

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**

**Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique**



***Université Saad Dahlab BLIDA I***

***Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Biologie et Physiologie Cellulaire***



**Mémoire de Fin d'études en vue de l'obtention du *Master***

***En Science de la Nature et de la Vie  
Filière Sciences Biologiques***

***Option : Biochimie***

**Thème du mémoire**

***Les récepteurs hormonaux dans les carcinomes  
mammaires infiltrants***

**Présenté par :**

**M<sup>lle</sup> Kaddache Nabila & M<sup>lle</sup> Makhtour Miled & Ramoul Rania**

**Devant le jury composé de :**

<b>Nom Prénom</b>	<b>Grade</b>	<b>Lieu</b>	<b>Qualité</b>
Mme. HAMZI Wahiba	MCB	USDB	Président
Mme SADI Nesrine	MCA	USDB	Examinatrice
Mme BOUZID Noura	MCA		Promotrice
Mr. MOHAMED SAID Ramdane	MCA	USDB	Co-Promoteur

Promotion 2019/2020

## Remerciements

*Nous tenons à remercier toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce mémoire.*

*Nous tenons à exprimer notre reconnaissance à Mme BOUZID, notre promotrice, de nous avoir proposé ce sujet et de nous avoir accueilli dans son service ; On la remercie beaucoup pour l'aide si précieuse qu'elle nous a apporté et ses précieux conseils qui nous ont énormément aidés pour la réalisation et la rédaction de ce mémoire.*

*Nous voudrions aussi remercier, notre Co-promoteur Mr MOHAMED SAÏD, pour sa patience, son attention et surtout ses judicieux conseils, qui ont guidé notre réflexion.*

*Nous remercions vivement Mme HAMZI et Mme. SADI d'avoir accepté et pris l'attention d'évaluer ce modeste travail.*

*Nous adressons nos sincères remerciements à tous les enseignants, intervenants et toutes les personnes qui par leurs paroles, leurs écrits, leurs conseils et leurs critiques ont éclairé nos zones d'ombre.*

*Une pensée très sincère à Mme KEBBAS, que nous estimons énormément « Que Dieu l'accueille dans son vaste Paradis »*

## ***Dédicaces***

*Je dédie ce travail, qui est le couronnement de toutes les années d'étude et qui ne s'est achevé sans votre amour et encouragements.*

*Je remercie Dieu de tout puissant de m'avoir donné le courage, la patience et la volonte pour réaliser ce travail.*

*A mes très chers parents **Brahim et Mimouni Djamil**a pour qui aucun mot dans le dictionnaire ne pourrait exprimer ma gratitude, mon amour, et mon respect. Je vous dois tellement ....*

*Merci pour l'amour que vous m'offrez chaque jour, pour vos innombrables Sacrifices, merci de croire autant en moi ; dieu seul sait à quel point je me Sens c hanteuse de vous avoir comme parents. Vous êtes pour moi l'exemple de Droiture, de patience et de persévérance J'espère avoir été à la hauteur de vos attentes. Puisse Dieu, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que Jamais je ne vous déçoive*

*A mes frères chaque un par son nom **Salim, Mohamed Walid, Abd el Waheb**, je tiens à travers ce travail à vous exprimer l'amour infini et je leurs dit merci pour votre Soutien, que dieu les protège.*

*A mon époux Nabil qui m'a toujours encouragé pour réussir dans mes études.*

*A mes amies **Milad Rania Hakima Sabrina Manar Yasmin** .... Et a tous les étudiants de biologie et 2eme année mestre biochimie.*

***Nabila***

## ***Dédicaces***

*Ce travail est l'aboutissement d'un dur labeur et beaucoup de sacrifices, je remercie d'abord le créateur de l'univers (Allah) qui nous a doté d'intelligence et nous a maintenu en santé pour mener à bien cette année d'étude.*

*Je dédie ce mémoire :*

*À Mon père **djaffer** Grâce à toi papa j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité. Je voudrais te remercier pour ton amour, ta générosité, ta compréhension... Ton soutien fut une lumière dans tout mon parcours, Ce modeste travail est le fruit de tous les sacrifices que tu as déployés pour mon éducation et ma formation. Je t'aime papa et j'implore le tout-puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé et une vie longue et heureuse.*

*À Ma deuxième mère **MINA**, Qui m'a accompagné par ses prières, sa douceur, puisse Dieu lui prêter longue vie.*

*À Ma chère maman **Kenza**, à qui je dois la réussite, pour l'éducation qu'elle m'a prodiguée avec tous les moyens et au prix de toutes les sacrifices qu'elle a consentis à mon égard, pour le sens du devoir qu'elle m'a enseigné depuis mon enfance.*

*À Ma chère tante **Radia** pour son encouragement et son soutien de moral je t'aime Dadou.*

*À MES CHERS ONCLES (**Zacharie et Sid Ahmed**) et leurs épouses.*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour que j'ai pour vous, Votre joie et votre gaieté me comblent de bonheur.*

*À MES chères petits cousins et cousines :*

***Mahdi, sif\_ddine, Dounia, Mohammed, mouloud, Saïd et la petite chouchou chahinèz.***

*À mes amies : **Rania, Nabila et Meriem.***

*À monsieur **Saboundjie et son épouse, DR ferdjani, Tata nadhira, Madame Lila.***

*À toute la famille **djezzar.***

***Miled***

## **Dédicaces**

*En tout premier lieu je remercie le bon dieu tout puissant de m'avoir donné le courage, la force et la patience d'achever ce modeste travail que je dédie :*

*À ma chère **MAMAN Karaouche Assia** tous les mots ne sauraient exprimer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi, tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler Quand il fallait. En ce jour mémorable, que dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur et te protège de tout mal.*

*A mon **PAPA Mohamed** le pilier sur lequel je me suis lourdement reposée tu as fait confiance à mes choix, tu es content de m'encourager ton soutien fut une lumière dans tout mon parcours Tous les mots ne suffiraient pas...Sans vous, rien n'aurait été possible, merci pour votre soutient et votre amour. Que dieu vous garde pour nous je t'aime papa.*

*A mon frère **Ramoul Mhamed** à tous les moments d'enfance passés avec toi tu as été ma source de force. En gage de ma profonde estime pour l'aide que tu m'as apporté. Tu m'as soutenu, réconforté et encourager. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation le long de ces années. Puissent nos liens fraternels se consolide encore plus je t'aime.*

*A mon cher mari **mohamed Guergadje** je tiens à te remercie pour ta présence à mes côtés ta confiance, ton soutien, ta patience et ta gentillesse sans égal. Je te dédie ce travail qui est aussi le tien Tu es ma source de bonheurs et le plus beau cadeau que Dieu m'a offert.*

*A ma belle-famille **Guergadje** je vous remercie aussi pour vos soutiens.*

*A mes tentes et mes oncles qui n'ont cessées de m'encourager tout au long de ces années.*

*A mes chères cousines et cousin : Assma LamiaI Ikram Soumia Yassmine Zola Sara Mimi.....*

*Et enfin à mes chères amies : Serine Myled Nabila je vous aime.*

**Rania**

## *Résumé*

Le carcinome mammaire autrefois considéré comme une maladie unique entourée de mystère en terme d'étiologie, de pronostic et de traitement.

Actuellement le cancer du sein est une maladie multifactorielle, Cela signifie que plusieurs facteurs influents sur le risque de sa survenue. On parle de facteurs de risques (l'âge, ménopause, prédisposition génétique, antécédents personnels et familiaux etc...).

Le pronostic des cancers du sein repose sur le dépistage précoce, le grading histologique de Scarff-Bloom-Richardson (SBR), le statut des récepteurs hormonaux et le récepteur membranaire HER2., ce qui permet de séparer les patientes en classes de pronostic différents.

C'est en fonction des résultats de ces facteurs que la prise en charge thérapeutique est proposée en concertation multidisciplinaires (oncologue, radiothérapeute, chirurgien et pathologiste).

Notre étude montre que le carcinome canalaire infiltrant du sein (NOS) est le plus fréquent (68%) comparé aux autres types de carcinome mammaire , de plus la tranche d'âge la plus touchée se situe entre 40 à 50 ans qui note un pourcentage de 53% et la majorité des patientes sont ménopausées (82%).

le sein gauche est le plus affecté suivie de sein droit et en dernier bilatéral.

L'examen histologique montre une prolifération cellulaire épithéliale maligne agencée en nids ,travées et des structures canalaire dont les éléments cellulaires pressentent une forte activité mitotique et anomalies cytonucléaires .

Le grade SBR le plus enregistré est le grade II à un pourcentage de 53%.

Enfin ,Une étude immunohistochimique a permis de déterminer le statut des récepteurs hormonaux dont le pourcentage est majoritairement positif RO(70.5%)et PR(76%) ,et un profil d'expression négative du récepteur HER2(70.5). L'expression des récepteurs hormonaux, par exemple, prédit un effet favorable des anti-estrogènes et La surexpression de HER2 et/ou son amplification dans les cancers du sein sont associées à une réponse aux thérapeutiques ciblant HER2( anticorps ou inhibiteur de tyrosine kinase).

Mots clés : carcinome canalaire infiltrant NOS, les récepteurs hormonaux, pronostic.

## *Abstract*

For another time, Breast carcinoma considered as a unique disease surrounded by mysterious terms of etiology, prognosis and treatment

In fact that Breast Cancer is a multifactorial disease. This means that several factors influence the risk of its occurrence. We are talking about risk factors (age, menopause, genetic predisposition, personal and family history, etc.).

The prognosis of breast cancer is based on early detection, Scarff-Bloom-Richardson (SBR) histological grading, hormone receptor status and the HER2(Human Epidermal growth factor Receptor2) membrane receptor, which allows patients to be separated into different prognostic classes.

According to the results of these factors that therapeutic management is proposed in multidisciplinary consultation (oncologist, radiotherapist, surgeon and pathologist).

Our study shows that invasive ductal carcinoma of the breast (NOS) is the most common (68%) compared to other types of mammary carcinoma, moreover the age group most affected is between 40 to 50 years (53%) and the majority of patients are postmenopausal(82%).

The left breast is the most affected followed by the right breast and lastly bilateral.

Histological examination shows a malignant epithelial cell proliferation arranged in nests, trabeculae and duct structures, the cellular elements suspect a strong mitotic activity and cyto-nuclear abnormalities.

The most recorded SBR grade is grade 2 (53%).

Finally, an immunohistochemical study enable to determine the status of hormone receptors, the positive percentage is the most predominantly(RO70.5 and RP76%) , and a negative expression profile of the HER2 receptor(70.5). , The expression of hormone receptors, for example, predicts of a positive effect of antiestrogens and The overexpression of HER2 and / or its amplification in breast cancers are associated with a response to therapeutics targeting HER2 ((antibody or tyrosine inhibitor kinase).

**Key words:** Infiltrating ductal carcinoma (NOS), Hormone Receptors, Prognosis.

## ملخص:

كان سرطان الثدي يعتبر يوما ما مرضا يكتنفه الغموض بألفاظ علمية و حسابات و مسببات التشخيص و العلاج. حاليا سرطان الثدي هو عبارة عن مرض متعدد العوامل و هذا يعني ان عوامل كثيرة مسببة لهذا المرض ومن ابرزها (العمر- انقطاع الحيض- الاستعداد الوراثي- الدرجات النسيجية التاريخ الشخصي والعائلي...الخ) .

يعتمد تشخيص سرطان الثدي على الفحص المبكر و التصنيف النسيجي-**Scarff-Bloom(SBR)** **Richardson**، حالة مستقبلات الهرمون ومستقبلات الغشاء **HER2** مما يجعل من الممكن فصل المرضى الى فئات مختلفة من التكهين وفقا لنتائج هذه العوامل ، يتم اقتراح الإدارة العلاجية في استشارة متعددة التخصصات (أخصائي أورام، المعالجة الإشعاعية، جراح و أخصائي علم الأمراض)

تظهر دراستنا ان سرطان الأفتية الغازية للثدي (**NOS**) هو أكثر شيوعا (68%) مقارنة بأنواع اخرى لسرطان الثدي و هذا بنسبة حسب عمر المرأة 40 و50 سنة بنسبة 53 بالمئة و أغلبية المرضى هم من انقطاع الحيض لديهن (سن اليأس)(82%) والثدي الأيسر هو الأكثر اصابة يليه الثدي الايمن واخيرا ثنائي الثدي.

يظهر الفحص ان ارتشاح سرطان الأفتية في الثدي والفحص النسيجي يظهر تكاثر الخلايا الطهارية الخبيثة المرتبة في أغشاء و تركيبات الأفتية بما في ذلك تكون عناصرها الخلوية اكثر نشاطا , انقسامات قويا وتشوهات النواة النووية

الدرجة **SBR** الأكثر تسجيلا هي الصف الثاني بنسبة 53 بالمئة

أخيرا، أتاحت دراسة كيميائية مناعية تحديد حالة المستقبلات الهرمونات ، والنسبة المئوية لها في الغالب إيجابية في كلتا المستقبلين الاستروجين والبروجسترون بنسبة (70.5% و74%) على الترتيب ملف تعريف التعبير سلبية لمستقبلات **HER2 بنسبة 70.5%** ، التعبير عن مستقبلات الهرمون على سبيل المثال ، توقع تأثير إيجابي لمضادات هرمون الأستروجين و الإفراط في التعبير عن **HER2** أو يتم تضخيمها في سرطان الثدي مع الاستجابة للعلاجات التي تستهدف **HER2** ( الجسم المضاد او مثبطات التروزين كيناز)

الكلمات المفتاحية: ارتشاح سرطان الأفتية **NOS**، مستقبلات الهرمونات , التكهين.



## *Glossaire*

**Carcinome infiltrant** : Lorsque les cellules cancéreuses ont infiltré le tissu qui entoure les canaux et les lobules, Ils peuvent se propager vers les ganglions ou vers d'autres parties du corps, cela signifie qu'il se développe sous l'épiderme.

**Mamelon** : Le mamelon est l'éminence charnue qui s'élève au milieu de l'aréole, à la pointe de la glande mammaire (sein).

**L'aréole** : surface circulaire rougeâtre entourant un point inflammatoire ou un organe (ex : mamelon du sein).

**Nodule** : désigne une formation anormale, de forme ronde et que l'on peut sentir en palpant la peau, peut être bénin ou malin.

**Les artères subclavières** : sont des artères systémiques amenant du sang oxygéné vers les membres supérieurs.

**Galactophore** : nom donnée aux canaux excréteur de la glande mammaire (située dans le sein et secrétant le lait).

**Métastase** : Tumeur formée à partir de cellules cancéreuses qui se sont détachées d'une première tumeur (tumeur primitive) et qui ont migré par les vaisseaux lymphatiques ou les vaisseaux sanguins dans une autre partie du corps.

**Ménopause** : correspond à l'arrêt des fonctions ovariennes chez la femme qui n'ovule plus et n'a plus de menstruations.

**Curage axillaire** : Acte chirurgical qui consiste à prélever des ganglions situés sous l'aisselle (ganglions axillaires).

**Facteurs pronostiques** : sont des facteurs essentiels qui permettent, dans une certaine mesure, de prévoir l'évolution de la maladie et l'efficacité du traitement.

**Test papinocolaou** : est un test qui sert à détecter des modifications anormales des cellules du col de l'utérus.

**BI-RADS** : est utilisée par les radiologistes lors de la mammographie, de l'échographie et de l'IRM pour définir les anomalies vues et permettre de savoir ce qui doit être fait par la suite, soit retour au dépistage, suivi rapproché ou biopsie.

**Stéréotaxie** : décrit les méthodes de traitement minimalement invasives en médecine, qui permettent un contrôle précis de la position du patient par rapport à l'appareil thérapeutique au moyen de systèmes de guidage contrôlés par imagerie et assistés par ordinateur.

**Tomodensitométrie** : ( scanner) est un examen qui donne des images en coupe d'un organe.

## *Liste des abréviations*

**ACR** : Another Call Recorder.

**Ac anti RO** : Anticorps anti Récepteur Œstrogène.

**Ac anti RP** : Anticorps anti Récepteur Progestérone.

**ADN** : Acide Désoxyribo-Nucléique.

**Anapath** : Anatomie Pathologie.

**ARNm** : Acide-Ribo-Nucléique messenger.

**BIRADS** : Breast Imaging-Reporting And Data System.

**Cci** : Carcinome canalaire infiltrant.

**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire.

**Cp** :Cytoponction.

**CS** : Cancer du Sein.

**DAB** : Di- Amino-Benzoïde.

**EGFR** : Epidermal Growth Factor Receptor.

**Gr** : Grossissement

**HE** :Hématoxyline-Eosine.

**HER1** :Humain Epidermal growth factor Receptor1.

**HER2** :Humain Epidermal growth factor Receptor2.

**HER3** :Humain Epidermal growth factor Receptor 3.

**HER4** :Humain Epidermal growth factor Receptor 4.

**IHC** :Immuno-Histo-Chimie.

**IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique.

**Ki 67** : Index de proléfiration.

**MAPK** :Mitogen-Activated-Protein kinases.

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé.

**RO**: Recepteur Œstrogène.

**RP** :Récepteur de Progéstérone.

**Scc** : Société canadienne du cancer.

**SBR** :Scarff-Bloom-Richardson.

**SERD** : Selective Estrogen Receptor Degradation.

SERM : Selective Estrogen Receptor Modulators.

