

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
جامعة عمار تليدي بالأغواط
UNIVERSITÉ AMAR TÉLIDJI LAGHOUAT
كلية العلوم
FACULTÉ DES SCIENCES
قسم البيولوجيا
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



Projet de Fin d'Étude

En vue de l'obtention du diplôme de Master

Filière : Sciences Biologiques

Option : Biochimie appliquée

Thème

La place de l'immunohistochimie dans la prise en charge anatomo- pathologique de cancer du sein

Présenté par :

- Melle BENDOUMA Manal
- Melle SAHRAOUI Fatima

Soutenue publiquement le 13/06/2024 devant les membres de jury :

- Président : Dr. BOUBRIMA Youcef MCB UAT-Laghouat
- Rapporteur : Dr. SIFI Ibrahim MCA UAT-Laghouat
- Promoteur : Dr. BENAIDJA Abdelkader MCB EPH-Laghouat

Année universitaire 2023-2024



Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

À l'être qui m'est plus cher au monde,

À ma mère, à qui aucune dédicace ne saurait exprimer l'affection et l'amour que j'éprouve pour elle. Puisse ce travail être la récompense de tes soutiens moraux et de tes sacrifices. Que dieu te garde et t'accorde. Une parfaite santé et bonheur en permanence. Pour que tu restes la splendeur de ma vie.

À mon père, qu'ils trouvent dans ce travail le fruit de ses sacrifices consentis pour mon éducation et l'expression de mon amour et de ma gratitude pour bienveillance dont m'a toujours entourés. Puisse dieu te prêter longue vie, santé et bonheur.

À ma chère sœur Roukia, et mon frère Houssam et Yahya, à ma chère amie et partenaire Fatima, et à M. Soufian.

À mes professeurs Sifi Ibrahim et Benaidja Abdelkader, ce fut un plaisir de travailler avec vous.

À tous les membres du Laboratoire de prévention, Kaiboul Muhammad Laghouat, dans lequel nous avons effectué des stages pratiques.

Manal BENDOUMA





Dédicaces

À mes chers parents Tidjani et Amal Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance puisse Dieu, le très haut, vous accorde santé, bonheur et longue vie.

À ma chère et adorable sœur Afrah, la prunelle de mes yeux. La douce, l'aimable que j'adore. Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

À mon Fiancé Abdelrahmane pour ta compréhension, ta confiance, ta patience et ta tendresse. Tu m'as toujours soutenue et réconforté. Tu es et tu resteras toujours ma source d'amour et d'encouragement.

À tous mes oncles Karim, Aïssa. Merci pour votre encouragement.

Une spéciale dédicace pour mon binôme Manal à qui je souhaite tout le succès dans sa vie. Merci Pour m'avoir supporté durant cette période difficile, merci pour toute l'aide que tu m'as apporté durant notre stage.

Fatima SAHRAOUI





Remerciements

Au terme de ce travail, nous tenons à remercier le tout puissant qui nous a donné la force, le courage et la santé pour achever ce travail.

Premièrement, nous remercions notre encadreur Mr. Sifi Ibrahim pour avoir accepté de nous encadrer, Pour sa patience avec nous, leur soutien, l'affection et les bons conseils qui m'ont été d'une grande utilité durant toute la période de préparation de ce travail.

Notre Co-encadreur Mr. Benaidja Abd el kader. Médecin spécialiste en anatomo-pathologie au service d'anatomie cytologie pathologique de l'établissement public hospitalier (E.P.H) de la wilaya de Laghouat, et le maître-assistant dans le département de Médecine, pour son temps, nous remercions infiniment pour avoir dirigé et aidé et pour ses bons conseils, bon comportement et tout ce qu'il nous a donné.

Notre président Mr. Boubrima Youcef pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de présider le jury de ce mémoire malgré ses obligations.

Nous remercions s'adressent également à tous les enseignants et tous les responsables de la faculté des Sciences de l'université Ammar Telidji.

Nous tenons à remercier les médecins du service d'anatomie cytologie pathologique, et tous les réceptionnistes et les laborantin(e)s pour leur aide, ainsi que les autres membres du laboratoire Kaiboub Mohamed, qui ont, chacun à leur manière, fait tout ce qui était faisable pour que ce travail.

Nos remerciements vont également à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin, ont apporté une contribution à ce modeste travail par leurs connaissances et tant sur le plan scientifique que sur le plan humain.



Résumé

Le cancer du sein reste le cancer le plus fréquent chez 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 inter individuelles du point de vue morphologie et architecture tissulaire microscopique. Notre travail consiste à réaliser une étude anatomie pathologie aussi bien sur le plan macroscopique que microscopie optique des cancer mammaires dont le but de réaliser une étude de l'immunohistochimie, elle aide à déterminer le type de cancer et à guider le traitement. Par exemple, l'expression de récepteurs hormonaux comme les récepteurs d'œstrogène et de progestérone, ainsi que la sur expression de HER2, sont des facteurs importants dans la prise de décision thérapeutique. L'étude a été réalisé sur 20 patientes dans une période de deux mois au sein de service d'anatomopathologie de laboratoire du khayboub (EPH – Laghouat). Les résultats de cette étude montrent que le cancer du sein peut infliger toutes femmes à n'importe quel âge, mais en particulier il affecte les femmes de manière significative entre 45 et 60 ans. Le type histologique le plus fréquent est le carcinome canalaire infiltrant non spécifique avec un pourcentage de 75 %. Le traitement peut inclure la chirurgie, la chimiothérapie, la radiothérapie, l'hormonothérapie et les thérapies ciblées, en fonction du stade et du type de cancer. Un soutien psychologique et un suivi régulier sont également importants pour la gestion globale de la maladie. Généralement la chimiothérapie est parmi les traitements les plus utilisés dans le cancer du sein, également la surveillance clinique de patientes traitées de cancer du sein par le dosage des marqueurs tumoraux a un intérêt très important dans le pronostic et le suivi thérapeutique.

Mots-clés : Cancer, Sein, Immunohistochimie, Anatomie pathologie, EPH-Laghouat

ملخص:

لا يزال سرطان الثدي أكثر أنواع السرطان شيوعاً بين النساء. تكون هذه الإصابة منخفضة قبل سن 35 عاماً وتزداد مع تقدم العمر. إنه مرض ثدي غير متجانس مع اختلافات بين الأفراد من حيث التشكل وهندسة الأنسجة المجهرية. يتكون عملنا من إجراء دراسة تشريحية باثولوجية على المستوى العياني والمجهري البصري لسرطان الثدي، والهدف منها هو إجراء الدراسة الكيمياء المناعية التي تساعد على تحديد نوع السرطان وتوجيه العلاج، على سبيل المثال: يعد التعبير عن المستقبلات الهرمونية مثل مستقبلات هرمون الاستروجين والبروجستيرون، وكذلك عن HER2، عوامل مهمة في اتخاذ القرار العلاجي. أجريت الدراسة على 20 مريضة على مدى شهرين في قسم علم الأمراض التشريحي بمختبر خيبوب، (المؤسسة العمومية الإستشفائية، ولاية الأغواط). تظهر نتائج الدراسة أن سرطان الثدي يمكن أن يصيب أي امرأة في أي عمر، لكنه يؤثر بشكل خاص على النساء الذين تتراوح أعمارهم بين 45 و60 عاماً. النوع النسيجي الأكثر شيوعاً هو سرطان الأبقنية الارتشاح غير النوعي بنسبة 75% وقد يشمل العلاج الجراحة والعلاج الكيميائي والعلاج الإشعاعي والعلاج الهرموني والعلاجات المستهدفة، اعتماداً على مرحلة السرطان ونوعه. الدعم النفسي والمراقبة المنتظمة مهمان أيضاً للإدارة الشاملة للمرض. بشكل عام، يعد العلاج الكيميائي من بين العلاجات الأكثر استخداماً في علاج سرطان الثدي، كما أن المراقبة السريرية للمرضى الذين تم علاجهم من سرطان الثدي عن طريق قياس العلامات لها أهمية كبيرة في التشخيص المراقبة العلاجية.

الكلمات المفتاحية: سرطان، ثدي، الكيمياء النسيجية المناعية، علم التشريح المرضي، المؤسسة العمومية الإستشفائية، ولاية الأغواط

Abstract

Breast cancer is still the most common cancer among women. This injury is low before age 35 and increases with age. It is a heterogeneous breast disease with differences between individuals in terms of morphology and microtissue geometry. Our work consists of conducting a pathological anatomical study at the macroscopic and optical microscopic level of breast cancer, the aim of which is to conduct an immunochemical study that helps to identify the type of cancer and guide treatment, for example: the expression of hormonal receptors such as estrogen and progesterone receptors, as well as HER2, are important factors in therapeutic decision-making. The study was conducted on 20 patients over a period of two months in the Department of Anatomic Pathology of the Khaiboub Laboratory (EPH-Laghouat). The results of the study show that breast cancer can affect any woman of any age, but it especially affects women between the ages of 45 and 60. The most common histological type is 75% nonspecific infiltration ductal carcinoma Treatment may include surgery, chemotherapy, radiation therapy, hormone therapy and targeted therapies, depending on the stage and type of cancer. Psychological support and regular monitoring are also important for the overall management of the disease. In general, chemotherapy is among the most commonly used treatments in the treatment of breast cancer, and clinical monitoring of patients treated for breast cancer by measuring signs is of great importance in the diagnosis of therapeutic surveillance.

Key-words: Cancer, Breast, Immunohistochemistry, Anatomy pathology, EPH-Laghouat

TABLE DE MATIÈRES

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES ABRÉVIATIONS

I.	Introduction.....	2
SYNTHÈSES BIBLIOGRAPHIQUES		
II.	Epidémiologie	5
1	Incidence et mortalité :.....	5
1.1	Dans le monde :.....	5
1.2	En Afrique:.....	5
1.3	Algérie:.....	6
2	Facteurs de risque :.....	7
2.1	Facteurs de risque non modifiable :.....	7
2.2	Facteurs de risque modifiables :.....	8
III.	Gènèralitè sur le sein :.....	9
1	Embryologie de la glande mammaire :.....	9
2	Anatomie Du Sein:.....	10
3	Histologie du sein :.....	12
4	Physiologie du sein :.....	13
5	Contrôle hormonal du sein :.....	14
6	Vascularisation de système Lymphatique et Innervation:.....	15
IV.	Diagnostic :.....	17
1	Le diagnostic du cancer du sein est établi à partir des examens:.....	18
1.1	L'examen clinique :.....	18
1.2	Examens complémentaires :.....	19
1.3	Examens Biologique :.....	19
2	Examens d'imageries médicales :.....	19
2.1	.Mammographie :.....	19
2.2	Echographie :.....	20
2.3	IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) :.....	21
3	Autre examns :.....	21
3.1	La scintigraphie osseuse :.....	21
V.	Rappel sur Anapath :.....	21
1	Histoire naturelle du cancer de sein :.....	21
2	L'histopathologie/ Prélèvements Tissulaires :.....	22
3	Les Modalités de prélèvements :.....	22
VI.	Avantages :.....	22
1	Les Pieces Operatoires Il S'agit :.....	22
2	Etude Macroscopique.....	23
VII.	Classification OMS-2019 des tumeurs du sein :.....	24
1	Classification des tumeurs épithéliales :.....	24
VIII.	Carcinome lobulaire infiltrant (CLI) :.....	26
1	Classification moléculaire :.....	26
IX.	Immunohistochimie :.....	28
1	Le but :.....	28
X.	Pronostic :.....	29
XI.	Traitement :.....	29

TABLE DE MATIÈRES

1	Traitement adjuvant :	30
2	Traitement néoadjuvant :	31
I.	Matériels Et Méthodes.....	34
1	Site d'étude	34
2	Période d'étude.....	34
3	Échantillonnage :	34
MATÉRIELS et MÉTHODES		
II.	Matériel :	35
III.	Méthodes :	37
1	Les prélèvements tissulaires :	37
2	Étude anatomopathologique :	37
2.1	Étude histopathologique :	37
2.2	Étude macroscopique :	39
2.3	Inclusion (enrobage) :	41
2.4	Coloration des lames :	44
2.5	Observation microscopique (Lecture des lames) :	44
IV.	Protocole immunohistochimie pour étude du cancer du sein :	46
1	Préparation des tissus :	46
1.1	Fixation des échantillons :	46
1.2	Inclusion en paraffine :	46
1.3	Découpe en sections minces :	47
1.4	Déparaffinage et hydratation :	47
1.5	Démasquage Antigénique	47
1.6	Préparer un milieu humide	47
1.7	Entourer chaque échantillon avec le DakoPen :	47
1.8	Additionner un inhibiteur de peroxydase H ₂ O ₂ et incuber en noir :	48
1.9	Application de l'anticorps primaire :	48
1.10	Application de l'anticorps secondaire (post-primaire) :	48
1.11	Révélation :	49
1.12	Contre Coloration à L'hématoxyline :	50
RÉSULTATS et DISCUSSION		
I.	Resultats	53
	2- Selon expression de Ki-67 :	57
	3- Selon la statue HER2 :	58
II.	Discussion	59
1	L'Age :	59
2	DC radiologie :	59
3	Type de prélèvement :	59
4	ACR :	59
5	Le traitement Néo-adjuvante :	60
6	Les types histologiques :	60
7	Selon les récepteurs :	61
Conclusion :		64
Références bibliographiques		66

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Mortalité du cancer du sein dans le monde en 2020	5
Figure 2 : Répartition des cancers du sein par tranches d'âges ; wilaya d'Alger	6
Figure 3 : Courbes de projections annuelles de l'incidence brute des cancers en Algérie 2016-2025. (Hammouda & Boutekdjiret).....	6
Figure 4 : Situation de la glande mammaire Au 7ème mois, une lumière se creuse dans ces prolongements, c'est l'ébauche des canaux galactophores. (Dilhuydy et al., 2001)	9
Figure 5 : Coupe verticale représentant la structure anatomique des seins et leurs différentes phases. (Bissell & Steele, 2011).....	10
Figure 6 : Division du sein en 4 quadrants et prolongement axillaire Déroulement de l'examen clinique du sein. (Troisœufs, 2020)	11
Figure 7 : Structure histologique générale de la glande mammaire: le lobe, lobules et tissu conjonctif.....	12
Figure 8 : Représentation schématisée d'un acinus ou alvéole mammaire (Kozluk, 2021).....	13
Figure 9 : Les ganglions Lymphatiques. (Carrié, 2023)	16
Figure 10 : Les Signaux d'alarme Du Cancer Du Sein	17
Figure 11 : Positionnement et pression de la main dans la palpation du sein en position couchée. (Lutula, 2008)	18
Figure 12 : Les images du cancer du sein à la mammographie (Poncet et al., 2017).....	19
Figure 13: Aspect radiologique du sein 2-3 Le scanner ou tomographie (TDM) (Hadjchaib & Hadjadj, 2023)	20
Figure 14 : Etude macroscopique (Manus, 2019)	23
Figure 15 : Carcinome canalaire in situ et Carcinome canalaire infiltrant (Cutuli et al., 2010)	26
Figure 16 : Observation microscopique d'un Carcinome lobulaire infiltrant et carcinome lobulaire in situ (Séradour et al., 2011).....	26
Figure 17 : Faites glisser entièrement automatiquement le stainer immunohistochimie	29
Figure 18 : Les prélèvements tissulaires Biopsie	37
Figure 19 : Examen macroscopique des pièces opératoires – mastectomies totales-(Original).....	37
Figure 20 : Identification des prélèvements par un numéro	38
Figure 21 : Examen macroscopique des échantillons tissulaires et mise dans les cassettes	39
Figure 22 : Fixation au formol, déshydratation et paraffinage.....	40
Figure 23 : Inclusion des échantillons avec la paraffine.....	42
Figure 24 : Refroidissement d'un bloc de paraffine	42
Figure 25 : Réalisation des coupes par microtom	43
Figure 26 : Étalement des coupes réalisées sur des lames.....	43
Figure 27 : Schéma explicatif des différentes étapes de la coloration	45
Figure 28 : Entourer chaque échantillon avec le DakoPen.....	48
Figure 29 : Inhibiteur de peroxydase.....	48
Figure 30 : Application de l'anticorps secondaire	49
Figure 31 : Substrat diluant DAB	50
Figure 32 : (a) Linker, (b) Coloration des lames avec l'hématoxyline, (c) Montage par leukitt.....	51
Figure 33: Histogramme représentant la répartition du cancer du sein selon les tranches d'âge	53
Figure 34 : Répartition des femmes selon qu'elles suivent ou non une chimiothérapie néoadjuvante	55
Figure 35 : Répartition des patientes selon le type histologique	56
Figure 36 : Répartition des patientes selon le RH	57
Figure 37 : Répartition des patientes selon l'indice de prolifération Ki67 (%)	57
Figure 38 : Répartition des patientes selon le statut HER	58

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : La classification ACR (Guennoun et al., 2018).....	20
Tableau 2 : Classification moléculaire du cancer du sein (Gandon, 2021).....	27
Tableau 3 : Automat de coloration	45
Tableau 4 : Visualisation des lames sous microscope optique.....	46
Tableau 5 : Répartition des femmes par tranches d'âge	53
Tableau 6 : Répartition des patientes selon le radiologie.....	54
Tableau 7 : Répartition des patientes selon le type de prélèvement	54
Tableau 8 : Répartition des patientes selon le ACR.....	54
Tableau 9 : Répartition des patientes selon le type histologique	55
Tableau 10 : Répartition des patientes selon le RH	56
Tableau 11 : Répartition des patientes selon l'indice de prolifération Ki67.....	57
Tableau 13 : Répartition des patientes le statut HER	58

LISTE DES ABRÉVIATIONS

CCI :	Carcinome Canalaire Infiltrant. CCIS : Carcinome Canalaire In Situ. CI : Carcinome Infiltrant « Invasif»
CIS :	Carcinome In Situ
CLI :	Carcinome Lobulaire Infiltrant
CLIS :	Carcinome Lobulaire In Situ.
FISH:	Fluorescence in situ hybridization
HER2 :	Hormonal Epidermal Growth factor receptor 2 ou (ERBB2)
IHC :	Immunohistochimie. Ki-67: Marqueur de prolifération (Etude réalisée dans la ville de Kiell (Ki) sur un clone de cellules 67).
RE :	Récepteur Oestrogénique
RH :	Récepteurs Hormonaux
RP :	Récepteur Progestatif.
IRM :	Imagerie par résonance magnétique.
QdV :	Qualité de vie
CISH :	Chromogenic In Situ Hybridization
ACR :	American College of Radiology
OMS :	Organisation Mondial de la Santé. FNS : Numération Formule Sanguine
VC :	Vitesse de Sédimentation
CRP :	C-réactive Protéine.

INTRODUCTION

I. Introduction

Malgré une incidence croissante à travers le monde, Il existe fort probablement depuis l'origine de la vie et reste la maladie jugée la plus grave, loin du sida et les maladies cardio-vasculaires (**O.M.S, 2016a**).

