

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR ET DE RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple-Un But-Une Foi



U.S.T.T-B



Université des Sciences des Techniques et des Technologies de Bamako

FACULTE DE MEDECINE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE

FMOS
TITRE

Année Universitaire 2021-2022

Thèse N° :

**CANCER DU SEIN CHEZ LES FEMMES DE
MOINS DE 40 ANS AU MALI: ASPECTS
EPIDEMIOLOGIQUES, HISTOPATHOLOGIQUES
ET IMMUNO- HISTOCHIMIQUES**

Présentée et Soutenue publiquement le 27/ 07/2022 par

Mme. Fidèle GUINDO

Pour l'Obtention du Grade de Docteur en Médecine (Diplôme d'Etat)

JURY

PRESIDENT : Pr Cheick Bougadari TRAORE

MEMBRE : Dr. Koniba KONE

CO DIRECTEUR : Dr. Mamadou KEITA

DIRECTEUR : Pr Bakarou KAMATE

**DEDICACES
ET
REMERCIEMENTS**



DEDICACES :

Mon seigneur, Mon Dieu :

Je te loue et je te rends grâce en ce jour pour tous tes bienfaits, pour tout ce que tu as accompli dans ma vie jusque-là et tout ce que tu continueras d'accomplir. Puisse ton esprit saint continuer à illuminer ma vie.

Mon réconfort ! Merci pour tout. Je te confie ma vie professionnelle.

A mon père Révérend Pasteur Moise GUINDO :

Papa aujourd'hui c'est notre grand jour. Le jour que tu as tant attendu. Merci de n'avoir ménagé aucun effort pour que je puisse étudier dans les meilleures conditions. Merci papa pour tout, merci pour l'éducation que tu m'as donnée. Merci de m'avoir fait comprendre qu'étudier est une nécessité. Grâce à l'éducation rigoureuse que tu nous as donnée, tu as su guider nos pas dans la vie. Ta rigueur et ton courage dans le travail n'ont jamais cessé d'être pour nous des repères d'une ligne de conduite, de l'honnêteté et de l'amour du prochain. Je ne trouverai jamais assez de mots pour t'exprimer toute mon affection et mon admiration. Ce travail est le fruit de ta patience et de ta combativité, merci Papa pour la confiance que tu as placée en moi. Depuis le début de mon cycle, merci pour ce que tu as fait et tout ce que tu continues de faire encore pour moi...

Que l'éternel te garde longtemps auprès de nous ! Par ce travail je te rends hommage.

A ma mère feu Lydie GUINDO :

Merci maman, je te remercie pour tous les efforts et sacrifices consentis pour nous tes enfants. Merci pour tes prières. Tes paroles furent et demeurent ma force. Je te remercie pour ton amour, pour ta générosité, pour ta compréhension à mon égard, pour la moralité que tu as cultivée en moi. Ce travail t'est particulièrement dédié. Reposes toi dans la paix du seigneur. Je t'aime.

A mes frères et sœurs :

Daniel, Jacqueline, Amassagou, Elisabeth, Etienne, Léa, Marie, Samuel ; Rebecca, Yati, Yacouni, Ibrahim Issa, Gana et Michel. Ce travail est le vôtre. Merci pour vos encouragements et vos soutiens.

A mes tontons et tantes :

Tantie Nèma, Tantie Annè, Tonton Daniel Saye, Tonton Thimothé. Je vous remercie pour tout le soutien et les encouragements à mon égard. Je vous aime tous.

A mes neveux et nièces :

Lydie Coulibaly (ma maman chérie merci pour l'amour que tu portes à mon égard), Marie Noelle, Ely Siriman, Moise Traoré, Amandingué, Azael Traoré

A mes gendres :

Josué Coulibaly, Bayoa Traoré et Zackarie Kodio ; merci pour vos soutiens et vos encouragements.

A mon amie et ma sœur Kadiatou Kamaté :

Nous avons passé de très beaux moments ensemble, moments de joie, de tristesse, veiller l'une sur l'autre merci pour ton soutien de tout genre pour ta bonté du cœur. Que Dieu te bénisse abondamment.

Docteur Mamadou Keïta :

Je te remercie pour les efforts consentis et ta disponibilité dans l'élaboration de ce travail. Plus qu'un maître tu es un grand frère, un ami, un conseiller pour moi. Tu es un exemple par ta détermination et ton courage. Je remercie Dieu pour ta présence. Qu'Allah le tout puissant t'assiste et te donne une très longue et pieuse vie. Merci grand frère.

A mon ami et complice Chebou Coulibaly :

Merci pour ta présence dans ma vie, merci d'être là pour moi merci pour l'amour que tu portes à mon égard, merci de veiller sur moi à chaque instant. Je prie Dieu afin qu'il t'accorde une longue vie et qu'il te bénisse.

A mes amis :

Chebou Coulibaly, Irène, Hatouma, Kounady, Kass, Zeinab, Larissa, Zara, Modibo, Issouf, Fatim, Madame Maïga Fatoumata Keïta, Mariam, Aimée Dorcas, Dr Poudiougou, Dr Ely, Dr Diabaté, Dr Wayne Spronk, Dr Stephen, Dr Dan Kim et Dr Bakary merci pour vos soutiens et vos encouragements.