**TBS** :Tris Buffered Saline.

**TNM** :tTumeur Node Metastasie.

## *Liste des Tableaux*

<b>Tableau I:</b> Classification moléculaire du cancer du sein (manuel de prise en charge du cancer du sein, 2016). .....	15
<b>Tableau II:</b> la répartition en fonction d'âge. ....	29
<b>Tableau III :</b> répartition selon le statut hormonal.....	29
<b>Tableau IV:</b> répartition selon le statut de HER2. ....	31
<b>Tableau V :</b> Répartition selon les récepteurs à la progestérone :.....	32

## *Liste des Figures*

<b>Figure 1:</b> Coupe d'un sein (Ozmane,2016).....	3
<b>Figure 2:</b> Vascularisation de la glande mammaire(Couturaud et Fitoussi 2017).....	4
<b>Figure 3:</b> Innervation de la glande mammaire (Fitoussi,2017).....	5
<b>Figure 4:</b> Glande mammaire GR×25 HE(Chaput et Saidi,2012). ....	5
<b>Figure 5:</b> Voie de signalisation de l'œstrogène (Richard et al.,2016.....	7
<b>Figure 6:</b> Mode d'action de la progestérone (Gadkar et al .,2005).....	8
<b>Figure 7:</b> Effets des uso-formes (Maudelonde,2008).....	8
<b>Figure 8:</b> Rôle des cofacteurs dans la régulation de la transcription(Maudelonde,2008). ....	9
<b>Figure 9:</b> Mammographie (Moulay et al., 2014). ....	13
<b>Figure 10:</b> Exemple d'image échographique du sein(Namer et al.,2008). ....	13
<b>Figure 11:</b> Automate de déshydratation (Original).....	18
<b>Figure 12:</b> Préparation de bloc à la paraffine (Original) .....	18
<b>Figure 13:</b> Une photo d'un microtome (Original). ....	19
<b>Figure 14:</b> Bain marie à 40°C(original). ....	19
<b>Figure 15:</b> Etuve (original).....	20
<b>Figure 16:</b> Des colorants utilisés dans l'étude histologique (Original).....	20
<b>Figure 17:</b> Bain d'hématoxyline en bleu et éosine en rose(Original) .....	21
<b>Figure 18:</b> Montage lame lamelle(Original). ....	22
<b>Figure 19:</b> Des lames préparées pour la lecture microscopique(Original). ....	22
<b>Figure 20:</b> Bains d'alcools et de xylènes(Original). ....	24
<b>Figure 21:</b> le type de tampon (Original).....	24
<b>Figure 22:</b> La chambre noire et daco-pen(Original). ....	25
<b>Figure 23:</b> TBS(Original).....	25
Figure 24:DAB (Original).....	26
<b>Figure 25:</b> Répartition de carcinome mammaire selon le type histologique. ....	28
<b>Figure 26:</b> Histogramme représentant la répartition des tumeurs selon le siège. ....	30
<b>Figure 27:</b> Répartition de carcinome infiltrant (NOS)en fonction du grade SBR. ....	31
<b>Figure 28:</b> Répartition des résultats en fonction des récepteurs à l'œstrogène. ....	32
<b>Figure 29:</b> Photo d'une pièce de mastectomie(Original). ....	33
<b>Figure 30:</b> Photo de parenchyme mammaire encré(Original).....	33
<b>Figure 31:</b> coloration HE: Parenchyme normal(Original).....	34
<b>Figure 32:</b> Coloration HE GR×04 :d'un parenchyme mammaire et carcinome (Original). ....	34
<b>Figure 33:</b> Coloration HE d'une coupe histologique au niveau de tissu mammaire tumorale(Original). .....	35
<b>Figure 34:</b> Coloration HE GR×10: parenchyme normal et carcinome infiltrant(original).....	36
<b>Figure 35:</b> HE/GR×10:Nids de cellules carcinomateuses(Original).....	37
<b>Figure 36:</b> HE GR× 40:mitose et anomalie nucléaire(Original).....	37
<b>Figure 37:</b> IHC GR×20:Marquage des récepteurs nucléaire d'un sein sain(Original). ....	38
<b>Figure 38:</b> IHC: Absence de marquage membranaire de HER2 dans les tissu non tumoraux(Original) .....	39
<b>Figure 39:</b> IHC GR×20: Marquage nucléaire des récepteurs RO(Original).....	39
<b>Figure 40:</b> IHC GR×20: Marquage nucléaire des RP(Original). ....	40
<b>Figure 41:</b> IHC GR×20: HER2 négatif dans des cellules tumorales(Original).....	41
<b>Figure 42:</b> IHC : Marquage membranaire de statut HER2(Original).....	42
<b>Figure 43:</b> IHC: Marquage nucléaire aux KI67(Original).....	43

## *Sommaire*

Remerciement	
Dédicaces	
Résumé	
Glossaire	
Liste des abréviations	
Liste des tableaux	
Liste des figures	
Introduction .....	1
<b><i>I synthèse bibliographique :</i></b>	
I-1 Glande mammaire .....	3
I-1-1 Embryologie .....	3
I-1-2 Anatomie .....	3
I-1-2-A Vascularisation .....	4
I-1-2-B Innervation .....	4
I-1-3 Histologie de la glande mammaire.....	5
I-1-4 Rôle et physiologie de la glande mammaire .....	6
I-1-5 Récepteurs hormonaux ; HER2 et KI67.....	6
I-1-5-A Récepteurs hormonaux (récepteurs aux œstrogène et progestérone) .....	6
I-1-5-B Récepteur HER2.....	9
I-1-5-C KI67.....	10
I-2 Carcinome mammaire :.....	10
I-2-1 Facteurs de risques.....	10
I-2-2 clinique et symptomologie du cancer du sein.....	11
I-2-3 Diagnostique .....	12
I-2-3-A la cytoponction .....	12
I-2-3-B radiologie (mammographie/ échographie).....	12
I-2-3-C Biopsie .....	13
I-2-4 Traitements du carcinome canalaire infiltrant (voir l'annexe1) .....	

I-2-5 Classification du cancer du sein.....	14
I-2-5-A Histologie / tumeurs épithéliales infiltrant.....	14
I-2-5-B Grading SBR.....	14
I-2-5-C Classification moléculaire .....	14
I-2-5-D Classification TNM.....	15
<b><i>II Matériels et méthodes :</i></b>	
II-1 Matériels (biologique / non biologique).....	16
II-2 Examen anatomopathologique.....	16
II-2-1 Etude macroscopique .....	16
II-2-2 Etude microscopique .....	17
II-2-3 Etude immunohistochimique.....	23
<b><i>III Résultats et discussions :</i></b>	
III-1 Etude statistique .....	28
III-1-1 Répartition selon le type histologique .....	28
III-1-2 Répartition des cas de carcinome canalaire infiltrant en fonction de l'âge...29	
III-1-3 Répartition selon le statut hormonal.....	29
III-1-4 Répartition selon le siège .....	30
III-1-5 Répartition selon le grade SBR.....	30
III-1-6 répartition selon le statut HER2.....	31
III-1-7 Répartition selon les récepteurs hormonaux .....	31
III-2 Etude anatomopathologique .....	33
III-2-1 Observation macroscopique .....	33
III-2-2 Observation microscopique (coloration HE).....	34
III-2-2-A Témoin .....	34
III-2-2-B Tissu tumoral.....	34
III-2-3 Etude immunohistochimique.....	38
III-2-3-A Témoin (récepteur RO/RP HER2).....	38
III-2-3-B tissu tumoral (RO,RP,HER2 ,KI67).....	39
III-3 Discussion.....	44

**Conclusion**

**Références bibliographiques**

**Annexes**

# *Introduction*



## *Introduction*

De nos jours le cancer du sein constitue un problème de santé publique. Cela à cause de sa morbidité et surtout de sa mortalité.

Le cancer du sein est la cause la plus fréquente de décès par cancer chez les femmes et le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les femmes dans 140 des 184 pays couverts par GLOBOCAN dans le monde. Le cancer du sein est aussi l'une des principales causes de décès dans les pays les moins développés (Terrasse et Gaudin,2013)

En Algérie 3770 nouveaux cas de cancers ont été enregistrés dans la wilaya d'Alger Durant l'année 2012.

La tranche d'âge médiane est à 40-44 ans : C'est la tranche d'âge à laquelle on enregistre le nombre de cas le plus élevé. Les fréquences cumulées montrent que 53% des cancers du sein surviennent avant l'âge de 49 ans. (Mahnane et Hamdi ,2012)

Plusieurs études épidémiologiques et expérimentales menées à travers le monde ont mis en évidence des facteurs génétiques, environnementaux, nutritionnels, l'âge avancé et les facteurs hormonaux intervenant dans l'étiologie de ce cancer. La connaissance de ces facteurs permet la mise en œuvre de mesures adaptées de prévention et dépistage de ce cancer. (Nkondjock et Parviz, 2005).

Les facteurs pronostiques sont nécessaires pour distinguer les sous-groupes de carcinome. Parmi ces facteurs les récepteurs à l'œstrogène et à la progestérone et l'HER-2 dont l'expression est extrêmement importante dans la biologie du cancer du sein vu qu'elle apporte au clinicien une information d'ordre pronostique et thérapeutique (Almasri et Al Hamad,2005).

Après le diagnostic on a des différents types de traitements. Des traitements locorégionaux comme la chirurgie et la radiothérapie et des traitement généraux comme la chimiothérapie et l'hormonaux thérapie et aussi la thérapie ciblée. Le choix de traitements est basé sur un nombre facteurs pour l'adapter à chaque patiente.

La première partie de ce travail de master vis à déterminer la fréquence hospitalière de carcinome mammaire canalaire infiltrant au niveau de service d'Anapath, puis par une

Approche macroscopique, microscopique et immunohistochimique à étudier le statu des récepteurs hormonaux dans les carcinomes mammaires infiltrants. Ceci a pour objectif de pouvoir classer, connaître les différentes caractéristiques de carcinome mammaire et proposer par la suite un chemin thérapeutique plus efficace.

## I-1 Glande mammaire :

Le sein est une glande bien développée chez la femme et qui fait partie de sa féminité, du nombre pair qui se situe à l'étage supérieure du tronc (Baas et al.,2008).

### I-1-1 Embryologie :

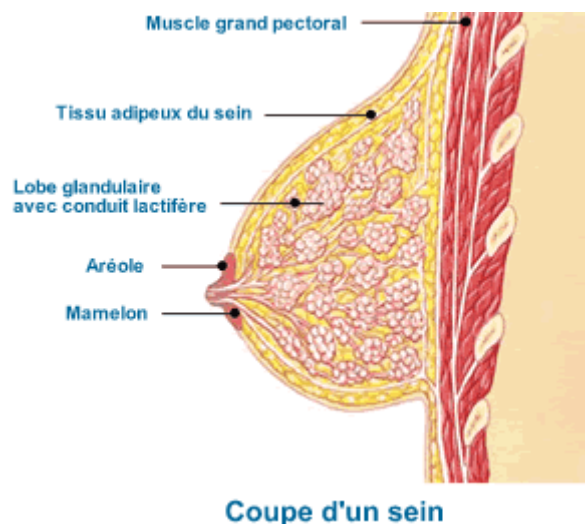
Le sein (glande mammaire) est d'origine ectodermique, il commence à se développer dès la quatrième semaine avec l'apparition de la crête mammaire. Les bourgeon mammaire primaire présente à son sommet une fossette mammaire ébauche de l'aréole dans la sixième semaine. Enfin au cours de huitième mois la structure de la glande mammaire se complète et les conduits lactifères atteigne le tissu sous cutané et le mamelon se forme (Bastian et Dominique,1995)

### I-1-2 Anatomie:

Les seins en nombre paire occupent la partie antéro-supérieure du thorax. Cliniquement, le sein est divisé en quatre quadrants : supéro-externe, supéro-interne, inféro-externe et inféro-interne (Fig 1).

Le sein mesure 12 cm en hauteur et largeur. Centré par un mamelon. Les seins sont souvent symétriques.

Le poids du sein varie selon la morphologie de la femme et selon les périodes telles que la grossesse ou la lactation. Exemple : 200 g chez la jeune fille jusqu'à 1000 g dans certains cas (Marie, 2013).



**Figure 1:** Coupe d'un sein (Ozmane,2016).

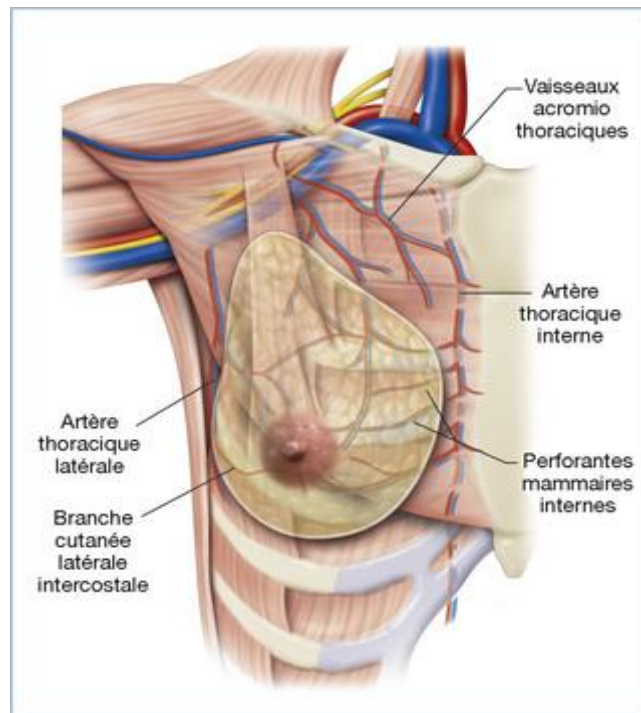
### I-1-2-A Vascularisation:

La vascularisation artérielle provient de trois troncs artérielle

L'artère thoracique interne, artère principale issu de la subclavière aborde par ses collatérale la face postérieure de la glande, elle vascularise la moitié supérieure de la glande (Fig 2).

L'artère thoracique latérale aborde la glande mammaire à partir du creux axillaire dans sa partie externe et inférieure.

Les artères intercostales se ramifient le long du grand pectoral et abordent la glande par sa face postérieure. (Couturaud et Fitoussi,2017)



**Figure 2:** Vascularisation de la glande mammaire(Couturaud et Fitoussi 2017).

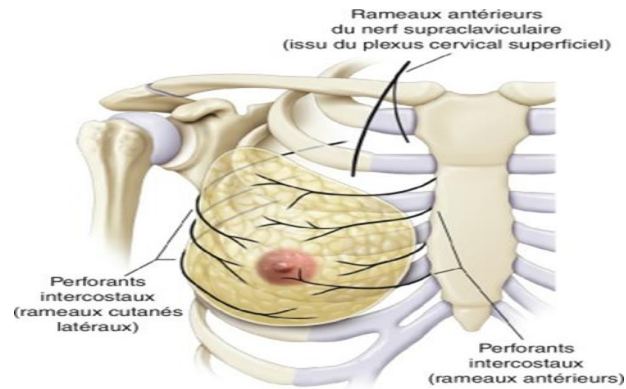
### I-1-2-B Innervation :

Le sein contient deux réseaux d'innervation sensitive ; qui sont :

-les es rameaux perforants cutanés latéraux et antérieurs des deuxième au septième nerfs intercostaux.

- Les branches inférieures du plexus cervical superficiel ces derniers participent également à l'innervation de la partie haute du sein (fig03).

La glande mammaire est beaucoup moins innervée (Fitoussi et Couturaud ,2017).

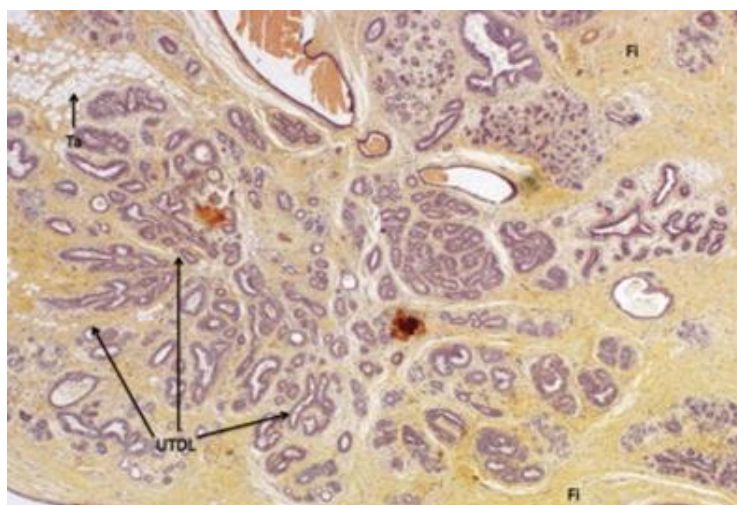


**Figure 3:**Innervation de la glande mammaire (Fitoussi,2017).

### I-1-3 Histologie de la glande mammaire :

Le corps mammaire est composé de 10 à 20 unités glandulaires indépendantes aussi appelées lobes mammaires. Chaque lobe correspond à une glande tubulo-acineuse composée, qui va s'aboucher à la surface par l'intermédiaire d'un canal galactophore. Il est à noter que les canaux galactophores présentent une petite dilatation, le sinus lactifère, juste avant de s'aboucher à la peau. Cette dilatation peut être le siège d'infections fréquentes sur sein gravidique, les galactophores. Certains lobes se terminent même en cul-de-sac sans atteindre la surface (fig 04).

En distalité des lobes se disposent des lobules constitués de multiples acini ou « bourgeons d'attente ». Ces bourgeons un peu particuliers sont tapissés d'un tissu conjonctif atypique, le tissu palléal. Celui-ci autorisera la reprise de l'arborisation galactophorique lors de la gestation. (Chaput et Saidi,2012).



**Figure 4:**Glande mammaire GR×25 HE(Chaput et Saidi,2012).

Ta : tissu adipeux.

Fi : tissu fibreux.

UTDL : unité terminale ductolobulaire.

#### **I-1-4 Rôle et physiologie de la glande mammaire :**

LA glande mammaire est une glande exocrine, tubulo-alvéolaire, sa fonction principale est de fabriquer du lait lors de la lactation. La fabrication du lait se fait dans les lobules mammaires, le lait est ensuite excrété par le système galactophorique jusqu'au mamelon (Macgrogan,2016).

#### **I-1-5 Récepteurs hormonaux ; HER2 et Ki 67 :**

##### **I-1-5-A Récepteurs hormonaux (récepteurs stéroïdiens)**

Récepteurs aux œstrogènes :

C'est un facteur de transcription nucléaire via des sites de liaisons spécifiques au niveau de l'ADN appelés ERE (estrogen responsive éléments).

Il est exprimé dans 85 % des cancers du sein. Il s'agit d'une protéine centrale dans la biologie des cancers du sein dits lumineux. Les cancers du sein exprimant le RE sont sensibles aux traitements hormonaux ( Selective Estrogen Receptor Modulator [SERM], anti-aromatases, Selective Estrogen Receptor Degradation [SERD]). C'est également un facteur pronostique

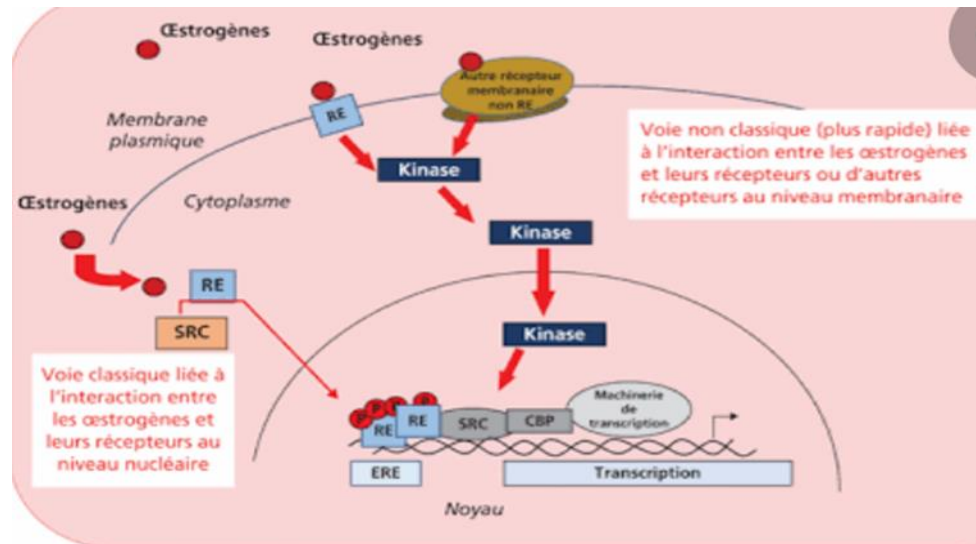
Les cancers du sein RE positifs font moins des métastases viscérales.