Le cancer du sein comptait le plus grand nombre de nouveaux cas de cancer. D'après the National Cancer Institute aux Etats-Unis, le tiers des patientes atteintes de cancer du sein aurait des enfants de moins de 18 ans. Beaucoup de femmes, et par voie de conséquence beaucoup de familles, sont donc touchées par cette maladie qui vient bousculer leur qualité de vie du fait des traitements et leurs effets secondaires, des hospitalisations etc. (**Rauch & Muriel, 2004**).

Il est reste un réel problème de santé public et un sujet de recherche d'actualité très délicat à aborder (**O.M.S, 2016b**).

En 2021, selon l'organisation mondiale de la santé le cancer constitue la deuxième cause de décès dans le monde, il fait environ 10 millions de morts par an. Près d'un tiers des décès par cancer est dû au tabagisme, à un indice élevé de masse corporelle, à la consommation d'alcool, à une faible consommation de fruits et légumes, ou à un manque d'exercice physique (**O.M.S, 2016a**).

Le cancer du sein est une tumeur maligne qui se développe au niveau des cellules de la glande mammaire. Une cellule normale devient tumorale après de nombreuses modifications, progressives et irréversibles. En temps normal, les modifications cellulaires sont réparées par l'organisme. Cependant, lorsqu'une cellule devient cancéreuse, elle perd sa capacité de réparation. A ce moment là, elle se multiplie et finit par former une masse appelée tumeur maligne (**Torch & Maaskri, 2022**).

La démarche diagnostique du cancer du sein a considérablement évoluée durant les trente dernières années. Aux données morphologiques macro- et microscopiques classiques et indispensables, se sont ajoutés l'immunohistochimie, qui peut détecter des cibles thérapeutiques telles que les récepteurs hormonaux et l'apport de la biologie moléculaire, établissant le profil moléculaire des tumeurs et leurs signatures multigéniques (**Penault-Llorca, 2014**).

Les critères anatomopathologiques et moléculaires de la tumeur établis vont permettre aux médecins d'optimiser la prise en charge thérapeutique du cancer. Cette dernière sera

adaptée au cas par cas. En fonction des patientes les traitements vont avoir pour rôles de supprimer les tumeurs ou les métastases. Dans certaines situations, un seul type de traitement sera nécessaire, par exemple une chirurgie pourra être suivie uniquement d'une chimiothérapie ou de séances de radiothérapie (**Lefeuvre et al., 2018**).

Le but de notre travail est de déterminer la technique d'immunohistochimie, ainsi que son intérêt diagnostique, pronostic, et thérapeutique dans le cancer du sein. Nos cas ont été collectés au niveau du service d'anatomie cytologie pathologique de l'établissement public hospitalier de Laghouat.

Le premier chapitre est consacré à une synthèse bibliographique sur le cancer du sein tout d'abord nous ferons un rappel rapide sur l'anatomie, la physiologie et l'histologie du sein. Ensuite Dans le second chapitre nous mettrons en évidence la démarche du diagnostic et précisons le rôle de l'examen anatomopathologique dans la prise en charge du cancer du sein, puis en exposant les différentes méthodes de traitement. Le troisième chapitre consacré pour montrer la méthodologie de travail et les différents résultats obtenus et une discussion, avec Une conclusion et des perspectives.

**SYNTHÈSES
BIBLIOGRAPHIQUES**

II. Epidémiologie

1 Incidence et mortalité :

1.1 Dans le monde :

Le cancer du sein est à ce jour la première pathologie cancéreuse représentée dans la population féminine mondiale. Néanmoins, son incidence varie considérablement entre pays. En effet, les taux plus élevés s'observent en Amérique du Nord et dans les pays d'Europe du Nord, et l'incidence la plus faible dans les pays d'Asie et en développement. D'après les dernières données publiées par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), il y a une nette élévation de l'incidence. Toutefois, la mortalité connaît une stabilité malgré l'augmentation du nombre de cas. Cela s'explique surtout par l'amélioration de la prise en charge (**Rahimi et al., 2019**).

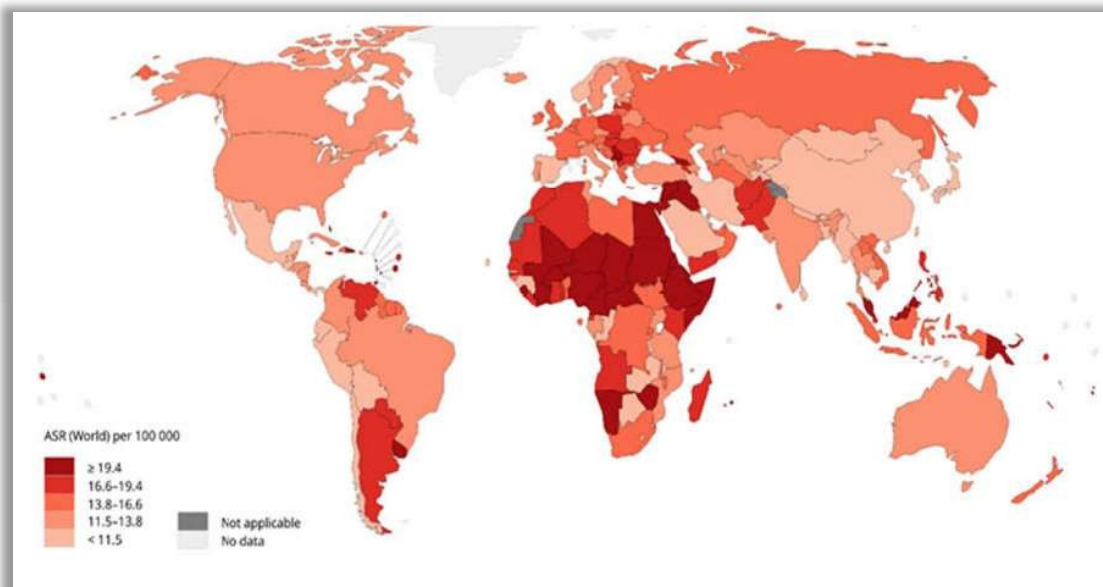


Figure 1: Mortalité du cancer du sein dans le monde en 2020

(**Senghor et al., 2024**)

1.2 En Afrique :

Les résultats diffèrent selon la région, la prévalence dans le nord-africain est de 49.5% et la mortalité est de 18.8%, par contre dans le sud ou la vraie Afrique on trouve 50.4 % de cas. Dans l'est et le milieu africain, les pourcentages sont presque égaux et sont de 33% dans l'est et de 32% et dans le milieu (**Espié et al., 2012**).

1.3 Algérie:

Cancer du sein est le premier cancer diagnostiqué chez la femme. Son incidence connaît une progression alarmante depuis environ 25 ans. Le cancer du sein affecte de manière relativement importante la femme jeune. L'âge médian est à 47 ans, avec des cas qui surviennent même dès l'âge de 15 ans. Cette particularité épidémiologique représente une dissemblance fondamentale avec le cancer du sein en occident où il apparaît vers 60 ans. (Raiah et al., 2022).

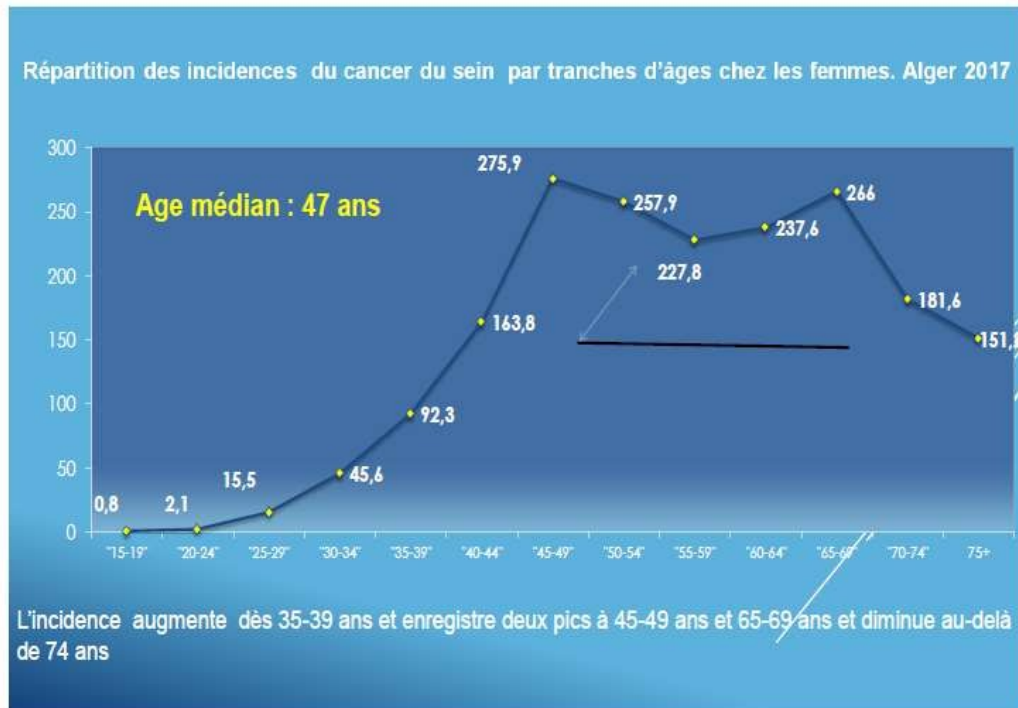


Figure 2 : Répartition des cancers du sein par tranches d'âges ; wilaya d'Alger

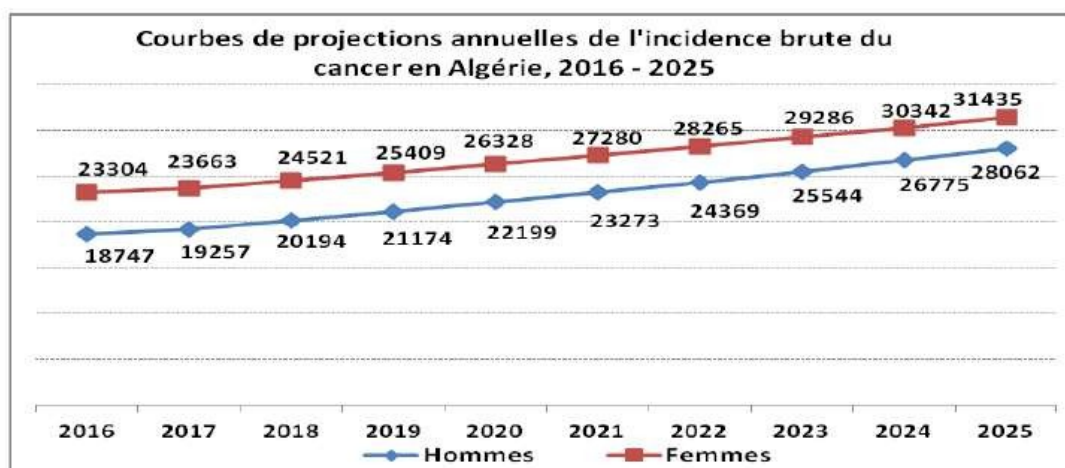


Figure 3 : Courbes de projections annuelles de l'incidence brute des cancers en Algérie 2016-2025. (Hammouda & Boutekdjiret)

2 Facteurs de risque :

2.1 Facteurs de risque non modifiable :

L'âge

L'âge est considéré comme le facteur de risque le plus important. En effet, l'incidence du cancer du sein augmente avec l'âge en doublant tous les dix ans jusqu'à la ménopause. Après la ménopause, la croissance est plus lente (Cheng et al., 2000).

Le sexe

Le cancer du sein survient de manière quasi-exclusive chez la femme, mais peut toucher l'homme dans environ 1% des cas (Cheng et al., 2000).

Antécédents familiaux, personnels et hérédité génétique

D'après l'Institut National du Cancer, Près de 20 à 30 % des patientes ont des antécédents familiaux de cancer du sein. Par conséquent, le risque est doublé si la mère, la sœur ou la fille a un cancer du sein, et réduit s'il s'agit d'une grand-mère, d'une tante ou d'une nièce. (Brewer et al., 2017).

Génétiquement

Gènes à haut risque. Les femmes porteuses de mutations sur les gènes breast cancer 1 (BRCA1) et breast cancer

(BRCA2) : gènes suppresseurs de tumeur, ont un risque élevé de développer un cancer du sein. L'existence de mutations sur ces gènes à haut risque chez les patientes ayant des

Antécédents familiaux de cancer du sein, reste très minoritaire : Ces mutations ne sont retrouvées que dans 2 à 5 % de l'ensemble des femmes atteintes d'un cancer du sein. Gènes à faible pénétrance. (Michailidou et al., 2015).

Antécédents des affections bénignes : elles sont classées histologiquement en deux groupes : les lésions prolifératives et les lésions non prolifératives avec ou sans atypie. (Nkondjock & Ghadirian, 2005)

2.2 Facteurs de risque modifiables :

Prise de contraceptifs : La relation entre contraceptifs oraux et cancer du sein est assez débattue. Néanmoins, plusieurs études ont relevé que les femmes sous ces contraceptifs ont un risque accru comparativement aux non-utilisatrices. (**Gompel, 2019**).

Prise de traitements hormonaux substitutifs

Les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause sont prescrits pour remédier à la diminution du niveau d'hormones ovariennes circulantes. Les femmes sous THS ont un risque accru de cancer du sein par rapport aux femmes qui n'en ont jamais utilisé, ce risque augmente avec la durée du traitement (**Gompel, 2019**).

Certains facteurs de risque ont été identifiés collectivement :

- Ménarchie avant 12 ans et ménopause après 55 ans.
- Echech de grossesse ou première grossesse après 40 ans.
- Consommation excessive d'alcool, de sucre, de graisses animales et d'obésité.
- Exposition environnementale et professionnelle ; radiations ionisantes, Polluants environnementaux, l'utilisation de déodorants/antitranspirants (**Frikha & Chlif, 2021**).

III. Généralité sur le sein :

1 Embryologie de la glande mammaire :

Les glandes mammaires se différencient à partir de la crête mammaire (entre la fin de la 4^{ème} à la 6^{ème} semaine de développement embryonnaire) qui est un épaissement bilatéral et linéaire de l'ectoderme qui s'étend depuis la région axillaire jusqu'à la région inguinale. Cette crête régresse en laissant 5 à 7 points mammaires de chaque côté. A la 8^{ème} semaine, un seul point mammaire persiste de chaque côté.

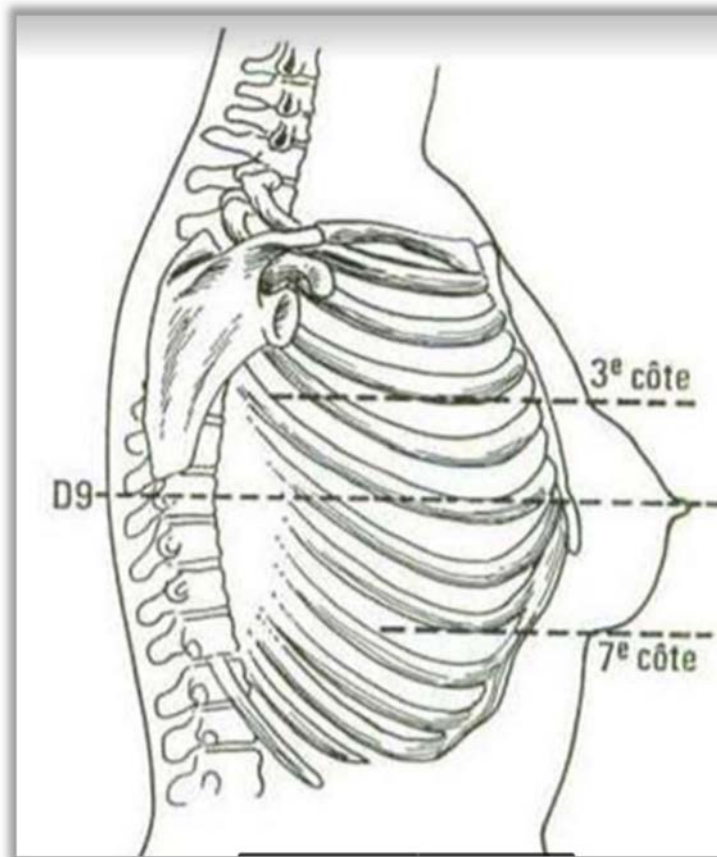


Figure 4 : Situation de la glande mammaire Au 7^{ème} mois, une lumière se creuse dans ces prolongements, c'est l'ébauche des canaux galactophores. (Dilhuydy et al., 2001)

2 Anatomie Du Sein:

Le sein est une glande superficielle située contre le thorax, entre la peau et le muscle grand pectoral. Il est également appelé glande mammaire. Il joue un rôle important chez la femme afin de permettre de nourrir le nouveau-né sans oublier le rôle majeur de l'image du corps et de la sexualité (Baselga et al., 2009).

La fonction biologique du sein est de produire du lait afin de nourrir un nouveau-né. Chaque sein contient une glande mammaire (elle-même composée de quinze à vingt compartiments séparés par du tissu graisseux) Chacun des compartiments de la glande mammaire est constitué de lobules et de canaux. Le rôle des lobules est de produire le lait en période d'allaitement. Les canaux transportent le lait vers le mamelon (Bissell & Steele, 2011).

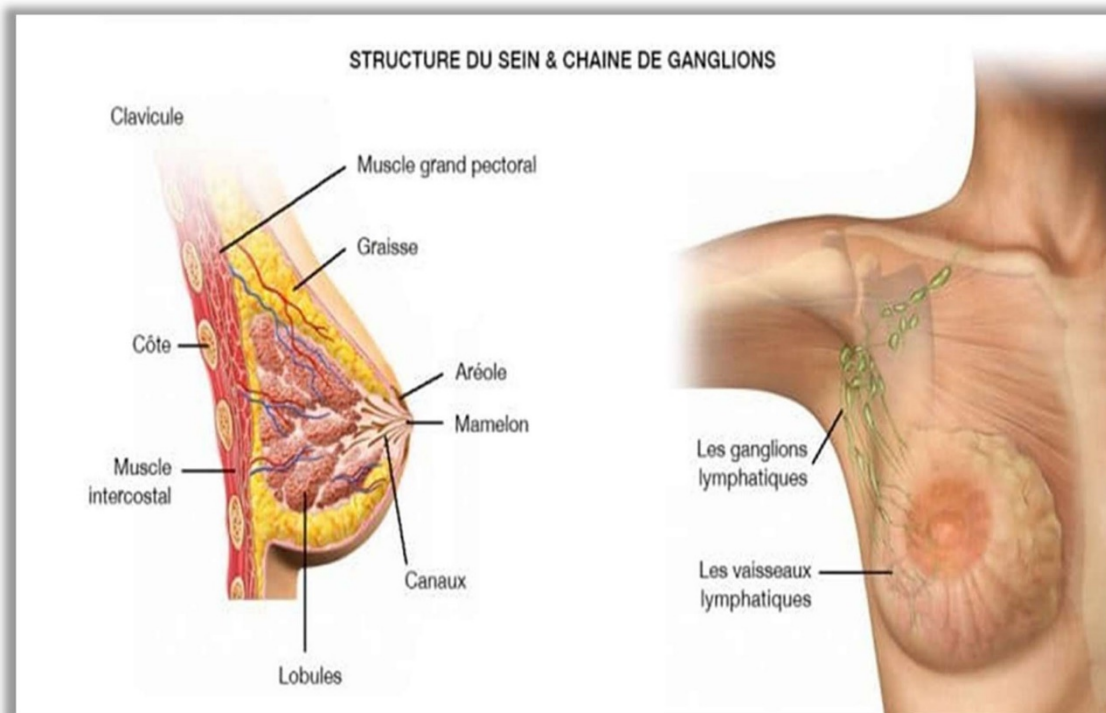


Figure 5 : Coupe verticale représentant la structure anatomique des seins et leurs différentes phases. (Bissell & Steele, 2011)

Chaque lobe est constitué de nombreux lobules eux même formés d'acini (alvéoles) reliés à des canaux lactifères. Ces lobes sont disposés en rayons autour de l'aréole mammaire qui est une peau pigmentée de 3 à 5 cm de diamètre qui entoure le mamelon L'ensemble est enrobé et séparé par du tissu adipeux et du tissu conjonctif dense et le tout est recouvert par la peau (Bissell & Steele, 2011).