Au Professeur Bakarou Kamaté :

Votre simplicité, votre rigueur dans le travail, votre amour pour la recherche ont forcé notre admiration. Nous vous sommes très reconnaissants pour tout ce que vous avez fait pour l'aboutissement de ce travail. Merci pour votre soutien et votre patience à mon égard. Vous avez été un père pour moi. Que DIEU vous bénisse

A tous ceux qui œuvrent dans la lutte contre le cancer du sein et les patients décédés du cancer du sein

Ce travail vous rend hommage

Aux aînés du service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques :

Aux médecins en formation et au personnel du service : merci pour votre accueil, votre disponibilité ainsi que la connaissance transmise.

A mes collègues internes du service :

Ce fut un immense plaisir de passer ce peu de temps avec vous.

Je souhaite à chacun d'entre vous une belle carrière.

A la 10^{ème} promotion du numéris clausus :

Je souhaite à chacun d'entre nous une longue vie pleine de bonheur, de succès, soyons et demeurons des exemples partout où nous serons.

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A notre maître et Président du jury :

PROFESSEUR CHEICK BOUGADARI TRAORE

- **Professeur titulaire en Anatomie et Cytologie Pathologiques à la Faculté de Médecine et d'odonto-stomatologie (FMOS)**
- **Chef du Département d'Enseignement et de Recherche (DER) des sciences fondamentales à la F.M.O.S de l'U.S.T.T-B**
- **Chef de service du laboratoire d'Anatomie et cytologie pathologiques du C.H.U. du Point G**
- **Chercheur et praticien hospitalier au CHU Point G**
- **Collaborateur du projet de dépistage du cancer du col utérin et du registre national des cancers du Mali**
- **Président de la SMP**

Cher maître,

C'est un immense honneur et un privilège que vous nous faites en acceptant de présider ce jury de thèse malgré vos multiples et importantes occupations. Votre rigueur scientifique, votre disponibilité, votre humanisme et votre modestie font de vous un maître respecté et admiré de tous. Vos remarquables suggestions, votre enseignement de qualité nous ont beaucoup aidé à améliorer la qualité de ce travail.

A notre maitre et juge PROFESSEUR SOUMAILA KEITA

- Maître de conférences agrégé en chirurgie générale
- Chef de service de santé de la gendarmerie nationale
- Membre de la société malienne de chirurgie
- Chirurgien et praticien hospitalier au CHU point G
- Médecin colonel
- Médecin légiste auprès des tribunaux

Vous avez initié et dirigé ce travail ; homme de science ; de justice et de rigueur ; nous avons été énormément marqués par ces impressionnantes qualités qui font de vous un maître respecté de tous

Veillez trouver ici cher maître l'expression de notre profonde gratitude et reconnaissance pour l'intérêt que vous avez su apporter à ce travail

DOCTEUR MAMADOU KEITA

- **Médecin spécialiste en Anatomie et Cytologie Pathologiques**
- **Praticien hospitalier au CHU Point G**
- **Sénologue**

Cher Maître,

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de codiriger cette thèse. En vous, nous avons trouvé la rigueur dans le travail, et le sens élevé du devoir. Ce travail est le fruit de votre volonté de parfaire, de votre disponibilité et surtout de votre savoir-faire.

Que le tout Puissant Allah vous aide à aller jusqu'au bout de vos ambitions professionnelles. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de nos sincères remerciements.

A notre Maître et Directeur de thèse :

PROFESSEUR BAKAROU KAMATE

- **Professeur titulaire en Anatomie et Cytologie Pathologiques à la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS)**
- **Chercheur et Praticien hospitalier au C.H.U du Point G**
- **Collaborateur du projet de dépistage du cancer du col utérin et du registre national des cancers du Mali**
- **Secrétaire général de la Division d'Afrique Francophone de l'Académie Internationale de Pathologie (AIP/ DAF)**
- **Secrétaire général de la SMP**

Cher Maître,

Vous nous avez fait l'honneur de nous confier ce travail, enseignant rigoureux, amoureux de la ponctualité et du travail bien fait, nous avons pu apprécier vos qualités humaines et professionnelles ainsi que votre modestie qui restent exemplaires. Pour vos conseils et votre grande disponibilité, recevez ici le témoignage de notre sincère reconnaissance.

SIGLES ET ABREVIATIONS

SIGLES ET ABREVIATIONS :

