

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE AKLI MOHAND OULHADJ – BOUIRA
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET DES SCIENCES DE LA TERRE
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



Réf :/UAMOB/F.SNV.ST/DEP.BIO/2017

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME MASTER

Domaine : SNV Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Physiologie cellulaire et physiopathologie

Présenté par :

M^{elle} SAYAH Amel

M^{elle} SEBIAT Soumia

Thème

Etude Histo-pathologique et immunohistochimique du cancer du sein

Soutenu le : 01/07/2018

Devant le jury composé de :

<i>Nom et Prénom</i>	<i>Grade</i>		
Mme CHERIFI Zakia	MAA	Univ. de Bouira	Présidente
Mme BOUTELDJA Razika .	MAA	Univ. de Bouira	Promotrice
Mr LIBDIRI Farid	MAA	Univ. de Bouira	Examineur

Année Universitaire : 2017/2018

Remerciements

Alhamdo li Allah qui nous a éclairés sur les voies de la science et de la connaissance et qui nous a aidés à compléter ce modeste travail.

Premièrement, nous remercions Madame Bouteldja Razika pour avoir accepté de nous encadrer et de nous diriger, pour son soutien, ses encouragements ainsi que pour la confiance qu'elle nous a accordé en réalisant ce travail.

Nous remercions aussi l'ensemble des membres du jury d'avoir accepté d'examiner ce travail, et tout particulièrement. Madame CHERIFI .Z qui nous a fait honneur d'accepter de présider notre jury de soutenance et monsieur LIBDIRI.

F qui nous a fait honneur d'avoir accepté de juger ce travail

Nos remerciements vont également à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail, notamment:

Toutes les personnes qui travaillent dans le laboratoire d'anatomie pathologique de l'EPH de Bouira : Mme Frenzi O et Mme Mecheri .W

Dédicace

Je dédie ce modeste mémoire, en premier lieu à mes très chers parents, aucun mot, aucun dédicace ne peut exprimer ma considération et l'amour éternel et pour les sacrifices qu'ils consentis pour mon instruction et mon bien être.

A mes très chers frères : Karim, Arezki, Yanis et Rafik,

A ma chérie binôme soumia

Amon mari Kamel ainsi que sa famille

A mes amis intimes Fatiha, Remdane, Souad

Que j'aime énormément, votre affection et votre soutien m'ont été d'un grand secours au long de ma vie personnelle. Merci d'avoir été à mes coté dans les moments difficiles, je vous souhaite un avenir plein de joie de bonheur.

A tous mes camarades de promotion sans exception en leur souhaitant plein de succès.

S.Amel

DEDICACES

Je dédie ce modeste travail

A mes parents, qui ont toujours tous fait pour que je ne manque de rien dans ma vie , Mercie pour votre amour ,merci de toujours croire en moi , et d'être toujours présents .

A mon frère NABIL

A mes cousines : FADOUA, DONIA, AYA

A mes tantes : SAMIA, HAKIMA, WAHIBA

A ma chère binôme Amel

A mes amis intime FATIHA, SOUAD, KHALEF

A toutes les personnes qui de près au du loin ont participé à cette aventure, ainsi que toutes les personnes, qui m'ont soutenu tout au long de mes études.

S.Soumia

Liste des abréviations

Liste des abréviations

CCI : Carcinome canalaire infiltrant.

CCIS : Carcinome canalaire *in situ*.

CLI : Carcinome lobulaire infiltrant.

CLIS : Carcinome lobulaire *in situ*.

CS : cancer du sein.

DAB : 3, 3'-diaminobenzidine

EPH : Etablissement publique Hospitalier.

GR: Grossissement.

HER2: Human epidermal growth factor receptor 2.

IHC : Immuno-histochimie.

IRM : Imagerie résonance magnétique

PBS : phosphate buffer salin

RE: Estrogen Receptor.

SBR: Scarff-Bloom-Richardson

THS: Traitement hormonal substitutif.

TNM: Tumor Node Metastasis.

UTDL : Unité terminale ducto-lobulaire

% : Pourcentage.

Liste des figures

Figure 01 : Structure de la glande mammaire (Bastian ,2001).

Figure 02 : Vascularisation du sein

Figure 03 : Innervation du sein

Figure 04: Anatomie et organisation histologique de la glande mammaire.

Figure 05: Stade 1 du cancer du sein.

Figure 06 : Stade 2 du cancer du sein.

Figure 07 : Stade 3 du cancer du sein.

Figure 08 : Stade 4 du cancer du sein.

Figure 09 : Tumorectomie et mastectomie.

Figure 10 : La fixation de la pièce dans le formol.

Figure 11 : enregistrement de la pièce.

Figure 12 : Etape de la prise en charge macroscopique d'une pièce mastectomie.

Figure 13 : La mise dans les cassettes.

Figure 14 : Automate de déshydratation.

Figure 15: L'appareil d'inclusion.

Figure 16 : Microtome et bain marie.

Figure 17 : Plaque chauffante.

Figure 18 : Etape de coloration.

Figure 19: Montage des lames.

Figure 20 : Aspect histologique d'un carcinome canalaire infiltrant hémorragique CCI (GX10).

Liste des figures

Figure 21 : Aspect histologique d'un Carcinome canalaire infiltrant CCI (GX40).

Figure 22: Aspect histologique d'un carcinome canalaire infiltrant CCI (GX4).

Figure 23 : Aspect histologique d'un carcinome canalaire infiltrant CCI (GX10).

Figure 24 : Aspect histologique d'un carcinome canalaire infiltrant CCI (GX40).

Figure 25 : Lecture immunohistochimique des lames (X40).

Figure 26 : Répartition des cas par tranche d'âge.

Figure 27 : Répartition des patients en fonction de sexe.

Figure 28 : Répartition des patients selon les types histologique du cancer mammaire.

Figure 29 : Répartition selon grading SBR.

Figure 30 : Répartition des cas étudié en fonction de la location.

Figure 31 : Répartition des patients selon la taille tumorale et stade T du TNM.

Figure 32 : Répartition des patients selon l'envahissement ganglionnaire.

Figure 33 : répartition des patients selon les statuts métastatiques.

Figure 34 : Répartition des cas selon le statut HER2 et RE.

Liste des tableaux

Liste des tableaux :

Tableau 01: Classification histologique des cancers mammaires préconisée par l’OMS.

Tableau 02 : Classification histopathologique pTNM du cancer du sein selon AJCC, 7ème édition, 2009)

Tableau 03 : Grade des carcinomes mammaire d’après Eltson et Ellis, 1991.

Tableau 04: Le taux de grade SBR en fonction de différentes populations.

Tableau 05: Le taux de la taille en fonction de différentes populations.

Tableau 06: Le taux de nombre de ganglion en fonction de différentes populations.

Tableau 07 : Le taux d’ER selon les différentes populations.

Sommaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction..... 1

Chapitre I : la glande mammaire

I.1. Anatomie de la glande mammaire 2

I.1.1. Configuration externe 2

I.1.2. Vascularisation et innervation 2

I.1.2.1. Vaisseaux sanguins..... 3

I. 1.2.1.a. Veines 3

I.1.2.1.b. Artères 4

I.1.2.2. Drainage lymphatiques..... 4

I.1.2.3. Innervation 4

I.2. Histologie de la glande mammaire 5

I. 3. Physiologie de la glande mammaire 6

CHAPITRE II : Le cancer du sein

II.1. Définition 8

II.2. Les facteurs de risque 8

III.3. Classification du cancer du sein 9

II.3.1. Classification histologiques du cancer du sein..... 9

II.3.2. Classification TNM 10

II.3.3. Les différents grades (classification SBR)..... 11

II. 4. Les mécanismes de la cancérisation..... 12

II.5. Les stades de cancer du sein 13

II.6. Métastases du cancer du sein 16

CHAPITRE III : diagnostic et La prise en charge thérapeutique

III.1. Diagnostic de cancer du sein 8

III.1.1. Examens complémentaires..... 18

III.1.1.1. Etude anatomopathologique..... 18

III.1.1.2. L'échographie mammaire bilatérale..... 19

Sommaire

III.1.1.3. L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) mammaire.....	19
III .1.1.4. La mammographie.....	19
III.1.1.5. L'immunohistochimie (IHC).....	19
III .2. La prise en charge thérapeutique	19
III.2.1. Bilan d'extension.....	19
III.2.2. Traitement chirurgical.....	20
III.2.3.Chimiothérapie.....	20
III.2.4.Radiothérapie.....	20
III.2.5.Hormonothérapie.....	20

Partie expérimentale

I. Matériel et Méthodes	21
I.1.Période et lieu d'étude	21
I.2. Matériel	21
I.3. Méthode	21
I .3.1.Techniques de prélèvement des échantillons	21
I.3.2.Technique histologique	22
I.3.2.a. Fixation.....	22
I.3.2.b. Enregistrements	22
I.3.2.c. La prise en charge macroscopique de la pièce	23
I.3.2.d. La mise dans les cassettes	25
I.3.2.e. Déshydratation	25
I.3.2.f. L'inclusion	26
I.3.2.g. Réalisation des coupes	27
I.3.2.h. Coloration	28
I.3.2.i. Le montage	29
I.3.3. Etude du profil d'expression de l'oncogène HER2 par technique immunohistochimique	29
Résultats	31
I. Etude histopathologique.....	31
I .1. Etude chez l'homme	31
I .2. Etude chez la femme	32

Sommaire

I.3.Etude immunohistochimique	34
II. Résultat Rétrospective	35
II.1.L'âge	35
II.2.Sexe	36
II.3 .Etude de la fréquence des types histologiques	37
II.4.Les grades SBR	37
II.5.Localisation de la tumeur	38
II.6. répartition des patients selon la taille de la tumeur et stade T du TNM	39
II.7.L'envahissement ganglionnaire	39
II.8.Métastase	40
II.9.L'immunohistochimie	41
Discussion	42
I. Facteur de risque	42
I.1. Facteur d'âge	42
I.2. Les types histologiques	42
I.3. Grade SBR	43
I.4. Sièges de la tumeur.....	44
I.5 .La classification TNM du cancer du sein	44
I.6.Les récepteurs RE	45
I.7.Le statut HER2.....	45
Conclusion.....	46
Références bibliographique	
Annexes	
Résumé	

Introduction

Le cancer du sein en Algérie, il affecte habituellement les femmes de plus de 50 ans. Cependant, les femmes de tout âge peuvent avoir un cancer du sein et dans de rares cas, le cancer du sein peut aussi affecter les hommes. Cette pathologie reste la principale cause de mortalité féminine en Algérie et dans le monde et demeure donc un problème majeur de santé publique. (Ander N et al ,2005).

L'histopathologie occupe une place importante parmi les méthodes de diagnostic des cancers. Les cancers du sein se développant à partir des cellules épithéliales des canaux et des lobules sont des carcinomes représentant 98% des cas de cancers mammaires. Le carcinome canalaire infiltrant (CCI) occupe la première place avec 70% des cas, le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) est retrouvé dans 5 à 15% des cas et les carcinomes non infiltrant ou in situ avec 15% des cas. Ce cancer peut aussi apparaître chez l'homme, mais c'est extrêmement rare (moins de 1% des cancers du sein. (Tahiri Z, 2007). De nos jours, plusieurs facteurs de risque de développement du cancer du sein sont reconnus, tels que les antécédents familiaux de cancer du sein, l'âge avancé, la puberté précoce, la ménopause tardive, la nulliparité et l'obésité. Mais, aucun facteur n'a pu être impliqué directement dans l'étiopathogénie de ce cancer, à l'exception de la transmission héréditaire de certains gènes de prédisposition, en particulier les gènes BRCA1 et 2, impliqués dans 5-10% des cas de cancer du sein (Wang Y et al ,1995)

Le traitement initial du cancer infiltrant du sein est multidisciplinaire, comportant une part de traitements à visée essentiellement locale, la chirurgie et la radiothérapie, et une part de traitements généraux visant notamment à réduire le risque de diffusion métastatique, la chimiothérapie, l'hormonothérapie et les biothérapies ou thérapies ciblées. (Amalric R et al;1976).

L'objectif de notre travail est d'étudier les aspects cliniques et histopathologiques du cancer du sein diagnostiqué dans l'EPH de Bouira.

Notre travail est réparti en deux parties :

La première partie, sectionnée en deux chapitres, un premier chapitre aborde un rappel anatomo-physiologique, suivi d'un deuxième chapitre dans lequel on décrit les facteurs de risque, les facteurs pronostiques et les classifications histo-pathologique.

La deuxième partie comporte une étude rétrospective et anatomo-pathologique, consacrée à la présentation des matériels et des procédés méthodologiques, et après on cite les résultats et la discussion suivie d'une conclusion.

Chapitre I : la glande mammaire**I.1. Anatomie de la glande mammaire****I.1.1. Configuration externe**

Le sein est un organe constitué principalement d'un tissu graisseux qui repose sur les muscles pectoraux à l'aide de ligaments appelés ligament de Cooper. Chez la femme, sa principale fonction est la lactation alors que chez l'homme, les seins demeurent immatures et n'ont aucun rôle. La glande mammaire humaine consiste en une structure tubulo-alvéolaire composite formée par 15 à 25 lobes irréguliers irradiant à partir du mamelon. La peau qui entoure le mamelon, l'aréole, est pigmentée et contient des glandes sébacées (glandes de Morgani) qui s'hypertrophient à la grossesse et prennent alors le nom de tubercule de Montgomery. Les sécrétions de ces glandes participent probablement à la protection du mamelon et de l'aréole lors de l'allaitement. Les lobes qui forment la glande mammaire sont séparés par une couche de tissu conjonctif dense et se trouvent enfouis dans du tissu graisseux. Un canal unique, le canal galactophore, draine chaque lobe par l'intermédiaire d'un orifice propre à la surface du mamelon. Juste avant de s'ouvrir à la surface, le canal galactophore forme une dilatation appelée sinus lactifère. Le mamelon contient des travées de muscles lisses orientées parallèlement aux galactophores et circulairement près de sa base. A l'intérieur de chaque lobe, le canal principal se ramifie en de nombreuses branches pour former les canaux terminaux, aboutissant chacun à un lobule constitué de multiples acini ou alvéoles. Chaque canal terminal forme avec le lobule associé une unité terminale ducto-lobulaire (UTDL). Ces unités sont très sensibles aux variations hormonales et il est admis que la plupart des lésions mammaires mastosiques et carcinomateuses se développent à partir de l'UTDL. Les lobules sont séparés les uns des autres par du tissu conjonctif interlobulaire moyennement dense, tandis que le tissu conjonctif intralobulaire entourant les canaux l'intérieur de chaque lobule est moins fibreux et plus vascularisé, l'intérieur de chaque lobule (figure 1) (Adriaenssens et al, 2008).

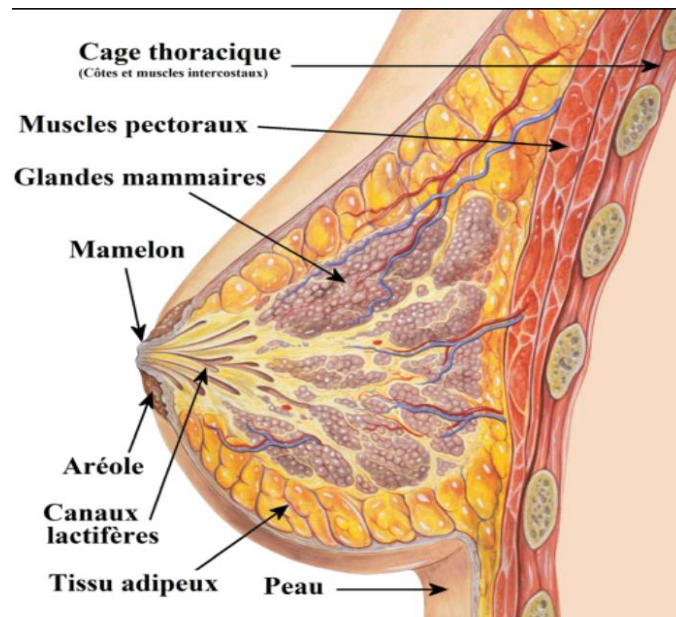


Figure 1 : Structure de la glande mammaire (Bastian ,2001).

I.1.2.Vascularisation et innervation :

I.1.2.1.Vaisseaux sanguins

Les Vaisseaux sanguins qui pénètrent dans la glande proviennent de plusieurs origines, se ramifient dans le stroma et se terminent dans le plexus capillaires autour des canaux, des lobules ainsi que leurs acini. L'aspect vasculaire devient beaucoup plus riche dans la glande active.

I. 1.2.1.a. Veines

Le drainage veineux se fait selon deux voies, à savoir une voie profonde dans laquelle les veines se rendent aux veines thoraciques externes en dehors, à la veine thoracique en dedans et aux veines intercostales en arrière (Rouvière H et al, 2002).ainsi qu'une voie superficielle (ou sous cutanée) aboutissant sur le plan latéral dans la veine thoracique externe ou sur le plan sagittal dans la veine thoracique interne (Sylvain J, 2004).