La Localisation :

Le sein est situé au niveau de la cage thoracique, sur le muscle grand pectoral qui s'étend de la clavicule au sternum, et est lié au creux axillaire. D'un point de vue médical, les seins sont divisés en quatre zones appelées quadrants définies par des lignes invisibles qui n'ont pas de « frontières » anatomiques, mais permettent de localiser aisément d'éventuelles anomalies. Le schéma des quadrants s'établit en plaçant deux lignes perpendiculaires sur le sein qui s'étendent de haut en bas et de gauche à droite, et se croisent au niveau du mamelon. (Hadjchaib & Hadjadj, 2023).

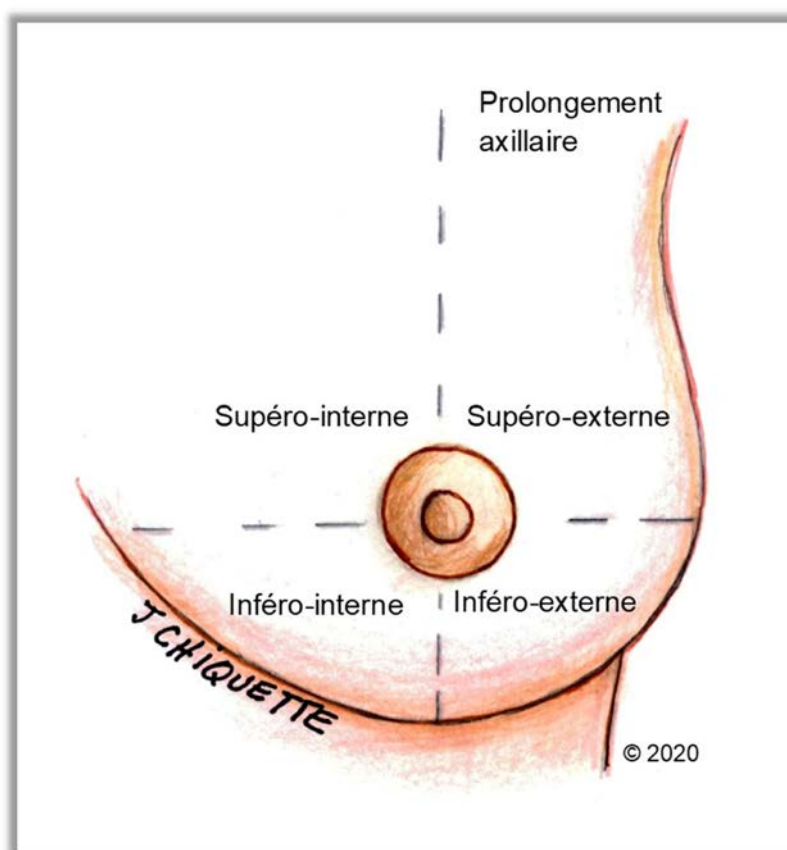


Figure 6 : Division du sein en 4 quadrants et prolongement axillaire Déroulement de l'examen clinique du sein. (Troisœufs, 2020)

Poids de sein :

Un sein de volume classique et de taille normale renferme un contenu dont le poids peut varier entre 200 et 400 grammes. Au-dessus de 400 gr, on peut parler d'hypertrophie mammaire qui peut être très variable : mineure en dessous de 700gr, majeure au-delà. On peut même parler de gigantomastie lorsque l'excédent de poids avoisine 1kg. Le sein contient un excédent de glande, mais aussi bien souvent de graisse. (Hofman et al., 2007).

3 Histologie du sein :

Les glandes mammaires sont des glandes exocrines, plurilobées, lobulées, et acineuses. Elles sont assimilables aux glandes sudoripares de par leur embryologie et histologie. Sur le plan histologique les glandes mammaires présentent deux formations essentielles les acini mammaires et Les canaux galactophores.

Les lobes et les lobules sont séparés par un tissu conjonctif dense formé de faisceaux épais de fibres collagènes et des lobules adipeux. tissu conjonctif intra lobulaire (tissu conjonctif palléal): est un tissu conjonctif lâche riche en vaisseaux et en plasmocytes dépourvu de cellules adipeuses (**Boudali & Serrik, 2021**).

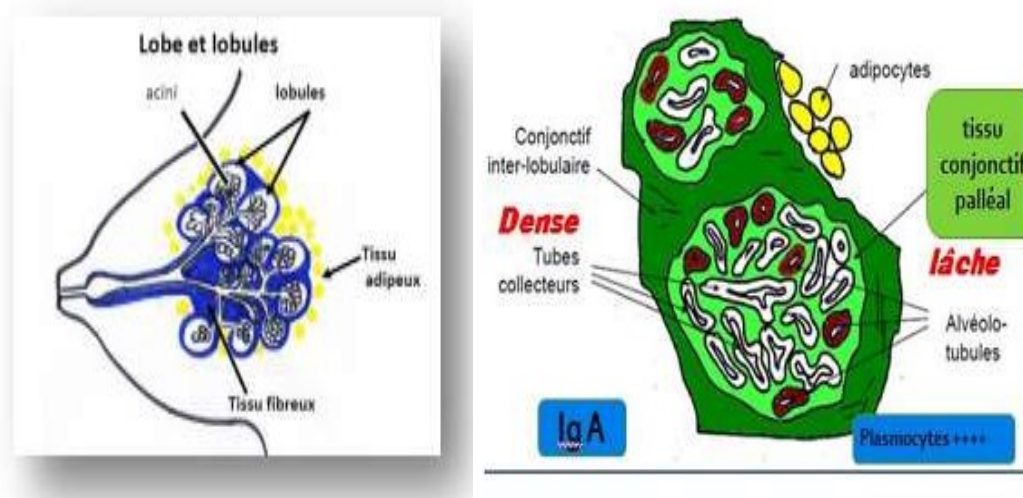


Figure 7 : Structure histologique générale de la glande mammaire: le lobe, lobules et tissu conjonctif.

Le mamelon est une papille complexe dépourvue de poils ou s'ouvrent des orifices de 10 à 20 gros canaux appelés pores galactophores.

- Il s'agit d'une formation en grappe constituée de 15 à 20 glandes élémentaires s'ouvrant à la peau par un canal galactophore.
- L'organisation du tissu conjonctif et des ramifications glandulaires constituent le lobule mammaire (**Nishiofuku et al., 2017**).

Les acini mammaires Aussi appelées les tubulo-alvéoles mammaires ou simplement alvéoles. Elles sont formées d'une membrane basale et d'un épithélium qui délimitent une lumière (**Larsen, 1996**).

Chaque canal est entouré par un épithélium cubique ou cylindrique et d'un tissu de soutien richement vascularisé il est hormonodépendant (**Kozluk, 2021**).

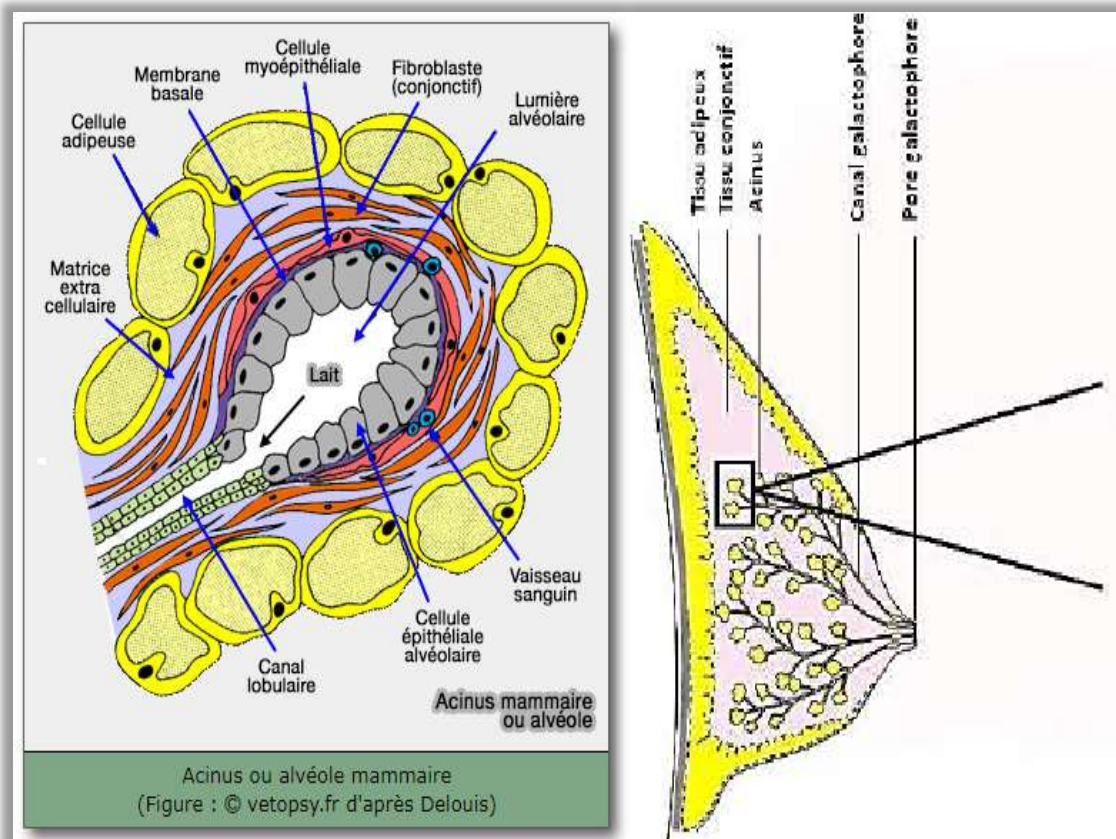


Figure 8 : Représentation schématique d'un acinus ou alvéole mammaire (Kozluk, 2021)

4 Physiologie du sein :

La fonction principale du sein est de fabriquer du lait lors de la lactation. La fabrication du lait a lieu dans les lobules mammaires. Le lait est ensuite évacué par le système galactophorique jusqu'au mamelon. Chaque acinus est bordé par une membrane basale sur laquelle reposent des cellules myoépithéliales et des cellules épithéliales, appelées encore luminales (**Martin, 2020**).

Les seins sont des glandes exocrines sensibles aux hormones. Les glandes mammaires sont considérées comme d'importantes glandes accessoires. Leur développement est un signe de puberté. une femme est enceinte, surtout Au 7ème mois, une lumière se creuse dans ces prolongements, c'est l'ébauche des canaux galactophores.

Subit aucune croissance importante. À partir de ce moment, il va se différencier selon le sexe chez l'homme, les glandes mammaires garderont leur aspect atrophié, tandis qu'il y aura développement chez la femme au même temps que les ovaires. En réalité, il y aura une liaison physiologique entre le développement de ces glandes et le cycle génital (**Sherwood, 2012**).

Variations physiologiques :

Les seins de la femme commencent à se développer à la puberté, qui arrive habituellement entre 10 et 12 ans. Ils réagissent alors aux changements hormonaux qui se produisent dans le corps, dont une hausse des taux d'œstrogène et de progestérone. Les glandes commencent également à se développer à la puberté. La peau des seins s'étire lorsqu'ils se développent, créant ainsi une apparence plus ronde.

Cycle menstruel :

L'œstrogène et la progestérone provoquent des changements dans les tissus mammaires à chaque cycle menstruel. Au cours de la première phase du cycle, La progestérone prend le relais lors de la deuxième phase du cycle menstruel en stimulant les glandes présentes dans les lobules afin de les rendre prêtes à produire du lait si la femme tombe enceint (**Anderson et al., 2008**).

Grossesse:

La grossesse s'accompagne d'une importante sécrétion d'œstrogène et de progestérone associée à celle de l'hormone placentaire lactogène et de l'hormone chorionique somatotrope. (**Anderson et al., 2008**).

Lactation :

Après l'accouchement, la disparition des effets inhibiteurs de l'œstrogène et de la progestérone sur la prolactine, induit la lactation. Les acini sont distendus par un matériel de sécrétions à la fois dans les cellules et dans la lumière des unités ductulo-lobulaires. Une fois produit au niveau des unités, le lait est conduit au mamelon par les canaux galactophores. (**Anderson et al., 2008**).

La ménopause se caractérise par une raréfaction des acini suite à une chute des taux d'œstrogène et de progestérone. Les cellules épithéliales et myoépithéliales s'atrophient alors que la membrane basale s'épaissit.

5 Contrôle hormonal du sein :

- **L'œstrogène:** est la principale hormone femelle. ils favorisent la croissance des canaux galactophores, élèvent l'index mitotique à l'extrémité du canal, entraînent la pigmentation de l'aréole. Ils stimulent la différenciation et le développement de l'épithélium galactophorique (**Traore et al., 2023**).
- **Progestérone :** l'action directe de la progestérone sur la glande mammaire ne

semble pouvoir s'exercer que si celle-ci a été préalablement préparée par les Œstrogènes. Elle entraîne une prolifération alvéo-acineuse, son action complète celle des œstrogènes pour qu'elle limite la croissance des canaux galactophoriques. Elle permet le développement des acini.(Traore et al., 2023).

- **Les androgènes** : ils s'opposent à la croissance et à la différenciation cellulaire, chez le fœtus male ils provoquent la nécrose de l'ébauche mammaire.(Traore et al., 2023).

- **La prolactine** : c'est l'hormone lactogène : après l'accouchement, la sécrétion intense de PRL provoque la montée laiteuse. Elle a un rôle dans la mammogenèse. (Traore et al., 2023).

6 Vascularisation de système Lymphatique et Innervation:

La vascularisation du sein est très importante, le sein est un organe hautement vascularisé. Pendant la grossesse et l'allaitement le sang artériel amène les nutriments nécessaires à la fabrication du lait (Boukersi & Missoun, 2023).

Concernant le système veineux, le réseau veineux profond assure un drainage vers les veines thoraciques internes, la veine axillaire et les veines intercostales. Le réseau superficiel péri-aréolaire et péri-mamelonnaire (le cercle veineux de Haller) organisés en cercle autour (Boukersi & Missoun, 2023).

La bonne connaissance de la vascularisation mammaire permet la réussite de la reconstruction mammaire après traitement d'un cancer du seinLe sein est parcouru de vaisseaux sanguins et de vaisseaux lymphatiques (Boukersi & Missoun, 2023).

Les vaisseaux et les ganglions lymphatiques composent le système lymphatique qui assure la défense immunitaire.

Au niveau du sein, les ganglions lymphatiques sont situés :

- au niveau de l'aisselle (ganglions axillaires)
- au dessus de la clavicule (ganglions sus-claviculaires) sous la clavicule (ganglions sous-claviculaires) l'intérieur du thorax (ganglions mammaires internes) (Boukersi & Missoun, 2023)

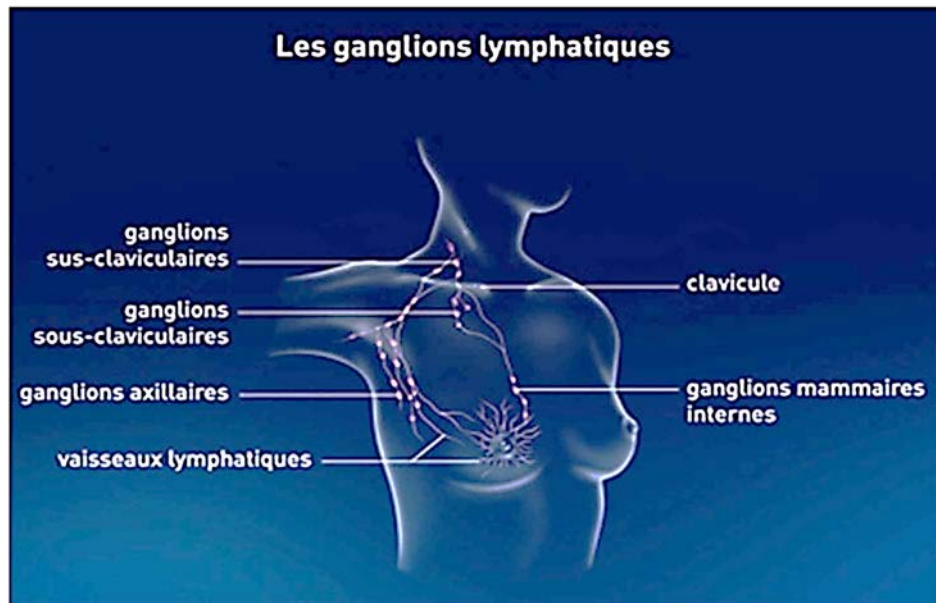


Figure 9 : Les ganglions Lymphatiques. (Carrié, 2023)

La sensibilité du sein est garantie par des nerfs cutanés, on distingue deux groupes de nerfs :

- Nerfs superficiels cutanés issus des plexus cervical, brachial et des nerfs intercostaux
- Nerfs profonds

Tous ces nerfs envoient de nombreuses ramifications vers l'aréole et le mamelon, zones extrêmement sensibles (**Fitoussi et al., 2010**).

IV. Diagnostic :

Les cancers du sein entraînent peu de symptômes et signes cliniques durant les premiers stades de leur développement. Lorsqu'ils sont plus avancés, ils peuvent être responsables ; Il peut survenir à tout âge Surtout pour les femmes d'âges différents entre 45 à 70 ans. C'est pourquoi la connaissance des symptômes est essentielle pour détecter la maladie le plus tôt possible (**Santoro et al., 2017**).

