



UNIVERSITE SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH
FACULTE DES SCIENCES ET TECHNIQUES
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

Projet de Fin d'Etudes

Licence Sciences & Techniques
Sciences Biologiques Appliquées et Santé
(LST - SBAS)

Le cancer du sein

Présenté par : Imane SABIH

Encadré par : Pr. Tlèmçani (FST Fès)

D^r AMMOR Jawad

Soutenu le : 12/06/2019

Devant le jury composé de :

- **Pr .Tlèmçani Rachida (FSTF)**
- **Pr .Ouhmidou Bouchra (FSTF)**
- **Pr. El Oujgli Amina (**
laboratoire AMMOR)

Stage effectué à : laboratoire AMMOR d'anatomie et cytologie
pathologique

Année universitaire 2018-2019

Remerciements :

Tout d'abord, je voudrais remercier Dr.AMMOR pour m'avoir permis d'effectuer mon stage au sein de son laboratoire.

Ce stage m'a donné la possibilité de me confirmer et découvrir les multiples perspectives professionnelles que ma formation me permettrait de mettre au service de la biologie médicale.

J'adresse mes remerciements à Mme.AMIINA El Oujgli pour son accueil, le temps passé ensemble, le partage de son expertise au quotidien.

Je remercie ensuite très vivement Pr.Tlemçani pour m'avoir encadrée et conseillée au cours de mon stage et lors de la rédaction de mon rapport.

Je tiens à remercier ainsi tous les membres de jury incluant Mme.Tlemçani, Mme Ouhamidou et Mme. Amina El Oujgli pour leur présence, leur lecture attentive de mon rapport ainsi que les remarques qu'ils m'adresseront lors de la soutenance.

J'adresse également mes remerciements à l'ensemble des professeurs de licence sciences biologiques appliquées et santé pour l'enseignement qu'ils m'ont apporté. Je suis vraiment reconnaissante.

Enfin, je tiens à remercier ma famille qui m'a toujours soutenue, et en particulier ma mère et mes frères pour leur générosité, compréhension et leur amour inconditionnel.

Liste des abréviations :

OMS : Organisation mondiale de santé

CCIS : Carcinome canalaire in situ

CLIS : Carcinome lobulaire in situ

BRCA: Breast cancer

SBR: Scarf-bloom-Richardson (classification)

TNS: type non spécifique

SAI: sans autre indication

HES: hématoxyline-éosine-safran (coloration)

FSH: follicular stimulating hormone

LH: luteinizing hormone

GN-Rh: gonadotropin releasing hormone

Plan:

| | |
|---|-----------|
| I. Introduction | 6 |
| II. Facteurs de risque | 7 |
| 1. Age | 7 |
| 2. Antécédents familiaux | 7 |
| 3. Mutations des gènes BRCA | 7 |
| 4. Exposition aux œstrogènes | 8 |
| 3-1. ménopause tardive | 8 |
| 3-2. grossesse tardive ou absence de grossesse | 8 |
| 3-3. contraceptifs oraux | 9 |
| 5. Exposition à des rayonnements ionisants | 9 |
| Morphologie et histologie du sein normal | 9 |
| I. Structure générale du sein | 9 |
| 1. Le lobule | 10 |
| 2. La cellule épithéliale | 11 |
| 3. La cellule myoépithéliale | 12 |
| 4. La membrane basale | 12 |
| 5. Le tissu palléal | 12 |
| II. Classification de l'OMS | 13 |
| 1. Carcinome non infiltrant | 13 |
| 1-1. Carcinome canalaire in situ (CCIS) | 13 |
| 1-1-1. Le grade nucléaire | 14 |
| 1-1-2. La nécrose tumorale | 14 |
| 1-1-3. Le type architectural | 14 |
| 1-2. Carcinome lobulaire in situ (CLIS) | 14 |
| 2. Carcinome canalaire infiltrant de type non spécifique | 15 |
| III. Diagnostique | 16 |
| 1. Mammographie | 16 |
| 2. Echographie | 17 |
| 3. Biopsie | 17 |
| 4. Cytoponction | 17 |
| IV. Grade histopronostique de Scarff bloom et Richardson | 18 |
| 1. Formation des tubules | 18 |
| 2. Pléomorphisme nucléaire | 18 |
| 3. Fréquence des mitoses | 18 |
| Matériels et méthodes | 19 |

| | |
|--|-----------|
| I. Matériels : | 19 |
| II. Méthodes : | 19 |
| A. Enregistrement | 19 |
| B. Etape macroscopique..... | 19 |
| C. Histologie | 20 |
| 1. L'obtention des coupes | 20 |
| 2. Les étapes pratiques de la coloration | 23 |
| 3. Les étapes préparatoires du montage | 23 |
| Résultat | 24 |
| A. Mastectomies | 24 |
| B. L'incidence du cancer du sein pendant l'année 2018 | 27 |
| C. Répartition selon l'âge | 28 |
| Discussion | 26 |
| Problématique de la prise en charge du cancer de sein | 26 |
| Conclusion | 28 |
| Références bibliographiques | 29 |

Introduction :

Le cancer de sein prend naissance des cellules épithéliales qui tapissent l'unité ductulo-terminale-lobulaire et on peut le classer comme carcinome invasif ou non invasif selon le franchissement ou non de la membrane basale. Le carcinome invasif est divisé en 2 principales catégories : le carcinome canalaire infiltrant qui constitue 80 % des cas, et le carcinome lobulaire qui constitue 10 à 15 % des cas.

Durant notre vie, les cellules de notre corps se multiplient et remplacent celles qui meurent due à leurs réception du signal de la mort programmée ([apoptose](#)). Un cancer commence lorsqu'une cellule altérée se multiplie sans contrôle, il se forme alors une petite tumeur localisée, composée de plusieurs cellules anormales. Ces derniers se développent soit localement où la tumeur est implantée soit elles migrent à distance dans le corps pour former d'autres tumeurs qui sont appelées métastases.[1]

Et plus une tumeur se développe puis elle a la possibilité de se disséminer dans le corps, utilisant les vaisseaux sanguins et lymphatiques pour coloniser d'autres organes, nous parlons alors de tumeur infiltrants.

Les traitements systémiques (chimiothérapie CT, Hormonothérapie HT, thérapeutiques ciblés) sont délivrés sur la base de facteurs pronostiques et prédictifs de la réponse thérapeutiques.

Malheureusement, malgré l'évolution considérable qu'a connue depuis une quinzaine d'années la prise en charge du cancer de sein, le dépistage et les traitements avec une bonne survie généralement, les facteurs histologiques, cliniques et moléculaires ont globalement peu évolué et sont insuffisants pour rendre compte de l'hétérogénéité évolutive de la maladie, conduisant à un certain nombre de patientes vers des traitements inadaptés, inutiles ou inefficaces. Cette incapacité à identifier ses sous-classes pronostiques coïncide aujourd'hui avec la disponibilité croissante de nouvelles molécules anti tumorales.

Il est donc crucial d'améliorer la classification pronostique du cancer pour affiner les indications thérapeutiques et améliorer les taux de survie.

Depuis plusieurs années, les techniques de biologie sont largement répandues dans les laboratoires de recherche. De nombreuses études ont permis d'améliorer notre compréhension de l'oncogenèse mammaire.

Le cancer de sein apparait aujourd'hui comme une maladie complexe caractérisée par l'accumulation de multiples altérations moléculaires qui confèrent à chaque tumeur un phénotype et un potentiel évolutif propres.

Le but de mon stage est :

- ❖ D'identifier les différentes techniques histologiques conduisant à un pronostic fiable.

- ❖ D'établir une corrélation entre les aspects morphologiques et moléculaires de cancer de sein.
- ❖ D'être capable d'identifier le grade du cancer de sein selon la classification de Scarff bloom à partir des informations collectées.

I. Facteurs de risque :

1. Age :

L'âge est considéré comme le facteur de risque le plus important vis-à-vis du cancer du sein. La maladie est rare chez les femmes de moins de 30 ans. Le risque augmente entre 50 et 57 ans. [2]

2. Antécédents familiaux :

Les statistiques selon l'OMS prouvent que près de 20 à 30 % des cancers de sein se manifestent chez des femmes ayant des antécédents familiaux.

De manière générale, les études montrent que :

- ❖ Lorsqu'une parente au 1^{er} degré (la mère, la sœur ou la fille) qui a eu déjà un cancer de sein .en particulier , si le diagnostic a été posé à un âge jeune (avant 50 ans) avant la ménopause , le risque d'être envahi par ce cancer est 2 fois plus élevé
- ❖ Lorsque ce sont des parents du 2nd degré (grande mère, tante, nièce) d'une côté ou de l'autre de la famille) qui ont déjà été atteints par le cancer du sein. ce risque augmente légèrement. [2]

3. Mutations des gènes BRCA :

Les gènes BRCA1 et BRCA2 sont des gènes suppresseurs de tumeurs humains, la localisation chromosomique de ces 2 gènes se diffère de telle sorte que le gène BRCA1 est situé sur le bras long du chromosome 17, tandis que le gène BRCA2 se situe sur le bras long du chromosome 13.

