



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)

Cancer du sein

Présenté par : Oumayma Frikel

Encadré par : Pr Samira Sefrioui

Dr AMMOR Jawad

Soutenu le : 07/07/2021

Devant le jury composé de :

- **Pr Samira Sefrioui**
- **Pr El Abida Kawakib**
- **Dr AMMOR Jawad**

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

Année universitaire 2020-2021

Remerciements

Je remercie d'abord le bon Dieu, le tout puissant, de m'avoir donné la force et la volonté d'entamer et de terminer ce travail. Avant d'entamer ce rapport, je tiens à remercier du fond du cœur toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Mes remerciements au **Docteur AMMOR**, propriétaire du laboratoire « anatomopathologique AMMOR » qui m'a donné l'opportunité de développer mes connaissances techniques et pratiques en matière d'examen histologique.

A **Docteur BenDahou Mohsin, Mme Amina El Oujli**, Co encadrantes externe au sein du même laboratoire, qui m'a toujours soutenu et aidé tout au long de mon stage.

A **Professeur Sefrioui** pour m'encadrer, d'être toujours accueillante envers moi et de me faire bénéficier de ses connaissances, ses conseils, son soutien.

Nous tenons à remercier les membres du jury pour avoir honoré de leur présence afin d'évaluer ce travail

Mes remerciements s'adressent également à **Mr Lemnaouar El Mehdi** pour son aide et son soutien moral et ses encouragements.

Je dedie ce travail a mon père et ma mère pour leur amour inestimable, leurs sacrifices, leur soutien, leur confiance et toutes les valeurs qu'ils ont su m'inculquer. A mes sœurs et mon frère pour leur tendresse, leur complicité.

Résumé

Le cancer du sein commence dans les cellules du sein. Une tumeur cancéreuse (maligne) est un ensemble de cellules cancéreuses capables de pénétrer et de détruire les tissus alentours. Elle peut également se propager à d'autres régions du corps (métastases).

Les études épidémiologiques, réalisées au laboratoire d'anatomopathologie, montrent que l'âge est l'un des facteurs de risque les plus importants parmi les autres facteurs (antécédents familiaux, obésité, antécédents génétiques, UV, consommation d'alcool . . .)

Selon ces études d'année 2021, 60% des échantillons ont un cancer du sein et près de 51% de ces cas positifs ont entre 41 et 59 ans. Et la proportion de grades SBR II est élevée, en particulier pour cette tranche d'âge.

Donc il faut améliorer la prise en charge thérapeutique et de la survie des patientes âgées atteintes d'un cancer du sein.

Table des figures

| | | |
|----|--|----|
| 1 | Quadrants du sein. | 3 |
| 2 | Structure generale du sein. | 4 |
| 3 | Coupe sagittale du sein et de la paroi thoracique | 5 |
| 4 | Variance génétique du risque de cancer du sein et PRS [1] | 6 |
| 5 | Etapas de la carcinogenèse | 8 |
| 6 | Microtomie | 18 |
| 7 | Sein avec le Curage | 21 |
| 8 | Vue d'une tumeur blanche dans le sein | 21 |
| 9 | Des Coupes longitudinale en série du sein | 22 |
| 10 | Incidence du cancer du sein chez l'échantillon | 23 |
| 11 | Histogramme représentant l'âge de l'échantillon | 24 |
| 12 | Les grades SBR et leurs pourcentages | 25 |
| 13 | Détermination du grade histologique en fonction de l'âge des patientes | 26 |

Liste des tableaux

| | | |
|---|---|----|
| 1 | Classification de l'American College of Radiology (ACR) | 9 |
| 2 | Formation des tubules – pourcentage de la tumeur qui est formé de structures tubulaires | 12 |
| 3 | Pléomorphisme nucléaire – degré de changement de la taille et de la forme du noyau des cellules tumorales | 12 |
| 4 | Fréquence des mitoses – nombre de cellules qui se divisent activement sur 10 champs | 12 |
| 5 | La description de chaque grade du cancer du sein | 13 |
| 6 | Pourcentages et nombre des cas positifs par tranche d'âge | 24 |

Abréviations

| | |
|-------------|--|
| <i>QSE</i> | Supéro-externe |
| <i>QSI</i> | Supéro-interne |
| <i>QIE</i> | Inféro-externe |
| <i>QII</i> | Inféro-interne |
| <i>PAM</i> | Plaque aréolo-mamelonnaire |
| <i>THS</i> | Traitement hormonal substitutif |
| <i>RCP</i> | Réunion de concertation pluridisciplinaire |
| <i>CCIS</i> | Carcinome canalaire in situ |
| <i>CLIS</i> | Cancers lobulaires in situ |
| <i>IRM</i> | Imagerie par résonance magnétique |
| <i>BRCA</i> | BReast CAncer |

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| Remerciements | i |
| Résumé | ii |
| Abréviations | iv |
| Introduction | 1 |
| 1 Synthèse Bibliographique | 2 |
| 1.1 Définition | 2 |
| 1.2 Morphologie et histologie du sein | 2 |
| 1.2.1 Anatomie descriptive | 2 |
| 1.2.1.1 Situation | 2 |
| 1.2.1.2 forme | 3 |
| 1.2.1.3 Poids | 3 |
| 1.2.1.4 Consistance | 3 |
| 1.2.2 Structure du sein | 3 |
| 1.3 Les facteurs de risque | 4 |
| 1.3.1 Facteurs de risque connus | 4 |
| 1.3.2 Facteurs de risque possibles | 7 |
| 1.4 Processus de carcinogenèse | 7 |
| 1.4.1 Initiation | 7 |
| 1.4.2 Promotion | 7 |
| 1.4.3 Progression | 8 |
| 1.5 Dépistage de cancer du sein | 9 |
| 1.5.1 Mammographie | 9 |
| 1.5.2 L'échographie | 9 |
| 1.5.3 L'IRM | 9 |
| 1.5.4 Biopsie du sein | 9 |
| 1.6 Traitement | 10 |
| 1.6.1 Les Traitements possibles en fonction de l'étendue du cancer | 10 |
| 1.6.1.1 Carcinome du sein in situ | 10 |
| 1.6.1.2 Cancer du sein infiltrant non métastatique | 10 |
| 1.6.1.3 Cancer du sein métastatique | 10 |
| 1.7 Classification du cancer du sein | 11 |
| 1.7.1 Classification TNM du cancer du sein | 11 |
| 1.7.2 Grade histopronostique de Scorff bloom et Richardson | 12 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 2 | Matériel et méthodes | 14 |
| 2.1 | Matériel | 14 |
| 2.2 | Méthodes | 14 |
| 2.2.1 | Enregistrement | 14 |
| 2.2.2 | Etape macroscopique | 14 |
| 2.2.2.1 | Généralités | 15 |
| 2.2.2.2 | Mastectomie | 15 |
| 2.2.2.3 | Curage | 15 |
| 2.2.3 | Histologie | 15 |
| 2.2.3.1 | L'obtention des Coupes | 15 |
| 3 | Resultats et Discussion | 20 |
| 3.1 | Mastectomie | 20 |
| 3.1.1 | Macroscopie | 20 |
| 3.1.2 | Microscopie | 20 |
| 3.2 | L'incidence du cancer du sein durant l'année 2021 | 23 |
| 3.3 | Répartition des femmes atteintes selon l'âge : | 24 |
| 3.4 | Répartition selon grade SBR | 24 |
| 3.5 | Détermination du grade SBR selon l'âge | 25 |
| 4 | Conclusions | 27 |
| | Bibliographie | 27 |
| | Index | 28 |

Introduction

Le cancer du sein, problème de santé publique majeur, touche 53 000 femmes par an en France. Première cause de mortalité par cancer chez la femme. Ses facteurs de risque sont nombreux. En particulier, l'âge, une longue période de fécondité, un âge tardif à la première grossesse ainsi que les antécédents familiaux, par exemple, sont parmi les facteurs de risque de cancer du sein[1].

Un cancer signifie la présence de cellules anormales qui se multiplient de façon incontrôlée. Dans le cas du cancer du sein, les cellules peuvent rester dans le sein ou se répandre dans le corps par les vaisseaux sanguins ou lymphatiques. La plupart du temps, la progression d'un cancer du sein prend plusieurs mois et même quelques années.

Une femme sur 9 sera atteinte d'un cancer du sein au cours de sa vie. Mentionnons que les hommes peuvent aussi en être touchés ; ils représentent 1% de l'ensemble des cas[2].