Apparition d'une masse au niveau du sein ou sous les aisselles C'est le symptôme le plus courant du cancer du sein, il est accompagné d'un, il est accompagné d'un gonflement mammaire. La masse peut être dure, indolore ou sensible, de forme irrégulière, mobile ou bien immobile (**Van Huizen et al., 2018**).

Modifications de la pigmentation et de la texture de la peau du sein Ils comprennent un plissement de la peau, une éruption cutanée, un épaissement, un aspect capitonné une coloration anormale (**Faustino-Rocha et al., 2017**).

Écoulement mammaire pathologique peut être un signe précoce du cancer du sein. Il est unilatérale affectant un seul mamelon et est généralement soit sanglant soit clair contrairement (**Parthasarathy & Rathnam, 2012**).

Changements de taille ou de forme du sein: Cela peut inclure un gonflement, un rétrécissement ou un aspect asymétrique (**Parthasarathy & Rathnam, 2012**).

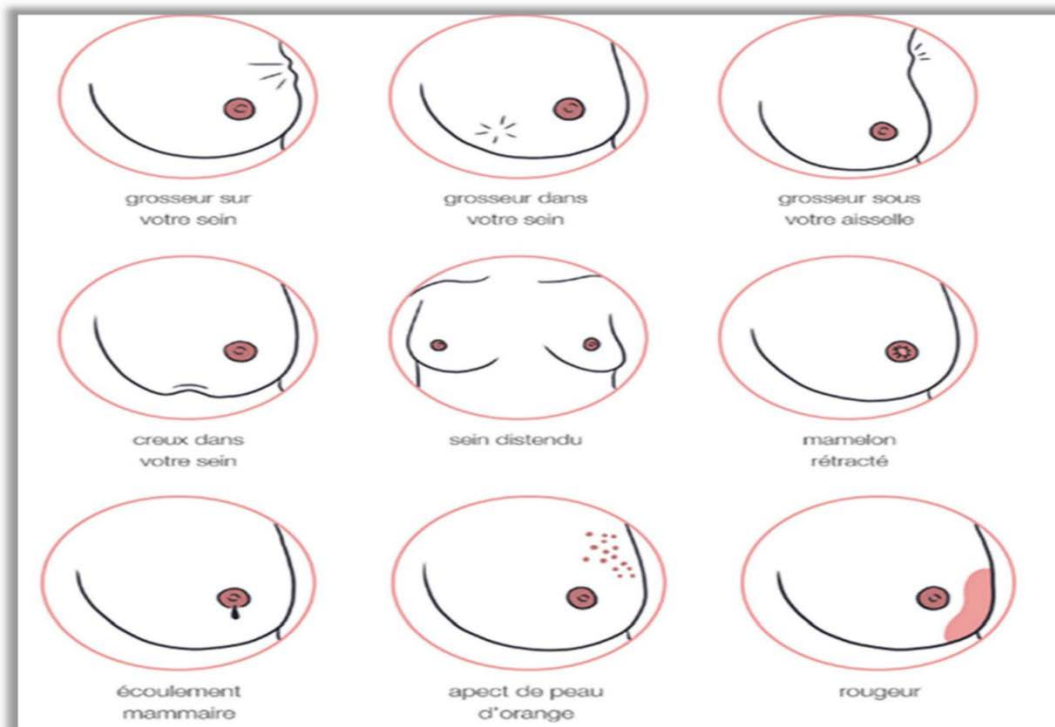


Figure 10 : Les Signaux d'alarme Du Cancer Du Sein

1 Le diagnostic du cancer du sein est établi à partir des examens:

1.1 L'examen clinique :

C'est la première étape d'exploration de la glande mammaire. Il permet d'identifier les lésions. La découverte de la tumeur, ou autres anomalies, peut être faite par la patiente elle-même ou par le médecin examinant, Un cancer sera systématiquement suspecté devant un nodule de consistance dure, régulier, indolore, et semblant comme « fixé » dans le sein. (lors de la palpation) (Torch & Maaskri, 2022).

L'examen physique doit être bilatéral et comparatif. La patiente est torse nu, assise, bras ballants puis levés. L'examen est ensuite pratiqué sur la patiente debout puis couchée (Lutula, 2008).

NB : L'autopalpation est un examen manuel Se fait doigts à plat quadrant par quadrant, y compris la région para mammaire et le prolongement axillaire. Il précise la consistance des glandes et leur caractère homogène ou non. S'il palpe un nodule, il précise son caractère ferme ou dur, régulier ou non, bien ou mal limité. (Lutula, 2008).



Figure 11 : Positionnement et pression de la main dans la palpation du sein en position couchée. (Lutula, 2008)

La palpation bilatérale en miroir des deux seins permet une comparaison droite/gauche. Elle s'effectue sur une patiente assise ou debout puis couchée en se plaçant toujours du côté examiné. (Lutula, 2008).

1.2 Examens complémentaires :

Les examens biologiques et radiologiques sont des outils complémentaires utilisés pour aider au diagnostic médical. Voici quelques exemples courants de ces examens et leur utilisation :

1.3 Examens Biologique :

Analyses sanguines Ces tests peuvent mesurer les taux d'hormones, d'électrolytes, de cellules sanguines, de glucose, de cholestérol, de marqueurs tumoraux.

Bilan initial réalisé à des intervalles réguliers, numération formule sanguine (FNS), numération plaquettaire, vitesse de sédimentation (VS), la C-réactive protéine (CRP).(Torch & Maaskri, 2022).

2 Examens d'imageries médicales :

L'imagerie médicale consistant à produire des images du corps humain vivant et à les interpréter à des fins diagnostiques, thérapeutiques (imagerie interventionnelle) ou de surveillance de l'évolution des pathologies. L'imagerie médicale comprennent. (Lahaye, 2018).

2.1 .Mammographie :

La mammographie diagnostique consiste en un examen radiologique des seins pour les sujets présentant des signes cliniques anormaux détectés après un examen clinique Elle permet souvent de préciser la nature de la masse dans l'un ou l'autre sein. Il utilise le système BIRADS de l'ACR, pour classer les images mammographiques. (Le Corgne, 2016).

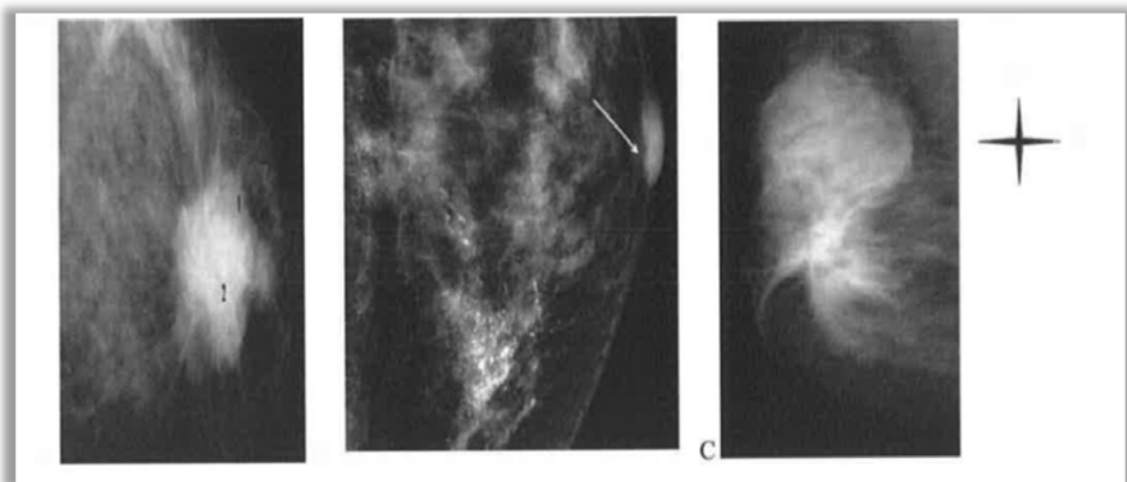


Figure 12 : Les images du cancer du a la mammographiques (Poncet et al., 2017)

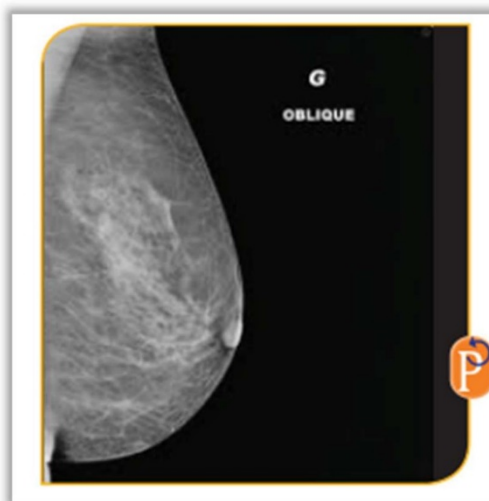
- A. Opacité spiculée associée à des microcalcifications classée ACR5.
- B. Cliché mammographique de profil agrandi (x 1,8). Mise en évidence de calcifications ACR5.
- C. Volumineuse masse maligne : les spicules tumoraux forment des prolongements qui infiltrent largement le contenu du sein et déforment le revêtement cutané.

Tableau 1 : La classification ACR (Guennoun et al., 2018)

	Signification et conduite à tenir
ACR0	Image nécessitant un complément d’imagerie
ACR1	Mammographie normale
ACR2	Anomalie bénigne ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire suivi normal (2ans)
ACR3	Anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme est conseillée (VPP<2%) Surveillance rapprochée tous les 4/6mois pendant 2 ans, si stabilité sur 2 ans et critère bénins =ACR 2
ACR4	Anomalie indéterminée ou suspecte posant l’indication d’une vérification Prélèvements à visée diagnostique (VPP2-95%)
ACR5	Anomalie évocatrice d’un cancer Diagnostic histologique (VPP>95%)
ACR6	Anomalie correspondant à cancer prouvé à l’histologie

2.2 Echographie :

L'échographie n'est pas un examen de première intention. Elle est souvent réalisée en complément de la mammographie, en cas d'image douteuse (densité asymétrique ou opacité circonscrite). Le radiologue appose un gel froid sur le sein et dans le creux axillaire de la patiente, celui-ci permet de chasser l'air et d'éviter toute atténuation du signal, puis il déplace sa sonde (Stines, 2012). L'échographie permettra d'indiquer si cette masse est solide ou remplie de liquide (Badawy et al., 2017).



Le scanner ou tomodensitométrie (TDM) est un examen d'imagerie médicale. Il aide : au diagnostic du cancer ; à l'évaluation de l'efficacité d'un traitement ; au suivi après la fin des traitements. Un scanner permet d'obtenir des images précises de l'intérieur du corps grâce à l'utilisation de rayons X (comme la radiographie). Cet examen est utilisé pour examiner n'importe quelle partie du corps : les organes (le cerveau, le foie, les poumons, le pancréas, par exemple) mais aussi les vaisseaux sanguins, la moelle épinière, les os et les articulations.

2.3 IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) :

L'IRM offre des images détaillées des tissu mous du sein. Elle est utilisée lorsque sont nécessaires ou pour évaluer l'étendue du cancer elle permet la distinction entre une tumeur bénigne et une tumeur maligne Son principe repose sur la visualisation des cancers grâce à leur néo-vascularisation après injection d'un produit de contraste (**Morère et al., 2007**).

3 Autre examns :

3.1 La scintigraphie osseuse :

Utilisant les diphosphonates marqués au ^{99m}Tc reste l'examen de première intention pour l'exploration du squelette, dans le dépistage et l'extension des métastases osseuses dans le cancer du sein. Les performances de cet examen ont été accrues par le développement de l'imagerie en coupe (TEMP), éventuellement couplée au scanner (TEMP/TDM). Au stade métastatique osseux, la scintigraphie osseuse permet également d'évaluer la réponse au traitement systémique (par chimio- et/ou hormonothérapie) et de valider l'indication d'une radiothérapie métabolique antalgique (**Morère et al., 2007**).

V. Rappel sur Anapath :

1 Histoire naturelle du cancer de sein :

L'étude de l'histoire naturelle des cancers a pour objectif de reconstituer les facteurs qui président à sa naissance et les différentes étapes de son évolution. L'événement le plus important est la survenue des métastases qui signe la dissémination à distance et compromet gravement le pronostic vital. La notion de "Cancer du sein" relève d'une nomenclature générique qui fait référence à tout un ensemble de proliférations néoplasiques de la glande mammaire. Un cancer du sein résulte d'un dérèglement de certaines cellules qui se multiplient et forment le plus souvent une masse appelée tumeur. Il en existe différents types qui n'évoluent pas de la même manière. Certains sont « agressifs » et évoluent très rapidement,

d'autres plus lentement. Le terme « cancer du sein » ne désigne que les tumeurs malignes, potentiellement agressives du sein. Tandis que le terme de « tumeur du sein » désigne à la fois les tumeurs malignes et bénignes (Slaoui, 2016).

Elle se subdivise en deux volets :

- Anatomie pathologique générale : qui étudie les grands processus pathologiques qui affectent l'homme (inflammatoire, tumorale, dystrophique).
- Anatomie pathologique spéciale : qui étudie les lésions touchant un viscère ou un tissu particulier. Exp : pathologie osseuse, cutanée, endocrinienne, bucco-dentaire) Lille (Slaoui, 2016).

2 L'histopathologie/ Prélèvements Tissulaires :

Elle permet l'étude des tissus humains sur des prélèvements de : (Biopsi, Pièce opératoire)

Prélèvement d'un fragment tissulaire sur un être vivant, en vue d'un examen anatomopathologique :

- Biopsie partielle (simple)
- Biopsie exérèse
- Biopsie extemporanée

Faite dans un but diagnostique (biopsie simple) et/ ou thérapeutique (biopsie exérèse) (Junod et al., 2004).

3 Les modalités de prélèvements :

Biopsies : La biopsie consiste à prélever un fragment de tissu sur un être vivant en vue d'un examen anatomopathologique. Par extension, ce terme peut désigner le fragment tissulaire (Hoerni, 2008).

VI. Avantages :

En plus des données sur l'aspect des cellules tumorales, les biopsies ou ponction – biopsies renseignent sur l'architecture de la lésion. Il est de plus possible sur biopsie de fournir certains critères pronostiques (degré de différenciation, grade...).

Des marquages histochimiques et immunohistochimiques peuvent également être réalisés à tout moment sur de nouvelles coupes à partir du bloc en paraffine (Hoerni, 2008).

1 Les Pièces Opératoires Il S'agit :

Les pièces chirurgicales : exérèse partielle (tumorectomie) ou complète d'un ou plusieurs organes (mastectomie), séparés ou en monobloc (Hoerni, 2008).

2 Etude Macroscopique

C'est l'examen à l'œil nu des pièces opératoires. Elle consiste à :

- Bien examiner la pièce, en apprécier les aspects morphologiques (forme, coloration, consistance, type et topographie des lésions, ...) et en faire un schéma.
- Peser les pièces
- Mesurer les pièces

Les organes creux doivent être ouverts et les organes pleins doivent être découpés pour permettre au fixateur de bien pénétrer les tissus. (Godenir, 2011).

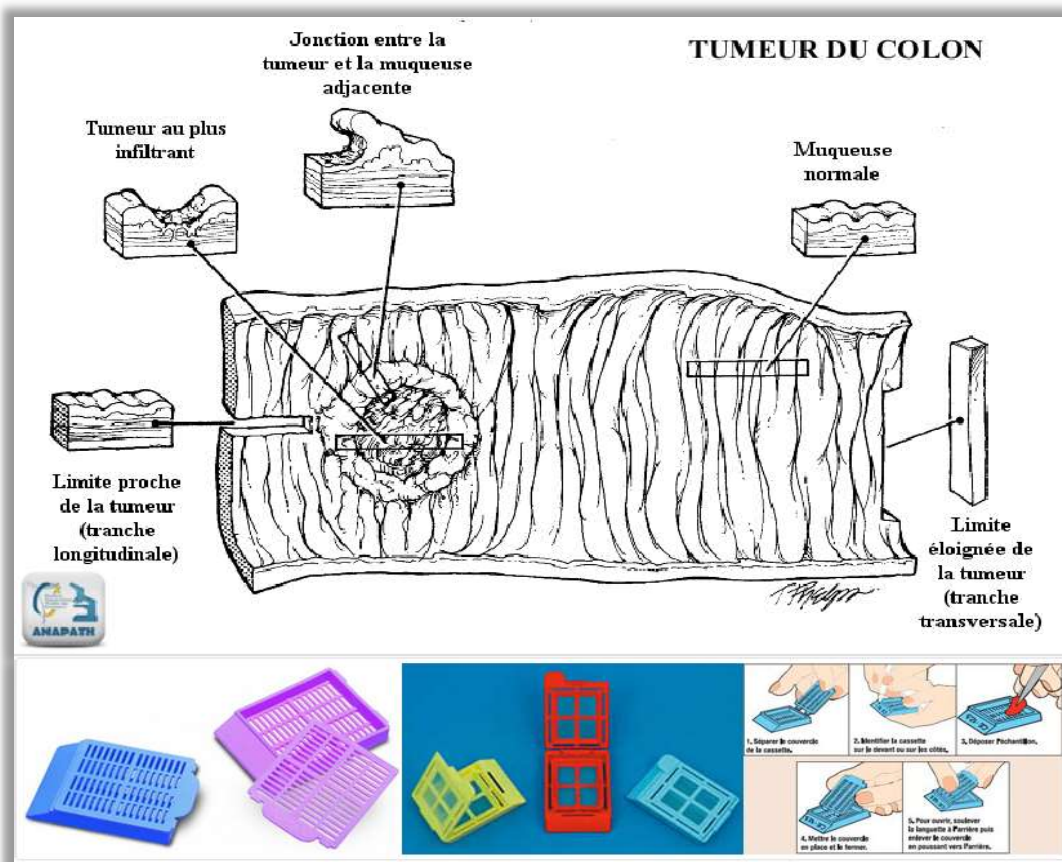


Figure 14 : Etude macroscopique (Manus, 2019)

VII. Classification OMS-2019 des tumeurs du sein :

Classification des tumeurs d'Organisation mondiale de la santé (OMS), es descriptions des tumeurs du sein suivent approche systématique familière des volumes précédents, avec le contenu désormais organisé en séquence depuis les proliférations épithéliales bénignes et leurs précurseurs, en passant par les néoplasmes bénins, jusqu'au cancer du sein in situ et invasif, suivi des néoplasmes mésoenchymateux et hémato lymphoïdes, des tumeurs du sein masculin et des tumeurs génétiques. Syndromes tumoraux (**Tan et al., 2020**).

1 Classification des tumeurs épithéliales :

Pour l'étude morphologique du cancer du sein, il faut comprendre si la tumeur est limitée à la composante épithéliale du sein ou a envahi le stroma environnant, et si cette tumeur est apparue dans les canaux ou les lobes mammaires (**Do Nascimento & Otoni, 2020**).