I.1.2.1.b. Artères

L'irrigation de la glande mammaire s'effectue par les branches perforantes de l'artère thoracique interne, qui traversent les six espaces intercostaux pour assurer la vascularisation de la partie interne de la glande mammaire. Les parties externe et inférieure reçoivent leurs artères des artères thoraciques externes, scapulaire inférieure, thoracoacromiale et thoraciques supérieur, branches de l'artère axillaire. Enfin la glande mammaire reçoit encore quelques

rameaux des artères intercostales. La majeure partie des artères aborde la glande mammaire par sa face superficielle (Figure 2) (Rouvière H al, 2002).

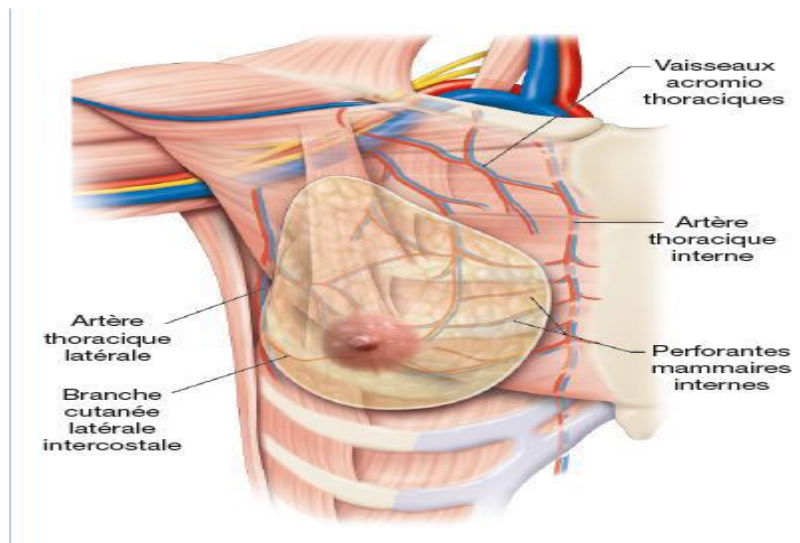


Figure 2 : Vascularisations du sein (Agur et al ,2009)

I.1.2.2. Drainage lymphatiques

Les voies de drainage lymphatique mammaire semblent s'organiser de la manière suivante: un premier réseau lymphatique superficiel (Sappey C, 1885). drainant le parenchyme glandulaire superficiel jusque dans les lymphonoeuds (ganglions) axillaires, et un réseau profond (Hidden G et al, 1973), drainant le parenchyme glandulaire profond jusque dans les chaînes mammaires interne (Oliviera JB et (2006).

I.1.2.3. Innervation

On distingue les nerfs profonds et les nerfs superficiels :

- ✓ Les nerfs profonds sont des filets sympathiques qui se rendent à la glande avec des vaisseaux.
- ✓ Les nerfs superficiels sont des filets sensitifs qui proviennent de la branche supra claviculaire du plexus cervical, des branches thoraciques du plexus brachial, des rameaux perforants des 2ème ; 3ème, 4ème, 5ème et 6ème nerfs intercostaux.

Tous ces nerfs envoient de nombreux filets à l'aréole et au mamelon qui sont de ce fait parmi les régions les plus sensibles de l'organisme (Figure 3) (Haller M ,1973).

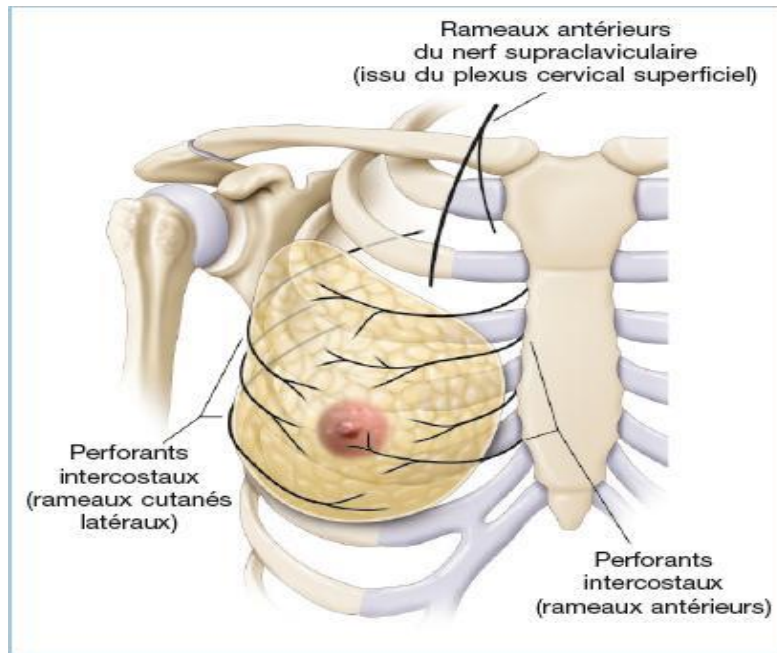


Figure 3 : Innervation du sein (Couturaud et al. 2011).

Chez l'homme l'ébauche de la glande mammaire masculine correspond à celle de la femme mais son développement reste modeste. La puberté peut parfois déclencher un processus, le plus souvent transitoire, qui mène à un développement plus marqué du sein (gynécomastie). (Hamladji RM, 2006).

I.2. Histologie de la glande mammaire

Le tissu mammaire est formé d'une variété de types cellulaires. (Ollivier-Bousquet M et al ,2005).

Une monocouche de cellules épithéliales, de forme cubique, tapisse la lumière des canaux et des acini. Elle présente un phénotype sécrétoire très caractéristique (Olivier-Bousquet M ,2006). Juste au dessous s'organise une ceinture discontinue de cellules myoépithéliales, de forme allongée, qui expriment une forme d'actine et favorisent l'éjection du lait, synthétisé et accumulé dans les acini, en se contractant. Cette bicouche cellulaire est délimitée par une membrane basale, qui est apte de limiter la prolifération des cellules épithéliales et d'induire leur polarisation (Lurant, 2003.Sylvan ,2004.Vandermoere F ,2005).

Parmi les cellules du stroma, les fibroblastes du tissu mammaire contribuent à l'organisation de la matrice extracellulaire sur laquelle repose l'épithélium mammaire. Un dysfonctionnement de ces fibroblastes contribue à la désorganisation de cette matrice et peut permettre aux cellules de migrer hors de la couche épithéliale. Les adipocytes du stroma, bien que n'étant pas strictement considérés comme des cellules mammaires, sont des partenaires

indispensables à la mise en place du tissu mammaire. En effet, en absence du coussin adipeux, les ébauches mammaires sont incapables de se développer et de constituer le réseau de canaux et de lobules mammaires (Figure 04) (Tahiri Z, 2007).

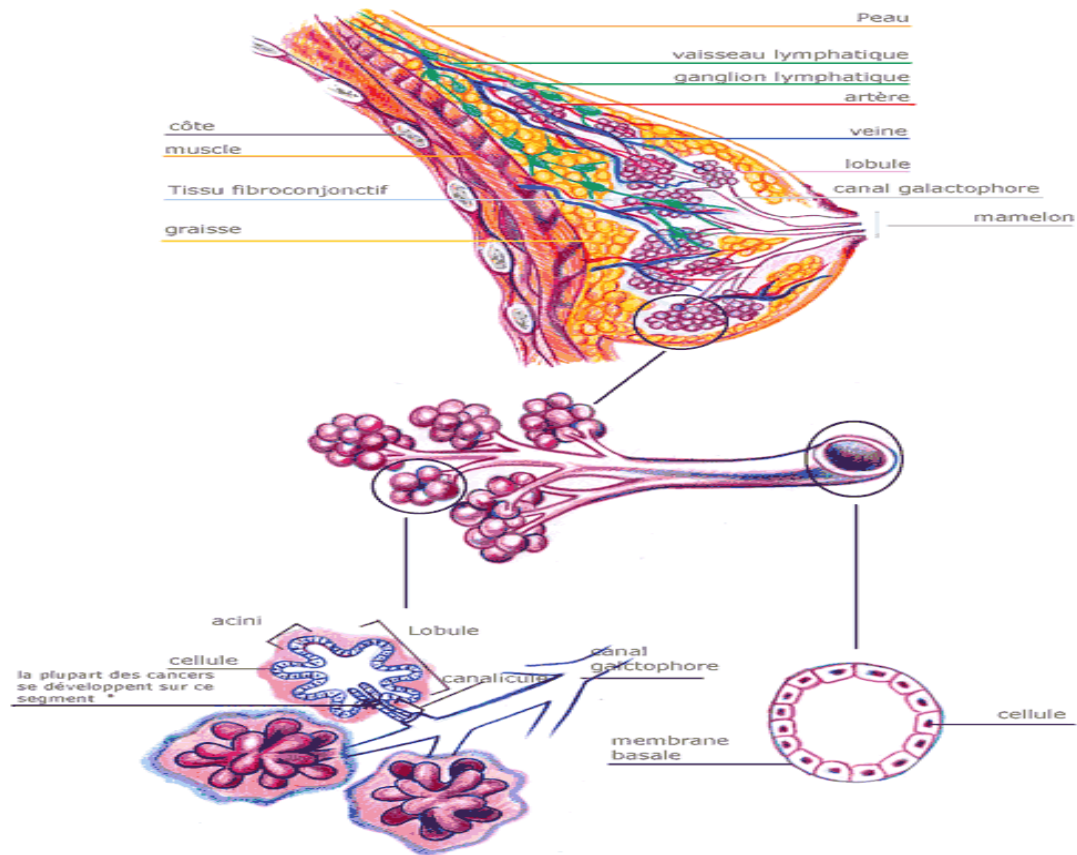


Figure 4 : anatomie et organisation histologique de la glande mammaire (Bastian ,2001).

I. 3. Physiologie de la glande mammaire

Le sein se développe tout au long de la vie de la femme, du stade fœtal à la ménopause, sous l'influence des hormones sexuelles (œstrogènes et progestérone) et de facteurs de croissance. C'est lors du 3^{ème} trimestre de la grossesse que les hormones maternelles provoquent une canalisation de l'épithélium mammaire, une différenciation du parenchyme, la formation des canaux galactophores ainsi que le développement du réseau lobulo-alvéolaire.

Durant la puberté, les modifications sont importantes dues à une augmentation du tissu graisseux. Avec la mise en place des cycles menstruels, la glande mammaire est soumise à une alternance d'exposition aux œstrogènes et à la progestérone. Ce sont essentiellement les canaux qui vont se développer et se diviser pour former des bourgeons terminaux lesquels vont former ultérieurement des bourgeons alvéolaires (lobules de type 1). Au cours de la maturation sexuelle, ces lobules évolueront en lobules de type 2 puis de type 3, et ce

lentement jusqu'à l'âge de 35 ans. La différenciation totale de ces lobules ne pourra être atteinte si aucune gestation ne survient (Russo J et al ,2004).

La gestation et la lactation entraînent des modifications importantes du sein. Il augmente de volume, le mamelon devient saillant, l'aréole se pigmente comme le mamelon et prend un aspect grenu.

Durant la grossesse, les ramifications terminales des canaux se multiplient et de nombreuses alvéoles se développent (jusqu'à 80 alvéoles par lobule) sous l'influence notamment des hormones œstrogènes/progestérone et de facteurs de croissance tels que le TGF- α (TumorGrowth Factor- α). (Lamote I et al).

Les cellules sécrétrices sont totalement différenciées et on parle alors de lobules de type 4. Après l'accouchement, durant 2 à 3 jours, la sécrétion mammaire est fluide et jaunâtre, c'est le colostrum. Au 3e jour, la sécrétion grasseuse augmente et le colostrum se transforme en lait. Ainsi la glande mammaire n'achève son développement qu'avec la première lactation.

A la ménopause, le déclin des fonctions ovariennes provoque une régression des structures de la glande mammaire : les canaux galactophores sont maintenus, mais les alvéoles restantes ainsi que les lobules continuent de régresser avec l'âge. (Osborne C et al ,2004).

Chapitre II : Le cancer du sein

II.1. Définition

Les cancers du sein se définissent comme une prolifération maligne de cellules épithéliales bordant les canaux ou les lobules du sein appelés respectivement carcinomes canaux ou lobulaires. S'il y a une effraction de la membrane basale, séparant l'épithélium du tissu conjonctif, ces carcinomes sont dits infiltrants. Dans le cas contraire, ils sont dits carcinome in situ ou intra-canaux. Ils possèdent ou non un potentiel métastatique. (Musgrove et al, 2009).

II.2. Les facteurs de risque

- **Le sexe** : est le principal facteur de risque de cancer du sein car il concerne 99% de femmes contre 1% d'hommes.
- **L'âge** : est un des facteurs de risque les plus importants de cancer du sein. L'incidence du cancer du sein a une courbe âge-dépendant : plus l'âge augmente et plus le risque augmente. À partir de 50 ans, une femme sur 10 aura un cancer du sein durant les 30 années qui lui restent à vivre (Tardivon A et al ,2009).
- **La nulliparité, l'âge tardif au premier enfant, une puberté précoce (avant 11 ans) et une ménopause tardive (après 55 ans)** : sont des facteurs de risque de cancer du sein actuellement bien établis. L'ensemble de ces facteurs évoque une augmentation de risque liée à une surexposition aux oestrogènes endogènes : on parle de cancer hormono-dépendant
- rôle péjoratif **de la contraception orale oestroprogestative**, de même que le rôle protecteur de **l'allaitement** restent controversés et probablement de faible ampleur. (Brettes J.P et al, 2007.Tardivon A et al ,2009).
- **Le traitement hormonal substitutif (THS)** : Le THS de la ménopause est prescrit pour pallier la diminution du niveau des hormones ovariennes circulantes. Les femmes sous THS présentent un risque augmenté de cancer du sein, si on les compare aux femmes qui ne l'ont jamais utilisé, et le risque de cancer du sein augmente avec la durée d'utilisation (Andre N et al, 2005).
- **La densité mammaire** : augmente le risque de cancer du sein. Les femmes qui présentent une très forte densité mammaire ont un risque 4 à 6 fois plus élevé de cancer (Despeyroux S, Lefevre M ,2010).
- **Le mode de vie** : influe sur le risque de cancer du sein. Ainsi, la quantité totale de calories consommées, **l'obésité** d'autant plus qu'elle est post-ménopausique et **la**

consommation d'alcool sont des facteurs de risque établis. Le lien entre **tabagisme** et cancer du sein apparaît de plus en plus probable tout en restant relativement limité. Il augmente chez les femmes ayant commencé à fumer jeune

- **Facteur familiale** : Les femmes avec une histoire familiale de cancer du sein (que ce soit dans la branche maternelle ou paternelle) ont un risque accru d'être atteintes. On retrouve un facteur familial chez environ 10 à 15% des patientes mais la transmission d'un gène muté n'est identifiée que dans la moitié de ces cas familiaux. Actuellement, deux gènes principaux ont été identifiés : les gènes BRCA1 (sur le bras long du chromosome 17) et BRCA2 (sur le bras long du chromosome 13). (Brettes J.P et al, 2007. Tardivon A et al, 2009).

II.3. Classification du cancer du sein

II.3.1. Classification histologiques du cancer du sein (Voir annexe 01)

Tableau 1 : Classification histologique des cancers mammaires préconisée par l'OMS (Tavassoli., 2003).

Tumeurs épithéliales non infiltrantes	Tumeurs épithéliales infiltrantes
Carcinome Canalaire In Situ (intra-canalaire) (CCIS) Carcinome lobulaire in situ (CLIS)	Carcinome canalaire infiltrant de forme commune Carcinome canalaire infiltrant avec composante intra-canalaire prédominante Carcinome lobulaire infiltrant Carcinome mucineux Carcinome médullaire Carcinome papillaire Carcinome tubuleux Carcinome adénoïde kystique Carcinome sécrétant juvénile Carcinome apocrine Carcinome métaplasique de type épidermoïde Carcinome métaplasique de type à cellules fusiformes Carcinome métaplasique de type chondroïde et osseux Carcinome métaplasique de type mixte Maladie de Paget du mamelon

Le carcinome chez l'homme :

Rare, 100 fois moins que chez la femme. Il représente 1% de tous les cancers de l'homme. Il est lié à une perturbation hormonale.

Il semble exister une incidence familiale comme pour les cancers du sein de la femme. L'âge de survenu est plus tardif (autour de 60 ans). Il faut noter la fréquence des cancers bilatéraux et des cancers multiples. Les types histologiques sont superposables à ceux de la femme, avec toutefois une nette fréquence des carcinomes intracanaux strictes. Les métastases ganglionnaires sont moins fréquentes. Le taux de survie à 5 ans est d'environ 60%. (Benahsene K, 2016)

II.3.2. Classification TNM

La classification TNM (Tumor Node Metastasis) est la norme acceptée internationalement pour la stadification du cancer, publiée par l'UICC (Union for International Cancer Control).