% : Pourcentage

A.C.E : Antigène Carcino-Embryonnaire

B.R.C.A: Breast Cancer Linkage Consortium

CA : Cancer Antigène

CD : Cluster de Différenciation

C.C.I.S : Carcinome Canalaire In Situ

C.H.U : Centre Hospitalier Universitaire

CIC : Carcinome Intra Canalaire

C.I.C.R : Centre International de Recherche sur le Cancer

C.L.I.S : Carcinome Lobulaire In Situ

CK: Cytokératine

DAB: Diamine Benzidine

EGF: Epidermal Growth Factor

ESR : Evènement Significatif en Radioprotection

FISH : Fluorescent in Situ Hybridization

F.M.O.S : Faculté de Médecine et d'Odonto Stomatologie

F.S.H: Follicular Stimulating Hormone

Gamma G.T: Gamma Glutamyl Transpeptodase

HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

IHC : Immunohistochimie

IgG : Immunoglobuline G

I.R.M : Imagerie par Résonance Magnétique

Ki 67 : Clone 67, étude réalisée dans la ville de Kiel

L.H : Lutéinique Hormone

M : Métastase

MA : Acétate de Megestrol

MPA : Acétate Medroxy Progestérone

N : Echantillon

O.M.S : Organisation Mondiale de la Santé

P : Probabilité

P.A.S : Acide Périodique de Schiff

PBS : Phosphate Buffered Saline

RE : Récepteurs Œstrogéniques

RH : Récepteurs Hormonaux

RP : Récepteurs Progestéroniques

S.B.R : Scarff Bloom et Richardson

T : Tumeur

T.N.M: Tumor Node and Metastasis

UICC : Union Internationale Contre le Cancer

USTT-B : Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau I : Détermination des facteurs de risque du cancer du sein par rapport à une population témoin	13
Tableau II: Classification selon Scarff Bloom et Richardson	25
Tableau III : Classification TNM.	25
Tableau IV: Répartition des patientes selon la profession	41
Tableau V: Répartition des patientes selon l'ethnie.....	42
Tableau VI: Répartition des patientes selon la région de provenance	42
Tableau VII: Répartition des patientes selon le centre de consultation.....	43
Tableau VIII: Répartition des patientes selon le motif de consultation.....	43
Tableau IX : Répartition des patientes selon le mode d'allaitement	45
Tableau X: Répartition des patientes selon les signes cutanés.....	46
Tableau XI : Répartition des patientes selon la taille de la tumeur.....	46
Tableau XII: Répartition des patientes selon la nature des prélèvements.....	47
Tableau XIII: Répartition des patientes selon le type histologique.....	47
Tableau XIV: Répartition des patientes selon l'envahissement ganglionnaire	48
Tableau XV: Répartition des patientes selon la classification SBR.....	48
Tableau XVI: Répartition des patientes selon le statut hormonal et la tranche d'âge	49
Tableau XVII: Répartition des patients selon le statut hormonal et la classification SBR	50
Tableau XVIII: Répartition des patientes selon le statut hormonal et la taille tumorale	50
Tableau XIX: Association du statut hormonal et l'âge des premières règles.....	51
Tableau XX: Association du statut hormonal et l'âge de la première grossesse.....	51
Tableau XXI: Association du statut hormonal et la parité.	52
Tableau XXII: Association de la tranche d'âge et la classification SBR.....	52
Tableau XXIII: Association du statut hormonal et le type histologique.....	53

LISTE DES FIGURES :

Figure 1: Coupe sagittale de la mamelle [5].....	8
Figure 2: Pièce de mastectomie présentant une tumeur d'aspect ulcérobourgeonnant (service d'anatomie et cytologie pathologiques du CHU Point "G")	19
Figure 3: carcinome canalaire in situ (CCIS).....	20
Figure 4 : carcinome infiltrant de type non spécifique.....	21
Figure 5 : Répartition des carcinomes infiltrants de type non spécifique selon la tranche d' âge	41
Figure 6: Répartition des patientes selon l'âge des premières règles	44
Figure 7 : Répartition des patientes selon l'âge de la première grossesse	44
Figure 8: Répartition des patientes selon la contraception	45
Figure 9: Répartition des patientes selon le statut hormonal.....	49

TABLE DES MATIERES

Table des matières

1. INTRODUCTION :	2
2. OBJECTIFS	3
3. Généralités	5
3.1. Rappels	Erreur ! Signet non défini.
3.2. Rappel sur le cancer du sein :.....	10
3.3. Les principaux facteurs favorisants.....	11
3.4. Les facteurs favorisants secondaires	12
3.5. Etude clinique et paraclinique :.....	13
3.6. Anatomie Pathologique.....	18
3.7. Evolution – Pronostic :.....	23
3.8. Moyens thérapeutiques :	31
4. MATERIEL ET METHODES :	34
4.1. Cadre et lieu d'étude :	34
4.2. Période et durée d'étude :.....	35
4.3. Type d'étude :	35
4.4. Population d'étude :	35
4.5. Echantillonnage :.....	35
4.6. Collecte des données	35
4.7. Les techniques de prise en charge des prélèvements :.....	36
4.8. Règles d'interprétation	38
4.9. Gestion des données :.....	39
4.10. Considération éthique et déontologique :	39
5. RESULTATS	41
6. COMMENTAIRES ET DISCUSSION :	55
CONCLUSION	58
RECOMMANDATIONS	59
REFERENCES	61
ANNEXES	70

INTRODUCTION

2 INTRODUCTION :

De nos jours, la forte hausse des cancers du sein dans le monde représente un problème majeur de santé publique. Il constitue le premier cancer le plus fréquemment diagnostiqué dans le monde et le premier cancer de la femme.

Selon la littérature, le cancer du sein concerne les femmes jeunes [1]. Les différents travaux ont été effectués tantôt chez les moins de 35 ans, tantôt chez les moins de 40 ans. Le cancer du sein est aussi l'une des principales causes de décès par cancer dans les pays en développement. Bien que l'incidence soit en augmentation dans la plupart des régions du monde, il y a d'énormes inégalités entre les pays développés et les pays en développement. Les taux d'incidence demeurent les plus élevés dans les régions les plus développées mais la mortalité est beaucoup plus élevée relativement dans les pays en développement faute de détection précoce et d'accès aux traitements. En Europe occidentale par exemple, l'incidence du cancer du sein est supérieure à 90 nouveaux cas pour 100 000 femmes par an par rapport à 30 pour 100 000 femmes en Afrique de l'Est. En revanche, les taux de mortalité dans ces deux régions sont presque identiques à environ 15 pour 100 000 femmes [1].

Selon une étude faite au Mali, le cancer du sein représente le premier cancer de la femme avec une fréquence de 23,90 %.