Carcinomes in situ (CLS) :

a) Carcinome canalaire in situ (CCIS):

Selon le type d'atypie, la présence de nécroses cellulaire et l'extension lésionnelle, on porte un d restent circonscrits à l'intérieur d'un canal galactophore, le diagnostic de CCIS se fonde sur observation d'une prolifération de cellules épithéliales cohésives dans les canaux et les acini comportant des atypies nucléaires. Diagnostic de CCIS ou hyperplasie canalaire atypique (HCA) (**Classe, 2016**).

b) Carcinome lobulaire in situ (CLIS) :

Carcinome Des cellules anormales vont se développer dans les glandes mammaires qui produisent le lait dans le sein. Il ne s'agit pas d'une tumeur, mais ce type d'altération augmente les risques de développer un cancer par la suite (**Classe, 2016**).

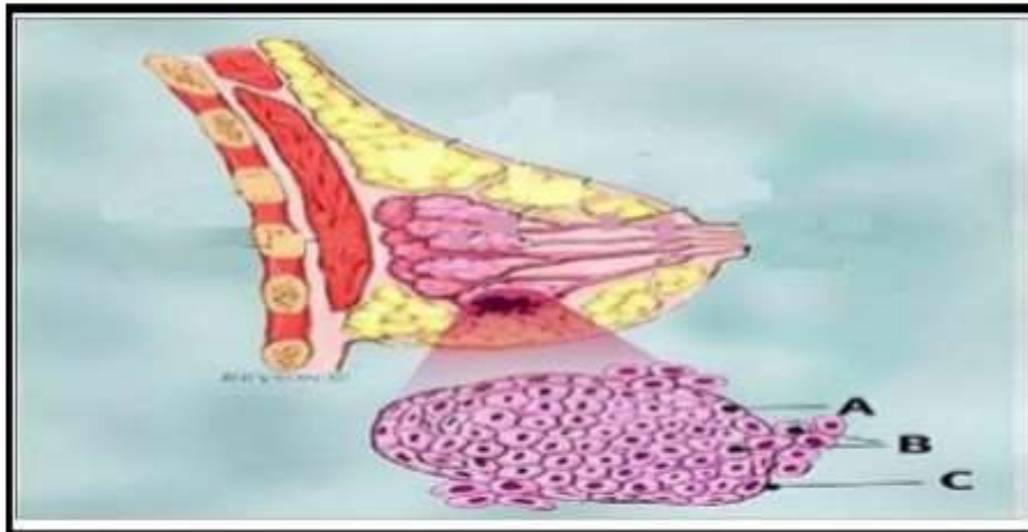
c) Carcinome lobulaire pléomorphe :

Il est caractérisé par une prolifération de cellules non cohésives avec des atypies nucléaires de haut grade. Il est plus souvent associé à un carcinome infiltrant que le CLIS classique, c est pourquoi il est recommandé de le traiter comme un CCIS.

d) Carcinome lobulaire avec nécrose :

Caractérisé par une distension importante des acini et des canaux par les cellules carcinomateuses s'accompagnant d'une nécrose centrale des structures impliquées (**Classe, 2016**).

Carcinomes infiltrants :



A-Cellules normales, **B-**Cellules lobulaires cancéreuses franchissant la membrane basale, **C-** Membrane basale

a) Carcinome inflammatoire :

C'est une forme particulière de carcinome mammaire avec une présentation clinique secondaire à une obstruction lymphatique à partir d'un carcinome infiltrant sous-jacent. La majorité des cas présente une infiltration lymphatique dermique proéminente par la tumeur. Le carcinome inflammatoire est une forme des carcinome mammaires avancés. L'invasion lymphatique dermique sans l'image clinique caractéristique est insuffisante pour poser le diagnostic .(O.M.S, 2021)

b) Carcinome canalaire infiltrant (CCI) :

Comme le CCIS, ce type de tumeur atteint les canaux lactifères mais il est plus invasif, c'est-à-dire qu'il va se propager et s'étendre jusqu'aux tissus mammaires Il s'agit du cancer du sein le plus commun.(Séradour et al., 2011).

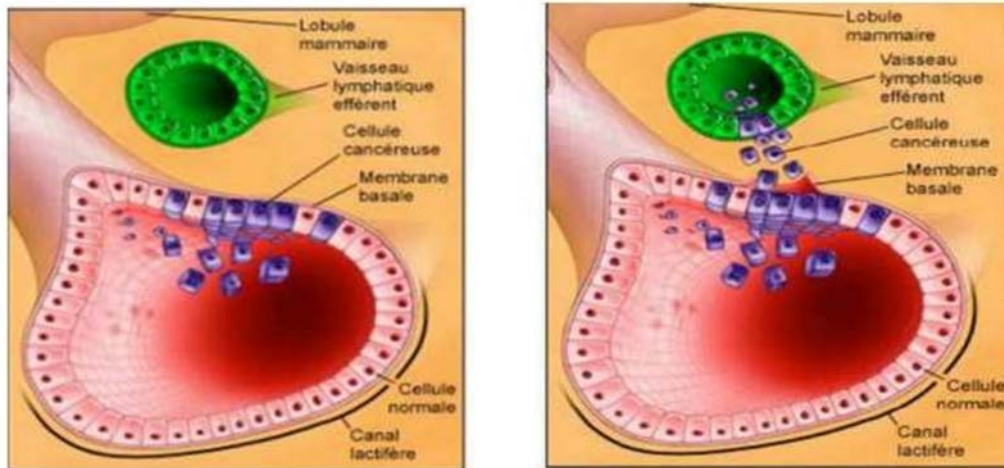


Figure 15 : Carcinome canalaire in situ et Carcinome canalaire infiltrant (Cutuli et al., 2010)

VIII. Carcinome lobulaire infiltrant (CLI) :

Ce type de cancer est plus rare, il débute dans les glandes mammaires puis se propage aux autres tissus du sein (Séradour et al., 2011).

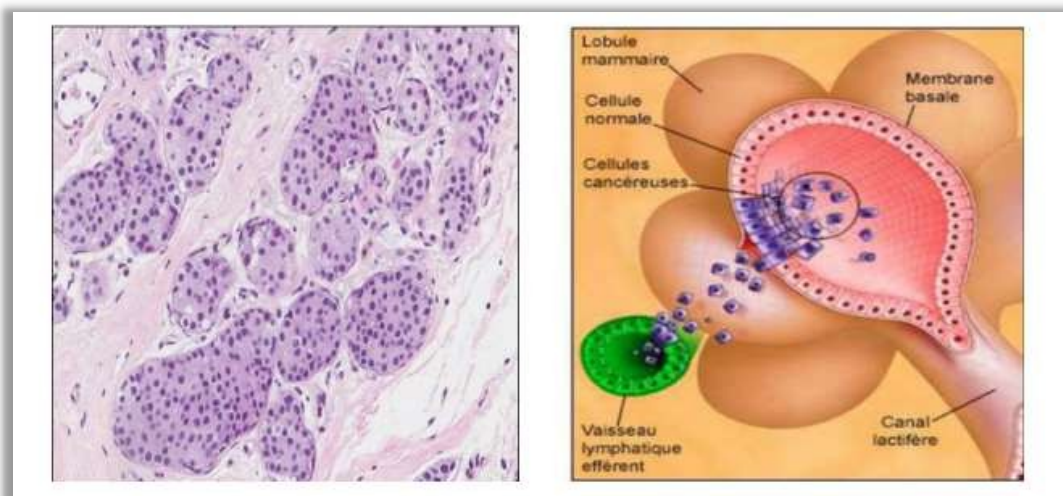


Figure 16 : Observation microscopique d'un Carcinome lobulaire infiltrant et carcinome lobulaire in situ (Séradour et al., 2011)

1 Classification moléculaire :

Les premières études d'expression génique des cancers du sein, ont montré l'hétérogénéité de la maladie au niveau moléculaire, déjà suspectée au vu des données cliniques et histologiques. Selon la nouvelle taxonomie, cinq sous-types majeurs de cancers du sein ont été définis comme suit lors de la treizième conférence internationale de Saint Gallen sur le cancer du sein (Ferrache et al., 2021).

a)- Le type luminal A :

Il exprime des protéines de cellules situées vers la lumière des canaux d'où le nom de «luminal». Il représente 50 à 60 % des cancers du sein. Il est caractérisé par une expression élevée des gènes des récepteurs œstrogènes (RE), une expression élevée de gènes régulés par RE, une absence de surexpression de HER2. ce type correspond aux carcinomes tubuleux, et à des cancer canalaire infiltrant (CCI) ou cancer lobulaire infiltrant (CLI) de grade I ou II, exprimant les récepteurs œstrogènes (RE) (R+), avec index de prolifération faible (Ki67 < 14%)

b)- Le type luminal B :

Il représente environ 20 % cancers du sein. Par comparaison avec le groupe luminal A, il comporte une expression plus faible des gènes des récepteurs œstrogènes (RE), une %, interprété en technique d'immunohistochimie) .(Tahari et al., 2009).

expression moindre de gènes régulés par récepteurs œstrogènes (RE), et une expression élevée des gènes liés à la prolifération. ce type correspond aux carcinomes infiltrants de grade II ou III, exprimant les récepteurs œstrogènes (RE) (R+), avec Her2 Score 0, 1+, 2+ non amplifié, avec fort index de prolifération (KI67 > 14 %) .(Tahari et al., 2009).

c)- Le type HER2 (non luminal) :

Il représente 10 % des cancers du sein. Il est caractérisé par l'absence d'expression des gènes liés aux RE, l'expression élevée des gènes de l'amplicon HER2, l'expression élevée des gènes liés à la prolifération. ce type correspond aux carcinomes infiltrants de grade II ou III, n'exprimant pas les récepteurs œstrogènes (RE) (R-), avec Her2 Score 3+ ou 2+ en immunohistochimie amplifié en FISH, quel que soit le KI67.(Tahari et al., 2009).

d)- Le type triple-négatif :

Les cancers TN représentent 7 à 16 % de tous les cancers et 70 % des tumeurs survenant chez des femmes mutées Brest Cancer (BRCA1) .Ils sont caractérisés par une absence complète d'expression du gène des récepteurs œstrogènes (RE) et à la progestérone et de HER2 (« triple négativité »), associée à une expression forte des gènes des cytokératines de haut poids moléculaires de type 5/6 ou 14 et de l'EGFR (epithelial growth factor receptor).Sur le plan du phénotype, en pratique clinique, ce type correspond aux carcinomes infiltrants de grade II ou plus souvent III ou peu différenciés, RE-, HER2 (Gandon, 2021).

Tableau 2 : Classification moléculaire du cancer du sein (Gandon, 2021)

Critères	Luminal A	Luminal B	Her2	Triple négatif (basal)
IHC	RE + /RP+ Her2- Ki67 < 20%	RE + /RP+/Her2+ Ou RE + /RP+/Her2- /Kir67 > 20%	RE-/PR- Her2+	RE-/PR- Her2-
Cliniques	Bonne réponse à l'hormono- thérapie Bon Pronostic	Réponse variable Putot Chimiothérapie	Haut grade Souvent N+ Bonne réponse à la thérapie ciblée	Haut Mauvais pronostic

IX. Immunohistochimie :

L'immunohistochimie est une technique utilisée dans les laboratoires d'anatomie pathologie pour détecter la présence, la localisation et la distribution de protéines spécifiques dans les tissus à l'aide d'anticorps marqués. Cela permet d'étudier la structure et la fonction des cellules et des tissus, ainsi que de diagnostiquer des maladies (**Govindarajan et al., 2012**).

1 Le but :

L'immunohistochimie consiste à évaluer la réactivité des cellules à des anticorps dans le but de mieux caractériser les tumeurs pour mettre en place le traitement le plus adapté. une caractérisation très précise des tumeurs et des traitements auxquels elles seront sensibles. Pour chaque examen immunohistochimique des contrôles témoin positifs et négatifs sont appliqués (**Guyétant et al., 2021**).

Ses applications sont innombrables :

Parmi les plus importantes, citons le diagnostic différentiel des tumeurs indifférenciées (carcinome, sarcome, mélanome, ou lymphome malin), la catégorisation des leucémies et des lymphomes, l'identification de l'origine d'une métastase ainsi que la détection de molécules ayant une importance pronostique et/ou thérapeutique (récepteurs hormonaux d'un cancer mammaire par exemple).

Les limitations de la technique sont d'ordre purement pratique, d'où l'importance cruciale d'une formation adéquate des techniciens dans la manipulation et l'utilisation des anticorps d'une part, et d'une expérience minimale du pathologiste dans l'interprétation des images d'autre part (**Michailidou et al., 2015**).

L'immunohistochimie ayant un prix, il est indispensable de faire le bon choix parmi les très nombreux anticorps disponibles, leur importance diagnostique étant fort variable. En bref,

l'immunohistochimie permet au pathologiste préciser son diagnostic au maximum, ce qui à son tour, donne au clinicien la possibilité de choisir le traitement optimal pour son patient. (Michailidou et al., 2015).



Figure 17 : Faites glisser entièrement automatique Maker immunohistochimie Stainers

X. Pronostic :

Le pronostic est l'acte par lequel le médecin évalue le mieux comment le cancer vous affectera et comment il répondra au traitement est une estimation de l'évolution probable d'un cancer du cancer du sein, telle que sa propagation ou sa récurrence (Le Corgne, 2016).

Le pronostic du cancer du sein dépend de plusieurs facteurs, notamment :

- Stade du cancer.
- Type de cancer.
- Grade tumoral.
- Récepteurs hormonaux.
- Réponse au traitement.
- Âge et état de santé général.
- Facteurs génétiques (Le Corgne, 2016).

XI. Traitement :

La prise en charge d'un cancer du sein fait appel à une équipe pluridisciplinaire : chirurgien, radiothérapeute, oncologue, médecin traitant, qui en concertation déterminent le traitement.

Le mieux adapté à chaque femme dépend de plusieurs facteurs, notamment le stade du cancer, le type de cancer, et la santé générale de la personne. Voici un aperçu des principales options de traitement :

Chirurgie :

Chirurgie conservatrice du sein (tumorectomie) : Seule la tumeur et une petite quantité de petites tailles (2 cm) de tissu environnant sont enlevés .(Clere, 2016).

Mastectomie :

Est une intervention visant à pratiquer l'exérèse monobloc de la glande mammaire, un curage axillaire et une conservation des muscles grands et petits pectoraux. En cas de mastectomie totale, une reconstruction mammaire peut être proposée à la patient .(Clere, 2016).

1 Traitement adjuvant :

Chimiothérapie : Contrairement à la chirurgie ou à la radiothérapie qui sont des traitements locaux Utilisée pour détruire les cellules cancéreuses restantes après la chirurgi .(Torch & Maaskri, 2022).

Radiothérapie : La radiothérapie consiste en l'utilisation des radiations pour détruire les cellules cancéreuses en ciblant la tumeur ou le site tumoral post-opératoire. Elle est habituellement pratiquée après la chirurgie et fait partie intégrante du traitement conservateur du sein. (Sharma et al., 2010).

Hormonothérapie : L'hormonothérapie est une méthode qui consiste à bloquer la production ou l'action de certaines hormones naturellement produites par l'organisme, qui sont connues pour favoriser la croissance du cancer. Il existe deux cancers particulièrement sensibles à l'action des hormones, le cancer du sein et le cancer de la prostate. (Trouvé, 2018).

Thérapies ciblées :

Les thérapies ciblées forment une classe innovante des traitements médicamenteux contre le cancer du sein qui agissent spécifiquement sur les cellules cancéreuses en ciblant leurs caractéristiques propres qui sont représentées par leurs récepteurs hormonaux, leur code génétique ou leurs composés internes. Le choix du traitement qui est pris sous forme de comprimés par voie orale ou sous forme d'injection intraveineuse ou sous-cutanée pour une

durée qui dépend généralement du type de cancer, du type de médicament et de l'état de santé de la patiente (Clere, 2016).

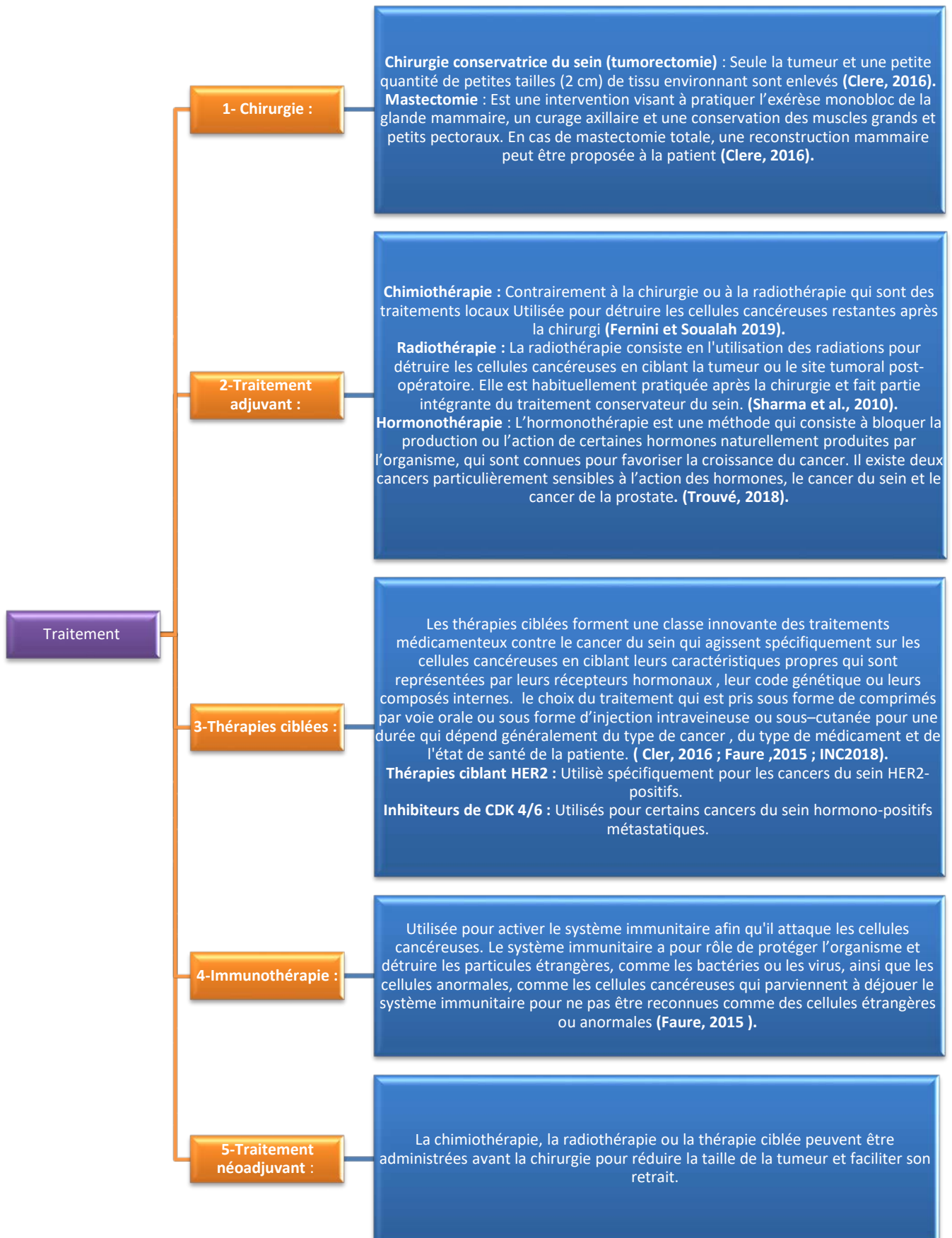
Thérapies ciblant HER2 : Utilisé spécifiquement pour les cancers du sein HER2-positifs.