Donc ces gènes aident à réparer l'ADN endommagé et détruisent les cellules si l'ADN ne peut pas être réparé ainsi, ils jouent un rôle important dans la réparation sans erreur des cassures double brin d'ADN.

Ces gènes sont exprimés par les cellules de sein et de l'ovaire et sont transmises de façon autosomique dominante, donc si l'un des parents est porteur du gène muté, il y a un risque sur deux que la mutation sera transmise au descendant.

Alors si le BRCA1/2 est lui-même endommagé par une mutation de BRCA, l'ADN endommagé ne sera pas réparé correctement ce qui augmente le risque de cancer de sein par un facteur de d'au moins 4 ou 5 fois par rapport à la population générale.[4]

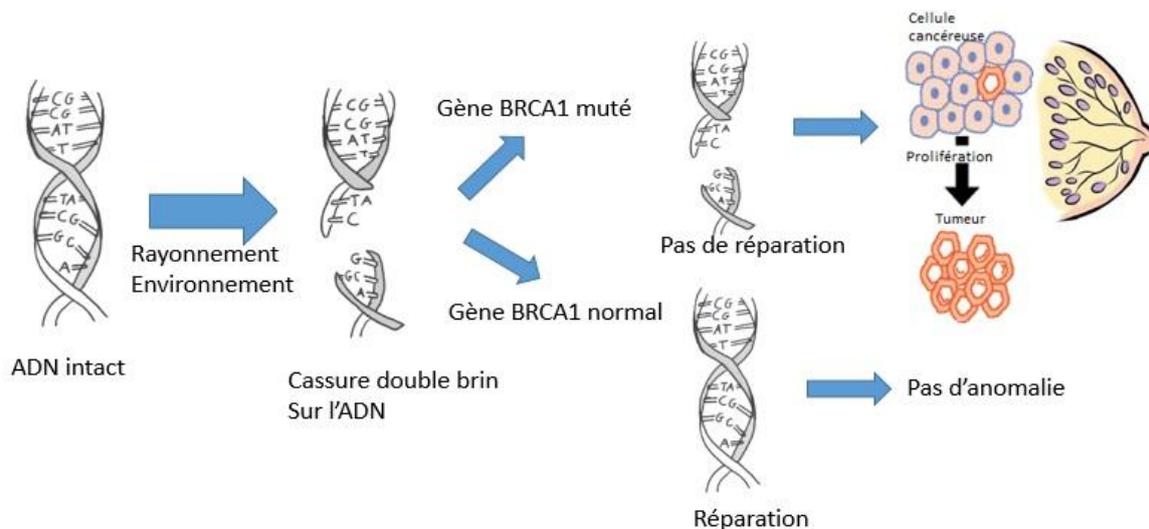


Fig. 2 : l'impact de la mutagenèse sur la formation des cellules cancéreuses [4].

4. Hypersécrétion d'œstrogène :

L'œstrogène est une hormone sexuelle femelle produite par l'ovaire et par le placenta, certains œstrogènes sont également produits en petites quantités par d'autres tissus tels que le foie, les surrénales, les seins et le tissu adipeux.

L'une des fonctions de cette hormone est le développement des caractères sexuels féminins tels que les seins. [2]

3-1. La ménopause tardive :

Depuis la ménarche jusqu'à la ménopause, l'ovaire a tendance à sécréter de l'œstrogène durant le cycle menstruel. Or, le cancer de sein est le plus souvent **hormonodépendant** ; la croissance des cellules tumorales est stimulée par les œstrogènes et la progestérone.

Donc plus que la femme a eu sa ménopause tardivement, plus ses seins s'exposent aux œstrogènes, ce qui va augmenter le risque d'affectation. [2]

3-2. Grossesse tardive ou absence de grossesse :

Lors de la grossesse, l'adénohypophyse et le placenta sécrètent de la prolactine qui sert à la croissance des glandes mammaires et l'éjection du lait pour l'allaitement mais ce dernier exerce un rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus, en étant un inhibiteur de la GnRH ; l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (FSH, LH), ce qui empêche la sécrétion de la progestérone et de l'œstrogène durant toute la période de l'allaitement.

Ce qui va désigner pour la femme un avantage qui réside dans la diminution d'exposition aux œstrogènes. [2]

Donc l'absence de grossesse ou la grossesse tardive aura pour but l'augmentation de la durée d'exposition des seins aux œstrogènes et par conséquent l'augmentation du risque.

3-3. Contraceptifs oraux :

Les contraceptifs oraux sont prescrits depuis 40 ans pour empêcher les grossesses non désirés en bloquant l'ovulation.

Il en existe sous deux formes : les contraceptifs oraux contenant seulement une substance synthétique mimant l'action de la progestérone (**pilules progestatives**) et les **contraceptifs hormonaux combinés (CHC)**, également appelés « pilules **œstroprogestatives** », qui combinent une substance mimant l'action de l'œstrogène et une autre mimant celle de la progestérone.

L'institut national du cancer estime qu'une femme prenant la pilule actuellement ou depuis peu semble accroître légèrement son risque de cancer du sein, en particulier les jeunes femmes et celles qui la prennent depuis 10 ans ou plus. Le risque revient à la normale 10 ans après avoir cessé de prendre des CHC. [2]

5. Exposition à des rayonnements ionisants :

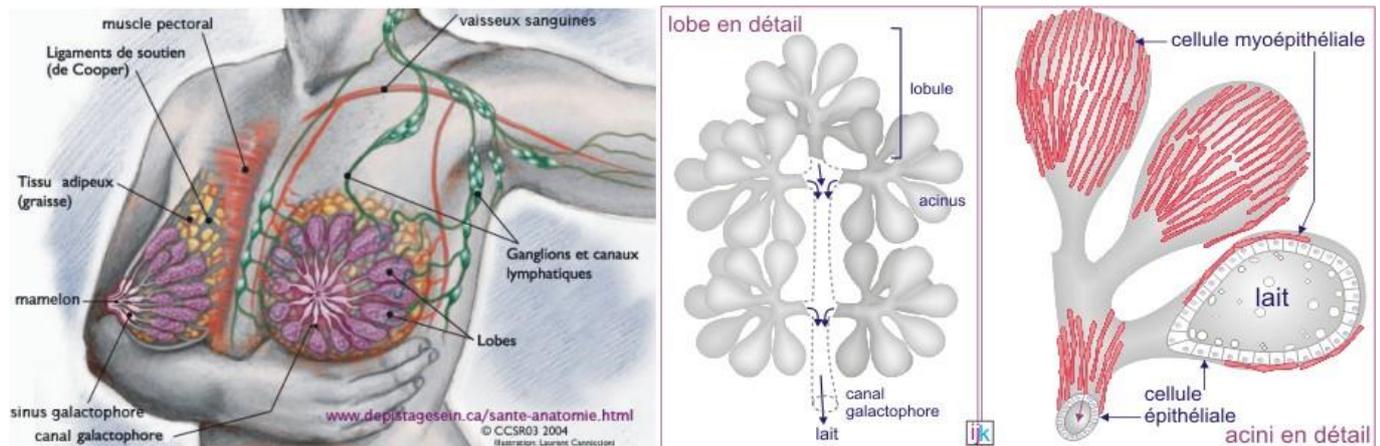
Le transfert d'énergie des rayonnements ionisants à la matière vivante est responsable des effets biologiques de ces rayonnements. Cette ionisation affecte les cellules des tissus ou des organes exposés, de sorte que les processus biologiques des cellules sont perturbés. Cela peut conduire à :

- L'altération de l'ADN en provoquant des lésions qui peuvent être de plusieurs types, essentiellement des cassures simple brin et double brin.[2]

Morphologie et histologie du sein normal

I. Structure générale du sein :

La glande mammaire est un organe à développement continu depuis le stade Embryonnaire, à travers la puberté, les cycles menstruels et la grossesse Jusqu'à l'atrophie à travers la ménopause.



Flg.3 : anatomie du sein

Donc, la glande mammaire est une masse de poids variable selon le tissu adipeux qui la compose, aplatie, d'avant en arrière. Elle est organisée en une vingtaine de lobes.

Chaque **lobe** contient plusieurs lobules, et chaque lobule est composé de plusieurs alvéoles ou acinus.

Au sommet du **mamelon** s'abouchent 10 à 20 canaux galactophores qui assurent en cas d'allaitement l'éjection laitière.