La classification TNM est un système basé sur la mesure de la tumeur primitive (T), le statut des adénopathies régionales (N pour lymph Node) et l'absence ou la présence de métastases (M). La classification pTNM est la classification histopathologique, p correspondant à "pathology".

TNM désigne :

- T correspond à la taille de la tumeur primaire
- N correspond à la participation régionale ganglionnaire
- M correspond à la présence ou non de métastase à distance (Tableau II).

Tableau 2 : Classification histopathologique pTNM du cancer du sein selon AJCC, 7ème édition, 2009) (Adem c, 2014).

T : Tumeur primitive	
Tx	
T0	pas de tumeur primitive décelable
Tis	carcinome in situ
Tis (CCIS)	carcinome canalaire in situ
Tis (CLIS)	carcinome lobulaire in situ
Tis (Paget)	maladie de Paget du mamelon
T1	tumeur ≤ 2 cm

T1mi	micro-invasion $\leq 0,1$ cm
T1a	$0,1$ cm \leq tumeur $\leq 0,5$ cm
T1b	$0,5$ cm \leq tumeur ≤ 1 cm
N : Adénopathies régionales	
pN0	Absence de métastase ganglionnaire régionale détectée en histologie standard (y compris un amas de cellules tumorales de moins de 0.2 mm)
pN1mi	Micro-métastase (entre 0.2mm et/ou plus de 200 cellules ET $<$ à 2.0mm)
pN1a	Atteinte de 1 à 3 ganglions axillaires (dont au moins une métastase $>$ 2 mm)
pN2a	Atteinte de 4 à 9 ganglions axillaires (dont au moins une métastase $>$ 2 mm)
pN3a	Atteinte d'au moins 10 ganglions axillaires (dont au moins une métastase $>$ 2 mm)
M : Métastases à distances	
M0	absence de métastase à distance
M1	présence de métastase(s) à distance

II.3.3. Les différents grades (classification SBR).

La méthode du grading **SBR** consiste à évaluer trois paramètres morphologiques:

- ✓ La formation de tubules
- ✓ Le pléomorphisme nucléaire
- ✓ La fréquence des mitoses.

Un score allant de 1 à 3 est attribué à chacun de ces paramètres. Les différents scores sont additionnés pour obtenir le grade histologique global.

- ✓ Grade I = score 3-5
- ✓ Grade II = score 6-7
- ✓ Grade III = score 8-9. (Amat S et al,2002)

Cette méthode de Grading SBR a été modifiée par Ellis Elston (Tableau ci-dessus).

Tableau 3 : Grade des carcinomes mammaire d'après Eltson et Ellis, 1991

Morphologie	Score
Formation des glandes et des tubules	
Concerne >75% de la tumeur	1
concerne 10-75% de la tumeur	2
Concerne <10% de la tumeur	3
Pléomorphisme nucléaire	
Noyau petit, uniforme et régulier	1
Augmentation modérée de la taille et variabilité de leur aspect	2
Variations marquées	3
Compte des mitoses	Dépend de diamètre du champ
Pour un champ de 0,6 mm	
< 10	1
11 et 20	2
>20	3
Grade final	
Grade I	Score totale entre 3 et 5
Grade II	Score totale de 6 ou de 7
Grade III	Score totale de 8 ou de 9

II .4. Les mécanismes de la cancérisation

Le cancer du sein, comme tous les cancers, résulte d'altérations génétiques et épigénétiques affectant des cellules normales. Cependant, des changements touchent non seulement les cellules malignes mais peuvent également atteindre les cellules qui interagissent avec la tumeur telles que les cellules immunitaires, vasculaires et stromales. (Osborne C et al ,2004)

La plupart des modifications génétiques sont acquises, et ne sont présentes que dans les cellules malignes, on parle alors de cancers du sein sporadiques. Dans seulement 10% des cas, ces altérations génétiques sont héritées et prédisposent les individus à développer ce type de cancer. Dans tous les cas, ces événements permettent aux cellules d'acquérir un certain nombre de caractéristiques tels que :

- ✓ autonomie vis-à-vis des signaux de croissance cellulaire,

- ✓ insensibilité aux signaux inhibiteurs de croissance cellulaire,
- ✓ évasion du système de mort cellulaire programmée (apoptose),
- ✓ capacité à maintenir l'angiogenèse, potentiel de réplication illimité et capacité d'invasion tissulaire (potentiel métastatique). (Hanahan D. 2000)

La première étape de la cancérisation est une phase d'initiation durant laquelle une cellule normale est irréversiblement altérée de telle sorte qu'elle ne peut terminer sa différenciation ou entrer en apoptose. Sa croissance reste cependant contrôlée par son environnement cellulaire notamment via les jonctions serrées.

Dans un second temps, la division de ces cellules pré-malignes va être stimulée, c'est la phase de promotion. Les cellules filles sont immortelles. La présence de nombreux facteurs endogènes (hormones, facteurs de croissance, cytokines) et exogènes (composés promoteurs de tumeurs), le maintien de leur prolifération et l'absence d'apoptose, va favoriser leur accumulation. Par ailleurs elles acquièrent une indépendance vis-à-vis des facteurs de croissance et perdent leur capacité de communication intercellulaire. Après de multiples divisions, d'autres altérations génétiques et épigénétiques apparaissent. Celles-ci génèrent de nouveaux phénotypes, stables et totalement indépendants des facteurs externes grâce notamment à l'activation d'oncogènes ou à l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs (anti-oncogènes) : c'est la phase de progression. (Trosko JE, 2005).

II.5. Les stades de cancer du sein

Chaque cancer est classifié, selon ses caractéristiques. Au niveau clinique, les différentes combinaisons possibles des indices 35 TNM sont regroupées en 5 stades. Avant d'être cancéreuses, les cellules formant les canaux galactophores se trouvent à une position normale et sont bien différenciées. Lentement, un peu d'hyperplasie commence, quelques cellules inutiles s'accumulent à des endroits inhabituels, puis de plus en plus de cellules commencent à avoir une apparence anormale.

Stade 0 : la maladie est in situ, c'est-à-dire qu'elle est localisée aux canaux et aux lobules, les cellules cancéreuses n'ont pas envahi les tissus adjacents. Il peut y avoir des micro-calcifications dans le sein en entier parfois. Le seul indice TNM de ce stade est TisN0M0.

Le traitement, à ce stade, est souvent une mastectomie partielle à laquelle on ajoute de la radiothérapie. Certains chirurgiens recommandent la chirurgie seule lorsque le problème est localisé. Les chances de survie sont excellentes à ce stade, pratiquement 100 % des patientes survivent au moins 5 ans.

Stade 1 : englobe les tumeurs de diamètre inférieur à 2cm (figure 5). Contrairement au stade 0, les cellules cancéreuses s'étendent au-delà des canaux, mais il n'y a pas de signe d'invasion des ganglions.

Le traitement privilégié à ce stade est la mastectomie partielle combinée à la radiothérapie. Cependant, une biopsie des ganglions est effectuée et la chimiothérapie ou l'hormonothérapie peuvent être suggérées à certaines femmes. Entre 95 % et 98% des femmes survivent plus de 5 ans et la plupart vivent beaucoup plus longtemps.

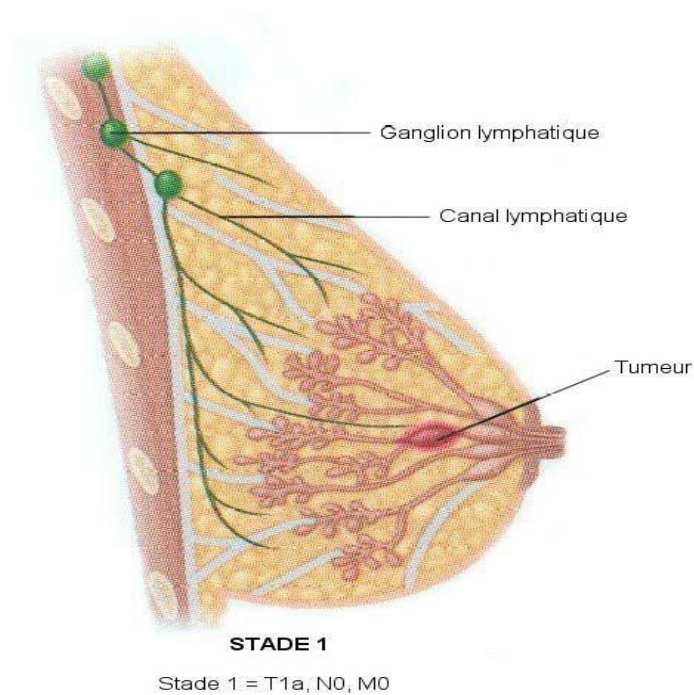


Figure 5 : Stades 1 du cancer du sein (Singletary SE et al ,2003).

Stade 2 : Tout dépendant de la taille de la tumeur et de l'extension de la maladie, de 75 % à 90 % des femmes survivent plus de 5 ans à un cancer du sein de stade 2 (figure 6). La taille de la tumeur est alors supérieure à 2cm et inférieure à 5cm et, dans la majorité des cas, les ganglions ne sont pas atteints.

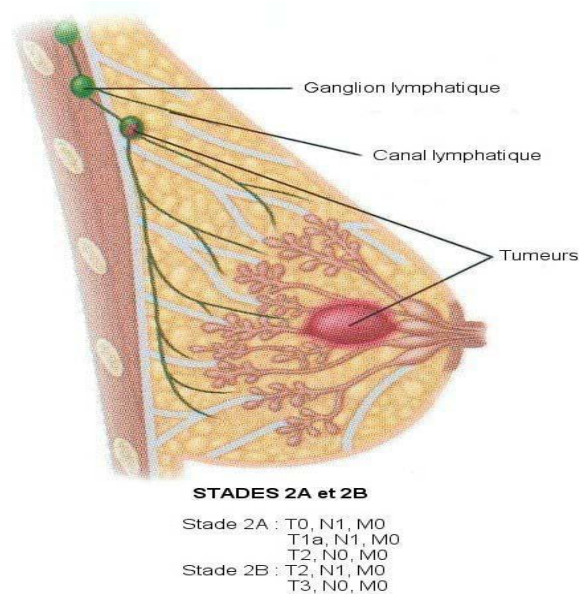


Figure 6 : stades 2 du cancer du sein (Singletary SE et al ,2003).

Comme pour les deux premiers stades, la mastectomie partielle suivie de radiothérapie est le traitement le plus efficace. La chimiothérapie sera utilisée s'il y a envahissement ganglionnaire ou si la tumeur a une taille importante ; l'hormonothérapie est parfois indiquée.

Stade 3 : la maladie a attaqué les ganglions lymphatiques. La taille de la tumeur primaire n'a pas d'importance et le traitement du cancer est encore une combinaison de radiothérapie, chimiothérapie et hormonothérapie à la suite d'une mastectomie partielle ou totale. Seulement 50 % à 55 % des femmes survivent au moins 5 ans à un cancer de stade 3. (Figure 7)

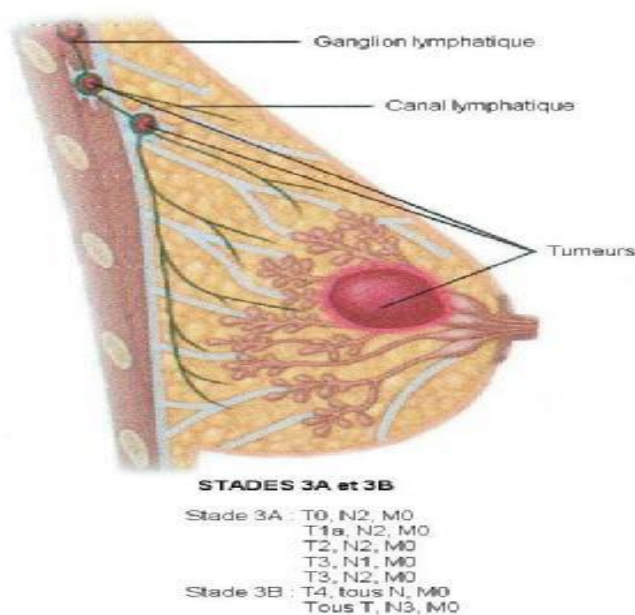


Figure 7: Stade 3 du cancer du sein (Singletary SE et al, 2003).

Si la maladie n'a pas été diagnostiquée à un des quatre stades précédents, les chances de survie sont fortement réduites. En effet, une femme atteinte d'un cancer du sein au stade 4 n'a que 15 % à 20 % des chances de survivre 5 ans, car la maladie s'est étendue au-delà du sein : au foie, au cerveau, au(x) poumon(s) ou à l'autre sein. Le traitement est palliatif, visant à réduire la souffrance et à prolonger la vie de quelques mois ou années (Singletary SE et al 2003). (Figure 8)

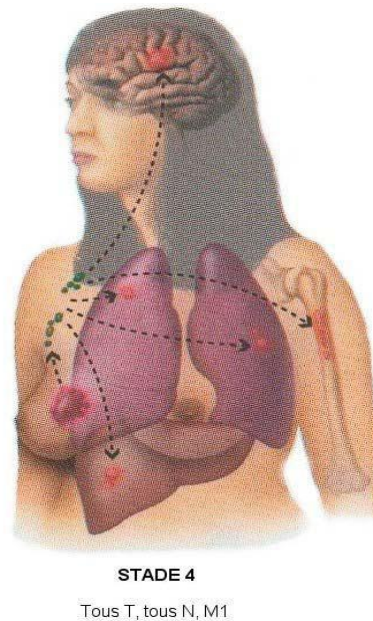


Figure 8 : stades 4 du cancer du sein (Singletary SE et al ,2003).

II.6. Métastases du cancer du sein

De nombreuses cellules spécialisées différentes, incluant les fibroblastes, les cellules immunitaires, les cellules endothéliales et les cellules murales des vaisseaux sanguins et lymphatiques, avec la matrice extracellulaire, doivent former un microenvironnement approprié, nécessaire à la croissance tumorale ainsi qu'à la progression métastatique. La dissémination métastatique du cancer du sein se fait principalement via les néovaisseaux lymphatiques, dans ce cas les chaînes ganglionnaires sont rapidement envahies avec des localisations au niveau des ganglions axillaires, mammaires internes, sus-claviculaires et ceux de la région du cou, et un envahissement régional peut aboutir à l'atteinte de la paroi thoracique. Ceci provoque ainsi l'apparition des foyers secondaires au niveau des os, des poumons, du foie, du sein controlatéral, ou encore du cerveau (Iwatsuki, et al. 2010).

Chapitre III : Diagnostic et prise en charge thérapeutique du cancer du sein**III.1. Diagnostic de cancer du sein**

Le diagnostic de cancer du sein peut être suspecté dans le cadre d'un dépistage (organisé ou individuel) en l'absence de tout symptôme ou devant l'apparition d'une symptomatologie mammaire identifiée par l'examen clinique (nodule palpable, écoulement mamelonnaire unipore, maladie de Paget du mamelon). Il comporte :

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

Concernant le diagnostic, il est réalisé par soi-même :

- à l'autopalpation dite aussi l'auto-examen, fait par une palpation des deux seins avec la paume de la main en cherchant des anomalies et cela se fait chaque mois à la fin du cycle menstruel.
- des symptômes : en palpant les seins aussi, le changement de la couleur de peau, du mamelon, la taille des deux seins, et aussi s'il y a un liquide qui s'échappe du mamelon.

III.1.1. Examens complémentaires**III.1.1.1. Etude anatomopathologique**

L'examen anatomopathologique permet d'établir le diagnostic de malignité à partir d'une biopsie ou d'une pièce opératoire. L'examen macroscopique, sur pièce opératoire, permet de mesurer la taille tumorale, d'étudier les berges d'exérèse et donne une orientation de diagnostic en fonction de l'aspect de la lésion. L'examen microscopique, sur biopsie ou pièce opératoire, permet de donner un type histologique et d'identifier plusieurs facteurs pronostiques (comme la différenciation et l'activité mitotique) et prédictifs (comme la recherche des récepteurs hormonaux) de la tumeur. (Balu M et al, 2005). Lorsque la mammographie confirme la présence d'un nodule ou d'une anomalie, une biopsie est indiquée ; elle déterminera si la tumeur est bénigne ou maligne, et fournira ainsi les informations prescrites sur le type et le stade (Tavassoli et al, 2003).

III.1.1.2. L'échographie mammaire bilatérale

L'échographie, technique complémentaire de la mammographie dans la précision des caractéristiques tumorales, permet en plus de visualiser le creux axillaire et de détecter des ganglions lymphatiques suspects.

III.1.1.3. L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) mammaire

L'IRM mammaire est un examen de seconde intention qui permet de préciser la taille et les rapports des lésions volumineuses et de détecter les récidives à un stade plus précoce. Il permet aussi d'orienter la décision de chirurgie initiale en statuant sur la présence de lésions multifocales ou multicentriques, la présence de lésions controlatérales ou d'atteintes ganglionnaires diffuses.

III .1.1.4.La mammographie

Cet examen de référence des lésions du sein, est utilisé dans le dépistage, la prise en charge initiale et la surveillance des cancers du sein.