Les femmes âgées atteintes de cancer du sein présentent le plus souvent une biologie tumorale plus favorable que celle des patientes plus jeunes.

Malgré l'évolution globale des facteurs histologiques, moléculaires et cliniques, ils sont insuffisants pour rendre compte de l'hétérogénéité évolutive de la maladie, Cela conduit un certain nombre de patients à des traitements incorrects, qui peuvent être inutiles ou sans effet curatif.

Il est donc essentiel d'améliorer la classification du pronostic des cancers afin de mieux définir les indications thérapeutiques et d'augmenter les taux de survie.

Les techniques de biologie sont largement utilisées dans les laboratoires de recherche depuis plusieurs années. De nombreuses études ont contribué à une meilleure compréhension de l'oncogénèse mammaire. Le diagnostic du pathologiste apporte des informations déterminantes qui conditionnent les modalités de prise en charge thérapeutique du cancer et de son suivi.

Ce travail a pour objectifs de :

- Partager les connaissances actuelles concernant le cancer du sein, de mettre la lumière sur cette maladie pathologie, mal dépistée et mal prise en charge,
- Identifier les différentes techniques histologiques conduisant à un pronostic fiable,
- Être capable d'identifier le grade du cancer du sein à partir des informations recueillies selon la classification de Scarff bloom [3],
- Etablir une étude épidémiologique liée au cancer du sein dans un laboratoire d'anatomopathologie de Fès.

Chapitre 1

Synthèse Bibliographique

1.1 Définition

La notion de « cancer du sein » relève d'une nomenclature générique qui fait référence à tout un ensemble de prolifération néoplasique de la glande mammaire qui diffère tant du point de vue histologique qu'en ce qui concerne leur comportement évolutif. Le terme de 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 les tumeurs bénignes. La majorité du cancer prennent naissance dans les canaux galactophoriques ; Si la prolifération des cellules cancéreuses reste dans les canaux on parle de « cancer in situ » ou « intra canalaire » en revanche si les cellules sortent de la paroi des canaux, on parle de « cancer infiltrant ». Comme pour l'ensemble des cancers, en l'absence de traitement les cellules cancéreuses prolifèrent et vont se disséminer tout d'abord dans les vaisseaux lymphatiques de la région sous le bras et au-dessous de la clavicule, puis dans d'autres organes (foie, poumons) les répercussions sont alors plus dramatiques[4].

1.2 Morphologie et histologie du sein

1.2.1 Anatomie descriptive

1.2.1.1 Situation

Les seins occupent la partie antéro-supérieure du thorax, de part et d'autre du sternum en avant des muscles pectoraux, en regard de l'espace compris entre la 3ème et la 7ème côte, le mamelon se situant au niveau de la 9ème vertèbre dorsale. En position debout, sous l'influence de son propre poids, le sein tombe légèrement, ce qui crée le sillon infra-mammaire entre la moitié inférieure du sein et le thorax[5].

Cliniquement, le sein est divisé en quatre quadrants comme l'illustre la figure 1 :

- Supéro-externe, (QSE).
- Supéro-interne, (QSI).

- Inféro-externe, (QIE).
- Inféro-interne. (QII).
- Plaque aréolo-mamelonnaire (PAM).

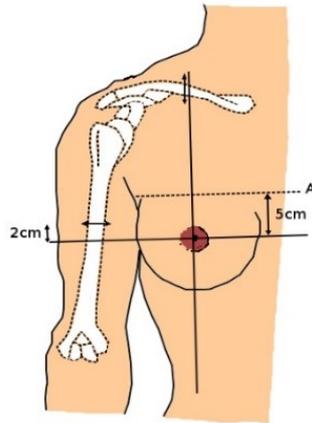


FIGURE 1 – Quadrants du sein.

1.2.1.2 forme

Elle est semi-sphérique chez les femmes européennes et asiatiques, plutôt conique chez les femmes africaines. La taille est d'environ 12 cm en hauteur et largeur. Les 2 mamelons sont distants d'environ 20 cm. Les seins sont fréquemment asymétriques[5].

1.2.1.3 Poids

Le poids du sein varie selon la morphologie de la femme et pendant la grossesse et l'allaitement : à partir de 200 grammes pour les jeunes filles, 500 grammes pour les femmes allaitantes, et 900 grammes dans certains cas [5].

1.2.1.4 Consistance

En comprimant le sein contre la paroi thoracique, la consistance est plus homogène. La consistance est irrégulière, surtout pendant la grossesse et l'allaitement [5].

1.2.2 Structure du sein

La figure 2 représente la structure générale des seins, chaque sein contient :

- Peau

- Gland mammaire
- Mamelon
- Aréole et muscle aréolaire
- Graisse
- Tissu de soutien (contient des vaisseaux)
- Fibres

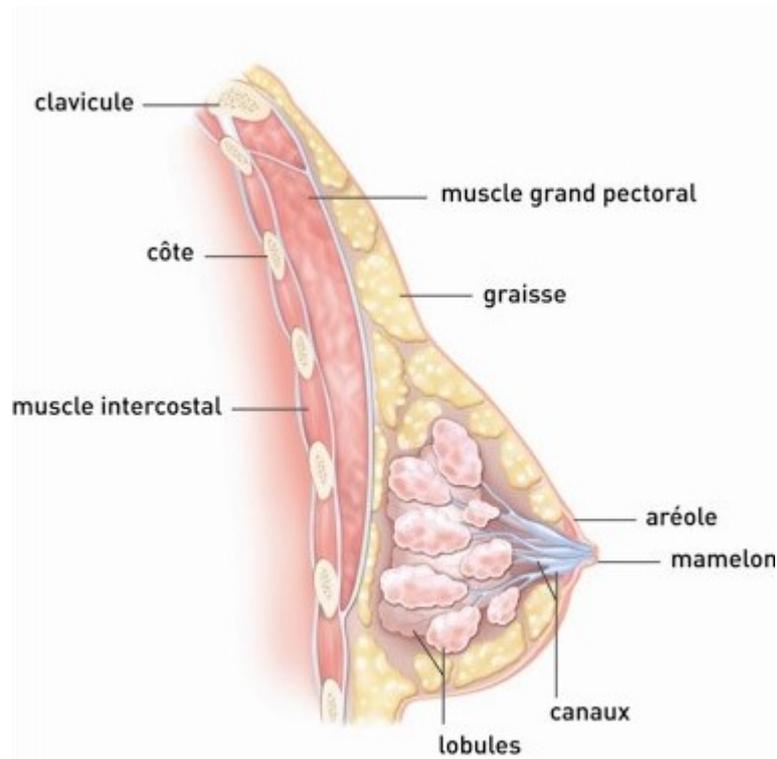


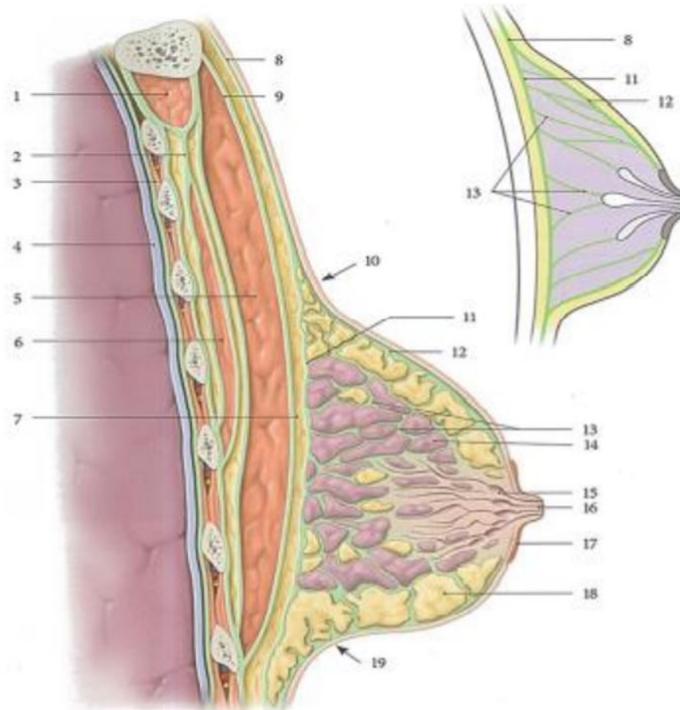
FIGURE 2 – Structure generale du sein.

