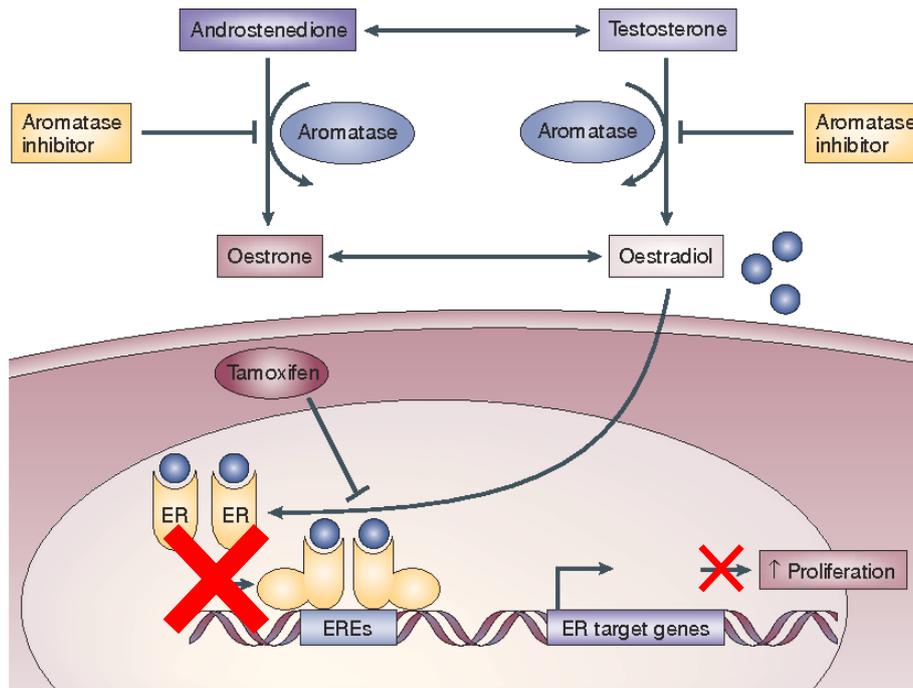


Figure n°16 : Effet de l'hormonothérapie (Inhibiteur de l'aromatase et Tamoxifène) (Johnston *et al.*, 2003).

V-4 Thérapie ciblée :

Elle cible les molécules qui contrôlent les fonctions des cellules cancéreuses afin de limiter leur prolifération, et leur action ciblée permet de diminuer les effets secondaires.

V-4-1 Thérapie anti-HER2 :

Ce type de traitements est proposé pour les cancers de type HER2 positif, il s'agit de l'administration par voie intraveineuse des anticorps monoclonaux humanisés anti-HER2 nommé Trastuzumab (Herceptin), leur rôle est de se fixer sur les récepteurs HER2 bloquant l'accès aux ligands (la protéine HER2) induisant une inhibition de la transduction des signaux et donc l'induction de l'apoptose des cellules tumorales concernées ralentissant ainsi la croissance et la propagation du cancer (Figure 17) (Pohlmann *et al.*, 2009).

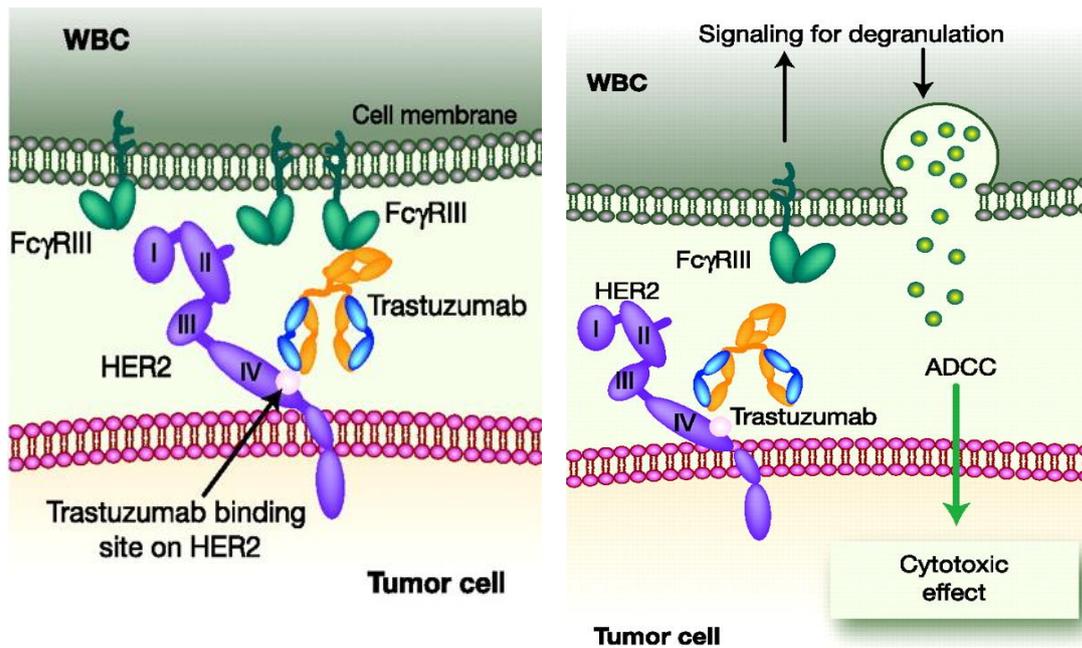


Figure n°17 : Mode d'action du Trastuzumab sur les cellules cancéreuses du sein (Pohlmann *et al.*, 2009).

V-4-2 Thérapie anti-angiogénique :

En réponse aux cancers métastatiques, l'administration d'anticorps monoclonaux (Avastin) dirigés contre le VEGF est fréquemment utilisée et présente des résultats prometteurs pour le cancer du sein ; ces anticorps se lient aux facteurs VEGF qui dans les conditions physiologiques par liaison à leurs récepteurs induisent une signalisation conduisant à l'angiogenèse principalement, ainsi la séquestration de ce facteur par les anticorps bloque cette voie et donc le recrutement de nouveaux vaisseaux sanguins, bloquant la croissance tumorale et les métastases (Figure 18) (Tomellini, 2013).

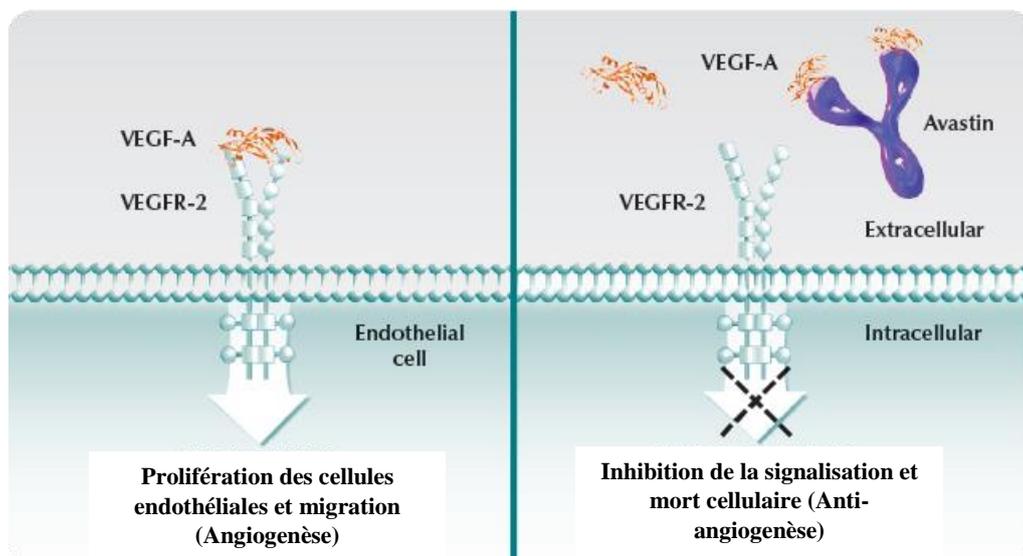


Figure n°18 : Rôle de l'Avastin dans l'inhibition de l'angiogenèse (Avastin - USA <<<https://www.avastin.com/>>>).

Chapitre II

Matériel et Méthodes

I Objectif de l'étude :

I-1 Objectif principal :

Etude rétrospective de cas particulier de cancer du sein chez la jeune femme, de point de vue anatomopathologique, Immunohistochimique ; faite suite aux travaux menés au Service d'Oncologie et Anatomie cytopathologie du Centre de Sidi Ali Lebher, Annexe du CHU de Bejaia, sur une population comptant 190 patientes suivant leur traitement et consultation au niveau du service d'oncologie médicale durant les dernières années 2019, 2020 et 2021, et cela sur une période allant du 25 Avril 2021 au 10 Juin 2021 ;

I-2 Objectifs secondaires :

- Réaliser une étude histopathologie et Immunohistochimique pour la détermination les types histologiques du cancer du sein et les marqueurs moléculaires les caractérisant.
- Analyser les facteurs de risque important de leur atteinte.

II Matériel :

II-1 Matériels biologiques :

L'étude au niveau du service d'anatomopathologie a porté sur des prélèvements (Mastectomie ou Tumorectomie) provenant de patientes âgées entre 26 et 55 ans. Une étude Immunohistochimique permettra de mettre en évidence le taux des récepteurs hormonaux RO et RP, le Her-2 et le Ki67 afin d'établir la classification moléculaire et guider le choix thérapeutique.

II-2 Matériel non biologique :

II-2-1 Appareillage : (Annexe 8).

II-2-2 Réactifs et matériaux : (Annexe 9).

III Méthodes :

III-1 Collecte des données :

Les données ont été collectées suite à la consultation des dossiers médicaux archivés des patientes ainsi que d'éventuels questions posées à ces patientes sur les données manquantes, le tout a été noté sur le questionnaire épidémiologique (dont une copie se trouve en Annexe 10) comportant les données suivantes :

- L'âge, la situation maritale,

- Les informations relatives aux grossesses, l'allaitement, et la ménopause,
- Les informations relatives aux traitements contraceptifs et aux traitements hormonaux,
- Les antécédents familiaux et personnels de cancer, le degré de parenté et le nombre de parents atteints,
- Le diagnostic clinique comprenant la localisation, le siège de la tumeur et la classification clinique,
- les résultats de l'étude Anatomopathologique, Immunohistochimique et classification moléculaire ainsi que les traitements appliqués selon ces résultats.

Les dossiers de patientes âgées plus de 55ans ou incomplets et les adénopathies ont été exclus.

III-2 Examen Macroscopique :

Des données sur des fiches de renseignements accompagnent le prélèvement (pièce opératoire) et sont réceptionné au laboratoire d'analyse histopathologie et cytologie, les informations nécessaires sont marquées à la réception et la pièce suivra plusieurs étapes jusqu'à obtention de lames colorées observables sous microscope optique.

III-2-1 Prise en charge macroscopique de la pièce :

Des cassettes pour chaque pièce sont préparés et identifié sur le devant avec le même numéro attribué au flacon contenant la pièce ;

Le prélèvement est fixé au formol à 10%, il est décrit et mesuré, la tumeur est ensuite repérée puis des coupes de la tumeur incluant le tissu sain environnant, des coupes du mamelon et de l'espace rétro-mamelonnaire sont réalisées, ainsi que la recherche de l'infiltration des ganglions lymphatiques est effectuée, tout sera inclus dans les cassettes préalablement préparées (Figure 19) et les informations retirées sont notées dans des fiches (copie en annexe 11).

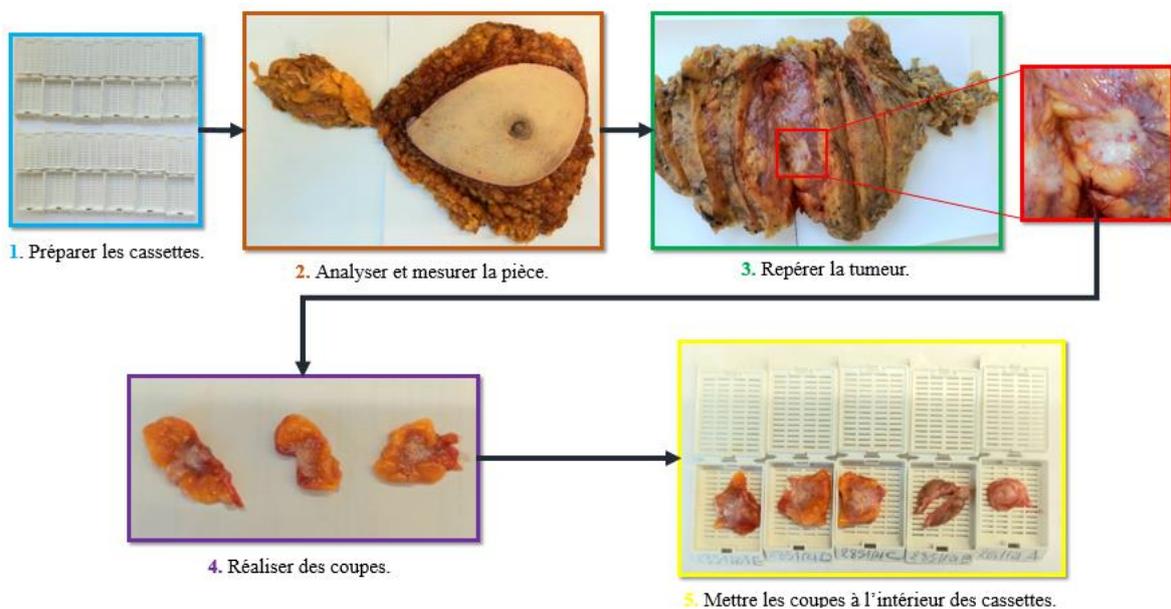


Figure n°19 : Etapes de prise en charge macroscopique d'une pièce de mastectomie (Photo originale).

III-2-2 Déshydratation et imprégnation :

Les cassettes obtenues sont mises dans un portoir qui va circuler dans une série de bac pendant 16h dans l'automate automatique (Figure 20), qui va permettre de remplacer l'eau des prélèvements par de l'alcool (déshydratation), puis par du xylène et enfin par de la paraffine fondue, ainsi augmente la rigidité du tissu et lui confère une résistance mécanique permettant de confectionner des coupes minces (de $\approx 5\mu\text{m}$).



Figure n°20 : Appareil de déshydratation et d'imprégnation (Photo originale).

III-2-3 Enrobage :

Cette étape permet d'inclure le tissu imprégné dans un bloc de paraffine, qui facilite sa manipulation sans briser la pièce lors des prochaines étapes ; l'appareil d'enrobage contient deux plaques ; une plaque chauffante où nous versons la paraffine liquide sur le tissu dans des moules et l'autre refroidissante qui permet la formation des blocs (Figure 21).

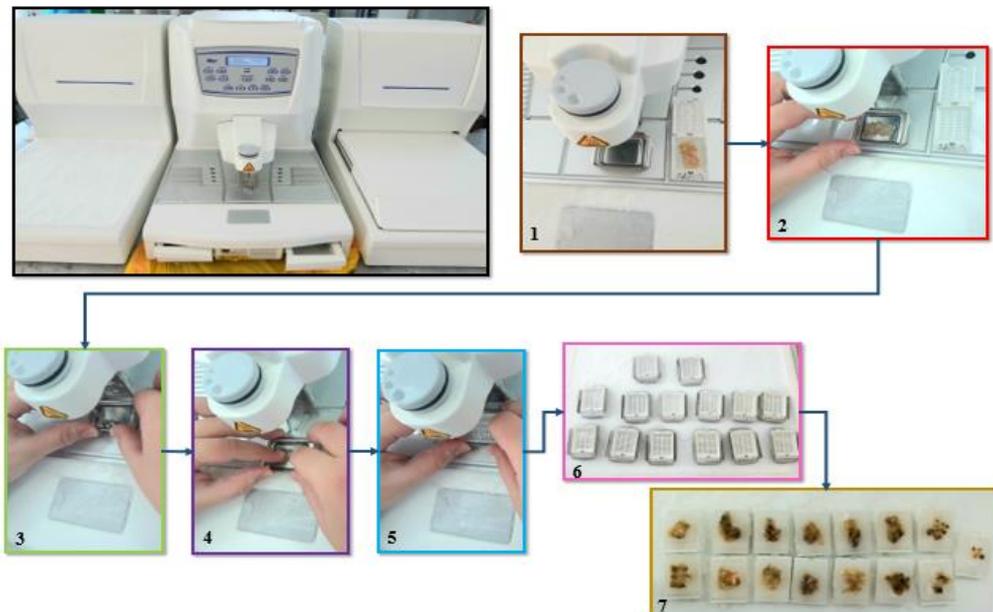


Figure n°21 : Etapes d'enrobage (Photo originale).

III-2-4 Réalisation des coupes (Microtomie) :

Cette étape permet d'avoir de très fines coupes à l'aide du microtome, cet appareil immobilise les blocs obtenus de l'étape précédente, d'abord nous dégrossissons la couche superficielle de paraffine à une échelle de 20µm afin d'obtenir des coupes utiles ultérieurement, ensuite nous réalisons des coupes de 5µm et nous obtenons des rubans de paraffine contenant notre fragment d'intérêt que nous étalons sur bain marie et enfin les coupes sont collectées sur leur lame avec identifiant correspondant (Figure 22), et ces dernières sont mise à l'étuve pendant 1h pour sécher.

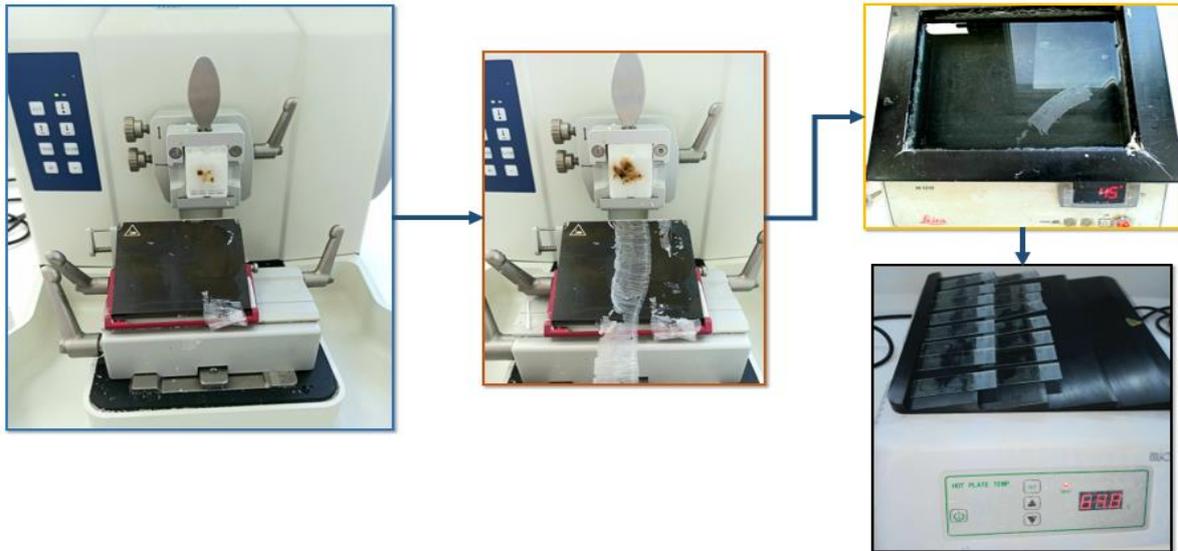


Figure n°22 : Etapes de microtomie (Photo originale).

III-2-5 Coloration :

Les prélèvements sont ensuite colorés par des colorations standards d'Hématoxyline Eosine (HE) qui permettent de mettre en évidence le noyau et le cytoplasme, ceci va permettre d'analyser la structure des cellules, leur pléomorphisme nucléaire, l'activité mitotique et les constituants extracellulaires.

Il existe 3 étapes du procédé de coloration : étapes préparatoire à la coloration comprenant le déparaffinage en utilisant le xylène qui va dissoudre la paraffine présente dans le tissu et l'hydratation par l'usage d'alcool à des concentrations décroissantes qui permettra de remplacer le xylène du tissu par de l'eau ce qui permettra aux colorants d'y pénétrer ; et enfin l'étape de coloration en utilisant l'hématoxyline colorant le noyau et les fibres en bleu-violet puis l'Eosine colorant le cytoplasme en rose (Figure 23).

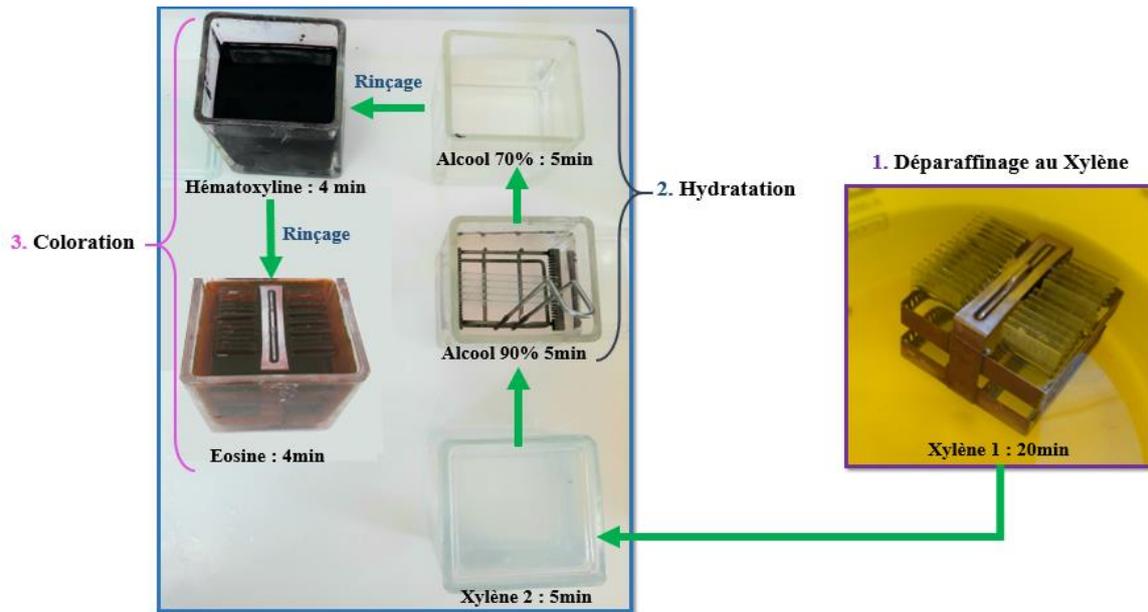


Figure n°23 : Procédé de coloration (Photo originale).

III-2-6 Montage :

Cette étape consiste à fixer une lamelle en verre sur le prélèvement histologique après coloration à l'aide d'une résine « le Eukitt », cela offre une protection mécanique aux tissus contre leur arrachement ou écrasement et une protection chimique aux colorants contre leur oxydation. Enfin les lames sont prêtes pour l'analyse microscopique et leur interprétation par le médecin spécialiste (Figure 24).

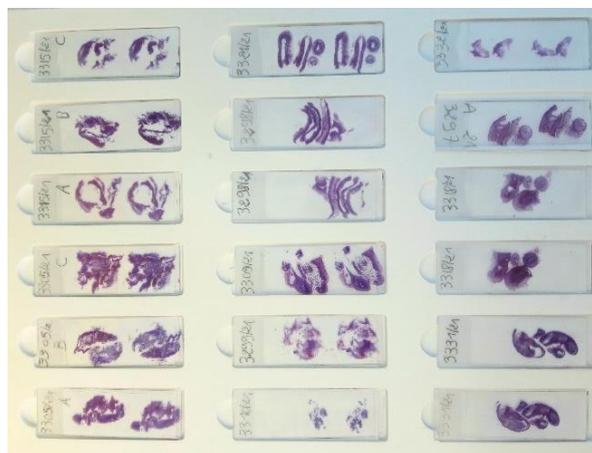


Figure n°24 : Lames montées (Photo originale).

III-3 Tests Immunohistochimiques :

Elle vise à localiser des protéines dans les cellules d'une coupe de tissus via la détection d'antigène grâce à un anticorps spécifique couplé à une enzyme, ce dernier réagit avec un substrat pour donner une réaction colorée facile à visualiser sous microscope.

Cette technique peut être effectuée dans un automate ou de façon manuelle.

❖ **Mode opératoire (Figure 25) :**

- Réaliser à partir des blocs des échantillons souhaités étudier des coupes histologiques de 3µm à l'aide du microtome puis les collecter sur lame silanisée,
- Déparaffiner puis réhydrater les coupes en immergeant les lames dans 2 bains de xylène puis dans 2 bains d'alcool à concentrations décroissantes successivement pendant 5min pour chaque,
- Rincer à l'eau distillée ensuite incubé les lames dans du tampon Tris-EDTA buffer, pH 9.0 dans un bain-marie PTlink (chauffage à 95°C puis refroidissement automatique) dans le but de démasquer l'antigène en rompant toute liaison covalente inter et intra moléculaire occasionnées par la fixation au formol,
- Sortir les lames et laver dans un tampon Washbuffer,

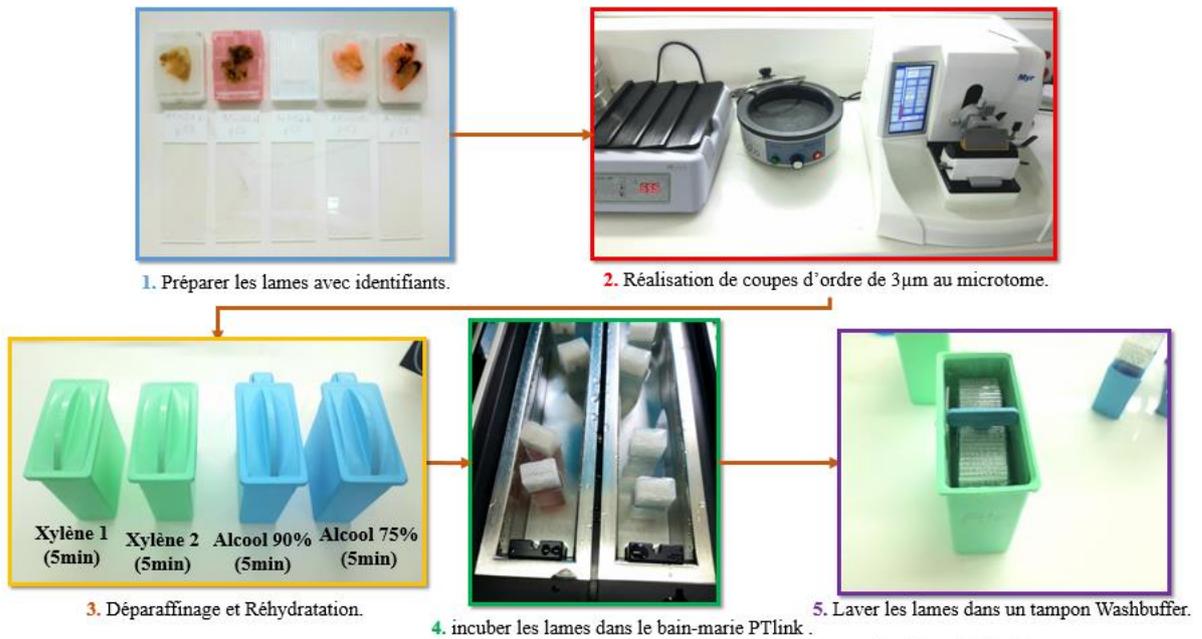


Figure n°25 : Etapes de préparation à l'immunohistochimie (Photo originale).