III.1.1.5. L'immunohistochimie (IHC)

L'immunohistochimie est une branche de l'histologie. Elle utilise des anticorps et une réaction enzymatique pour mettre en évidence le niveau d'expression de la protéine HER-2 à la surface des cellules tumorales. La coloration produite par la réaction s'interprète de façon semi-quantitative à l'aide d'une échelle de 0 à 3+. L'interprétation de l'IHC repose à la fois sur l'intensité et la qualité du marquage membranaire et sur le pourcentage des cellules tumorales positives; le score 3+ correspondant à une surexpression protéique (Hanna et al. 2007).

III .2.La prise en charge thérapeutique**III.2.1. Bilan d'extension**

Lorsque les résultats de la biopsie et de la mammographie confirment la malignité de l'anomalie, un bilan d'extension est nécessaire, il comporte :

- ❖ une échographie abdomino-pelvienne.
- ❖ une scintigraphie osseuse.
- ❖ une échographie thoracique.
- ❖ un bilan biologique.
- ❖

III.2.2. Traitement chirurgical

La chirurgie peut être conservatrice (tumorectomie) ou radicale (mastectomie) avec curage ganglionnaire dans la majorité des cas. (.Figure 10) (Couturaud et al. 2011).

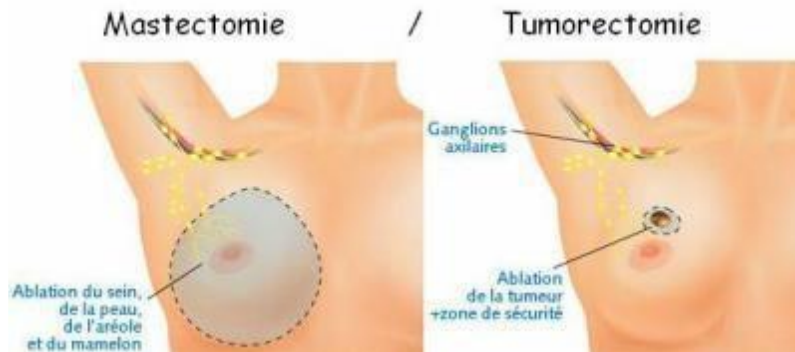


Figure 09: Tumorectomie et Mastectomie (Couturaud et al. 2011).

III.2.3.Chimiothérapie

La chimiothérapie est l'utilisation de médicaments anticancéreux agissant sur les mécanismes de la division cellulaire. Elle est prescrite pour les carcinomes in situ en détruisant ou en empêchant les cellules cancéreuses de se multiplier. En fonction des substances utilisées, il existe différents modes d'action : certains médicaments empêchent la division cellulaire et d'autres bloquent le cycle de croissance des cellules. Ces médicaments sont administrés aux patientes par voie orale, ou par perfusion intra-veineuse (Arnaud et al. 2013).

III.2.4.Radiothérapie

La radiothérapie réduit le risque de rechute loco-régionale. Elle peut être utilisée de deux Manières :

- après la chirurgie pour éliminer les cellules cancéreuses résiduelles (le plus fréquent) : Radiothérapie adjuvante
- avant la chirurgie pour réduire la taille de la tumeur : radiothérapie néo-adjuvante

III.2.5.Hormonothérapie

L'hormonothérapie reste un élément-clé dans l'approche thérapeutique du cancer du sein hormono-dépendant. C'est un traitement qui empêche l'action des hormones féminines (oestrogènes et progestérone) sur les cellules cancéreuses afin de ralentir ou stopper leur croissance (Rubino D et al, 1998).

I. Matériel et Méthodes

I.1.Période et lieu d'étude

Notre travail a été réalisé au laboratoire d'anatomie pathologie et dans le service d'oncologie de l'EPH de BOUIRA, de Mars au Mai 2018, et dans le service d'oncologie.

Notre étude a comportée Deux parties : une étude rétrospective et une étude anatomo-pathologique.

I.2. Matériel

Dans le service d'anatomie pathologique, nous avons utilisés

- Hotte aspirante (Leica®)
- Automate de déshydratation (Leica®)
- Appareil d'inclusion (Leica®)
- Microtome (Leica®)
- Bain-marie (Leica®)
- Plaque chauffante (Leica®)
- Les Lames
- Lamelles
- Microscope

Réactifs

- Xylène
- Alcool absolu
- Hématoxyline de harris
- Eosine aqueuse 2%
- L'eau distillée
- Paraffine
- Eukit (milieu de montage). (Voir annexe 02)

I.3. Méthode

I.3.1.Techniques de prélèvement des échantillons

Les tumeurs mammaires qui ont fait l'objet de cette étude, ont été prélevées par exérèse chirurgicale sur des patients de sexe masculin et de sexe féminin dont l'âge est de 59 et de 52ans respectivement, Provenant d'EPH de BOUIRA et analysées auprès du laboratoire d'anatomopathologie de BOUIRA.

I.3.2. Technique histologique

Les tumeurs récupérées sont immédiatement fixées dans du formol. La pièce est préalablement mesurée (Longueur-largeur) et sa localisation est déterminée. La pièce est ensuite préparée pour l'étude histologique des suivant les étapes décrites ci-dessous:

I.3.2.a. Fixation

Afin de protéger les pièces de toute atteinte extérieure (infection) et de maintenir les constituants cellulaires des tissus étudiés aussi proche que possible de leur état naturel.

Les Pièces sont fixées dans du formol 10% pendant au moins 18heures (Figure 10).



Figure 10 : la fixation de la pièce dans le formol (photo originale).

I.3.2.b. Enregistrements

Dés leurs réceptions au service d'anatomie-pathologique, le prélèvement doit être enregistré et identifié avec un numéro qui le suivra durant toute la manipulation jusqu'au compte-rendu. (Figure 11).



Figure 11 : enregistrement de la pièce (Photo originel).

I.3.2.c. La prise en charge macroscopique de la pièce

L'objectif de la prise en charge macroscopique des pièces d'exérèses mammaires est d'obtenir des informations concernant les aspects morphologiques, topographiques, histopronostiques utiles pour le diagnostic et le traitement des lésions mammaires.

La prise en charge macroscopique se déroule selon les étapes suivantes:

- Orientation du fragment tissulaire, qui dépend des repères (fils, clips.....) mis par le chirurgien sur le prélèvement.
- Analyse macroscopique de la pièce opératoire par la vue et le toucher (il faut décrire et mesurer)
- Mesure dans les trois plans de l'espace de la taille du ou des fragments tissulaire transmis
- La découpe en plusieurs tranches sans séparer la pièce de la mastectomie (comme les feuilles d'un livre) (Figure 12).

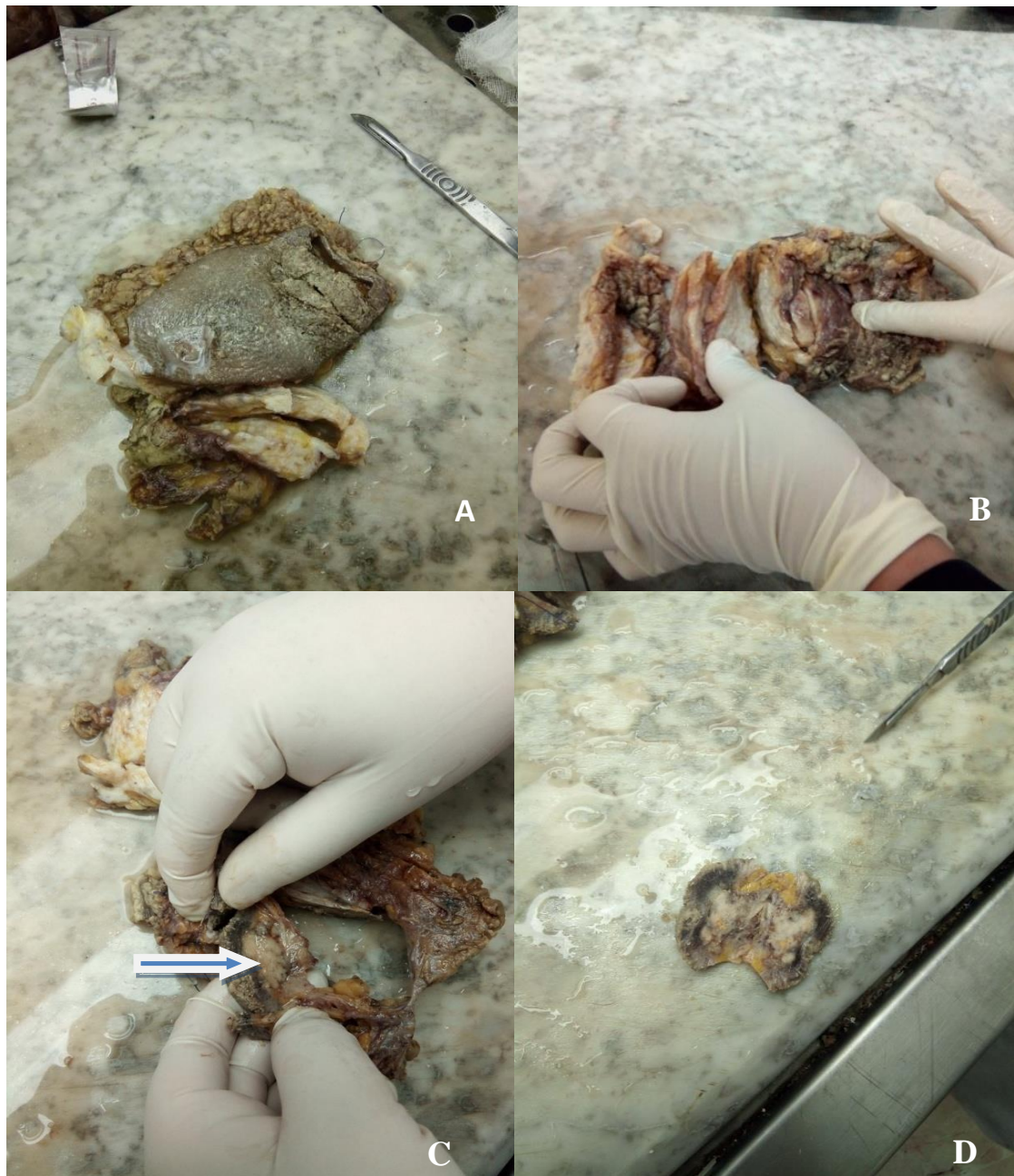


Figure 12 : Etape de la prise en charge macroscopique d'une pièce mastectomie (Photo originel).

A : Analyse macroscopique.

B : la découpe en plusieurs tranches.

 Partie tumorale

C : localisation de la tumeur.

D : mesure de la tumeur.

I.3.2.d. La mise dans les cassettes

Cette étape consiste à prélever des petits fragments de la pièce (la base de résection chirurgicale, la tumeur, tissu adjacent, tissu à distance, la peau, le mamelon, les ganglions axillaires), ensuite les mettre dans les cassettes. Le nombre de cassette dépend de la taille du prélèvement. (Figure 13).



Figure 13 : la mise dans les cassettes (Photo original).

Le Rinçage avec l'eau de robinet : pour débarrasser du formol.

I.3.2.e. Déshydratation

Cette étape a pour objectif de remplacer l'eau contenue dans les tissus par la paraffine. La paraffine n'étant pas miscible à l'eau, les pièces fixées devant être déshydratées dans des bains d'alcools à degré croissants puis dans du xylène et pour finir dans la paraffine liquide.

Les cassettes contenant des échantillons sont mises dans un appareil automatique (Figure 14), l'automate de déshydratation contenant 12 bacs répartis comme suit:

Cette étape dure 22 heures

Bacs	Nombre du bac	La durée
Alcool à 50%	1	Deux heures
Alcool à 70%	1	Deux heures
Alcool à 90%	1	Deux heures
Alcool à 96%	4	Huit heures (deux heures pour chaque bac)
Xylène purifié	3	Six heures (Deux heures pour chacun)
Paraffine	2	Deux heures (une heure pour chacun)



Figure 14: Automate de déshydratation (Photo original).

I.3.2.f. L'inclusion

Cette étape a lieu le lendemain matin dans la paraffine chaude, dans un appareil avec deux plaques; une plaque chauffante et l'autre refroidissante. Les échantillons déshydratés sont récupérés à partir des cassettes et inclus dans des moules avec la paraffine liquide, puis les mettre dans la plaque refroidissante pour la réalisation des blocs de paraffine. (Figure 15).



Figure 15 : L'appareil d'inclusion (Photo original).

I.3.2.g. Réalisation des coupes

Elle se fait à l'aide d'un microtome, permettant d'obtenir des rubanes très fins dont l'épaisseur est de 3 μm . Ces dernières sont étalées dans le bain marie à 45°C contenant de l'eau distillée. (Figure 16).



Figure 16 : Microtome et bain marie (Photo original).

Ensuite récupérer une lame puis la mettre dans la plaque chauffante à 75°C pendant 15 min pour le déparaffinage. (Figure 17).



Figure 17 : plaque chauffante (Photo original).

I.3.2.h. Coloration (Voir annexe 03).

La coloration permet l'analyse de l'architecture du tissu, des cellules, de leur noyau, de leur cytoplasme et des constituants extracellulaires. Les coupes ne seront pas prêtes à recevoir les colorants qu'après les deux étapes suivantes : le déparaffinage et l'hydratation. (Figure 18).

Colorant	durée
Xylène 1	20 minutes
Xylène 2	20 minutes
Alcool 100 %	3 minutes
Alcool 90 %	3 minutes
Alcool 70%	3 minutes

Rinçage à l'eau courant

Hémalin	3 minutes
---------	-----------

Rinçage à l'eau courant pendant 05 minutes

éosine	30 secondes à 1 minute
--------	------------------------

Rinçage

Alcool 70	3 minutes
Alcool 90	3 minutes
Alcool 100	3 minutes
Xylène	3 minutes



Figure 18: étape de Coloration (Photo original).

I.3.2.i. Le montage

Monter une lamelle sur une lame à l'aide de xylène et de milieu de montage l'Eukit, permet d'observer les lames et les conserver. (Figure 19).



Figure 19 : montage des lames (Photo original).

I.3.3. Etude du profil d'expression de l'oncogène HER2 par technique immunohistochimique

La technique immunohistochimique indirecte consiste à incuber dans un premier temps, un antigène avec un anticorps spécifique. Le produit formé avec un deuxième anticorps couplé, d'une façon covalente, à une enzyme (péroxydase en général). Le facteur commun dans les techniques immunohistochimiques est l'emploi de marqueurs liés à des anticorps. L'activité enzymatique est révélée à l'aide d'un substrat spécifique aux marqueurs enzymatiques.

La technique immunohistochimique que nous avons utilisée comporte trois étapes :

1. L'expression de la protéine HER2 a été évaluée à l'aide d'un anticorps primaire polyclonal du lapin A0485 (Dako Danemark, trousse Hercep TestTM) qui reconnaît la partie intracytoplasmique du récepteur HER2 (Hanna, 2007).
2. l'immunodétection est conduite en utilisant un deuxième anticorps couplé à la peroxydase qui est le dual link HRP (Horse Radish Peroxydase) (Dako Danemark).
3. la révélation se fait grâce à l'addition du substrat de la peroxydase le 3, 3'Diaminobenzidine (DAB) à l'obscurité.

Protocole immunohistochimique :

Les coupes déparaffinées, hydratées et lavées, sont incubées dans le milieu de saturation et de démasquage antigénique contenant tampon phosphate PBS, pH : 7,4. Supplémenté avec 0,6% de sérum albumine bovine (SAB), 0,1 % Tween 20 et 1% H₂O₂ à 110 volumes pendant 30 minutes au four micro-onde à 95°C.

Le milieu de saturation sert à bloqué les sites libres sur les coupes histologique. L'eau oxygéné sert à éliminé les peroxydases endogène. Ensuite les lames sont lavées à l'aide d'une solution de PBS et incubées pendant 30minutes dans le milieu de saturation sans H₂O₂.

L'incubation avec le premier anticorps anti-humain HER2 de lapin A0485 dilué au 1 /250 en tampon de saturation dépourvu de H₂O₂, dure 2 heures à température ambiante, elle est suivie par 3 lavage successive de 10 minutes chacun dans de tampon PBS.

L'immunoditectionest conduite en utilisant un deuxième anticorps couplé a la peroxydase dilué au 1/ 250 dans du liquide de saturation sans H₂O₂.

Le substrat de la peroxydase utilisée est 3,3 diaminobenzidine ; (DAB) la solution de la révélation est préparée extemporanément, elle contient 0,4% de DAB dans du PBS. Une solution de H₂O₂ à 30% par volume ; 1µl pour 1ml de solution est ajoutée juste avant l'utilisation. Cette révélation se fait dans une chambre noire, la réaction est pratiquement instantanée et pour éviter une trop forte coloration, la réaction est stoppée en retirant la solution de révélation et en lavant les coupes plusieurs fois à l'eau distillée. Une contre coloration à l'hématoxyline de Meyer aqueuse à été procédée.