La structure du sein est bien plus complexe et illustré par la coupe sagittale du sein et de la paroi thoracique dans la figure 2.

1.3 Les facteurs de risque

1.3.1 Facteurs de risque connus

- **Le sexe** (être femme) plus de 99% des cas de cancer du sein se manifestent chez les femmes. 70% des femmes développant un cancer du sein n'ont d'autre risque que le fait d'être une femme.
- **L'âge** (vieillir) : le risque augmente avec l'âge ; environ trois quarts des cas de cancer du sein sont constatés chez les femmes âgées de plus de 50 ans.
- Les facteurs liés à **la vie reproductive de la femme** (système reproducteur) comme



1. m. subclavier 2. fascia clavi-pectoral 3. fascia endo-thoracique 4. plèvre pariétale
 5. m. grand pectoral 6. m. petit pectoral 7. espace rétromammaire 8. fascia thoracique
 superficiel 9. fascia pectoral 10. sillon supramammaire 11. fascia rétromammaire
 12. fascia pré mammaire 13. ligg. suspenseurs du sein 14. lobule mammaire 15. sinus lactifère
 16. Papille 17. Aréole 18. graisse pré mammaire 19. sillon inframammaire

FIGURE 3 – Coupe sagittale du sein et de la paroi thoracique

la nulliparité (jamais avoir eu des enfants), la ménarche précoce (avoir ses premières menstruations avant l'âge de 11-12 ans), une première grossesse tardive (donner naissance à un premier enfant après l'âge de 30 ans), la ménopause tardive (achever la période de la ménopause après l'âge de 55 ans).

- **Les antécédents familiaux** : une augmentation du risque de développer un cancer du sein existe si des proches de la famille au premier degré (la mère et/ou une sœur) ont contracté un cancer du sein, surtout en période préménopausale (en jeune âge).
- **Les antécédents personnels** comme la présence d'un cancer de l'ovaire, de l'endomètre, du sein ou de lésions histologiques « à risque » découvertes lors d'un prélèvement biopsique (hyperplasie canalaire atypique, néoplasie lobulaire in situ, ...).
- **Manque d'activité physique** : l'activité physique modérée peut réduire le risque de cancer du sein
- **La consommation excessive d'alcool**. Les résultats indiquent que les femmes qui consomment de l'alcool ont un risque plus élevé de développer un cancer du sein.
- **Le traitement hormonal substitutif (THS)** : les traitements à base à la fois d'œstrogènes et de progestatifs sont associés à un risque accru de cancer du sein.
- **L'exposition aux rayonnements ionisants** avant l'âge de 20 ans a été également associée à un risque accru.
- **Les antécédents génétiques** (ou facteurs héréditaires) : environ dans 5 à 10% des cas de cancer du sein sont liées à une mutation génétique. Le fait d'hériter de l'un des gènes mutés liés au cancer du sein augmente considérablement le risque de développer un cancer du sein au cours de sa vie.
 - BRCA : les gènes suppresseurs
 - Une nouvelle anomalie génétique : le CHEK 2

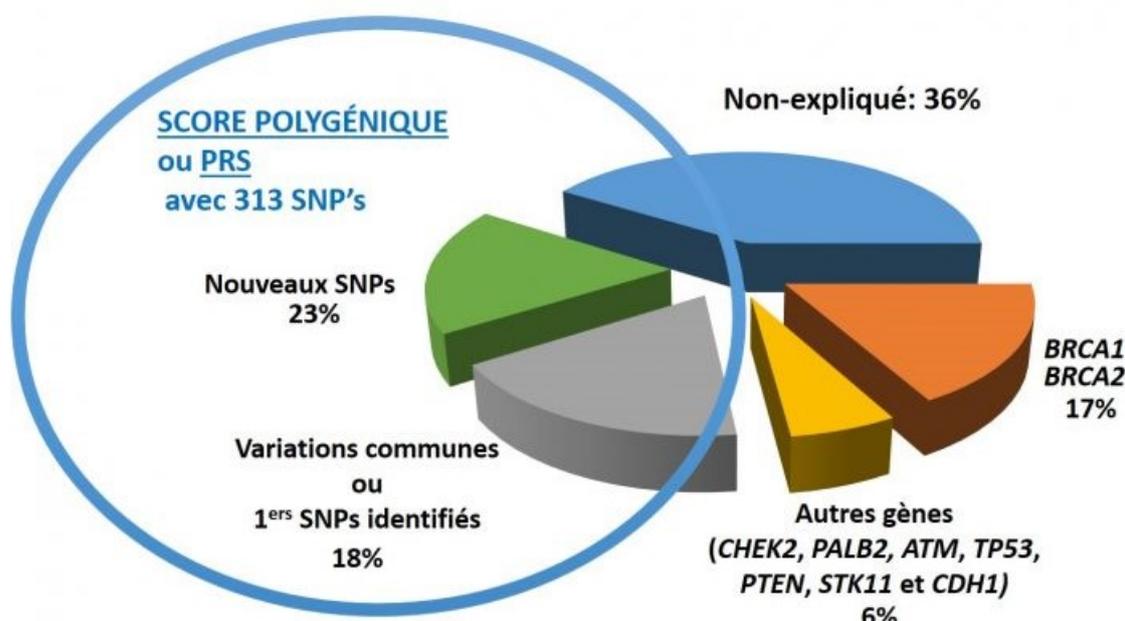


FIGURE 4 – Variance génétique du risque de cancer du sein et PRS [1]

Autres mutations et variations génétiques et score de risque polygénique PRS sont illustrée dans la figure 4.

1.3.2 Facteurs de risque possibles

- **Le régime alimentaire.** Certaines données indiquent qu'un régime alimentaire riche en graisses et pauvre en fruits et légumes est associé au risque de cancer du sein. Cependant, des données très récentes remettent en question l'effet protecteur des fruits et légumes contre le cancer du sein.
- **L'absence d'allaitement au sein :** le fait d'allaiter (allaitement prolongé) ses enfants semble offrir à quelques femmes une protection contre le cancer du sein.
- **Le tabagisme actif ou passif :** Certaines études font état d'un lien entre le cancer du sein et le tabagisme actif ou passif (exposition à la fumée secondaire). Les effets ne sont pas encore clairs. La question reste toujours ouverte et de nouvelles recherches sont nécessaires.
- **La pilule contraceptive :** n'influence pas le risque de développer un cancer du sein.
- **Les déodorants et anti-transpirants :** La rumeur selon laquelle ces produits pourraient augmenter le risque de cancer du sein continue de circuler dans l'Internet et sur les médias. Très peu de résultats d'études épidémiologiques menées à ce sujet confirment cette hypothèse : des investigations complémentaires sont nécessaires avant de proposer des alternatives aux produits d'hygiène couramment utilisés.
- **La consommation d'antibiotiques :** Une étude récente a mis en évidence l'existence d'un lien entre l'utilisation d'antibiotiques et l'augmentation du risque de cancer du sein. Les résultats de cette étude ne signifient pas que les femmes doivent arrêter d'utiliser les antibiotiques pour traiter leurs infections mais qu'elles doivent les prendre judicieusement. Il est nécessaire d'approfondir les connaissances scientifiques dans ce domaine.
- **La consommation d'aspirine** semble diminuer le risque de cancer du sein. Cependant les données disponibles sont insuffisantes pour encourager la consommation de l'aspirine à titre préventif.
- **Les UV naturels et artificiels** sont des agents cancérigènes dont l'association avec le cancer du sein n'a pas été établie [6].

1.4 Processus de carcinogénèse

La carcinogénèse comprend 3 grandes étapes aboutissant à la prolifération incontrôlée des cellules, ce sont successivement : l'initiation, la promotion et la progression comme le présente la figure 5 suivante :

1.4.1 Initiation

Le début concerne une seule cellule qui va devenir immortelle. On suppose que ce phénomène ne survient qu'une seule fois et qu'il n'est dû qu'à un seul facteur dit génotoxique : chimique, physique ou génétique [3].