Ainsi, un problème plus préoccupant se pose : celui de la survenue précoce du cancer de sein chez la femme jeune. Le cancer du sein de la femme jeune a des caractéristiques épidémiologiques, diagnostiques et pronostiques propres. Il a été retenu que la biologie des cellules tumorales joue un rôle primordial. L'immunohistochimie a un apport appréciable aussi bien pour confirmer le diagnostic de malignité que pour l'évaluation de l'expression des récepteurs à l'œstrogène, à la progestérone et à la HER2 indispensable pour la prise en charge des patientes victimes d'un cancer du sein vu qu'elle donne une information d'ordre pronostique et thérapeutique [2]. Bien que certains facteurs de risque aient été identifiés, les connaissances actuelles sont insuffisantes pour

permettre d'identifier tous les individus ayant un risque plus élevé au sein de la population, ou de comprendre le lien entre la génétique et le statut hormonal. Notre travail a intéressé l'apport de la technique d'immunohistochimie dans le diagnostic du cancer du sein et dans la détection des récepteurs hormonaux (RH), de l'HER2 chez les femmes de moins de 40 ans.

❖ **OBJECTIFS**

➤ **Objectif général :**

Etudier les aspects épidémiologiques, morphologiques et cliniques des cancers du sein chez les femmes de moins de 40 ans au CHU du Point "G".

➤ **Objectifs spécifiques :**

- Décrire les aspects sociodémographiques des patientes atteints de cancers du sein.
- Déterminer les principaux facteurs de risque du cancer du sein chez les femmes jeunes.
- Déterminer le profil anatomo-pathologique des carcinomes mammaires.
- Déterminer la corrélation entre le profil immuno-histochimique et le pronostic thérapeutique des cancers du sein.

GENERALITES

3 GENERALITES :

3.1 Définition :

Le cancer du sein correspond à une croissance relativement autonome de tissu néoformé au niveau de la glande mammaire [3]. Il peut s'agir d'un carcinome développé aux dépens de l'épithélium des canaux galactophores et des lobules. Les sarcomes sont développés aux dépens du tissu conjonctif. Il existe deux formes typiques de cancer du sein :

- La forme lobulaire développée aux dépens des canaux galactophores intra lobulaires : c'est la forme la moins fréquente.
- La forme canalaire développée aux dépens du reste de la structure galactophorique : c'est la forme la plus commune.

3.2 Rappel embryologique [4] :

- Les glandes mammaires sont des glandes apocrines modifiées d'origine ectodermique qui se développent de chaque côté du corps, le long des crêtes mammaires.
- Plus rarement un mamelon ectopique peut se voir en dehors de la ligne des crêtes mammaires, par suite d'une migration du tissu mammaire.

3.3 Rappel anatomique [5] :

Les seins sont des organes glanduleux pairs destinés à sécréter un lait adapté à la nutrition des nouveau-nés établissant des contacts intimes entre la mère et l'enfant. En dehors de cette fonction principale, les seins tiennent chez la femme un rôle plastique très important (esthétique) mais encore un rôle érogène à cause de sa riche innervation.

3.3.1 Situation :

Au nombre de deux, les seins occupent la partie Antéro-supérieure du thorax de chaque côté du sternum, en avant des muscles pectoraux et en regard de l'espace compris entre la 3^{ème} et la 7^{ème} côte. Cette situation varie en fonction de la forme et du type thoracique.

➤ Poids et consistance :

Chez la jeune fille, il peut atteindre 150 à 200g. Alors que chez la nourrice, il est de 400 à 500g pouvant atteindre 800 à 900g.

Chez la jeune fille et nulligeste, les seins sont fermes et élastiques. Sous l'influence des gestations et de l'âge, les seins deviennent mous et flasques.

3.3.2 Rapports et moyens de fixités :

- Rapports :
 - ✓ Les seins sont en rapport en avant avec le plan cutané et en arrière avec le plan musculo-facial et thoracique.
- Moyens de fixités :
 - ✓ Les moyens de fixités du sein sont essentiellement le ligament suspenseur du sein et la peau.

3.3.3 Configuration externe :

Le revêtement cutané du sein n'est pas homogène, on en décrit trois zones

- Zone périphérique : Elle est lisse, souple et douce au toucher.
- Zone moyenne : c'est l'aréole, elle est pigmentée, circulaire de 35 à 50mm de diamètre.

Son aspect est rendu granuleux par des volumineuses glandes sébacées (tubercules de MORGAGNI).

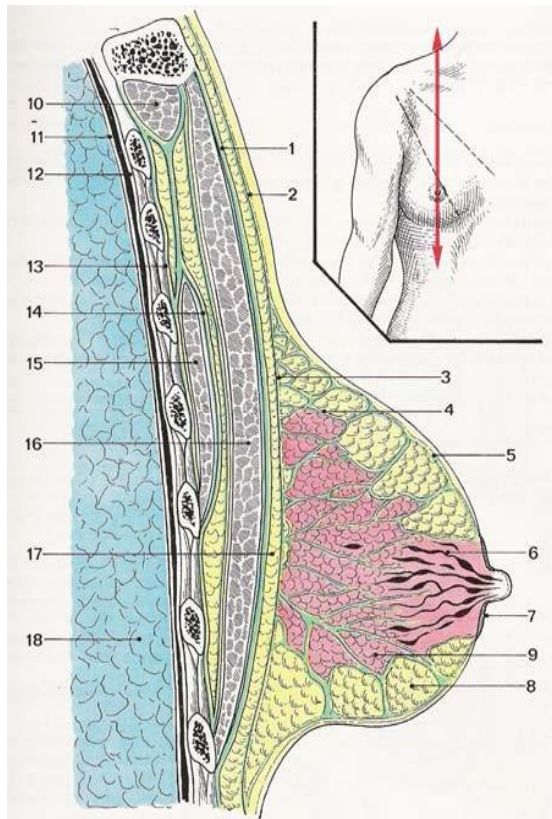
Les glandes deviennent plus volumineuses au cours de la grossesse et prennent le nom de tubercules de MONTGOMERY.