Les cancers du sein RE négatifs font des métastases viscérales dans un délai court

Le mode de détection usuel de RE se fait par immunohistochimie. (Macgrogan,2016).

Voie de signalisation des récepteurs aux œstrogènes :

Lorsqu'il est lié à un ligand il règle la transcription des gènes sensibles aux œstrogènes en recrutant les Co activateur et les corépresseurs de la transcription. Il peut également activer la transcription sans ligand par la voie de la protéine kinase activée par un mitogène. Les ligands interviendraient dans la régulation du taux de récepteur des œstrogènes en modifiant la quantité et la stabilité de la protéine et de l'ARNm du récepteur des œstrogènes (Fig 5).



**Figure 5:** Voie de signalisation de l'œstrogène (Richard et al.,2016)

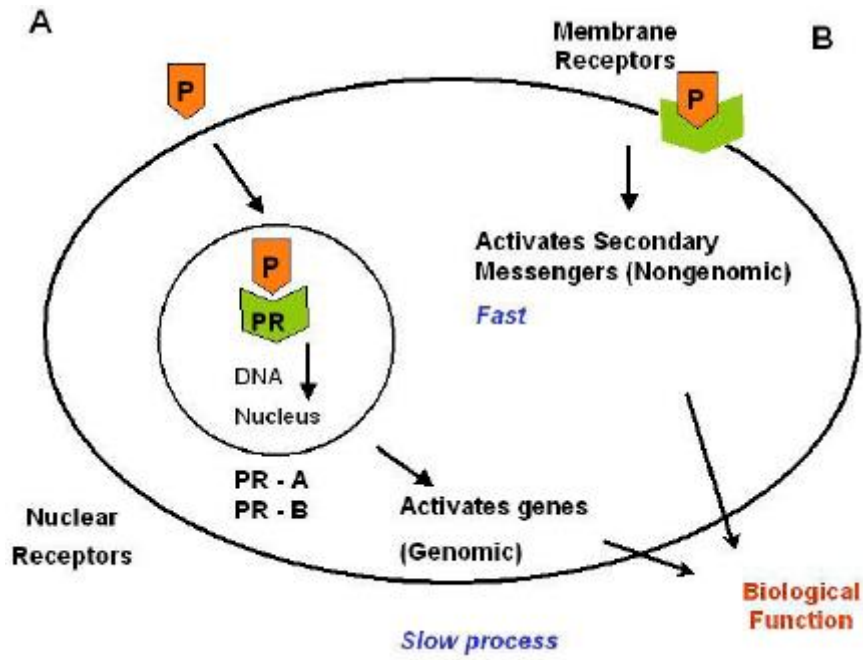
Récepteurs à la progestérone :

C'est aussi un facteur de transcription nucléaire. Il est exprimé dans 67 % des cancers du sein. Son expression est induite par le RE et traduit une voie RE fonctionnelle. Le mode de détection usuel de RP se fait par immunohistochimie. (Macgrogan,2016).

Voie de signalisation des récepteurs à la progestérone:

Les récepteurs des œstrogènes (RO) appartiennent à la superfamille des récepteurs nucléaires. Ils agissent classiquement comme des facteurs de transcription activés par leurs ligands pour réguler l'expression de gènes cibles. Ils se fixent au niveau des séquences régulatrices des gènes œstrogène-régulés pour moduler leur expression. Selon leurs fixations on distingue deux voies, à savoir que le récepteur se fixe directement sur les séquences d'ADN régulatrices ou via une interaction avec d'autres facteurs de transcription

La voie de signalisation de l'œstrogène induit comme réponse l'expression des récepteurs de progestérone (PR). La transcription des deux promoteurs alternatifs du gène PR exprime deux protéines iso formes PRA et PRB, une fois activée ces deux protéines recrutent une série de protéines régulatrices qui peuvent agir comme des co-activateurs ou corépresseurs (Fig6 ,7,8) .(Lanari et Molinolo ,2002).



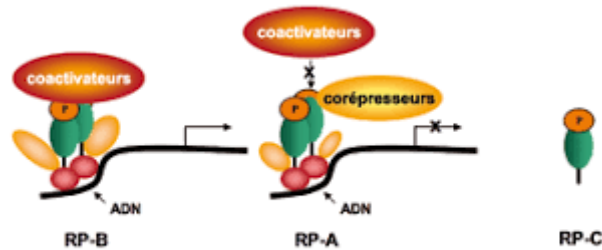
**Figure 6:** Mode d'action de la progestérone (Gadkar et al .,2005).

A: And-non-genomic.

B: pathways.

P: Progesterone.

PR : Progesterone Receptor.



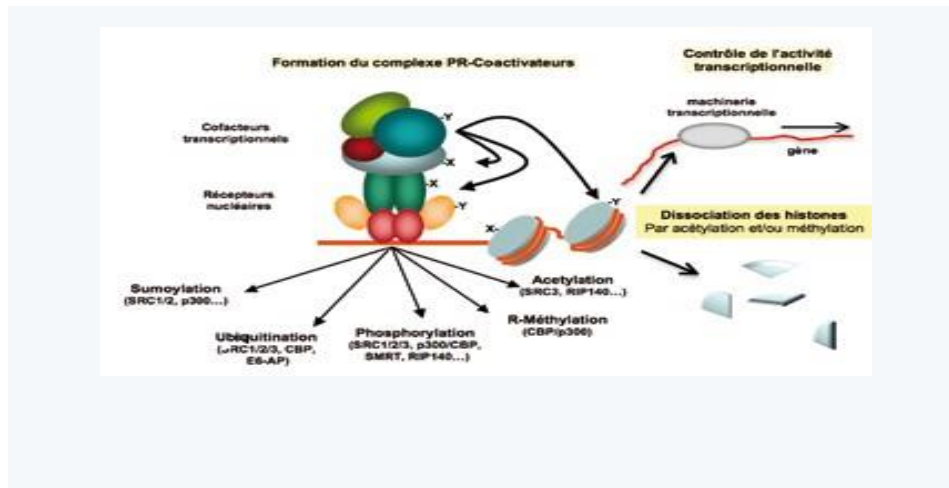
**Figure 7:**Effets des uso-formes (Maudelonde,2008).

RP-B : Activation de la transcription.

RP-A : Inhibition de la transcription.

RP-C: Captation de la progestérone et inhibition du RP-B.





**Figure 8:**Rôle des cofacteurs dans la régulation de la transcription(Maudelonde,2008).

### I-1-5-B Récepteurs HER2 :

HER2 appartient à la famille des récepteurs transmembranaires de facteurs de croissance Epidermal Growth factor Receptor (EGFR). HER2 ne possède pas de site de liaison propre pour les facteurs de croissance, mais il est le partenaire privilégié d'hétérodimérisation des autres récepteurs de la même famille (HER1, HER3, HER4)

HER2 possède des sites tyrosine kinase au niveau de son domaine intra cytoplasmique qui sont activés par phosphorylation lors de la formation d'hétérodimères HER2/HER1, HER2/HER3, HER2/HER4. L'activation de HER2 entraîne une activation des voies de signalisation intra cytoplasmiques, PI3K favorisant la survie et MAPK favorisant la prolifération cellulaire.

Le gène codant pour HER2 situé sur le chromosome 17 en 17q21–22 est amplifié. (Macgrogan,2016).

-On peut détecter la surexpression protéique par immunohistochimie et l'amplification génique par hybridation in situ :

L'immunohistochimie (IHC) évalue la quantité de la protéine HER2 présente dans les cellules cancéreuses.

L'hybridation in situ en fluorescence (FISH) évalue le nombre de copies du gène HER2 présentes dans les cellules cancéreuses. (Société canadienne du cancer(Sc)).

Analyse du statut HER2 :

Les cellules saines contiennent 2 copies du gène HER2. Quand il y a trop de copies du gène HER2 dans une cellule, cela engendre la surproduction de la protéine HER2. La présence d'un trop grand nombre de copies du gène est appelée amplification, et la surproduction de la protéine HER2 est appelée surexpression de la HER2. (Société canadienne du cancer(scc)).

#### **I-1-5-C : Ki67 :**

Ki67 est une protéine intranucléaire qui est exprimée tout au long du cycle cellulaire de la phase G1 à la phase M. La détection par immunohistochimie. (Macgrogan,2016).

C'est un témoin interne positif: mitoses, structure bénignes, lymphocytes. (Camilo et thomas,2014).

Le pourcentage de cellules tumorales Ki67 positives peut s'apprécier de manière semi-quantitative ou mieux en comptant le nombre de cellules positives sur 1 000 cellules tumorales

Récemment, la conférence de Saint-Gallen a adopté le seuil de 20 % pour différencier les tumeurs de bon pronostic (< 20 %) des tumeurs de mauvais pronostic à court terme ( $\geq 20$  %), ainsi que les tumeurs lumineuses A des tumeurs lumineuses B .Ki67 est le plus souvent corrélé au grade et au compte mitotique(Macgrogan,2016).

### **I-2 Carcinome mammaire**

#### **I-2-1 Facteurs de risque :**

Certains facteurs de risque pourraient être évités par la prévention, le plus souvent au niveau individuel, notamment ceux qui sont liés à l'alimentation ou à nos modes de vie. En effet, 85 % des cancer du sein (CS) ne sont pas héréditaires. Tous les facteurs de risque doivent être envisagés de façon globale lorsque on veut estimer le risque réel qu'a une femme d'être atteinte ou non » (ROMAN, 2012).

Les causes du cancer du sein (CS) ne sont pas connues, mais on a pu identifier quelques facteurs de risque qui peuvent agir conjointement pour favoriser le développement d'un cancer (Zimmermann, 2013).

Le sexe :

Plus de 99% des cas de cancer du sein se manifestent chez les femmes. et 1% chez les hommes. (Puddu et Tafforen ,2005)

L'âge :

Le risque d'avoir un cancer du sein augmente avec l'âge (Puddu et Tafforen ,2005).

Les antécédents familiaux :

La survenue d'un cancer du sein ou de l'ovaire chez les parents de moins de 50 ans ou chez plusieurs parents au premier ou second degré représente un risque accru de développer la maladie (Maxnadier , 2008).

Antécédents personnels :

Une femme ayant déjà développé un cancer du sein a de grandes chances de développer à nouveau un cancer soit dans l'autre sein soit dans une autre partie du même sein (Maxnadier , 2008).

Etat hormonal :

Puberté précoce : les femmes dont les cycles menstruels ont débuté avant l'âge de 12 ans .et ont cessé après l'âge de 55 ans qui est la ménopause tardive ont un risque plus élevé de développer un cancer de sein. Les femmes qui n'ont pas eu d'enfant ou qui ont eu leur premier enfant après l'âge de 30 ans (Puddu et Tafforen ,2005).

Facteurs environnementaux :

Alimentation hyper calorique, La sédentarité, Réduction de l'activité physique, L'exposition a des rayons ionisants.

Prise de la pilule, tabac, consommation excessive d'alcool et La pollution aux pesticide (Maxnadier, 2008).

### **I-2-2 Clinique ou symptomatologie du cancer du sein :**

Les symptômes du cancer du sein sont plusieurs parmi eux :

- Grosseur non douloureuse palpée au niveau du sein.
- Anomalie du globe mammaire.
- Mamelon retractoré.

- Ecoulement mammaire teinté de sang.
- Douleur localisée.
- Peau du sein rouge.
- Ganglion parfois palpés au niveau des aisselles.
- Une modification de la taille ou forme du sein.
- L'apparition des fossettes ou de plis dans la peau.
- Un mamelon inversé tourné vers l'intérieur (Bates,2010)

### **I-2-3 Diagnostic :**

#### **I-2-3-A Cytoponction :**

Cytologie : réalisable sur un écoulement ou une lésion cutanée par ponction à l'aiguille fine. Le liquide est étalé sur la lame puis fixé pour un examen à la coloration de Papanicolaou, ou non fixé pour un examen au May-Grünwald-Giemsa (Latour ,2016).

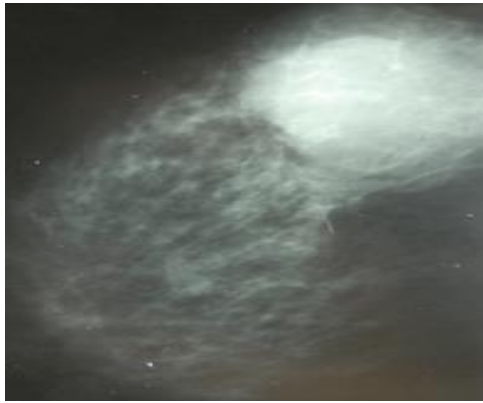
#### **I-2-3-B Radiologie (mammographie /échographie) :**

La mammographie et l'échographie associées à la clinique sont la base du diagnostic en amont, l'histologie restant ensuite indispensable en cas d'anomalie. L'exploration mammographique découvre des lésions non palpables qui représentent entre 25 et 35 % des cancers. Le nombre de mammographies anormales est environ dix fois plus élevé que le nombre de cancers. Il est nécessaire de mettre en œuvre une stratégie adaptée à cette situation pour éviter des exérèses chirurgicales de simples anomalies radiologiques sans aucune conséquence pour la santé des femmes dépistées.

#### **Mammographie :**

La mammographie est une radiographie des seins. Elle permet souvent de préciser la nature de la masse dans l'un ou l'autre sein (Fig 9).

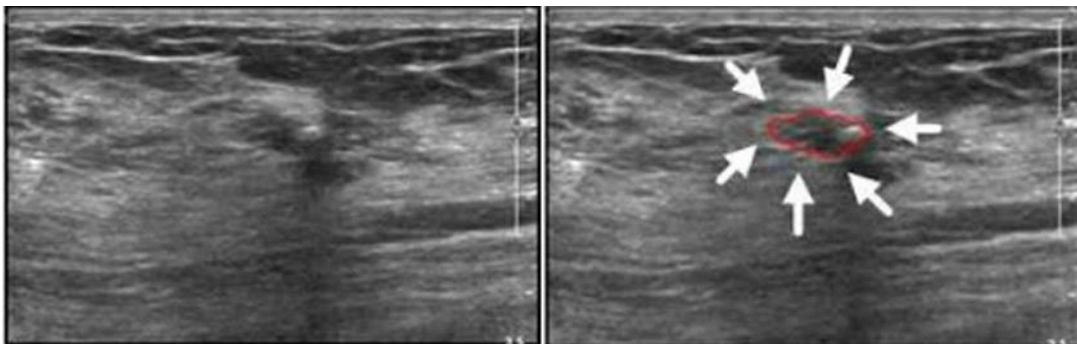
Elle est pratiquée par un radiologue. Cet examen fait appel à deux radiographies par sein, une de face et une en oblique, ce qui permet de comparer les deux côtés de chaque sein. Le médecin se base sur cet outil pour établir son diagnostic. Il utilise le système BIRADS de l'ACR, pour classer les images mammographique (Moulay et al. 2014).



**Figure 9:** Mammographie (Moulay et al., 2014).

#### Echographie :

Une échographie mammaire est une technique d'imagerie couramment utilisée pour dépister des tumeurs et d'autres anomalies mammaires. L'échographie utilise des ondes sonores à haute fréquence pour produire des images détaillées de l'intérieur des seins. Contrairement aux rayons X et à la tomodensitométrie, les ultrasons n'utilisent pas la radiation et sont considérés comme sûrs pour les femmes enceintes et les mères qui allaitent (Fig9) (Namer et al.,2008).



**Figure 10:**Exemple d'image échographique du sein(Namer et al.,2008).

#### I-2-3-C Biopsie :

##### Biopsies percutanées :

Elles sont réalisées avec des aiguilles de diamètre 14 G et plus souvent 11 G (Mammotome®). Le guidage peut se faire par la palpation, l'échographie et la stéréotaxie. La fiabilité de la méthode est très grande. Si la cible a été atteinte, il est possible d'obtenir la plupart des éléments pronostiques (type histologique, grade de Scarff-Bloom-Richardson [SBR], étude des récepteurs hormonaux et du statut HER2).(Latour ,2016).

## **I-2-5 Classifications des cancers du sein :**

### **I-2-5-A Histologique / tumeurs épithéliales infiltrants :**

Le carcinome infiltrant de type non spécifique, encore appelé carcinome canalaire infiltrant, est le type histologique le plus fréquent (80 % des cas), suivi du carcinome lobulaire infiltrant (15 % des cas). Les autres types histologiques sont beaucoup plus rares (5 %).

Carcinome infiltrant de type non spécifique :

(Carcinome canalaire infiltrant ) tient sa dénomination du fait qu'on classe un carcinome infiltrant dans cette catégorie quand il ne présente pas de critères histologiques spécifiques permettant de le classer dans les autres catégories. Il est donc caractérisé par une grande diversité morphologique selon son degré de différenciation. (Macgrogan,2016).

Carcinome lobulaire infiltrant :

Le carcinome lobulaire infiltrant est caractérisé par la présence de cellules carcinomateuses non cohésives infiltrant le stroma mammaire souvent en file indienne ou de manière éparpillée, encerclant les structures mammaires bénignes préexistantes, s'infiltrant entre les adipocytes.(Macgrogan,2016).

### **I-2-5-B Grading SBR**

Une classification histopronostique peut être proposée. On utilise celle de Scarff-Bloom-Richardson (SBR). Ce score tient compte de la différenciation et de l'activité mitotique pléomorphisme nucléaire. Il permet de classer les patientes comme étant à faible risque (SBR I) ou à risque élevé (SBR III).(Lansac et Ouldamer,2018).

### **I-2-5-C Classification moléculaire :**

La classification moléculaire est une nouvelle taxonomie à partir de l'année 2000 les chercheurs ont lancé une étude génétique fondatrice précisé que la différenciation clinique et morphologique du carcinome mammaire était associée à une hétérogénéité moléculaire se situant à un niveau transrationnel.