1.4.2 Promotion

Au cours de cette deuxième étape, la cellule acquiert par mutations successives les caractéristiques qui lui permettent de créer une cellule cancéreuse, cellule mère de la tumeur. Ces étapes peuvent

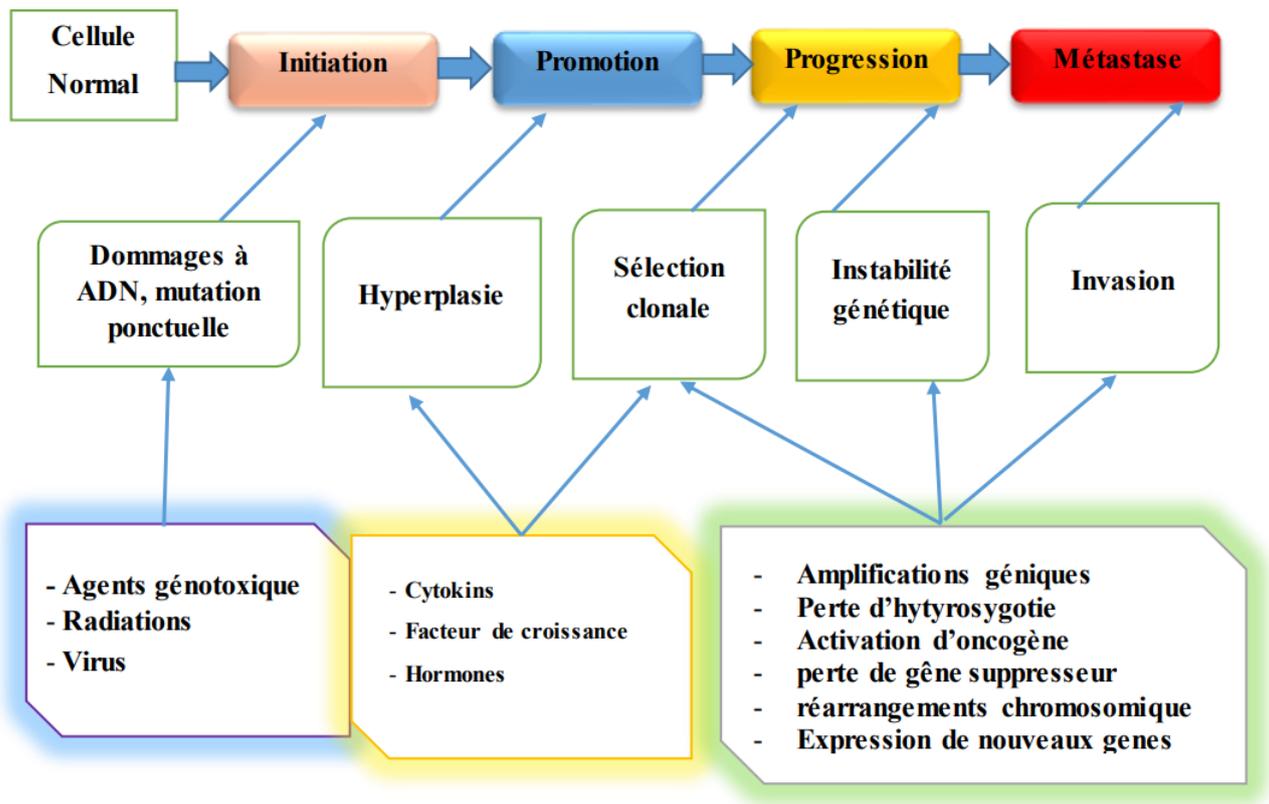


FIGURE 5 – Etapes de la carcinogenèse

être réversibles et sont modulées par de nombreux facteurs immunitaires et hormonaux dont le pouvoir promoteur varie d'un facteur à un autre. Cette étape aboutit à la formation d'une lésion précancéreuse [7].

1.4.3 Progression

Cette phase correspond à l'acquisition de l'indépendance de croissance, de l'expression phénotypique de la malignité et d'une instabilité génétique de plus en plus marquée. L'accroissement du taux de division cellulaire augmente les risques de mutations. C'est une phase qui se prolonge avec le temps, par l'acquisition progressive de caractéristiques de plus en plus malignes, notamment des mécanismes biochimiques De l'invasion tumorale, de la capacité métastatique, de la résistance aux antimitotiques. Lors de la phase de progression, plusieurs mécanismes peuvent être observés :

- L'angiogenèse
- L'invasion et dissémination tumorale.

1.5 Dépistage de cancer du sein

1.5.1 Mammographie

Les mammographies sont des rayons X à faible dose qui peuvent aider à détecter un cancer du sein. Une mammographie donne des informations sur les différents types de changements mammaires, tels que des petites taches blanches appelées calcifications, des tumeurs, ainsi que d'autres zones suspectes pouvant être des signes de cancer [7].

La classification de l'American College of Radiology (ACR) pour préciser le degré de suspicion de malignité, Elle regroupe des stades ACR illustrés dans le tableau 1 suivant :

TABLEAU 1 – Classification de l'American College of Radiology (ACR)

| ACR | Description |
|-----|---|
| 0 | Des investigations complémentaires sont nécessaires |
| 1 | Mammographie normale |
| 2 | Il existe des anomalies bénignes ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire |
| 3 | Il existe une anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme est conseillée |
| 4 | Il existe une anomalie indéterminée ou suspecte qui indique une vérification histologique |
| 5 | Il existe une anomalie évocatrice d'un cancer |

1.5.2 L'échographie

L'échographie est utile pour examiner certains changements mammaires, tels que les bosses (en particulier celles qui peuvent être ressenties mais ne sont pas visibles sur une mammographie. L'échographie est utile car elle permet souvent de faire la différence entre les kystes remplis de liquide (qui sont très peu susceptibles d'être un cancer) et les masses solides (qui peuvent nécessiter des tests supplémentaires pour être sûrs qu'il ne s'agit pas d'un cancer)[7].

1.5.3 L'IRM

L'IRM du sein (imagerie par résonance magnétique) utilise des ondes radio et des aimants puissants pour créer des images détaillées de l'intérieur du sein. L'IRM du sein est souvent utilisée chez les femmes chez lesquelles un cancer du sein a déjà été diagnostiqué, afin de mesurer la taille du cancer, de rechercher d'autres tumeurs dans le sein et de rechercher des tumeurs dans le sein opposé

1.5.4 Biopsie du sein

Au cours d'une biopsie, le médecin prélève de petits fragments de la zone suspecte afin de les examiner en laboratoire pour voir s'ils contiennent des cellules cancéreuses. La plupart des résultats de la biopsie ne sont pas des cancers, mais une biopsie est le seul moyen d'être sûr.

1.6 Traitement

1.6.1 Les Traitements possibles en fonction de l'étendue du cancer

1.6.1.1 Carcinome du sein in situ

Un carcinome est dit in situ quand les cellules cancéreuses sont présentes uniquement dans :

- Les canaux du sein (CCIS pour carcinome canalaire in situ),
- Ou les lobules du sein (CLIS pour carcinome lobulaire in situ), sans atteindre les tissus environnants.

Le traitement d'un carcinome canalaire in situ (CCIS) repose principalement sur un traitement locorégional :

- Soit une chirurgie mammaire conservatrice (tumorectomie) suivie d'une radiothérapie. La chirurgie conservatrice du sein consiste à retirer la tumeur et une petite quantité des tissus qui l'entourent de façon à conserver la plus grande partie de votre sein. Dans certains cas, l'intervention peut être accompagnée d'une exérèse du ganglion sentinelle.
- Soit une chirurgie non conservatrice du sein (mastectomie) qui consiste à enlever dans son intégralité le sein dans lequel se situe la tumeur. Selon les cas, l'intervention est accompagnée ou non d'une exérèse du ganglion sentinelle.

La prise en charge des cancers lobulaires in situ (CLIS) est généralement basée sur une surveillance régulière. Dans certains cas, une biopsie chirurgicale ou une exérèse peuvent être proposées [8].

1.6.1.2 Cancer du sein infiltrant non métastatique

Un cancer du sein est dit infiltrant quand des cellules cancéreuses ont atteint les tissus qui entourent les lobules ou les canaux ou le cancer a pris naissance initialement [8]. Le traitement d'un cancer du sein infiltrant repose principalement sur un Traitement locorégional :

- Soit une chirurgie mammaire conservatrice (mastectomie partielle) incluant une chirurgie des ganglions (exérèse du ganglion sentinelle ou curage ganglionnaire), complétée d'une radiothérapie ;
- Soit une chirurgie mammaire non conservatrice (mastectomie) incluant une chirurgie des ganglions (exérèse du ganglion sentinelle ou curage ganglionnaire) et au besoin complétée d'une radiothérapie. Ce traitement principal peut être complété en fonction de la présence ou non de facteurs de risque de récurrence, c'est-à-dire de caractéristiques du cancer qui augmentent son risque de récidiver après un traitement locorégional. Dans tous les cas, l'objectif est de limiter le risque de récurrence et d'optimiser les chances de guérison[8].