- Zone centrale : c'est le mamelon ; il occupe le centre de l'aréole, sa pigmentation est identique à celle de l'aréole. Les canaux galactophores y débouchent par des orifices (2 à 20 orifices).

3.3.4 Configuration interne :

Une coupe sagittale passant par le mamelon permet de reconnaître de la superficie vers la profondeur : l'enveloppe cutanée, le corps mammaire, la couche cellulo-adipeuse dite rétro mammaire.

- Enveloppe cutanée : On reconnaît trois zones sus citées.
 - La zone périphérique : le tissu cellulo-graisseux pré mammaire occupe ce plan.
 - La zone moyenne aréolaire : la peau de l'aréole est fine et mobile, doublée du muscle aréolaire (muscle peaucier).
 - La zone centrale ou mamelon : son axe est occupé par les canaux galactophores entourés de fibres conjonctives élastiques et de fibres musculaires lisses.
- Corps mammaire ou glande mammaire : Il est enveloppé par une mince lame de tissu conjonctif ; la capsule. Il est composé de plusieurs lobes indépendants les uns des autres.



Fascia pectoral

- 1- Fascia superficiel thoracique
- 3- Lame rétro mammaire
- 4- Ligament suspenseur du sein
- 5- Lame pré mammaire du f.s.t.
- 6- Conduits lactifères
- 7- Aréole mammaire
- 8- Couche graisseuse pré mammaire
- 9- Lobe mammaire
- 10- Muscle sub clavier
- 11- Plèvre
- 12- Fascia endothoracique
- 13- Fascia thoracique profond
- 14- Fascia claviculo-pectoral
- 15- Muscle petit pectoral
- 16- Muscle grand pectoral
- 17- Couche séreuse rétro mammaire
- 18- Poumon

Figure 1: Coupe sagittale de la mamelle [5]

3.3.5 Vascularisation et innervation :

• Vascularisation artérielle :

La partie interne de la mamelle est irriguée par les branches perforantes de la glande mammaire, qui traversent les six premiers espaces intercostaux.

Les parties externes et inférieures reçoivent leur sang de la glande mammaire externe, de la capsule inférieure de l'acromio-thoracique et de la thoracique supérieure. L'une d'entre elle est plus importante que les autres : C'est l'artère principale externe.

• Les voies lymphatiques :

On distingue plusieurs chaînes :

- ✓ Les ganglions mammaires externes : Ils siègent au-dessous du bord latéral du grand pectoral, au milieu du creux axillaire suivant aussi la course de l'artère thoracique latérale.

- ✓ Les ganglions mammaires internes : ils suivent le trajet des vaisseaux mammaires internes au sein d'un tissu conjonctival grasseux abondant. Ils se situent au-dessus du fascia endothoracique dans les espaces intercostaux.
- ✓ Les lymphatiques croisés des glandes mammaires : La présence de ganglions dans le sein opposé de celui atteint par le carcinome n'est probablement que le résultat d'un blocage par métastase des voies lymphatiques habituelles et de l'infiltration des ganglions du sein opposé par voie rétrograde.

- **L'innervation :**

On distingue les nerfs profonds et les nerfs superficiels :

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

Tous ces nerfs envoient de nombreux filets à l'aréole et au mamelon.

3.4 Action des hormones gonadiques sur le sein :

- **Œstrogènes :**

Les œstrogènes agissent directement sur les canaux excréteurs de la glande mammaire. Leur action est parfois directe, provoquant notamment une hyperhémie, une rétention de sodium et d'eau au niveau de la glande comme dans le syndrome prémenstruel [6]. Les œstrogènes ont pour effet de stimuler la croissance des canaux galactophores, élèvent l'index mitotique à l'extrémité du canal, entraînant la pigmentation de l'aréole.

- **Progestérone :**

Elle entraîne une prolifération alvéolo-acineuse, son action complète celle des œstrogènes pour qu'elle limite la croissance des canaux galactophoriques. Elle

permet le développement des acini. Au niveau du sein la progestérone s'oppose à l'augmentation de la perméabilité capillaire provoquée par les œstrogènes, elle diminue donc les phénomènes œdémateux [7].

Action des hormones extra gonadiques :

- **La prolactine :**

La prolactine agit au niveau de l'acinus en entraînant une sécrétion. Son effecteur est la cellule alvéolaire au niveau de laquelle elle entraîne la synthèse des ribonucléiques et du lactose [8].

- **L'ocytocine :**

L'ocytocine est sécrétée par la post hypophyse qui assure le rôle de vidange alvéolaire, agit au niveau d'un récepteur précis, la cellule myoépithéliale de l'acinus mammaire et les canaux galactophores. La stimulation entraîne une contraction des alvéoles et une dilatation des canaux galactophores [9].