Une analyse de variation des modèles d'expression génique globale mesurée par des puces à ADNc a permis de reclasser la population en 5 sous-types moléculaire (Sorlie et al.,2001).

**Tableau I:** Classification moléculaire du cancer du sein (manuel de prise en charge du cancer du sein, 2016).

	RH	HER2	KI67
Luminal A	Positif (score élevé )	Négatif	<20%
Luminal B	Positif	Négatif	>20%
HER2	Négatif	Positif	Taux élevé
HER2/luminal	Positif	Positif	
Triple négatif	Négatif	Négatif	Taux élevé

#### I-2-5-D Classification TNM :

La classification TNM est une classification internationale dont l'emploi est recommandé (Sinn, Helmchen, Wittekind, 2010). Elle évalue l'étendue du cancer au moment du diagnostic ainsi que son évolution potentielle.

Le T : pour Tumeur correspond à l'extension locale de la tumeur primitive : de tumeur non palpable (T 0 ) à tumeur avec extension à la paroi ou/et à la peau et les tumeurs inflammatoires (T 4 ) .

Le N :pour Node (ganglion en anglais) évalue les extensions ganglionnaires homolatérales axillaires, sous claviculaires , mammaires internes et sus-claviculaires.

Le M : s'intéresse aux extensions métastatique à distance.(Lansac et Ouldamer,2018).

Le tableau de la classification du TNM(voir l'annexe 04).

## **II-1 Matériels biologiques et non biologique :**

Lieu et durée de stage :

C'est une étude perspective menée entre février et out 2020, au niveau de laboratoire d'anatomie et cytologie pathologique (Anapath) Ex parnet (Nafissa Hamoud), dans ce service nous avons utilisé des pièces opératoires de Mastectomie (sein+ curage + ganglion).

Pour apprendre la technique histologique et immun histochimique afin d'évaluer les marqueurs histo-pronostique (OR ,PR). Pour tracer un chemin thérapeutique efficace et approprié.

Echantionnage :

Cette étude à été réalisé sur un échantillon de 25 patientes (femmes) souffrant de carcinome mammaire, puis on a focalisé sur 17 cas de types canalaire infiltrants.

Matériels biologiques :

Le sein, ganglions, curage.

Matériels nom biologiques :

Liste de matériels non biologiques (voir l'annexe6)

## **II-2 L'examen anatomo-pathologique :**

Cette analyse est indispensable pour le diagnostic final, typer et classer la tumeur selon les nouvelles classifications (OMS et TNM)

Cet examen s'effectue en deux étapes :

### **II-2-1 Etude macroscopique :**

Les pièces mastectomies arrivent au niveau du service à l'état frais chaque pièce de mastectomies est accompagnées d'une fiche de renseignement dument remplie par le médecin en précisant :

-l'identité du patient : nom, prénom, date, de naissance et le sexe

-le siège de la tumeur par apport au cadrent de l'organe

-L'acte chirurgical.



-Traitement entre pris avant la chirurgie.

-Enregistrement au niveau de la réception du labo on attribuant un numéro d'identification.

L'examen macroscopique est un examen sous la responsabilité du pathologiste

Après encrage, mensuration, aspect de la tumeur et prélèvements, la pièce et les prélèvements seront fixé au formol 10 pourcent

Les prélèvements seront mis dans cassettes avec le même numéro d'identification.

Remarque : Le sein atteint jusqu'au 30 cassettes

-fixation des prélèvements au formol pendant 24h.

-on générale on laisse toujours de la réserve (mastectomie).

### **II-2-2 Etude microscopique :**

Consiste à analyser au microscope des cellules ou des tissus prélevés sur un organe.

Ces techniques histologiques ont le but de transformer un fragment de tissu vivant en des coupes fines colorés fixé sur des lames observables au microscopes optiques.

L'examen histologique passe par plusieurs étapes :

#### Déshydratation :

La paraffine est imperméable à pour cela il faut débarrasser le tissu de l'eau qu'il en contient par l'alcool.

La déshydratation se fait par le passage des cassettes dans les bains d'alcool éthylique à degré croissant (70 ° 80 ° 90 ° 95 ° 100°)

#### Éclaircissement :

Immergé l'ensemble des cassettes dans le xylène (quatre bains 30 min pour chacun) pour éliminer l'alcool et permettre une meilleure imprégnation de la paraffine dans le tissu. Le xylène est l'intermédiaire entre l'alcool et la paraffine.

Ces deux étapes précédentes sont réalisées au niveau d'un Automate de déshydratation.



**Figure 11:**Automate de déshydratation (Original).

Inclusion à la paraffine (l'enrobage) :

Le milieu d'inclusion utilisé est la paraffine.

On met les échantillons dans un moule puis on verse la paraffine fondu (chauffer à 60) qui infiltre alors toute la pièce.

Cette étape a été réalisé à la température ambiante, ce qui provoque son durcissement et donc la rigidification des fragments tissulaires prélevés. Puis on démoule et on obtient des fragments tissulaires inclus dans un bloc de paraffine.

Cette étape permettre la réalisation de coupes fines et régulières.



**Figure 12:**Préparation de bloc à la paraffine (Original)

**Confection des coupes histologique :**

Les coupes du bloc de paraffine sont réalisées avec un microtome permettant d'obtenir des sections (coupes histologiques) de 3 à 5 microns d'épaisseur. Cette épaisseur permet aux rayons lumineux du microscope de traverser le prélèvement et d'éviter les superpositions cellulaires.



**Figure 13:**Une photo d'un microtome (Original).

On met les rubans coupés dans un bain marie 37°C.



**Figure 14:** Bain marie à 40°C(original).

Fixation du ruban sur la lame de verre. De multiples coupes successives sont réalisées dans un même bloc.

Séchage dans l'étuve.



**Figure 15:**Etuve (original).

### Coloration :

Les lames obtenues sont colorées, afin de faciliter l'observation des structures cellulaires au microscope et donner une vue d'ensemble des tissus et des lésions. La coloration utilisée est une coloration de routine (type Hématoxyline-Eosine, HE), largement utilisée en histologie. Elle correspond à l'imprégnation des cellules par deux colorants spécifiques sachant qu'Hématoxyline est un colorant basique, il colore le noyau en bleu violet.

L'éosine est une solution acide, qui colore le cytoplasme en rose.



**Figure 16:**Des colorants utilisés dans l'étude histologique (Original).

### Protocole de coloration :

#### - Déparaffinage et réhydratation :

Le déparaffinage consiste comme son nom l'indique à éliminer la paraffine, c'est-à-dire le milieu d'inclusion.

On met les lames dans un solvant de xylène pendant 20 min.

Les lames sont émergées dans des bains d'alcool de degré décroissant (de l'alcool de 100° jusqu'à 50°) pendant 5 min et puis dans le dernier bain dans l'eau distillé pendant 2 min.

-coloration HE :

Mettre les lames dans un bain d'hématoxyline pendant 3 min.

Met 1 min dans l'eau pour bien hydratée et l'obtention de couleur bleu.

Puis les mettre 1 min dans l'éosines

Rinçage dans l'eau.



**Figure 17:**Bain d'hématoxyline en bleu et éosine en rose(Original)

Déshydratation :

Par les bains d'alcool de degrés croissants puis bains de xylène.

Montage :

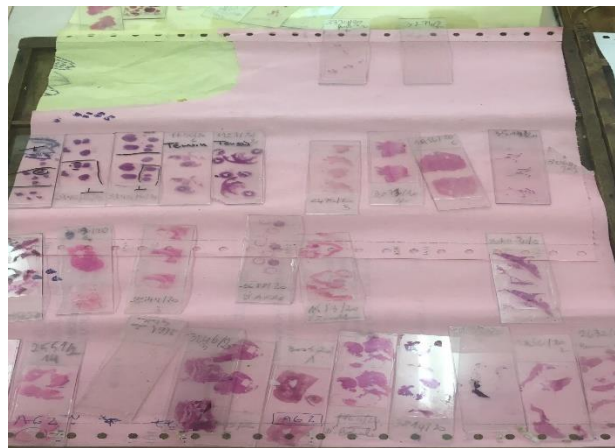
Elle consiste à mettre une grosse goutte d'Eukitt® (colle biologique) sur la lame colorée et de déposer en dessus une lamelle de verre, des petites pressions sur la lame permettent d'éliminer les bulles d'air qui peuvent gêner l'observation au microscope.



**Figure 18:**Montage lame lamelle(Original).

Lecture microscopique des lames :

La lecture des lames est pratiquée par le médecin spécialiste pathologiste Cette étape permet en particulier d'affirmer le caractère tumoral ou non d'une lésion et d'aboutir à l'identification de la tumeur, basée sur son phénotype cellulaire et tissulaire. Les résultats anatomopathologiques sont donné sous forme de compte rendu.



**Figure 19:**Des lames préparées pour la lecture microscopique(Original).

### **II-2-3 Etude Immunohistochimique :**

Définition :

L'immunohistochimie(IHC) est une méthode qui permet de détecter des protéines ou d'autre antigènes dans des sections de tissu. À cet effet, les sections sont exposées à des anticorps marqué dirigés contre des épitopes de la protéines cible, il est alors possible de visualiser une cible à l'aide d'un marqueur, par exemple, d'un colorant fluorescent, d'une enzyme, d'un traceur radioactif ou d'or colloïdal.

Principe :

-L'IHC est toujours réalisée dans un 2ème temps, en complément de l'examen histologique standard.

-pour classer une tumeur si l'histologie seule ne le permet pas.

-pour apporter des informations complémentaires : en terme de pronostic, à visée thérapeutique.

Protocol :

Préparation des coupes :

-On prépare des coupes histologiques d'une épaisseur de 4 à 5 Um sur des lames silanisé.

-Sécher les coupes dans l'étuve à 60c° pendant 30min ou 40c° toute la nuit.

Déparaffinage et réhydratation :

Déparaffinage :

Déparaffiner les coupes en bain de xylène deux fois pendant 10 min pour chacun

Réhydratation :

On prolonge notre coupe en bac d'alcool décroissant (100 % 90% 70% 50%)

Pour la réhydratation des tissus.



**Figure 20:** Bains d'alcools et de xylènes(Original).

Marquage des coupes

-Procéder si nécessaire à un démasquage antigénique selon la fiche technique spécifique de chaque anticorps.

-Il est réalisé au bain marie à 98c°.

-Les anticorps utilisés sont la progestérone et l'estrogène.

-pour le démasquage des sites antigéniques on utilise :

Le tampon citrate pH=6

Le tampon tris-EDTA pH=9

Remarque : le temps de démasquage tous dépend d'anticorps utilisés

Le tampon doit être dilué à 10%.

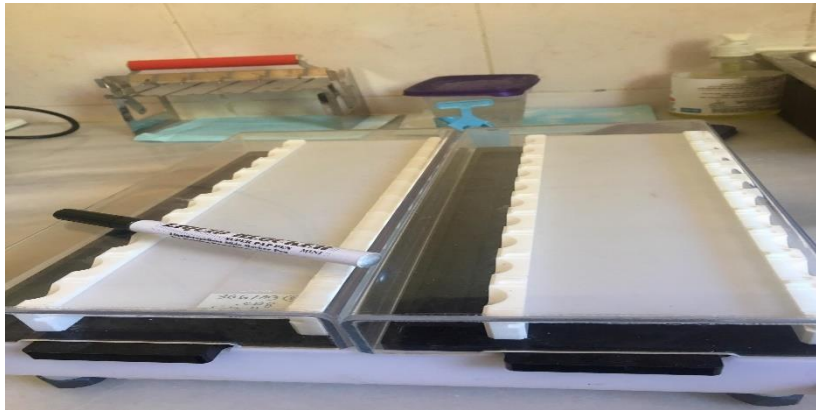


**Figure 21:** le type de tampon (Original).



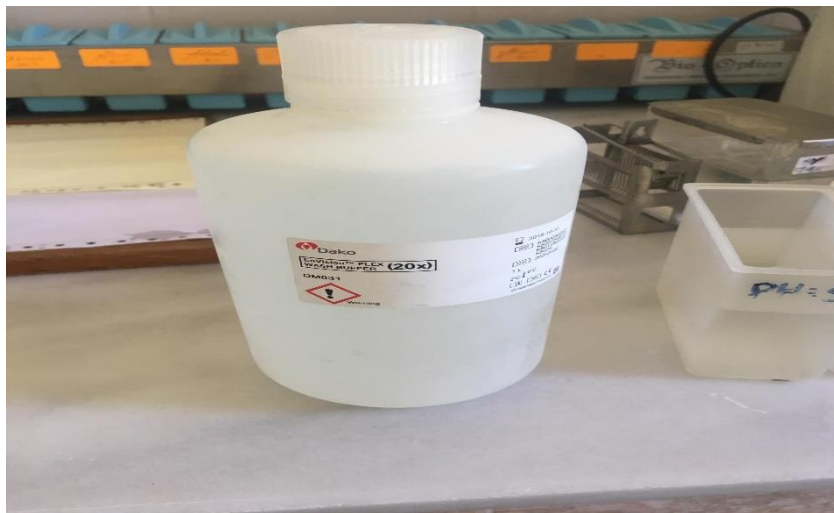
Démasquage :

- Nous avons immergé les lames dans le tampon, ensuite les mettre dans un bain marie à 98c°.
- refroidissement des lames sur la paillasse pendant 20 min
- séchage de lames sans sécher le fragment, ce dernier reste toujours humide.
- on limite le fragment avec un stylo hydrophobe (DACO-PEN).



**Figure 22:**La chambre noire et daco-pen(Original).

- bloquer les peroxydases endogènes par le peroxyde d'hydrogène pendant 5min dans une chambre noir et ferme à l'obscurité.
- le rinçage entre étape et autre par le TBS, il est utilisé pour garder le PH neutre et éviter les réactions.



**Figure 23:**TBS(Original).

À l'aide de micropipette on dépose une quantité d'anticorps primaire (1 goutte de 50UM pour une biopsie ,3 gouttes de 150UM au max si l'échantillon est assez grand) sur notre coupe.

Incuber les lames pendant 30 min.

Rinçage par le TBS.

Ensuite on dépose l'anticorps secondaire.

Incubation dans une chambre humide pendant 30 min.

Rinçage par le TBS.

Polymère :

-on dépose une goutte de polymère sur la lame

-incubation pendant 30min dans une chambre l'abri de la lumière

-rinçage par le TBS.

-Révéler avec le DAB.



Figure 24:DAB (Original).

-Il donne une coloration marronne

Rinçage par l'eau distillé.

## *Matériels et méthodes*

---

- contre coloration avec l'hématoxyline.
- montage lame et lamelle.

### III-1 Étude statistique :

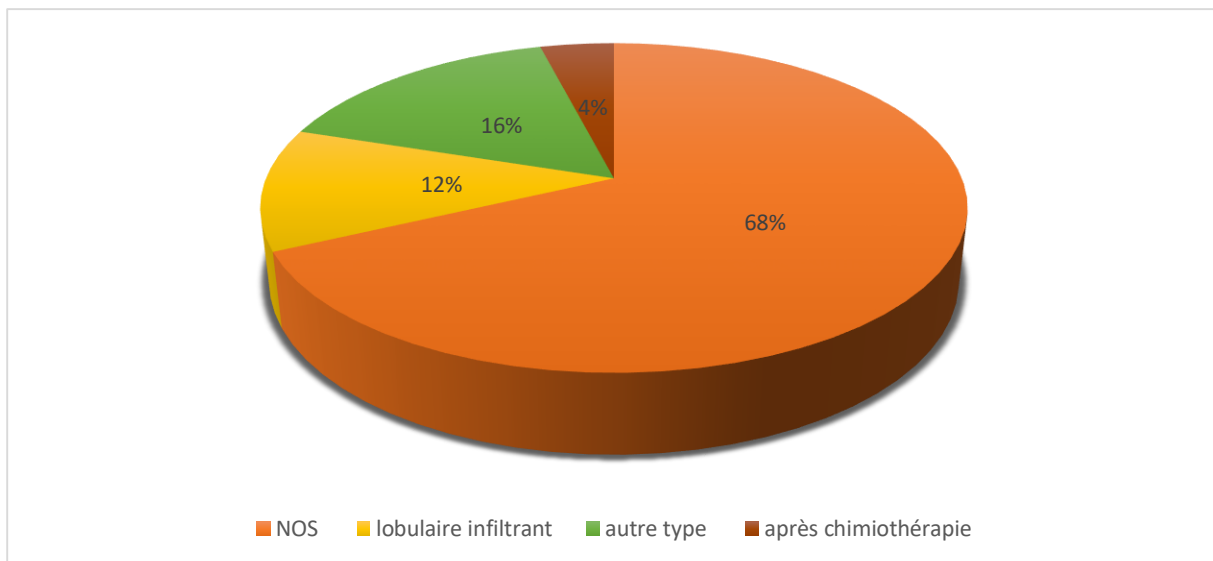
#### III-1-1 Répartition selon le type histologique :

Evaluation du carcinome mammaire canalaire infiltrant par rapport à autre type histologique de carcinome mammaire :

Durant notre période d'étude au service d'Anatomie Pathologique de l'hôpital Nafissa Hamoud EX Parnet nous avons étudié 25 cas de mastectomie.

Le carcinome mammaire a été réparti en différents types selon le compte rendu réalisé par le médecin anatomopathologiste après l'étude histologique.

Les résultats sont présentés dans la figure 25.



**Figure 25:** Répartition de carcinome mammaire selon le type histologique.

Nos résultats montrent que sur les 25 cas atteints de carcinome mammaire une prédominance de type canalaire infiltrant (NOS) a été enregistrée avec 68% suivie du type lobulaire infiltrant avec 12% et les autres types avec 16% et un seul cas après la chimiothérapie (4%).

Après la chimiothérapie on ne peut pas distinguer le type du carcinome.

Pour la suite de notre étude nous avons choisis de nous focaliser sur un seul type qui est le carcinome canalaire infiltrant(NOS) du fait qu'il est le plus répandu et qui sont au nombre de 17.

### **III-1-2 Répartition des cas de carcinome canalaire infiltrant (NOS) en fonction des classe d'âge (Tab II) :**

**Tableau II:** la répartition en fonction d'âge.

	]40-50]	]50-60]	]60-70]
Nombre de cas	9	5	3
Pourcentage %	53%	29%	18%

Dans notre étude la plus jeune de nos malades était âgée de 40ans et là plus vielle était âgée de 70 ans d'où la fourchette d'âge se situe donc entre 40 à 70 ans et la moyenne d'âge est de 51.7 ans.