- Mettre les lames dans l'automate qui continue le reste des étapes (Figure 26),



Figure n°26 : Automate d'Immunohistochimie (Photo originale).

- Technique Manuelle (Figure 27) :
 - Sur surface humidifié (ou chambre humide), appliquer le Peroxide Block (peroxyde d'hydrogène H_2O_2) pour bloquer les peroxydases endogènes (enzymes naturellement présentes dans les coupes de tissus),
 - Appliquer l'anticorps primaire (anti-HER2, anti-ER, anti-PR ou anti-p53) sur le fragment, laisser agir pendant 30min à obscurité, ensuite laver 2 fois pendant 5 min dans le tampon washbuffer,
 - Appliquer l'anticorps secondaire (anti-gammaglobuline) conjugué avec la peroxydase de Raifort (HRP : Horse Radish Peroxidase) pendant 30min à obscurité, ensuite laver également 2 fois pendant 5 min dans le tampon washbuffer,
 - Ajouter le chromogène DAB (diaminobenzidine) substrat de l'enzyme (peroxydase) pendant 5min à obscurité, puis laver au washbuffer,
 - Réaliser une coloration à l'hématoxyline pendant 15s, rincer 3 fois dans du tampon phosphate et enfin rincer à l'eau distillé,
 - Monter les lames à l'Eukitt et visualiser le résultat de coloration au microscope.

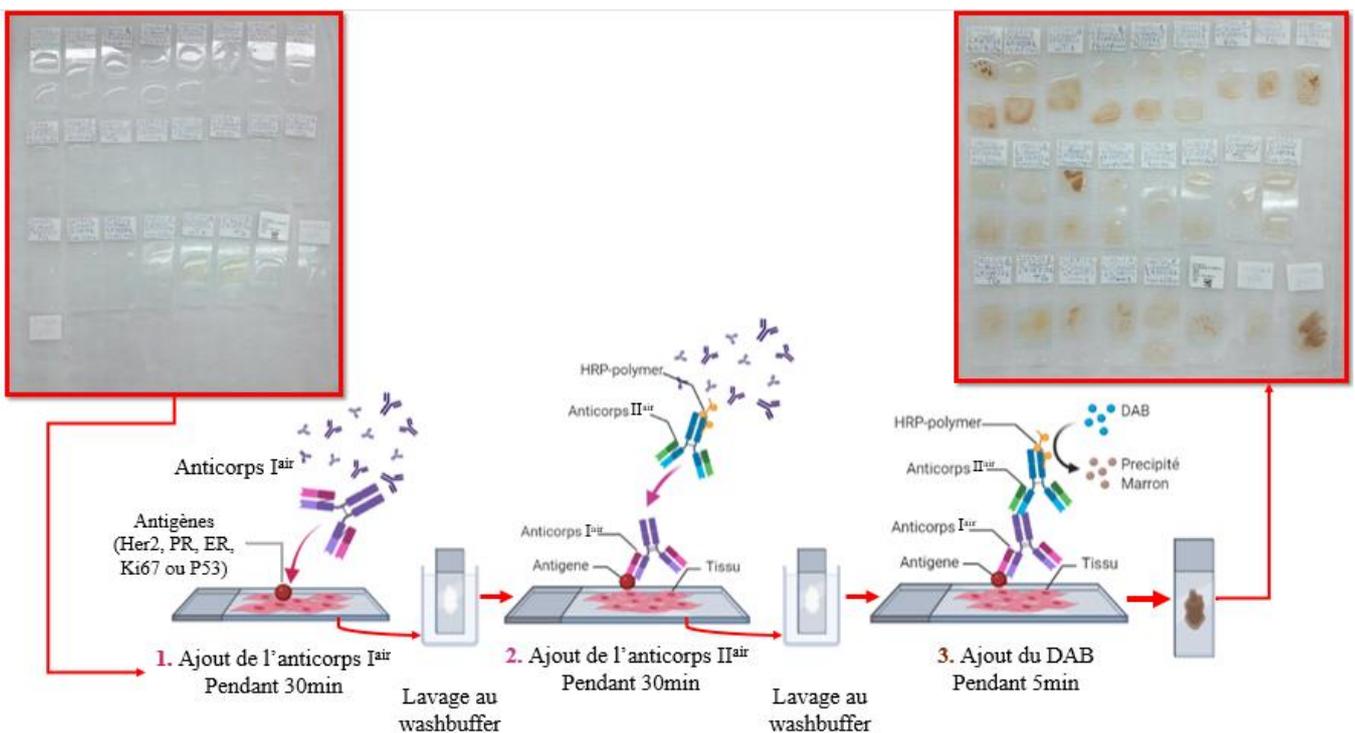


Figure n°27 : Etapes manuelle de l'immunohistochimie (Photo originale, créé par Biorender).

III-4 Etude statistique :

Les données collectées des dossiers médicaux ont été analysées au moyen du logiciel SPSS version 26 ; les fréquences absolues et des fréquences relatives (pourcentages) des variables qualitatives ont été calculés et les moyennes et les valeurs extrêmes des variables quantitatives ont été déterminées.

Chapitre III

Résultats et Discussion

I Etude Rétrospective :

I-1 Age des patientes :

L'âge de la population étudiée varie entre 26 et 55 ans, avec une moyenne de 42 ans, dont le plus grand effectif « 47 patientes » se situe dans l'intervalle [41-45 ans] (Figure 28).

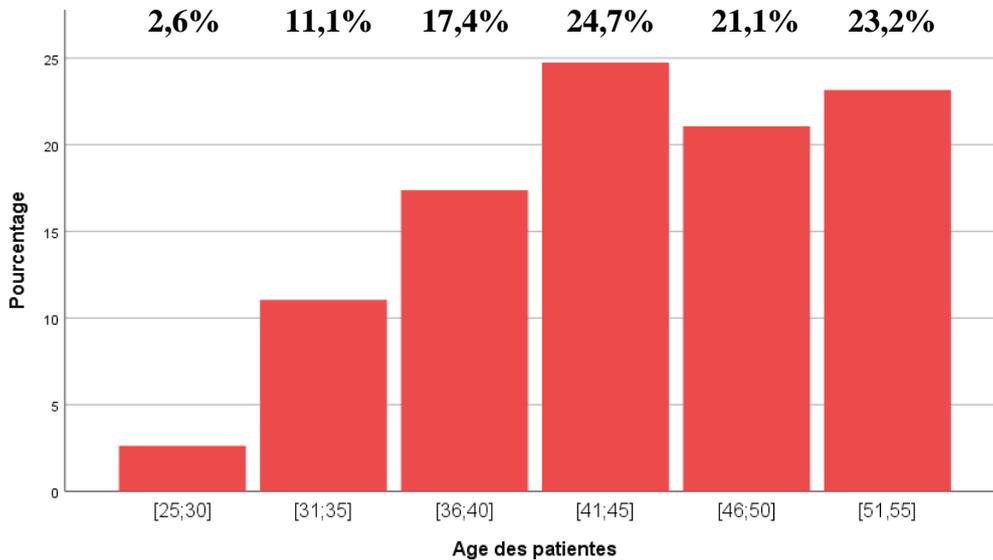


Figure n°28 : Histogramme représentant la répartition de l'âge des patientes.

Nos résultats concordent avec les résultats de [Najjar et al., \(2010\)](#) dans un rapport de la littérature des données du cancer du sein dans les pays arabes dont figure l'Algérie, où l'âge moyen était de 45,4 ans, mais différent des valeurs rapportées par les pays développés où l'âge moyen s'élève à 60 ans dans l'intervalle [50–69 ans] ([Chen et al., 2020](#)), Ceci pourrait être expliqué par le fait que les nations du grand maghreb et du moyen orient (pays en voie de développement) ont une population plus jeune par rapport aux pays développés selon les statistiques de l'OMS et que c'est peut-être une conséquence d'un manque du systèmes de santé adéquat dans ces pays par rapport à l'occident ([Al-thoubaity-K. 2020](#)).

I-2 IMC :

Sur la totalité des patientes, 29,1% seulement présentent un poids idéal, 70,9% sont en surpoids et obésité, observé surtout chez les tranches d'âge de [41 à 55 ans] (Figure 29).

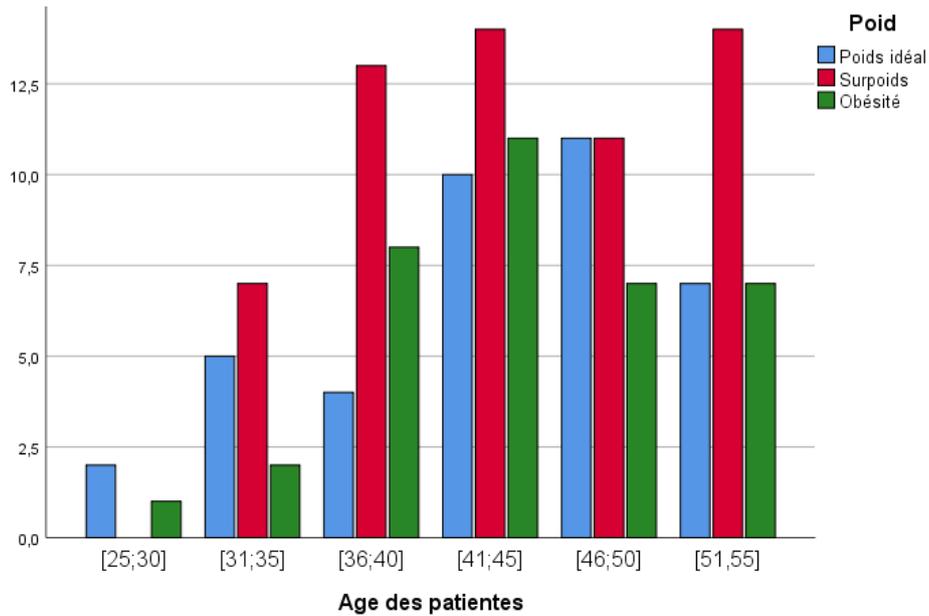


Figure n°29 : histogramme représentant la répartition de l'IMC selon les tranches d'âge.

D'après [Feng et al., \(2018\)](#) les patientes en surpoids ou obèses qui sont en pré-ménopause ont des taux d'insuline dans le sang plus élevés, ce qui est directement liés au cancer du sein (et d'autre type de cancer) en agissant en tant que facteur de croissance en favorisant la croissance et la division cellulaire et en inhibant l'apoptose (Figure 30), Cependant, chez les patientes en période de ménopause c'est leurs tissus adipeux qui produisent la plupart des œstrogènes à la place des ovaires qui cessent d'en produire. Ainsi, avoir plus de tissu adipeux après la ménopause augmenterait les niveaux d'œstrogènes et accentuerait le risque de cancer du sein. Ainsi ces résultats confirment que le surpoids serait un facteur de risque de cancer du sein.

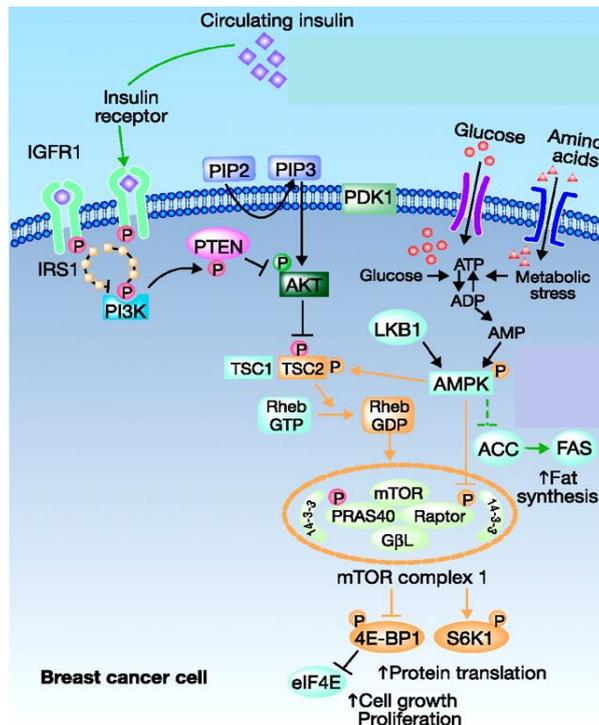


Figure n°30 : Rôle de l'insuline dans le cancer du sein ([Gonzalez-Angulo et al., 2010](#)).

I-3 Facteurs de reproduction :

❖ Allaitement :

Sur des données de 95 patientes, 43,2% n'ont jamais allaité, la durée d'allaitement majoritaire est « plus d'un an : >1an » avec un pourcentage de 29,5% alors que la minimale est de [1 à 3mois] (Figure 31).

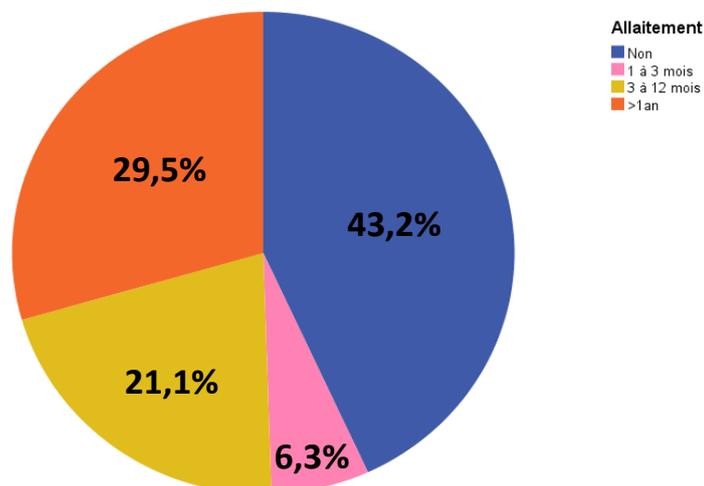


Figure n°31 : circulaire représentant la répartition des différentes durées d'allaitement.

Selon une étude du [Groupe de collaboration sur les facteurs hormonaux dans le cancer du sein \(2002\)](#), menée dans 30 pays sur 50302 patientes atteintes de cancer du sein et 96973 patientes non atteintes d'un cancer du sein, il a été démontré que l'allaitement pendant 12 mois diminuait le risque de cancer du sein de 4,3 %.

D'après les résultats recueillis, les patientes n'ayant pas allaité et qui représentent le plus grand taux 43,2%, sont atteintes du cancer du sein (absence d'effet d'allaitement) et pour celles ayant eu le cancer du sein malgré l'allaitement de plus d'un an nous expliquerions son apparition par la présence des antécédents familiaux (Figure 32) ainsi ces résultats confirmeraient l'effet protecteur de l'allaitement.

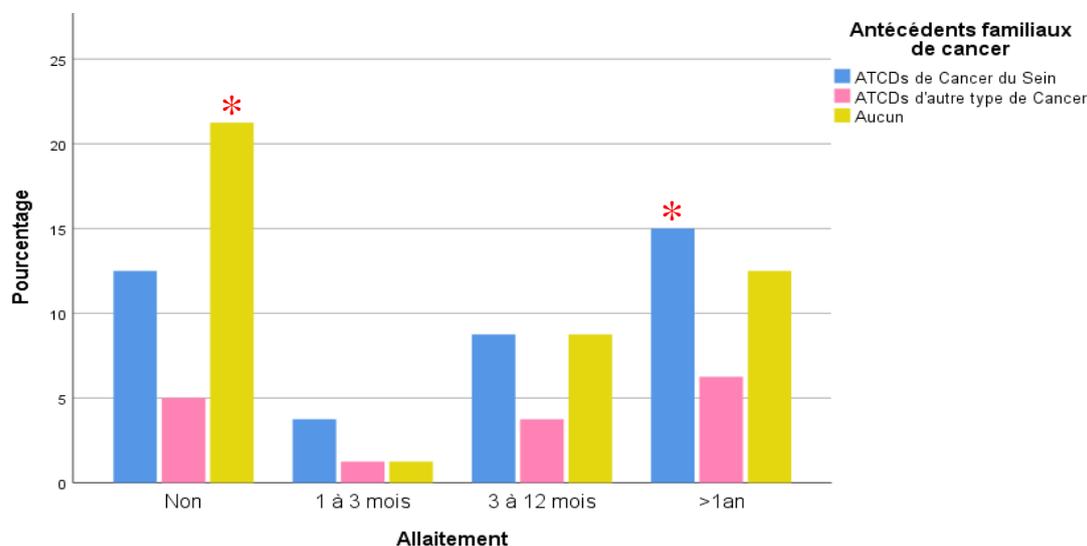


Figure n°32 : Histogramme représentant la relation entre l'allaitement et la présence d'antécédents familiaux de cancer.

❖ **Nombre de grossesses et Contraception Hormonale :**

Sur 147 patientes qui représentent 77,4% de la population étudiée, le nombre de grossesses menées à terme par femme varie de 0 à 8 grossesses, l'effectif des femmes n'ayant jamais eu de grossesse est de 31, l'effectif le plus élevé représente les femmes ayant 2 enfants (38 patientes) avec un pourcentage de 25,9% et le nombre moyen de grossesse est de 2 ; par ailleurs dans les données portant sur 97 patientes, 58,8% n'ont jamais pris de contraception hormonale, en revanche 31,2% affirme l'avoir consommé avec l'effectif le plus élevé de consommation qui est d'une durée de ≤ 5 ans (Figure 33).

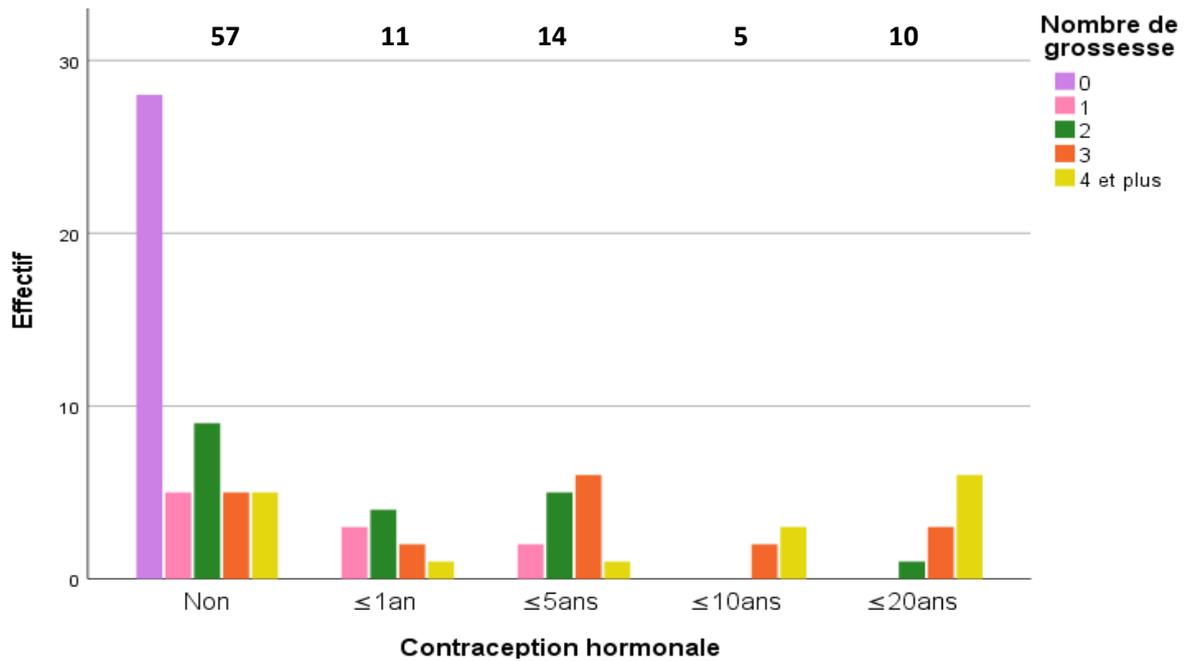


Figure n°33 : histogramme représentant la répartition des nombres de grossesse et l'allaitement.

La relation entre les contraceptifs oraux et le cancer du sein est controversée, mais selon l'étude de [Ban et al., \(2014\)](#), ils rapportent que les femmes prenant des contraceptifs oraux avaient un risque 24% plus élevé de développer un cancer que celles qui ne les ont jamais pris de leur vie, en revanche plusieurs études ont démontré le rôle protecteur de la grossesse dans le cancer du sein, qui peut être dû à une diminution des niveaux de l'hormone œstrogène et du facteur de croissance IGF-1 et des niveaux accrus de protéine de liaison à l'IGF-1, d'hCG et AFP par contre certaines grossesses peuvent influencer la carcinogénèse du sein lorsqu'elles présentent une hypertension gestationnelle, du diabète gestationnel ou une prise de poids pendant la grossesse ([Brasky et al., 2013](#)); ainsi à partir de ces résultats nous pouvons en conclure que les contraceptifs oraux seraient des facteurs de risque alors que la grossesse aurait plutôt un effet protecteur lorsqu'elle se passe normalement.

❖ **Contraception et traitements hormonaux :**

Sur 98 patientes représentant 51,6%, 16,3% seulement ont confirmé avoir pris des traitements hormonaux d'infertilité et d'induction d'ovulation avec le plus grand effectif retrouvé chez les femmes n'ayant jamais pris de contraception et qui n'ont jamais été enceintes (Figure 34).

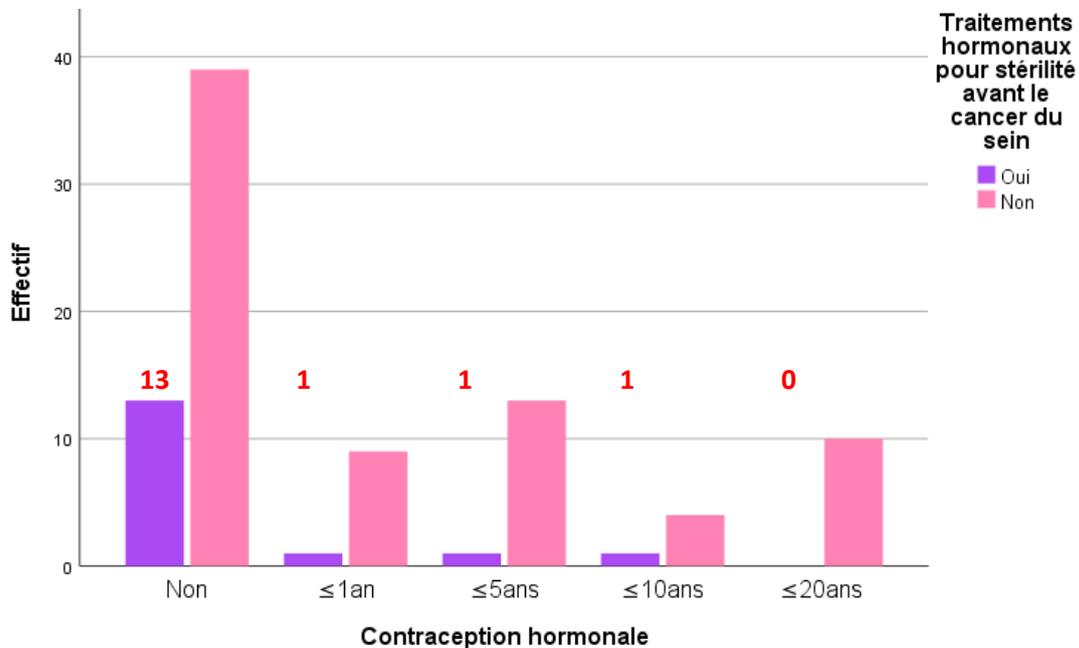


Figure n°34 : Histogramme représentant la répartition de la contraception et les traitements hormonaux.

D'après nos résultats les patientes n'ayant jamais eu de grossesses sont celles ayant pris les traitements stimulateurs d'ovulation afin de traiter leur infertilité, et d'après l'étude de [Taheripanah et al., \(2018\)](#) les patientes qui avaient utilisé des médicaments pour la fertilité pendant une période > 6 mois présentent des augmentations significatives du risque de cancer du sein, ceci confirmerait que les traitements hormonaux sont des facteurs de risque.

I-4 Antécédents Familiaux et degré de parenté :

Sur 129 patientes, 56,2% présentaient un antécédent familial, dont 38,6% possédaient des antécédents de cancer du sein et 17,6% possédaient des antécédents d'autres types de cancer, ces derniers sont réparties en fonction du type de l'antécédent (Figure 35) ; par ailleurs le nombre de cas avec antécédents de cancer du sein au 2^{ème} degré était le plus élevée avec 56,2% suivi du 1^{er} degré avec 37% sans différence significative entre l'hérédité maternelle et paternelle (Figure 36).

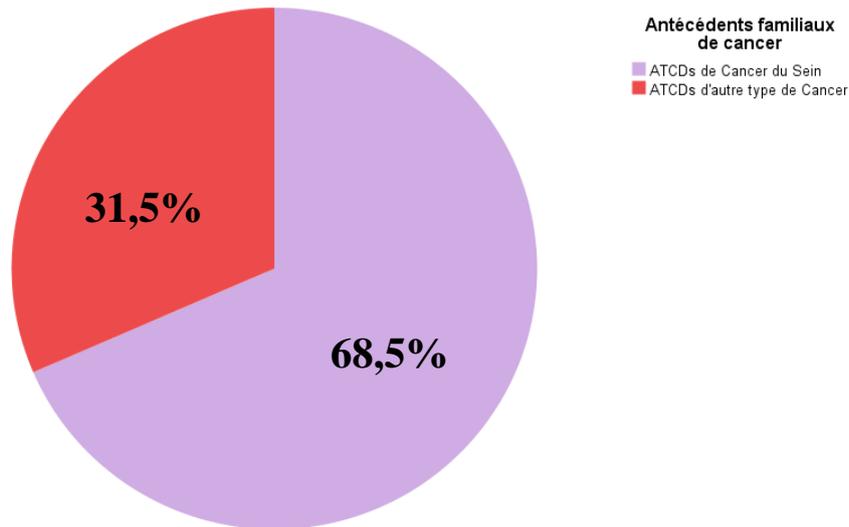


Figure n°35 : Circulaire représentant les pourcentages des types d'antécédents.