- **La FSH (follicule stimulating hormone):**

Elle provoque le développement des follicules et la sécrétion d'œstrogène (folliculine). En plus elle développe et maintient les caractères sexuels secondaires.

- **La LH (lutéinique hormone) :**

Elle provoque l'ovulation avec formation de corps jaune et la sécrétion de progestérone.

- **La glande surrénale et la thyroïde :**

Elles semblent intervenir dans le développement des glandes mammaires.

3.5 Généralités sur le cancer du sein :

3.5.1 Epidémiologie :

- ✓ **Répartition géographique :**

Selon les dernières données mondiales (Globocan 2018), il y a 2,1 millions de nouveaux cas en 2018 soit 11,6% de tous les cancers [10]. Les taux d'incidence demeurent les plus élevés dans les régions les plus développées, mais la mortalité est beaucoup plus élevée relativement dans les pays pauvres, faute de

détection précoce et d'accès aux traitements [10]. Les taux d'incidence les plus élevés sont observés aux états unis et au Canada (110/100000).

A l'inverse, au Japon ils atteignent à peine 16/100000. Les migrantes japonaises aux Etats Unis d'Amérique voient leur taux d'incidence de cancer du sein augmenter indiquant le rôle prédominant du mode de vie occidental [11]. Globalement les taux annuels les plus élevés (>80/100000) affectent l'Australie, l'Europe du Nord, l'Europe de l'Est et l'Amérique du Nord. Les taux intermédiaires (37 à 60/100000) sont observés en Afrique du Nord, Amérique du Sud, l'Europe de l'Est et l'Afrique du Sud. Les taux les plus bas (<29/100000/an) sont enregistrés en Afrique de l'Est, l'Afrique Centrale et en Asie Centrale Sud [12]. Le cancer du sein est le cancer le plus souvent diagnostiqué chez les femmes (24,2 %), soit environ un sur quatre des nouveaux cas de cancer diagnostiqués chez les femmes dans le monde et ce cancer est le plus fréquent dans 154 des 185 pays couverts par GLOBOCAN 2018 [10].

✓ **Mortalité :**

Le taux de mortalité par cancer du sein était estimé à 425 000 en 2010 [13]. En 2018, le cancer du sein chez la femme vient au cinquième rang des causes de décès (627 000 décès, ou 6,6 % du total) [10]. En dépit d'une augmentation du taux d'incidence dans différentes régions du monde, le taux de mortalité tend à se stabiliser voire diminuer dans les pays développés [14]. Le risque de décès par cancer du sein le plus faible est en Mongolie, en Arabie Saoudite , en Gambie et au Bangladesh (<0, 4%), Danemark (3, 2%), Uruguay (3, 2%) et l'Argentine (3%) [15]. A l'inverse, la majorité des pays en voie de développement voit encore ses taux d'incidence et de mortalité augmenter.

3.5.2 Etiopathogénie : [16]

➤ **Les principaux facteurs favorisants :**

- **Les antécédents familiaux :**

Ils sont faciles à repérer pour le généraliste. Si la mère ou la sœur d'une patiente a été atteinte d'un cancer du sein, le risque est multiplié par deux ou trois.

Cette augmentation de risque est d'origine génétique ou environnementale. De nombreux arguments sont en faveur de cette dernière hypothèse, par exemple l'augmentation de l'incidence du cancer du sein chez les femmes japonaises vivant aux Etats-Unis [16].

- **Les femmes porteuses d'un ou de plusieurs gènes de prédisposition familiale au cancer du sein : BRCA1 et 2 voire 3 (Breast Cancer Linkage Consortium), le risque relatif est de 10 [16].**

- **Les antécédents personnels de maladie du sein :**

Le risque le plus élevé semble correspondre aux maladies fibro-kystiques associées à une hyperplasie proliférante avec atypie cellulaire élevée, surtout si la femme est jeune [16].

- **Une longue vie génitale :**

Elle expose à un risque accru (les pubertés précoces et les ménopauses tardives).

- **Les facteurs favorisants secondaires :**

- **Les facteurs liés à la reproduction :**

Ils sont les plus anciennement connus. Les nullipares et les femmes qui ont eu leur premier enfant après 35 ans ont un risque de cancer du sein quatre fois supérieur à celui des multipares. Les œstrogènes auraient un rôle promoteur, la progestérone au contraire a un rôle protecteur [17].

- **Les traitements substitutifs de la ménopause :**

Ce risque augmente avec la durée du traitement. La progestérone ajoutée aux œstrogènes ne protège pas contre le cancer.

- **Le niveau socio-économique :**

Les femmes qui ont un niveau de vie élevé ont un risque multiplié par deux. Il pourrait s'agir du stress entraînant une dys-ovulation et la carence en progestérone mais aussi le rôle des facteurs nutritionnels avec la consommation de lipides, de protides, de boissons alcoolisées et de tabac.

- **L'existence d'un cancer du côlon, de l'endomètre :** constitue également un facteur de risque.

Tableau I : Les facteurs de risque du cancer du sein par rapport à une population témoin [18].

Nature du risque	Risque multiplié par
Prédisposition familiale	3
Mère ou sœur avec cancer du sein	5
Parité : nulliparité-pauciparité, première grossesse après 35 ans	3
Absence d'allaitement	2
Mastopathie avec hyperplasie atypique	3 à 5
Haut niveau socio-économique : vie en famille stress fréquent, obésité	2
Premières règles précoces, Ménopause tardive	1,5
Autres cancers ; endomètre, côlon...	3

3.5.3 Etude clinique et para clinique :

❖ Examen clinique :

➤ Signes fonctionnels :

- La tumeur :**

C'est le motif le plus fréquent de consultation. Elle s'observe chez 60 à 80% des patients. Environ 90% des tumeurs sont découvertes par la patiente et seulement 10% par le médecin [19].