Chacun de ces canaux rejoint un **lobule** qui est lui-même composé de plusieurs **alvéoles** ou **acinus** qui sont une sorte de cavité arrondie en forme de cul de sac qui constitue la partie sécrétrice de la glande.

En dehors de tissus glandulaire, le sein est rempli des tissus graisseux.

Ainsi, sous le mamelon on trouve **l'aréole**, formée par des glandes cutanées et sébacées, qui joue le rôle du contrôle de la fonction excrétrice du sein au moment de la lactation due à sa disposition des fibres musculaires lisses.

En bref, L'organe renferme donc deux structures essentielles, une structure à visée sécrétoire qui est le lobule et une structure à visée excrétrice qui est le canal excréteur encore appelé canal galactophore.

Les lobules sont essentiellement situés à la périphérie du sein par rapport au mamelon, plus particulièrement dans le **quadrant supérieur externe**.

1. Le lobule :

❖ Structure :

Le lobule est une formation sphérique d'environ 0,5 à 1 mm de diamètre constituée de petits tubes borgnes (appelés *ductules terminaux*) agencés de manière radiée autour d'un canal collecteur intra-lobulaire (le galactophore terminal intra-lobulaire). Ces ductules terminaux, au nombre de 20 à 100, sont entourés par un tissu *fibro-collagène* lâche appelé *tissu palléal* et dont les limites périphériques séparent le lobule du tissu fibro-collagène de soutien. Ce tissu est un tissu " spécialisé " sans tissu adipeux, sensible aux variations hormonales. Par ailleurs un tissu conjonctif dense et très vascularisé entoure le lobule.

Le revêtement épithélial des lobules est à double couche, la couche interne faite de cellules épithéliales bordant la lumière du tubule, tandis que la couche externe est faite de cellules myoépithéliales.

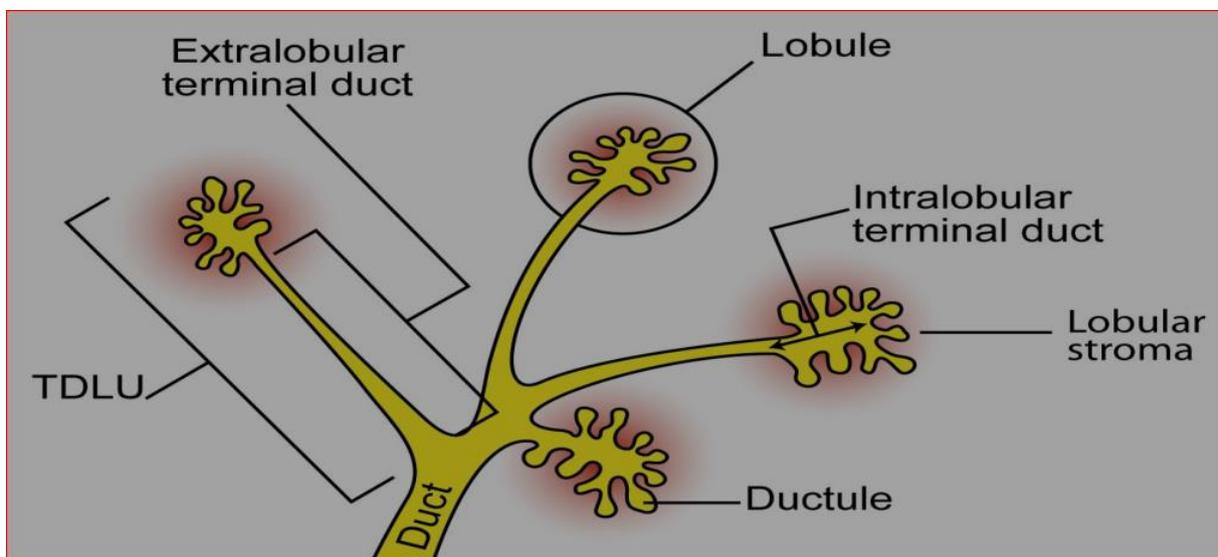


Fig. 4 : présentation schématique d'une unité terminale ductulo-lobulaire [8].

En 1975, Wellings a développé le concept de TDLU (Terminal Duct Lobular Unit ou *unité terminale ductulo-lobulaire*) qui englobe le lobule et le galactophore terminal extralobulaire.

Ce galactophore terminal représente la dernière division du galactophore avant le lobule. Il est court et de longueur voisine de celle du diamètre lobulaire, soit environ 1mm. Ce TDLU est doué par sa grande hormono-réceptivité, représente le lieu de développement de la plupart des proliférations épithéliales bénignes et malignes.

2. La cellule épithéliale :

Elle est le point de départ de la très grande majorité des carcinomes mammaires. Dans au moins 98% des cas le cancer du sein est un adénocarcinome développé à partir de l'épithélium glandulaire (principalement de celui de ces unités terminales).

2-1. aspect morphologique :

Sachant que la glande mammaire est très vascularisée, ceci permet au **lactocytes** de bien synthétiser le lait dû à l'apport d'eau et de nutriments à travers le sang pour la lactation. Ceci aboutit à un changement important dans la morphologie mammaire de telle sorte qu'au repos, elles sont basses, cuboïdes avec un noyau central ovale et un cytoplasme peu abondant.

Dans la phase de sécrétion, elles deviennent au contraire hautes, avec un cytoplasme plus abondant qui déplace l'extrémité apicale dans la lumière de l'acinus.

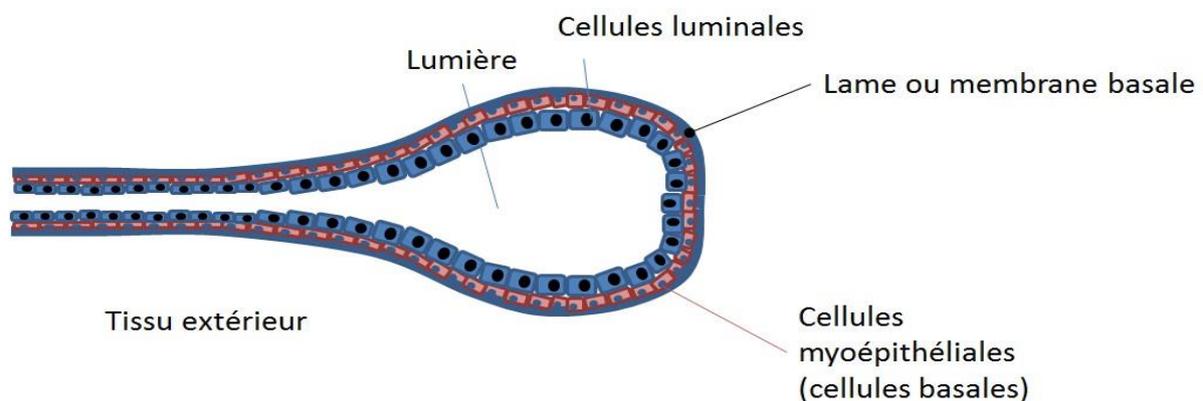


Fig. 5 : représentation schématique des cellules épithéliales (luminales) [9]

3. La cellule myoépithéliale :

Cette cellule n'est pas spécifique au sein mais on l'a retrouvée également dans les glandes salivaires et sudorales. Elle est située entre les cellules épithéliales et la membrane basale.

La cellule myoépithéliale participe dans l'élaboration et des propriétés contractiles qui favorisent l'éjection du lait et l'apparition des espaces intercellulaires permettant de meilleur échange entre l'épithélium et le tissu palléal.[9]

3-1. aspect morphologique :

Ces cellules situées à la périphérie des canaux ont typiquement des hémidesmosomes, des filaments cytoplasmiques avec des densités focales et des vésicules de pinocytose le long de la membrane plasmique.

4. La membrane basale :

Il s'agit d'une structure membranaire soutenant l'épithélium synthétisée par les cellules épithéliales.

La membrane basale est une zone d'échange et de contact entre l'épithélium et le tissu conjonctif. En oncologie, la membrane basale s'oppose à la dissémination des

cellules cancéreuses et son respect par les cellules néoplasiques a permis de définir le concept du carcinome in situ.

Au-delà de la membrane basale, se situe le tissu palléal. [9]

5. Le tissu palléal :

Il s'agit d'un tissu conjonctif très vascularisé enveloppant les ductules terminaux et généralement bien séparé du tissu conjonctif interlobulaire environnant qui est plus dense.