La répartition du carcinome mammaire par classe d'âge montre que la tranche d'âge ]40-50] est la plus touchée par la pathologie avec 53%, suivie par la tranche ]50-60] avec 29% et la dernière tranche d'âge ]60-70] avec 18%.

### **III-1-3 Répartition selon le statut hormonal :**

La répartition des carcinomes canaux infiltrant réparti selon le statut hormonal est présentée dans le tableau III

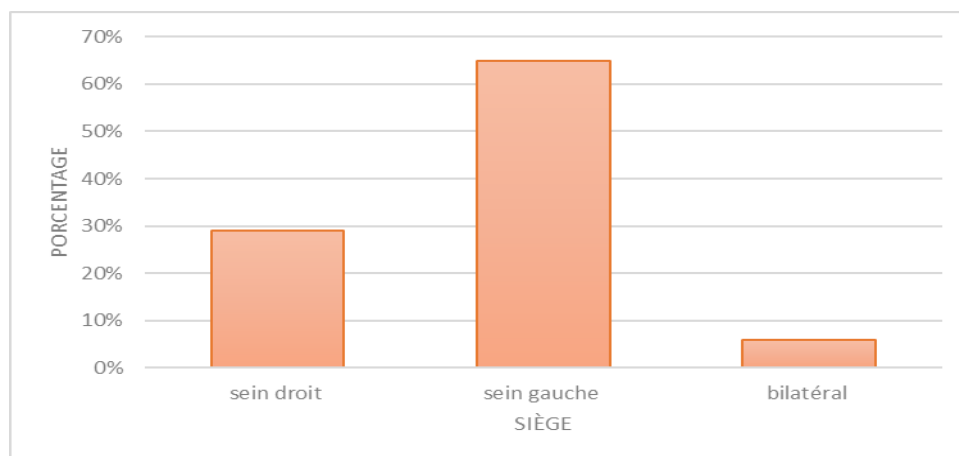
**Tableau III :** répartition selon le statut hormonal.

	Avant la ménopause	Après la ménopause
Nombre des cas	3	14
Pourcentage	18%	82%

Ce tableau montre la prédominance de la maladie chez les femme ménopausées (82%) de notre série.

### III-1-4 Répartition selon le siège

La répartition des carcinomes infiltrant selon le siège est représentée dans la figure 26.



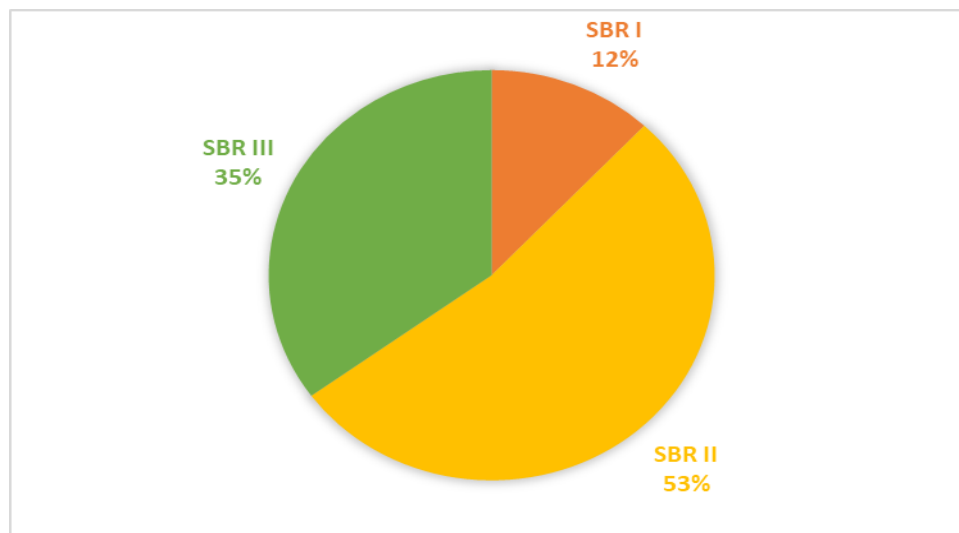
**Figure 26:** Histogramme représentant la répartition des tumeurs selon le siège.

Dans notre série la plupart des tumeurs se retrouve au niveau de sein gauche (65%).

Le sein droit est atteint dans 29% et dans 6% le carcinome est bilatéral.

### III-1-5 Répartition selon le SBR :

La répartition de grade SBR selon notre étude est présenté dans la figure suivante :



**Figure 27:**Répartition de carcinome infiltrant (NOS)en fonction du grade SBR.

On note aux vus des résultats obtenus que le carcinome mammaire de grade 2 est dominant avec 53% des cas étudiés suivi par le grade 3 avec 35 %, les tumeurs de grade 1 ne représente que 12% des cas.

### III-1-6 Répartition selon HER2 :

La répartition de HER2 est présentée dans de tableau IV .

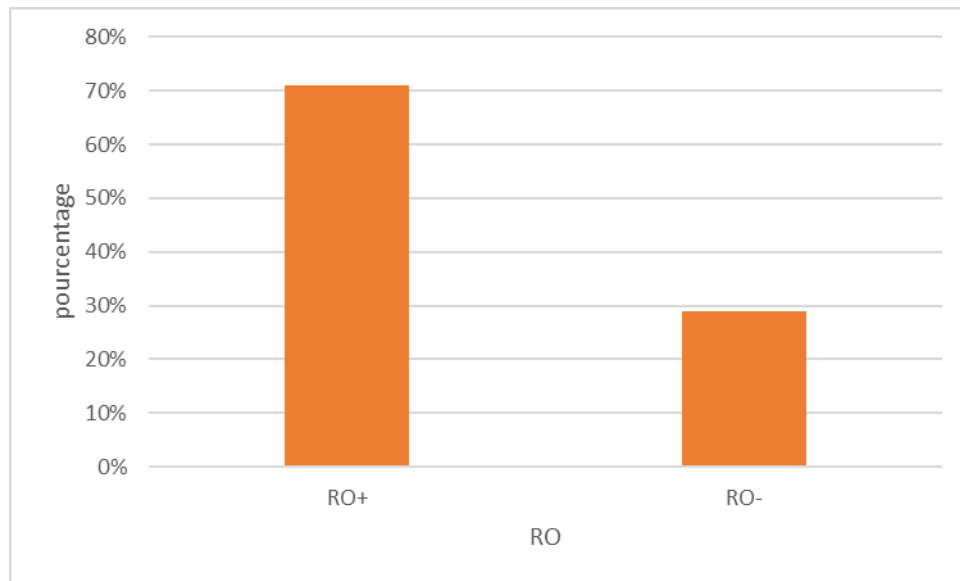
Tableau IV: répartition selon le statut de HER2.

	HER2-	HER2+
Nombre de cas	12	5
Pourcentage	70.5	29.5

L'étude immunohistochimique à l'AC HER2 des prélèvements objective que la majorité des cas sont négatifs dans 70.5% et positifs dans 29.5% des cas.

### III-1-7 Répartition des cas selon les récepteurs hormonaux :

Dans notre série (N= 17) :



**Figure 28:**Répartition des résultats en fonction des récepteurs à l'œstrogène.

Les RO sont 70.5% sont positifs aux RO et 29.5% négatifs

**Tableau V :** Répartition selon les récepteurs à la progestérone :

	RP+	RP-
Nombre de cas	13	4
Pourcentage	76%	24%

Les RP sont positifs dans 76% et négatifs dans 24%.

Donc on observe que la majorité des cas sont positif pour les récepteurs hormonaux.



### III -2Étude anatomopathologique :

Les pièces opératoires une fois reçues au niveau de service d'ANAPATH de l'hôpital Nafissa Hamoud EX Parnet, l'étude anatomopathologique commencent et porte sur le carcinome mammaire canalaire infiltrant pour l'étude histologique (Fig 33 à Fig 47) .

#### III-2-1 Observation macroscopique (Fig 33 et 34)

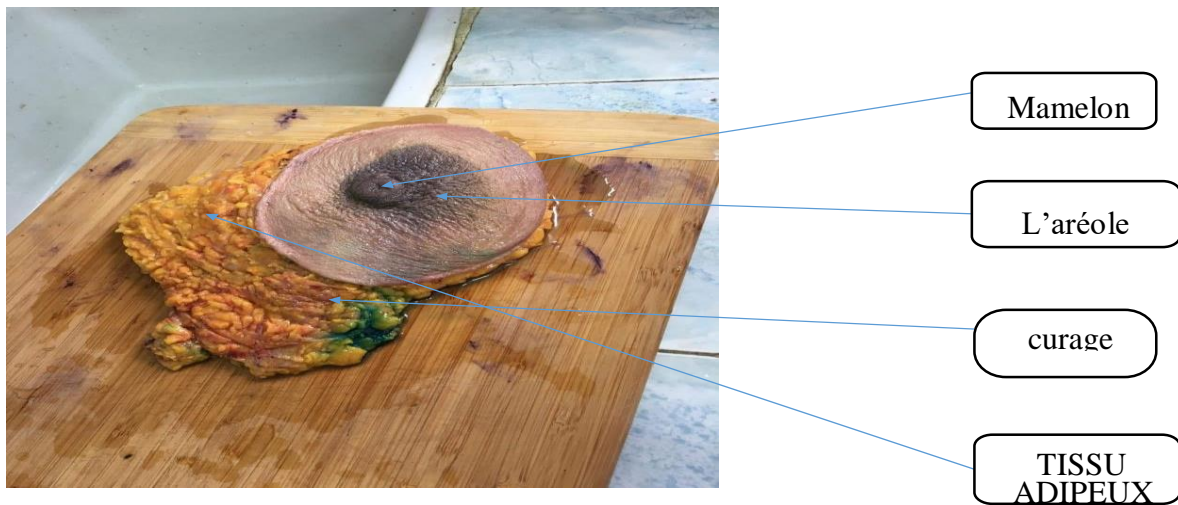


Figure 29:Photo d'une pièce de mastectomie(Original).

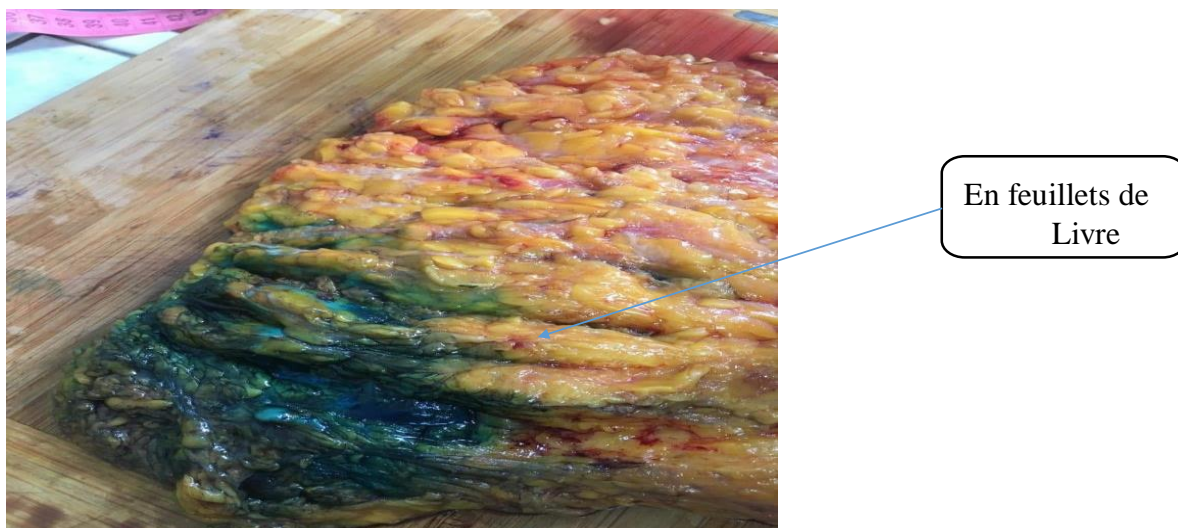


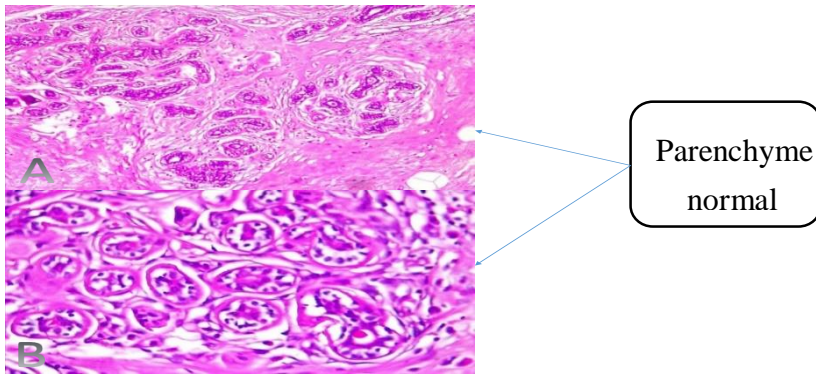
Figure 30: Photo de parenchyme mammaire encré(Original).

Des tranches en feuillets de livre ont été réalisées par le pathologiste

**III-2-2 Observation microscopique (coloration hématoxyline /éosine) :**

III-2-2-A Témoin :

Coupe histologique réalisé au niveau de tissu mammaire normal (tissu sain).

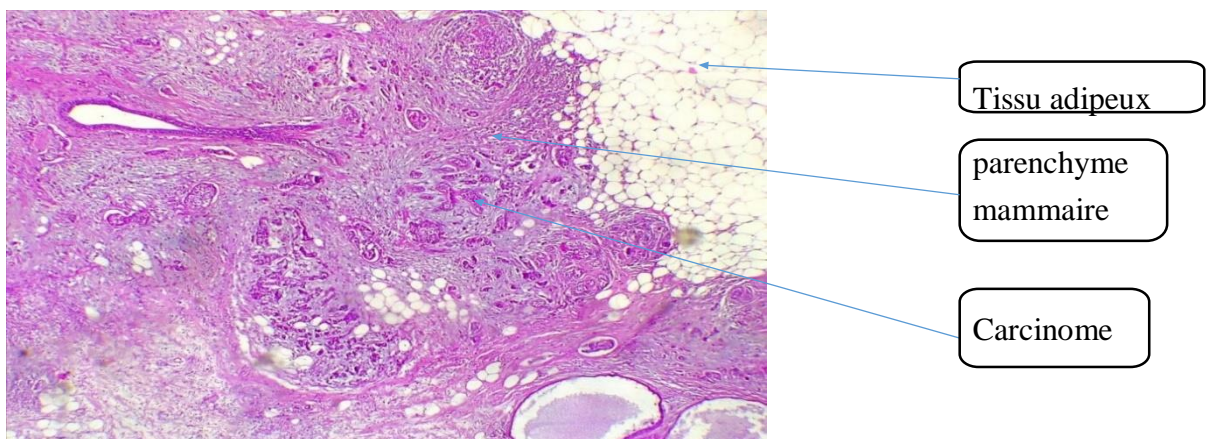


**Figure 31:** coloration HE: Parenchyme normal(Original).

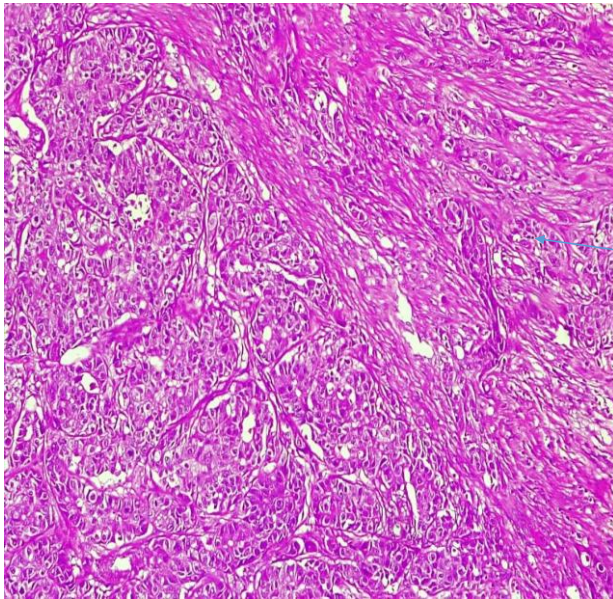
A : GR× 10 / B : GR× 40

**III-2-2-B Tissu tumoral :**

Coupe histologique de carcinome mammaire canalaire infiltrant.



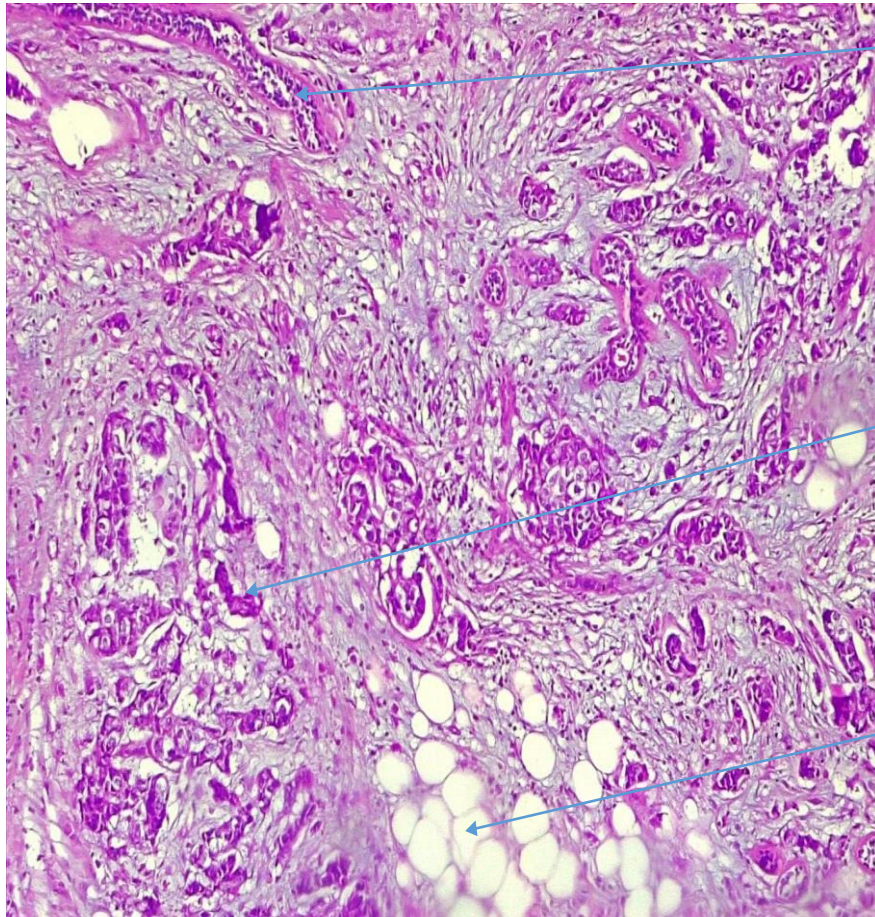
**Figure 32:** Coloration HE GR×04 :d'un parenchyme mammaire et carcinome (Original).