Selon diverses études, il représente le facteur de risque principal, nos résultats concordent avec les données de [Ozsoy et al., \(2017\)](#) qui stipulent que le cancer du sein héréditaire représente environ 30% des cas totaux, et prouve la relation entre la présence d'antécédents familiaux et le risque de développement de cancer du sein, ainsi ce risque est de 13,3% si un seul parent du 1^{er} degré est atteint alors qu'il augmente à 21,1% si c'est 2 parents du 1^{er} degré qui sont atteints ou plusieurs du 2^{ème} degré ([Momenimovahed et al., 2019](#)).

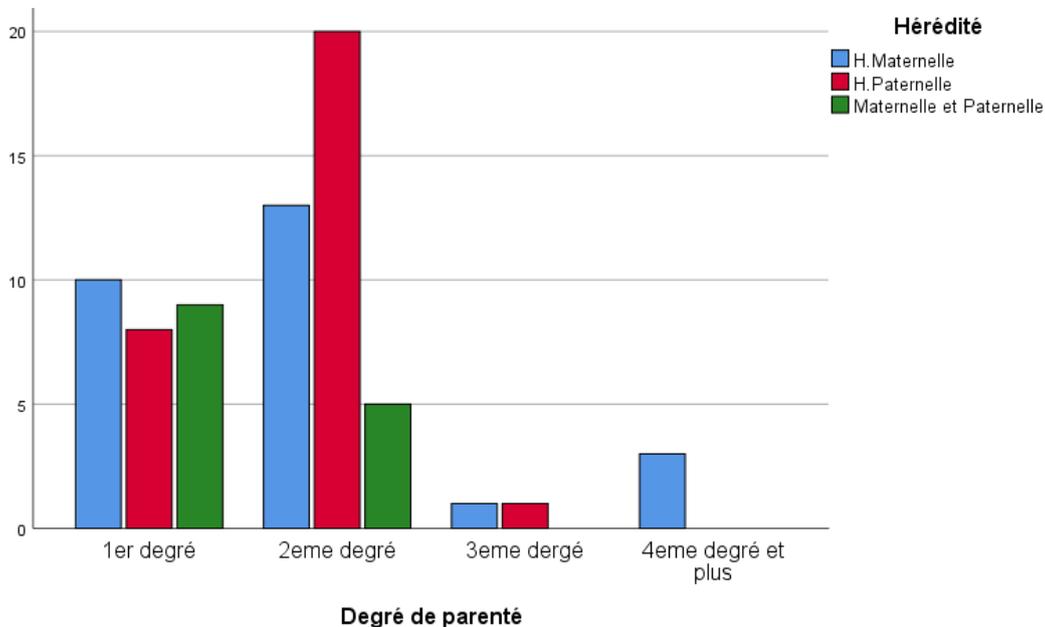


Figure n°36 : Histogramme représentant la répartition des types d'hérédité par rapport au degré de parenté.

1^{er} degré : parents, frères, sœurs, enfants.

2^{ème} degré : grand parents, oncles, tantes, neveux, petits-enfants, demi-frères et sœurs.

3^{ème} degré : cousins germains.

4^{ème} degré : enfants Issus de cousins germains, demi-cousins.

❖ Analyse d'un pedigree familial avec des antécédents de cancer :

Ci-dessous nous présentons un pedigree d'une famille qui semble présenter des caractères héréditaires de cancer dans laquelle figure notre patiente III-5 de 50 ans atteinte d'un carcinome infiltrant de type non spécifique de grade II, avec antécédents de 2^{ème} degré dont 2 oncles (II-6 et II-8) et une tante paternelles (II-7) sont décédé d'un cancer des poumons, de la prostate et du sein respectivement, et la grand-mère paternelle atteinte d'un cancer colorectal (Figure 37).

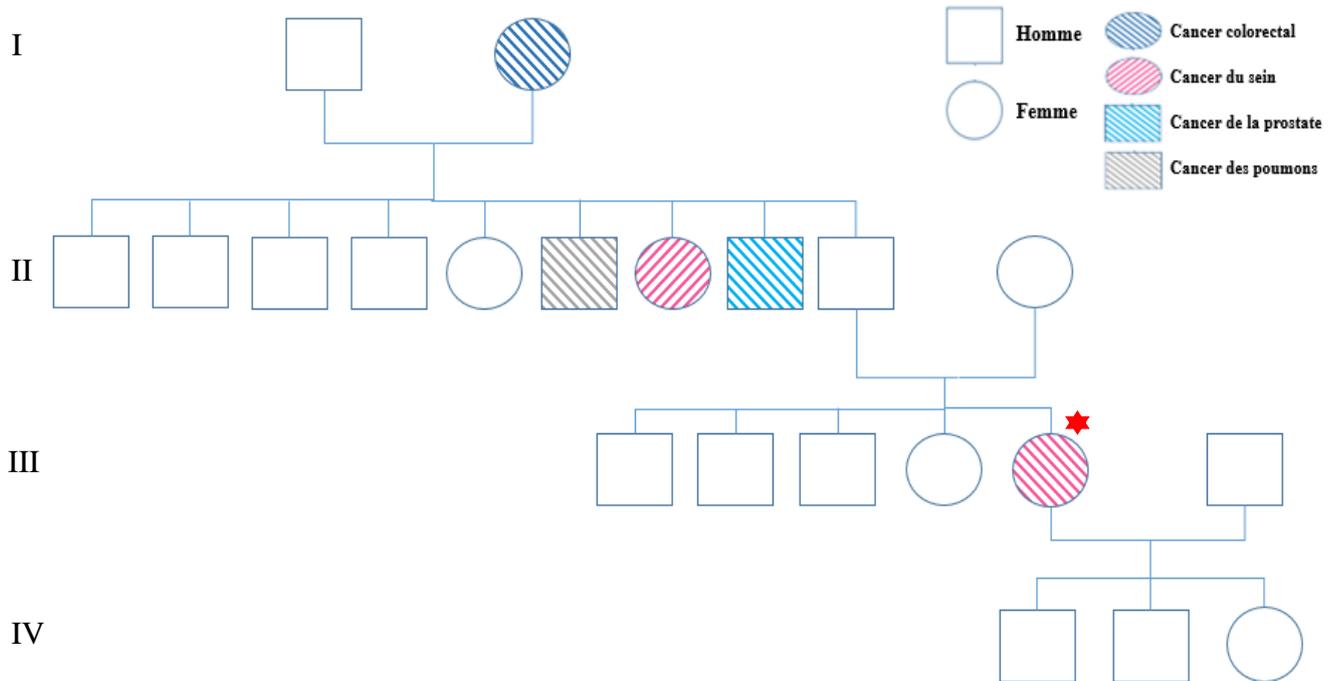


Figure n°37 : Pedigree d'une famille illustrant plusieurs cas de cancer successivement dans les générations (Photo originale).

La patiente a donc hérité de son cancer du côté paternel, et d'après l'étude de [Meijers-heijboer et al., \(2003\)](#) (annexe 16) Le cancer colorectal s'est avéré être intégralement associé au cancer du sein dans une famille et ceci a été prouvé au niveau moléculaire par la présence d'une liaison à la mutation 1100delC dans le gène CHEK2, un variant de la kinase de point de contrôle du cycle cellulaire qui est présent dans 18 % des cancers héréditaires du sein, et en plus des gènes majeurs « BRCA1/2 » à l'origine du risque élevé de cancer du sein, le [Groupe Génétique et Cancer](#) a établi en 2018 un panel de 13 gènes reconnus également d'utilité clinique ([MORETTA et al., 2018](#)) ; Ainsi ce pedigree illustre l'importance de l'implication de gènes de la susceptibilité au cancer du sein dans une famille à risque élevé et intermédiaire et démontre la place de l'oncogénétique pour l'étude des cas de prédisposition afin d'envisager une surveillance rapprochée dans l'optique de dépister précocement un éventuel cancer, une chirurgie préventive ou bien une hormonoprévention chez les femmes porteuses d'une mutation des gènes tel que BRCA ([Cohen-Haguenaer, 2019](#)).

I-5 Aspect clinique :

❖ Localisation et siège de la tumeur :

Sur 148 patientes, il y'a eu une légère différence de la localisation de la tumeur qui est plus au niveau du sein gauche, avec 4 atteintes bilatérales et une dominance d'atteinte du quadrant supéro-externe (QSE) d'un pourcentage de 45,8% pour le sein droit et 48,6% pour le sein gauche (Figure 38).

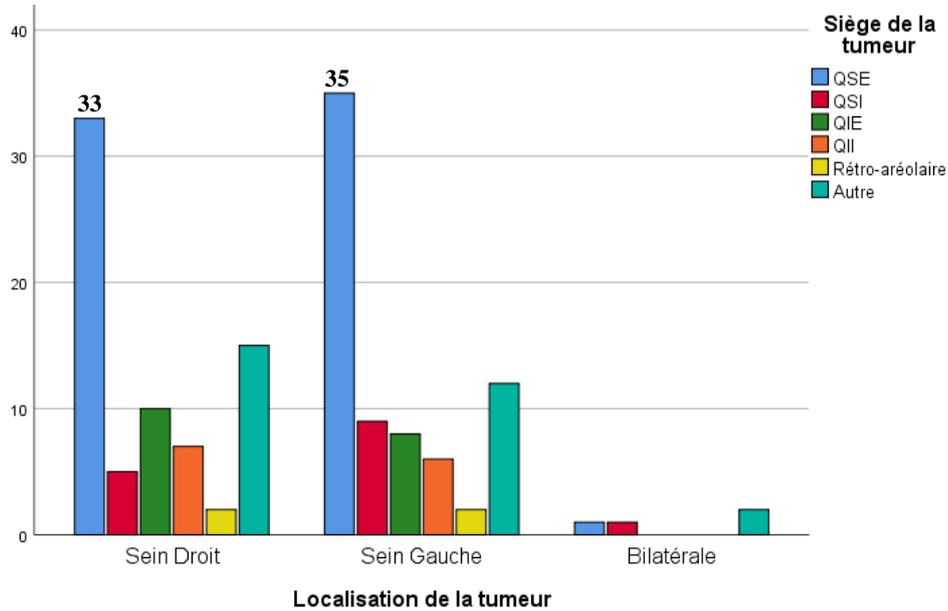


Figure n°38 : Histogramme représentant la répartition selon la localisation et le siège tumoral.

Les résultats obtenus corroborent avec ceux de la littérature où plusieurs études stipulent que le cancer du sein est un peu plus souvent dans le côté gauche et rarement bilatérale, ainsi qu'une domination du siège QSE (Sahraoui et al., 2017 ; El Fouhi et al, 2020), cette topographie s'explique par la présence majoritaire du tissu glandulaire dans cette partie supéro-externe du sein.

❖ Stade clinique :

Le stade clinique moyen est le stade II dont 66 patientes y font partie, et nous retrouvons un effectif de 16 patientes ayant atteints le stade IV (métastase) avec localisations secondaires osseuses, hépatiques et pulmonaires (Figure 39), dont 2 patientes sont décédées.

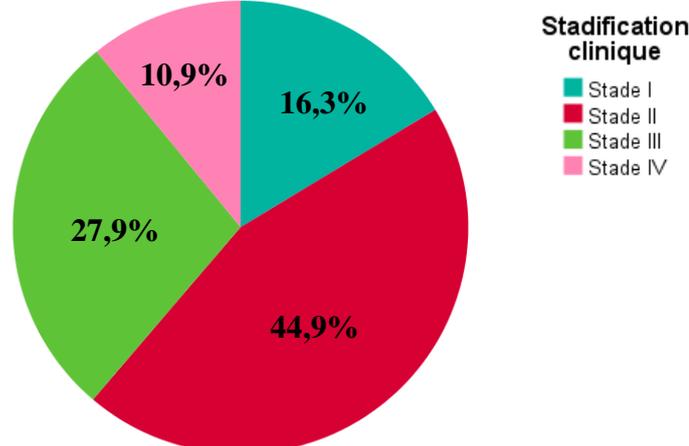


Figure n°39 : Circulaire représentant le pourcentage des stades cliniques.

Les résultats enregistrés rejoignent ceux de l'étude de [Bouزيد *et al.*, \(2013\)](#) en Tunisie, de [Mohammed Kasib *et al.*, \(2019\)](#) en Turquie et de [Kasib *et al.*, \(2020\)](#) en Iraq où le stade II est le plus fréquent à 49,2 % stade pas très avancé, contrairement aux résultats obtenus par l'étude de [Ndounga *et al.*, \(2020\)](#) au Congo où le Stade IV (Métastatique) était prédominant due à l'ignorance, le manque de moyen et la peur du diagnostic. L'Algérie fait partie des pays où le diagnostic est fait à des stades pas très avancés pour cela une meilleure sensibilisation permettrait un diagnostic précoce pour une prise en charge meilleure.

I-6 Etude Anatomopathologique :

❖ Types histologiques et maladie de Paget :

Le carcinome infiltrant de type non spécifique est le type histologique majoritaire retrouvé à 78,2% des cas, suivi par les carcinomes infiltrants mixte à 11,2% et le carcinome lobulaire infiltrant à 5,3% (Figure 40), la maladie de Paget quant à elle a été retrouvée dans 2,7% des cas, associée à 4 cas.



Figure n°40 : Histogramme représentant la répartition des différents types histologique et l'association à la maladie de Paget.

Ces résultats concordent avec les dernières données de l'OMS (2019) ainsi qu'une étude marocaine de [El Fouhi *et al.*, \(2020\)](#) que le type histologique le plus fréquent était le carcinome infiltrant type non spécifique (CCI) avec un pourcentage de 73,2% des cas et la maladie de Paget associée est présente dans 1–3% des cas ([Akram *et al.*, 2017](#)).

I-1-7 Etude Immunohistochimique :

❖ Classification Moléculaire et la relation avec le Grade de Nottingham (SBR) :

Selon les résultats obtenus par les tests Immunohistochimiques, le type Luminal B Her2⁻ et Luminal A sont les prédominants avec des pourcentages respectifs de 30,6% et 30,1%, suivis du type Basal-like (Triple négatif) à 20,8%, le grade histologique le plus fréquent est le moyen grade (grade II)

retrouvé à 71,7%, et selon la Figure 39 les types Luminal A et B sont de bas et moyen grade (I ou II) tandis que le type Basal-like est plutôt de haut grade (grade III) (Figure 41).

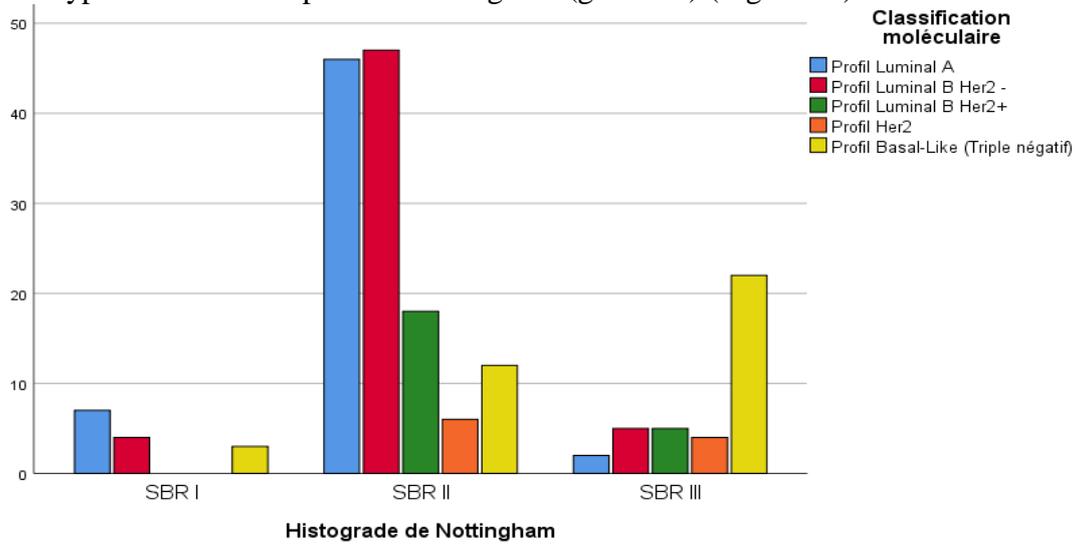


Figure n°41 : Histogramme représentant la répartition des types moléculaire selon le grade de Nottingham.

Selon les études de [Vincent-Salomon et al., \(2009\)](#) les cancers de type Luminal A représentent environ 40 % de tous les cancers du sein et 58,5 % selon [Al-thoubaity-K. \(2020\)](#) Les résultats obtenus concordent avec leur études nous y permettraient de confirmer que ce type est de grade inférieure et de meilleur pronostic de même que pour le type Luminal B Her2⁻, par ailleurs le type Triple négatif (Basal-like) est retrouvé à 16 %, le plus souvent de grade III et d'index de prolifération souvent élevé. Ainsi que le type Her2 qui est associé à des fréquences élevées de grande taille tumorale et des patientes de jeune âge. Il a été également retrouvé dans une étude marocaine de [El Fouhi et al., \(2020\)](#) que le grade histopronostic de SBR étudié chez 621 patients présentait une prédominance du grade II avec un pourcentage de 60%, suivi du grade III à 20%, résultats conformes aux résultats obtenues. Nous confirmons ainsi que les types moléculaire Luminal A et Luminal B de bas grade sont à faible risque et traité facilement par hormonothérapie avec possibilité de chimiothérapie en adjuvant ou néo adjuvant, tandis que les types Her2 et Basal-like sont à risque élevé à court terme, le type Her2 est traité pas thérapie ciblé (Trastuzumab) avec possibilité de chimiothérapie en adjuvant ou néo adjuvant également alors que le type Basal-like n'est traité que par chimiothérapie exclusivement associée ou pas à la chirurgie.

❖ **Mutation p53 et la relation avec le type moléculaire :**

Selon les résultats du test Immunohistochimique de la p53 sur les échantillons de 10 patientes, de type moléculaire « Triple négatif », 7 d'entre elles présentaient une mutation (Figure 42) qui s'exprime par une coloration nucléaire intense et diffuse (Figure 43 A) et les 3 autres étaient négatifs pour la mutation p53 (Figure 43 B).

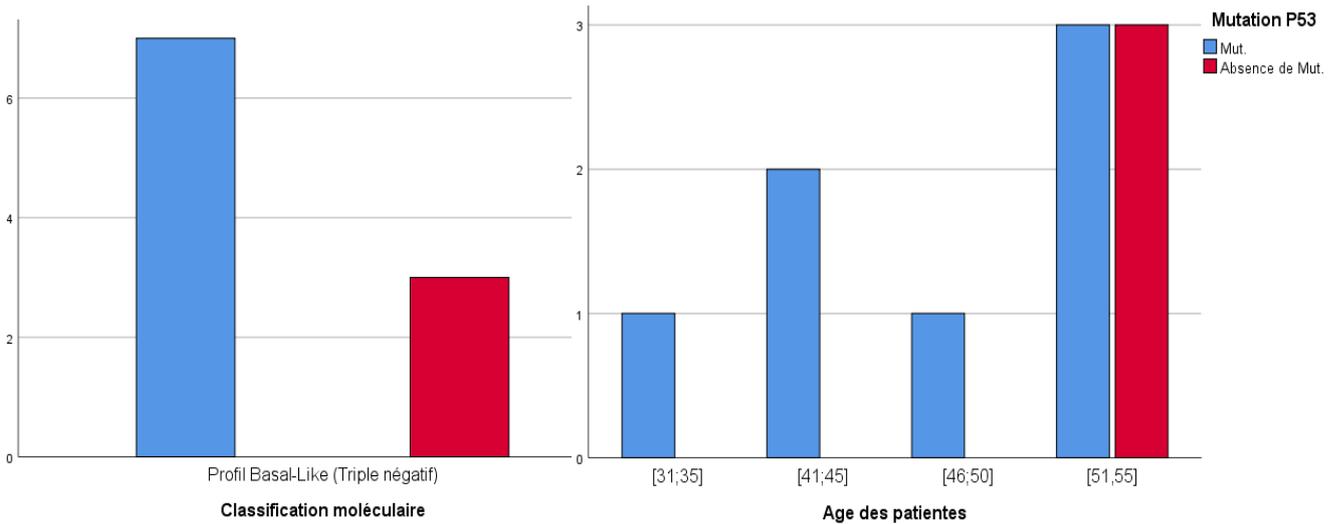


Figure n°42 : Histogramme représentant l'effectif de mutation de p53 chez des patientes « Triple négatif » selon l'âge.

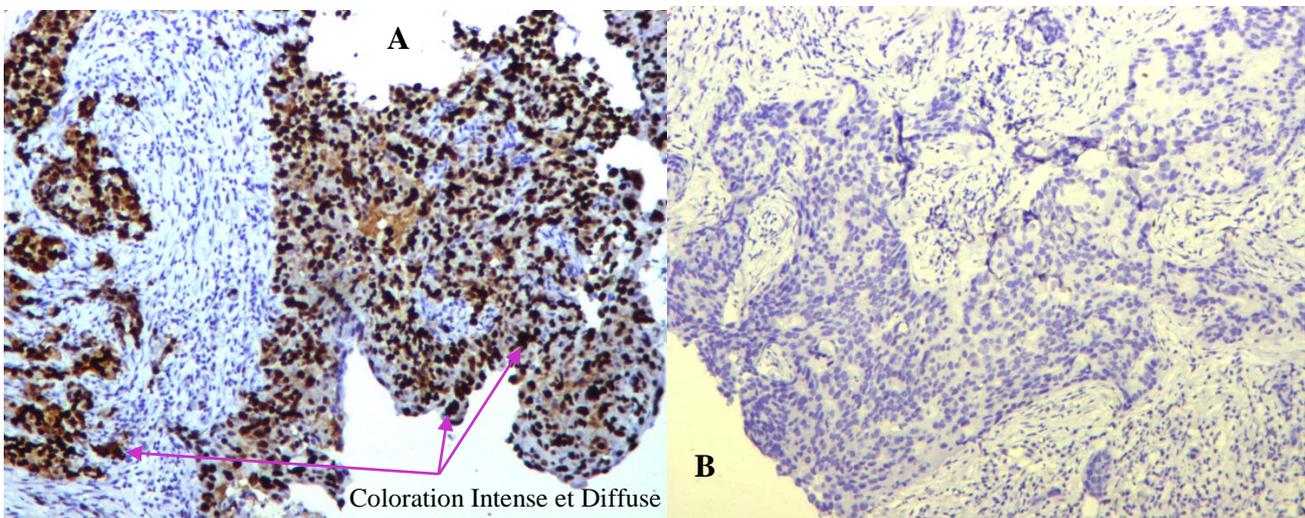


Figure n°43 : Aspect histologique d'un carcinome infiltrant type non spécifique suite au test Immunohistochimique de l'expression de la p53 (G×10), A : Expression nucléaire intense, B : absence d'expression.

Selon [Feng et al., \(2018\)](#) les mutations somatiques dans le gène P53 sont rapportés dans 19-57% des cancers du sein humain, et d'après plusieurs études : [Vincent-Salomon \(2009\)](#), [Silwal-Pandit et al., \(2014\)](#) et [Zhao et al., \(2020\)](#) sur le plan génomique (Figure 44), les carcinomes basal-like présentent un taux de mutation du gène de la P53 particulièrement important, ceci concorde parfaitement avec les résultats obtenues où la recherche de P53 mutée sur 10 patientes de type moléculaire triple négatif a été confirmé à 70 %, ceci pourrait confirmer que cette mutation de la P53 est présente et donc est associée au cancer du sein agressif.

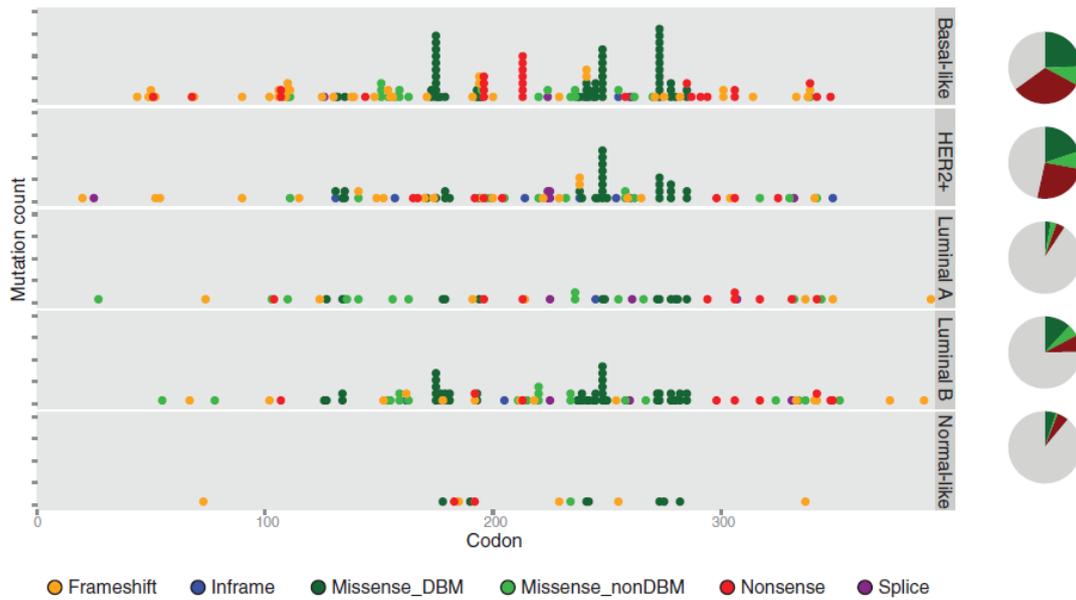


Figure n°44 : Spectre de mutation TP53 dans les sous-types moléculaires (Silwal-Pandit *et al.*, 2014).

II Etude Histopathologique :

II-1 Analyse Macroscopique :

Les pièces reçues au niveau du laboratoire sont des mastectomies avec curage ganglionnaire.