- La douleur :**

C'est le deuxième motif de consultation. Sa fréquence est de 5 à 10 % [20, 21]. En effet environ 1 à 15% des cancers du sein sont révélés par une douleur mammaire [22, 23].

- Les modifications cutanées et aréolo-mamélonnaires :**

Elles sont très variables. On a la modification globale de la taille d'un sein, l'œdème généralisé ou localisé, la rougeur, l'ulcération des nodules dermo-épidermiques, l'érythème ou le prurit du mamelon.

- **Ecoulement mamélonnaire :**

Il représente 2,3% des motifs de consultation [24]. La nature de l'écoulement, les circonstances d'apparition et les signes associés doivent être pris en compte (hématome, ecchymose spontanée : un hématome d'apparition récente sans notion de traumatisme, associé ou non à d'autres signes, doit faire penser au cancer).

- **Gros bras :**

Il incite la patiente à faire une consultation.

➤ **Examen physique :**

Il est préférable de faire l'examen physique pendant la première phase du cycle.

- **Inspection :**

C'est le premier temps de l'examen. Sous un bon éclairage, la femme est dévêtue jusqu'à la ceinture, assise face à l'examineur, les bras le long du corps puis les bras levés. L'inspection se fait de face et de profil tout en modifiant l'éclairage pour obtenir une lumière à jour frisant [25]. On apprécie le volume des seins et leur symétrie. Les anomalies des mamelons ou des aréoles et les lésions doivent être notées en les reportant sur un schéma pour les reconnaître sur la mammographie. Les signes inflammatoires :

- **La rougeur :** elle peut être localisée à un seul quadrant du sein ou occupée l'ensemble des quadrants.
- **L'œdème :** dû à un engorgement des lymphatiques du derme, il se traduit cliniquement par une peau d'orange.
- **La tumeur :** elle est visible lorsqu'elle est superficielle et se présente comme une saillie ou une modification des contours du sein.

- **Les modifications du mamelon et de l'aréole** : l'aspect peau blanche eczématiforme du mamelon se voit dans la maladie de Paget du sein et nécessite une biopsie pour le diagnostic.
- **L'ombilication du mamelon** : doit évoquer en premier lieu un cancer lorsqu'elle est récente. Enfin il faut vérifier la symétrie de la hauteur des mamelons à l'élévation des bras.
- **Les modifications des contours du sein** : les signes de rétraction peuvent être discrets (fossettes, rides) ou massifs (glande mammaire totalement fixée et rétractée sur le muscle pectoral).
- **Les ulcérations** : elles peuvent correspondre à un cancer évolué, à une comédomastite ou plus rarement à l'extériorisation d'un papillome bénin.

L'inspection peut mettre en évidence d'autres signes comme des ecchymoses, une modification de la circulation veineuse superficielle avec apparition d'une circulation veineuse collatérale, la saillie de volumineuses adénopathies axillaires ou sus claviculaires, l'existence d'un gros bras.

- **Palpation** :

Il faut toujours palper les seins quadrant par quadrant et les aires ganglionnaires.

- **Les seins** :

La palpation des seins doit être douce, méthodique et comparative. Elle doit être éventuellement guidée par les données recueillies lors de l'interrogatoire et de l'inspection. La palpation doit se faire sur la patiente assise, puis couchée. On effectue des petits mouvements circulaires de l'extrémité des doigts avec une légère pression de la glande sur le gril costal. La totalité du sein est explorée avec méthode. On débute par la région médiane, en appréciant la mobilité du mamelon, son épaisseur ; on se méfie du rebord glandulaire au niveau de l'aréole qui donne parfois une fausse impression de tumeur.

L'exploration se poursuit en rayon de soleil jusqu'au bord inférieur de la clavicule, plusieurs centimètres en dessous du sillon sous mammaire et jusqu'aux régions latérales du sein.

- **La tumeur :**

Le diagnostic de tumeur n'est pas toujours aisé, en particulier si le sein est nodulaire. Lorsqu'une tumeur est reconnue, il faut préciser son siège, sa taille, ses limites, sa consistance, sa forme, sa mobilité, sa focalité et l'existence d'une poussée inflammatoire.

Le siège : il est noté avec précision dans l'observation et sur le schéma.

La taille : elle s'apprécie en centimètre à l'aide d'un ruban.

Les limites : sont typiquement irrégulières pour une tumeur maligne. Cet aspect typique n'est pas constant, certains cancers de haut grade et les carcinomes colloïdes, médullaires ou papillaires peuvent avoir des limites très nettes.

La consistance : est le meilleur indicateur de la nature lésionnelle d'une tumeur. Une tumeur dure, saillante, anguleuse évoque un cancer ou une lésion bénigne calcifiée ;

Un cancer colloïde ou médullaire est souvent de consistance molle.

La forme : est souvent anguleuse, mais il existe des carcinomes de formes arrondies ou ovalaires (cancers colloïdes, médullaires, intra kystiques, galactophoriques de croissance rapide).

La mobilité : est un bon signe de nature lésionnelle. Un cancer est peu mobile, voire fixe. On recherche la fixation au plan profond par la manœuvre de TILLAUX (adduction contrariée du bras).