La spécificité des résultats obtenus est contrôlé en effectuent la même expérience en incubant les coupes histologiques seulement en présence du deuxième anticorps.

Le montage des coupes est réalisé à l'Eukit après rinçage des lames à l'eau courante. Des lames de contrôle (fournies) négative et positive on été utilisé uniquement à des fins de validations des essais de marquage et non tant que guide pour évaluer les résultats de la réaction. (Voir annexe 4)

Résultats

I. Etude histopathologique

L'étude histologique de notre échantillon, effectué au niveau du service anatomopathologique de l'EPH de Bouira nous a permis d'analyser les remaniements architecturaux du tissu (sain) à une certaine distance de la tumeur. L'étude histopathologique a porté sur deux échantillons provenant de deux patients atteints du cancer du sein de sexe masculin et de sexe féminin (1homme et une femme).

I.1. Etude chez l'homme

L'étude histopathologique des prélèvements a été réalisée sur la pièce de mastectomie droite d'un homme de 59 ans.

L'observation microscopique a montré des aspects histopathologiques en faveur d'un carcinome canalaire infiltrant de grade II selon ELLIS ELSTON(1991), la structure granuliforme score 2, pléomorphisme nucléaire score 3, index mitotique score 2, et un siège de remaniement hémorragique. (Figure 20,21).

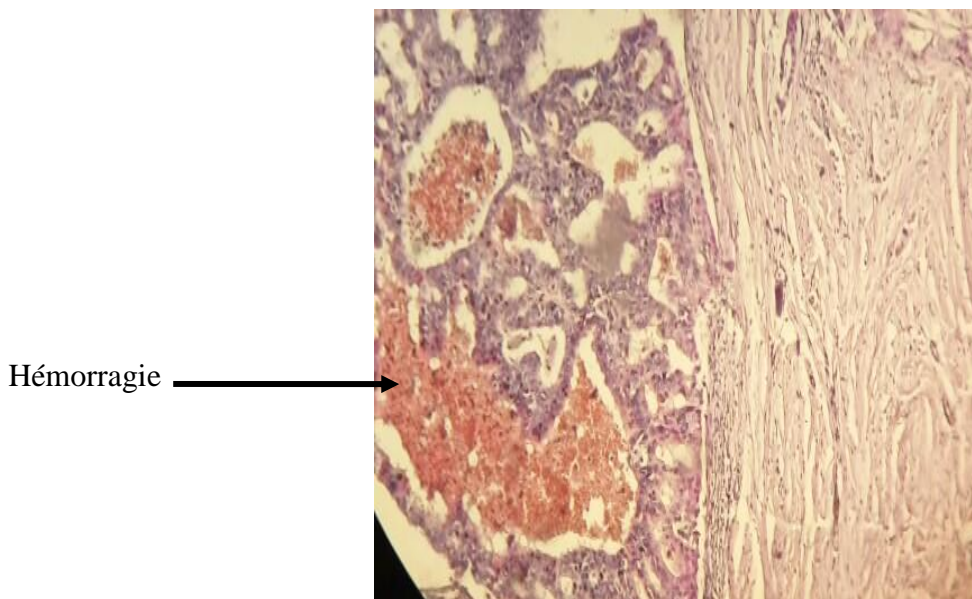


Figure 20: aspect histologique d'un carcinome canalaire infiltrant hémorragique CCI (GX10).

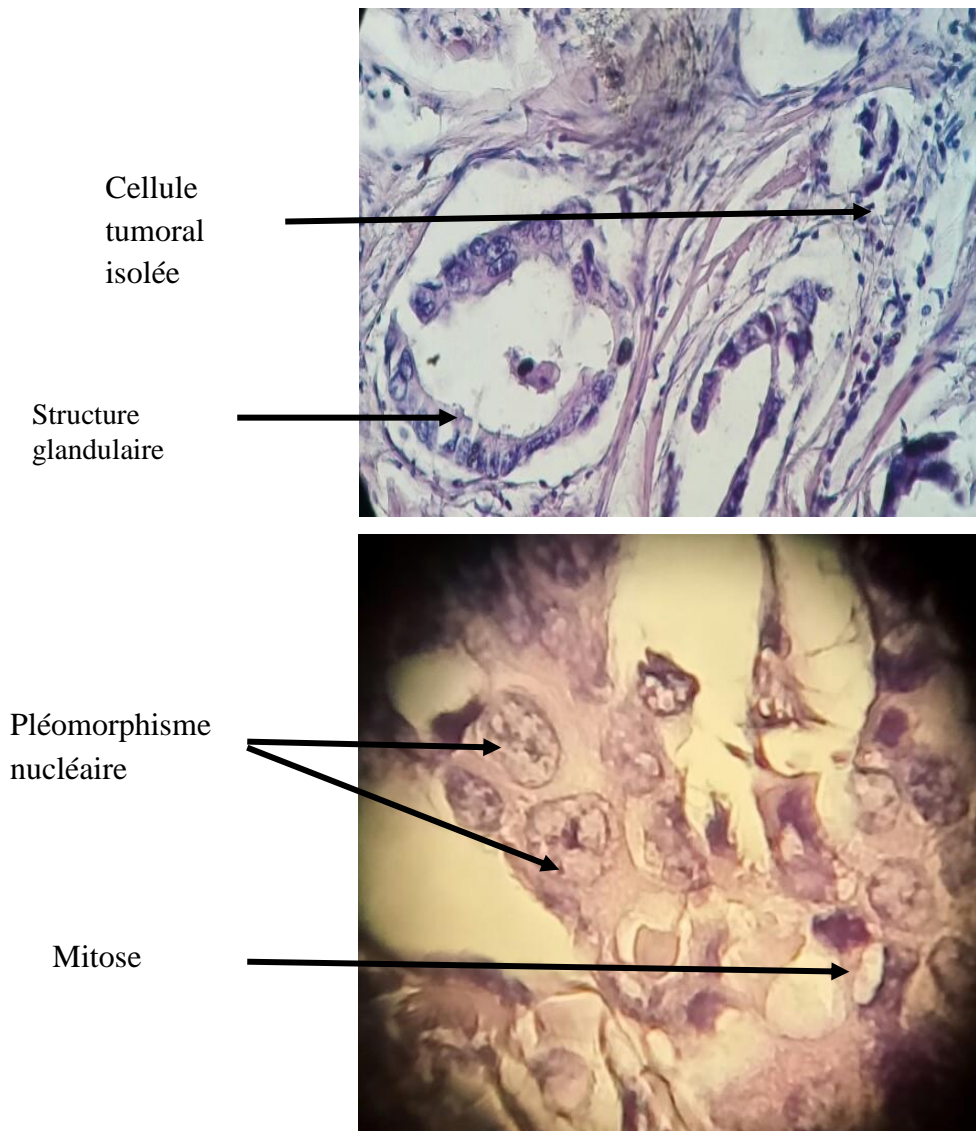


Figure 21 : Aspect histologique d'un carcinome canalaire infiltrant CCI (GX40).

I .2. Etude chez la femme

L'étude histopathologique des prélèvements réalisée sur la pièce de mastectomie droite d'une femme de 52 ans.

L'aspect histopathologique est en faveur d'un carcinome canalaire infiltrant CCI de grade III d'ELLIS ELSTON (un pléomorphisme nucléaire de score 3, une différenciation glandulaire de score 3(A) et une activité mitotique marqué score 2), avec la présence d'une prolifération néoplasique maligne de nature épithéliale largement nécrosée (B), et d'engrainement péri nerveux(C) un embolie vasculaire(D). (Figure 22, 23,24).

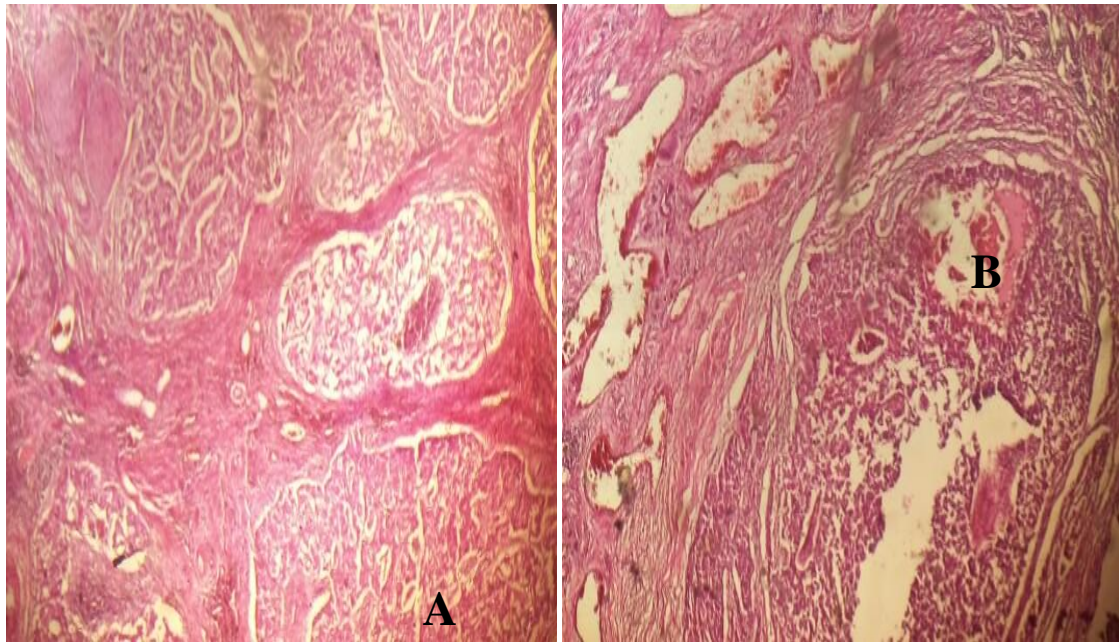


Figure 22 : Aspect histologique d'un carcinome canalaire infiltrant CCI (GX4).

A : différenciation glandulaire.

B : nécrose tumorale.

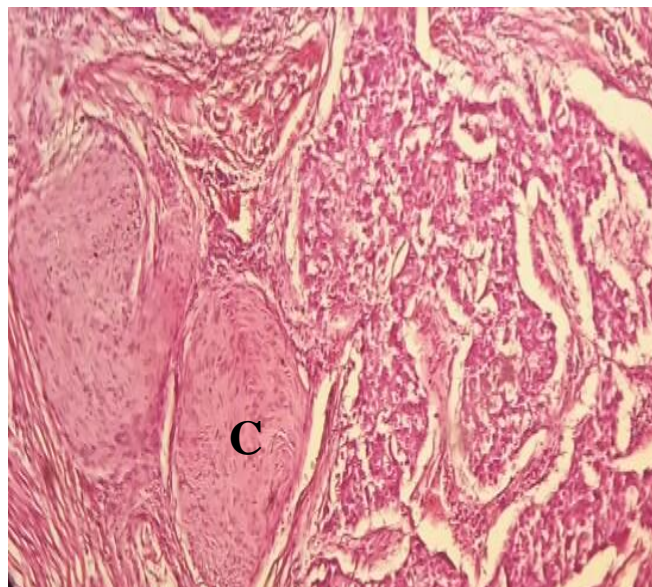


Figure 23: Aspect histologique d'un carcinome canalaire infiltrant CCI(GX10).

C : présence d'engrainement péri-nerveux.

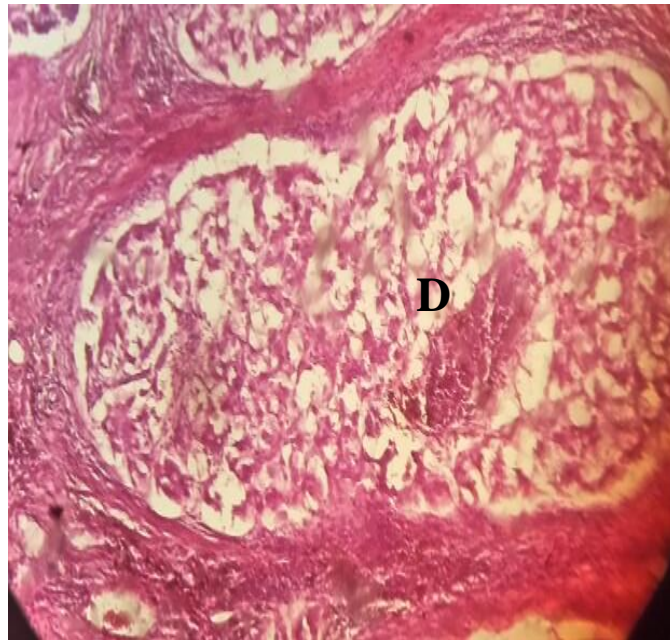


Figure 24 : Aspect histologique d'un carcinome infiltrant CCI(X40).

D : Embole vasculaire.

I.3. Etude immunohistochimique :

La connaissance de la sensibilité du cancer du sein aux œstrogènes est à l'origine de l'hormonothérapie. La sensibilité aux œstrogènes des cellules tumorales se fait par l'intermédiaire des récepteurs d'œstradiol et de progestérone.

Dans le cancer du sein métastatique, la réponse à l'hormonothérapie est corrélée à l'intensité du marquage exprimé en pourcentage des cellules marquées et l'intensité du marquage ont été regroupés sous forme d'un score. L'utilisation de score permet de mieux dissocier les tumeurs hormonosensibles et tumeurs non hormonosensibles.

L'étude immunohistochimique a permis d'évaluer le taux d'expression du t HER2 au niveau membranaire traduit par un marquage membranaire complet d'intensité faible et modérée au niveau des cellules tumorales (témoin négatif). Par ailleurs, l'évaluation du taux d'expression de RE a montré un marquage au niveau nucléaire intense où la plupart des cellules tumorales sont positive (score 6). (Figure 25).

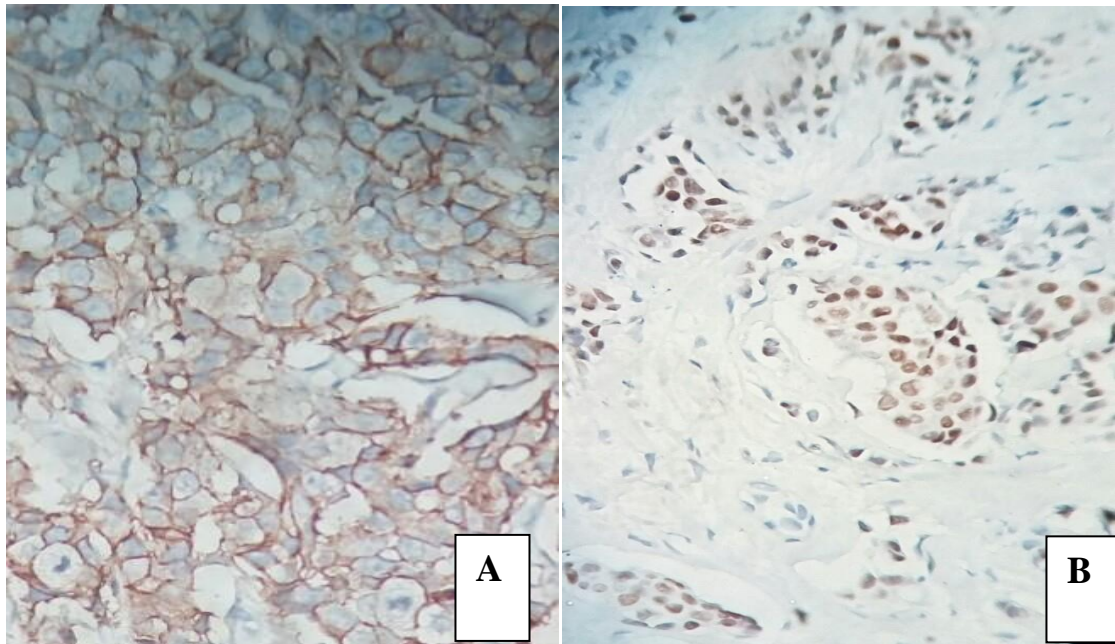


Figure 25 : Lecteur immunohistochimique de l'expression du récepteur HER2 et RE au niveau d'une biopsie d'une tumeur (X40).

A : le statut HER2 négative.

B : statut RO positive.

II. Résultat Rétrospective (Voir annexe 05)

II.1.L'âge

Notre série d'étude regroupe 38 patientes atteintes du cancer du sein.

L'âge de la population étudié se situe entre 25et 85 ans, avec une moyenne de 47,76 ans, Elle est subdivisée en plusieurs catégories d'âge d'amplitude de 10 ans, nos résultats sont représentés sur l'histogramme suivant : (Figure 26).