1.6.1.3 Cancer du sein métastatique

Un cancer du sein métastatique est un cancer qui présente des métastases, c'est-à-dire des tumeurs formées à partir de cellules cancéreuses qui se sont détachées de la première tumeur du sein (dite primitive) et ont migré par les vaisseaux lymphatiques ou les vaisseaux sanguins dans une autre partie du corps (os, poumons, foie le plus fréquemment) ou elles se sont installées. Le traitement principal d'un cancer du sein métastatique est un traitement systémique*, à base de médicaments.

Il s'agit de médicaments de chimiothérapie, éventuellement d'une thérapie ciblée, et/ou d'une hormonothérapie lorsque la tumeur est hormonosensible. Dans certaines situations, un traitement locorégional telle une chirurgie et/ou une radiothérapie de la tumeur ou des métastases est associé au traitement à base de médicaments [8] .

1.7 Classification du cancer du sein

1.7.1 Classification TNM du cancer du sein

Le système TNM distingue le stade clinique pré-thérapeutique noté "cTNM" et le stade anatomopathologique postchirurgical noté "pTNM"[9].

La classification clinique TNM comporte trois axes :

Tumeur Primaire T

- Tx : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée
- T0 : la tumeur primitive n'est pas palpable
- T1 : tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
- T1mic : micro-invasion ≤ 1 mm dans sa plus grande dimension
- T2 : $2 \text{ cm} < \text{tumeur} \leq 5 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension
- T3 : tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension
- T4 : tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b) [9].

Ganglions lymphatiques régionaux pN

- Nx : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement)
- N0 : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées
- N1mi : micrométastases $> 0,2 \text{ mm}$ et $\leq 2 \text{ mm}$
- N1 : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
- N2 : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire
- N3 : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) [9].

Métastases à distance (M)

- Mx : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
- M0 : absence de métastases à distance
- M1 : présence de métastase(s) à distance [9].

1.7.2 Grade histopronostique de Scarff bloom et Richardson

La classification histologique consiste à examiner au microscope le prélèvement fait par biopsie et lui donner ensuite un grade en fonction de l'apparence et du comportement des cellules cancéreuses qu'on compare à ceux des cellules normales (différenciation). Ceci peut renseigner sur le pronostic de la maladie (rapidité d'évolution notamment) et conditionne la prise en charge thérapeutique. La modification de Nottingham du grade de Bloom-Richardson (aussi appelée grade de Scarff-Bloom-Richardson ou grade d'Elston-Ellis) est la classification histologique la plus couramment utilisée. Cette classification histologique se base sur 3 caractéristiques différentes des cellules de la tumeur. Il est assigné à chacune de ces caractéristiques un score de 1 à 3 comme représente les tableaux 2, 3 et 4.

TABLEAU 2 – Formation des tubules – pourcentage de la tumeur qui est formé de structures tubulaires

| Tumeur | Score |
|--|--------------|
| La tumeur est faite de plus de 75 % de tubules. | 1 |
| La tumeur est faite de 10 à 75 % de tubules. | 2 |
| La tumeur est faite de moins de 10 % de tubules. | 3 |

TABLEAU 3 – Pléomorphisme nucléaire – degré de changement de la taille et de la forme du noyau des cellules tumorales

| Noyaux | Score |
|---|--------------|
| Les noyaux sont de petite taille et de forme régulière. | 1 |
| Les noyaux sont de taille moyenne à grande, mais leur taille et leur forme sont plutôt les mêmes. | 2 |
| Les noyaux sont gros, mais leur taille et leur forme varient. | 3 |

TABLEAU 4 – Fréquence des mitoses – nombre de cellules qui se divisent activement sur 10 champs

| Cellules | Score |
|--|--------------|
| Les cellules tumorales se divisent lentement. | 1 |
| Les cellules tumorales se divisent à une vitesse moyenne.. | 2 |
| Les cellules tumorales se divisent rapidement. | 3 |

Puis il faut additionner ensuite chacun de ces scores et le total ainsi obtenu, qui varie entre 3 et 9, le tableau 5 suivant permet de déterminer quel est le grade de la tumeur :

TABLEAU 5 – La description de chaque grade du cancer du sein

| Score total | Grade | Description |
|--------------------|--------------|--|
| 3 à 5 | I | Tumeur de bas grade (bien différenciée) qui ne semble pas se développer rapidement et qui est peu susceptible de se propager. |
| 6 à 7 | II | Tumeur de grade intermédiaire (modérément différenciée) dont les caractéristiques varient entre celles des tumeurs de grade 1 et de grade 3. |
| 8 à 9 | III | Tumeur de haut grade (peu différenciée) qui a tendance à se développer rapidement et qui est susceptible de se propager |

Chapitre 2

Matériel et méthodes

2.1 Matériel

Mon étude histologique a été réalisée au laboratoire d'anatomie pathologique de Dr Ammor Jawad a Fès.

Pour réaliser ce travail, nous avons collecté pendant la période de stage, deux pièces opératoires de mastectomie avec leur curage ganglionnaire.

2.2 Méthodes

2.2.1 Enregistrement

Chaque échantillon reçu est enregistré et reçoit un code d'identification unique. Celui-ci sera retranscrit sur les blocs et les lames, qui seront examinées au microscope après le traitement technique du prélèvement. Chaque prélèvement doit être accompagné d'une fiche de renseignements remplie par le médecin prescripteur qu'inclut le suivant :

- L'identité du patient : nom, prénom(s), date de naissance, sexe.
- La date (jour /mois/année) et la nature du prélèvement (biopsie ou exérèse).
- Les circonstances cliniques et para-cliniques qui ont motivé le prélèvement et éventuellement les hypothèses diagnostiques.
- L'aspect macroscopique ou endoscopique des lésions (un compte-rendu opératoire peut être utilement joint), éventuellement l'aspect d'imagerie [10].

2.2.2 Etape macroscopique

L'examen macroscopique détaillé est une partie essentielle de l'étude d'une pièce opératoire, la pièce est examinée, mesurée, pesée, palpée puis disséquée [10].

2.2.2.1 Généralités

L'objectif de la prise en charge des pièces d'exérèse mammaire est d'obtenir des informations concernant des différents aspects morphologiques (taille), histopronostiques (grade) et topographiques (localisation) utiles pour le diagnostic et le traitement des lésions mammaires. La prise en charge macroscopique doit être adaptée en tenant compte de la nature du prélèvement reçu. Après le choix des prélèvements destinés à l'analyse microscopique, les restes de la pièce opératoire sont conservés pendant quelques jours ou semaines afin de pouvoir en cas de nécessité effectuer des prélèvements complémentaires.

2.2.2.2 Mastectomie

La mastectomie est le terme médical désignant l'ablation chirurgicale d'un ou des deux seins, partiellement ou complètement. La prise en charge d'une pièce de mastectomie est résumée dans les étapes suivantes :

1. Mesure de la pièce en 3 dimensions comme l'illustre la figure 7.
2. Ancrage les berges de la pièce
3. Coupe longitudinale en série de la pièce sur 1 cm, en laissant le lambeau de peau intact comme l'illustre la figure 5.
4. Analyse de la pièce par la vue et le toucher (palpation), révélant une tumeur blanche, durable et spiculée comme l'illustre la figure 9.

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

Mamelon : 3 prélèvements perpendiculaires au plan cutané et 1 prélèvement rétro-mamelonnaire parallèle au plan cutané.

Tumeur : un minimum de quatre prélèvements dans trois directions, chacun d'eux devant contenir une partie des limites supérieure, inférieure, externe et interne. En incluant une section représentative de la tumeur dans son axe le plus long.

2.2.2.3 Curage

Tous les ganglions sont prélevés et inclus en totalité, 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.

2.2.3 Histologie

2.2.3.1 L'obtention des Coupes

Fixation :

La fixation est indispensable pour conserver la morphologie cellulaire, elle doit être immédiate ou au moins très rapidement débutée après l'obtention du prélèvement. Toute fixation défectueuse rend l'étude anatomopathologique difficile voire impossible (dessiccation et/ou autolyse du tissu) [10].

Le fixateur le plus habituellement utilisé est le formol à 10 % tamponné [10].