Sa densité est variable selon le cycle hormonal ou de l'âge, très actif. Le tissu palléal est :

- ✓ Un lieu d'échange où se produisent les modifications cycliques d'origine hormonale.
- ✓ Un site privilégié de la croissance mammaire, en particulier à l'adolescence et chez l'adulte dans les phénomènes d'adénome.
- ✓ Propice au développement d'une réaction inflammatoire, en particulier dans les mastites ou au contact des carcinomes in situ.
- ✓ A l'origine des tumeurs à dominance conjonctive comme le *fibroadénome*. [9]

II. Classification de l'OMS :

1. Carcinomes non infiltrants :

1-1. Carcinome canalaire in situ (CCIS) :

Le CCIS est une lésion précancéreuse. Il naît au niveau de l'unité ductulo-lobulaire du sein et envahit par contiguïté l'arbre canalaire. En principe, les cellules cancéreuses ne dépassent pas la membrane basale et n'envahissent pas le tissu conjonctif, mais il a été révélé que 30 % des CCIS non traités deviendraient des carcinomes invasifs. [9]

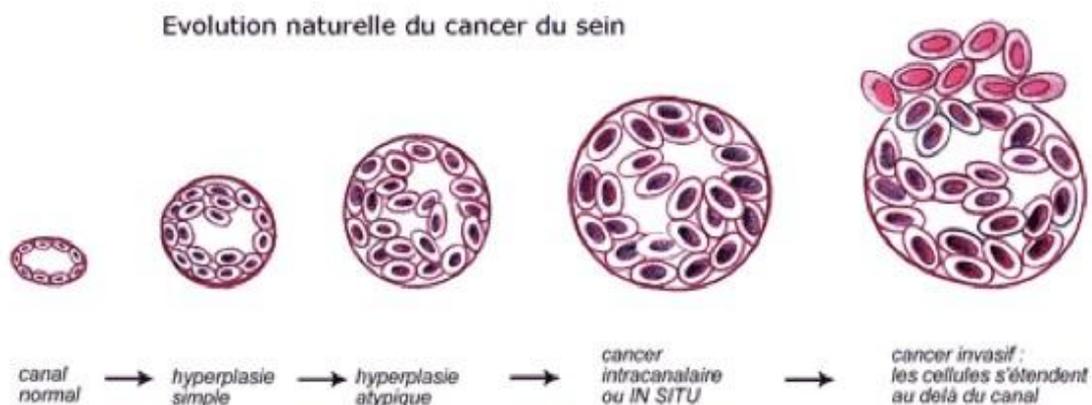


Fig. 6 : représentation schématique de l'évolution naturelle du CCIS [9]

L'OMS définit le CCIS comme une lésion intracanalairé caractérisée par une prolifération cellulaire accrue, des atypies cellulaires légères et une tendance inhérente mais non obligatoire vers un carcinome mammaire infiltrant.

La classification des CCIS est actuellement basée sur le grade nucléaire, la présence de nécrose et le type architectural

1-1-1. Le grade nucléaire :

Noyaux de bas grade : noyaux d'apparence monotone dont la taille est 1.5 à 2 fois la taille des globules rouges, avec une chromatine fine et rarement des nucléoles ou des mitoses.

Noyaux de haut grade : noyaux pléomorphes dont la taille est supérieure à 2,5 fois la taille des globules rouges, avec une chromatine hétérogène, des nucléoles proéminents et multiples et des mitoses.

Noyaux de grade intermédiaire : ceux que l'on ne peut pas classer dans les catégories précédents.[9]

1-1-2. La nécrose tumorale :

Le pathologiste doit préciser s'il y a une nécrose ou non

Elle est classée en ;

Comédonécrose : toute zone de nécrose centrale, linéaire, en section longitudinale, au sein d'un canal.

Nécrose ponctuée : toute zone de nécrose non linéaire en section longitudinale.[9]

1-1-3. Le type architectural :

CCIS de type comédocarcinome : il s'agit en général des lésions de grande taille.

La lumière des canaux et des lobules est comblée par une nécrose centrale. Des calcifications peuvent se développer à partir de cette nécrose. Des cellules carcinomateuses plus ou moins cohésives ou formant une bordure massive entourent la nécrose centrale. Ces cellules sont de grande taille et ont des noyaux par définition de haut grade.

CCIS de type cribiforme : les canaux et les lobules sont comblés par une prolifération cellulaire criblée de lumières secondaires à l'emporte-pièce.

CCIS de type micropapillaire : les cellules carcinomateuses s'organisent en structures digitiformes sans axe conjonctivo-vasculaire central, se projetant dans la lumière des canaux colonisés.

CCID de type massif : les cellules s'organisent en plages massives et cohésives comblant et distendant les structures mammaires. Les cellules ont des limites cytoplasmiques nettes.

1-2. Carcinome lobulaire in situ (CLIS) :

Le CLIS est une accumulation de cellules anormales dans les lobules. Ces cellules ne se propagent pas hors des lobules jusque dans le tissu mammaire voisin. Le CLIS apparaît souvent dans bien des parties différentes du sein en même temps. Il se manifeste fréquemment dans les deux seins à la fois.

Le CLIS n'est pas vraiment un état précancéreux ou un cancer du sein. Le CLIS est le signe, ou marqueur, révélant qu'une femme risque davantage d'avoir un jour un cancer du sein. De nombreuses femmes qui sont atteintes d'un CLIS n'auront pas de cancer du sein infiltrant.

Statistiquement parlant, le CLIS est une lésion rare (1 à 3.8% des cancers de sein), il est retrouvé dans 0.5 à 4% des biopsies réalisées pour lésions bénignes. C'est une prolifération épithéliale développée à partir de l'épithélium des lobules. Les acinis apparaissent comblées et distendues par des petites cellules rondes, monotones et non cohésives. Le CLIS peut s'accompagner d'altérations épithéliales extralobulaires, en particulier sous la forme d'une infiltration dite **pagétoïde** de l'épithélium des canaux galactophores juxtalobulaires.[9]

2. Carcinome canalaire infiltrant de type non spécifique :

Il s'agit de la forme la plus fréquente du cancer de sein représentant environ 80 % des carcinomes mammaires infiltrants. Les termes «de type non spécifique » (TNS) ou «sans autre indication » (SAI) correspondent au fait que ces tumeurs ne présentent pas des caractéristiques morphologiques pour les classer dans une autre catégorie, comme le carcinome lobulaire. Il s'agit le plus souvent d'une tumeur palpable, plus rarement d'une image mammographique.

Comme son nom l'indique, ce type de cancer prend naissance dans les lobules de sein puis traverse la membrane basale et envahit le tissu mammaire voisin, il peut aussi se disséminer en formant des métastases qui envahissent tout le corps.

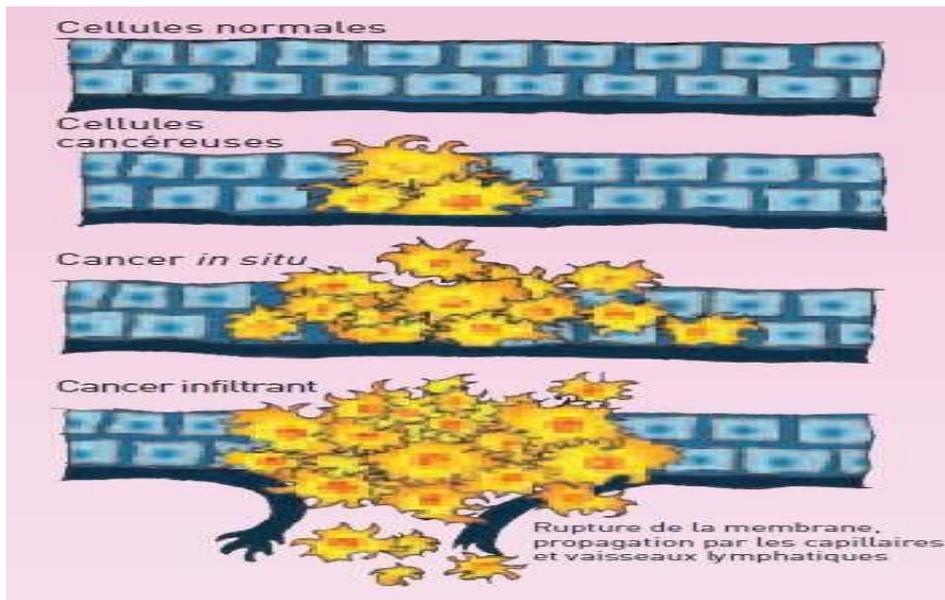


Fig. 7 : évolution du carcinome canalaire.[9]

III. Diagnostique :

Pour se protéger du danger de cancer, il est recommandé tous les ans dès l'âge de 25 ans de faire un examen clinique par palpation chez un professionnel de santé.

Et sachant que l'âge est un facteur de risque si important, les femmes âgées entre 50 et 74 ans et qui ne présentent aucun facteur de risque autre que leurs âge, une mammographie tous les 2 ans est nécessaire.