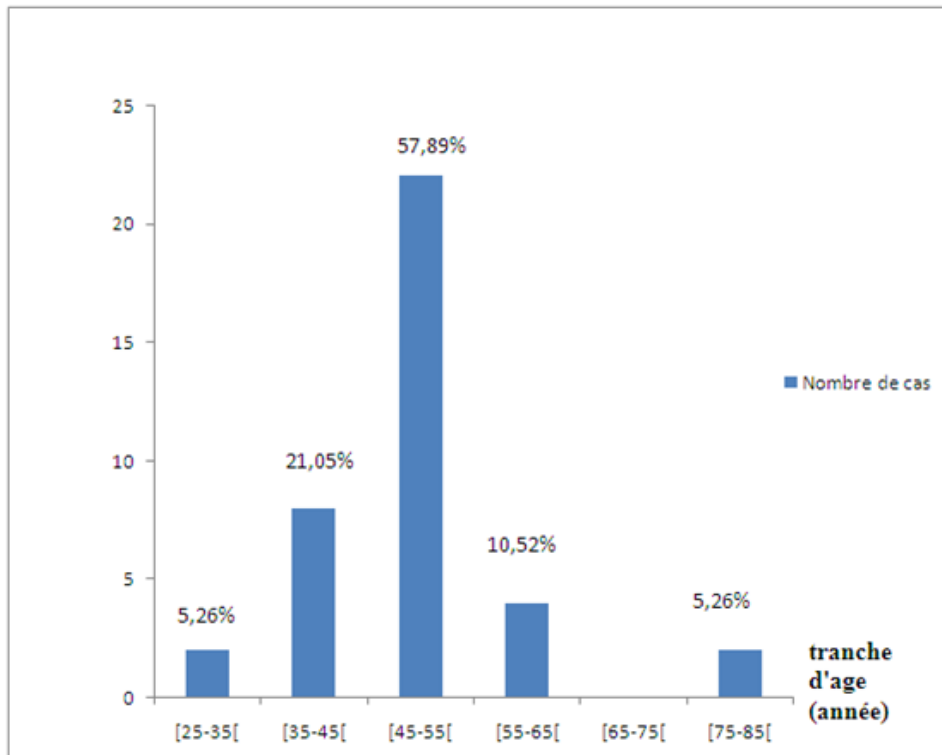


Figure 26 : Répartition des cas par tranche d'âge.

II.2.Sexe

Sur 38 Dossier traité 97,36% des cas sont de sexe féminin, un cas seulement a été trouvé pour le sexe masculin. Le cancer du sein peut survenir chez l'homme mais représente moins 1% des cancers du sein (Mousseau et al 2002). (Figure 27).

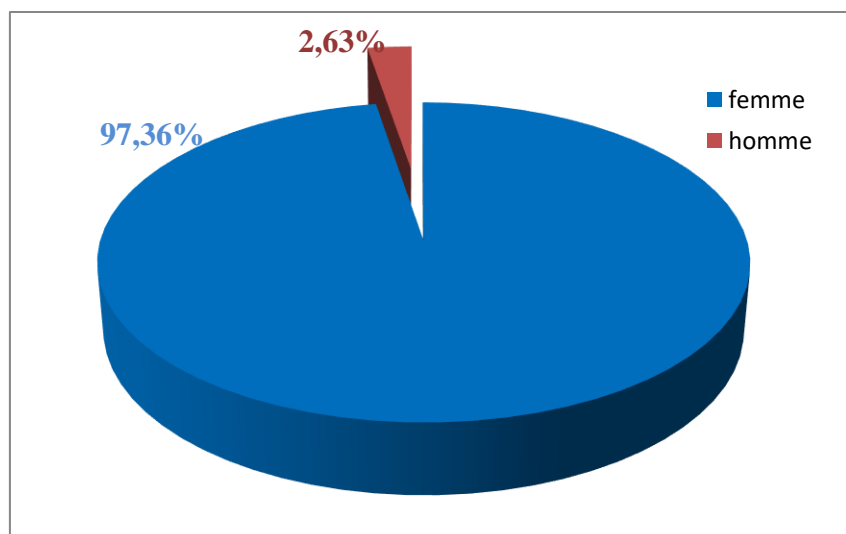


Figure 27: Répartition des patients en fonction du sexe.

II.3 .Etude de la fréquence des types histologiques

Sur le plan histologique, le carcinome canalaire infiltrant était prédominants représentant 89,47% des cas suivi par le carcinome mucineux (5,26%) et le carcinome lobulaire à 5,26%. (Figure 28).

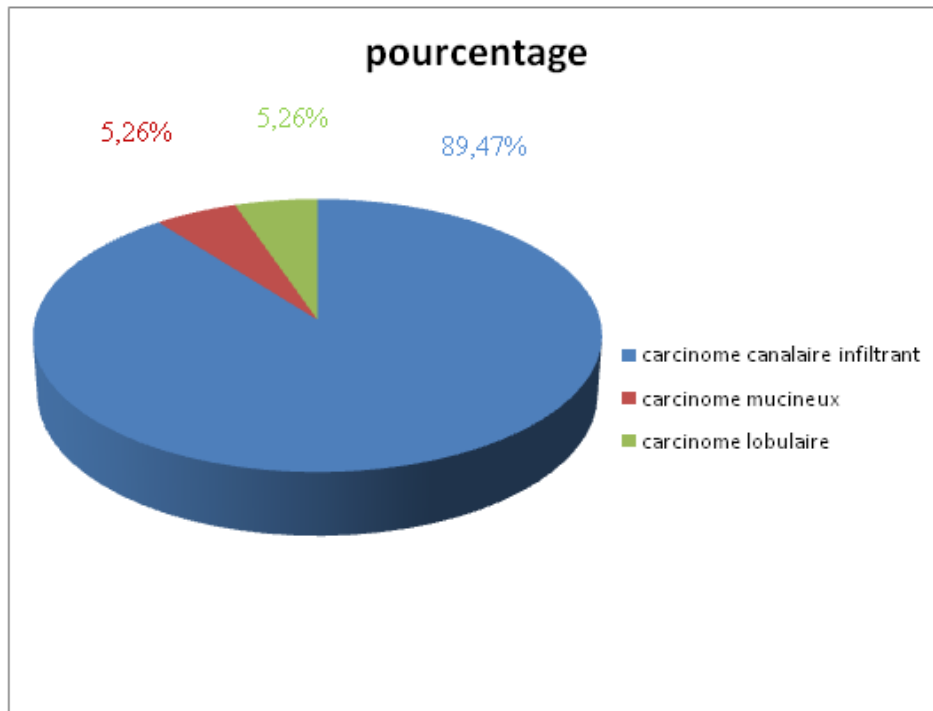


Figure 28 : Répartition des patients selon le type histologique du cancer mammaire.

II.4.Les grades SBR :

Selon nos résultats 23,68% des cas étaient de grade III.

Les tumeurs de grade II, ils étaient majoritaires, ils représentent 65,78%

Les tumeurs de grades I ne représentaient que 10,52%. (Figure 29).

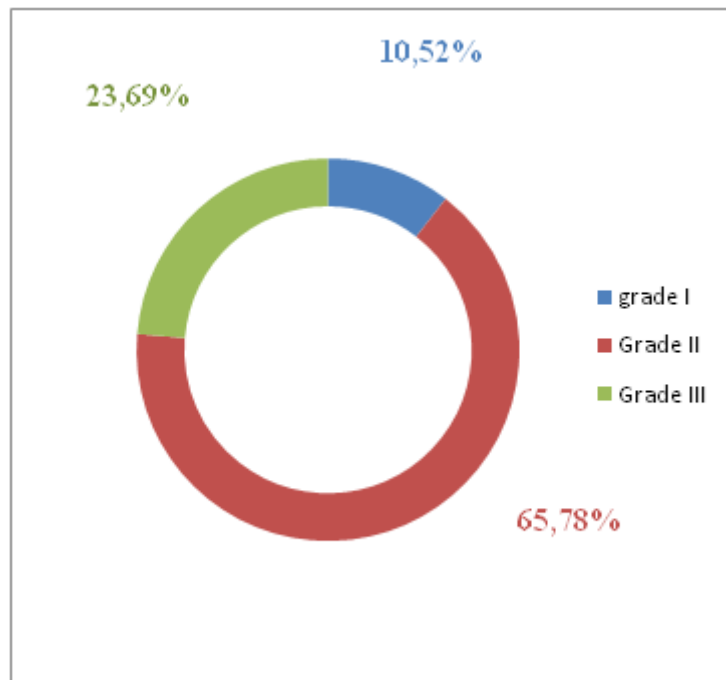


Figure 29: Répartition selon grading SBR.

II.5. Localisation de la tumeur :

Pour les 38 cas étudiés, la localisation la plus fréquente est le sein gauche avec un pourcentage de 71,05% des patientes contre 28,94% des patients atteints au sein droit. (Figure 30).

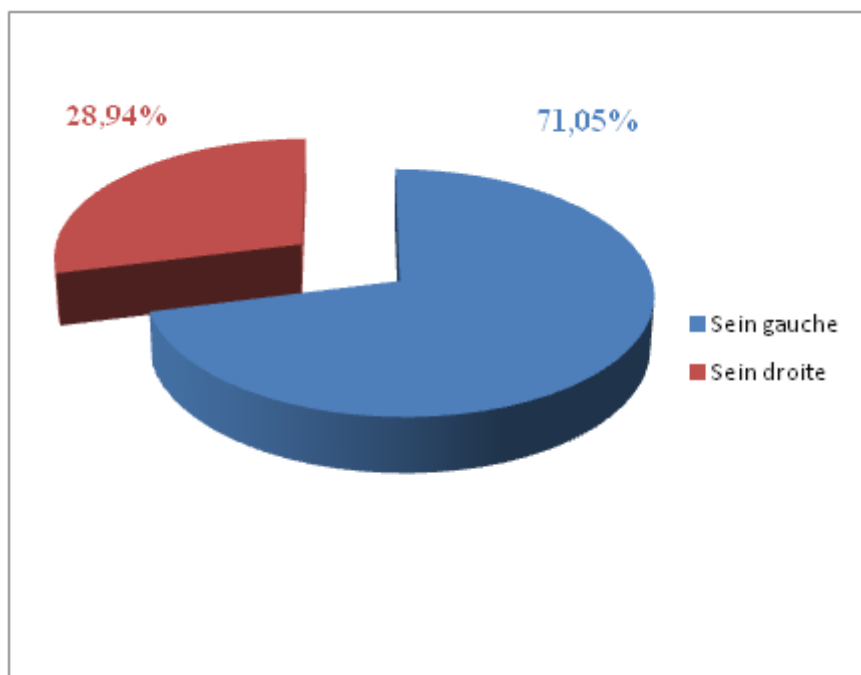


Figure 30 : Répartition des cas étudiant en fonction de la location.

II.6. répartition des patients selon la taille de la tumeur et stade T du TNM

La répartition selon la taille de la tumeur a montré que la taille tumorale qui se situe entre 2 et 5 cm (T2) est majoritaire et représente 40% des cas alors que les tumeurs de taille inférieure à 2cm (T1) représentent 13,33% des cas ; Par ailleurs, 16,66 % des patients présentent une taille tumorale supérieure à 5 cm (T3). En classe 30% des cas en classe (T4). (Figure 31).

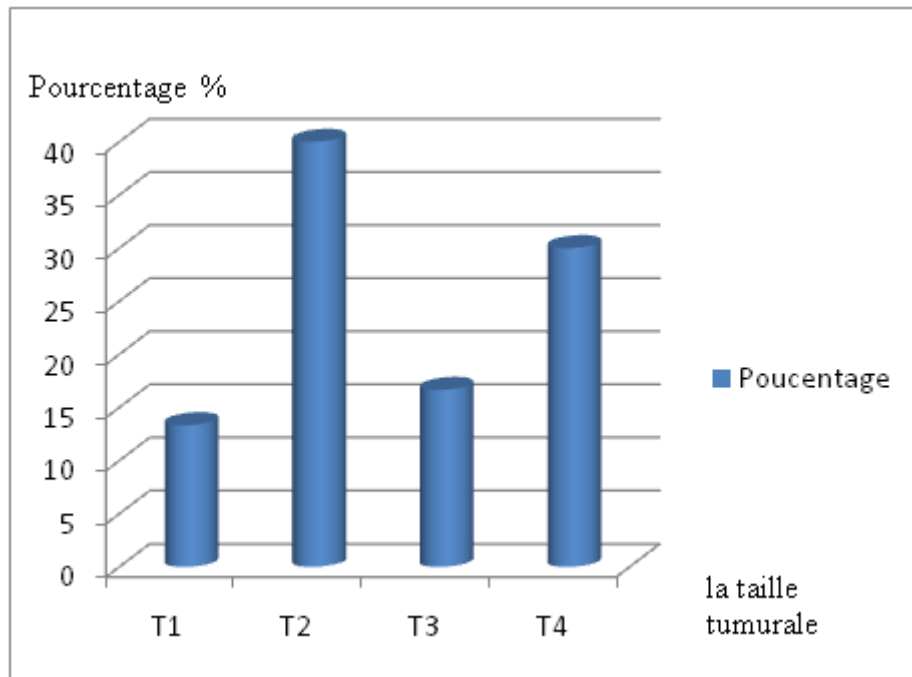


Figure 31: Répartition des patients selon la taille tumorale et stade T du TNM.

II.7.L'envahissement ganglionnaire

L'étude clinique de l'atteinte ganglionnaire a montré que les formes N0 étaient de loin les plus fréquentes avec un taux de 50 % suivi des formes N1 avec un taux de 33,33 % et N2 à 16,66 %. (Figure 32).

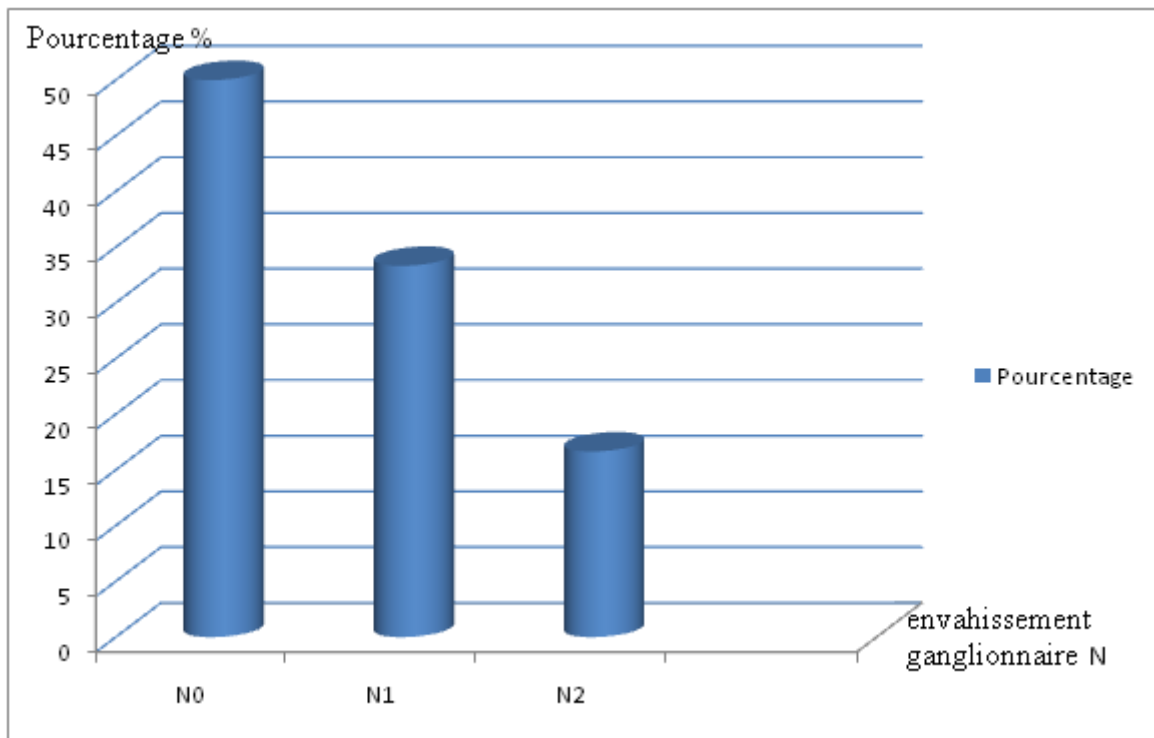


Figure 32 : répartition des patients selon l’envahissement ganglionnaire.

II.8.Métastase

Sur l’ensemble des patients, seulement 6,66 % présentent des métastases (M1), 73,33% des cas sans métastase (M0) et 13,33 % avec un statut métastatique inconnu (Mx). (Figure 33).