La durée de la fixation dépend de la taille du prélèvement : au minimum 2 à 5 heures pour une biopsie et 24 heures pour une pièce opératoire [10].

Mécanismes de la fixation :

La fixation agit sur des molécules qui composent les tissus.

Ce mécanisme a deux actions :

- La première est l'inactivation des molécules qui pourraient changer la morphologie des tissus (les enzymes).
- La seconde consiste en la préservation de l'intégrité chimique des tissus ce qui permet de faire la relation entre leur morphologie et leur chimie.

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.

Circulation :

Les prélèvements ayant achevé leur fixation sont déposés dans des cassettes en plastique, directement s'il s'agit de biopsies ou, s'il s'agit de pièces opératoires, après l'étape d'examen macroscopique au cours de laquelle sont prélevés des fragments de petite taille (en moyenne 2 x 0,3 cm).

les programmes de circulation sont les suivants :

Post-fixation :

La post-fixation permet de compléter la fixation. Le formol tamponné à 10 % est l'agent le plus utilisé et, généralement, un seul bain suffit.

Déshydratation :

La déshydratation permet d'extraire toute l'eau du tissu. L'alcool éthylique est l'agent déshydratant le plus utilisé. Il est miscible dans l'eau et dans l'agent clarifiant. De plus, il assure une bonne conservation des détails structuraux des cellules et il est souvent considéré comme le meilleur agent déshydratant. La déshydratation devrait durer entre trois et cinq heures au maximum.

Clarification (éclaircissement) :

La clarification permet de remplacer l'agent déshydratant par un produit miscible dans la solution d'imprégnation. Un bon agent clarifiant (comme le Xylène ou le toluène) est un solvant anhydre

dont l'indice de réfraction est élevé et permet d'augmenter la transparence du tissu.

Imprégnation :

L'imprégnation est la dernière étape de la circulation. Le milieu utilisé est le même qu'à l'étape de l'enrobage (offrira un support externe à la coupe). Un mélange à base de paraffine est le milieu le plus utilisé puisqu'il permet de bien remplir toutes les cavités tissulaires, de donner une consistance uniforme et de fournir un support interne au tissu.

Entretien du circulateur :

Ces étapes sont automatisées dans un appareil à inclusion dans le laboratoire de Dr.Ammor. Nous devrions vérifier le niveau des solutions des bains à chaque utilisation. La fréquence de renouvellement des solutions dépend du nombre de cassettes mises dans l'appareil, du nombre de cycles effectués et du type de tissu traité. Les solutions doivent être manipulées dans des espaces bien ventilés.

Enrobage/inclusion :

L'enrobage consiste à préparer un bloc de paraffine (ou autre produit ayant servi à l'imprégnation) dans lequel on introduit une pièce de tissu qui a subi les étapes de circulation. L'enrobage permet de fournir au tissu un support externe pour la coupe au microtome et d'assurer une meilleure conservation du tissu par la suite. Au cours de l'enrobage, une vérification permet de s'assurer que le numéro du cas (ainsi que tout autre identifiant requis) est correctement inscrit sur la cassette. De même, le nombre de fragments enrobés doit correspondre au nombre de fragments mis en cassette à la macroscopie.

La bonne orientation du tissu dans le moule est de la plus haute importance, car elle facilite la coupe au microtome et favorise l'observation optimale des structures microscopiques et des relations anatomiques entre les différentes structures et tuniques. Il est donc primordial de respecter le plan de coupe établi à la macroscopie.

Nous vérifions quotidiennement la température des constituants de la station d'enrobage.

Microtomie :

Le bloc solide de paraffine contenant le tissu est coupé grâce à un microtome, les coupes de 3 à 5 microns d'épaisseur sont étalées sur des lames comme l'illustre la figure 6.

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 bain marie contenant de l'eau et de la gélatine ce qui permet de coller de manière définitive les fines coupes sur la lame.

Pour le séchage de la lame Il est recommandé de faire sécher les lames suffisamment afin d'assurer l'adhérence des coupes (1 heure à 60°C).

Coloration de routine :

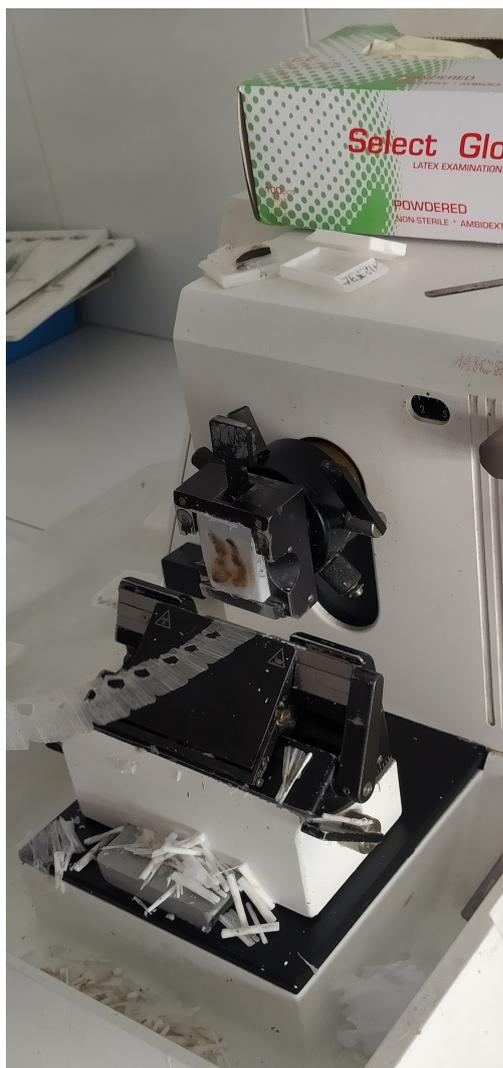


FIGURE 6 – Microtomie

Les tissus expédiés au laboratoire de Dr Ammor d'anatomopathologie subissent généralement une coloration de routine. Les méthodes de coloration (incluant les étapes, le temps de séjour dans chaque bain et la concentration de chaque réactif). Les méthodes faisant appel à la solution d'hématoxyline-phloxine-safran (HPS) dans laquelle on colore le noyau en bleu. La coloration usuelle associe un colorant basique nucléaire (hémateïne, hématoxyline) et un colorant acide cytoplasmique (éosine, érythrosine, ou phloxine). On y ajoute souvent du safran qui se fixe sur le collagène.

Les étapes préparatoires au montage :

Ces étapes se résument en deux 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.

- L'éclaircissement qui consiste à passer les coupes dans un bain de toluène pendant 30 à 60 min [11].

Montage des lames :

Le montage des lames consiste à appliquer une lamelle ou un autre dispositif de protection sur une lame à l'aide d'un milieu de montage. Ce processus offre une protection contre la décoloration causée par l'oxydation par l'air ambiant ou les vapeurs de certains produits chimiques, en plus de protéger le tissu des aléas de la manipulation. Il favorise l'examen microscopique en assurant une meilleure visualisation des détails structuraux [11].

Etude en microscopie optique :

Les coupes colorées sont observées 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.

Classification histologique :

A la suite de cette étude morphologique, les cas ont été classés selon la classification histologique de l'OMS par gradation SBR.

Chapitre 3

Resultats et Discussion

Les résultats de l'analyse anatomopathologique 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.

3.1 Mastectomie

Il s'agit d'une patee droit (Mastectomie radicale et curage axillaire) d'une patiente âgée de 40 ans présente un carcinome canalaire infiltrant (CCI) droit et ayant reçu 8 cures de chimiothérapie.

3.1.1 Macroscopie

La pièce opératoire de mastectomie mesurant 17.7x9x6cm et le curage en monobloc mesure 10x5cm. Le Lambeau cutané mesure 16.5x9cm, le mamelon rétracté. A la coupe, on note une tumeur au niveau du quadrant supéro-interne, de 3cm de grand axe et elle est située à 4cm de la limite supérieur, 6cm a la limite inférieure, 3.5cm de la limite interne, 1cm de la limite profonde et à distance de la limite externe. On y trouve 17 ganglions de 0,5 à 2cm. La mastectomie de la patiente est passée par toutes les étapes préparatoires de la macroscopie. Ils sont illustrés dans les figures 7, 8 et 9.

3.1.2 Microscopie

On note une prolifération tumorale qui se dispose essentiellement en tubes et parfois en travées. Les cellules tumorales sont modérément atypiques. Les mitoses sont estimées a 4 mitoses sur 10 champs au fort grossissement.