Inhibiteurs de CDK 4/6 : Utilisés pour certains cancers du sein hormono-positifs métastatiques.

Immunothérapie : Utilisée pour activer le système immunitaire afin qu'il attaque les cellules cancéreuses. Le système immunitaire a pour rôle de protéger l'organisme et détruire les particules étrangères, comme les bactéries ou les virus, ainsi que les cellules anormales, comme les cellules cancéreuses qui parviennent à déjouer le système immunitaire pour ne pas être reconnues comme des cellules étrangères ou anormales (Faure, 2015).

2 Traitement néoadjuvant :

La chimiothérapie, la radiothérapie ou la thérapie ciblée peuvent être administrées avant la chirurgie pour réduire la taille de la tumeur et faciliter son retrait (Faure, 2015)



MATÉRIELS et MÉTHODES

I. Matériels Et Méthodes

Type et cadre d'étude :

C'est une étude prospective descriptive portant sur 20 cas colligés au niveau du service d'anatomie pathologique à l'EPH Laghouat durant la période allant du 13/03/2024 au 13/05/2024.

1 Site d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive, réalisée au service d'anatomie cytologie pathologique de l'établissement public hospitalier EPH de la wilaya de Laghouat qui est localisé dans l'Oasis nord, sur un échantillon de 19 patientes atteintes du cancer du sein, sur une durée d'un an entre mars 2024.

2 Période d'étude

L'accumulation des données a été réalisée pendant 02 mois (13 mars à 13 mai 2024), où on obtient des informations et des données de deux mois, au service d'anatomie cytologie pathologique l'EPH. Présentation de laboratoire.

3 Échantillonnage :

Dans notre étude, nous avons retenu :

- Tous les cas du cancer du sein diagnostiqués dans le service pendant la période de notre étude.
- Présentant un cancer du sein confirmé histologiquement, quel que soit le stade. Tous les cancers du sein diagnostiqués en dehors de la période d'étude.
- Tous les cas de tumeurs du sein, y compris bénignes et malignes.

II. Matériel :

Le matériel utilisé dans notre travail est comme suit :

			
Formol 10%	Paraffine	Lames -Pince- règle	Automate déshydratation
			
Cassettes	Porte-lames	Assiette plate en bois	
			
Lames	Etuve bactériologique	Microscope	
			
Station d'enrobage Modulaire	Microtome semi-automatique	Moules d'inclusion	

Réactifs :

Les réactifs utilisés dans notre travail sont mentionnés ci-dessous :

		
<p align="center">L'eau distillée</p>	<p align="center">Alcool absolu</p>	<p align="center">Éosine</p>
		
<p align="center">Xylène</p>	<p align="center">Hématoxyline de Harris</p>	<p align="center">EUKITT (milieu de montage)</p>

III.Méthodes :

1 Les prélèvements tissulaires :

Les prélèvements tissulaires des échantillons analysés au laboratoire sont obtenus, soit par biopsie, soit par résection d'une pièce opératoire ou d'organe sont préalablement fixés.



Figure 18 : Les prélèvements tissulaires Biopsie



Figure 19 : Examen macroscopique des pièces opératoires – mastectomies totales-(Original)

2 Étude anatomopathologique :

L'examen anatomopathologique est une méthode d'étude basée essentiellement sur l'image (l'œil, microscope) qui consiste à étudier des tissus ou des cellules prélevées pour repérer et analyser des anomalies liées à une maladie. Cette étude permet d'établir le diagnostic, de préciser le type de cancer et ainsi d'orienter le choix de traitement.

2.1 Étude histopathologique :

Les techniques histologiques ont pour but l'obtention de coupes fines de tissus colorés ou marqués, pour des études histochimiques et immunohistochimiques, observables au microscope optique.

❖ Fixation :

Les échantillons sont fixés dans du formol pour préserver leur structure.

Tous les prélèvements qui arrivent au niveau du laboratoire parviennent fixés par le formol dilué à 10% au niveau du bloc opératoire, Afin de protéger les pièces de toute atteinte extérieure (infection) et de maintenir les constituants cellulaires (bloquant l'autolyse protéique).

Après fixation, ils sont inclus dans de la paraffine pour faciliter la coupe en sections minces.

❖ Enregistrement :

Dès leurs réceptions au service d'anatomie -pathologique, le prélèvement doit être enregistré et identifié avec un numéro qui le suivra durant toute la manipulation Celui-ci sera retranscrit sur les blocs et les lames qui seront examinées au microscope.



Figure 20 : Identification des prélèvements par un numéro

2.2 Étude macroscopique :

La macroscopie est un diagnostic à l'œil nu où le médecin prélève un échantillon suspect et le met directement dans une cassette préalablement étiquetée, cette étape se fait dans la salle de macroscopie où tous les prélèvements reçus se préparent sous l'hôte.

Elle se déroule selon les étapes suivantes :

- Laver la pièce opératoire avec l'eau courante pour débarrasser du formol.
- Prendre les mesures de la pièce opératoire : longueur, circonférence, taille et décrire l'aspect de la tumeur.
- Analyse macroscopique de la pièce opératoire par la vue et le toucher (palpation), et décrire l'état de la pièce (dur, aspect de la peau, état du mamelon...).
- Encrage de la surface profonde de la pièce opératoire avec encre.
- Prélever des fragments à partir de la masse tumorale et des limites d'exérèse chirurgicale.
- Ensuite mettre les fragments (découpés en tranches fines de 2 à 3mm sur 1 à 2cm) dans les cassettes puis les conserver dans le formol à 10%.

Le nombre de cassette dépend de la taille du prélèvement. En cas d'une biopsie, Envelopper les petits fragments dans des bouts de feuille pour ne pas les perdre.



Figure 21 : Examen macroscopique des échantillons tissulaire et mise dans les cassettes

La circulation :

Cette dernière peut se faire manuellement ou un automate et a pour but le remplacement d'eau présente dans le tissu par la paraffine afin faciliter la découpe. Cette opération est effectuée en trois étapes :

❖ **Déshydratation :**

Elle consiste à débarrasser le tissu d'eau il contient. Idéalement, agent déshydratant doit être miscible à eau et à la paraffine mais la rareté et les problèmes causés par de telles substances rendent leur utilisation en laboratoire impossible. C'est pourquoi des composés miscibles uniquement à eau sont utilisés et dont le chef de file est éthanol. Les prélèvements sont placés dans trois bains successifs éthanol de degrés croissants : 95° et 100°, (2h chacun). Cependant celui-ci n'étant pas miscible à la paraffine utilisation un agent de miscibilité intermédiaire est nécessaire.

❖ **Eclaircissement :**

Est une étape permettant le remplacement d'éthanol présent dans les tissus par un solvant de la paraffine. Le principal agent éclaircissant utilisé en histopathologie est le xylène. Est un agent appartenant à la famille des hydrocarbures et présente avantage être moins toxique que le toluène. Il est à la fois miscible à la paraffine et à agent déshydratant. À mesure que le solvant remplace agent déshydratant, le tissu devient transparent. Éclaircissement est réalisé dans trois bains de xylène (2h chacun).

❖ **Imprégnation :**

Elle consiste en le remplacement du xylène présent dans les cellules par la paraffine liquide. Les prélèvements sont placés successivement dans trois bains de paraffine en fusion (à 60°) afin d'assurer d'imprégnation totale du tissu. A la fin de la circulation qui dure 24 heures, les prélèvements se trouvent dans un panier plongé dans de la paraffine chaude, ils sont alors récupérés et introduits au niveau de la station enrobage.



Figure 22 : Fixation au formol, déshydratation et paraffinage

2.3 Inclusion (enrobage) :

Cette étape a lieu le lendemain matin. L'inclusion consiste à faire pénétrer dans le tissu à étudier une substance homogène, solide et chimiquement neutre telle que la paraffine qui est universellement la plus utilisée. Elle a pour but de permettre la réalisation de coupes fines et régulières, cela ne se fera de façon satisfaisante que si la pièce à couper ne contient ni eau ni solvant intermédiaire, L'inclusion se fait via un appareil spécial suivant ces différentes étapes :

- Mettre les cassettes dans la partie chaude de l'appareil pour les déparaffiner.
- Prélever les échantillons à l'aide d'une pince à partir des cassettes.
- Placer les échantillons puis les inclure dans les moules métalliques avec la paraffine liquide.
- Couvrir les échantillons par la partie dessus de la cassette qui contient le numéro de la pièce, et les laisser refroidir sur la partie froide de l'appareil (-55 °C) (10 min).

Mettre les blocs dans le congélateur, pour renforcer leur solidité et faciliter leur coupe.

Réalisation des coupes :

Le bloc de paraffine contenant le tissu est coupé grâce à un appareil spécialisé dit microtome, permettant d'obtenir des coupes minces de quelques micromètres, épaisseur, qui sont étalées sur des lames. Les étapes sont les suivantes :

- Fixer les blocs dans le microtome.
- Éliminer l'excès de la paraffine, dégrossissement des blocs (la coupe est démarrée à 30 µm pour les pièces opératoires et 20µm pour les biopsies).
- Le microtome est ensuite réglé à 4µm pour l'obtention des coupes tissulaires transparentes, minces et très fines.
- Mettre les coupes de 2 à 3 microns d'épaisseur obtenues dans le bain marie à 73.9° C pour faciliter leurs étalements.
- Étaler les fines coupes sur des lames qui portent le numéro du bloc qui leur correspond.
- Mettre ces lames sur la plaque chauffante pour quelques minutes pour le déparaffinage et apportons dans la cuve (incubateur).
- Mettre les lames dans le portoir à lames pour réalisation de coloration.



Figure 23 : Inclusion des échantillons avec la paraffine



Figure 24 : Refroidissement d'un bloc de paraffine



Figure 25 : Réalisation des coupes par microtom



Figure 26 : Étalement des coupes réalisées sur des lames

2.4 Coloration des lames :

La coloration consiste à mettre le portoir à lames dans des différents réactifs pendant des périodes précises, La plus employée est :

- L'hématoxyline (ou hémateïne), qui colore en bleu les noyaux.
- L'éosine, (hémateïne-éosine ou hémalin-éosine (H.E.). Qui colore en rose le cytoplasme.

Cette coloration de routine permet alors d'observer plus facilement en analysant l'architecture des cellules, de leur noyau, de leur cytoplasme et des constituants extracellulaire. Cette étape est réalisée automatiquement dans un automate de coloration.

Montage :

La phase du montage représente la dernière phase de la technique, 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 lamelle permettent d'éliminer les bulles d'air qui peuvent gêner l'observation au microscope.

2.5 Observation microscopique (Lecture des lames) :

L'étude microscopique représente l'étape de lecture et d'interprétation des lames, elle se fait par le médecin pathologiste à l'aide d'un microscope optique, La lecture des lames est pratiquée par le médecin spécialiste pathologiste. Cette étape permet en particulier affirmer le caractère tumoral ou non une lésion et aboutir à l'identification de la tumeur pour avoir une bonne vue d'ensemble de la tumeur puis au plus fort grossissement (x10x20x40) pour mieux analyser les détails cellulaires et nucléaires.



Figure 27 : Schéma explicatif des différentes étapes de la coloration

Tableau 3 : Automat de coloration

Réactif	Temps
Xylène	10 min
Xylène	10 min
Éthanol	Absolu 10 min
Éthanol	80% 10 min
Eau	1 min
Hématoxyline	3 min
Rinçage eau	2 min
Rinçage eau	2 min
Eau acidifie	10 sec
Rinçage	30 sec
Eau amon anel	30 sec
Rinçage	1 min
Eau acidifie	1 min 30 sec
Rinçage	1 min
Rinçage Ethanol	1 min 30 sec – eau alcoolique

IV. Protocole immunohistochimie pour étude du cancer du sein :

1 Préparation des tissus :

Étalement des fragments doit se faire sur des lames sil anisées afin d'améliorer l'adhérence des tissus sur ces dernières et de réduire le risque de décollement des fragments.



Tableau 4 : Visualisation des lames sous microscope optique

1.1 Fixation des échantillons :

Les échantillons de tissus (prélevés lors une biopsie ou d'une chirurgie) sont fixés dans un fixateur, généralement du formaldéhyde, pour préserver leur structure et leurs protéines.

1.2 Inclusion en paraffine :

Les échantillons sont ensuite inclus dans de la paraffine afin de faciliter la coupe en tranches très minces pour analyse au microscope. Passage par 4 bains de xylène (5 minutes

chacun).

1.3 Découpe en sections minces :

Les échantillons fixés et inclus en paraffine sont coupés en tranches très minces (environ 4 à 5 micromètres épaisseur) à aide un microtome.

1.4 Déparaffinage et hydratation :

Les sections de tissu sont déparaffinées pour éliminer la paraffine, puis réhydratées dans une série de bains alcool, passage par 3 bains d'alcool à 100%,95% et 70%, (5 minutes chacun)

1.5 Démasquage Antigénique

Cette étape vise à briser les ponts créés par :

- Le formol lors de la fixation afin de rendre les sites antigéniques accessibles.
- Mettre la solution de démasquage dans le bain marie à 93°C.
- Laver les lames à l'eau distillées pendant 5 minutes.
- Mettre les lames dans la solution de démasquage et les porter au bain pendant 15 minutes.
- Sortir les lames du bain marie et laisser refroidir pendant 10 minutes sur la paillasse dans un solution pH (6 / 9).

1.6 Préparer un milieu humide

Pour les lames et les couvrir par un plateau afin de conférer une incubation au noir.

1.7 Entourer chaque échantillon avec le DakoPen :

Pour but de limiter la diffusion des réactifs et empêcher les anticorps de diffuser sur toute la surface de la lame.



Figure 28 : Entourer chaque échantillon avec le DakoPen

1.8 Additionner un inhibiteur de peroxydase H_2O_2 et incuber en noir :

- Pendant 2 minutes.
- Plonger les lames dans la solution.
- PBS pendant 5min.



Figure 29 : Inhibiteur de peroxydase

1.9 Application de l'anticorps primaire :

Les anticorps primaires dilués, sont testé sur la totalité des lames pendant 40 minutes pour les marqueurs de prolifération et les marqueurs hormonaux dans une chambre humide à température inférieure à 25 °C, a une incubation noire, Rinçage (5 minutes).

1.10 Application de l'anticorps secondaire (post-primaire) :

L'AC secondaire est ajouté sur la totalité des lames pendant 30 minutes, Rinçage dans

(5 minutes).



Figure 30 : Application de l'anticorps secondaire

1.11 Révélation :

Le DAB dilué (1 ml de DAB chromogène + 1ml de DAB buffer) est appliqué sur les lames, dès que la coloration marronne apparaisse, la réaction est arrêtée par un rinçage pendant 5 minutes puis à l'eau distillée pendant 5 minutes.

Dans des certains antigènes en ajout un marqueur, appelé ou, est un élément intermédiaire qui permet de visualiser anticorps primaire lié antigène (amplification), RP-TTF-H coldesmome de pH 9, Rinçage.

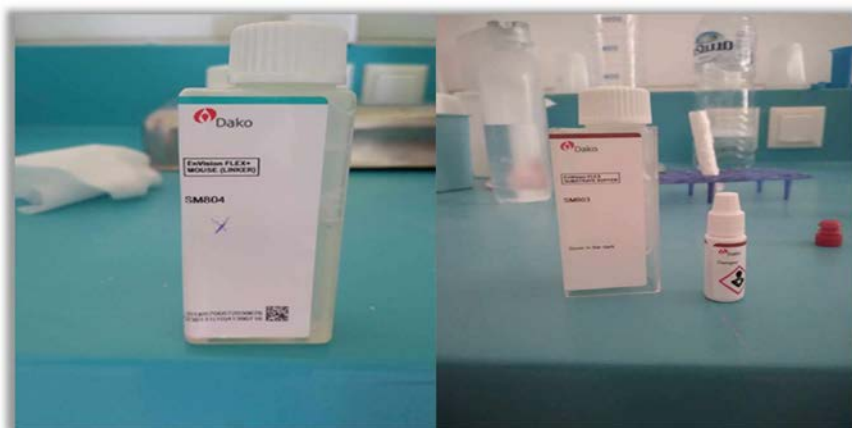


Figure 31 : Substrat diluent DAB

1.12 Contre Coloration à L'hématoxyline :

Coloration des lames avec l'hématoxyline de pendant 5 minutes, puis élimination du colorant, Rinçage à l'eau courant (5minutes), puis séchage des lames.

- Montage : les coupes sont montées entre lame et lamelle par l'eukitt.
- Lecture : Observation au microscope optique (X10, X20, X40).



(a)



(b)



(c)

Figure 32 : (a) Linker, (b) Coloration des lames avec l'hématoxyline, (c) Montage par l eukitt

RÉSULTATS et DISCUSSION

I. Resultats

Nous avons utilisé des tableaux et des histogrammes pour mieux présenter les résultats de notre travail.

1. L'Age :

Tableau 5 : Répartition des femmes par tranches d'âge

Age (ans)	Nombre de cas
[15 - 25[1
[25 - 35[2
[35 - 45[7
[45 - 55[4
[55 - 65[3
[65 - 75[2
[75 - 85[1
Total	20

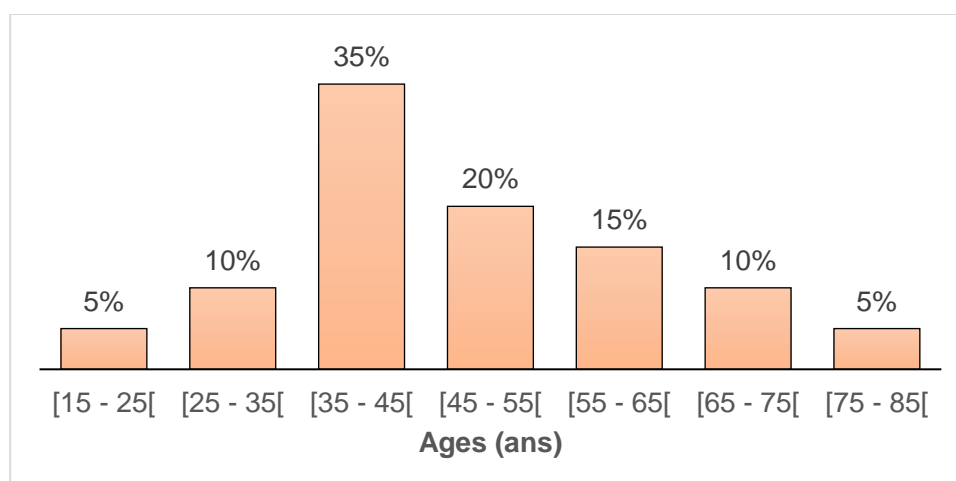


Figure 33: Histogramme représente la répartition du cancer du sein selon les tranches d'âge

La figure 33 c'est un histogramme représentant le pourcentage des patientes atteintes du cancer du sein, recensés au service L'EPH Laghouat au cours de deux mois Il est prouvé de longue date que l'incidence du cancer du sein augmente muettement avec l'Age.