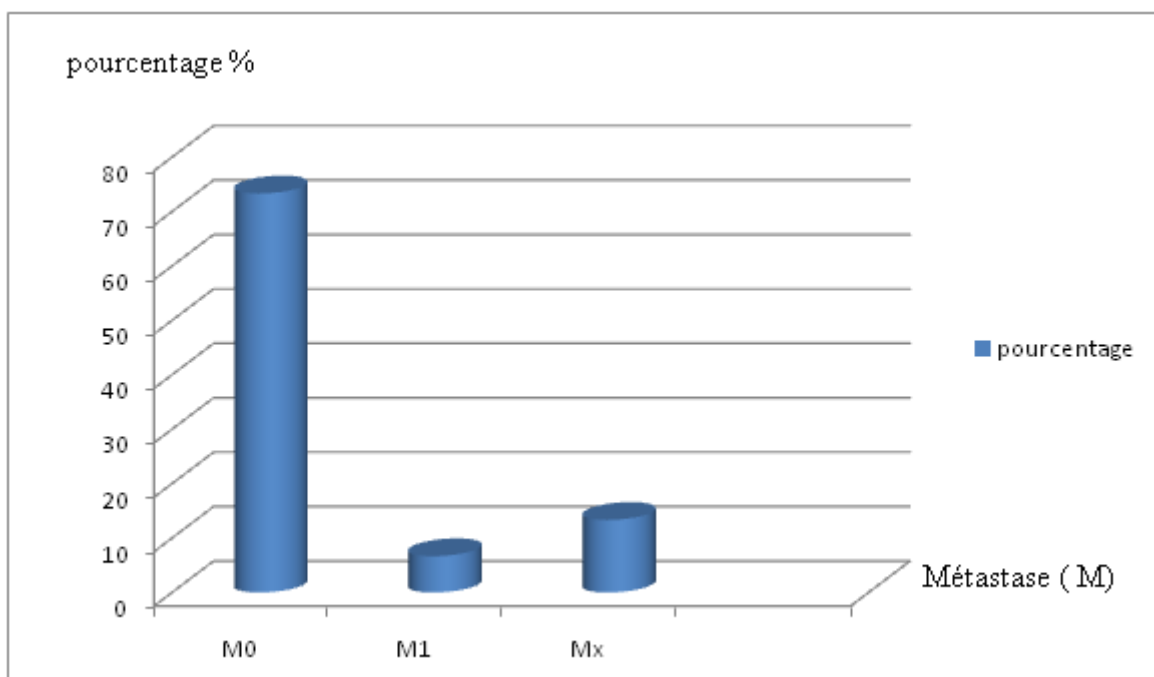


Figure 33 : répartition des patients selon les statuts métastatiques.

II.9.L'immunohistochimie

Statut HER2 et RE

L'évaluation de l'expression des récepteurs hormonaux montre que le taux d'expression de RE présente 70%, et le HER2 est positive dans 10% des cas, et il est négatif dans les 90% des cas. (Figure 34).

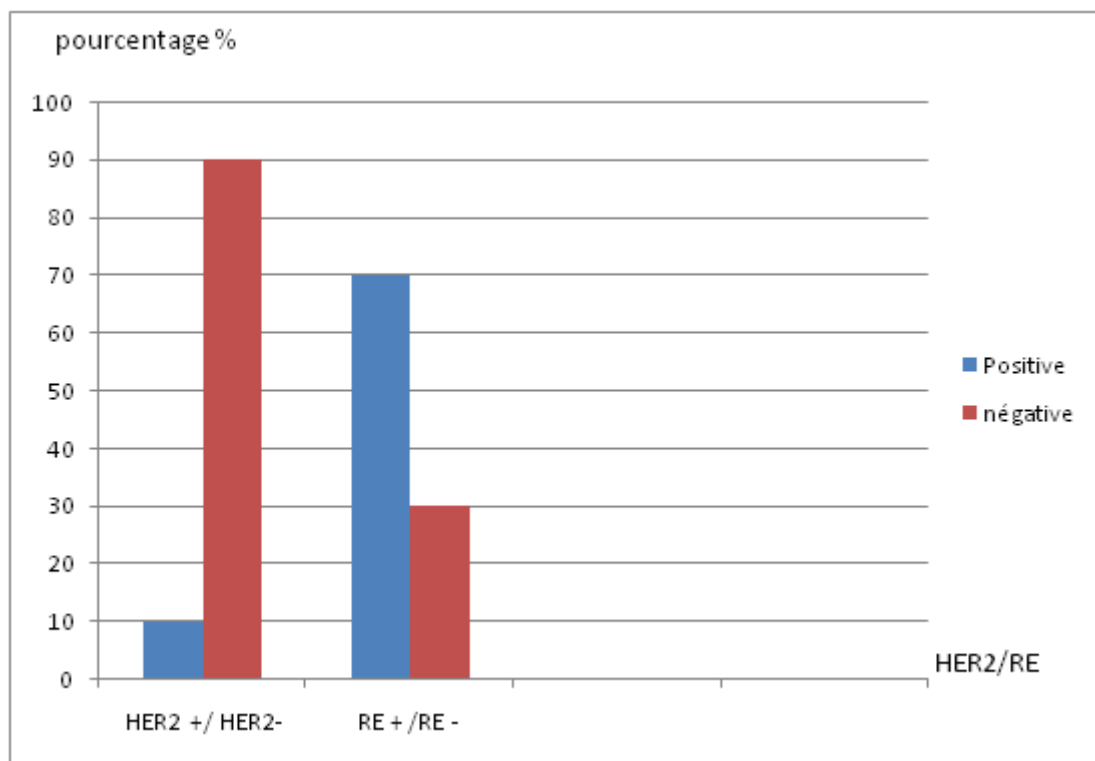


Figure 34 : Répartition des cas selon le statut HER2 et RE.

Discussion**I. Facteur de risque****I.1. Facteur d'âge**

Au cours de notre étude la moyenne d'âge est de 47,76 ans, ces résultats corroborent avec une étude réalisée sur la population tunisienne dont l'âge moyen était de 48,8 ans (Chelli et al, 2009).

Toutefois, une étude réalisée sur la population de la Wilaya de Ouargla a rapporté que l'âge moyen était de 46 ans (Korichi, 2016). Une autre étude effectuée sur la population de Sidi-Bel-Abbes a montré que l'âge moyen était de 38,8 ans (Hammar, 2007).

Néanmoins, ces résultats sont inférieures à celles obtenues par Bendib en 2003 dont l'étude a été réalisée au centre Pierre et Marie Curie d'Alger, ainsi que les résultats obtenus à travers une étude réalisée sur la population de Tizi Ouzou (Sakhri, 2015), la population marocaine (Berrda, 2016) et la population française (Komguem et al, 2016).

La tranche d'âge la plus touchée par le CCI est celle de 45 à 55 ans. Nos résultats sont semblables à ceux de la population de Ouargla (Korichi, 2016), et ils sont proches de ceux de la population de Tizi-Ouzou (45 à 50 ans) (Sakhri, 2015), de la population de Sidi-Bel-Abbes (le pic est entre 40 et 49) (Hammar, 2007) et de la population de Fès (le pic est entre 40 et 49 ans) (Berrda, 2016) mais élevé par rapport aux résultats de la population d'Oran (le pic est observé chez les patientes dont l'âge est inférieur ou égale à 39 ans) (Barouagui, 2011).

Cette légère fluctuation entre les données de la littérature et celles obtenues au cours de notre étude fait penser à l'existence de différents facteurs de risque à savoir les habitudes alimentaires, le niveau socio-économique et les facteurs génétiques.

I.2. Les types histologiques

Dans la littérature le CCI est prédominant dans l'ensemble des populations étudiées. Dans notre population il représente 89,47 % des cas, ce qui est proche des résultats de la population de Tizi-Ouzou (93%) (Gouadfel et Badis, 2013) et de la population d'Oran (82,84%) (Barouagui, 2011), mais sont supérieures par rapport aux résultats de la population d'Ouargla (78%) (Korichi, 2016) et de la population de Sidi-Bel-Abbes (61%) (Hammar, 2017).

Le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) représente (5,26%) des cas exprimant un taux élevé par rapport aux résultats de la population d'Ouargla (4,4%) (Korichi, 2016), et de la population de Tizi-Ouzou (3,33%) (Gouadfel et Badis, 2013). Un taux faible par rapport aux autres populations (6,7%) trouvés dans la population d'Oran (Barouagui, 2011) 11% estimés

dans la population algéroise (Guendouz et al, 2011) 6,4% dans la population marocaine (Jaba, 2016), Cette différence peut être due au nombre de cas choisis ou au diagnostic de cette pathologie maligne qui présente des variantes non classées parmi les carcinomes lobulaires infiltrant.

Le carcinome mucineux du sein représente approximativement 2% de l'ensemble du cancer de sein (Henry et Thompson, 2004). Une autre étude de sept patientes a indiquée 0,5% des cas (chtourou et al 2008). Les résultats de notre étude pour ce type histologique de cancer mammaire étaient 5,26%.

I.3. Grade SBR

Toutes les études réalisées rapportent une plus grande fréquence de grade SBR II sauf chez la population d'Oran qui présente une plus grande fréquence dans le grade SBR III (voir Tableau ci-dessous).

Tableau 04: le taux de grade SBR en fonction de différente population.

Différentes études	Grade SBR I	Grade SBR II	Grade SBR III
Notre étude	10,52%	65,78%	23,68%
Population algéroise (Gendouz et al, 2011)	4%	61%	35,4%
Population de Tizi-Ouzou (Sakhri 2015)	10,4%	51,8%	37,7%
Population d'Ouargla (Korichi, 2016)	4,5%	60%	35%
Population d'Oran (Barouagui, 2011)	5,52%	43,71%	50,77%
Population de Sidi bel Abbas (Hammar, 2007)	17%	61%	22%

I.4. Siège de la tumeur

Dans notre étude nous avons rapportées que 71,05% de nos patients étaient atteints au niveau du sein gauche. Ces résultats concordent avec les résultats d’Oran (50,4%) (Barouagui, 2011), Contrairement à la population marocaine dont le sein droit est le plus touché dans 51% des cas (El-Houmaïdi, 2015).

I.5. La classification TNM du cancer du sein

I.5.a. La taille tumorale

Dans la majorité des populations, la classe T2 est prédominante représentant 40% de nos patients ; sauf dans la population de Sidi Bel-Abbes où le T3 est prédominant à 48,72% (Hammar, 2015). (Voir tableau ci-dessus).

Tableau 05 : le taux de la taille en fonction de différentes populations.

Différentes études	T1	T2	T3	T4
Notre étude	13,33%	40%	16,66%	30%
Population algéroise (Guendouz et al, 2011)	6,6%	29%	10,1%	33,2%
Population de Tizi-Ouzou (Gouadfel et Badis, 2013)	36,67%	50%	6,67%	6,66%
Population de Sidi Bel-Abbes (Hammar, 2007)	23,07%	28,21%	48,72%	Non cité

I.5.b. Le nombre de ganglions :

Dans notre série d’étude le nombre de ganglions varie entre 1 à 2, le N0 était le prédominant dans 50% des cas, ces résultats s’accordent avec ceux de la population algéroise (Guendouz et al, 2011). (Tableau ci-dessous).

Tableau 06 : le taux du nombre de ganglions en fonction des différentes populations.

Différentes études nb	N0	N1	N2	N3
Notre étude	50%	33,33%	16,66%	Pas de cas
Population algéroise (Guendouz et al, 2011)	68%	21%	7%	4%
Population de Tizi-Ouzou (Gouadfel et Badis, 2013)	47%	68,7%	18,7%	12,5%

I.6. Les récepteurs RE

Dans notre étude 70% des patients présentent un RE+ ; ce qui concorde avec les résultats de Ouargla (Korichi, 2016). (Voir tableau ci-dessus).

Tableau 07 : le taux d'ER selon les différentes populations.

Différentes études	RE+	RE-
Notre étude	70%	30%
Population algéroise (Guendouz et al, 2011)	67,9%	32,1%
Population de Tizo-Ouzo (Guoadfel et badis ,2011)	86,36%	13,64%
Population d'Ouargela (Korichi, 2016)	70%	30%

I.7. Le statut HER2 :

Nos résultats montrent que 10% des carcinomes mammaires sont HER2 positifs un taux faible par rapport à d'autre population : 16,7% dans la population de Tizi-Ouzou (Goudfel et badis 2011), 24,3% dans la population algéroise (Guendoz et al ,2011), 19% Dans la population de Ouargla (Korichi, 2016).

Conclusion

La présente étude nous a permis de décrire les changements histopathologique et d'évaluer la fréquence du cancer du sein au niveau d'un échantillon d'une population algérienne à la wilaya de Bouira.

L'âge moyen des patients était de 48 ans .La survenue du cancer du sein est indépendante du sexe de l'âge. Suggèrent l'implication des facteurs favorisant la survenue du cancer du sein.

Le cancer du sein est dans les majorités des cas un carcinome canalaire infiltrant. en ce qui concerne le diagnostic histo-pronostique évalué par le grade SBR ; le grade II est majoritaires avec 65,78% des cas, puis vient le grade III (23,68%) en deuxième position, en fin le grade I (10,52%).

Nos résultats ont également montré avec intérêt que le HER2 est fortement exprimé dans la population algérienne féminine atteinte du cancer du sein avec un score positif dans 20,83% des cas.

A l'issue de cette étude il serait intéressant d'effectuer une étude sur un échantillonnage plus élargie d'une part et de rechercher la fréquence du cancer du sein chez l'homme en Algérie, de même réaliser les techniques immunohistochimique en multiplex

Références bibliographiques

Références bibliographiques

A

Adriaenssens E, Vanhecke E , Saule P , Mougel A , Page A , Romon R, Nurcombe V , Le Bourhis X . and Hondermarck H. (2008). Nerve growth factor is a potential therapeutic target in breast cancer . cancer Res 68,346-51.

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

Amalric R, ClementR,Santamaria F *et al.* Curative radiotherapy with hope of saving thebreast in operable breast cancers 403 cases with 5-year survival. Bull Cancer 1976; 63:23948.

Amat S, Penault-Llorca F, Cure H, Le Bouedec G, Achard JL, Van P, I *et al.* Scarff-Bloom- Richardson (SBR) grading: a pleiotropic marker of chemosensitivity in invasive ductal breast carcinomas treated by neoadjuvant chemotherapy. Int J Oncol 2002; 20(4):791-796.

AndreNkondjock, ParvizGhadirian. Facteurs de risque du cancer du sein, MEDECINE/SCIENCES 2005 ; 21 : 175-80

Arnaud A., Brossard A.M.,Charra C and al . Les traitements du cancer du sein, Institut National du Cancer 2013 ; 7 : 23-35.

B

Balu-Maestro, C, Chapellier C, Carrier P, et al. Imagerie dans le bilan d'extension ganglionnaire et metastatique du cancer du sein. J Radiol2005;86:1649-57.

Barouagui S Estimation de l'hétérogénéité intratumorale mammaire et facteur de risque .mémoire de magister en cancer et environnement .université d'Oran 2011.

Bastian D.;Développement et anatomie du sein normal. In:Espie M. et GORINS A. editors. Le sein du normal au pathologique. ESKA 2001 ; 40-60.

Berrada Aicha. Étude comparative du cancer du sein localement avancé inflammatoire et non inflammatoire. Thèse de doctorat en médecine. Université de Sidi Mohamed Ben Abdallah FES ,2016.

Brettes J.P., Mathelin C., Gairard B., Bellocq J.P. Cancer du sein,Elsevier Masson 2007.

Références bibliographiques

Brigitte Maurois, Pierre Kamina .Anatomie chirurgical du sein Cancer du sein de Jean-Philippe Brettes, Carole Mathelin, Beatrice Gairard, Jean-Pierre Bellocq 2007 page de 2 a 10.

C

Chelli A, Gueddana N, Chennoufi M " Prise en charge des cancers du sein issus du programmammographique du gouvernorant de l'ariana en Tunisie. La Tunisie Médicale. 07;(2009):471-474.

Chtourou S.,KrichenMakni I.,Bahri K., Abbes A.,Sellami I.,Fakhfakh N, Gouiaa L, .Ayadi M.,Frikha J, Daoud T, Sellami B " Carcinomecolloïdepur dusein : etude anatomoclinique de septcas Colloid carcinoma of the breast: Seven casesanatomoclinical study". Cancer/Radiothérapie 13, (2009): 37–41

Cowin P., Rowlands TM., Hatsell SJ.,Cadherins and catenins in breast cancer. Curr. Opin. Cell boil.2005; 17:499-508.

Couturaud B., Fitoussi A., Delay A., Lntierl L. Chirurgie du cancer du sein. Health Sciences 2011; 24 : 2-9.

D

Despeyroux S, Lefevre M (2010) Place de l'IRM dans le bilan d'extension locorégionale préthérapeutique du cancer du sein. Rapport d'évaluation technologique, [en ligne] disponible sur : WWW.HAS-SANTE.FR consulté le 04/06/2018.

Dubard-Gault M. Le cancer du sein chez la femme de moinsde 50 ans à la Réunion entre 2005 et 2010. Thèse de Doctorat.Université Bordeaux 2 – Victor Segalen. U.F.R. des sciences médicales. 2013 ; 102pp

E

El-Houmaïdi Amine. Amenorrhée chimio-induite chez les femmes jeunes (<45 ans) traitées pour cancer du sein localisé.t hèse de doctorat en médecine. Université Sidi Mohamed Ben Abdallah FES, 2015

G

Guendouz H, ChetibiW, Abdelouahab A, BendibA;" Cancer du sein de la femme de moins de 35 ans: étude rétrospective à propos de 612 cas", Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire. 52; (2011):28-33

Références bibliographiques

Gouadfel Kahina et Badis Kheireddine. Contribution à l'évaluation des nouveaux facteurs

H

Haller Montejo M. : Variations morphologiques et volumétriques du sein. *Thèse (Pr. C. Gros), Strasbourg, 1973.*

Hamladji RM. (2006). Précis de sémiologie- Office des Publication Universitaires-

Hammar K. l'implication de l'immunohistochimie au pronostic des tumeurs mammaire et à la prise en charge thérapeutique. mémoire de magister en biologie de la cellule normale et pathologique. Université de Djillali Liabes,2007.