Agencement en  
travées

**Figure 33:** Coloration HE d'une coupe histologique au niveau de tissu mammaire tumorale(Original).

GR×10.

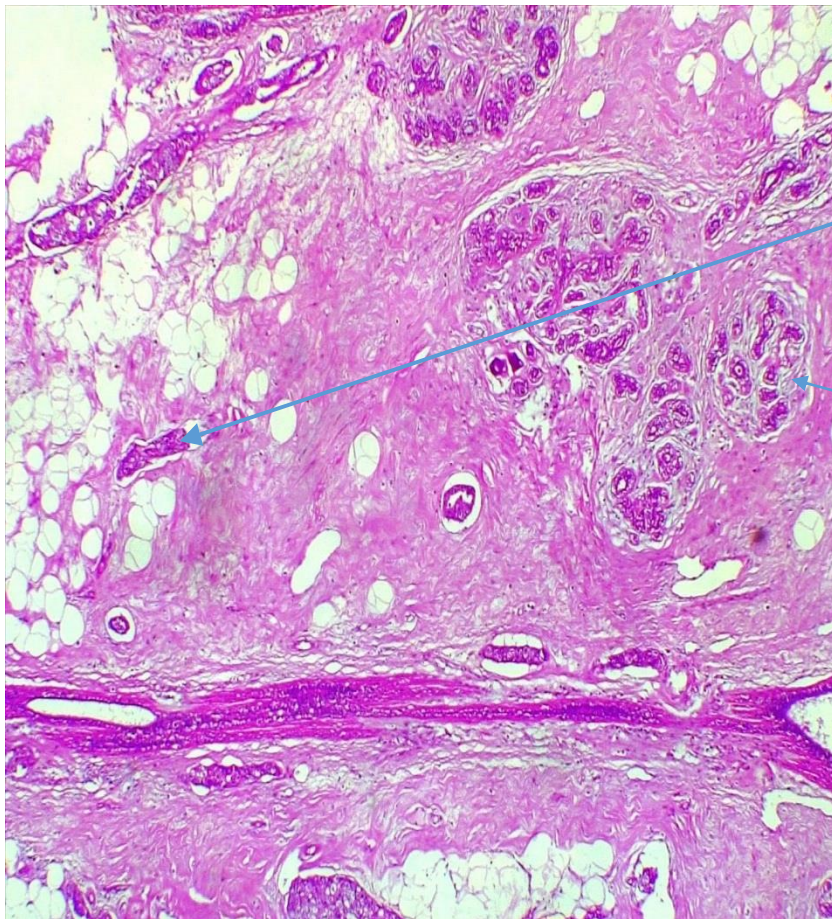


Canal  
galactophorique

carcinome infiltrant

Tissu adipeux

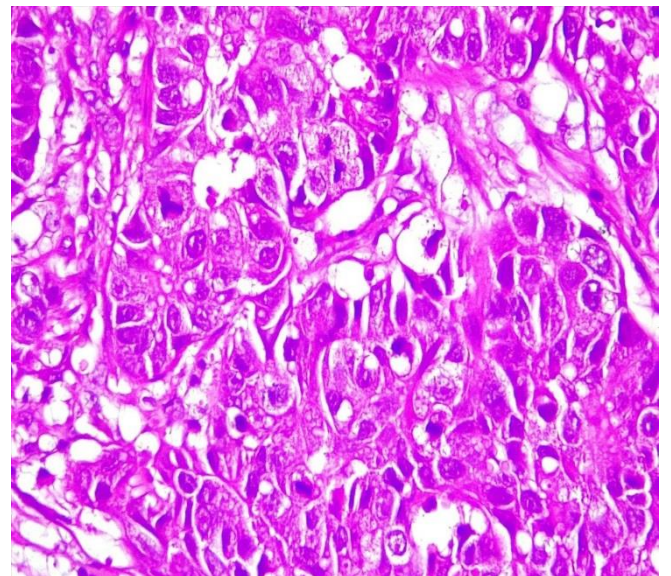
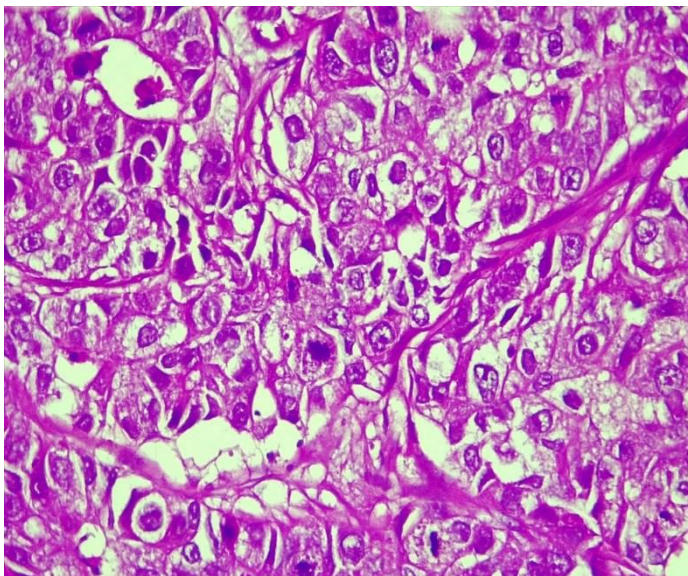
**Figure 34:**Coloration HE GR×10: parenchyme normal et carcinome infiltrant(original).



Nid de cellules  
carcinomateux

Lobules  
mammaire

**Figure 35:**HE/GR×10:Nids de cellules carcinomateuses(Original).

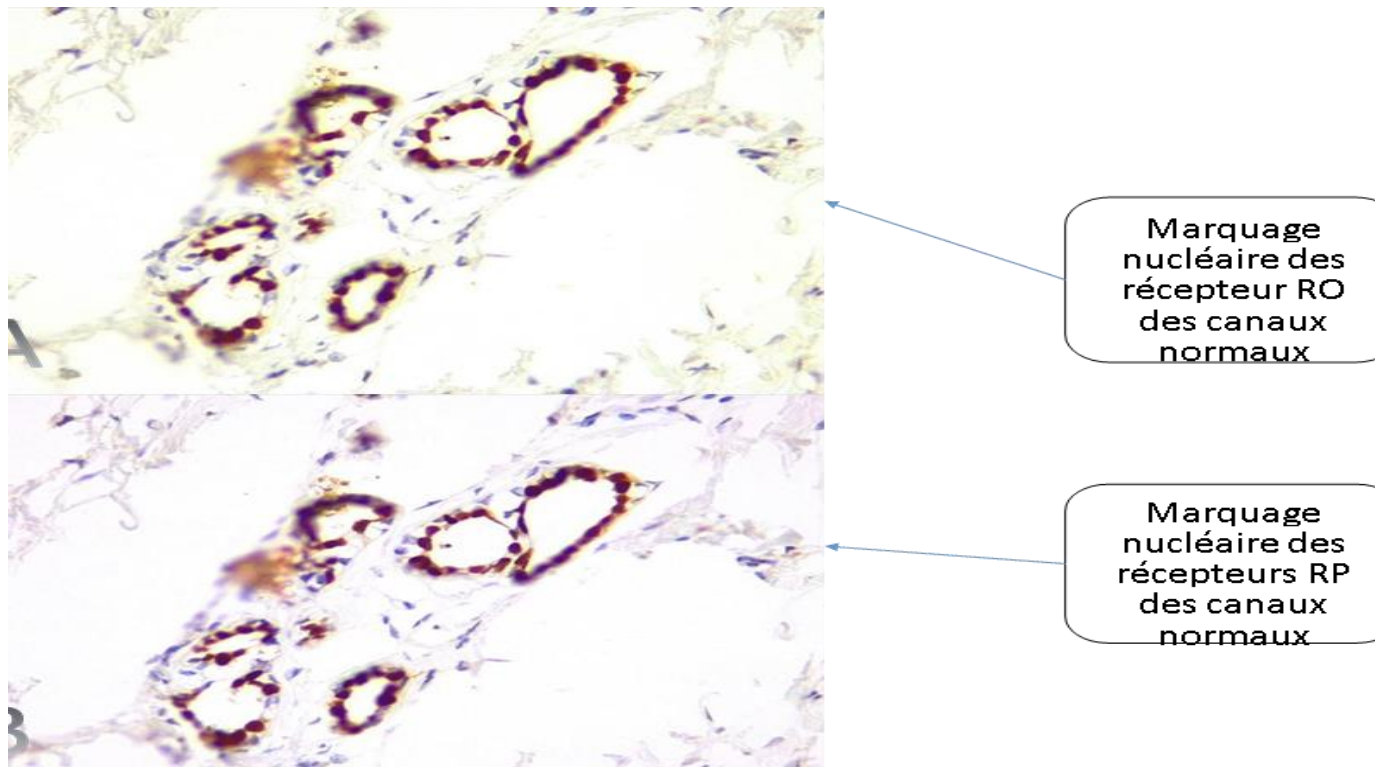


**Figure 36:**HE GR× 40:mitose et anomalie nucléaire(Original).

### III-2-3 Etude immunohistochimique :

A l'examen immunohistochimique, les récepteurs à l'œstrogène (RO) et à la progestérone (RP) sont présents au niveau des noyaux d'un parenchyme mammaire normal.

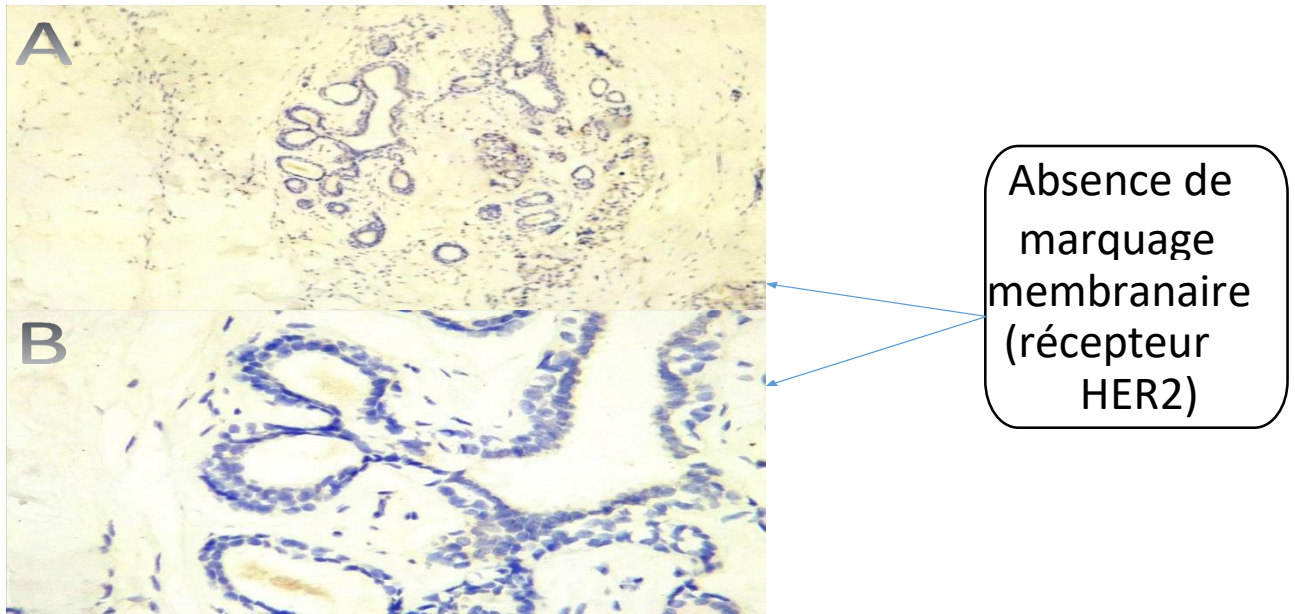
#### III-2-3-A Témoin (récepteur nucléaire RO/RP) :



**Figure 37:** IHC GR×20:Marquage des récepteurs nucléaire d'un sein sain(Original).

A : récepteurs à l'œstrogène. / B : récepteurs aux progestérone.

L'étude immunohistochimique met en évidence un marquage nucléaire des récepteurs RO et RP des cellules du revêtement des canaux galactophoriques.



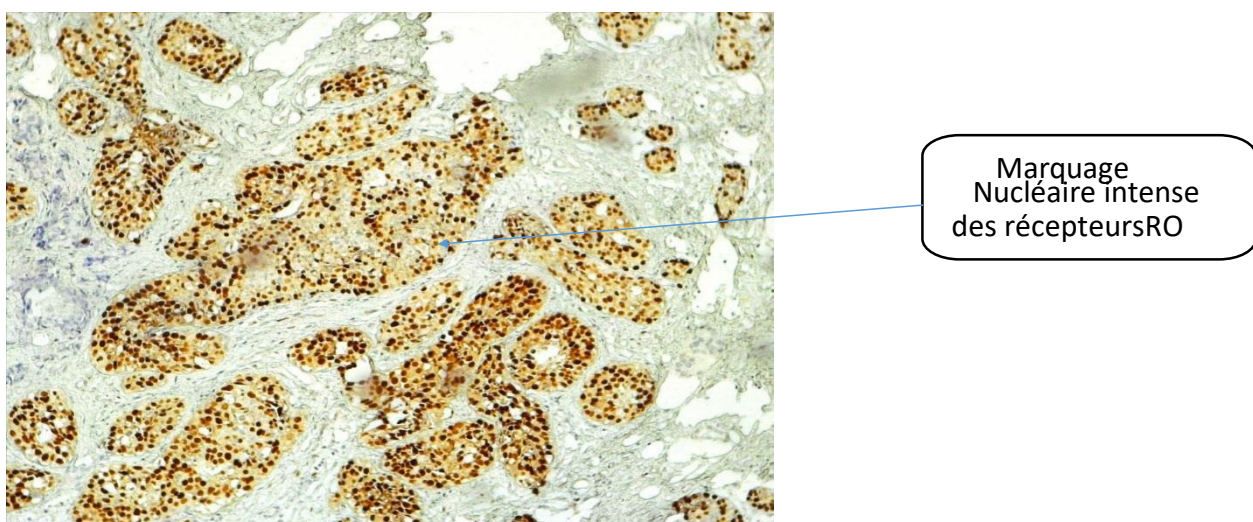
HER2 :

**Figure 38:**IHC: Absence de marquage membranaire de HER2 dans les tissu non tumoraux(Original)

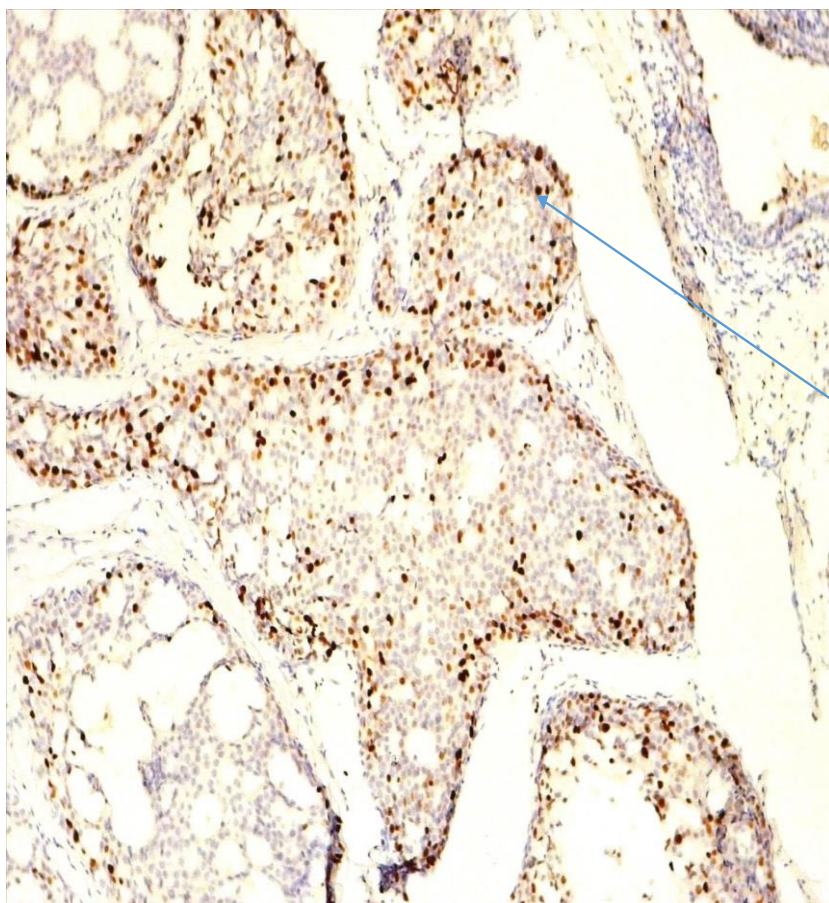
A : GR×10/ B : GR×40.