1. La mammographie :

La mammographie est une technique d'imagerie médicale recourant aux rayons X et qui permet de voir l'intérieur de la glande mammaire, et d'obtenir une image imprimée sur un film argentique visualisant la structure interne du sein.

Cet examen est réalisé grâce à un appareil uniquement dédié à cet effet, permet de détecter les éventuelles lésions cancéreuses présentes dans la glande mammaire, avant qu'elles n'entraînent l'apparition de symptômes graves.

En pratique, lors de l'examen, les patientes posent successivement leurs seins entre deux plaques qui vont les compresser et les aplatir légèrement, permettant ainsi à l'appareil de radiographie de réaliser plusieurs clichés.[6]

1-1. Les classements de la mammographie :

La classification des résultats d'une mammographie comprend 6 catégories. Ces dernières ont été définies par l'*American College of Radiology (ACR)* et sont utilisées par la majorité des professionnels de santé à travers le monde.

Les données obtenues à partir d'un examen mammographique sont classées en :

- **ACRO** : un tel classement indique que les résultats nécessitent un examen complémentaire, par exemple une lecture par un autre médecin. De nouveaux examens peuvent également être prescrits.

- **ACR1** : cela signifie que la mammographie n'a révélé aucun problème de santé, la poitrine de la patiente est parfaitement normale.
- **ACR3** : cette classification indique la présence d'une anomalie d'apparence bénigne, mais nécessitant tout de même une surveillance à court terme, d'une durée de 3 à 6 mois. La surveillance pourra prendre la forme de nouveaux examens radiologiques, selon une échéance définie par le radiologue et en association avec le médecin traitant.
- **ACR4** : cette catégorie signifie qu'une lésion douteuse ou indéterminée a été détectée et qu'une biopsie et/ou une Cytoponction sont nécessaires pour apporter un diagnostic précis. La lésion identifiée peut être bénigne, précancéreuse ou indiquer que la patiente souffre d'un cancer.
- **ACR5** : l'examen mammographique a relevé la présence d'une lésion évocatrice d'un cancer. Les patientes présentant ce type de résultat se voient systématiquement prescrire une biopsie ou une exérèse, une intervention chirurgicale servant à retirer un élément nuisible ou inutile à l'organisme, comme une tumeur ou un organe. Dans la majorité des cas, la classification d'une mammographie en catégorie ACR5 débouchera sur l'identification d'un cancer.
- **ACR6** : le cancer est prouvé histologiquement. [6]

Quelque fois, pour des raisons de fiabilité, la mammographie est complétée par une échographie.

2. L'échographie :

Cet examen repose sur l'exploration des seins par le biais d'ultrasons, comme lorsque l'on réalise une échographie de grossesse. En pratique, le médecin applique du gel sur la poitrine avant de se munir d'une sonde permettant de mieux détecter les anomalies.

Afin d'affiner le diagnostic, autres examens complémentaires sont effectués.[6]

3. Biopsie :

Elle permet de prélever un échantillon depuis le quadrant suspect dans le but de l'examiner. [6]

4. Cytoponction :

Cet acte similaire à la biopsie, consiste à introduire une aiguille très fine dans la zone présentant une anomalie. Une seringue permet ensuite d'extraire des cellules qui seront analysées au microscope par un spécialiste. [6]

IV. Grade histopronostique de Scorf bloom et Richardson :

La classification histologique permet de regrouper les cellules cancéreuses du sein selon leur apparence et leur comportement lorsqu'on les observe au microscope.

Pour connaître la classification histologique d'une tumeur, on examine au microscope le prélèvement fait par biopsie. On lui donne ensuite un grade en fonction de l'apparence et du comportement des cellules cancéreuses qu'on compare à ceux des

cellules normales (différenciation). Cela peut donner à l'équipe soignante une idée de la rapidité à laquelle le cancer peut se développer et de la probabilité de propagation.

La classification histologique joue un rôle important dans la planification du traitement du cancer et peut également permettre de prévoir l'évolution de la maladie (**pronostic**).

Le système de classification le plus couramment employé est le grade de Scarff-Bloom-Richardson, on y a recours pour les cancers de sein infiltrants, c'est-à-dire qui se sont propagées au-delà de leur emplacement d'origine jusque dans les tissus voisins.

La classification histologique se base sur 3 caractéristiques différentes des cellules de la tumeur. On assigne à chacune de ces caractéristiques un **score de 1 à 3**. [5]

1. Formation des tubules :

Pourcentage de la tumeur qui est formée de structures tubulaires.

- 1- La tumeur est faite de plus de 75 % des tubules.
- 2- La tumeur est faite de 10 à 75 % des tubules.
- 3- La tumeur est faite de moins de 10 % des tubules. [5]

2. Pléomorphisme nucléaire :

Le degré de changement de la forme et la taille de noyau des cellules tumorales.

1. Les noyaux sont de petite taille et de forme régulière
2. Les noyaux sont de taille moyenne à grande, mais leurs tailles et leurs formes sont plutôt les mêmes.
3. Les noyaux sont gros, mais leur taille et leur forme varient. [5]

3. fréquence des mitoses :

Le nombre de cellules qui se divisent activement.

1. Les cellules tumorales se divisent lentement.
2. Les cellules tumorales se divisent à une vitesse moyenne.
3. Les cellules tumorales se divisent rapidement.

On additionne ensuite chacun de ces scores et le total ainsi obtenu, qui varie entre 3 et 9 permet de déterminer quel est le grade de la tumeur. [5]

Score total de 3,4 ou 5 : grade I

Score total de 6 ou 7 : grade II

Score total de 8 à 9 : grade III

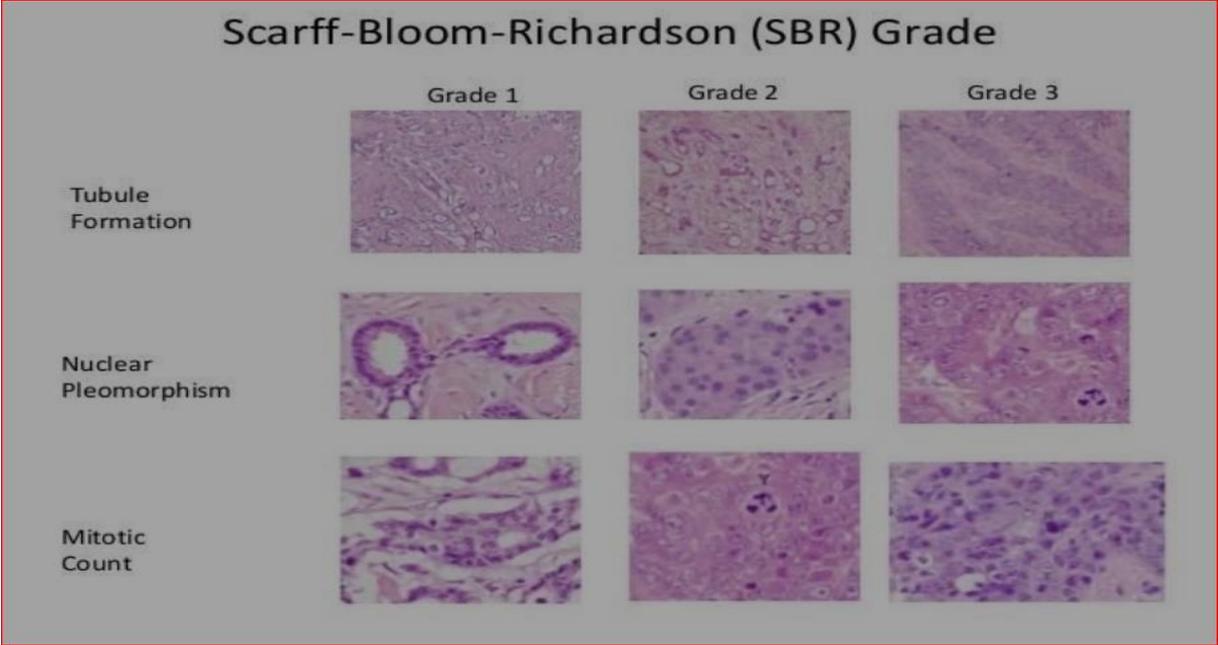


Fig. 8 : classification selon SBR [5]

Matériels et méthodes

I. Matériel :

C'est une étude histologique qui a été réalisée au sein du laboratoire d'anatomie pathologique de D^r.AMMOR (Fès)

Pour réaliser ce travail, nous avons recueillis pendant ces deux mois, une pièce opératoire de mastectomie avec son curage ganglionnaire.