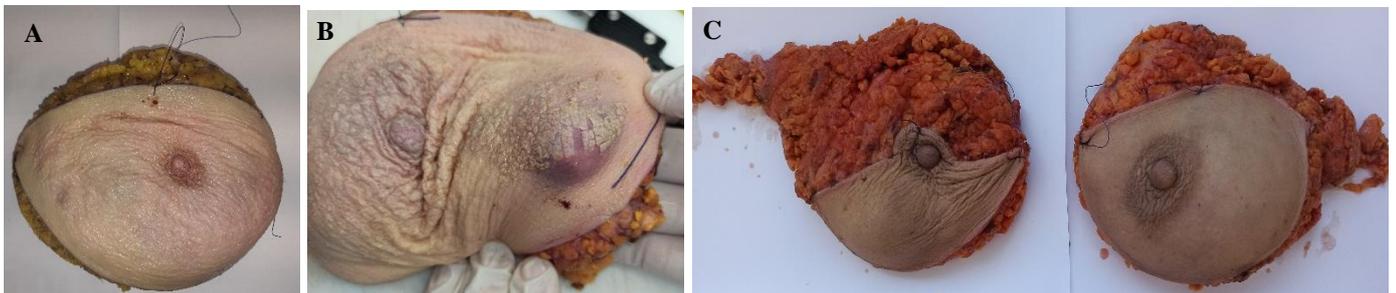


Figure n°45 : Types de Mastectomie, **A** : Mastectomie Droite (+ curage ganglionnaire complémentaire) d'une patiente de 50ans ; **B** : Mastectomie Gauche d'un Carcinome avec atteinte cutanée (+ curage ganglionnaire complémentaire) d'une patiente de 45ans ; **C** : Mastectomie Bilatérale avec curage ganglionnaire monobloc d'une patiente de 40ans (Photo originale).

II-2 Carcinome infiltrant type non spécifique :

Anciennement nommé « Carcinome canalaire infiltrant : CCI », c'est le type histologique le plus fréquent de tous les carcinomes infiltrants, en macroscopie nous observons une tumeur aux contours étoilés, dure à la coupe, et en microscopie l'architecture des cellules tumorales varie considérablement entre les différentes tumeurs et même à l'intérieur d'une même lésion et les cellules peuvent être disposées en tubules (canaux ou glandes), en travées et en cordons (Figure 46).

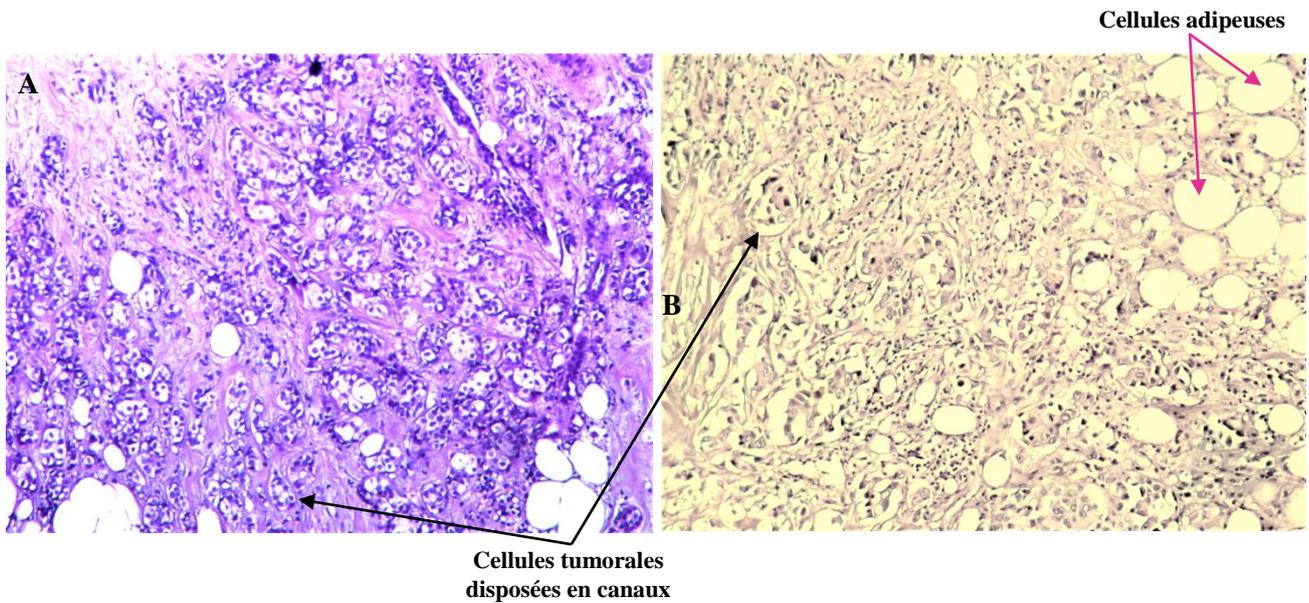


Figure n°46 : Aspect histologique d'un carcinome infiltrant de type non spécifique NST ; Cellules disposées en canaux (HE, A et B : GX10).

II-3 Carcinome lobulaire infiltrant :

La tumeur est formée de cellules de taille et de forme régulières, isolées (non cohésives) constituant des files indiennes disposées autour de canaux galactophoriques résiduels (Figure 47).

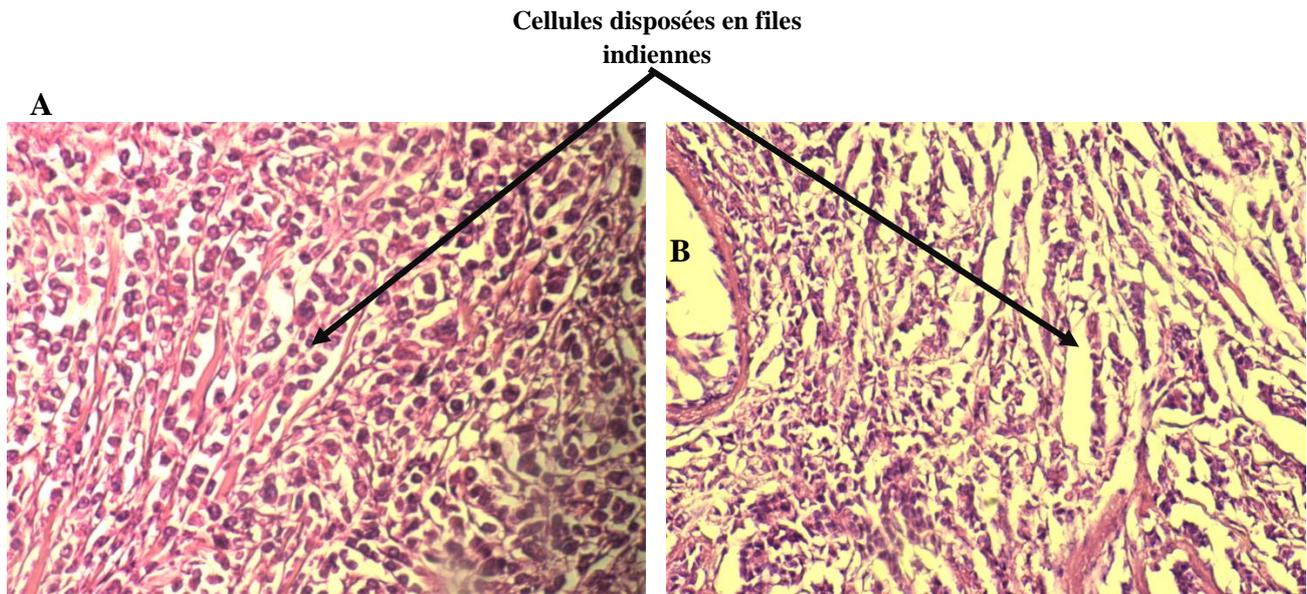


Figure n°47 : Aspect histologique d'un carcinome Lobulaire infiltrant (HE, A : G×20 ; B : G×10).

II-4 Carcinome micropapillaire :

Ce type est dépourvu de tissu fibreux, les cellules tumorales forment des grappes entourées de stroma spongieux caractérisé par des espaces clairs et vides (Figure 48).

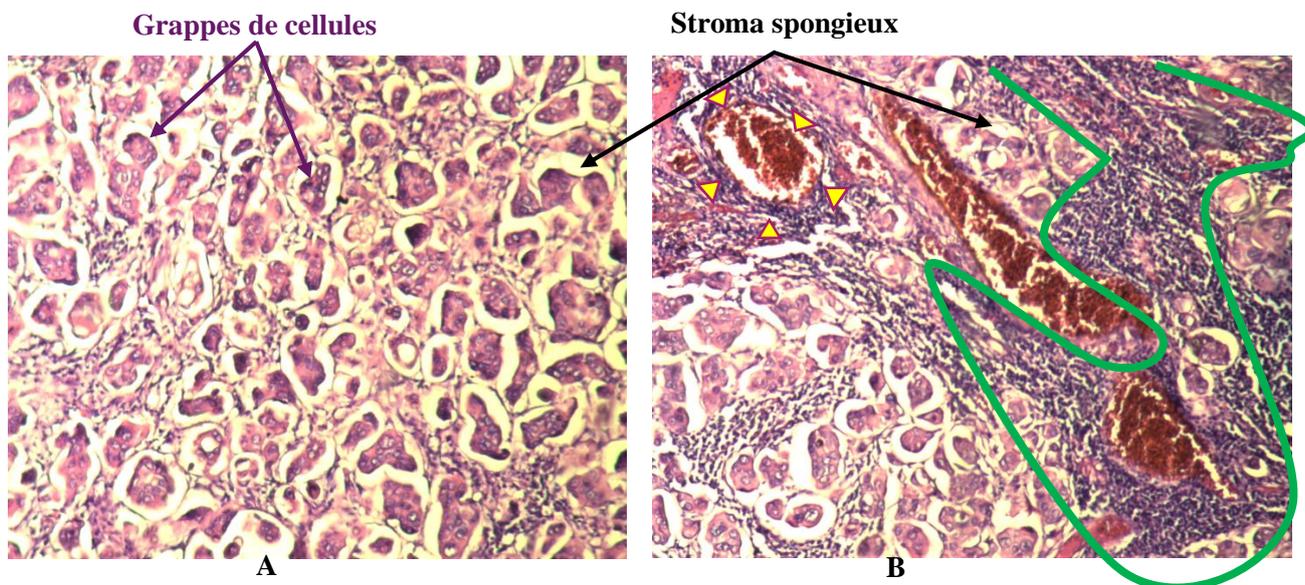


Figure n°48 : Aspect histologique d'un carcinome micropapillaire infiltrant (HE G×10) ; (B : triangles jaunes : Vaisseau sanguin, délimitation verte : Invasion des Lymphocytes T).

II-5 Carcinome mucineux :

Il fait partie des types infiltrants, caractérisé par des cellules tumorales se regroupant en amas de taille et structure variable, sécrétant et baignant dans du mucus dans le stroma (Figure 49).

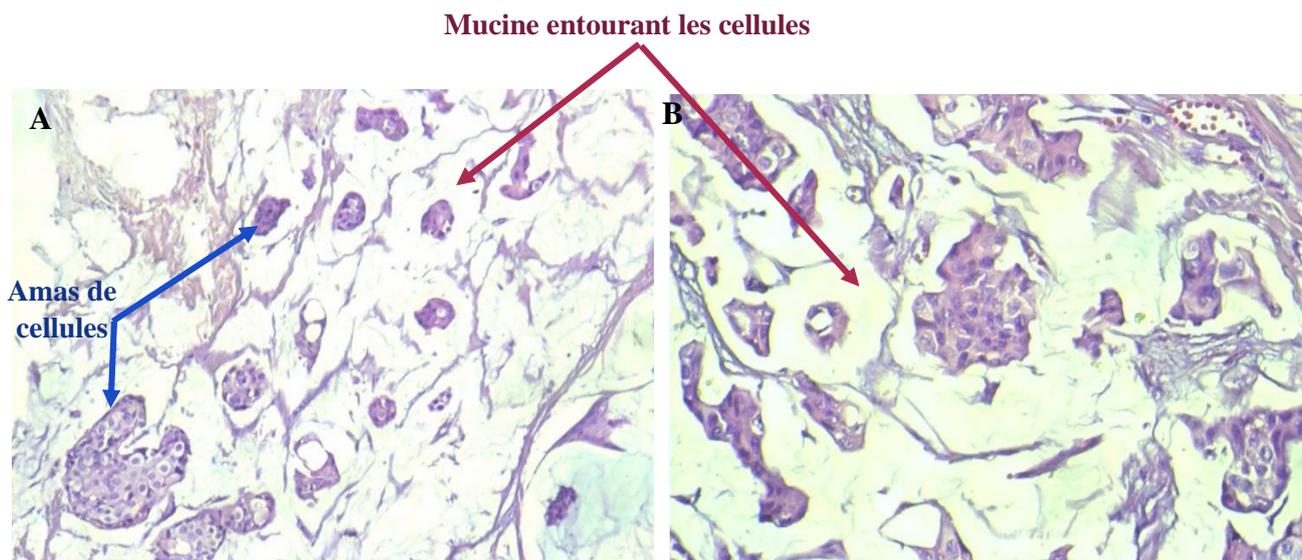


Figure n°49 : Aspect d'un carcinome mucineux (HE ; A : G×10, B : G×20).

II-6 Maladie de Paget :

Pièce de mastectomie droite d'une patiente âgée de 55 ans. Macroscopiquement nous observons une lésion eczématiforme de la plaque aréolo-mamelonnaire (Figure 50) démontrant bien qu'il s'agit de la maladie de Paget associée à un carcinome infiltrant de type non spécifique, l'étude microscopique de cette partie (mamelon et espace rétromamelonnaire) montre de grandes cellules claires au cytoplasme abondant, à noyau large et nucléolé, nommées « cellules de Paget » qui envahissent l'épiderme et sont présentes en nombre variable, isolées ou regroupées en amas (Figure 51).



Figure n°50 : Mastectomie droite montrant la maladie de Paget (Photo originale).

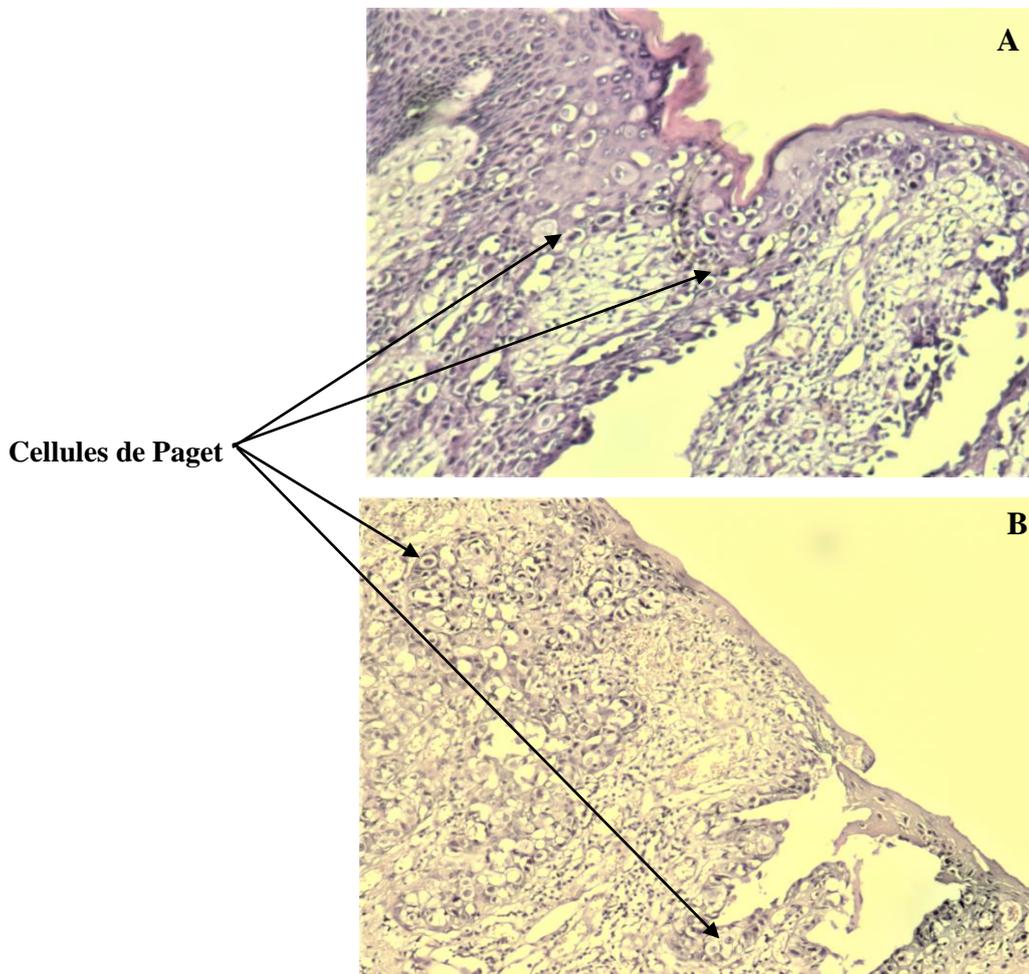


Figure n°51 : Aspect histologique de la maladie de Paget (HE, A : G×20, B : G×10).

II-7 Emboles vasculaires et Ganglions infiltrés :

Les emboles vasculaires signifient la présence d'amas de cellules tumorales dans les vaisseaux sanguins et/ou lymphatiques, leur présence indique que les cellules tumorales ont eu accès à la circulation et ont donc peut-être disséminées (Figure 52).

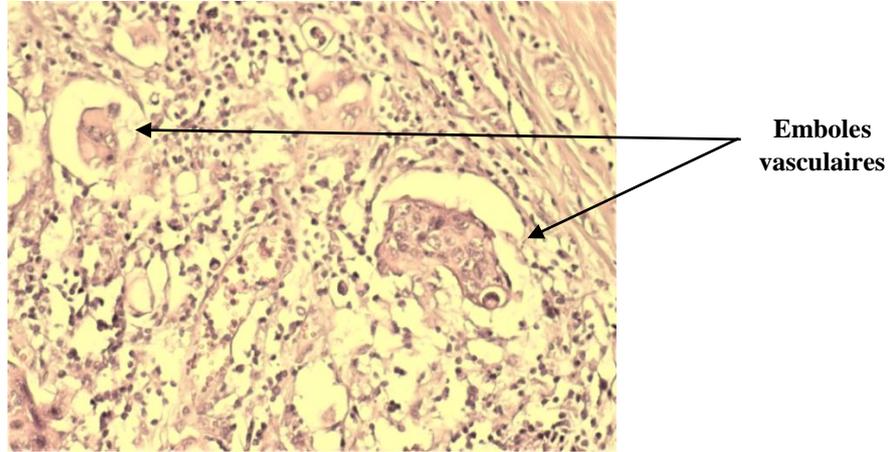


Figure n°52 : Aspect histologique d'un carcinome infiltrant NST avec présence d'emboles vasculaires (HE, G×10).

Les cellules tumorales des cancers infiltrants du sein dans certains cas envahissent les ganglions lymphatiques avoisinants (axillaire, près du sternum ...) (Figure 53), leur invasion n'est pas synonyme d'une métastase, mais leur détection aide plutôt au diagnostic histopathologique (pN) afin de choisir au mieux le traitement.

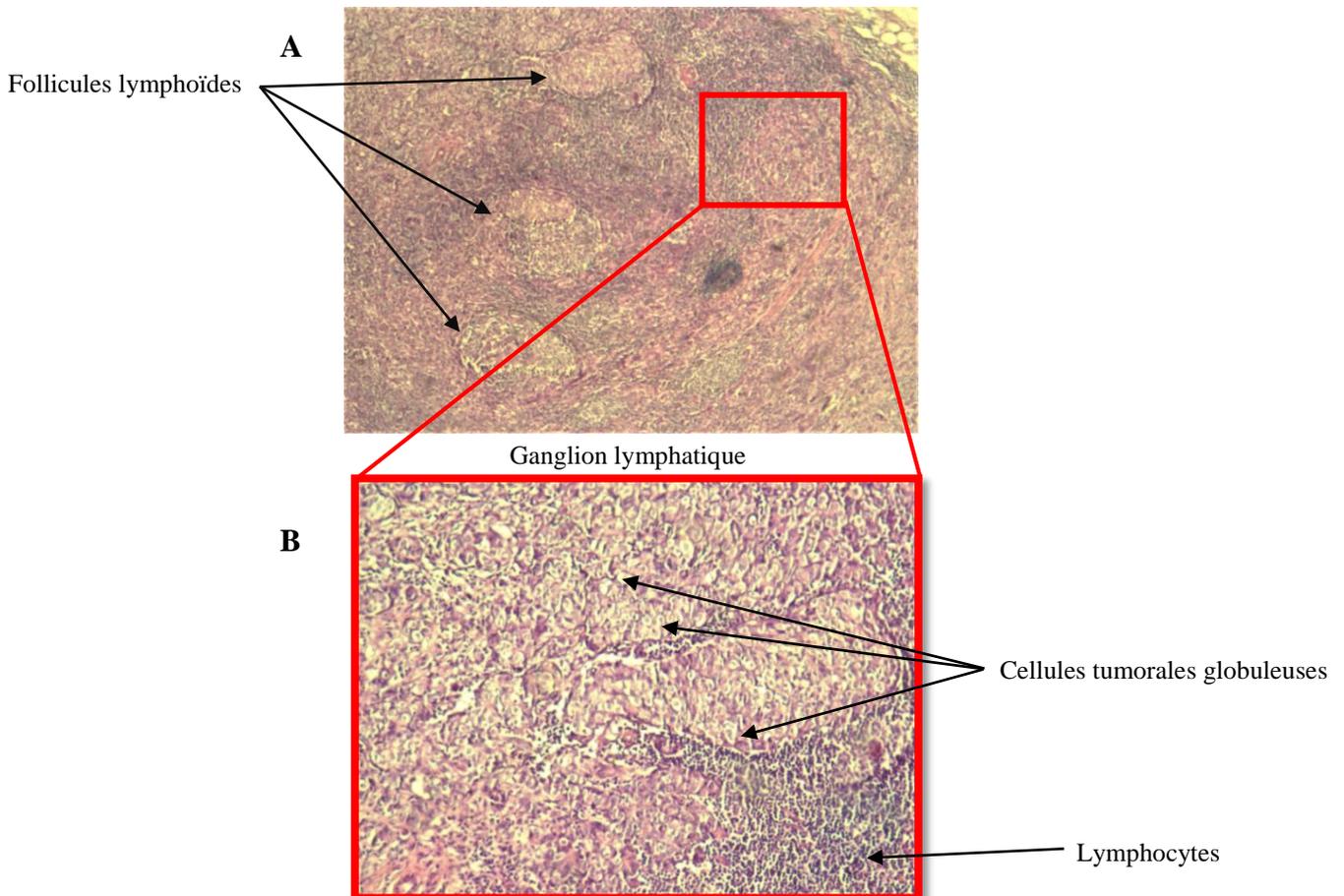


Figure n°53 : Aspect histologique d'un ganglion métastatique (HE, A : G×4 B : G×10).

III Immunohistochimie :

III-1 Récepteurs aux Œstrogènes et Progestérones (RO et RP) :

Le statut des récepteurs hormonaux de la tumeur permet de prédire l'évolution de celle-ci, si la tumeur est hormonodépendante (récepteurs hormonaux positifs) c'est un bon pronostic permettant de proposer une hormonothérapie et améliore ainsi la survie ; le résultat s'exprime en pourcentage et intensité de marquage défini par le score de Allred (Annexe 12) (Figure 54).

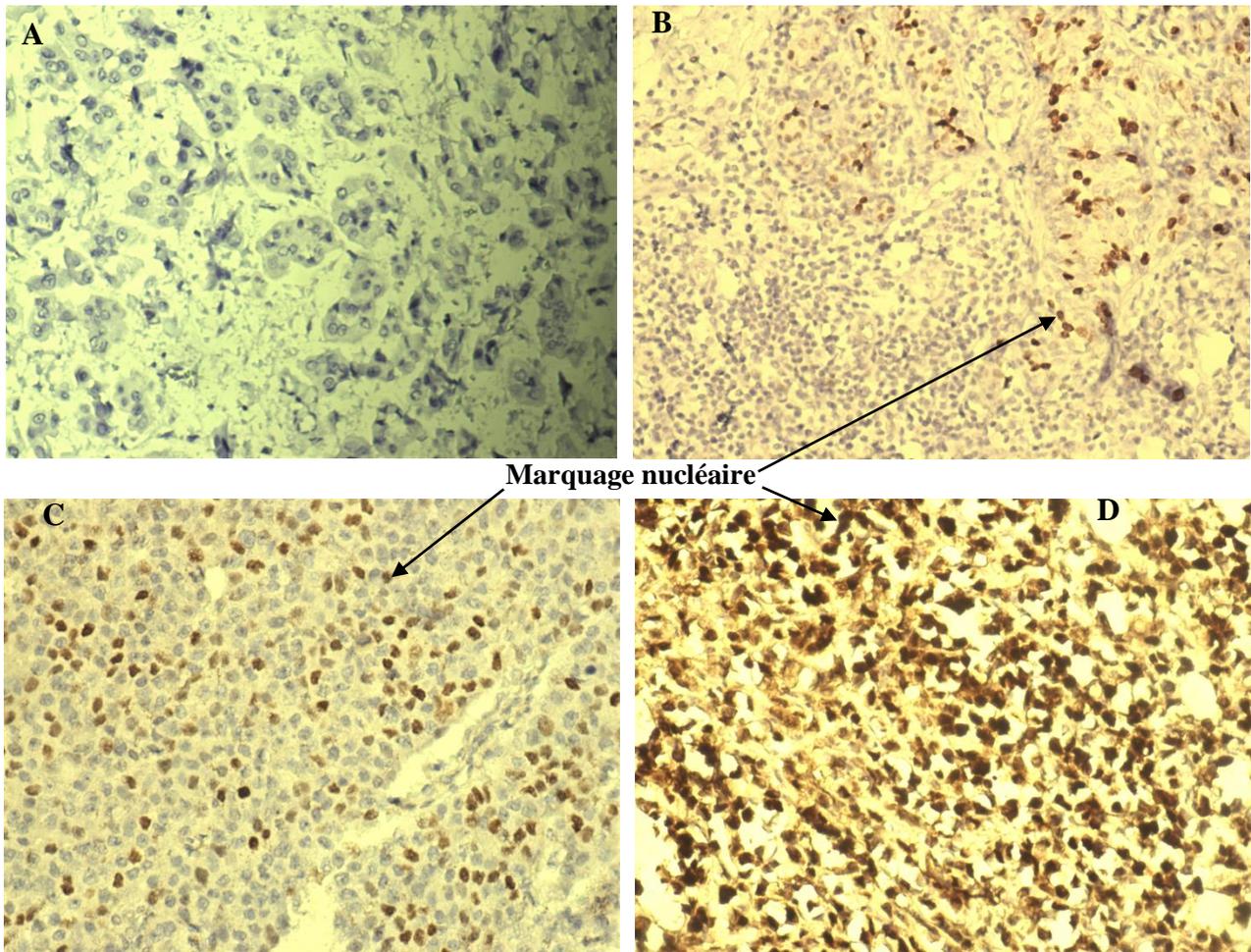


Figure n°54 : Résultats de l'immunomarquage des récepteurs hormonaux (RO et RP) (B : G×10 ; A, C et D : G×20), **A** : absence de marquage nucléaire (**score 0**) chez une patiente de type histologique micropapillaire de type moléculaire HER2, **B** : marquage nucléaire incomplet et modéré (**score 3**) chez une patiente de type histologique C.NST de type moléculaire Luminal A, **C** : marquage nucléaire modéré et complet (**score 5**) chez une patiente de type histologique CLI de type moléculaire Luminal B, **D** : marquage nucléaire complet et intense (**score 8**) chez une patiente de type histologique C.NST de type moléculaire Luminal A.