Hanna W, O'Malley F, Barnes P, Berendt R, Gaboury L, Magliocco T (2007).Lignes directrices consensuelles canadiennes pour l'évaluation du statut HER2/neu dans le cancer du sein. Brochure de renseignements techniques. Toronto, ON.

Hanahan D. And WnbergRA.; The hallmarks of cancer . Cell 2000, 100:57-70.

Hidden G et Arvy L (1973). Remarques sur le drainage lymphatique de la glande mammaire humaine. Bull AssocAnat (Nancy) ;57:879–86

Houdebine,S., Doutriaux, I., Geffroy, D., et al . dépistage cancer du sein. Médecine nucléaire2010 ;38(5) :283-292.

I

Iwatsuki, et al. 2010). Iwatsuki, M. et al. Epithelial-mesenchymal transition in cancer development and its clinical significance. Cancer Sci2010; 101: 2939- 2930 .

K

Korichi A. Randomisation Mendélienne des facteurs de risque de survenu de cancer du sein d'une population de Ouargla.Memoir de master en biologie moléculaire et génétique. Tlemcen.2016

L

Lamot I., Meyer E., assart-Leen AM. ; Burvenich C. Sex and growth factors in the regulation of mammary gland proliferation, differentiation and involution steroids 69:145-159.

Références bibliographiques

Lurant2003.Sylvan 2004. Vandermoere F (2005). Thèse sur : Protéomique fonctionnelle de la signalisation de la kinase AKT dans le cancer du sein. Université de Lille 1.

M

Musgrove EA, Sutherland RL. Biological determinants of endocrine resistance in breast cancer. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 631-43.

O

Ollivier-Bousquet M et Devinoy E (2005). *Liv. Prod. Sci.*, 98, 163-173.

Olivier-Bousquet M (2006). Les cellules mammaires du développement normal à la transformation tumorale. *Journal de la société de Biologie*, 200 (2), 179-180.

Oliviera JB, Verhaeghea JL, Butarellib M, Marchala F et Houvenaeghelb G (2006). Functional anatomy of the lymphatic drainage of the breast: contribution of sentinel lymph node biopsy. *Annales de chirurgie* 131 608–615

Osborne C., Wilson P., Tripathy D., Oncogens and tumor suppressor genes in breast cancer, Potential diagnostic and therapeutic applications. *Oncologist* 2004,9:361-377.

R

Rouvière H et Dalmas A (2002). Anatomie humaine descriptive, topographique et fonctionnelle. Tome 3. Masson, Paris

Rubino D, Driggers P, Arbit D, et al. Characterization of Brx, a novel Dbl family member that modulates estrogen receptor action. *Oncogene* 1998; 16: 2513-26

Russo J. And Russo IH., Development of the human breast. *Maturitas* 2004, 49:2-15.

S

SakhriSalwa. Chimiothérapie neoadjuvante associée à l'acide zoledronique dans le cancer du sein localement avancée. Thèse de doctorat en médecine. Université Mouloud Mammeri Tizi-Ouzou.2015.

Sappey C (1885). Description et iconographie des vaisseaux lymphatiques. Paris. Sci. USA, , 101 (48), 16801-16806

Références bibliographiques

Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J ClinOncol* 2003 ; 20 : 3628-36.

Sylvain J (2004). Thèse sur : L'antigène Sialyl-Tn dans le cancer du sein : Etude de la O-glycosylation et de son influence sur la croissance de lignées cellulaires Sialyl-Tnpositives. Université de Lille 1.

T

Tahiri Z(2007). Etude histopathologique et immunohistochimique des cancers mammaires : A propos de 50 cas. Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de Magister Option : Cancer & Environnement. Université d'Oran, 164p.

Tardivon A., Malhaire C. Cancer du sein (I). Epidémiologie, facteurs de risque, imagerie, *Encycl Med Chir* (Elsevier SAS, Paris), 2009, vol. 34-8000-A-40

Tavassoli FA, Davilee P. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. IARC Press, 2003

Trosko JE., The role of stem cells and gap junctions as targets for cancer chemo-prevention and chemotherapy. *Biomedpharmacother.* 2005, 59(suppl2):326-331.

V

Vandermoere F (2005). Thèse sur : Protéomique fonctionnelle de la signalisation de la kinase AKT dans le cancer du sein. Université de Lille 1.

W

Wang Y, Holland JF, Bleiweiss IJ, Melana S, Liu X, Pelisson I, Cantarella A, Stellrecht K, Mani S, Pogo BG. Detection of mammary tumour virus env gene-like sequences in human breast cancer. *Cancer Res* 1995;55:5173-5179.

Annexes :

Annexe 1 : Classification histologiques

Tumeurs épithéliales malignes :

Carcinomes non infiltrants

- Carcinome canalaire in situ (intra-canalaire) (CCIS)
- Carcinome lobulaire in situ (CLIS)

Carcinome canalaire infiltrant de type non spécifique (canalaire TNS) (40 à 75%)

- Carcinome de type mixte
- Carcinome pléomorphe
- Carcinome avec cellules géantes ostéoclastiques
- Carcinome avec aspects choriocarcinomateux
- Carcinome avec aspects mélanocytaires

Carcinome lobulaire infiltrant (5 à 15%)

Carcinome tubuleux (2 à 7%)

Carcinome cribriforme infiltrant (0,8 à 3,5%)

Carcinome médullaire (1 à 7%)

Carcinome produisant de la mucine

- Carcinome mucineux (2%)
- Cystadénocarcinome et carcinome à cellules cylindriques sécrétantes
- Carcinome à cellules en bague à chaton

Tumeurs neuroendocrines du sein (5 à 10%)

- Carcinome neuroendocrine de type solide
- Carcinoïde atypique
- Carcinome à petites cellules
- Carcinome neuroendocrine à grandes cellules

Carcinome papillaire infiltrant (<1 à 2%)

Carcinome micropapillaire infiltrant (<2%)

Carcinome apocrine

Carcinome métaplasique (<5%)

- Carcinome métaplasique de type épithélial pur
- Carcinome épidermoïde
- Adénocarcinome avec métaplasie à cellules fusiformes
- Carcinome adénosquameux

Annexes

- Carcinome mucoépidermoïde
 - Carcinome métaplasique mixte à composante épithéliale et conjonctive
- Carcinome à cellules riches en lipides (<1 à 6%)
- Carcinome sécrétant (<0,15%)
- Carcinome oncocytique
- Carcinome adénoïde kystique (0,5%)

21

La classification actuelle utilisée est celle de l'OMS 2003. Les tumeurs épithéliales malignes ou carcinomes représentent la grande majorité des tumeurs malignes du sein. Les tumeurs malignes non carcinomateuses (sarcomes, lymphomes malins non hodgkiniens primitifs, métastases intramammaires) sont rares (moins de 1% des cancers du sein) [18].

- Carcinome à cellules acineuses
- Carcinome à cellules claires (riches en glycogène)
- Carcinome sébacé
- Carcinome inflammatoire
- Maladie de Paget du mamelon.

Tumeurs myoépithéliales :

Myoépithéliome malin

Tumeurs méenchymateuses malignes :

- Hémangiopéricytome
- Fibrosarcome
- Schwannome malin
- Angiosarcome
- Liposarcome
- Rhabdomyosarcome
- Ostéosarcome
- Léiomyosarcome

Tumeurs malignes mixtes épithéliales et conjonctives :

- Sarcome phyllode
- Carcinosarcome

Lymphomes malins :

Lymphome B diffus à grandes cellules

Annexes


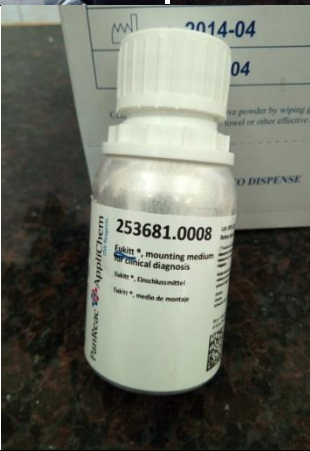

Lymphome de Burkitt
Lymphome du MALT de la zone marginale
Lymphome folliculaire

Métastases mammaires

Tumeurs du sein de l'homme :

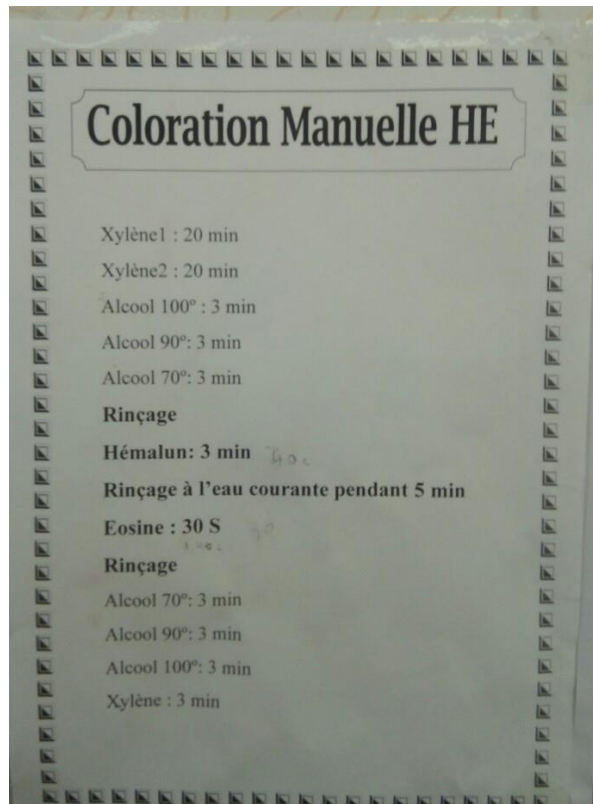
Carcinome in situ
Carcinome infiltrant

Annexe 2 : Les Réactifs utilisées durant l'étude histologique.

<ul style="list-style-type: none">• paraffine	
<ul style="list-style-type: none">• Eukit	
<ul style="list-style-type: none">• Eosine	

Annexes

Annexe 3 : les fiches des dilutions des alcools et les colorations manuelles.



Annexes

Annexe 4 : Protocole de l'immunohistochimie.

Déparaffinage :	
Xylène	5+5 min
Alcool absolu	5 min
Alcool 90°	5 min
Alcool 70°	5 min
H ₂ O	5 min
Démasquage :	
Solution de saturation micro-onde à 95°C	30 min
Refroidissement	20 min
Lavage dans PBS	05 min
Solution da saturation sans H ₂ O ₂	30 min
Immunomarquage :	
*Anticorps primaire code A0485	2 heures T° ambiante
03 lavages en PBS	10 min chacun
*Révélateur (2^{ème} anticorps marqué à la peroxydase)	1 Heure T° ambiante
03 lavages en PBS	10 min chacun
*Chromogène : DAB	30 Secondes
Rinçage eau distillée	plusieurs bains
Vérifier au microscope	
Contre coloration Hématoxyline de Meyer aqueuse	
Rinçage à l'eau courante	
Montage à l' Eukitt .	

Annexes

Annexe 5: Dossiers médicaux des malades.

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
ESTABLISSEMENT PUBLIC HOSPITALIER DE BOUHA

Compagne révisé : O+
histologie complète

ANNÉE 2012
N° 243/12

ONCOLOGIE MÉDICALE

07/06/14

NOM BOUHA EPOUSE chouga
PRÉNOM BOUHA SEXE F AGE 60 ANS
PROFESSION / DATE DE NAISSANCE 02/01/1959
ADRESSE BO - 02-85-31-43-45 (fil) / 05-40-32-43/41 (fil)
LIEU DE NAISSANCE /

DIAGNOSTIC A L'ENTREE sein gauche C 12/1a/1a
histologie: Carcinome Cancon infiltrant, G1G2, 1.60, 1000, 400, 500
à pleuro-p pt. al. 11 ; stade local

TRAITEMENT Opul - 27/06/14 P. Bouha ; Radiothérapie C 12/1a/1a
chimiothérapie adjuvante letidole ; 1.60, 1000, 400, 500
Radiothérapie adjuvante
Monothérapie ; histologie

le 22/06/14

Résumé

De part son incidence, le cancer du sein reste le cancer le plus fréquent de la femme. Cette incidence est faible avant 35 ans et augmente avec l'âge. Il s'agit d'une pathologie mammaire hétérogène avec des variations interindividuelles du point de vue morphologie et architecture tissulaire microscopique. Notre travail consiste à réaliser une étude histopathologique aussi bien sur le plan macroscopique que microscopique des cancers mammaires. L'analyse histopathologique est suivie par la recherche du profil d'expression de l'oncoprotéine HER2 par une méthode d'immunohistochimie. Dans la première partie de ce travail nous avons montré que la tranche d'âge la plus affectée se situe entre 45 et 55 ans. Le type histologique le plus fréquent est le carcinome canalaire infiltrant avec un pourcentage de 89,47% des cas. Le carcinome lobulaire infiltrant occupe 5,26% des cas suivi du, carcinome colloïde 5, 26%. Selon le grade histopronostique de Scarff Bloom Richardson, nous avons subdivisé notre résultat en classes. Cette classification indique que 23,68 % des cas sont du grade III, 65,78 % des cas du grade II et 10,52 % des cas sont du grade I. Les résultats de l'analyse du profil d'expression de HER2 indiquent que 10% ont un statut HER2 positif, et 90% ont un statut HER2 négatif.

Mots clés : Cancers du sein, diagnostic, mammographie, histopathologie, Immunohistochimie, HER2.

ABSTRACT

Through its impact, breast cancer remains the most common cancer of women. This incidence is low before 35 years and increases with age. It is a heterogeneous mammary disease with variations between individuals in terms of morphology and microscopic tissue architecture. Our work is to conduct a study histopathological both macroscopic and microscopic of breast cancers. Histopathological analysis is followed by research profile expression of HER2 oncoprotein by a method of immunohistochemistry. In the first part of this work we have shown that the age group most affected is between 45 to 55 years. The histological type is the most common invasive ductal carcinoma with a percentage of 89, 47% of cases. Invasive lobular carcinoma holds 5, 26% of cases followed by, colloid carcinoma 5, 26%. According to the rank of histopronostique Scarff Bloom Richardson, we divided our results in to classes. This classification indicates that 23,68 % of cases were grade III, 65,78 % of cases were grade II and 10,52 % of cases were grade I. We also searched the possible presence of lymph node metastases. The results show that 80% of cases are met with a number of lymph nodes invaded ranging from 2 and 20 lymph nodes. The results of the profile expression of HER2 indicate that 10 % have a status HER-2 positive and 90% have a status HER-2-negative.

Keywords: Breast cancer, diagnosis, mammography, histpathology, Immuhistochemistry, HER2.

ملخص

من خلال تأثيره، لا يزال سرطان الثدي أكثر أنواع السرطان انتشارا عند النساء، مع حدوث إنخفاض بعد 35 سنة وتزداد مع تقدم العمر ، إنه مرض ثدي غير متجانس مع وجود إختلافات بين الأفراد من حيث المورفولوجيا و البنية المجهرية النسيجية . عملنا يقوم على إجراء دراسة الأمراض النسيجية على مستوى الفحص العيني و الفحص المجهرى. تحليل الأمراض النسيجية يتبع بالبحث عن وجه تعبير البروتينة السرطانية HER2 بواسطة طريقة المناعة الهستوكيميائية . الدراسة أجريت على عينة من 38 حالة من سرطان الثدي . في الجزء الأول من هذا العمل أظهرنا أن الفئة العمرية الأكثر تضررا تقع بين 45 إلى 55 عاما .النوع النسيجي الأكثر إنتشارا هو السرطان القنوي المنتشر حيث يسود بنسبة مؤية 89،47% من الحالات . السرطان الأنبوبي المنتشر يحتل 5،26% من الحالات ، متبوع بالسرطان القنوي المخاطي بنسبة 5،26% حسب تصنيف سكارف بلوم ريتشاردسون ، قسمنا العينة إلى فئات، التصنيف يشير إلى أن 23،68% حالة تنتمي إلى الصف الثالث 65،78% حالة في الصف الثاني و10،52% حالات في الصف الأول نتائج تحليل وجه التعبير للHER2 تشير الى أن 10% لهم تعبير إيجابي ، و 90% لهم تعبير سلبي .

الكلمات المفتاحية: سرطانات الثدي، التشخيص، التصوير الشعاعي للثدي ،دراسة الأمراض النسيجية ، دراسة مناعية هستوكيميائية HER2