Le stroma est fibreux avec infiltrant inflammatoire polymorphe focalement riche en macrophage.



FIGURE 7 – Sein avec le Curage



FIGURE 8 – Vue d'une tumeur blanche dans le sein



FIGURE 9 – Des Coupes longitudinale en série du sein

Il n'est pas vu de composante in-situ ou d'embolie vasculaire péri-tumorale.

La résection passe en tissu sain.

Conclusion :

- D'après l'observation microscopique, on obtient les résultats suivants :
- Le curage ganglionnaire retrouve 1 ganglion métastatique avec effraction capsulaire sur 17 ganglions au totale et sans évidence d'un effet thérapeutique.
- Absence de maladie de Paget mamelonnaire.
- ypTNM : ypT2N1a.
- Classification de Sataloff : TC ND (TC : effet thérapeutique < 50% et ND : métastases viables, pas d'effet thérapeutique).
- Il s'agit d'un carcinome infiltrant de type non spécifique, de Grade1 selon SBR, et de 3cm du grand axe du sein gauche (Classification OMS 2012)

3.2 L'incidence du cancer du sein durant l'année 2021

C'est une étude rétrospective réalisée sur 84 patientes âgées de 28 à 78 ans et colligés dans le laboratoire entre le 03 Novembre 2020 et 10 juin 2021. Chaque tumeur a été analysée et gradée par un pathologiste du laboratoire selon le système de Scarff, Bloom et Richardson (SBR) puis une étude immunohistochimique (IHC) a été réalisée pour la classification biologique des tumeurs invasives.

Les résultats des études statistiques sont représentés sur la figure 10 :

Parmi l'échantillon on note 33 des femmes saines qui ont le pourcentage de 39% alors que 51 des femmes sont atteintes (61%).

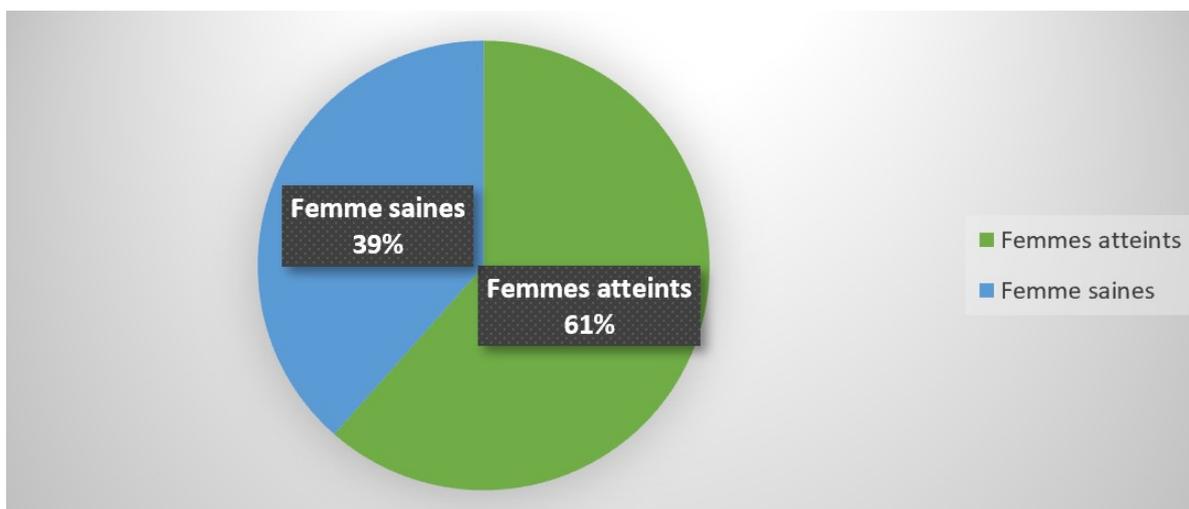


FIGURE 10 – Incidence du cancer du sein chez l'échantillon

3.3 Répartition des femmes atteintes selon l'âge :

le tableau 6 représente le pourcentage et le nombre de cas positifs triés par âge :

TABLEAU 6 – Pourcentages et nombre des cas positifs par tranche d'âge

| Tranche d'âge | Nombres des cas | Cas positifs en % |
|---------------|-----------------|-------------------|
| <34 | 5 | 10% |
| 35-42 | 7 | 13.5% |
| 43-59 | 26 | 51% |
| >60 | 13 | 25.5% |

On constate que le nombre de femmes touchées augmente avec l'âge, surtout dans l'intervalle entre 43 et 59 ans qui représente 51% des cas positifs. Ceci est en accord avec les données bibliographique, En gros, plus on vieillit, plus le risque augmente. Les femmes sont soumises à l'action des cancérogènes depuis plus longtemps et en vieillissant, c'est parce que l'ADN se répare moins bien et les anti-oncogènes sont moins efficaces.

Ceci nous permettra de vérifier que l'âge est l'un des facteurs de risque plus important.

La figure 11 représente le nombre de femmes atteintes selon leur âge :

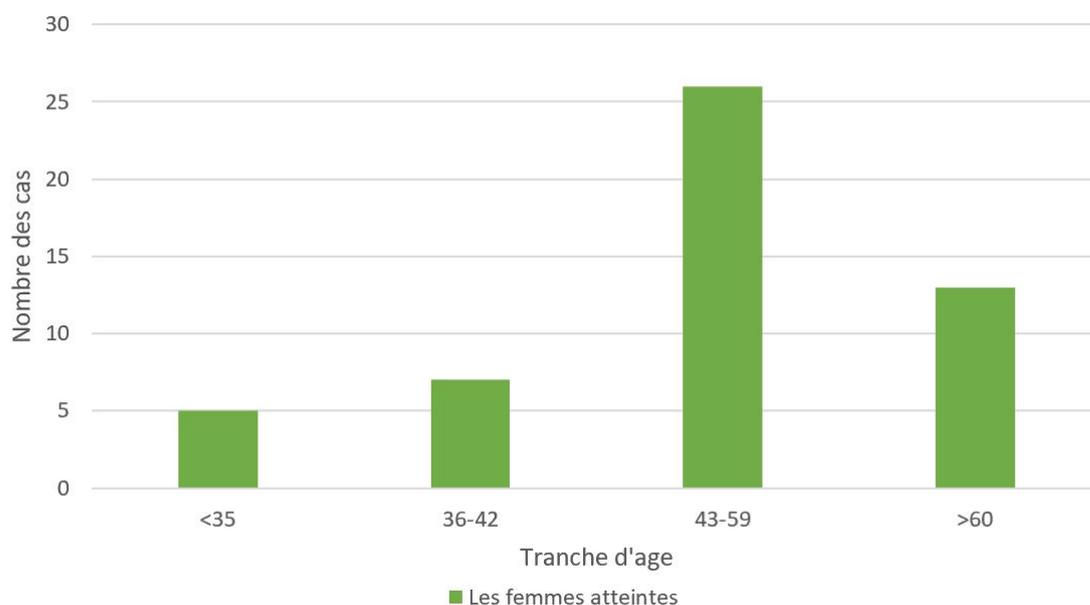


FIGURE 11 – Histogramme représentant l'âge de l'échantillon

3.4 Répartition selon grade SBR

Le grade SBR a été évalué dans même échantillon d'étude, on note 8 cas (16%) étaient de grade I et 10 cas de SBR III avec un pourcentage de 20%, le grade II présente un maximum de cas 33 avec un pourcentage de 64%.