III-2 HER2 :

Le statut HER2 est un facteur de mauvais pronostic, une surexpression de la protéine codée par ce gène est recherché et définie le statut HER2 positif, afin de proposer une thérapie ciblée anti HER2, L'évaluation de la surexpression de HER2 se fait en prenant en compte le pourcentage de marquage membranaire des cellules tumorales marquées, le caractère complet ou incomplet du marquage ainsi que l'intensité du marquage, les résultats peuvent être négatif, équivoque ou positives selon le score obtenu (Annexe 13) (Figure 55).

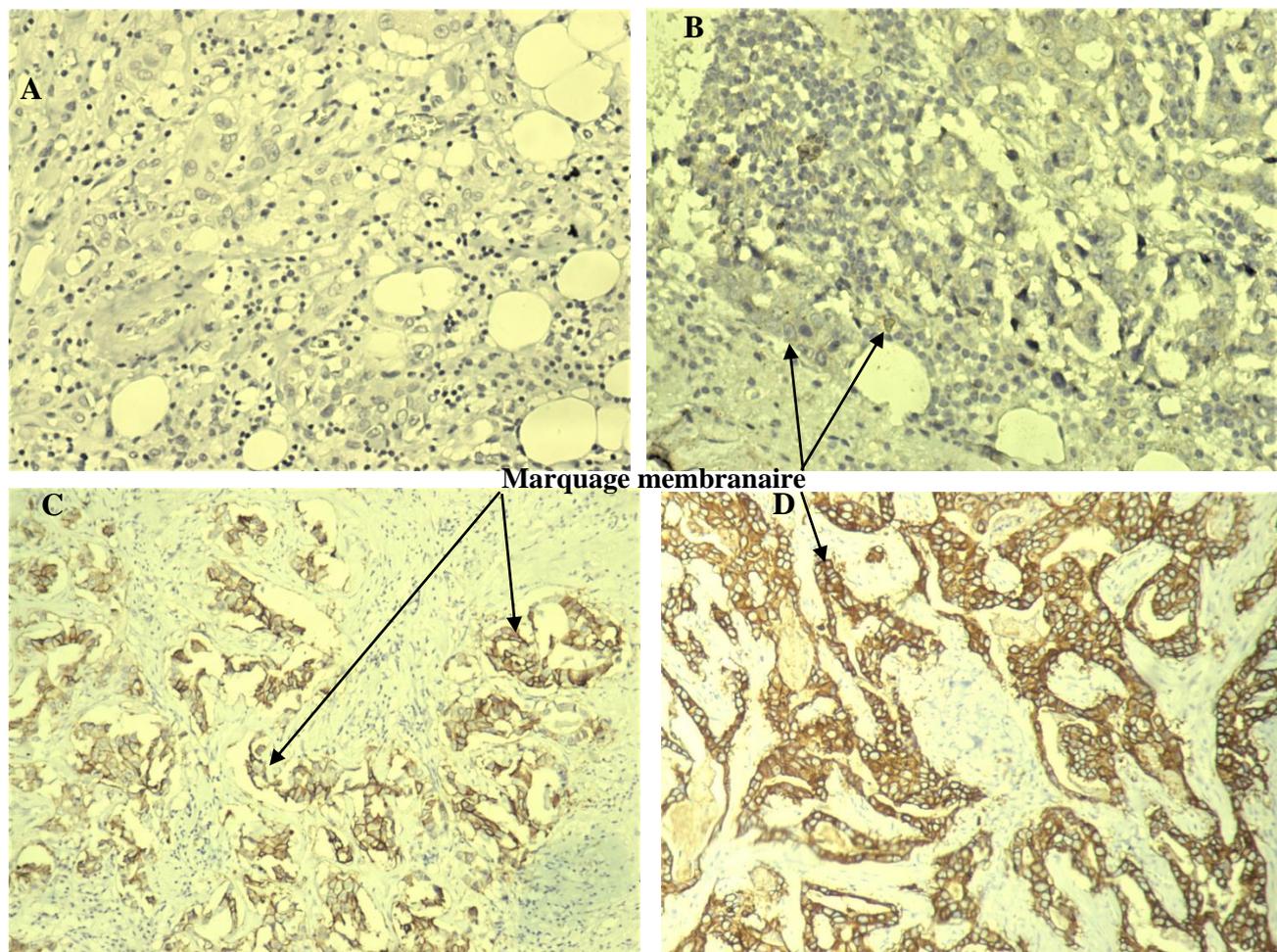


Figure n°55 : Résultats de l'immunomarquage HER2 (Gx10), **A** : absence de marquage membranaire (**score 0**) chez une patiente de type histologique C.NST de type moléculaire Luminal A, **B** : marquage incomplet et modéré (**score 1+**) chez une patiente de type histologique CLI de type moléculaire Luminal B, **C** : marquage modéré et complet (**score 2+ : équivoque**) chez une patiente de type histologique C.NST de type moléculaire HER2, **D** : marquage complet et intense (**score 3+**) chez une patiente de type histologique C.NST de type moléculaire HER2.

III-3 Ki67 :

L'évaluation de l'antigène Ki67 par immunomarquage permet d'évaluer la prolifération cellulaire en pourcentages des noyaux des cellules tumorales marqués, des taux supérieurs à 20% indique que la

prolifération est élevée alors que des taux inférieurs à 10% sont synonymes d'une faible prolifération (Figure 56). C'est un marqueur de prolifération de mauvais pronostic, Son niveau d'expression permet d'orienter la décision thérapeutique, de prédire la réponse à certains traitements et le risque de rechute.

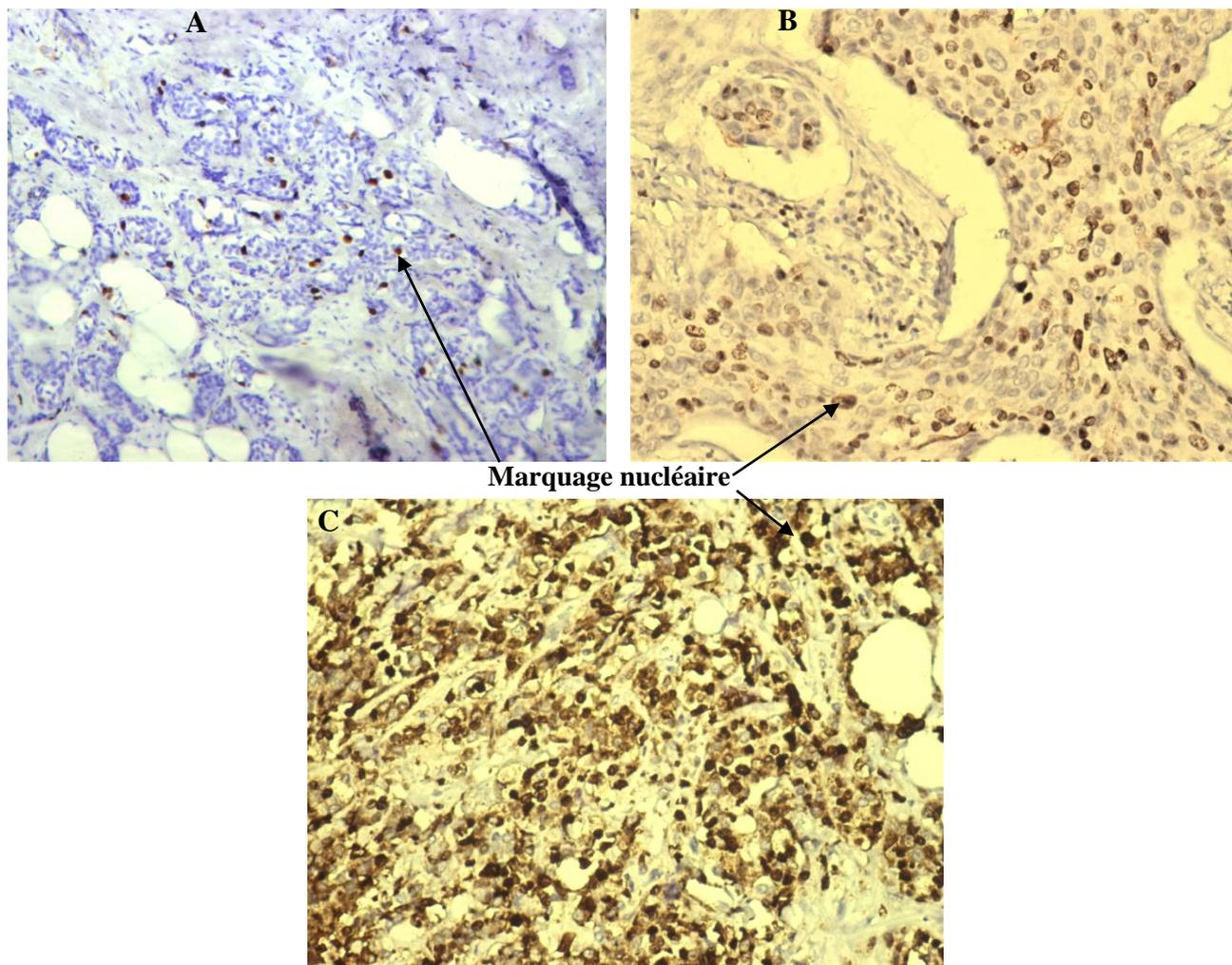


Figure n°56 : Résultats de l'immunomarquage de Ki67 (A : G×10, B et C : G×20), **A** : marquage nucléaire faible de 10% des cellules tumorales d'un prélèvement sur biopsie d'un type histologique C.NST de type moléculaire Luminal A, **B** : marquage élevé de 40% d'un type histologique C.NST de type moléculaire Luminal B, **C** : marquage très élevé de 80% d'un type histologique C.NST de type moléculaire Triple négatif.

Tous les types histologiques et les résultats immunohistochimiques sont conformes aux dernières données et résultats de l'OMS 2019.

IV Résultats histologiques post-chimiothérapie :

Une patiente de 32 ans atteinte du cancer du sein triple négatif de type histologique C.NST de haut grade, n'ayant comme seule thérapie disponible la chimiothérapie néoadjuvante associée à une tumorectomie en raison de l'absence des récepteurs cible (ER, PR et HER-2) ; suite à un an de

découverte et 8 séances de chimiothérapie (4AC/4T : Adriamycine + Cyclophosphamide et Taxane « Docetaxel »), les résultats anatomopathologiques de la tumorectomie post chimiothérapie révèle l'absence de reliquat tumoral et une réponse complète au traitement, Microscopiquement une fibrose dense et une absence totale de cellules tumorales sont observés (Figure 57).

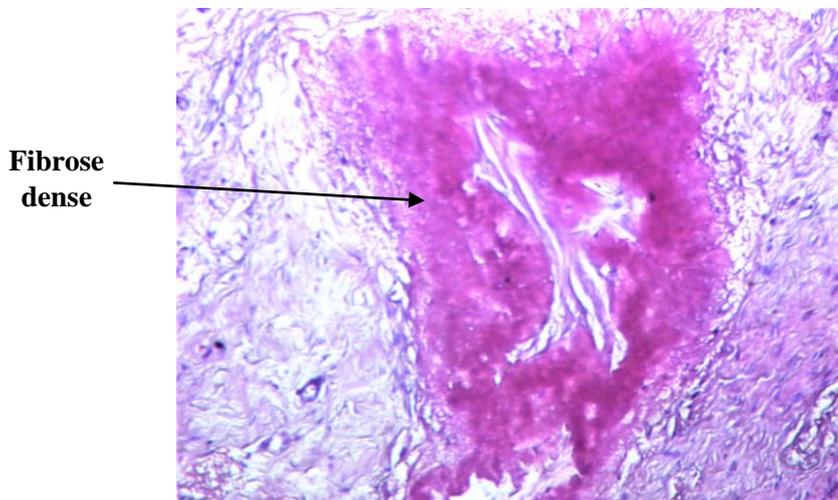


Figure n°57 : Aspect histologique d'absence de reliquat tumoral post chimiothérapie chez une patiente ayant un C.NST (HE, G×20).

Une autre patiente de 40 ans, présentant un C.NST ayant bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante a quant à elle présenté en résultat microscopique anatomopathologique de la mastectomie post chimiothérapie, une évidence de reliquat tumoral, une persistance de foyers tumoraux et des calcifications, donc une réponse incomplète au traitement (Figure 58).

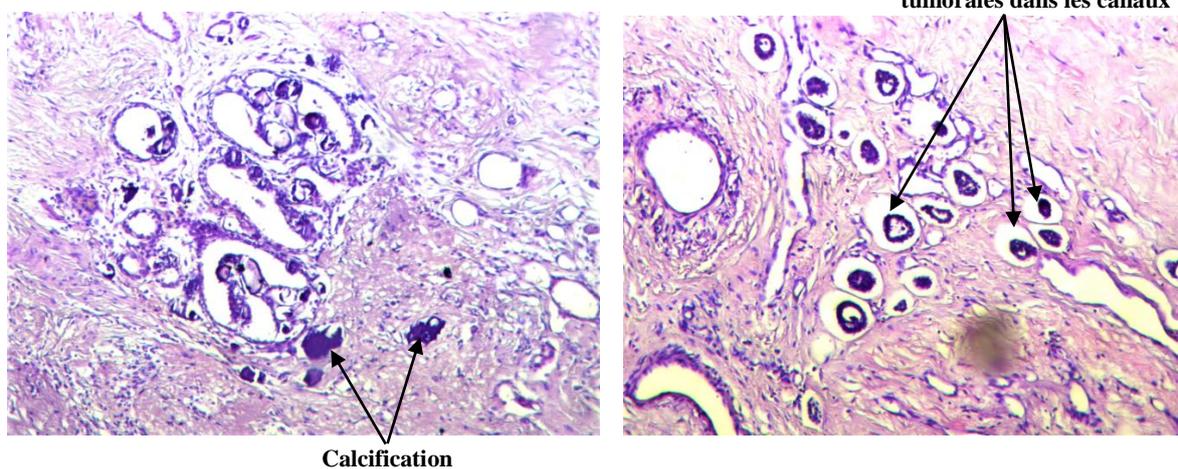


Figure n°58 : Aspect histologique d'évidence de reliquat tumoral post chimiothérapie chez une patiente ayant un C.NST (HE, G×10).

La chimiothérapie néoadjuvante est proposée par le chirurgien et l'oncologue lorsqu'ils estiment qu'elle présente de forte chance de réussite pour les patientes de jeune âge afin de réduire la taille de la tumeur et de réaliser une chirurgie conservatrice (Tumorectomie) plutôt qu'une mastectomie, les réponses diffèrent d'une patiente à une autre mais la majorité des patientes obtiennent une réponse

optimale à ce traitement (Smith *et al.*, 2002), les molécules utilisées ont chacune des mécanismes différents, les Taxanes (Docetaxel) induisent une hyperstabilisation des sous unités des microtubules empêchant leur polymérisation et ainsi une de leur fonction crucial « la séparation des chromosomes lors de la mitose », d'autre part les carboplatines étant des agents alkylants réalisent des liaisons avec les atomes d'azote sur les acides nucléiques (N7) ce qui bloque la réplication et conduit les cellules cancéreuses vers l'apoptose (Mikula-Pietrasik *et al.*, 2019).

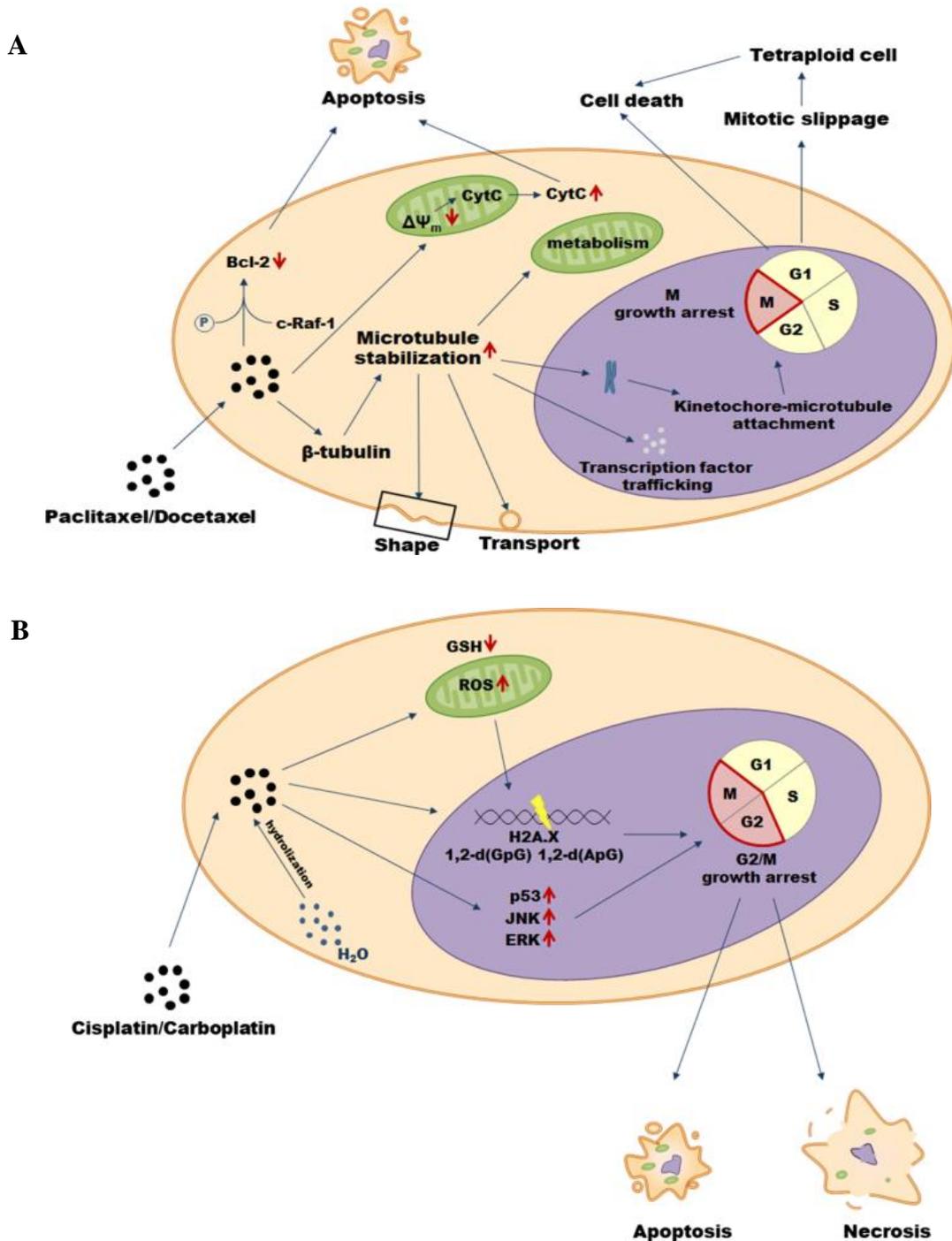


Figure n°59 : Mécanisme cytotoxique du Docétaxel (A) et Carboplatine (B) dans les cellules cancéreuses (Mikula-Pietrasik *et al.*, 2019).

CONCLUSION

Les objectifs de notre travail étaient d'étudier l'aspect histopathologique et d'identifier les facteurs de risques hormonaux et génétiques et les marqueurs moléculaires caractéristiques du cancer du sein au niveau d'un échantillon d'une population de jeunes femmes de la wilaya de Bejaia.

En comparant les résultats obtenus à ceux de la littérature, le facteur de risque principal reste la présence d'antécédents familiaux et l'analyse du pedigree a mis en exergue que différents cancers étaient associés au risque d'apparition du cancer du sein, d'où la nécessité de les réaliser préventivement pour les familles concernées afin de détecter d'éventuelles prédispositions.

L'étude histopathologique nous a permis de distinguer les caractéristiques histologiques de tous les types et sous types existant qu'ils soient d'origine lobulaires ou canalaire, *in situ* ou infiltrant. Ces résultats confirment parfaitement ceux de plusieurs autres études stipulant que la majorité des cas étaient des carcinomes infiltrant de type non spécifique (canaire) de grade SBR II (moyen).

L'étude Immunohistochimique a quant à elle permis de déterminer les marqueurs moléculaires caractéristiques du carcinome de chaque patiente et donc l'établissement de la classification moléculaire, révélant une dominance des types Luminal A et Luminal B Her2 négatif ; et le fait remarquable de ce travail était de rechercher chez les patientes de type Triple négatif la présence de protéines P53 mutées détectées par son accumulation nucléaire. Les résultats obtenus corroborent parfaitement avec les autres études stipulant que les mutations sporadiques de p53 sont associées à l'agressivité du cancer du sein qui est donc de type Triple négatif dans la majorité des cas, ce qui est conforme à nos résultats avec 70% de mutations P53 pour les cas de triple négatif.

Le traitement proposé aux patientes est prescrit suite au diagnostic clinique et aux résultats immunohistochimiques, chaque patiente reçoit son traitement adéquat qu'il soit une hormonothérapie pour les carcinomes hormonodépendants -qui représente la majorité- ou une thérapie ciblée pour les carcinomes de profil Her2 et/ou une chimiothérapie néoadjuvante lorsqu'elle présente de forte chance de réussite pour la conservation de l'organe, associé ou pas à une chirurgie.

Au terme de cette étude, l'importance de la susceptibilité génétique dans l'étiologie du cancer du sein a été mise en relief, ces facteurs génétiques héréditaires ou sporadique sont malheureusement mal explorés en Algérie d'où l'importance de développer cet axe afin de les considérer comme facteurs pronostics et marqueurs prédictifs chez les familles à risque ; d'éventuelles études complémentaires seraient cruciales pour le développement de nouveaux traitements et thérapies ciblées afin de minimiser les effets indésirables retrouvés dans les traitements préexistants ; il serait aussi judicieux de sensibiliser et de permettre à toutes des tests de dépistages et des consultations d'oncogénétiques pour les femmes ayant ou pas des prédispositions héréditaires et ceci dès le jeune âge.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

A

- AGNANTIS, N.J. FATOUROS, M. ARAMPATZIS, I. BRIASOULIS, E. IGNATIADOU E.V. PARASKEVAIDIS E. AND ROUKOS, D. (2004). Carcinogenesis of Breast Cancer : Advances and Applications. Gastric Breast Cancer. 3(1) : p13-22.
- AKRAM, M., IQBAL, M., DANİYAL, M., & KHAN, A. U. (2017). Awareness and current knowledge of breast cancer. Biological research, 50(1), 1-23.
- AL-THOUBAITY, F. K. (2020). Molecular classification of breast cancer : A retrospective cohort study. Annals of Medicine and Surgery, 49, 44-48.

B

- BAN KA, GODELLAS CV. Epidemiology of breast cancer. Surg Oncol Clin N Am 2014 ; 23 : 409-422.
- BIDARD, F-C. Et POUPON, M-F. (2012). Biologie du processus métastatique. Médecine/Sciences. n° 1, vol. 28 : p89-95.
- BIEGING, K., MELLO, S., & ATTARDI, L. (2014). Unravelling mechanisms of p53-mediated tumour suppression. Nature Reviews Cancer, 14, 359-370.
- BISTONI G. and FARHADI J. (2015). Anatomy and physiology of the breast. In : Plastic and Reconstructive Surgery : Approaches and Techniques. First Edition. Edited by Ross D. Farhadieh, Neil W. Bulstrode and Sabrina Cugno. p479-485.
- BOUZID, N., LAHMAR, R., TEBRA, S., & BOUAOUINA, N. (2013). Cancer du sein chez la femme jeune de moins de 35 ans en Tunisie : étude rétrospective à propos de 124 cas. Gynécologie Obstétrique & Fertilité, 41(6), 356-360.
- BRASKY, T. M., LI, Y., JAWOROWICZ, D. J., POTISCHMAN, N., AMBROSONE, C. B., HUTSON, A. D., & FREUDENHEIM, J. L. (2013). Pregnancy-related characteristics and breast cancer risk. Cancer Causes & Control, 24(9), 1675-1685.

C

- CAID, N. (2018). Caractéristiques Cliniques, Histologiques et Moléculaires du Cancer du Sein. Thèse de Docteur en Science Médicale : Faculté de médecine. Université Blida I. 191p.
- CHAHAR, A. CHAHAR, N. KABIRAI, A. And GUPTA, J. (2020). Chemical carcinogenesis : A brief review on mechanism & metabolism. Journal of Oral Medicine, Oral Surgery, Oral Pathology and Oral Radiology. 6(3) : p120–124.
- CHEN, Z., XU, L., SHI, W., ZENG, F., ZHUO, R., HAO, X., & FAN, P. (2020). Trends of female and male breast cancer incidence at the global, regional, and national levels, 1990–2017. Breast cancer research and treatment, 180(2), 481-490.
- COHEN-HAGUENAUER, O. (2019). Prédisposition héréditaire au cancer du sein (2) - Risques et prise en charge. *médecine/sciences*, 35(4), 332-345.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. (2002). Breast Cancer And Breastfeeding : Collaborative Reanalysis Of Individual Data From 47 Epidemiological Studies In 30 Countries, Including 50 302 Women With Breast Cancer And 96 973 Women Without The Disease. The Lancet, 360(9328), 187-195.

D

- DEROUACHE, N-El-H. DIB, N. Et HACHIM, A. (2017). « Etude Descriptive Et Rétrospective De Cas De Cancer Du Sein » Prise En Charge Au Niveau Du Service De La Gynécologie Obstétrique Du CHU De Tlemcen de 2014 – 2016. Thèse de Docteur en Médecine. Tlemcen : Université Abou Bakr Belkaid. 127p.

DRĂGĂNESCU, M., & CARMOCAN, C. (2017). Hormone therapy in breast cancer. *Chirurgia*, 112(4), 413-417.

E

EBRELE, F. (2012). 40^{ème} Colloque National des Biologistes des Hôpitaux, Toulouse, 24-28 Septembre 2012. La Contribution du Diagnostic *in vitro* dans la Médecine Personnalisée en Oncologie.