### III-2-3-B Tissu tumoral

-Récepteurs hormonaux RO RP dans le carcinome canalaire infiltrant NOS :



**Figure 39:**IHC GR×20: Marquage nucléaire des récepteurs RO(Original)

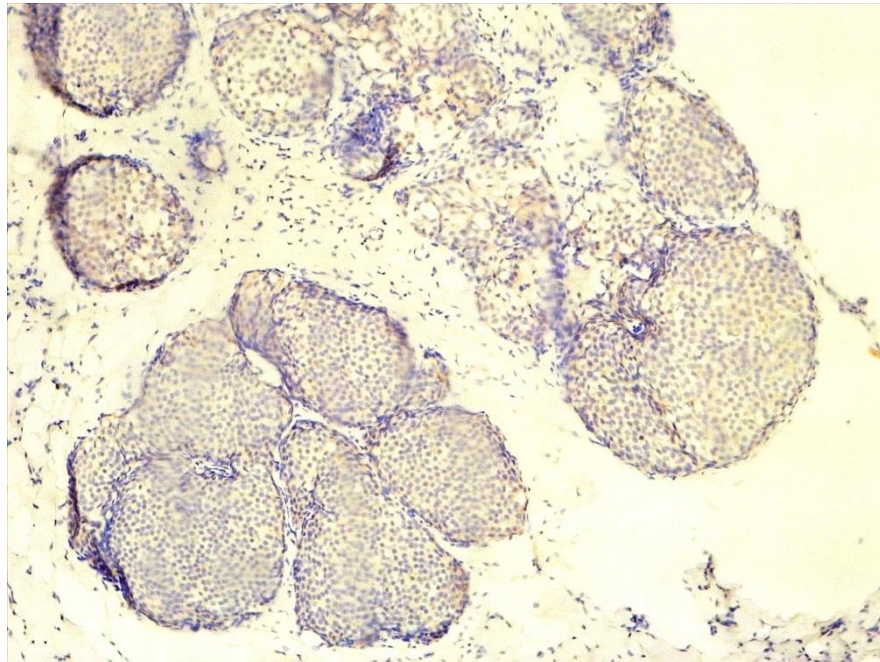


Marquage nucléaire  
des récepteurs  
nucléaire RP

**Figure 40:**IHC GR×20: Marquage nucléaire des RP(Original).

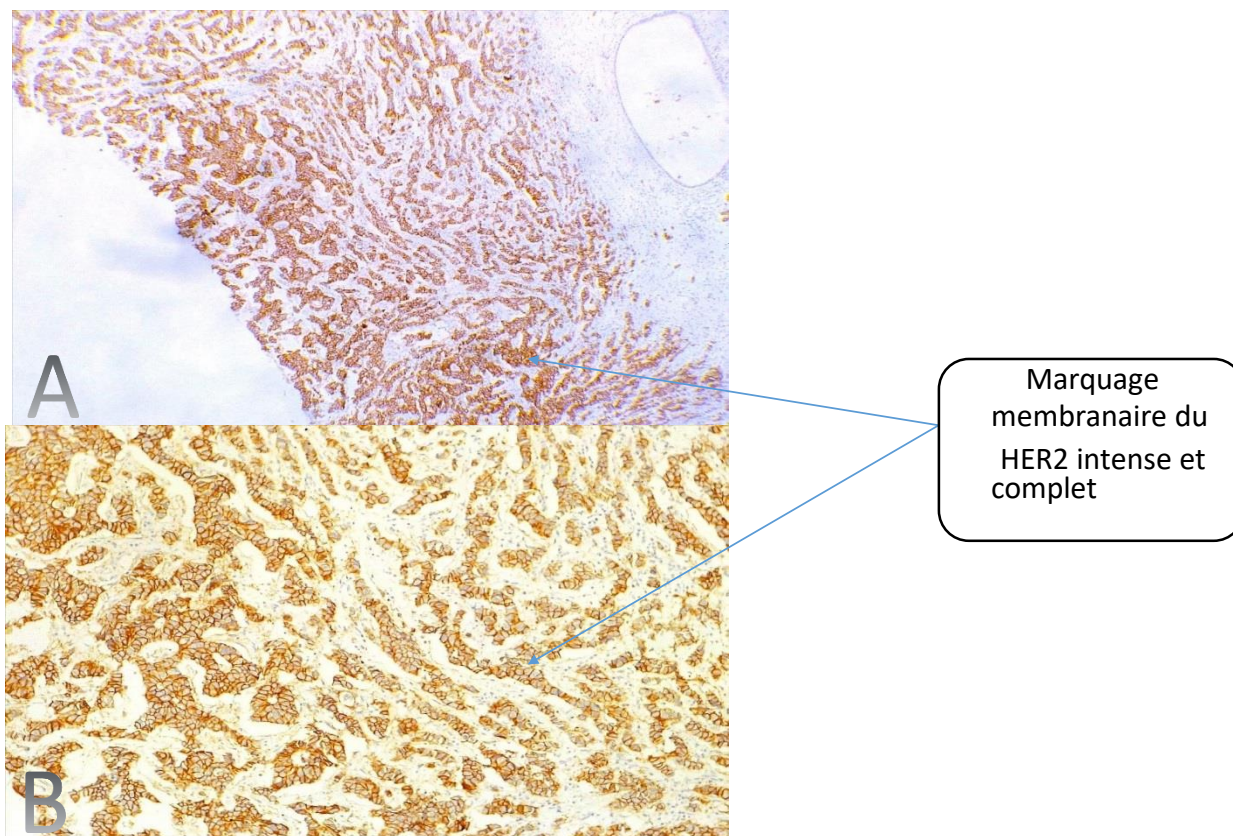
Les résultats montrent un marquage intense (positive) pour les RO et les RP.





**Figure 41:**IHC GR×20: HER2 négatif dans des cellules tumorales(Original).

Ces résultats immunohistochimique montrent l'absence de la surexpression de la protéine HER2.

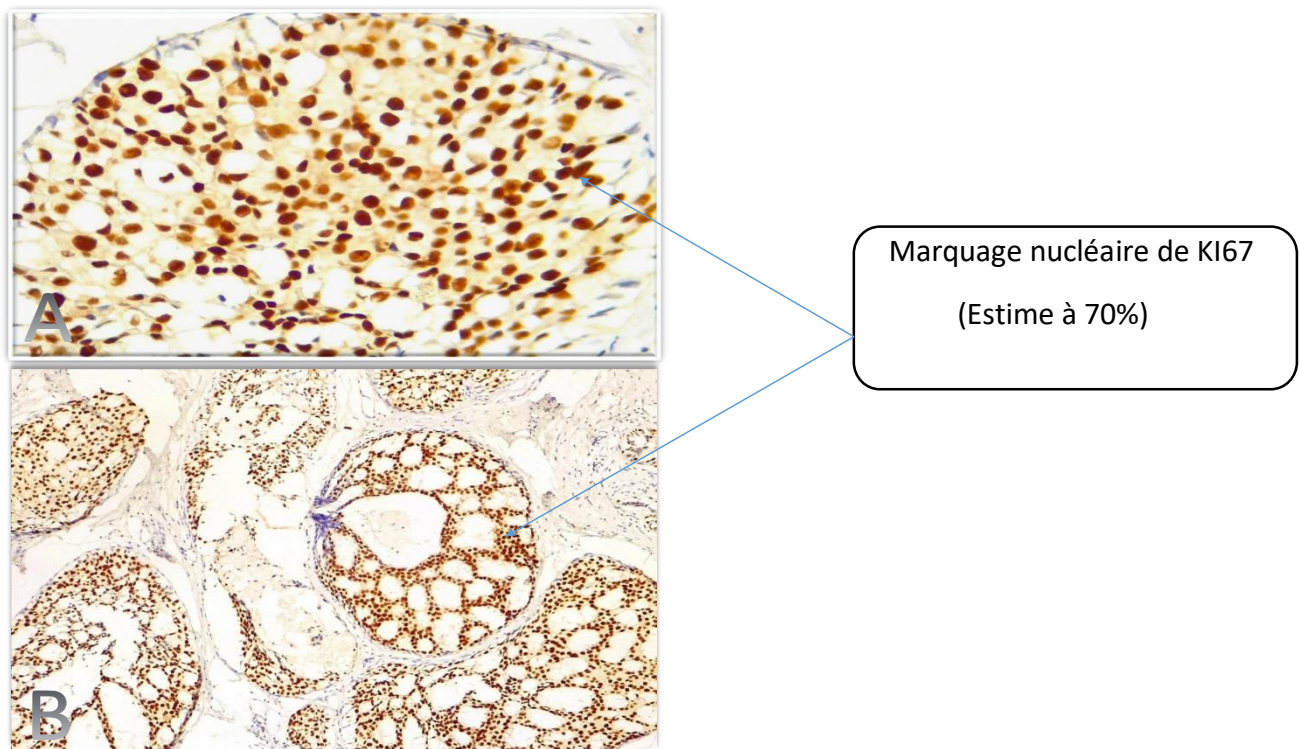


**Figure 42:**IHC : Marquage membranaire de statut HER2(Original)

A : GR×10 B : GR×20

Les résultats montrent un marquage membranaire complet intense positive score 3 (surexpression +++).

KI67 :



**Figure 43:**IHC: Marquage nucléaire aux KI67(Original)

A :GR×40 / B : GR×20.

Les résultats montrent que le KI67 est estimé à 70% ce qui reflète que les cellules cancéreuses prolifèrent rapidement.

## Discussion :

Notre étude portant sur les récepteurs hormonaux dans les carcinomes mammaires canalaire infiltrant a été abordé avec une étude statistique et une étude anatomopathologique effectuée au niveau de service d'ANAPATH de l'hôpital PARNET.

Parmi les facteurs pronostics pris en charge dans notre étude :

-Selon l'Age :

L'âge constitue le facteur de risque le plus important vis avis du cancer du sein selon kelsey et al. En 1996). Dans notre étude statistique nous avons noté que l'âge de nos patients variait entre 40 à 70 ans cependant la tranche d'âge la plus touchée est celle de 40 à 50 ans dans 53%. Nos résultats sont en accord avec l'étude Nigérienne de Zaki et al. en 2013 qui ont rapporté que l'incidence maximale est observée dans la tranche d'âge de 40 à 49 ans. Ces résultats sont comparables à l'étude Tunisienne réalisée par Liman et al . en 2016 qui ont noté que la tranche d'âge 41 à 50 ans est la plus affectée par la pathologie suivie par la tranche d'âge 31 à 40 ans, par contre il est peu fréquent avant 30 ans .

-Selon le statut hormonal :

Selon **Hankinson et al. En 2008** , la Puberté précoce et/ou la ménopause tardive , ces deux éléments impliquent une exposition prolongée aux œstrogènes, ce qui favorise l'apparition du cancer du sein ; En effet dans notre étude statistique, nous avons mentionné que 82 % des cas sont ménopausées contre 18 % des patientes non ménopausées. Nos résultats sont relativement comparables en terme de majorité à ceux de l'étude tunisienne menée par Darouiche en ,2017 qui donne 59% de cas ménopausées contre 41% de patientes non ménopausées.

-Selon le siège :

Dans notre étude les tumeurs majoritaires sont localisées au niveau du sein gauche dans 65% des cas, suivi du sein droit avec 29% et bilatéral avec 6% des cas

On note que nos résultats sont très comparables à ceux de l'étude tunisienne réalisée par Sahraoui et al en 2017 qui donne une localisation des tumeurs au sein gauche avec un taux de 58% , suivi par le sein droit avec 38% et bilatéraux avec 3% de cas .

-Selon le type histologique :

Le carcinome canalaire infiltrant (NOS) est le plus fréquent avec 68% sur l'ensemble des carcinomes mammaires étudiés au nombre de 25 ,celui du lobulaire infiltrant avec 12% de cas et autres types avec 16% des cas . Nos résultats sont en presque similaires avec ceux de l'étude de l'ouest algérien mené par Tahaeri et AL en 2007 qui a mis en évidence une prédominance du carcinome mammaire canalaire infiltrant avec 76.54% des cas ; Il en est de même avec l'étude tunisienne réalisée par Liman et al en 2016 qui a donné 78.4% de cas pour les carcinomes canaux infiltrants (NOS) suivie par le carcinome lobulaire infiltrant avec 4.7%.

-Selon le grade(SBR) :

Nous avons ciblé également un autre facteur pronostic important qui est le grade histologique, ce dernier comprend l'appréciation de 3 facteurs : la formation glandulaire, le pléomorphisme nucléaire, l'index mitotique comme rapporté par Camilo et thomas en 2016.

Dans notre étude, le grade majoritairement retrouvé est le grade II avec un taux de 53% des cas suivie par le grade III avec 35%. Selon jedidi et al. en 2010, les tumeurs de grade II représentent 56.7% suivie par les tumeurs de grade III avec un taux de 33.3 % des cas. Donc on note que nos résultats sont similaires avec ceux de cette étude.et de celle de Liman et al. en 2016 qui donnent un taux de 43.4% pour le grade II.

-Selon les récepteurs hormonaux et Statut HER2 :

Les récepteurs hormonaux ainsi que le statut HER2 sont des facteurs pronostiques et prédictifs très utiles dans la prise en charge thérapeutique des patientes.

L'expression des récepteur aux œstrogènes (ER) et des récepteur à la progestérone (PR) est associée à un bon pronostic. Ces marqueurs sont en fait essentiellement des facteurs prédictifs de réponse aux thérapeutiques hormonales : 70 % de réponses au tamoxifène pour des tumeurs exprimant le récepteur aux œstrogènes contre 10 % si ce récepteur n'est pas exprimé(Latour,2016).

La détermination du statut de HER2 est indispensable au moment diagnostique initial des cancers infiltrants du sein afin de définir la classe moléculaire de la tumeur et les possibilités d'utilisation de thérapie ciblée anti-HER2.(Salomon.,2012).la surexpression du récepteur HER2 résulte presque toujours (98% des cas ) de l'amplification de gène . Les techniques d'évaluation de leur statut sont l'immunohistochimie pour la protéine(Pauletti et al al.,2000).Notre résultat montre que 70.5% expriment un profil négative pour le statut HER2 contre 29.5% des cas positive. Nos résultats concordent avec ceux de l'étude marocaine (Gnaoui et al.,2011) qui note un pourcentage de 54% de statut HER2 négative et un pourcentage de 46% de statut HER2 positive.

Dans notre étude immunohistochimie ,12 patientes soient 70.5% expriment le RO+ alors que 29.5% sont RO-. Nos résultats sont en accord avec les résultats de l'étude tunisienne qui note un pourcentage de positivité de 59 ,4 % (Ayadi et al .,2008) et une autre étude de l'université de Sfax qui note un pourcentage de positivité de 64 .7%(Jedid et al .,2010).

Pour les récepteurs de progestérone ,76% des cas présentent un profil d'expression de progestérone RP+ contre 24% présentent un profil RP-. Nos résultats sont très comparables à ceux de l'étude Marocaine Réalisée par CHahbouni(1982) qui note un pourcentage de positivité de RP égale 63 ;7% contre 36 ,3% de RP négatif.

## Conclusion

Le cancer du sein en Algérie ,1ere cause de mortalité chez les femmes de plus de 40 ans, constitue « un vrai problème de santé publique » pour lequel les différents plans et stratégies anti-cancer doivent être mis en place.

Le dépistage précoce est le principal moyen de lutter contre cette maladie, par des examens radiologiques (mammographie /échographie) périodiques et l'autopalpation des 02 seins.

Aussi la lutte contre certains facteurs de risque tel que : une alimentation équilibrée, l'exercice physique et lutter contre le surpoids, l'obésité, la consommation d'alcool et le tabac...

Seul le diagnostic précoce de cette pathologie serait à même de la contrecarrer en évitant au passage un traitement lourd, pénible et couteux.

Notre étude montre que le carcinome mammaire canalaire infiltrant(NOS) est le plus fréquent, comparé aux autres carcinomes arrivant au niveau du service, De plus la tranche d'Age situé entre 40 et 50 ans semble la plus affectée.

L'examen histologique montre une prolifération cellulaire épithéliale maligne, et des structures canalaire dont les éléments cellulaires pressentent une forte activité mitotique et anomalies cytonucléaires ., Le grade SBR le plus enregistré est le grade II.

Une étude immunohistochimique complémentaire à été réalisée pour la détermination du statut des récepteur hormonaux, la surexpression de l' oncoprotéine HER2 dans le but proposer un chemin thérapeutique plus approprié et efficace.

Les perspective visent à réduire la mortalité et la morbidité de la maladie :

Améliorer la prévention contre les facteurs de risque , le dépistage par mammographie dans les différentes régions du pays ,redynamiser le traitement L'interdisciplinarité ,organiser l'orientation , l'accompagnement et le suivie du patients Les cellules d'accueil , développer le système d'information et la communication sur les cancers Les registres du cancer

Enfin ,la sensibilisation de la population sur les facteurs de risque et les bienfaits du dépistage en impliquant les medias et toutes les nouvelles technologies de l'information et de la communication qui restent aussi des acteurs importants et incontournables pour gagner la bataille contre le cancer.





# *Annexe*

## ***Annexe 1 : traitements du carcinome canalaire infiltrant***

### **1.Chirurgie (tumorectomie et mastectomie) :**

L'intervention chirurgicale est une stratégie essentielle dans le traitement du cancer du sein pour éradiquer la tumeur et les éventuelles ganglions lymphatique locorégionaux envahis. (Clere,2016)

Selon le stade et le type de la tumeur on a 2 types de chirurgie :

Une mastectomie : ablation chirurgicale du sein entier et parfois nécessiter l'ablation d'une partie du muscle grand pectoral. Les ganglions lymphatiques voisins sont parfois également enlevés par curage axillaire

La tumorectomie : c'est la chirurgie conservatrice consiste à l'énucléation de la tumeur et s'applique pour les tumeurs de diamètre inférieur à 3 cm. (Sharma et al., 2010)

### **2.Hormonothérapie :**

Ce traitement est, d'une manière générale, bien toléré et peut permettre des survies très prolongées et n'est efficace que dans les tumeurs hormono-dépendantes. Cette hormonosensibilité est déterminée par la présence ou non de récepteurs hormonaux dans les cellules cancéreuses, notamment de récepteurs des œstrogènes (ER) et de la progestérone (PR).

. Les patientes présentant des tumeurs ER+/PR+ seraient 80% à répondre à l'hormonothérapie alors que le taux de réponse n'est que de 30 % pour les tumeurs ER+/PR- et de 45 % pour les tumeurs ER- /PR+ (Wittliff et al. 1984).

### **3.Thérapie ciblée :**

Les thérapies ciblées anticancéreuses sont des molécules qui vont bloquer des cibles soit sous celle d'inhibiteurs de récepteurs ou englobent des anticorps qui se complexent aux antigènes de la surface cellulaire cancéreuse ou de molécules capables de bloquer des réactions enzymatiques essentielles.

### **4.Radiothérapie :**

La radiothérapie consiste à utiliser des rayons X à haute énergie ou des rayons gamma qui ciblent une tumeur (cellules cancéreuses )ou un site tumoral post-opératoire. Elle est habituellement pratiquée après la chirurgie et fait partie intégrante du traitement conservateur du sein. (Sharma et al., 2010).