Le graphique 12 représente les grades sbr et leurs pourcentages :

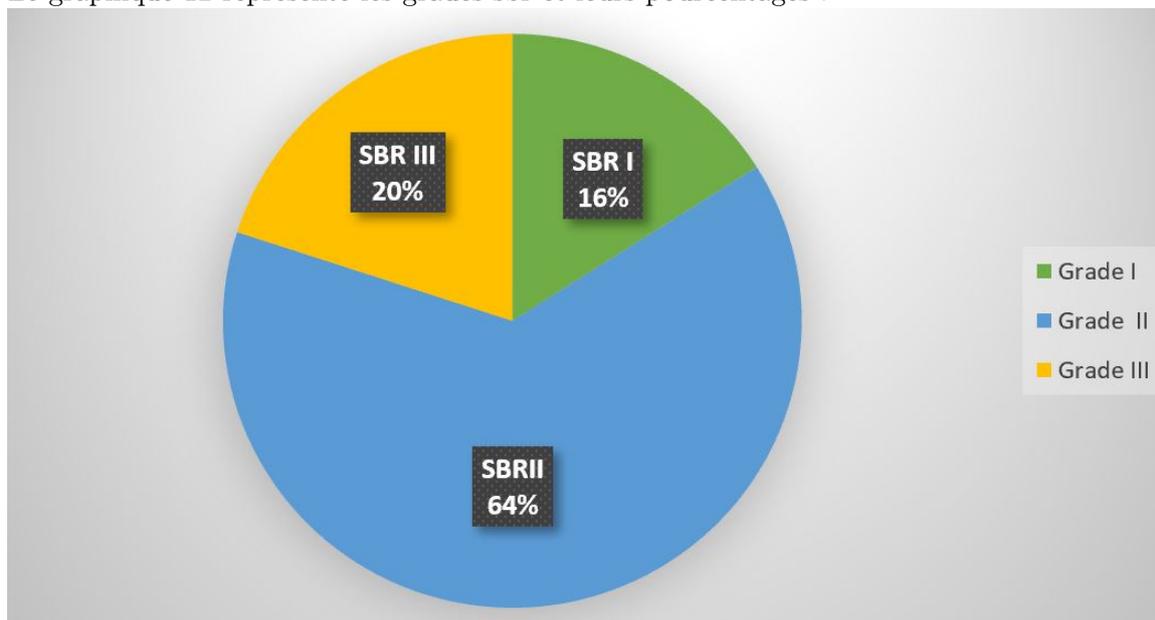


FIGURE 12 – Les grades SBR et leurs pourcentages

3.5 Détermination du grade SBR selon l'âge

La figure 13 montre que, quel que soit l'âge, la proportion de grade SBR II est élevée, le pourcentage de grade II est estimé à 57,5% pour les patients de 43-59 ans.

La proportion des tumeurs grade SBR III a un maximum de 22% chez les patients âgés plus que 60ans ; en revanche les tumeurs grade SBR I présente un maximum de 45% pour la tranche d'âge entre 36 et 42 ans, dans notre cas.

L'augmentation au grade SBR III chez les femmes âgées, ne peut s'expliquer que par le diagnostic tardif dû à l'absence d'un programme de dépistage.

Si nous comparons ces résultats avec d'autres études sur une population plus importante comme une étude réalisée sur 265 patientes [12]. Les auteurs ont trouvé que grade III présente un maximum de 37% pour les femmes moins de 36ans, et la proportion des tumeurs de grade SBR I chez les femmes plus de 60 ans est 20%.

Nous remarquerons qu'il y a des différences dans les pourcentages de grades III et I, ceci peut être dû au fait que notre échantillon est limité.

Le graphique 13 suivant détermine le grade SBR de la tumeur en fonction de l'âge :

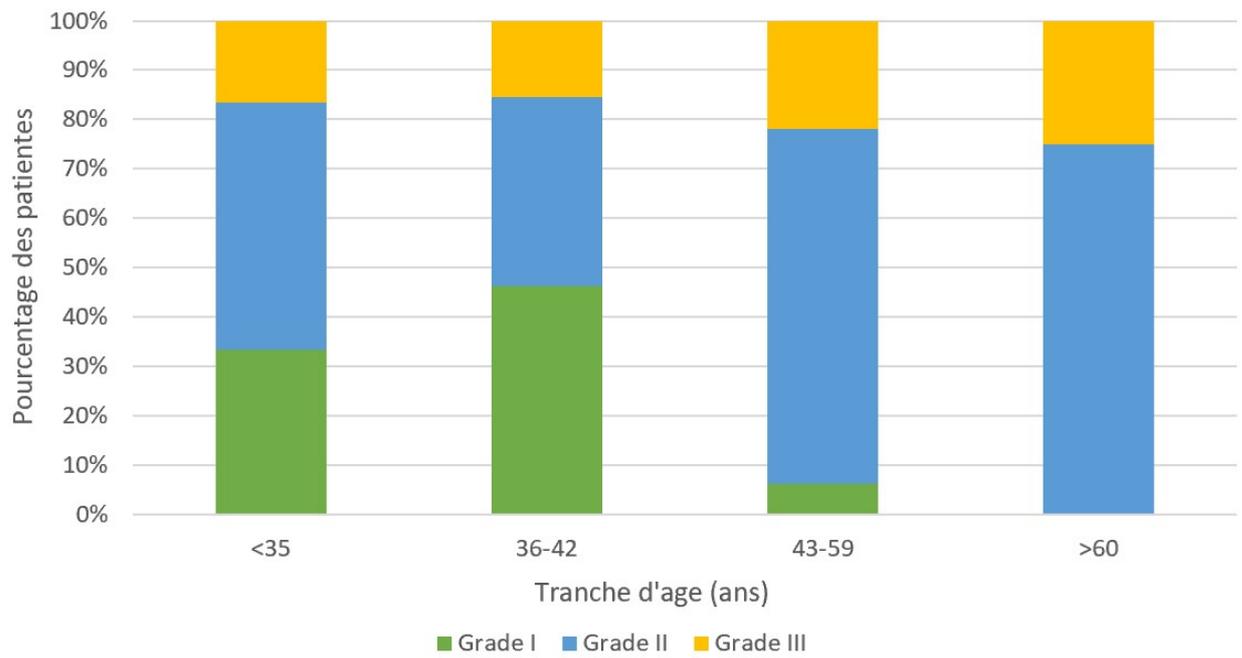


FIGURE 13 – Détermination du grade histologique en fonction de l'âge des patientes

Chapitre 4

Conclusions

Le cancer du sein constitue de nos jours un problème sanitaire majeur. Chez la femme, il constitue l'affection tumorale la plus fréquente et la première cause de décès.

Dans le cadre de nos travaux, nous avons fait une analyse anatomopathologique sur des tumeurs mammaires malignes collectées au laboratoire, pour la mastectomie sur laquelle nous avons travaillé. Il s'agit d'un carcinome infiltrant de type non spécifique, de Grade I selon SBR, enfin, nous avons établi une étude épidémiologique relative au cancer du sein dans le laboratoire. Dans notre échantillon nous avons trouvé que 39% femmes saines et 61% sont atteintes, parmi ces derniers, la tranche d'âge 43-59ans présente un maximum de 51%.

Nos études montrent aussi que la proportion de grade SBR II est toujours élevée chez tous les tranches d'âge. Et la proportion des tumeurs grade SBR III a un maximum de 22% chez les patients âgés plus que 60ans cela a été s'expliquer par le diagnostic tardif chez les femmes âgées. Donc l'âge a un grand impact sur le cancer et les grades SBR aussi.

Le cancer du sein est une affection liée à l'âge. En effet, le risque augmente avec l'âge, et le nombre de patients âgés atteints est susceptible d'augmenter dans les prochaines années. Dans les pays développés, le cancer du sein chez la femme âgée est un véritable défi, en grande partie du fait du vieillissement de la population.

Bibliographie

- [1] Épidémiologie et facteurs de risque du cancer du sein. <https://www.em-consulte.com/article/814535/article/epidemiologie-et-facteurs-de-risque-du-cancer-du-s>. [Online; accédé 19-Juillet-2021].
- [2] Dr Jacques Allard. L'équipe passeportsanté, le cancer du sein, passeport sante. https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=cancer_sein_pm, 2011.
- [3] Razali Sofian. Cancer du sein suivi d'une population sous chimiothérapie. 2018.
- [4] Dr. Marc Espié. Guide affection longue durée – cancer du sein. 2010.
- [5] Comité éditorial pédagogique de l'UVMaF. Anatomie de la glande mammaire. 2011.
- [6] Jean Tafforeau Marina Puddu. Opportunité de dépistage du cancer du sein chez les femmes de 40 à 49 ans.
- [7] Breast cancer early detection and diagnosis. <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/screening-tests-and-early-detection.html>.
- [8] Les traitements des cancers du sein, collection guides patients cancer info. *INCa*, 2013.
- [9] Institut international du cancer. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique, cancer du sein. 2020.
- [10] Moyens et objectifs de l'anatomie pathologique en médecine. *Collège Français des Pathologistes*, 2011-2012.
- [11] Guide d'anatomopathologie. *Institut national du cancer*.
- [12] Le profil épidémiologique et biologique du cancer du sein à fès-boulemane (maroc). *La Revue de Santé dela Méditerranée orientale*, 2011.