EL FOUHI, M., BENIDER, A., GAËTAN, K. Z. A., & MESFIOUI, A. (2020). Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer de sein au CHU Ibn Rochd, Casablanca. *The Pan African Medical Journal*, 37.

F

FENG, Y., SPEZIA, M., HUANG, S., YUAN, C., ZENG, Z., ZHANG, L., & REN, G. (2018). Breast Cancer Development And Progression : Risk Factors, Cancer Stem Cells, Signaling Pathways, Genomics, And Molecular Pathogenesis. *Genes & Diseases*, 5(2), 77-106.

G

GASCO, M. SHAMI, S. and CROOK, T. (2002). The p53 pathway in breast cancer. *Breast Cancer Research*, Vol 4 N° 2, p70-76.

GINGRAS, D. Et BELIVEAU, R. (1997). L'angiogenèse tumorale : une nouvelle cible thérapeutique anticancéreuse. *Médecine/Sciences*. N°12, Vol 13 : 1428-35.

GONZALEZ-ANGULO, A. M., & MERIC-BERNSTAM, F. (2010). Metformin : A Therapeutic Opportunity in Breast Cancer. *Clinical Cancer Research*, 16(6), 1695-1700.

J

JOHNSTON S.R.D. & DOWSETT M. (2003). Aromatase Inhibitors For Breast Cancer : Lessons From The Laboratory. *Nature Reviews Cancer*. Volume 3, p821–831.

K

KASIB, D. M., AL-NAQQASH, M. A., & ALSHEWERED, A. S. (2020). Breast cancer among Iraqi female in their fifth decade : a retrospective study. *TMR Cancer*, 3(1), 1-8.

L

LASFARGUES, G. (2018). Chapitre 1 : Quelques Notions D'actualité En Cancérogenèse. *Cancer et travail*, 15.

LECARPENTIER, J. (2012). Étude des facteurs modificateurs du risque de cancer du sein des femmes à risque génétique élevé. Thèse de doctorat en Santé Publique : Spécialité Génétique Statistique. Université Paris-Sud XI : Ecole doctorale 420 « Santé Publique ». 277p.

LV, Q. MENG, Z. YU Y. and JIANG, F. (2016). Molecular Mechanisms and Translational Therapies for Human Epidermal Receptor 2 Positive Breast Cancer, *International Journal of Molecular Sciences*. 17(12).

M

MEIJERS-HEIJBOER, H., WASIELEWSKI, M., WAGNER, A., HOLLESTELLE, A., ELSTRODT, F., VAN DEN BOS, R., & SCHUTTE, M. (2003). The CHEK2 1100delC mutation identifies families with a hereditary breast and colorectal cancer phenotype. *The American Journal of Human Genetics*, 72(5), 1308-1314.

MENON, S-S., GURUVAYOORAPPAN, C., SAKTHIVEL, K-M., and RASMI, R-R. Ki-67 protein as a tumour proliferation marker. *Clinica Chimica Acta*, 491, 39-45.

MIKULA-PIETRASIK, J., WITUCKA, A., PAKULA, M., URUSKI, P., BEGIER-KRASINSKA, B., NIKLAS, A., ... & KSIAZEK, K. (2019). Comprehensive review on how platinum-and taxane-based chemotherapy of ovarian cancer affects biology of normal cells. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 76(4), 681-697.

MOHIBI, S., MIRZA, S., BAND, H., and BAND, V. (2011). Mouse Models Of Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *Journal of Carcinogenesis*, 10.

MOLINIE, F., DAUBISSE-MARLIAC, L., DELAFOSSE, P., & TRETARRE, B. (2010). Epidémiologie du Cancer du Sein de la Femme Jeune. 32^o Journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire. Journées, Strasbourg, FRA, La femme jeune face au cancer du sein (Strasbourg, 3-5 novembre 2010) /Young woman facing breast cancer.

MOMENIMOVAHED, Z., & SALEHINIYA, H. (2019). Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Breast Cancer : Targets and Therapy*, 11, 151.

MONGIS, A. (2017). Une nouvelle stratégie d'immunothérapie : cibler directement des immunostimulants à la surface des cellules tumorales par ligation bio-orthogonale.

MORETTA, J., BERTHET, P., BONADONA, V., CARON, O., COHEN-HAGUENAUER, O., COLAS, C., & D'UNICANCER, C. (2018). Recommandations françaises du Groupe Génétique et Cancer pour l'analyse en panel de gènes dans les prédispositions héréditaires au cancer du sein ou de l'ovaire. *Bulletin du Cancer*, 105(10), 907-917.

N

NAJJAR, HESAHM, And ALEXANDRA EASSON. (2010). Age at diagnosis of breast cancer in Arab nations. *International journal of surgery* 8.6: 448-452.

NDOUNGA, E., BAMBARA, A. T., LIBOKO, A. F. B., ITOUA, C., MOUKASSA, D., & MBON, J. B. N. (2020). Cancer du sein chez la femme de 35 ans et moins au CHU de Brazzaville. *PAMJ-Clinical Medicine*, 2(94).

NKONDJOCK, A., & GHADIRIAN, P. (2005). Facteurs de risque du cancer du sein. *médecine/sciences*, 21(2), 175-180.

O

OZSOY, A., BARÇA, N., DOLEK, B. A., AKTAS, H., ELVERICI, E., ARAZ, L., & OZKARAOGLU, O. (2017). The relationship between breast cancer and risk factors : a single-center study. *European journal of breast health*, 13(3), 145.

P

PASSILDAS JAHANMOHAN, J. (2019). Les Cancers du Sein Agressifs : Conséquences de la Ménopause Chimio-Induite Chez Les Femmes Jeunes Atteintes d'un Cancer du Sein Non Métastatique et Facteurs Pronostiques de la Rechute du Cancer du Sein Triple Négatif. Thèse de Docteur en Biologie Santé - Physiologie, Pathologie (Oncologie). Université Clermont Auvergne : École Doctorale des Sciences de la Vie, Santé, Agronomie & Environnement. 120p.

POHLMANN, P. R., MAYER, I. A., & MERNAUGH, R. (2009). Resistance to trastuzumab in breast cancer. *Clinical cancer research*, 15(24), 7479-7491.

R

REIS-FILHO, J. S., & DAVIDSON, N. E. (2021). Ki67 Assessment in Breast Cancer: Are We There Yet?. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 113(7), 797-798.

S

SCHON, K., & TISCHKOWITZ, M. (2018). Clinical implications of germline mutations in breast cancer: TP53. *Breast cancer research and treatment*, 167(2), 417-423.

SILWAL-PANDIT, L., VOLLAN, H. K. M., CHIN, S. F., RUEDA, O. M., MCKINNEY, S., OSAKO, T., & LANGERØD, A. (2014). TP53 mutation spectrum in breast cancer is subtype specific and has distinct prognostic relevance. *Clinical Cancer Research*, 20(13), 3569-3580.

SMITH, I. C., HEYS, S. D., HUTCHEON, A. W., MILLER, I. D., PAYNE, S., GILBERT, F. J., & OGSTON, K. N. (2002). Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer : significantly enhanced response with docetaxel. *Journal of clinical oncology*, 20(6), 1456-1466.

SOBHANI, N., D'ANGELO, A., WANG, X., H. YOUNG, K., GENERALI, D., And LI, Y. (2020). Mutant p53 as an Antigen in Cancer Immunotherapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 21, 4087.

SUN, Y-S., ZHAO, Z., YANG, Z-N., XU, F., LU, H-J., ZHU, Z-Y., SHI, W., JIANG, J., YAO, P-P., And ZHU, H-P. (2017). Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *International Journal of Biological Sciences*, 13(11) : 1387-1397.

T

TAHERIPANAH, R., BALASH, F., ANBIAEE, R., MAHMOODI, M., & SENE, A. A. (2018). Breast cancer and ovulation induction treatments. *Clinical breast cancer*, 18(5), 395-399.

THARMAPALAN, P., MAHENDRALINGAM, M., BERMAN, H. K., & KHOKHA, R. (2019). Mammary stem cells and progenitors: targeting the roots of breast cancer for prevention. *The EMBO journal*, 38(14), e100852.

TOMELLINI, E. (2013). Etude Des Effets Du NGF et du ProNGF sur les Cellules Souches du Cancer du Sein. Thèse de Doctorat en Aspect Moléculaire et Cellulaire de Biologie. Université Lille 1 : Ecole Doctorale Biologie-Santé de Lille. 254p.

TUBIANA, M. (2008). Généralités sur la cancérogenèse. *Comptes rendus biologies*, 331(2), 114-125.

V

VINCENT-SALOMON, A. and SIGAL-ZAFRANI, B. (2009). 31^{èmes} Journées de la SFSPM, Lyon, Quel est l'apport de la biologie pour les patientes ? Vers une nouvelle classification des cancers du sein : apport de la biologie moléculaire, p41-47.

W

WAKS, A. G., & WINER, E. P. (2019). Breast cancer treatment : a review. *Jama*, 321(3), 288-300.

Z

ZAHA, D. C. (2014). Significance of immunohistochemistry in breast cancer. *World journal of clinical oncology*, 5(3), 382.

Références Numériques :

Avastin - 2021 Genentech USA <<<https://www.avastin.com/hcp/ovar/proposed-moa.html>>>.

Cancer studies <<<http://cancer-studies.com/breast-cancer-surgery>>>.

Cell Biology Promotion <<<https://www.cellbiol.net/ste/alpHERCEPTIN1images.php>>>.

CliniSciences. Réactifs et instruments pour l'immunologie, la biologie cellulaire et la biologie moléculaire. <<<https://www.clinisciences.com/lire/immunohistochimie-immunofluorescence-659/protocole-immunohistochimie-methode-2216.html>>>.

Institut National du Cancer, France <<<https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-sein>>>.

Le Cancer du Sein. Yolande Maissonette Jean-Loup Sautière. Judith 1, Klimt <<<https://docplayer.fr/amp/6020523-Le-cancer-du-sein-yolande-maissonette-jean-loup-sautiere-judith-1-klimt.html>>>.

News Medical Life Sciences <<[https://www.news-medical.net/health/Breast-Cancer-Epidemiology-\(French\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Breast-Cancer-Epidemiology-(French).aspx)>>.

Organisation mondiale de la Santé <<<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer>>>.

P53.iarc <<<https://p53.iarc.fr/Download/SlideShow2019.pdf>>>.

Références Bibliographiques

Programme québécois de dépistage du cancer du sein (PQDCS) - Région de la Capitale-Nationale
<<<http://www.depistagesein.ca/maladie-fibrokystique/#.YI2MA7VKJIU>>>.

The Global Cancer Observatory <<<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/12-algeria-fact-sheets.pdf>>>.

Thérapies ciblées H Desclos <<<https://www.pole-cancerologie-bretagne.fr>>>.

ANNEXES

Annexe 1 : Gènes suppresseurs des tumeurs.

Gène	Fonction
BRCA1/2	<p>Le gène BRCA1 se trouve sur le locus 17q21. Le BRCA1 représentant des mutations à plus de 5% de tous les types de cancers du sein chez les femmes de moins de 40 ans, mais ce chiffre s'élève à plus de 90% dans le cancer familial.</p> <p>Le gène BCRA2 se situe sur le locus 13q12-q13. Les deux gènes confèrent un risque accru du cancer du sein et de l'ovaire lorsqu'ils sont mutés.</p>
P53	<p>Le gène p53 est situé sur le chromosome 17q. Il code une protéine de 393 acides aminés qui possède de multiples fonctions, les mutations de p53 se produisent chez environ 20 à 40% des cancers du sein.</p>
PTEN	<p>Le gène PTEN code pour une phosphatase qui est un régulateur négatif d'AKT. La perte de PTEN augmente le signal de survie cellulaire AKT. Les mutations héréditaires du gène PTEN ont montré augmenter le risque de cancers du sein et de l'ovaire, bien que les mutations de ce gène dans des cas sporadiques sont rares.</p>
p27	<p>Le p27 est capable de se lier à un certain nombre d'unique complexes cycline/CDK pour atténuer leur activité, généralement diriger la cellule vers l'arrêt en phase G1. De nombreux rôles de p27 ont été proposés, y compris les fonctions dans la modulation de la pharmacorésistance, la différenciation cellulaire et la protection contre l'inflammation. Soutenir le rôle de p27 comme un suppresseur de tumeur, la diminution de l'expression a été documentée dans un large éventail de lignées cellulaire de cancer humain. Cependant, les mutations de p27 semblent être des événements rares dans une tumeur maligne, qui se produisent dans seulement 1 % des tumeurs dans une étude.</p>
CHK2	<p>Cette kinase est activée par la protéine mutée ataxie-télangiectasie (ATM) en réponse aux dommages de l'ADN et puis phosphoryle p53 et BRCA-1, qui est muté dans certaines familles qui ont un risque de cancer mammaire, avec un phénotype de syndrome de Li-Fraumeni</p>
ATM	<p>Le gène ATM détecte des dommages de l'ADN et active les points de contrôle et les voies de réparation de l'ADN par phosphorylation rapide de plusieurs substrats y compris p53, BRCA-1 et CHK2.</p>

Annexe 2 : Oncogènes les plus importants dans le cancer du sein.

Oncogène	Fonction
ErbB2 (HER-2)	Gène situé sur le chromosome 17q et code pour les récepteurs transmembranaires « tyrosine growth factor receptor », HER-2 presque exprimé exclusivement dans le cancer du sein primaire d'origine canalaire et exprimé dans 30 à 60% des cancers invasifs.
C-myc	A été localisé sur le chromosome 8q24 et code pour une phosphoprotéine nucléaire qui agit comme un régulateur de transcription impliqué dans la prolifération cellulaire, la différenciation et l'apoptose. Il est impliqué et surexprimé dans 15 à 25% des tumeurs du sein.
PI3K	La signalisation de PI3K influence la croissance cellulaire, la survie, le métabolisme. L'altération de PI3K est fréquente dans le cancer du sein.
Cyclin D1	Médiateur du cycle cellulaire, codé par le gène localisé sur le chromosome 11q13, il est surexprimé dans 40% - 50% des cancers du sein invasives et implifié dans 10%- 20% des cas.
Cyclin E	Médiateur du cycle cellulaire, codé par le gène situé sur le chromosome 19q12 et est rarement amplifié dans le cancer du sein (environ 2 %). Cependant, la surexpression et l'altération de la voie de dégradation, résultant d'accumulation des isoformes de faible poids moléculaire ont été démontrés dans 20 % à 30 % des cancers du sein.

Annexe 3 : Taux de mutation du gène p53 dans les 12 cancers les plus réponsus dans le monde

Type de cancer	Classement dans le monde	Fréquence des altérations du gène p53 (%)
estomac	1	45
poumon	2	68
sein	3	40
côlon	4	65
col de l'utérus	5	20
nasopharynx	6	?
oesophage	7	44
foie	8	25
lymphome	9	30
prostate	10	?
vessie	11	61
leucémie	12	10

Annexe 4 : Classification histologique de l'OMS 2019

Benign epithelial proliferations and precursors		Invasive breast carcinoma	
	Usual ductal hyperplasia	8500/3	Infiltrating duct carcinoma NOS
	Columnar cell lesions, including flat epithelial atypia	8290/3	Oncocytic carcinoma
	Atypical ductal hyperplasia	8314/3	Lipid-rich carcinoma
		8315/3	Glycogen-rich carcinoma
		8410/3	Sebaceous carcinoma
Adenosis and benign sclerosing lesions		8520/3	Lobular carcinoma NOS
	Sclerosing adenosis	8211/3	Tubular carcinoma
8401/0	Apocrine adenoma	8201/3	Cribriform carcinoma NOS
	Microglandular adenosis	8480/3	Mucinous adenocarcinoma
	Radial scar / complex sclerosing lesion	8470/3	Mucinous cystadenocarcinoma NOS
Adenomas		8507/3	Invasive micropapillary carcinoma of breast
8211/0	Tubular adenoma NOS	8401/3	Apocrine adenocarcinoma
8204/0	Lactating adenoma	8575/3	Metaplastic carcinoma NOS
8503/0	Duct adenoma NOS		
Epithelial-myoepithelial tumours		Rare and salivary gland-type tumours	
8940/0	Pleomorphic adenoma	8550/3	Acinar cell carcinoma
8983/0	Adenomyoepithelioma NOS	8200/3	Adenoid cystic carcinoma
8983/3	Adenomyoepithelioma with carcinoma		Classic adenoid cystic carcinoma
8562/3	Epithelial-myoepithelial carcinoma		Solid-basaloid adenoid cystic carcinoma
			Adenoid cystic carcinoma with high-grade transformation
Papillary neoplasms		8502/3	Secretory carcinoma
8503/0	Intraductal papilloma	8430/3	Mucoepidermoid carcinoma
8503/2	Ductal carcinoma in situ, papillary	8525/3	Polymorphous adeno-carcinoma
8504/2	Encapsulated papillary carcinoma	8509/3	Tall cell carcinoma with reversed polarity
8504/3	Encapsulated papillary carcinoma with invasion		
8509/2	Solid papillary carcinoma in situ	Neuroendocrine neoplasms	
8509/3	Solid papillary carcinoma with invasion	8240/3	Neuroendocrine tumour NOS
8503/3	Intraductal papillary adenocarcinoma with invasion	8240/3	Neuroendocrine tumour, grade 1
		8249/3	Neuroendocrine tumour, grade 2
Non-invasive lobular neoplasia		8246/3	Neuroendocrine carcinoma NOS
	Atypical lobular hyperplasia	8041/3	Neuroendocrine carcinoma, small cell
8520/2	Lobular carcinoma in situ NOS	8013/3	Neuroendocrine carcinoma, large cell
	Classic lobular carcinoma in situ		
	Florid lobular carcinoma in situ		
8519/2	Lobular carcinoma in situ, pleomorphic		
Ductal carcinoma in situ (DCIS)			
8500/2	Intraductal carcinoma, non-infiltrating, NOS		
	DCIS of low nuclear grade		
	DCIS of intermediate nuclear grade		
	DCIS of high nuclear grade		

Annexe 5 : Classification TNM du cancer du sein, OMS 8^e édition 2019.

La classification ci-dessous est la classification clinique.

Tumeur Primaire T

Tx : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée

T0 : la tumeur primitive n'est pas palpable

- Tis : carcinome in situ
- Tis (DCIS) : carcinome canalaire in situ
- Tis (CLIS) : carcinome lobulaire in situ
- Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente

NB : la maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur

T1 : tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension

T1mi : micro-invasion ≤ 1 mm dans sa plus grande dimension

- T1a : $1 \text{ mm} < \text{tumeur} \leq 5 \text{ mm}$ dans sa plus grande dimension
- T1b : $5 \text{ mm} < \text{tumeur} \leq 1 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension
- T1c : $1 \text{ cm} < \text{tumeur} \leq 2 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension

T2 : $2 \text{ cm} < \text{tumeur} \leq 5 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension

T3 : tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension

T4 : tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)

- T4a : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral
- T4b : oedème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein
- T4c : T4a + T4b
- T4d : cancer inflammatoire

Ganglions lymphatiques régionaux N

Nx : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement)

N0 : absence d'envahissement ganglionnaire régional

N1 : métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(-s) axillaire(s) mobile(s) étage 1 et 2 de Berg

N2 : métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(-s) axillaire(s) dans étage 1 et 2 de Berg fixée(s) ou métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(s) mammaire interne cliniquement (clinique et imagerie) sans atteinte axillaire

N2a : métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(-s) axillaire(s) dans étage 1 et 2 de Berg fixé(s)

N2b : métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(-s) mammaire(s) interne(s) détectée(s) cliniquement (clinique et imagerie) sans atteinte axillaire

N3 : métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(s) sous-claviculaire(s) (étage 3 de Berg) avec ou sans atteinte des étages 1 et 2 de Berg ou métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(s) mammaire interne cliniquement (clinique et imagerie) avec atteinte axillaire des étages 1 et 2 de Berg ou métastases ganglionnaire(s) sus-claviculaire(s) avec ou sans atteinte axillaire ou mammaire interne

· N3a : métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(s) sous-claviculaire(s) (étage 3 de Berg)

· N3b : métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(s) mammaire interne et axillaire(s)

· N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

Métastases à distance (M)

· Mx : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance

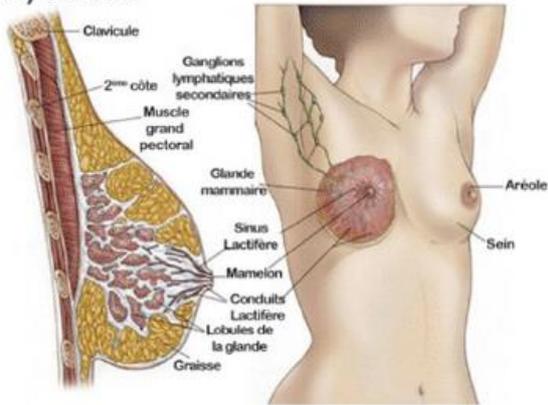
· M0 : absence de métastases à distance

· M1 : présence de métastase(s) à distance

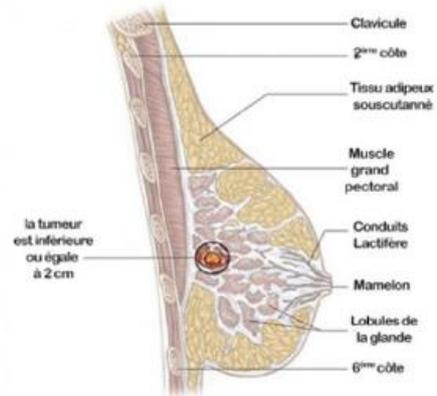
Classification par Stade UICC

0	Tis	N0	M0
IA	T1(y compris T1mi)	N0	M0
IB	T0,T1	N1mi	M0
IIA	T0, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0,T1,T2	N2	M0
	T3	N1,N2	M0
IIIB	T4	N0,N1,N2	M0
IIIC	Tous T	N3	M0
IV	Tous T	Tous N	M1

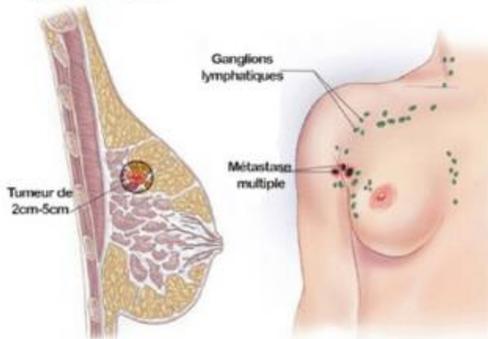
A) Stade 0



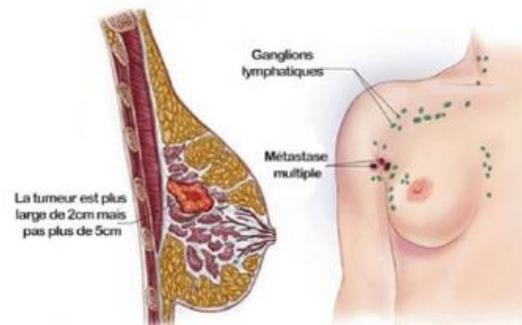
B) Stade I



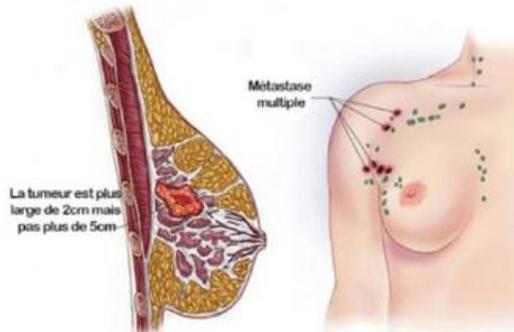
C) Stade IIa



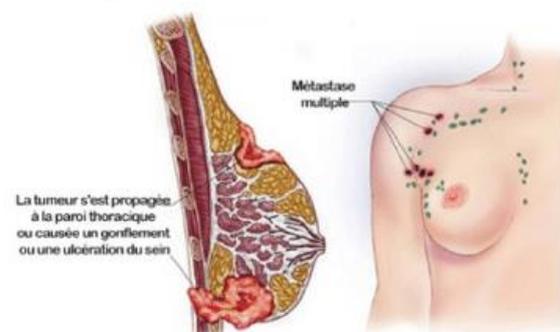
D) Stade IIb



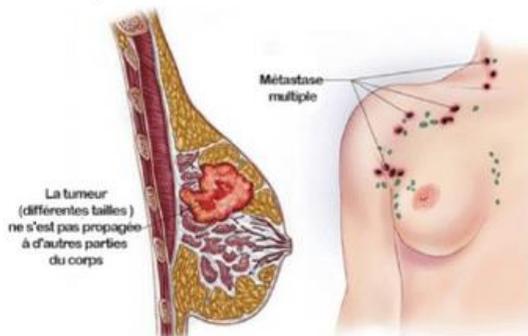
E) Stade IIIa



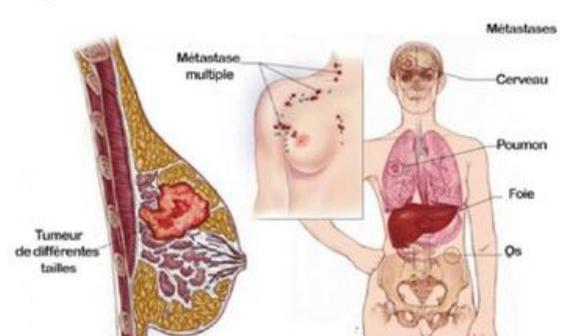
F) Stade IIIb



G) Stade IIIc



H) Stade IV



La classification ci-dessous est la classification pathologique pTNM du cancer du sein.

Tumeur primitive (pT)

La classification histopathologique exige la vérification de l'absence de tumeur perceptible en limite d'exérèse. Pour un cas donné, la classification pT n'est possible que si l'éventuelle invasion sur un bord de la pièce opératoire n'est que microscopique.

Les catégories pT correspondent aux catégories T.

Pour la classification pT, la taille de la tumeur est fondée sur la mesure de la composante invasive. S'il y a un important contingent d'in situ et une petite composante invasive (de 0,5 cm par exemple), la tumeur sera codée pT1a.

Carcinome plurifocal : pas de consensus, en pratique utiliser les recommandations pour le carcinome pluricentrique

Carcinome pluricentrique : pour plusieurs carcinomes distants et/ou dans différents quadrants, la taille tumorale de la plus grande tumeur est reportée comme pT suivi par le m (multiple).