2. DC. radiologie :

Tableau 6 : Répartition des patientes selon le radiologie

DC. radiologie	Ecographie	Mamographie	Radiologie non fait	Total
Nombre des cas	3	2	15	20
Pourcentage %	15%	10%	75%	100%

La radiothérapie était faite chez 75% des patientes n'est pas encore chez 15%, alors qu'elle est n'est pas indiqué chez 10% des cas restés.

3. Les type de prélèvement :

Tableau 7 : Répartition des patientes selon le type de prélèvement

Les type de prélèvement	Biopsie	Mastectomie	Tumorectomie	Total
Nombre des cas	8	9	3	20
Pourcentage%	40%	45%	15%	100

La répartition des types de prélèvements sont présentées biopsie et mastectomie et tumorectomie. Presque la moitié des prélèvements ont porté sur des pièces de mastectomie représentant 45% des cas et le curage ganglionnaire était associé à toutes les pièces de mastectomie. Suivis par des biopsies qui représentent 40 % des cas. La tumorectomie était réalisée dans 15% des cas.

4. ACR :

Tableau 8 : Répartition des patientes selon le ACR

ACR	ACR 2	ACR 3	ACR 4	ACR 5	ACR non fait	Total
Nombre des cas	1	2	2	3	12	20
Pourcentage%	5%	10%	10%	15%	60%	100%

Parmi l'ensemble des cas étudiés 20 patientes ont suivi de ACR représente 60% des cas non fait le ACR, 15% entres elle une 3 patientes ACR 5 et 10% sont bénéficier 2 patientes d'un ACR 3 et ACR 4. Le reste des 1 patientes soit de 5% de ACR 2.

5. Répartition du cancer de sein selon le traitement Néo-adjuvante :

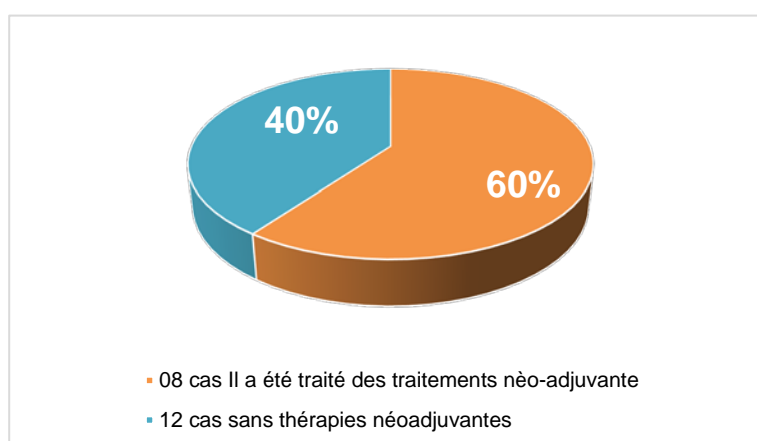


Figure 34 : Répartition des femmes selon qu'elles suivent ou non une chimiothérapie néoadjuvante

Dans le nombre de cas analysés au laboratoire Anapath, qui a été estimé à 20 cas durant la période que nous avons exercé, nous avons trouvé 08 cas Il a été traité des traitements néo-adjuvante qui fréquent avec 40% La chimiothérapie néoadjuvante à suffisamment réduire le volume de la tumeur avant d'effectuer une chirurgie conservatrice dans les situations où le cancer est inopérable d'emblée.

6. Répartition selon le type histologique :

Tableau 9 : Répartition des patientes selon le type histologique

Type	Nombre de cas
CINS	15
CI	2
Sarcomes	1
Carcinome papillaire	2
Total	20

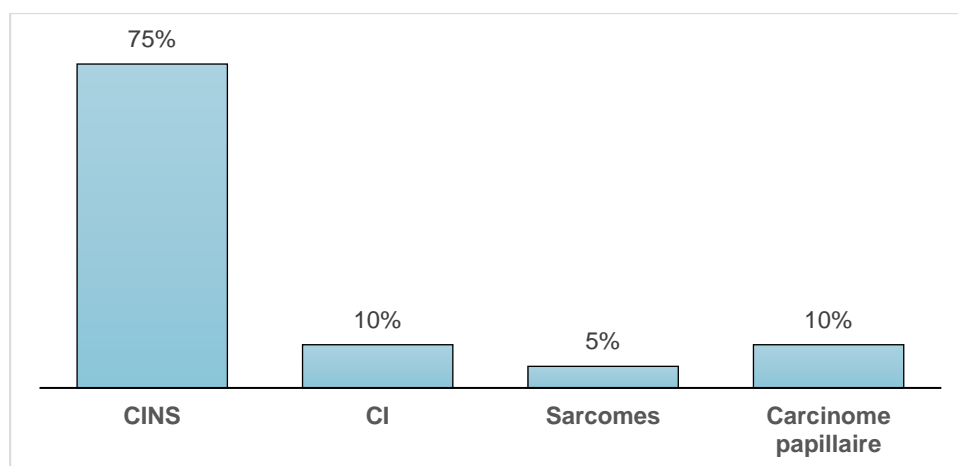


Figure 35 : Répartition des patientes selon le type histologique

Le carcinome infiltrant non spécifique (CINS) représente le type le plus fréquent connu par son hétérogénéité prédomine les types histologiques avec 75% (15 cas) des cas répertoriés, suivies du carcinome inflammatoire (CI) est une forme rare et agressive de cancer du sein, caractérisée par une inflammation apparente du sein avec 10% (02 cas). Nous notons également la présence d'un cas de sarcomes 5% et un cas de carcinome papillaire avec 10% (2 cas).

Pour tous les types histologiques, le nombre de cas diffèrent significativement selon l'âge. Pour les tranches d'un âge les plus touchées par le cancer du sein à savoir : De 40 à 49 ans, de 50 à 59 ans, et de 60 à 69 ans nous pouvons constater que le carcinome canalaire infiltrant non spécifique prend, et de loin, la première position, tandis que les autres types sont de pourcentage très faible.

7. Répartition selon l'étude Immunohistochimique :

1- Selon les récepteurs hormonaux :

Tableau 10 : Répartition des patientes selon le RH

Type	Nombre de Cas
RE+	20
RE-	0
RP+	18
RP-	2

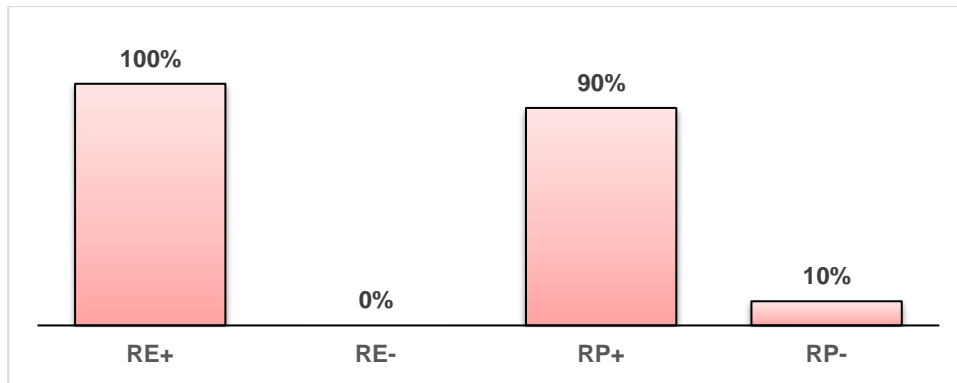


Figure 36 : Répartition des patientes selon le RH

Dans tous les cas étudiés en termes d'immunochimie, estimés à 20 cas avec 100%. RP et RE souvent évalués dans le cancer du sein. Avec une différence dans le score, Leur présence indique que la tumeur peut répondre à des thérapies hormonales.

Le RE les cancers du sein qui expriment des récepteurs des œstrogènes sont appelés RE-positifs (RE+). Ces cancers se développent en réponse aux œstrogènes dans 100 % de tous les cas (20 cas) ayant fait l'objet d'une étude immunohistochimique.

La présence ou l'absence des récepteurs (RP) dans les cancers du sein influence le comportement de la tumeur et les options de traitement. Sur (20 cas) enregistrés avec cette hormone il y 'a 18 cas, estimés à 90% de RP positif, avec 02 cas contenant un RP négatif, estimés à environ 10%.

2- Selon expression de Ki-67 :

Tableau 11 : Répartition des patientes selon l'indice de prolifération Ki67

Type	Nombre de Cas
Ki67<20%	7
Ki67>20%	13
Total	20

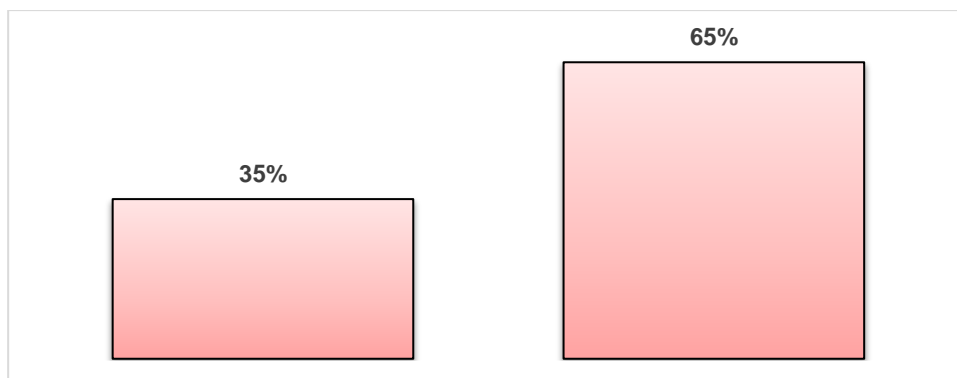


Figure 37 : Répartition des patientes selon l'indice de prolifération Ki67 (%)

Dans le cadre du cancer de sein, un test de Ki-67 peut être effectué pour déterminer le taux de prolifération des cellules tumorales. Un pourcentage élevé de cellules Ki-67 positives indique une tumeur à croissance rapide.

Le nombre de cas enregistrés dans étude de cette protéine a été estimé à vingt cas, et tous les cas que nous avons étudiés ont été divisés en zones selon le nombre de cas, où on voit le pourcentage de résultats pour la protéine Ki67, qui variait de 10% à 30%, enregistré 07 sur un effectif total avec 35% et en Le pourcentage de résultats pour cette protéine Ki67, qui se situe entre 30% et 50%, a été estimé à 13, avec un total de 65% de cas soit 20 cas.

3- Selon la statue HER2 :

Tableau 12 : Répartition des patientes le statut HER

Type	N° de Cas
HER+	8
HER-	11
HER2	1
Total	20

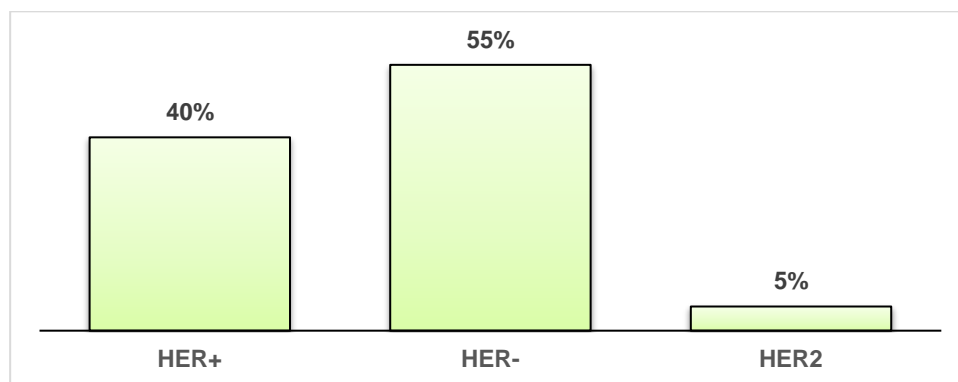


Figure 38 : Répartition des patientes le statut HER

Ces résultats de HER2 Représenter le premier marqueur moléculaire utilisé dans le cancer du sein avec 20 cas : l'amplification de ce gène définit un sous-type de cancer associé à une croissance tumorale accélérée classiques, On retrouve différents taux en termes de HER2+ et HER2-, ce dernier représentant HER2 Équivoque Sur (08 cas) enregistrés avec cette récepteur 40% de HER+ positif, avec (11 cas) contenant un HER-négatif, estimés à 55%. En concerne pour HER2 (Équivoque) avec (01 cas), estimés à 5%.

II. Discussion

1 L'Age :

Il était bien établi que les risques de survenue de cancer augmentent avec l'augmentation d'âge en général. Selon la palpation étudiée la tranche d'âge la plus touchée par la maladie et celui de patientes qui ont un âge supérieur à 45 ans. Les résultats obtenus sont semblables à ceux de qui a trouvé dans une étude sur la population de Laghouat où la population la plus touchée est les personnes ont d'âge varie de 45 à 50 ans, et ils sont proches des résultats de la population de Fès (le pic est entre 40 à 49 ans) de même que les résultats trouvés chez une population Européenne avec un pic de 50 à 54 ans. Ceci peut refléter le délai d'exposition à certains facteurs mais aussi le vieillissement cellulaire et les moindres capacités des cellules à réparer les dommages de l'ADN ou à détruire les cellules anormales, facilitant l'émergence de la cellule cancéreuse. (Flodrops, 2021).

2 DC radiologie :

Le dépistage mammographique est réalisé dans 10% des cas chez les femmes de 40 ans et plus. Ce dépistage échographie chez les femmes de moins de 40 ans. Le dépistage réalisé chez les femmes de 40 ans et plus correspond au dépistage individuel. (El Gbouri, 2020).

3 Type de prélèvement :

Presque la moitié des prélèvements ont porté sur des pièces de mastectomie représentant 45% des cas et le curage ganglionnaire était associé à toutes les pièces de mastectomie. Suivis par des biopsies qui représentent 40 % des cas. La tumorectomie était réalisée dans 15 % des cas. En général, le cancer du sein est diagnostiqué tardivement nécessitant un geste de mastectomie. La différent spécimens reçus ont été utilisés la majorité des prélèvements sont les mastectomies avec curage axillaire pratique sur 9cas représentant 45% est le type. Biopsie représentant 8cas 40% suivie par la tumorectomie 2cas 15%. (Sahraoui et al., 2017).

4 ACR :

Selon les résultats obtenus, ils étaient majoritaires, ils représentent 15 % des cas ACR 5 il existe une anomalie évocatrice d'un cancer. Le mem résultat c'est ACR 3 et ACR4 pourcentage 10% cas ACR 3, il existe une anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme est conseillée et ACR 4 Il existe une anomalie indéterminée ou suspecte qui indique une vérification histologique et ACR 1 c'est 5% Qui est une toux plus moins par ce que est une mammographie normale (El Fouhi et al., 2020).

5 Le traitement Néoadjuvant :

On remarque dans ces résultats les traitements par chimiothérapie s'utilisent dans le cas de métastases ou de cancer inflammatoire dont le but est de ralentir l'évolution de la prolifération des cellules tumorales elle est indiquée dans les cancers inflammatoires et lorsque la taille de la tumeur mammaire ne permet pas un traitement conservateur d'emblée et que la clinique et la mammographie permettent d'envisager un geste conservateur après réduction tumorale par la chimiothérapie, La chimiothérapie comportera au minimum 6 cycles et devra associer anthracyclines et taxanes , associés au trastuzumab s'il y a une surexpression de HER2 (biopsie à effectuer systématiquement) doit être débuté en néoadjuvant en même temps que les taxanes.

- Tous les cycles de chimiothérapie seront administrés avant la chirurgie.
- La réponse histologique complète est associée à une augmentation de la survie.

(Gueye et al., 2016).

6 Les types histologiques :

On voit les résultats des répartitions des cancers selon chaque type, Le carcinome canalaire infiltrant non spécifique (CINS) représentent la majorité de tous les types histologiques du cancer 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 carcinomes in situ ou intra-canaux. Ils possèdent ou non un potentiel métastatique.

De plus le pourcentage carcinomes inflammatoire est très faible et de Forme rare de cancer du sein, le cancer inflammatoire du sein est particulièrement agressif et n'est souvent diagnostiqué que tardivement. Il tient son nom de l'aspect que prend le sein atteint, rouge et enflé, qui est semblable à celui provoqué par une mastite (infection du sein) Étant donné l'agressivité du CIS, un diagnostic précoce et un traitement rapide sont cruciaux pour améliorer les chances de survie (Gueye et al., 2016).

La fréquence du carcinome papillaire est très faible et rare, et il est le plus souvent diagnostiqué chez la femme jeune dans la plupart de nos diagnostics utilisant. Il s'agit d'architecture papillaire, avec des axes conjonctifs arborisé bordé par des cellules épithéliales maligne et cellules myoépithéliales.

Un seul cas sur 20 patients contenant ce type a été enregistré le sarcome. En général, les

sarcomes du sein sont considérés comme plus agressifs que les carcinomes du sein, avec un risque plus élevé de récurrence et de métastases et leur Le pronostic dépend du type spécifique de sarcome, de la taille et du grade de la tumeur (Gueye et al., 2016).

7 Selon les récepteurs :

RP-RE

L'œstrogène et la progestérone sont des hormones sécrétées de manière physiologique par les ovaires, principalement entre la puberté et la ménopause c'est pourquoi nous l'avons trouvé dans la plupart des 20 cas que nous avons étudiés immunochimiquement. Il est exercé leurs actions par liaison aux récepteurs présents à la surface des cellules (récepteurs aux œstrogènes (RE) et récepteurs à la progestérone (RP)). La connaissance de la sensibilité du cancer du sein aux estrogènes est à l'origine de l'hormonothérapie. La présence dans le tissu tumoral de l'un au moins des deux récepteurs est nécessaire pour définir l'hormonosensibilité de la tumeur.