### **5.Chimiothérapie :**

Traitements spécifique consiste à l'utilisation des substances chimique anticancéreuses elle est basée sur le type et stade de la tumeur l'état de santé et l'Age. Elle est peut-être combiné à autre traitements comme la chirurgie et la radiothérapie (Sharma et al., 2010)

## *Annexe 2 : Le grade de Scarff et Bloom :*

La formation glandulaire

Score 1 : plus de 75 % de la tumeur

Score 2 : entre 10 % et 75%

Score 3 : moins de 10%

Le pléomorphisme nucléaire

Score 1 : petit noyau régulier

Score 2 : légère augmentation de la taille

Score 3 : augmentation marquée, atypies majeures

L'index mitotique

S'analyse dans les secteurs tumoraux les plus mitotique, sur 10 champs consécutifs (x400)

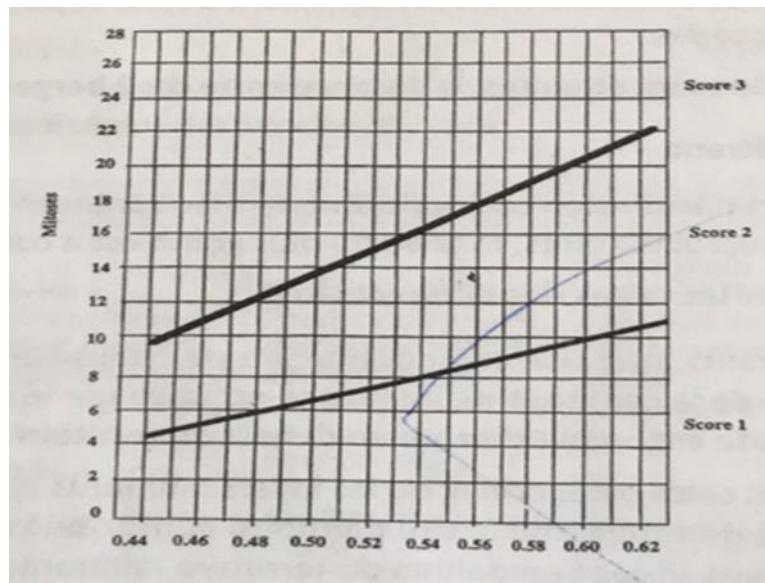
Seules les figures mitotiques sont à compter (ne pas compter les noyaux hyper chromatiques, Apoptotiques)

Le CR doit mentionner le nombre de mitoses sur 10 HPF, le diamètre en mm du champ, et le score mitotique par mm<sup>2</sup> :

Score 1 : ( $\leq 3$  mitoses par mm<sup>2</sup>)

Score 2 : (4 à 7 mitoses par mm<sup>2</sup>)

Score 3 : ( $\geq 8$  mitoses mm<sup>2</sup>)



Les score sont ensuite additionnés :

Grande 1 : 3 à 5

Grande 2 : 6 à 7

Grande 3 : 8 à 9

Récepteurs hormonaux : pour chacun des RO et RP (les seuils de positivité sont différents selon les recommandations nationales, 1% ou 10%).

Mentionner le % de cellules positives et l'intensité.

H score..(Camilo et thomas,2014).

Intensité du marquage	Pourcentage de cellules	- calcul
- nulle	- ...	- ...x0=0
- faible	- ...	- ...x1=...
- modérée	- ...	- ...x2=...
- forte	- ...	- ...x3=...
- Score h	- Addition des valeurs (0a 300)	

-score d'allers :

Pourcentage des cellules positive :

0, 0% ; 1, <1% ; 2, 1% a10% ; 3 ,11%à 33% ; 4,34%a66% ; 5,>67%

Intensité du marquage :

0, absence de marquage ; 1, faible ; 2, modère ; 3, fort.

Addition des deux scores précédents :

Si 0, 2 score négatif ; si 3 a8 score positive. (Camilo et thomas,2014).

**Annexe 3 : Les seconds types de carcinomes mammaires infiltrant :**

**Tableau :** Les seconde type de carcinomes mammaire infiltrants (macgrogan,2017)

<b>Carcinome micro-papillaire infiltrant</b>	<b>Carcinome de bon pronostic</b>	<b>Carcinome tubuleux</b>	<b>Carcinome muscinaux</b>	<b>Carcinome cribriforme infiltrant</b>
constitué d'amas de cellules carcinomateuses à polarité inversée entourées d'un espace clair de rétraction les séparant du stroma mammaire adjacent.	Ce sont des carcinomes dont les cellules tumorales expriment fortement le RE $\alpha$ .	Constitué de tubes ronds  Ce carcinome est souvent de petite taille et de très bon pronostic.	Le terme « carcinome muscinaux » doit être réservé à la forme pure, qui seule bénéficie d'un bon pronostic.	Le carcinome cribriforme infiltrant comporte des amas de cellules carcinomateuses, avec des atypies nucléaires le plus souvent de bas grade.
<b>Carcinome triple négatif</b>	<b>Carcinome avec fait médullaire</b>	<b>Carcinome méta plastique</b>	<b>Carcinome adénoïde kystique</b>	<b>Carcinome secrètent</b>

<p>Ils n'expriment pas le RE<math>\alpha</math>, ni le RP, et ne sur expriment pas HER2.</p>	<p>Ce type de carcinome se voit plus souvent chez les patientes porteuses d'une mutation constitutionnelle du gène <i>BRCA1</i></p>	<p>Les carcinomes métaphasiques comportent un contingent adénocarcinomateux identifiable morphologiquement ou par immunohistochimie</p>	<p>Le carcinome adénoïde kystique est caractérisé par la présence dans toutes les cellules d'une translocation t (6 ; 9) (q22 ; p23) impliquant les gènes <i>MYB</i> et <i>NFIB</i></p>	<p>Il se présente sous la forme de massifs pleins ou microkystiques et de structures tubulaires. Les cellules tumorales ont des cytoplasmes abondants et granuleux, des noyaux peu atypiques, non mitotiques.</p>
--	---	---	---	---

### Annexe 4 : Classification TNM

Tableau : classification TNM(lansac et oudamer,2018)

Tumeur primaire T	
<b>TX</b>	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée
<b>T0</b>	La tumeur primitive n'est pas palpable : Tis : carcinome <i>in situ</i> Tis (DCIS) : carcinome canalaire <i>in situ</i>  Tis (CLIS) : carcinome lobulaire <i>in situ</i>  Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente  <i>Nota</i> : la maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur
<b>T1</b>	Tumeur $\leq 2$ cm dans sa plus grande dimension
<b>T1 Mic</b>	Micro invasion $\leq 1$ mm dans sa plus grande dimension T1a : 1 mm < tumeur $\leq 5$ mm dans sa plus grande dimension T1b : 5 mm < tumeur $\leq 1$ cm dans sa plus grande dimension T1c : 1 cm < tumeur $\leq 2$ cm dans sa plus grande dimension
<b>T2</b>	2 cm < tumeur $\leq 5$ cm dans sa plus grande dimension
<b>T3</b>	Tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension

<b>T4</b>	<p>Tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique la peau (b) :</p> <p>T4a : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral</p> <p>T4b : œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein</p> <p>T4c : T4a + T4b</p> <p>T4d : cancer inflammatoire</p>
Ganglions régionaux 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'évidemment).
N0	<p>Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et</p> <p>Absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules Tumorales isolées</p> <p>N0 (i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique étude immun histo chimique négative (IHC)</p> <p>N0 (i +) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique IHC positive, avec des amas cellulaires <math>\leq 0,2</math> mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)</p> <p>N0 (mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : reverse transcriptase polymerase chain reaction)</p> <p>N0 (mol +) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)</p>
N1mi	Micro métastases $> 0,2$ mm et $\leq 2$ mm
N1	<p>Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique</p> <p>N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires</p> <p>N1b : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique</p> <p>N1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b)</p>
N2	<p>Envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire</p> <p>N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire <math>&gt; 2</math> mm</p> <p>N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire</p>



N3	<p>Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux</p> <p>N3a : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire &gt; 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires</p> <p>N3b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique</p> <p>N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux</p>
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

### ***Annexe 5 : Classification BI-RADS :***

Il s'agit d'un outil d'assurance-qualité' comportant, entre autres, un lexique d'imagerie du sein, une classification, un système de compte rendu et des recommandations pour la surveillance et le Suivi. La classification BI-RADS-ACR comporte sept catégories.

**Tableau :** Classification BI-RADS (dilhydyet al.,2004).

Catégories de La classification BI-RADS	La prédictive
BI-RADS 0	Situation d'attente pendant laquelle on ne peut pas conclure
BI-RADS 1	Une évaluation en imagerie mammaire qui est complète et normale
BI-RADS 2	Lorsque l'on retrouve des lésions bénignes
BI-RADS 3	Une lésion bénigne dans 98% des cas avec faible possibilité de cancer
BI-RADS 4	Une évaluation histologique de la lésion est inconsommable avec risque de cancer 3% à 94%
BI-RADS 5	Une lésion a une haute probabilité de néoplasie avec risque de cancer >95%
BI-RADS 6	Regroupe les cas de cancers prouvés à la pathologie.

## *Annexe 6 : matériels non biologiques*

**Tableau** : Matériels non biologiques.

Appareillages	Produits et réactifs
<ul style="list-style-type: none"><li>-lame bistouri</li><li>-cassettes</li><li>-frigo</li><li>-Microtome</li><li>-étuve</li><li>-Bain marie</li><li>-Microscope</li><li>-Daco-pen</li><li>-chambre noir</li><li>-portoir</li><li>-micro pipette</li><li>-fiche technique</li><li>Appareil automate Laica ou d'autre marque</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>-Le formol</li><li>-xylène</li><li>-alcool</li><li>-paraffine</li><li>-hématoxyline</li><li>-éosine</li><li>-anticorps (progestérones, œstrogènes)</li><li>-lame</li><li>-solution PH</li><li>-L'eau distillé, eau de robinet</li><li>-TBS (Wash Buffer)</li><li>-polymère</li><li>-DAB(substrat +chromogène)</li></ul>

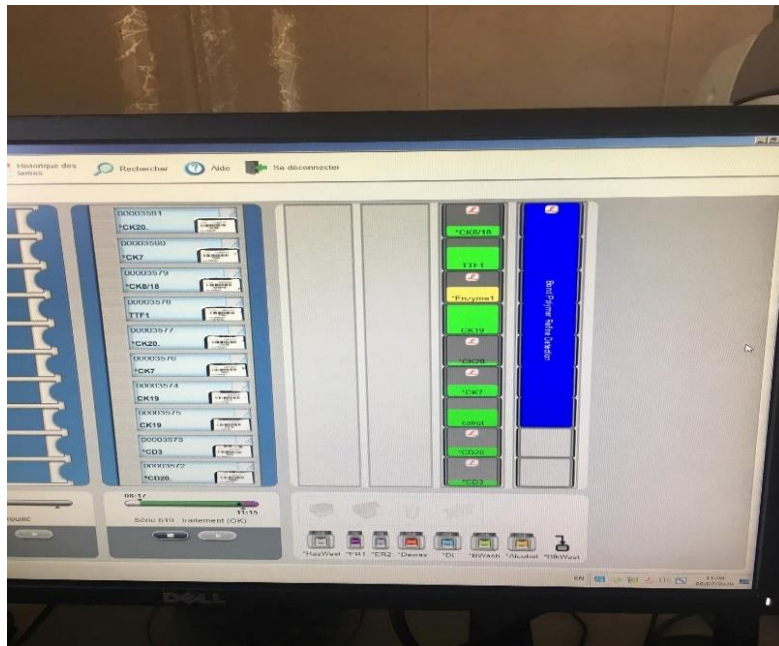
*Annexe 7 : immunohistochimie*



Figure : rac de lames d'immunohistochimie(Original)



*Figure: automate(Original).*



**Figure :**enregistrement automatique(Original).

***Références  
bibliographique***

## *Références bibliographiques*

### A

Almasri N. M ., Al Hamad M,2005. Immunohistochemical evaluation of human epidermal growth factor receptor 2 and estrogen and progesterone receptors in breast carcinoma in Jordan. Breast cancer research, 7(5), R598.

Ayadi L., Khabir A., Amouri H., Karray S., Dammak A., Guermazi M., Boudawara T,2008. Correlation of HER-2 over-expression with clinico-pathological parameters in Tunisian breast carcinoma. World Journal of surgical oncology, vol6,n°1, 112.

### B

Baas C., Henry M., Mathelin C, 2008. Les reconstructions mammaires: enjeux médicaux et psychologiques. Psycho-oncologie, 2(2), 71.

Bastian., Dominique,1995.developpement et anatomie du sein. In :ESPI :MARC , GORINS,Andre.ED ESKA,condre-sur-Neouveau,pp21-40.

BATES B., 2010, Guide de l'examen clinique , p.410. Arnette, France.

### C

Camilo A. Thomas P,2014.Mémento de pathologie.Vernazobres-Grego,France.564.pp(265-271).

Chahbouni S,1982.corrélation entre la classification moléculaire et les aspects morphologiques du cancer du sein ,Paris.295.PP(2492-2502).

Chaput B., Courtade-Saidi,2012.Chirurgie plastique du sein. Elsevier Masson,France.3-8.

Clere N, 2016. Les traitements du cancer du sein. Actualités Pharmaceutiques, 55(558), 20-25.

Couturaud B .,Fitoussi A ,2017.Chirurgie du cancer du sein et reconstruction mammaire. Elsevier Masson,France.448.pp (1-10).

### D

Darouich S., El Hadj O., Betaieb I., Goucha A., Dhiab T., Rahal K., Gamoudi A., El may A,2017. Cancer du sein triple négative :étude clinico-épidémiologique et histopronostique de 90 cas. La Tunisie Médicale, Vol 95, n°01,37-44.

## E

El Gnaoui N., Hayah S., Hassar M., Saile R., Benomar H,2011. Récepteurs hormonaux et statut HER2 dans les carcinomes de la glande mammaire. Journal Africain du Cancer, vol 3,n°4, 245-250.

## F

Fitoussi A., Couturaud B., Delay E., Lantieri L, 2010. Chirurgie du cancer du sein : traitement conservateur, oncoplastie et reconstruction. Elsevier Health Sciences.

## G

Gadkar-Sable S., Shah C., Rosario G., Sachdeva G., Puri C,2005. PROGESTERONE RECEPTORS: VARIOUS FORMS AND FUNCTIONS IN REPRODUCTIVE TISSUES. Front Biosci,vol10,n°1118,30.

## H

Hankinson S., Adami H., Hunter D .,Trichopoulos D, 2008.Textbook of cancer epidemiology. Oxford UniversityPress, USA.403-445.

Hoffman-cuczP,(2011-2012).Le sein de l'embryologie à l'allaitement .université Joseph fourrier ,Grenoble .

## K

Kelsey L-J. Bernstein L,1996. . Epidemiology and prevention of breast cancer. Annual reviewof public health,vol17,n°1,47-67.

## L

Lanari C., Molinolo A ,2002. Diverse activation pathways for the progesterone receptor: possible implications for breast biology and cancer Progesterone receptors – animal models and cell signaling in breast cancer. Breast cancer research ,vol 04,n°06,240-243.

Lansac J., Ouldamer L, 2018. Gynécologie pour le praticien .Elsevier Masson,France.656. pp (276-300).

Latour J-F, 2016.pharmacie clinique pratique en oncologie. Elsevier Masson,france.322.pp (113-126).



Limam M., Ajmi T., Zedini C., Khelifi A., Mellouli M., El Ghardallou M., Slahi J., Khairi H., Mtiraoui A., 2016. Étude des délais de traitement du cancer du sein à Sousse, Tunisie. *Sante Publique*, vol 28, n°03, 331-340.

## M

Macgrogan G., 2016. Cancer du sein dépistage et prise en charge . Elsevier Masson, France. 248 pp (35-48).

Marie R., 2013 . Fibroadénome géant chez l'adolescente et influence hormonale : analyse d'une série de 90 cas .thèse de doctorat, Université Paris 7 -Paris Diderot, 70 p

Maudelone T., 2008. les récepteurs de la progestérone. la lettre du sénologue, n°41. Mahnane A., CHERIF M. H., 2012. Epidémiologie du cancer du sein en Algérie. Actualités dans la prise en charge multidisciplinaires des cancers du sein en.

MAXNADIR M., 2008, Activité anti-invasives et anti –prolifératives du récepteur alpha des oestrogènes dans les cancers du sein , Université Montpellier I- UFR Médecine

molnar D ,stanciu A, Thiery V., 2012 pathologie biologie therapie et cancer du sein etat de l'art ,volume 60 , issue4. 254-263.

Moulay A. B., Chennana A., Hachi A., Kouach J., Moussaoui D., Dhayni M., 2014. Cancer métaplasique du sein : à propos d'un cas. *Pan African Medical Journal* : 19 : 268.

## N

Namer M, Héry M, Serin D, Spielmann M, Gligorov J., 2008, *Cancer du sein Compte rendu du cours supérieur francophone de cancérologie, Saint-Paul-de-Vence, 18-20 janvier 2007* Springer Science & Business Media

Nkondjock A., Ghadirian P , 2005. Facteurs de risque du cancer du sein. *Médecine/sciences*, 21(2), 175-180.

## O

Ozanam M. 2016. Anatomie du sein. ed Doctissimo

## P

Pauletti G., Dandekar S., Rong H., Ramos L., Peng H., Seshadri R., Slamon D- J,(2000). Assessment of methods for tissue-based detection of the HER-2/neu alteration in human breast cancer: a direct comparison of fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry. *Journal of Clinical Oncology*, vol18,n°(21), 3651-3664.

Puddu M, Tafforeau j ., 2005. Opportunité de dépistage du cancer du sein chez les femmes de 40 à 49Etat des connaissances et données disponibles pour le développement d'une politique de santé en Belgique ,27 , Belgique.

## R

Richard S., BanderraM.,Zaoui M.,Sabbah M., Larsen A., Gligorov J,2016. Résistance aux traitements antihormonaux : théorie et pratique .innovations et thérapeutique en oncologie, Vol02,n°04,175-95.

ROMAN ROUZIER., 2012, cancer du sein une révolution en marche les cellules. N° spécial 27 bis, avenue Victor Cresson 92130 Issy-les-Moulineaux

## S

Sahraoui G., Khanchel F., ChelbiE,(2017). Profil anatomopathologique du cancer du sein dans le cap bon Tunisien. *The Pan African Medical Journal*,vol26. Sharma GN, Dave R., Sanadya J.,

Sharma P., Sharma K, 2010. Différents types et prise en charge du cancer du sein : un aperçu. *Journal de la technologie et de la recherche pharmaceutiques avancées* , 1 (2), 109.

Société canadienne du Cancer. Analyse du statut HER2[Internet].www.cancer.ca[cited 2015 Dec 13].Availablefrom : <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/tests-and-procedures/her2-status-testing/?region=qc>.

Sorlie T., Tibshirani R., Parker J., Hastie T., Marron J. S., Nobel A., Demeter J, 2003. Repeated observation of breast tumorsubtypes in independentgene expression data sets. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the united States of America*, 100(14), 8418-8423

## Z

Zaki H-M.,Gharba-bouda o.,Gharba S-M.,Nouhou H,2013. Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer du sein au Niger.Journal Africain du Cancer,vol5,n°04, 185-191.

ZIMMERMANN M., 2013 ,Le cancer du sein , ligue contre le cancer le guide “cancer info”  
14 rue corvisart 75013 paris.