Adénopathies régionales (pN)

Cette classification intègre la technique du ganglion sentinelle et la découverte des micrométastases.

La classification histopathologique exige la résection et l'examen au minimum des ganglions axillaires inférieurs (niveau I) (jusqu'au bord externe du muscle petit pectoral). Une telle exérèse comporte habituellement au moins 6 ganglions lymphatiques.

- Si les ganglions régionaux sont négatifs mais que le nombre habituellement examiné n'est pas atteint, la tumeur est classée comme pN0.
- La présence de cellules carcinomateuses isolées après chimiothérapie néo-adjuvante (ypN0i+) n'est pas considéré

pNx	Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (pas de contrôle ou exérèse antérieure) Pas d'envahissement des ganglions régionaux ^[2]
pN0	pN0(i-) : absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative pN0(i+) : absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique positive, envahissement $\leq 0,2$ mm pN0(mol-) : absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude moléculaire négative pN0(mol+) : absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude moléculaire positive (RT-PCR)
pN1	Micrométastases ou métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires homolatéraux et/ou ganglions mammaires internes avec métastases microscopiques détectées par exérèse du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparentes ^[2]
pN1mi	Micrométastases (de plus de 0,2 mm et/ou de plus de 200 cellules, mais dont aucune n'excède 2 mm dans sa plus grande dimension)
pN1a	Métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires dont une au moins mesure plus de 2 mm dans sa plus grande dimension
pN1b	Métastases mammaires internes avec métastases microscopiques ou macroscopiques détectées par exérèse du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparentes ^[2]
pN1c	Métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires et mammaires internes avec métastases microscopiques détectées par exérèse du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparentes ^[2]
pN2	Métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires homolatéraux ou ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement apparents ^[2] en l'absence de métastases ganglionnaires axillaires
pN2a	Métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires lymphatiques dont un au moins mesure plus de 2 mm (au moins un envahissement > 2 mm)
pN2b	Métastases dans des ganglions mammaires cliniquement apparents ^[2] en l'absence de métastases ganglionnaires axillaires
pN3	Métastases dans une des situations suivantes :
pN3a	Métastases dans 10 ganglions lymphatiques axillaires ou plus (au moins une > 2 mm) ou métastases dans les ganglions sous-claviculaires
pN3b	Métastases dans les ganglions lymphatiques mammaires internes homolatéraux cliniquement apparents ^[2] en présence de ganglions axillaires positifs ; ou métastases dans plus de 3 ganglions axillaires et dans les ganglions lymphatiques mammaires internes avec métastases microscopiques ou macroscopiques détectées par exérèse du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparent ^[2]
pN3c	Métastase(s) ganglionnaire(s) sus-claviculaire(s) homolatérale(s)

Annexe 6 : Classification Moléculaire du cancer du sein selon l'OMS 2019.

TYPE	HER2	ER/PR	Ki67
<i>Luminal A</i>	Négative	Positif (+++)	<14%
<i>Luminal B (HER négative)</i>	Négative	ER Positif (+), PR négatif ou très bas	>14% (Très élevé)
<i>Luminal B (HER positive)</i>	Positive (+++)	Positif (++)	>14%
<i>HER2</i>	Positive (+++)	Négatif (-)	Taux élevé
<i>Basal-Like (Triple négatif)</i>	Négative	Négatif (-)	Taux élevé

Annexe 7 : Le grade de Starff Bloom et Richardson (SBR) modifié par Ellis et Elston

1. Différenciation tubulo-glandulaire : proportion de tubes ou glandes dans la tumeur (en % de surface tumorale)	Score
>75 % : tumeur bien différenciée	1
10 à 75 % : tumeur moyennement différenciée	2
<10 % : tumeur peu différenciée	3
2. Pléomorphisme nucléaire : degré d'atypie apprécié sur la population tumorale prédominante	
Noyaux petits, réguliers, uniformes	1
Pléomorphisme modéré	2
Variations marquées de taille, de forme, avec nucléoles proéminents	3
3. Nombre de mitoses (à compter sur 10 champs au grossissement x400 ; valeurs définies pour un champ de 0,48 mm de diamètre ; calibrage du microscope nécessaire pour des champs différents)	
0 à 6 mitoses	1
7 à 12 mitoses	2
>12 mitoses	3
AU TOTAL	
Grade I	3, 4, 5
Grade II	6, 7
Grade III	8, 9

Annexe 8 : Appareillage

2 Hottes aspirantes (Bio-Optica, ChemFAST).

Automate de déshydratation –circulateur- (Myr STP 120).

Appareil d'enrobage (Myr).

Moules d'appareil d'enrobage.

Microtomes (Leica).

Bains-marie (Leica, MicrosAustria).

Plaques chauffantes (Leica, MicrosAustria).

Automate d'Immunohistochimie.

Etuves (Binder).

Balance.

Microscopes.

Annexe 9 : Réactifs et Matériaux

Réactifs : - Formol, -Alcool à 96° absolu, -Xylène, -Paraffine , -Hématoxyline de Harris, -Hématoxyline de Mayer, -Eosine , -Papanicolaou EA 50, -Papanicolaou OG 6, -Acide nitrique, -Acide acétique.

Les kits de coloration spéciale : -PAS, -Bleu alcians, -Réticuline, -Ruge congo, -Giemsa et giemsa modifié, -Ziehl-Neelsen, -Trichrome de masson, -Orceine.

Type de matériaux

Produits

<i>Type de matériaux</i>	Produits
LAMES	Lame porte objet
	Lames Scilaniées pour automate autostaineur 48 DAKO
	Lamelle 24x60 mm
	Lame à microtome type 819
	Lame bistouri N°24 ou N°22
	Lame pour manche couteau Feather de 130mm

CASSETTES	Cassettes d'inclusion standards
	Cassettes pour biopsies
GANTS	Gants stérile N° 6,5
	Gants stérile N° 07
	Gants propres à usage unique
SERINGUES	Cytospray
	Eu kit
	Tube sec
	Gaze tarlatane
	Compresse stériles
	Seringues jetables de 5 cc
	Seringues jetables de 10 cc
	Aiguilles de ponction 0,15x20mm (25G)
	Pitadine
	Intranule bleu 0,9x25mm (22 G)
	Sparadra
	Masques FFP2
EMBOUTS	Embouts bleus
	Embouts jaunes
	Embouts blanches
FILTRES	Filtre de l'hôte expirante Réf : NFX 15-211 Labopur-TRIONYX
	Filtre de table de macroscopie Bio –optica
ACCESSOIRES DE MACROSCOPIE	Filtre pour hôte de montage Chemafast15 top Réf : EN141175
	Manche (porte-lame) pour lame bistouri
	Pince montage
	Masque anti-vapeur toxique

Annexe 10 : Questionnaire Épidémiologique

1) Identification :

Nom et prénom :	
N° de dossier :	IMC :
N° tel :	Profession :
Age :	Lieu de résidence :

2) Facteur de reproduction :

Statut marital	Célibataire <input type="checkbox"/>	Marié <input type="checkbox"/>	Divorcé(ou veuve) <input type="checkbox"/>
Caractéristiques du cycle	régulier <input type="checkbox"/>		irrégulier <input type="checkbox"/>
Prise de contraception hormonale, Trts Hormonaux	Oui <input type="checkbox"/> Durée :	Non <input type="checkbox"/>	
La patiente a déjà été enceinte ?	Oui <input type="checkbox"/> Nmb de grossesse :		Non <input type="checkbox"/>
Allaitement	Oui <input type="checkbox"/> Durée :	Non <input type="checkbox"/>	
Ménopausée	Oui <input type="checkbox"/> A quel âge :	Non <input type="checkbox"/>	

3) ATCD personnel :

Atcd Familiaux de cancer du sein, ovaire ou d'autre cancer	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Atcd chirurgicaux	Oui <input type="checkbox"/> Type :	Non <input type="checkbox"/>

4) Diagnostic :

Localisation	Sein Droit <input type="checkbox"/>	Sein Gauche <input type="checkbox"/>	Bilatérale <input type="checkbox"/>	
Siège	QSE <input type="checkbox"/>	QSI <input type="checkbox"/>	QIE <input type="checkbox"/>	QII <input type="checkbox"/>
Classification clinique	T <input type="checkbox"/>	N <input type="checkbox"/>	M <input type="checkbox"/>	Stade <input type="text"/>

5) Résultats de l'étude anatomopathologique :

Type histologique			
Taille de tumeur			
NB ganglions infiltrés/ nb ganglions prélevés			
Grade de Nottingham (SBR)			
Classification pathologique	PT <input type="text"/>	PN <input type="text"/>	M <input type="text"/> Stade <input type="text"/>
Emboles vasculaires	Présentes <input type="text"/>		Absentes <input type="text"/>
Maladie de Paget	Présente <input type="text"/>		Absente <input type="text"/>

6) Résultats de l'étude Immunohistochimique :

Marqueurs	RO <input type="text"/>	RP <input type="text"/>	HER2 <input type="text"/>	KI67 <input type="text"/>	P53 <input type="text"/>	CA15.3 <input type="text"/>
Score						
N° dossier d'Anapath						

7) Classification moléculaire :

Luminal A	Luminal B		HER2	Basal-Like (Triple négatif)
	HER +	HER -		

8) Traitements :

Chirurgie	Mastectomie + <input type="text"/>	Tumorectomie + <input type="text"/>	Aucune <input type="text"/>
	Curage	curage	
Chimiothérapie	Oui <input type="text"/>		Non <input type="text"/>
Thérapie ciblée (anti-HER2)	Oui <input type="text"/>		Non <input type="text"/>
Hormonothérapie	Oui <input type="text"/>		Non <input type="text"/>

9) Métastase :

Osseuse	Oui	<input type="checkbox"/>	Non	<input type="checkbox"/>
Hépatique	Oui	<input type="checkbox"/>	Non	<input type="checkbox"/>
Pulmonaire	Oui	<input type="checkbox"/>	Non	<input type="checkbox"/>

Annexe 11 : Compte rendu

	République Algérienne Démocratique et Populaire Ministère de la santé, de la population et de la réforme hospitalière Centre Hospitalo Universitaire De Bejaia SERVICE D'ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE	
N° du prélèvement : Nom et prénom : Sexe : Age :	Médecin prescripteur : Service demandeur : Date de prélèvement : Date de réception :	

Compte Rendu : Mastectomie

Mammographie :
 Microbiopsie :
 Chimiothérapie néo adjuvante :

Macroscopie

Sein droit : Sein gauche :
 Taille : Lambeau cutané : Mamelon : non rétracté Fascia :
 Tumeur : Siège : Taille :
 Aspect :

Distance en mm	Plan profond	Revêtement cutané	Limite interne	Limite externe	Limite supérieure	Limite inférieure

Autres :

Curage monobloc :
 Curage adressé à part :

MicroscopieI. Carcinome infiltrant Carcinome de type non spécifique Carcinome lobulaire infiltrant

Autre :

Grade de Nottingham : Formation glandulaire :
 Pléomorphisme nucléaire :
 Index mitotique :

II. Carcinome in-situ Canalaire

- Architecture :
- Grade nucléaire :
- Pourcentage :
- Avec microinfiltration : oui Non

Lobulaire

III. Autres lésions :

- Hyperplasie canalaire atypique
- Hyperplasie canalaire simple
- Tumeur fibroépithéliale bénigne
- Mastopathie fibro-kystique type : mastopathie bénigne non proliférante
- mastopathie bénigne proliférante avec atypie
- mastopathie bénigne proliférante sans atypie
- Mastite lymphocytaire
- Mastite granulomateuse
- Lésions de cytotéatonecrose

N°

-Limites chirurgicales latérales :

-Plan profond (BDR) :

-Mamelon :

-Maladie de Paget du mamelon :

-Espace rétromamelonnaire :

-Revêtement cutané :

-Emboles vasculaires :

-Engainements périnerveux :

-Lymphocytes intra tumoraux (TIL) : <10% Intermédiaire >50%

-stroma tumoral :

-Nombre de ganglion examinés :

-Nombre de ganglions infiltrés :

Avec effraction capsulaire :

-Classification pTNM :

-Appréciation de la réponse thérapeutique après traitement néoadjuvant : Classification SATALOFF

TA	
NA	

TB	
NB	

TC	
NC	

TD	
ND	

Immunohistochimie

Récepteurs œstrogènes (RO) :

Récepteurs progestérones (RP) :

Her2 :

Ki67 :

Autres : chromogranine, synaptophysine : positivité focale.

Classification moléculaire (Selon l'OMS 2019)Luminal A-like Her2 positive (non luminal) Luminal B-like (Her2 positive) Triple négative Luminal B-like (Her2 negative) **Conclusion :**

Annexe 12 : Score d'Allred pour l'évaluation du statut des récepteurs hormonaux

Marquage nucléaire		Intensité
Pas de marquage	0	
< 1%	1	Faible 1
1-10%	2	Modéré 2
11-33%	3	Fort 3
34-66%	4	
67-100%	5	

Total des scores : 0-2 négatif

≥ 3 Positif

Annexe 13 : Interprétation du marquage immuno-histochimique d'HER2 selon les recommandations de l'ASCO 2013

Interprétation Score Marquage :

0 Absence ou $\leq 10\%$ cellules positives : **Négatif**

1+ Marquage membranaire incomplet faible : **Négatif**

2+ Marquages membranaires incomplets modérés à fort. $> 10\%$: **Cas douteux**

Marquage membranaire complet modéré $> 10\%$

Marquage membranaire complet fort $< 10\%$

3+ Marquage membranaire complet intense $> 10\%$: **Positif**

Annexe 14 :

Statistique Descriptive

<i>Age des patientes</i>	Fréquence	Pourcentage	Moyenne	Minimum	Maximum
<i>[25;30]</i>	5	2,6	42ans	[25 ; 30]	[41 ; 45]
<i>[31;35]</i>	21	11,1			
<i>[36;40]</i>	33	17,4			
<i>[41;45]</i>	47	24,7			
<i>[46;50]</i>	40	21,1			
<i>[51,55]</i>	44	23,2			
Total	190	100,0			
Poids					
<i>Poids idéal</i>	39	29,1			
<i>Surpoids</i>	59	44,0			
<i>Obésité</i>	36	26,9			
Total	134	100,0			
Statut marital					
<i>Célibataire</i>	33	19,2			
<i>Marié</i>	136	79,1			
<i>Divorcé ou Veuve</i>	3	1,7			
Total	172	100,0			
caractéristiques du cycle					
<i>Régulier</i>	50	80,6			
<i>Irrégulier</i>	12	19,4			
Total	62	100,0			
Contraception hormonale					
<i>Non</i>	57	58,8	1,97	≤10ans	0
<i>≤1an</i>	11	11,3			
<i>≤5ans</i>	14	14,4			
<i>≤10ans</i>	5	5,2			
<i>≤20ans</i>	10	10,3			
Total	97	100,0			

Traitements hormonaux					
<i>Oui</i>	16	16,3			
<i>Non</i>	82	83,7			
Total	98	100,0			
Nombre de grossesse					
<i>0</i>	31	21,1			
<i>1</i>	16	10,9			
<i>2</i>	38	25,9			
<i>3</i>	30	20,4	3,13	1	2
<i>4 et plus</i>	32	16,8			
Total	147	100,0			
Allaitement					
<i>Non</i>	41	43,2			
<i>1 à 3 mois</i>	6	6,3			
<i>3 à 12 mois</i>	20	21,1	1,1 an	2	1
<i>>1an</i>	28	29,5			
Total	95	100,0			
Ménopause					
<i>Non</i>	38	44,2			
<i>Ménopause précoce (chimio-induite)</i>	22	25,6			
<i>Ménopause normal</i>	26	30,2			
Total	86	100,0			
Antécédents familiaux de cancer					
<i>ATCDs de Cancer du Sein</i>	50	38,5			
<i>ATCDs d'autre type de Cancer</i>	23	17,7			
<i>Aucun</i>	57	43,8			
Total	130	100,0			

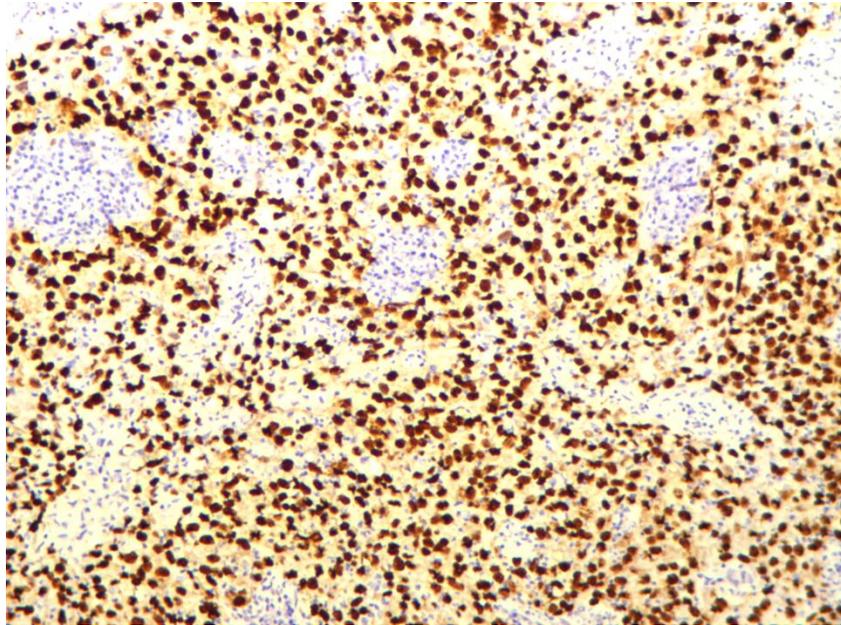
<i>Hérédité</i>					
<i>H. Maternelle</i>	27	38,6			
<i>H. Paternelle</i>	29	41,4			
<i>H. Maternelle et Paternelle</i>	14	20,0			
Total	70	100,0			
<i>Degré de parenté</i>					
<i>1^{er} degré</i>	27	37,0			
<i>2^{ème} degré</i>	41	56,2			
<i>3^{ème} degré</i>	2	2,7			
<i>4^{ème} degré et plus</i>	3	4,1			
Total	73	100,0			
<i>Localisation de la tumeur</i>					
<i>Sein Droit</i>	88	46,8			
<i>Sein Gauche</i>	96	51,1			
<i>Bilatérale</i>	4	2,1			
Total	188	100,0			
<i>Siège de la tumeur</i>					
<i>QSE</i>	69	46,6			
<i>QSI</i>	15	10,1			
<i>QIE</i>	18	12,2			
<i>QII</i>	13	8,8			
<i>Rétro-aréolaire</i>	4	2,7			
<i>Autre</i>	29	19,6			
Total	148	100,0			
<i>Stadification clinique</i>					
<i>Stade I</i>	24	16,3			
<i>Stade II</i>	66	44,9			
<i>Stade III</i>	41	27,9			
<i>Stade IV</i>	16	10,9			
Total	147	100,0			

Type Histologique				
<i>C.infiltrant type non spécifique (NST)</i>	147	78,2		
<i>C.Lobulaire infiltrant</i>	10	5,3		
<i>C.Micropapillaire</i>	4	2,1		
<i>C.Mucineux</i>	1	0,5		
<i>C.infiltrant Mixte</i>	21	11,2		
<i>C.Canalaire In Situ</i>	5	2,7		
Total	188	100,0		
Taille de la tumeur				
<i>[10 ; 20]</i>	62	37,8		
<i>[21 ; 30]</i>	50	30,5		
<i>[31 ; 40]</i>	28	17,1		
<i>[41 ; 50]</i>	12	7,3		
<i>[51 ; 60]</i>	4	2,4	2,24	[61 ; 70] [10 ; 20]
<i>[61 ; 70]</i>	2	1,2		
<i>[71 ; 80]</i>	6	3,7		
Total	164	100,0		
Histograde de Nottingham				
<i>SBR I</i>	7,4	7,5		
<i>SBR II</i>	134	71,7		
<i>SBR III</i>	39	20,9		
Total	187	100,0		
Maladie de Paget				
<i>Présence</i>	4	2,7		
<i>Absence</i>	145	97,3		
Total	149	100,0		
Classification moléculaire				
<i>Profil Luminal A</i>	55	30,1		
<i>Profil Luminal B Her2 -</i>	56	30,6		

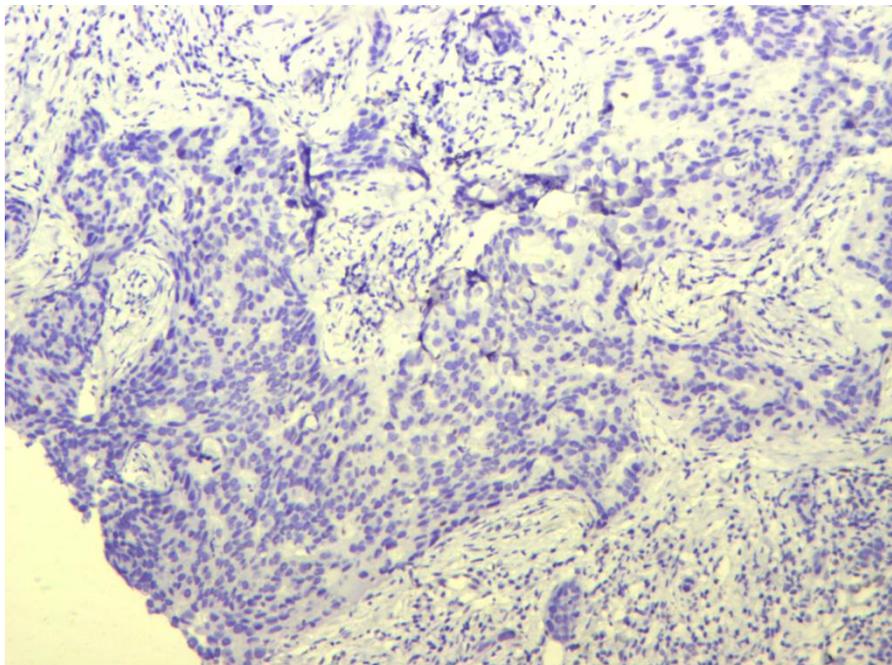
<i>Profil Luminal B Her2+</i>	23	12,6			
<i>Profil Her2</i>	11	6,0			
<i>Profil Basal-Like (Triple négatif)</i>	38	20,8			
Total	183	100,0			
Chirurgie					
<i>Mastectomie+curage</i>	139	73,2			
<i>Tumorectomie+curage</i>	24	12,6			
<i>Aucune chirurgie</i>	27	14,2			
Total	190	100,0			
Chimiothérapie					
<i>Non</i>	34	18,2			
<i>Néo-adjuvante</i>	68	36,4			
<i>Adjuvante</i>	85	45,5			
Total	187	100,0			
Traitements					
<i>Thérapie ciblée (anti-Her2)</i>	27	14,4			
<i>Hormonothérapie</i>	110	58,8			
<i>Aucun</i>	50	26,7			
Total	187	100,0			
Nombre de cas par an					
<i>2019</i>	79	41,6	63,3	2021	2019
<i>2020</i>	77	40,5			
<i>2021</i>	34	17,9			
Total	190	100,0			

Annexe 15 : Résultats de l'immunohistochimie de la p53

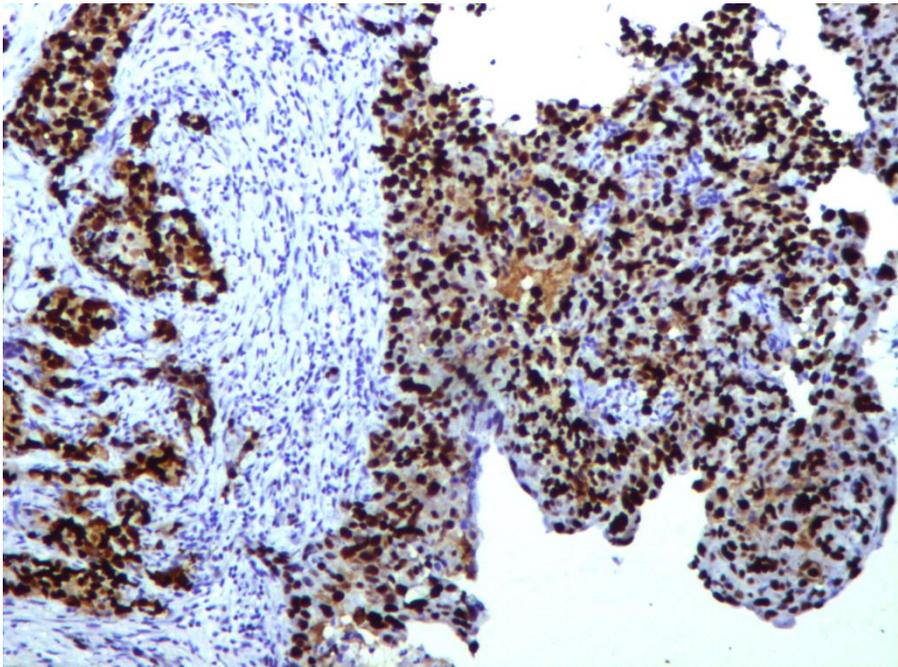
N° du dossier de la patiente : 532/21, P53 +



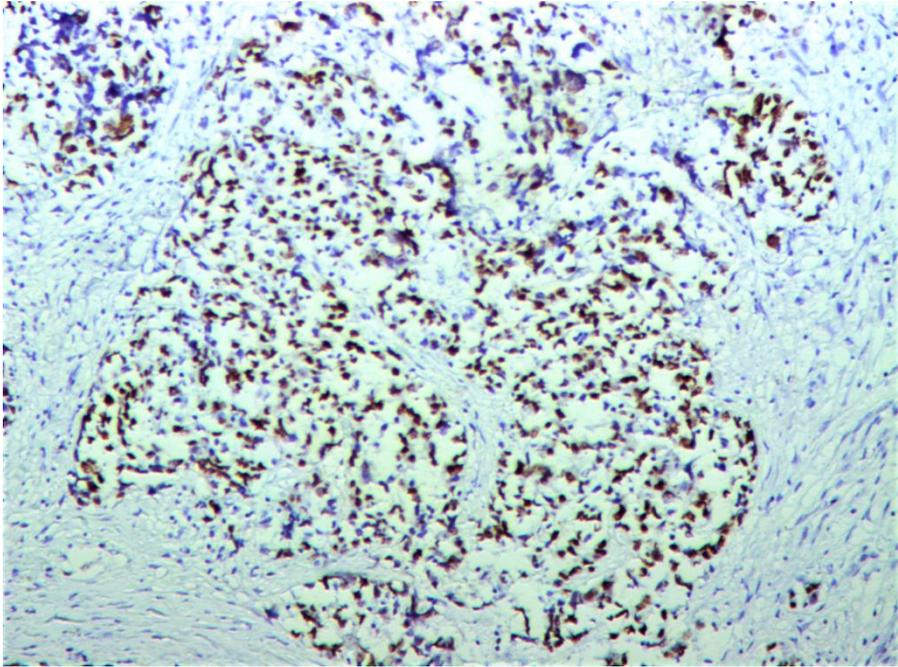
N° du dossier de la patiente : 999/21, P53 -