- Luminal A : Les tumeurs sont RH+/HER2-, elles sont généralement de bas grade.
- Luminal B : Les tumeurs sont soit RH+/HER2-, soit RH+/HER2+, sont de grade plus élevé
- Cancers dits "triples négatifs" : RE-, RP- et HER-

L'étude menée par les Tunisiens en 2021 qui présente la classification des tumeurs selon le sous-type moléculaire était réalisée chez 104 patientes, elle a montré la prédominance du groupe Luminal B (32,5% des cas) suivi du groupe HER2 (26,3% des cas). Luminal A et triple négatif étaient respectivement de 25,4% et 15,8%. Par rapport à l'étude réalisée par les Français en 2022, la répartition des sous-types moléculaires du cancer du sein en France suit les tendances globales observées dans d'autres pays développés. Voici une estimation basée sur les données disponibles : Luminal A : Constitue environ 30 à 40 % des cas. Luminal B : Représente environ 20 à 30 % des cas. HER2 positif : Correspond à environ 12 à 20 % des cas. Triple négatif : Constitue environ 15 à 20 % des cas.

Selon Ki67 :

Le Ki-67 est une protéine nucléaire importante qui joue un rôle critique dans la pathogenèse du cancer du sein. Cette protéine est associée à la prolifération cellulaire. Il a été démontré que l'antigène nucléaire Ki67 pouvait être exprimé dans certaines phases du cycle cellulaire, notamment les phases S, G1, G2 et M, mais qu'il était inexistant dans la phase G0 des cellules quiescentes ou au repos, ce qui suggère son rôle de marqueur de la prolifération

cellulaire dans de nombreux cancers. Un indice Ki-67 élevé indique généralement un mauvais pronostic dans les conditions cliniques.

Un indice de prolifération Ki-67 de <14%, a été suggéré comme le seuil optimal pour distinguer les tumeurs du luminal A, les tumeurs du luminal B ayant un indice de prolifération Ki-67 plus élevé (>14%)

HER2 et Triple négatif distinguer (Taux élevé), c'est pour ça les résultats étaient la plus significatifs de 13 cas. Il contenait un pourcentage de Ki67 supérieur à 30 %, ce qui indique un taux élevé (**El Fouhi et al., 2020**).

Selon HER2 :

Les cancers HER2-positifs ont tendance à être plus agressifs que les cancers HER2-négatifs. Cependant, des thérapies ciblées, telles que le trastuzumab (Herceptin), le pertuzumab et d'autres, ont été développées pour cibler spécifiquement la protéine HER2, améliorant ainsi le pronostic des patients atteints de cancers HER2-positifs (Sahraoui et al., 2017). Le test du statut HER2 est une partie cruciale du processus de diagnostic des cancers du sein et de l'estomac, car il aide à orienter les décisions de traitement. On remarque donc qu'il y a plus de cas de HER2 négatif que positif.

HER2 équivoque désigne une situation où les résultats des tests pour le statut HER2 ne sont pas clairs ou conclusifs. Cela signifie que le niveau d'expression ou l'amplification du gène HER2 n'est pas suffisamment élevé pour être classé comme positif, mais pas assez bas pour être considéré comme négatif. Cette incertitude nécessite des tests supplémentaires pour déterminer le statut HER2 de manière plus précise. En estimés 5 % il très rare.

Immunohistochimie (IHC) :

Score 0 ou 1+ : HER2 négatif.

Score 3+ : HER2 positif.

Score 2+ (équivoque) : Nécessite un test supplémentaire, souvent une analyse par FISH ou CISH, pour clarifier les statut (**Ribassin-Majed et al., 2017**).

CONCLUSION

Conclusion :

Le cancer du sein représente un problème majeur et prioritaire de santé publique. Il représente la première cause de mortalité féminine dans la tranche d'âge de plus de 50 ans.

Dans le présent travail, l'étude anatomopathologique a porté sur 20 cas de patientes atteintes de cancer mammaire et une étude épidémiologique qui ont été reçus durant (2024) au niveau du L'EPH de Laghouat.

À la lumière des résultats obtenus, l'étude épidémiologique a montré que, la plupart des types histologiques étaient des carcinomes canaux infiltrants non spécifiques.

La prise en charge de ces malades repose directement sur les données histopathologiques et notamment ceux de la biologie moléculaire via l'immunohistochimie.

Ce travail, nous a permis en premier lieu de maîtriser les techniques histologiques et immunohistochimiques. Cette tâche est appropriée aux biologistes. En plus, nous avons appris comment distinguer macroscopiquement et microscopiquement les foyers tumoraux et quelques types histologiques.

Pour le traitement, il existe de nombreux types de traitements, notamment la radiothérapie et la chimiothérapie.

Qu'en est-il de la radiothérapie ? Elle joue un rôle très important dans le traitement du cancer du sein. Au stade précoce du cancer du sein, la radiothérapie peut empêcher une femme de devoir subir une mastectomie. Dans les cancers à un stade avancé, la radiothérapie peut réduire le risque de récurrence du cancer même lorsque la mastectomie est retirée.

La chimiothérapie pour le cancer du sein est souvent utilisée après une intervention chirurgicale. Il s'agit de tuer toutes les cellules cancéreuses qui pourraient subsister après la chirurgie et de réduire le risque de récurrence du cancer.

En perspective à cette étude, la découverte de thérapie nouvelle ciblant les différentes voies de carcinogénèse va être considérée comme une réelle révolution thérapeutique et contribuera certainement à la diminution du taux de la mortalité par le cancer du sein.

Aussi, pendant la période pendant laquelle nous avons effectué une formation pratique de service d'un Anatomie Pathologique, nous avons constaté une diminution des produits et appareils tels qu'immunohistochimie.

**RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES**

Références bibliographiques

- Anderson, B. O., Yip, C. H., Smith, R. A., Shyyan, R., Sener, S. F., Eniu, A., Carlson, R. W., Azavedo, E., & Harford, J. (2008). Guideline implementation for breast healthcare in low-income and middle-income countries: Overview of the Breast Health Global Initiative Global Summit 2007. *Cancer*, 113(S8), 2221-2243.
- Badawy, S. M., Hefnawy, A. A., Zidan, H. E., & Gadallah, M. T. (2017). Breast cancer detection with mammogram segmentation: a qualitative study. *International Journal of Advanced Computer Science and Applications*, 8(10).
- Baselga, J., Semiglazov, V., Van Dam, P., Manikhas, A., Bellet, M., Mayordomo, J., Campone, M., Kubista, E., Greil, R., & Bianchi, G. (2009). Étude randomisée de phase II comparant les associations évérolimus plus létrozole et placebo plus létrozole administrées en traitement néoadjuvant à des patientes atteintes d'un cancer du sein positif pour les récepteurs des œstrogènes. *J Clin Oncol*, 27, 2630-2637.
- Bissell, T., & Steele, L. (2011). *Anatomy & Physiology*: San Francisco: Pearson Education.
- Boudali, S. D., & Serrik, I. (2021). *Etude des caractéristiques clinico-pathologiques et biologiques des cancers mammaires dans la région de Tiaret*. Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie.
- Boukersi, F., & Missoun, Y. (2023). *Etude épidémiologiques des cancers au centre de lutte contre le cancer de Draa Ben Khedda*. Université Mouloud Mammeri.
- Brewer, H. R., Jones, M. E., Schoemaker, M. J., Ashworth, A., & Swerdlow, A. J. (2017). Family history and risk of breast cancer: an analysis accounting for family structure. *Breast cancer research and treatment*, 165, 193-200.
- Cheng, S. H., Tsou, M.-H., Liu, M.-C., Jian, J. J., Cheng, J. C.-H., Leu, S.-Y., Hsieh, C.-Y., & Huang, A. T. (2000). Unique features of breast cancer in Taiwan. *Breast cancer research and treatment*, 63, 213-223.
- Classe, J.-M. (2016). *Cancer du sein: dépistage et prise en charge*: Elsevier Masson.
- Clere, N. (2016). Les traitements du cancer du sein. *Actualites Pharmaceutiques*, 55(558), 20-25.
- Do Nascimento, R. G., & Otoni, K. M. (2020). Histological and molecular classification of breast cancer: what do we know? *Mastology*, 30, 1-8.
- El Fouhi, M., Benider, A., Gaëtan, K. Z. A., & Mesfioui, A. (2020). Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer de sein au CHU Ibn Rochd, Casablanca. *Pan African Medical Journal*, 37(1).
- El Gbouri, W. (2020). La prise en charge du cancer du sein localisé: Expérience du centre d'Oncologie-Hématologie.
- Espié, M., Hamy, A., Eskenazy, S., Cuvier, C., & Giacchetti, S. (2012). Épidémiologie du cancer du sein. *EMC-Gynécologie*, 7(4), 1-17.
- Faure, S. (2015). Thérapies ciblées anticancéreuses (1/2). *Actualites Pharmaceutiques*, 54(546), 57-61.
- Faustino-Rocha, A. I., Ferreira, R., Gama, A., Oliveira, P. A., & Ginja, M. (2017). Antihistamines as promising drugs in cancer therapy. *Life Sciences*, 172, 27-41.
- Ferrache, N., Ykhelfoune, L., & Abbes, A. E. (2021). *Étude rétrospective et descriptive des CCR dans*

Références Bibliographiques

- la wilaya de Jijel entre 2017-2020: évaluation de l'intérêt de la Metformine.* Université-Jijel.
- Fitoussi, A. D., Berry, M., Famà, F., Falcou, M.-C., Curnier, A., Couturaud, B., Reyal, F., & Salmon, R. J. (2010). Oncoplastic breast surgery for cancer: analysis of 540 consecutive cases [outcomes article]. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 125(2), 454-462.
- Flodrops, S. (2021). *Épidémiologie des cancers du sein dans la Somme entre 2014 et 2018: impact du lieu de résidence.*
- Frikha, N., & Chlif, M. (2021). Un aperçu des facteurs de risque du cancer du sein. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 205(5), 519-527.
- Gandon, É. (2021). Formation linguistique et identité: apprendre en exil. *Migrations, minorités, identités et frontières*, 175.
- Godenir, B. (2011). L'éducation thérapeutique du patient atteint de broncho-pneumopathie chronique obstructive dans le bassin chambérien: évaluation des pratiques en médecine générale et propositions pour l'avenir. *Médecine humaine et pathologie*.
- Gompel, A. (2019). Hormones et cancers du sein. *La Presse Médicale*, 48(10), 1085-1091.
- Govindarajan, R., Duraiyan, J., Kaliyappan, K., & Palanisamy, M. (2012). Microarray and its applications. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 4(Suppl 2), S310-S312.
- Gueye, M., Gueye, S. K., Gueye, M. N., Gueye, L., & Moreau, J.-C. (2016). Femme noire sénégalaise et cancer du sein: quel profil? *Médecine et Santé Tropicales*, 26(2), 165-169.
- Guyétant, S., Renaudin-Autain, K., Vignaud, J.-M., Costes-Martineau, V., Rousselet, M.-C., Kammerer-Jacquet, S.-F., Loussouarn, D., Bossard, C., Stichelbout, M., & Battistella, M. (2021). *Pathologie générale: Enseignement thématique-Biopathologie tissulaire, cellulaire et moléculaire*: Elsevier Health Sciences.
- Hadjchaib, N., & Hadjadj, R. R. (2023). *Caractéristiques biologiques et clinico-pathologiques des cancers mammaires: Etude d'une population à Tiaret.* Université Ibn Khaldoun.
- Hoerni, B. (2008). *La relation médecin-malade: l'évolution des échanges patient-soignant*: Imothep.
- Hofman, M., Ryan, J. L., Figueroa-Moseley, C. D., Jean-Pierre, P., & Morrow, G. R. (2007). Cancer-related fatigue: the scale of the problem. *The oncologist*, 12(S1), 4-10.
- Junod, B., Massé, R., & Quélier, C. (2004). Cancer du sein: danger des certitudes prétendues. *Santé Publique*(1), 021-026.
- Kozluk, M. (2021). Le Sein de la Femme aux Yeux des Médecins Français aux XVIe et XVIIe Siècles. *Medicina nei secoli: Journal of History of Medicine and Medical Humanities*, 33(1), 145-170.
- Lahaye, L. (2018). Prescription d'examen d'imagerie médicale: enquête sur l'application de la prescription raisonnée.
- Larsen, W. (1996). Développement du système urogénital. *Embryologie humaine.* Bruxelles, De Boeck University, 235-279.
- Le Corgne, A. (2016). *Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du cancer du sein après chirurgie mammaire.* Université de Bourgogne.
- Lefevre, D., Catajar, N., Le, C., Benjamin, B., & Bousquet, P. (2018). Dépistage du cancer du sein:

Références Bibliographiques

- impact sur les trajectoires de soins. *Institut national du Cancer: Collection les données/soins.*
- Lutula, S. (2008). Etude épidémiologique, clinique et morphologique des tumeurs du sein au Mali. *Bamako. Bamako.*
- Martin, M. C. (2020). *Untersuchung von Spen–einer Komponente des Notch Repressorkomplexes–mit Schwerpunkt Herzentwicklung und Kardiomyozytenproliferation im Zebrafisch.* Universität Ulm.
- Michailidou, K., Beesley, J., Lindstrom, S., Canisius, S., Dennis, J., Lush, M. J., Maranian, M. J., Bolla, M. K., Wang, Q., & Shah, M. (2015). Genome-wide association analysis of more than 120,000 individuals identifies 15 new susceptibility loci for breast cancer. *Nature genetics*, 47(4), 373-380.
- Morère, J.-F., Apro, M. S., Penault-Llorca, F., Salmon, R., Zelek, L., Maissiat, E., Destable, M.-D., & Morère, J.-F. (2007). Diagnostic, bilan et prise en charge des cancers du sein: principes généraux. *Le cancer du sein*, 37-54.
- Nishiofuku, H., Tanaka, T., Fukuoka, Y., Sato, T., Masada, T., Tatsumoto, S., Sho, M., Yamato, I., Yasuda, S., & Matsushima, S. (2017). Intraarterial therapy using micellar nanoparticles incorporating SN-38 in a rabbit liver tumor model. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 28(3), 457-464.
- Nkondjock, A., & Ghadirian, P. (2005). Facteurs de risque du cancer du sein. *médecine/sciences*, 21(2), 175-180.
- O.M.S. (2016a). La stratégie mondiale du secteur de la santé contre le VIH 2016-2021: vers l'élimination du SIDA (Vol. No. WHO/HIV/2016.05): Organisation mondiale de la Santé.
- O.M.S. (2016b). Stratégie de coopération OMS-Maroc: 2017-2021 (Vol. No. WHO-EM/CFS/001/F): Organisation mondiale de la Santé. Bureau régional de la Méditerranée orientale.
- O.M.S. (2021). Lutter contre les maladies tropicales négligées pour atteindre les objectifs de développement durable: cadre pour le suivi et l'évaluation de l'évolution de la feuille de route pour les maladies tropicales négligées 2021-2030.
- Parthasarathy, V., & Rathnam, U. (2012). Nipple discharge: an early warning sign of breast cancer. *International Journal of Preventive Medicine*, 3(11), 810.
- Penault-Llorca, F. (2014). Évolution de la classification des cancers du sein. *Biologie Aujourd'hui*, 208(4), 251-259.
- Rahimi, Z., Bozorgi, M., Rahimi, Z., Shakiba, E., Yari, K., Jalilian, N., & Vaisi-Raygani, A. (2019). MTHFR C677T polymorphism is associated with the risk of breast cancer among Kurdish population from western Iran. *International Journal of Cancer Management*, 12(3).
- Raiah, M., Terki, K., Benrabah, L., Ammour, F., Lounis, A., & Fouatih, Z. A. (2022). Épidémiologie des cancers en Algérie, 1996–2019. *Bulletin du Cancer*, 109(9), 909-915.
- Rauch, P. K., & Muriel, A. C. (2004). The importance of parenting concerns among patients with cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*, 49(1), 37-42.
- Ribassin-Majed, L., Le Teuff, G., & Hill, C. (2017). La fréquence des cancers en 2016 et leur évolution. *Bulletin du Cancer*, 104(1), 20-29.
- Sahraoui, G., Khanchel, F., & Chelbi, E. (2017). Profil anatomopathologique du cancer du sein dans le

Références Bibliographiques

- cap bon tunisien. *The Pan African Medical Journal*, 26.
- Santoro, C., Arpino, G., Esposito, R., Lembo, M., Paciolla, I., Cardalesi, C., De Simone, G., Trimarco, B., De Placido, S., & Galderisi, M. (2017). 2D and 3D strain for detection of subclinical anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients: a balance with feasibility. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*, 18(8), 930-936.
- Senghor, F., Thiam, I., Ndiaye, K., & Badji, K. (2024). Correlation between Total PSA Level and the Histoprognotic Gleason Score. *Open Journal of Pathology*, 14(02), 69-80.
- Séradour, B., Bonnier, P., & Jacquemier, J. (2011). *Cancer du sein: surdiagnostic, surtraitement. A la recherche de nouveaux équilibres: 33es Journées de la Société Française de Sénologie et Pathologie Mammaire (SFSPM) Marseille, 9-11 novembre 2011, Compte rendu*: Springer Science & Business Media.
- Sharma, G. N., Dave, R., Sanadya, J., Sharma, P., & Sharma, K. (2010). Various types and management of breast cancer: an overview. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, 1(2), 109-126.
- Sherwood, L. (2012). *Fundamentals of human physiology. (No Title)*.
- Slaoui, M. (2016). *Survie Sans Progression du cancer du sein chez une population de femmes marocaines: étude comparative épidémiologique; clinicopathologique et virale de 716 cas*.
- Stines, J. (2012). *Imagerie du sein*: Elsevier Health Sciences.
- Tahari, Z., Medjdoub, A., Sahraoui, T., & Kebir, F. (2009). Étude histopathologique des cancers mammaires dans l'ouest algérien: à propos de 81 cas. *Journal africain du cancer/African Journal of Cancer*, 4(1), 196-199.
- Tan, P. H., Ellis, I., Allison, K., Brogi, E., Fox, S. B., Lakhani, S., Lazar, A. J., Morris, E. A., Sahin, A., & Salgado, R. (2020). The 2019 WHO classification of tumours of the breast. *Histopathology*, 77(2).
- Torch, M., & Maaskri, A. (2022). *Gestion temps réel d'une base de données d'images médicales*. Université Ibn Khaldoun-Tiaret-.
- Traore, O., Kouma, A., N'diaye, M., Cisse, A. S., Cisse, I., Sanogo, S., Diarra, O., Traore, C. B., Thiam, H., & Keïta, A. D. (2023). CT-Scan and Anatomopathological Profile of Breast Cancer at the "Mother-Child" University Hospital Center in Luxembourg. *SAS J Med*, 2, 130-135.
- Trouvé, C. (2018). *Les effets indésirables cutanés, cutanéomuqueux et des phanères des anticancéreux: prise en charge officinale en dermo-cosmétique et autres thérapies complémentaires*. Université Toulouse III-Paul Sabatier.
- Van Huizen, L. S., Dijkstra, P. U., Van Der Laan, B. F., Reintsema, H., Ahaus, K. T., Bijl, H. P., & Roodenburg, J. L. (2018). Multidisciplinary first-day consultation accelerates diagnostic procedures and throughput times of patients in a head-and-neck cancer care pathway, a mixed method study. *BMC Health Services Research*, 18, 1-11.