II. Méthodes :

A. enregistrement :

Lorsqu'un prélèvement parvient au laboratoire, il est enregistré et reçoit un code d'identification unique. Celui-ci sera retranscrit sur les blocs et les lames, qui seront examinés sur le microscope optique après le traitement technique du prélèvement. Chaque prélèvement doit être accompagné d'une fiche de renseignements cliniques remplie par le médecin prescripteur.

B. Etape macroscopique :

1. Généralités :

La prise en charge des pièces d'exérèse mammaire a pour objectif d'obtenir des informations concernant des aspects morphologiques, topographiques et histopronostique utiles pour le diagnostic et le traitement des lésions mammaires.

Dans tous les cas, il est important de fournir au pathologiste des renseignements cliniques et radiologiques. La prise en charge macroscopique doit être adaptée en fonction du prélèvement reçu.

2. Mastectomie :



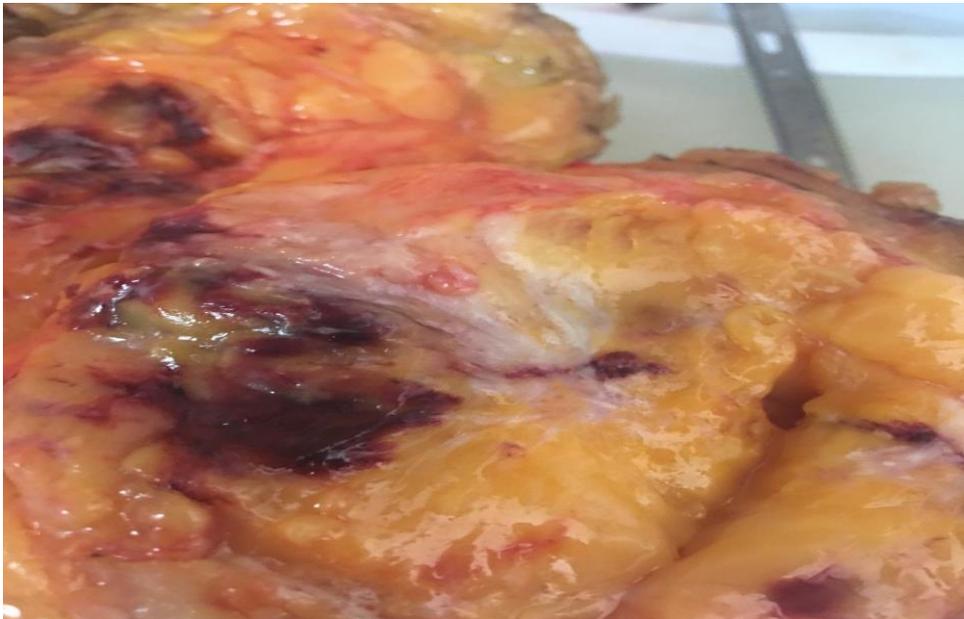


Fig9 : étapes de la prise en charge d'une pièce de mastectomie

1. mesure de la pièce dans les 3 dimensions.
2. ancrage des berges de la pièce
3. coupes longitudinales sériées de la pièce en 1 cm en gardant le lambeau cutané intact.
4. analyse de la pièce par la vue et le toucher (palpation), montrant une tumeur blanchâtre, dure et spiculée.

Les prélèvements systématiques effectués sur : les limites de résection chirurgicales périphériques et la limite profonde.

Tumeur : 4 prélèvements au minimum, dans 3 directions, ces 4 prélèvements doivent posséder une partie de la limite supérieure, inférieure, externe et interne. En incluant une section représentative de la tumeur dans son plus grand axe.

Mamelon : 2 à 3 prélèvements perpendiculaires au plan cutané et un prélèvement rétro-mamelonnaire parallèle au plan cutané.

3. Curage axillaire :

Tous les ganglions sont prélevés et inclus en totalité. Une tranche de section représentative suffit pour les ganglions manifestement envahis à l'examen macroscopique. Les plus grands ganglions sont coupés en tranches macroscopiques sériées de 2cm d'épaisseur. Les plus petits ne peuvent être coupés en tranches, sont inclus isolément ou à plusieurs en une ou plusieurs cassettes.

Il est nécessaire d'examiner un minimum de 12 ganglions pour considérer l'information pronostique fournie par le pathologiste comme fiable.

C. Histologie :

1. Obtention des coupes :

1-1. fixation :

❖ But :

Les tissus vivants sont des systèmes dynamiques qui répondent à la présence ou l'absence de certains stimuli.

L'histologie permet d'étudier la morphologie des tissus vivants c'est-à-dire la structure qui était dans l'organisme, mais pour que cette structure soit réalisable, il faut immobiliser les cellules dans un état plus proche que possible de l'état vivant : celui-ci lui doit aller lui permettre de résister à toute manipulation.

Il est important de noter que la fixation est une étape critique de la préparation des tissus puisqu'un tissu mal préservé ne peut pas être reconstruit. [7]

❖ Mécanisme de la fixation :

La fixation agit sur les molécules qui composent les tissus. Cette action a deux facettes qui peuvent paraître contradictoire à certains égards.

La première est l'inactivation des molécules qui pourraient changer la morphologie tissulaire (les enzymes). La seconde est la préservation de l'intégrité chimique des tissus ce qui permet de faire la relation entre la morphologie et la chimie. [7]

❖ Les effets de la fixation :

- Immobilisation des cellules et des tissus.
- Inhibition de la nécrose et de l'autolyse cellulaire.
- Inhibition de la putréfaction des tissus.
- Solidification du matériel colloïdal.
- Durcissement des tissus.

❖ Les types de fixation :

Grace à des procédés chimiques ou grâce à des procédés physiques.

Mais le plus souvent, on utilise le procédé chimique en utilisant un moyen de fixation par immersion dans le formol ou le formaldéhyde qui est un gaz incolore et inflammable que l'on achète en solution aqueuse saturé (40 %).

La durée de fixation dépend de la taille de prélèvement : au minimum 2 à 5 heures pour une biopsie et au minimum 48 heures pour une pièce opératoire.

1-2. Circulation :

En histologie, on veut obtenir des coupes minces à partir des pièces tissulaires.

L'épaisseur à laquelle on doit pouvoir confectionner les coupes varie habituellement de 2 à 4 µm.

Quiconque s'est déjà essayé de trancher un objet mou (comme la viande) comprendra qu'il est indispensable d'augmenter la rigidité du tissu surtout si on veut le couper très mince, la fixation donne déjà une certaine rigidité qui demeure insuffisante.

On dispose de 2 moyens pour durcir encore plus le tissu : la congélation et l'imprégnation du tissu par une matière rigide qui lui donnera la consistance mécanique voulue. Les substances utilisées dans le second cas sont appelées milieux d'inclusions. Il se trouve que plusieurs milieux d'inclusions n'ont aucune affinité pour l'eau dont les tissus sont imprégnés : ON DIT qu'ils ne sont pas miscibles à l'eau. Ainsi, si l'on prolonge le tissu dans un milieu d'inclusion liquide celui-ci ne pourra pas pénétrer dans le tissu, de la même manière, l'eau que contient le tissu y demeurera emprisonnée. La consistance du tissu sera donc sensiblement inaltérée. Si l'on veut que le milieu d'inclusion agisse, il faut d'abord passer le tissu dans des liquides intermédiaires qui sont miscibles à l'eau (de manière à l'enlever du tissu) et au milieu d'inclusion (de manière à le laisser pénétrer dans le tissu). [7]

1-2. les étapes de la circulation :

A – le post mordantage :

Même si le post mordantage ne sert pas à faciliter l'imprégnation du tissu par la paraffine, il est couplé à la circulation.

Etant donné que les tissus fixés au formol se colorent mal, on s'arrange de les passer dans un mélange fixateur mordantageur qui est contenu dans le 1^{er} bain de la circulation.

B- la déshydratation :

La 1^{ère} étape proprement dite de la circulation est la déshydratation ; elle consiste à débarrasser le tissu de l'eau qu'il contient (puisque la plupart des fixateurs sont des mélanges aqueux. Donc, on prolonge le tissu dans 3 bains d'éthanol en concentrations croissantes.

C- l'éclaircissement :

Consiste à remplacer l'éthanol par un solvant de la paraffine en utilisant des hydrocarbures benzéniques comme le Xylène ou le toluène.

D- l'imprégnation :

L'imprégnation est l'étape terminale de la circulation, en effet, les 2 autres étapes n'existent que dans la mesure où elles préparent le tissu à subir l'imprégnation qui se fait par la paraffine en à 56°C.

Ces étapes sont automatisées dans un appareil à inclusion.