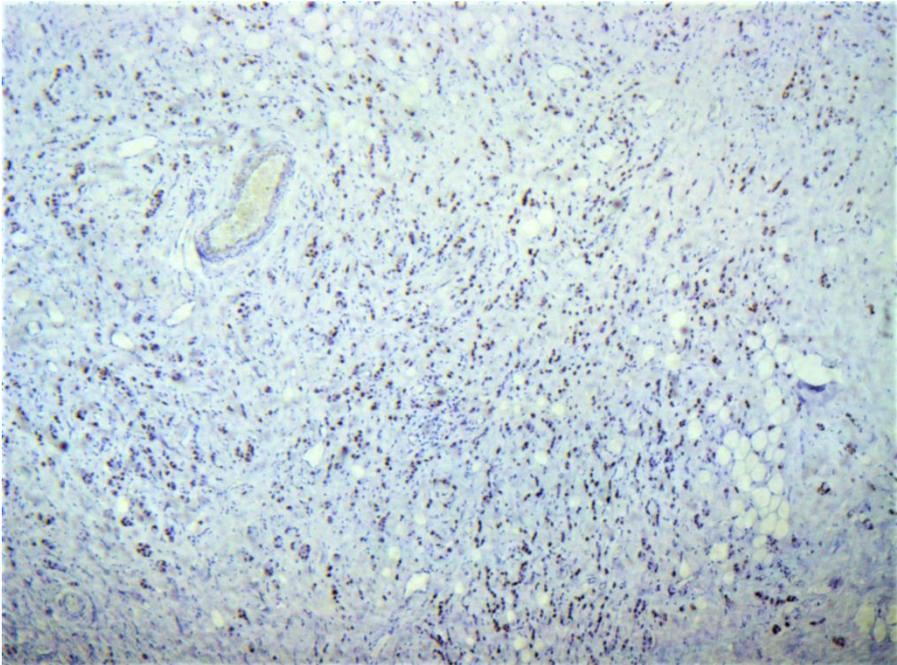
N° du dossier de la patiente : 2842/21, P53 +



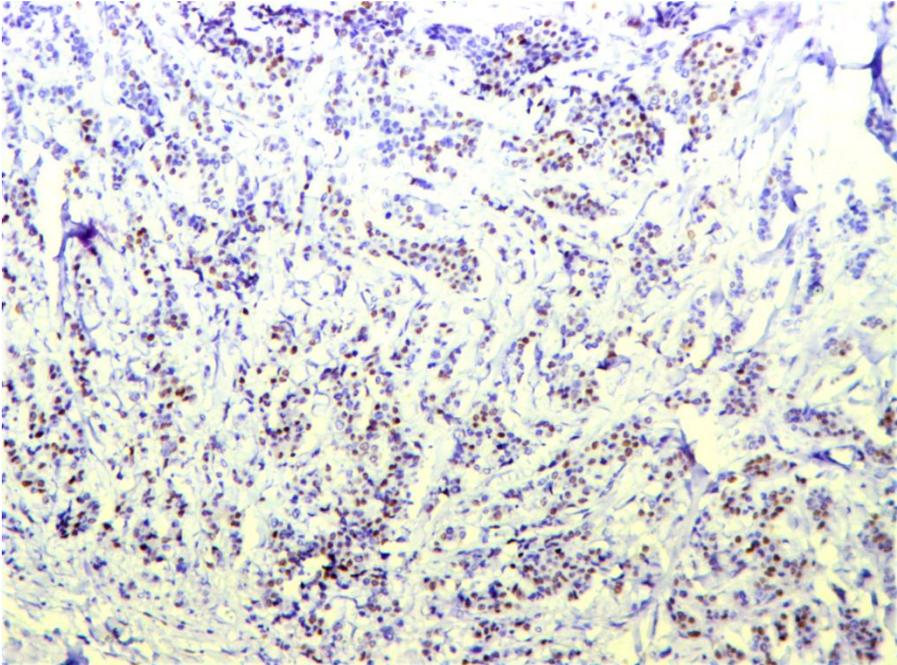
N° du dossier de la patiente : 4418/19, P53 +



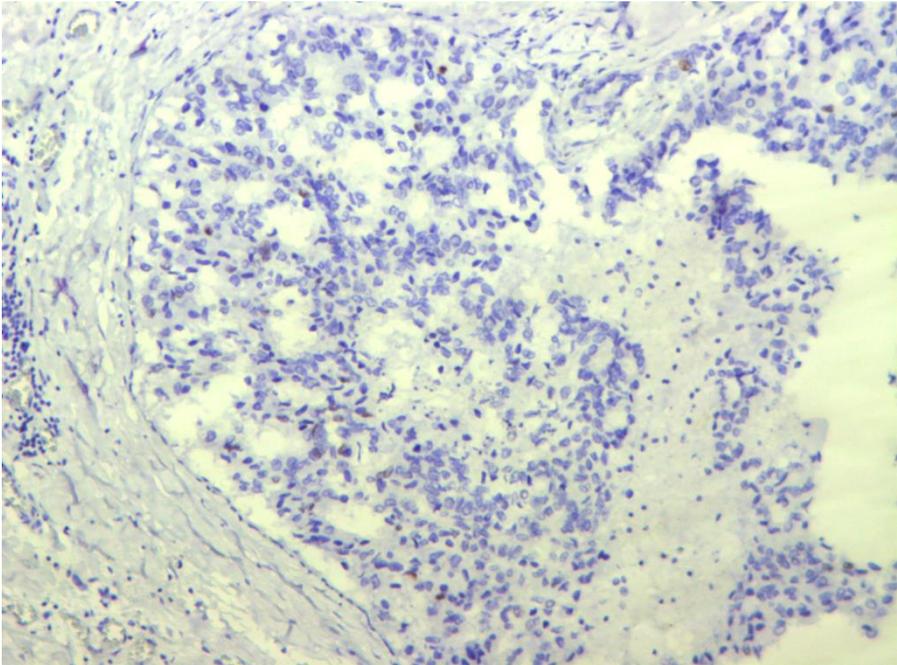
N° du dossier de la patiente : 1136/21, P53 +



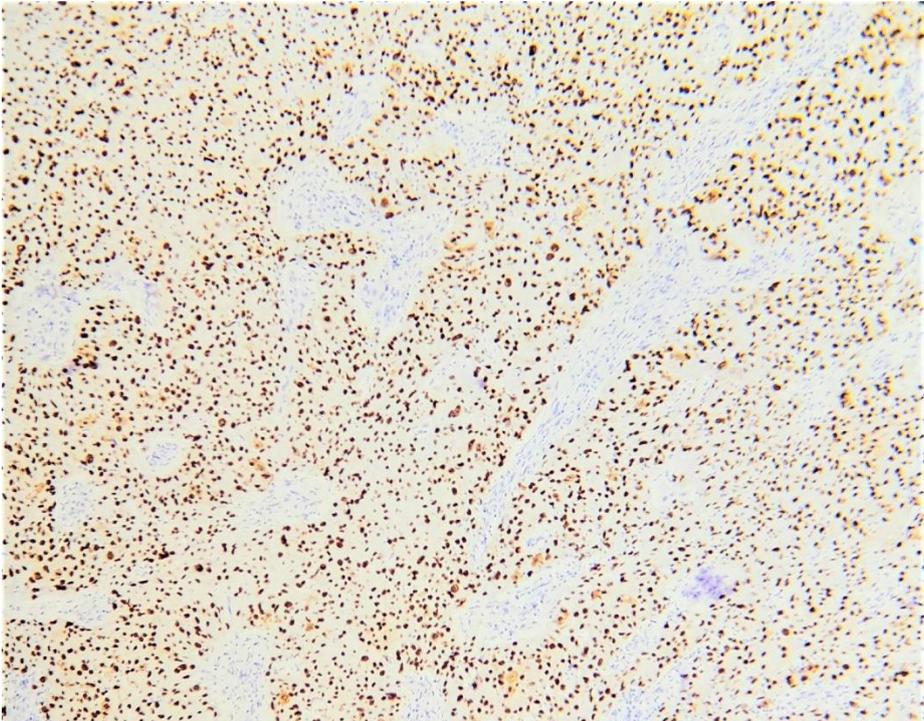
N° du dossier de la patiente : 2851/21, P53 +



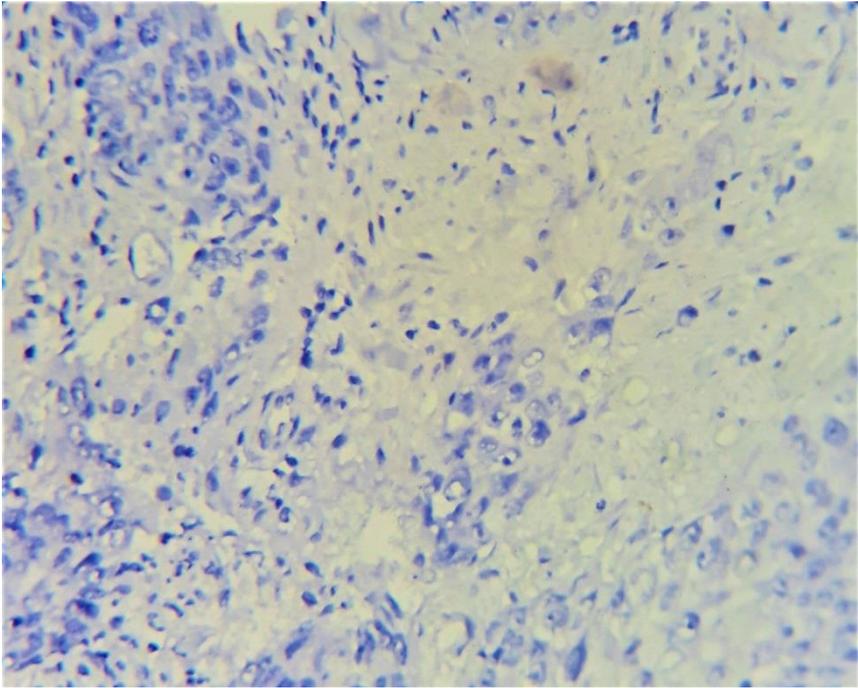
N° du dossier de la patiente : 3508/20, P53 -



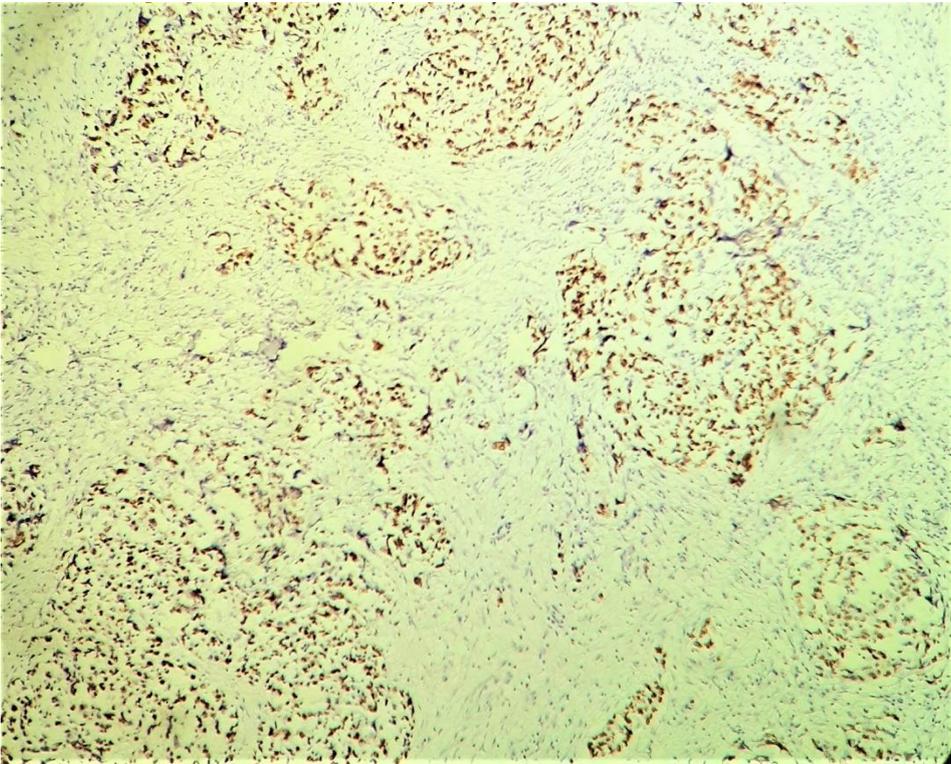
N° du dossier de la patiente : 1039/21, P53 +



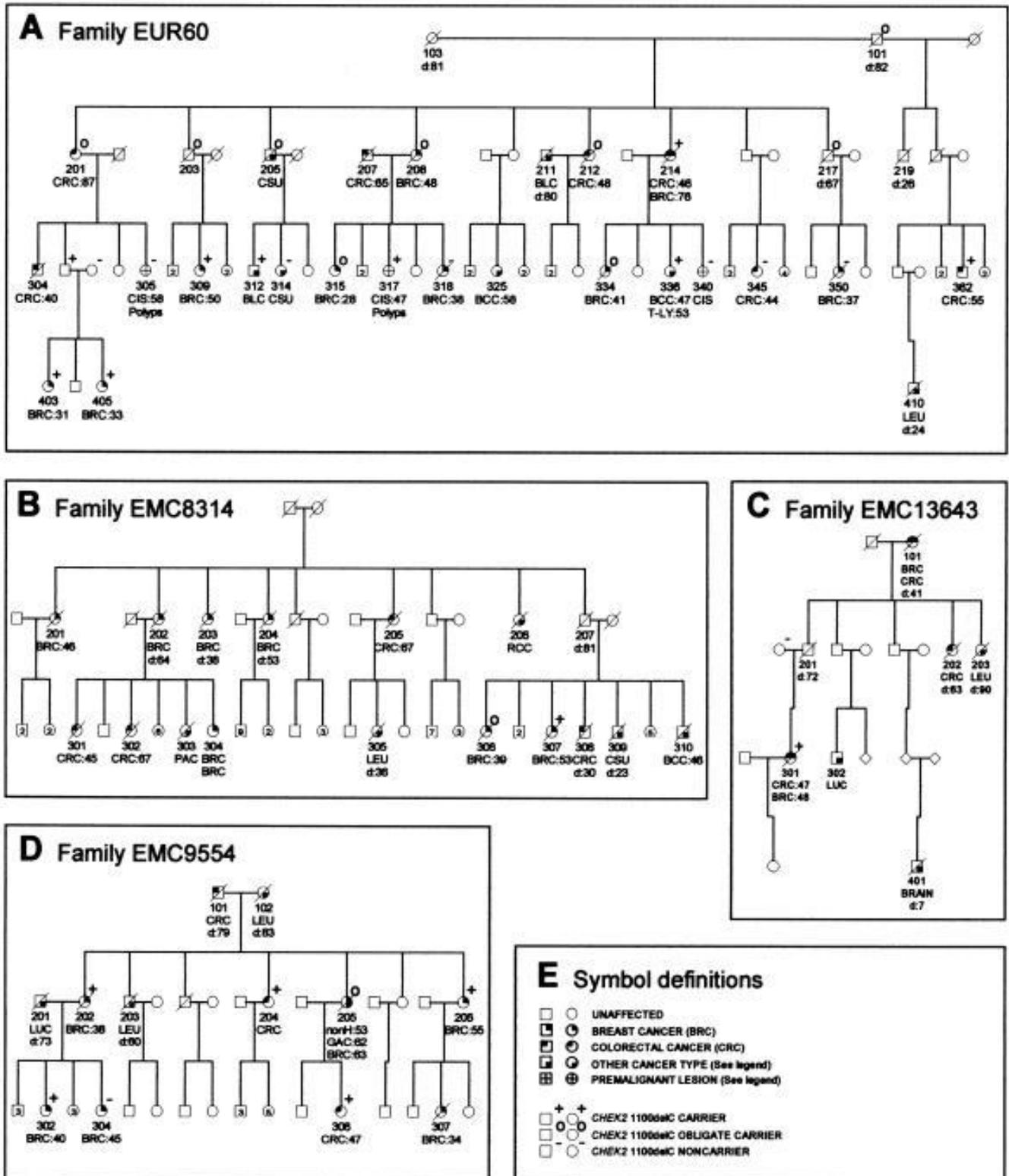
N° du dossier de la patiente : 3679/20, P53 -



N° du dossier de la patiente : 1913/21, P53 +



Annexe 16 : Pedigrees abrégés des familles atteintes d'un cancer du sein HBCC (Hereditary **B**reast and **C**olorectal **C**ancer) qui portent la mutation CHEK2 1100delC (Meijers-Heijboer *et al.*, 2004).



Annexe 17 : Etude histopathologique

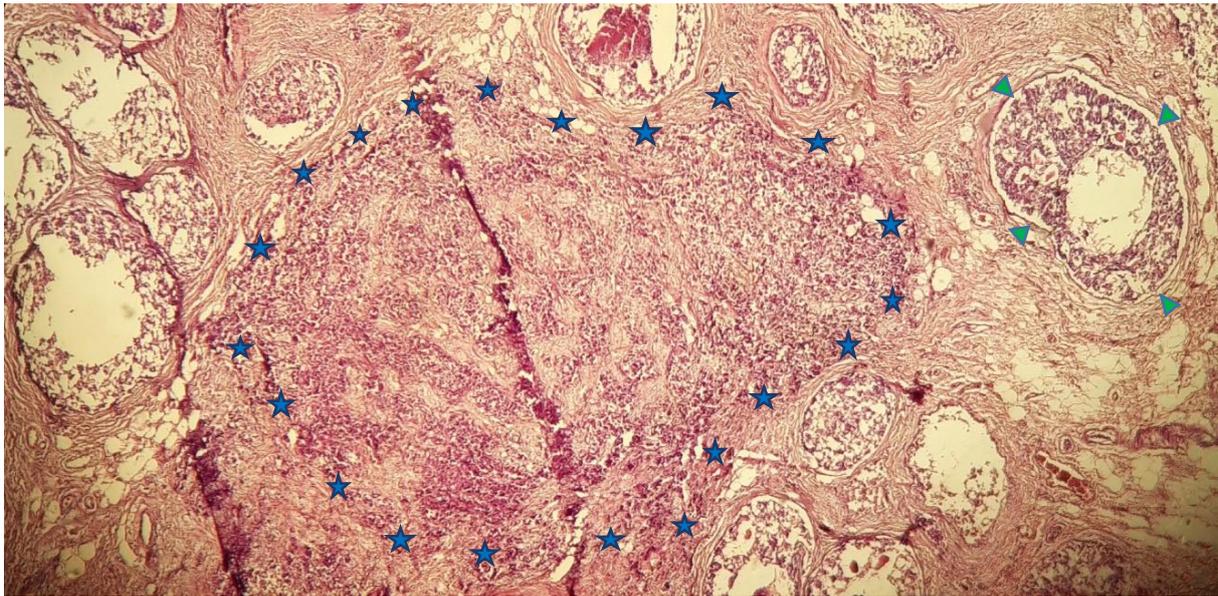


Figure n°59 : Aspect d'un carcinome infiltrant de type NST (entouré par les étoiles bleues) avec des composantes *in situ* (entouré de triangles verts), (HE, G×4).

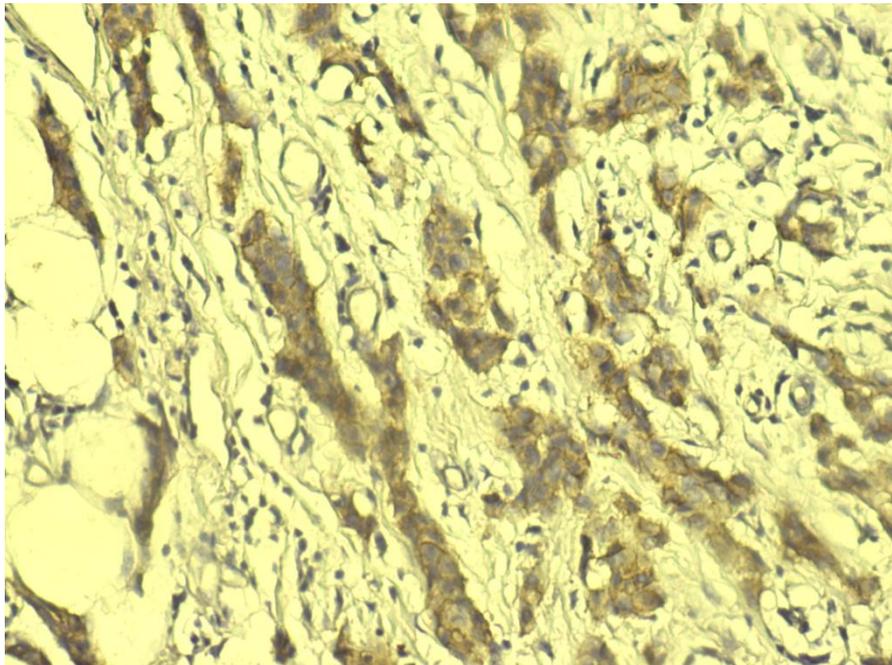


Figure n°60 : Résultat de l'immunohistochimie de Ecad (E cadhérine), marquage membranaire intense et complet (G×20).

La recherche de la surexpression de la protéine Ecad permet de déterminer le type histologique en cas de doute et permet ainsi de confirmer si c'est un carcinome infiltrant de type NST (Ecad+) ou de type Lobulaire (Ecad-).

Résumé

Le cancer du sein constitue le cancer le plus fréquemment diagnostiqué et la principale cause de décès par cancer chez les femmes en Algérie. Son incidence ne cesse d'augmenter surtout chez la jeune femme, d'où l'objectif de notre étude qui vise à analyser les facteurs de risque importants, étudier l'aspect histologique et identifier les marqueurs moléculaires caractérisant le cancer du sein d'un échantillon de jeunes femmes de Bejaia. Comme résultats, nous avons identifié la tranche d'âge la plus affectée se situant entre 41 et 45 ans ; les facteurs de risque comprennent le surpoids, la contraception et les traitements hormonaux tandis que l'allaitement et la grossesse présenteraient des effets protecteurs ; par ailleurs les antécédents familiaux et la prédisposition génétique constituent le facteur de risque principal. De point de vue histologique le carcinome infiltrant de type non spécifique est majoritaire, le grade histo-pronostique SBR II et le stade clinique II ont été également les plus retrouvés avec des pourcentages de 60% et 44,9% respectivement. Les résultats de l'analyse de l'expression des marqueurs moléculaires indiquent que 73,2% surexpriment les récepteurs hormonaux (Œstrogène et Progestérone) et sont traitées par hormonothérapie, 6% surexpriment l'oncogène HER2 et sont traitées par thérapie ciblée, les 20,8% restants sont de type Triple négatif et ne sont traitées que par chimiothérapie associée ou non à une chirurgie ; la p53 a été également retrouvé surexprimée chez 70% des cas de type Triple négatif.

Mots clés : Cancer du sein, facteurs de risque, les types moléculaires, aspect histologique, thérapie ciblée.

Abstract

Breast cancer is the most frequently diagnosed cancer and the leading cause of cancer death among women in Algeria. Because of its incidence which continues to increase especially in young women, our study aimed to analyze the important risk factors, to study the histological aspect and to identify the molecular markers characterizing breast cancer in a sample of young women from Bejaia. As results, we identified the most affected age [41 - 45] years old; risk factors included overweight, contraception and hormonal treatments while breastfeeding and pregnancy had protective effects; furthermore, family history and genetic predisposition constitute the main risk factor. From a histological point of view, Invasive breast carcinoma of no special type is predominant, the histo-prognostic grade SBR II and clinical stage II were also the most found with percentages of 60% and 44.9% respectively. The results of the analysis of molecular markers expression's indicate that 73.2% overexpress hormone receptors (Estrogen and Progesterone) and are treated with hormone therapy, 6% overexpress the HER2 oncogene and are treated with targeted therapy, the remaining 20,8% are Basal-like molecular subtype and are only treated by chemotherapy, whether or not associated with surgery; the p53 was also found to be overexpressed in 70% of basal-like subtype cases.

Keywords : Breast cancer, Risk factors, Molecular subtypes, Histological Study, Targeted Therapy.

ملخص

سرطان الثدي هو أكثر أنواع السرطان الذي يتم تشخيصه والسبب الرئيسي للوفاة من السرطان بين النساء في الجزائر. يمكن أن يكون وراثيًا أو ناتجًا عن عوامل وراثية، نسائية أو توليدية أو بيئية. بسبب انتشاره الذي يستمر في الزيادة خاصة عند الشباب، هدفت دراستنا إلى تحليل عوامل الخطر المهمة، ودراسة الجانب النسيجي والتعرف على العلامات الجزيئية التي تميز سرطان الثدي في عينة من الشباب من بجاية. ومن بين نتائجنا، حددنا الفئة العمرية الأكثر تضررًا التي تتراوح ما بين 41 و45 عامًا؛ عوامل الخطر تمثلت في زيادة الوزن، حبوب منع الحمل والعلاجات الهرمونية في حين أن الرضاعة الطبيعية والحمل تبين أن لها آثار وقائية؛ زيادة إلى ذلك يشكل التاريخ العائلي والوراثة عامل الخطر الرئيسي. من وجهة نظر نسيجية، فإن النوع الغزوي غير النوعي هو السائد، كما أن الدرجة النسيجية SBR II والمرحلة II كانت الأكثر انتشارًا بنسب 60% و44.9% على التوالي. تشير نتائج تحليل التعبير عن المركبات الجزيئية إلى أن 73.2% إفراط في التعبير عن مستقبلات الهرمونات (الإستروجين والبروجسترون) وتعالج بالعلاج الهرموني، 6% إفراط في التعبير عن الجين الورمي HER2 ويتم علاجها بالعلاج الموجه، 20.8% المتبقية هم من النوع الثلاثي السلبي ولا يعالجون إلا بالعلاج الكيميائي، سواء كان مرتبطًا بالجراحة أم لا؛ تم العثور أيضًا على p53 بشكل مفرط في 70% من الحالات السلبية الثلاثية.

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي، عوامل الخطر، دراسة الأمراض النسيجية، الأنواع الجزيئية، العلاج الموجه.