L'appareil utilisé dans le laboratoire de Dr.AMMOR est un appareil à bain unique qui ne comprend qu'un seul contenant dans lequel les divers réactifs passent successivement, ceux-ci sont entreposés dans des bouteilles reliées au bain et les changements de liquide se font à l'aide d'une pompe. Ce procédé évite le déplacement des tissus et leur contact avec l'air ambiant aussi il réduit grandement l'émission des vapeurs de solvants dans l'atmosphère de travail, cela est plus sain pour les technologistes. [7]

1-3. L'enrobage :

Cette étape suit celle de la circulation. Elle consiste à réorienter convenablement le fragment tissulaire dans le sens de la coupe dans un moule de paraffine et à inclure le tissu imprégné dans un bloc fait de milieu d'inclusion. Ce bloc est plus facile à manipuler que le tissu seul : On peut l'attacher à la pince porte (objet du microtome) sans briser la pièce, l'enrobage lui permet de fournir un support externe à la fois pendant et après la coupe.

Au moment de la coupe, la présence de la paraffine autour du tissu facilite l'opération. Pour que l'on puisse vraiment tirer parti de cet avantage, il est nécessaire toutefois que la paraffine utilisé pour l'enrobage ait les mêmes caractéristiques que celle qui servi pour l'imprégnation.

Il faut noter que la paraffine est substance indifférente qui ne réagit pas avec composants tissulaires. [7]

1-4. Microtomie :

Une fois que le tissu est inclus dans un bloc homogène, il faut en faire des coupes minces de 2 à 4 µm d'épaisseur en utilisant un microtome rotatif.

Après l'obtention des rubans des cellules, on prend la lame et on ajoute sur laquelle une solution de l'alcool (70%) puis le ruban obtenu pour empêcher le collage de ruban avec la lame, puis après on immerge la lame dans un marie contenant de l'eau

et de la gélatine ce qui permet de coller de manière définitive les fines coupes sur la lame.

2. les étapes pratiques de la coloration :

Tous procédés de coloration des coupes à paraffine se déroulent selon un plan général commun, quelle que soit la technique employée ; on distingue 3 temps dans tout procédé de la coloration. Il y a d'abord les étapes préparatoires à la coloration, puis celle de la coloration proprement dite et enfin les étapes préparatoires au montage. Le montage lui-même ne fait pas partie de la coloration puisqu'il s'effectue en dehors des bains de coloration.

2-1. les étapes préparatoires de la coloration :

Il s'agit de simples manipulations qui servent à préparer la coupe à recevoir les colorants qu'on veut lui faire capter. Ce sont essentiellement le déparaffinage qui sert à enlever la paraffine du tissu pour que les colorants puissent le pénétrer en utilisant le toluène car c'est l'agent éclaircissant qui dissout le mieux la paraffine donc on passe les coupes dans 2 bains de toluène pendant 3 à 5 min chaque fois.

Puis, l'hydratation qui consiste à retirer le toluène du tissu et de le remplacer par de l'eau (car la plupart des colorants sont utilisés en solution aqueuse) donc leur pénétration ne peut être assurée que si les coupes sont imprégnés d'eau, pour réaliser ceci, on utilise, on utilise l'éthanol en concentrations décroissantes (pour réduire la force des courants qui se créent par sa sortie du tissu et par l'entrée de l'eau).

2-2. Coloration :

Cette coloration histologique est dénommée **HES** dans laquelle on colore habituellement les noyaux avec un colorant foncé (bleu ou noir) ce qui permet de mettre en évidence des structures bien déterminées qui serviront de point de repère au cours de l'observation du tissu. La coloration usuelle associe un colorant basique nucléaire (**hématoxyline**) et un colorant acide cytoplasmique (**éosine**). On y ajoute souvent le safran qui se fixe sur les fibres de collagène. [7]

3. les étapes préparatoires au montage :

Se résume en 2 étapes essentielles : **la déshydratation** qui doit être rapide car l'éthanol surtout en faible concentration est susceptible d'extraire plusieurs colorants des coupes.

On passe les coupes dans un bain d'éthanol à 95% pendant 30 à 60 secondes puis dans un bain d'éthanol absolu d'une durée équivalente.

Pour la 2^{ème} étape ; **l'éclaircissement** qui consiste à passer les coupes dans un bain de toluène pendant 30 à 60 min.

4. Montage :

Qui consiste à fixer à l'aide d'une lamelle de verre sur des échantillons histologiques en utilisant un milieu de montage résineux ayant un indice de réfraction qui se rapproche de celui du verre afin :

- ❖ D'assurer une protection mécanique des coupes tissulaires (éviter l'écrasement des tissus).
- ❖ D'assurer une protection chimique des colorants (oxydation des colorants par l'air ambiant)

5. Etude en microscopie optique :

L'observation des coupes colorées est effectuée à l'aide d'un microscope optique. Cet appareil permet d'obtenir une image agrandie (20 à 1000 fois) par une combinaison optique de la coupe éclairée par une lumière qui la traverse.

6. Classification histologique :

Au terme de cette étude morphologique, les cas ont été classés selon la classification histologique de l'OMS selon le grading de SBR.[5]

Résultats

Les résultats de l'analyse anatomo-pathologique sont donnés sous la forme d'un compte-rendu écrit, dans lequel les lésions sont décrites, puis interprétées, avec le cas échéant une description des méthodes complémentaires utilisées, pour aboutir à une conclusion synthétique : diagnostic lésionnel ou hypothèses de diagnostic en fonction des renseignements fournis et des lésions observées.

A. Mastectomie :

Il s'agit d'une mastectomie droite d'une patiente âgée de 60 ans parvenue le 20/04/2019.

Macroscopiquement :

Cette pièce opératoire est de 22x16x5cm, le lambeau cutané mesure 22x16, le mamelon rétracté. A la coupe on note la présence d'un nodule mal limité, hémorragique de 2,5 sur 2cm situé à 5cm de la limite supérieure, à 10 cm de la limite inférieure, à 3cm de la limite interne à 12cm de la limite externe et à 3,5 de la limite profonde. Le curage ganglionnaire est parvenu en plusieurs fragments de 2 à 12cm,

On y trouve 23 ganglions de 0,3 à 2cm.

Histologiquement :

Les prélèvements réalisés au niveau de la pièce retrouvent une prolifération carcinomateuse faite de tubes, de travées voire de cellules isolées.

Les cellules tumorales sont franchement atypique Monomorphes, aux cytoplasmes basophiles et aux noyaux hyper chromatique.les mitoses sont peu nombreuses estimées à moins de 3 mitoses par dix champs au fort grossissement.

Le stroma est particulièrement riche en mucine, traversé par quelques structures vasculaires. Pas vus d'embolies néoplasique péri tumoraux ni de composante in situ intercalaire. On y trouve par ailleurs de large foyers de mastose.

Les limites chirurgicales sont saines.

Le mamelon est indemne de toute localisation tumorale.

Le curage ganglionnaire retrouve 23 ganglions, tous indemnes de toute localisation tumorale 23N- /23N.

Donc il s'agit d'un carcinome mucineux de 2,5 cm du grand axe du sein gauche (Classification OMS 2012) et de Grade I selon SBR.

B. l'incidence du cancer du sein durant l'année 2018 :

On a fait les statistiques collectés depuis l'archive de laboratoire du docteur AMMOR, L'échantillon trouvé compte 230 cas, dont 100 sont trouvées après l'analyse anatomopathologique sains et 130 atteintes par le cancer du sein. L'histogramme ci-dessous illustrera les résultats obtenus.

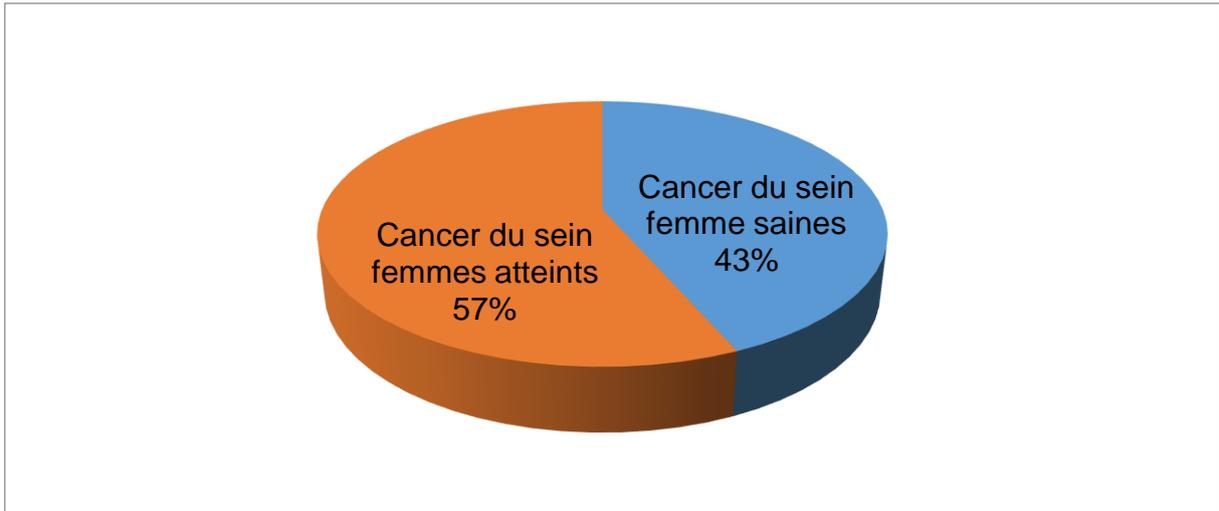
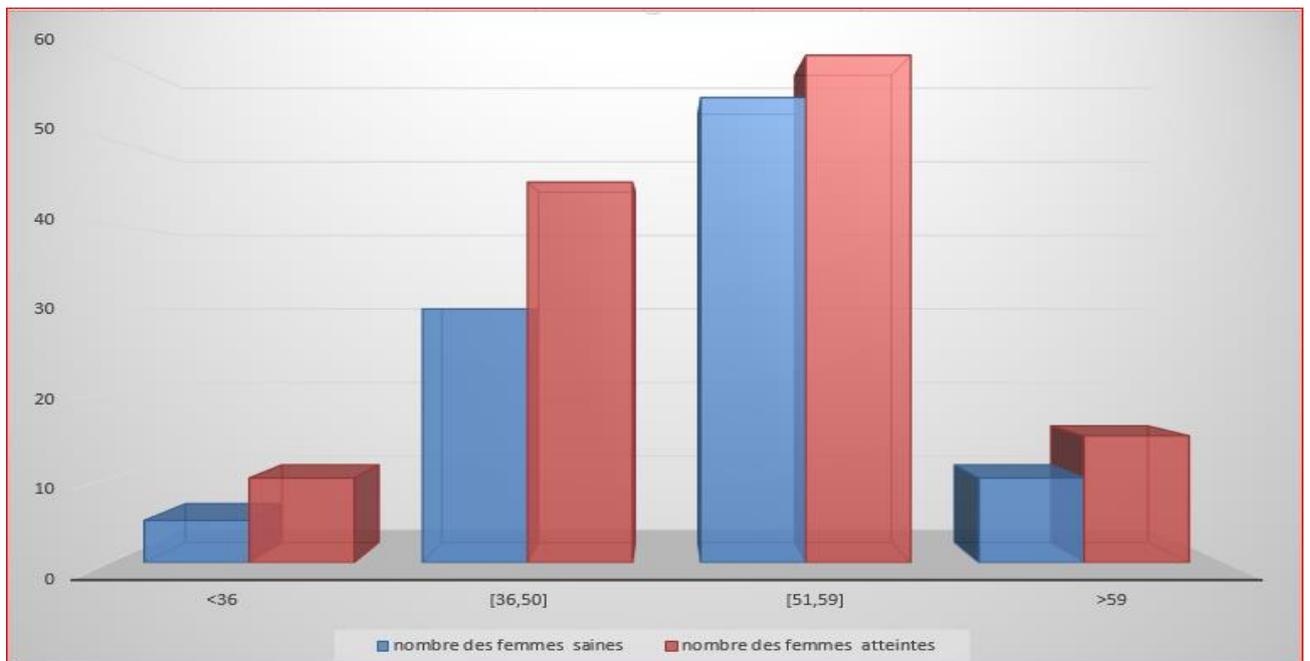


Diagramme en secteurs représentant l'incidence du cancer du sein chez l'échantillon

C. Répartition selon l'âge :



Histogramme représentant l'âge de l'échantillon

Interprétation :

Cette histogramme représente le nombre de femmes témoins et saines en fonction de leurs âge, comme illustré, on voit que le nombre des femmes atteintes croit avec l'âge surtout dans l'intervalle compris entre 51 et 59 ans.

Ceci nous permettra de vérifier que l'âge est un facteur de risque très important, ainsi que l'intervalle de risque maximal est [51,59] ans.

Discussion

Problématique de la prise en charge des cancers de sein :

Le cancer de sein est le cancer le plus fréquent et le plus meurtrier chez la femme au Maroc. Malgré les progrès accomplis ces dernières années, la survie stagne autour de 70% à 5 ans. Les indications thérapeutiques sont fondées sur des facteurs pronostiques qui, globalement, ont peu évolué depuis une quinzaine d'années. Pourtant, ces facteurs histologiques et cliniques sont insuffisants pour rendre compte de l'hétérogénéité évolutive de la maladie, conduisant un certain nombre de patientes vers des thérapeutiques inadaptées, toxiques, inutiles ou inefficaces.

Etant donné la disponibilité croissante de nouvelles molécules anti tumorales, il est crucial d'améliorer la classification pronostique du cancer de sein pour en affiner les indications thérapeutiques et améliorer la survie des patientes.

Face aux limites des approches conventionnelles, il est apparu que de nouvelles percées thérapeutiques ne seraient possibles qu'à travers une caractérisation moléculaire plus globale, détaillée et objective de la maladie.

Les altérations moléculaires du cancer de sein sont nombreuses et complexes, certaines conduisent au cancer, certaines recourent à un aspect phénotypique particulier, d'autres encore au caractère rapidement évolutif ou à la réponse à certains types de chimiothérapie

Donc, l'initiation et la progression du cancer de sein sont des processus comportant des changements moléculaires multiples, donc beaucoup sont reflétées par des changements d'expression de gènes au niveau des cellules malignes.

Les exemples de tels gènes incluent : ERBB2, CCND1, MYC, UPA et PAI1.

Ceci implique que le cancer de sein est groupe hétérogène de tumeurs. La base génétique phylogénique et multifactorielle de la maladie confère à chaque tumeur un phénotype et un potentiel évolutif propres. Cette hétérogénéité mal appréhendée par les paramètres pronostiques actuels est une raison majeure des échecs thérapeutiques. Tandis que la plupart des patientes atteintes de cancer reçoivent de la chimiothérapie, moins de 20% d'entre elles auront une réponse anatomopathologique complète (disparition des cellules invasives dans les échantillons pathologiques du tissu) qui prévoit fortement la survie à long terme.

En conséquence, le taux de survie sans métastase des patients recevant la chimiothérapie néo-adjuvante est seulement 60%.

Il y a un besoin véritable d'identifier les paramètres qui pourraient exactement prévoir l'efficacité de ce traitement pour chaque patiente.

Conclusion

De par son incidence, le cancer de 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 interindividuelles. Notre étude a porté sur une analyse histopathologique d'un seul cas de tumeur mammaire maligne colligée au niveau de laboratoire d'anatomie pathologique du Dr.AMMOR.

L'objectif de cette étude est d'avoir une idée claire et globale sur les différents types de cancer de sein voir la démarche anatomo-Histologique rigoureuse pour aboutir à un pronostic fiable selon la classification SBR. Les résultats obtenus ont révélé pour cette mastectomie qu'il s'agit d'un carcinome mucineux selon SBR

Ce qu'on a appris de cette étude c'est qu'il n'y a pas de cancer de sein mais des cancers de sein, en fonction de stade d'évolution, le lieu et les types de cellules à partir desquelles ils se sont propagés, il existe des formes qui évoluent de façon très favorable et, au contraire certains qui seront rapidement métastatiques.

On espère dans un future proche que la classification moléculaire du cancer de sein permettra d'entrevoir une nouvelle ère dans la prise en charge des cancers du sein, avec une approche bien individualisée, patiente par patiente.

Références bibliographiques :

[1] : Cancer de sein, guide à l'usage des femmes édition 2006

[2] : Société canadienne du cancer

https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/breast/risks/?region=qc#Exposition_rayonnements_ionisants

[3] : Organisation mondiale de santé

<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

[4]: Genetics home reference

<https://ghr.nlm.nih.gov/gene/BRCA2#location>

[5] : BIBLIOTHEQUE NATIONALE DE MEDECINE DES ETATS UNIS
INSTITUS NATIONAUX DE SANTE

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3280007/>

[6] : Programme Québécois de dépistage de cancer de sein

<http://www.depistagesein.ca/a-quoi-sert-la-compression/>

[7] : RENE, H. (1984) .TECHNIQUES D'HISTOLOGIE ET DE CYTOLOGIE,
chapitres2, 3,4.

[8] : Behrang, A. (2010). The terminal Ductal Lobular Unit. Disponible sur:

<http://roentgenrayreader.blogspot.com/2010/08/terminal-ductal-lobular-unit.html>

[9] : CHAHBOUNI, SANAE (2009), LA classification moléculaire du cancer du sein.TH.doct.faculté de médecine et de pharmacie FES.