La focalité : la découverte d'une lésion tumorale dans un quadrant ne doit pas faire négliger l'exploration des autres quadrants. Certaines tumeurs sont en effet multiples. On réserve le terme de multifocalité à l'existence de plusieurs tumeurs siégeant dans le même quadrant. La multicentrique désigne la présence des tumeurs dans les quadrants différents. Les cancers bilatéraux synchrones (simultanés) sont rares.

La chaleur locale : la palpation permet également de l'apprécier avec le dos de la main. Ceci s'observe dans les tumeurs à croissance rapide, les mastites

carcinomateuses et dans certaines pathologies non cancéreuses (abcès, comédomastite).

L'écoulement mammaire : la recherche d'un écoulement galactophorique se fait par pression du sein puis expression du mamelon. On note le caractère uni ou bilatéral ; uni, pauci ou multiporique de l'écoulement ainsi que la couleur du liquide et le siège des pores présentant l'écoulement. L'écoulement unilatéral et pauci orificiel est une indication de galactographie avec cytologie du liquide d'écoulement. Ce liquide peut être séreux, sanglant ou séro-sanglant ; Il peut traduire un cancer dans 20 à 25% des cas [19].

L'œdème : le pincement de la peau peut faire apparaître une peau d'orange témoignant un cancer.

Les aires ganglionnaires : l'examen des aires ganglionnaires axillaires et sus claviculaires doit être systématique, quel que soit les résultats de l'exploration du sein. Autant le diagnostic clinique de métastases ganglionnaires est fiable en présence d'adénopathies sus claviculaires, autant ce diagnostic est incertain pour les ganglions axillaires avec un taux d'erreur important allant jusqu'à 30% de fausse négativité.

Creux axillaires : ils doivent être palpés en position relâchée, les mains de la patiente sur les épaules de l'examineur. La main droite explore le creux axillaire gauche et la main gauche le creux axillaire droit. Il faut apprécier le nombre, la consistance, la taille, la mobilité et la situation des adénopathies perçues.

❖ Examens para cliniques :

- La mammographie :

C'est l'examen essentiel dont la sensibilité est de l'ordre de 80% [22]. Sa technique doit être parfaite avec des clichés des seins (face et profil) et des clichés centrés ou agrandis seront réalisés en cas de doute. Deux images mammographiques sont pathognomoniques du cancer quand elles sont associées

et très évocatrice lorsqu'elles sont isolées. Ce sont : L'opacité stellaire maligne typique ; Les micro-calcifications malignes typiques.

- **L'échographie :**

C'est un complément qui actuellement paraît très utile, surtout en cas de sein dense chez la jeune femme où la mammographie est peu sensible. Elle permet de différencier une tumeur pleine d'un kyste.

- **L'IRM** (imagerie par résonance magnétique) :

Elle n'est indiquée qu'en cas de difficulté d'analyse des lésions par des explorations classiques ou dans l'exploration des seins préalablement traités par chirurgie conservatrice.

- **La galactographie :**

Elle est indiquée chaque fois qu'il existe un écoulement uni ou pauci-orificiel séreux ou sanglant à la recherche d'un refoulement, d'une lacune irrégulière ou d'une amputation d'un galactophore [26].

- **La Kystographie :**

Elle est indiquée quand il existe des gros kystes [27].

Anatomie Pathologique :

Elle confirme le diagnostic et précise le type histologique. L'examen histologique pourra se faire sur : du matériel recueilli par ponction tournante au trocart (drill biopsie) une biopsie, une exérèse ou une mastectomie totale.

➤ **La cytologie :**

La cytoponction doit être réalisée sur tout nodule. Elle ne doit pas être faite en première intention avant le bilan sénographique, car elle peut perturber l'examen clinique et radiologique en créant un hématome. Elle est réalisée de deux manières différentes selon que les lésions soient palpables ou non. En cas de tumeur palpable, de nodule mammographique, elle est réalisée par ponction à l'aiguille fine en pleine masse [27].

Pour les tumeurs non palpables, la cytologie se fera sous échographie guidée [28, 29].

➤ **Aspects histopathologiques :**

- **Aspects macroscopiques :**

L'examen macroscopique des tumeurs est réalisé par le chirurgien, et surtout par l'anatomo-pathologiste. Il permet d'avoir une forte présomption sur la nature d'une tumeur ainsi que son extension. Au cours de l'examen macroscopique, la pièce opératoire est pesée, mesurée et éventuellement photographiée. Des prélèvements numérotés, identifiant différentes zones, sont faits pour l'examen microscopique. On distingue trois formes macroscopiques : la forme nodulaire, la forme squirreuse et la forme encéphaloïde [3].



Figure 2: Pièce de mastectomie présentant une tumeur d'aspect ulcérobourgeonnant (service d'anatomie et cytologie pathologiques du CHU Point "G") [30].

- **Aspects microscopiques :**

a) **Le carcinome non infiltrant ou carcinome canalaire in situ :**

C'est un carcinome des canaux galactophores n'infiltrant pas le tissu conjonctif voisin et caractérisé par quatre types architecturaux : massifs, comédons, papillaires et cribriformes. L'aspect macroscopique du CCIS peut se traduire par une tumeur à contour irrégulier ou un placard tumoral mal individualisé.

L'aspect très caractéristique est la présence de « comédons ». C'est une forme rare : 4% des cancers [31, 32].

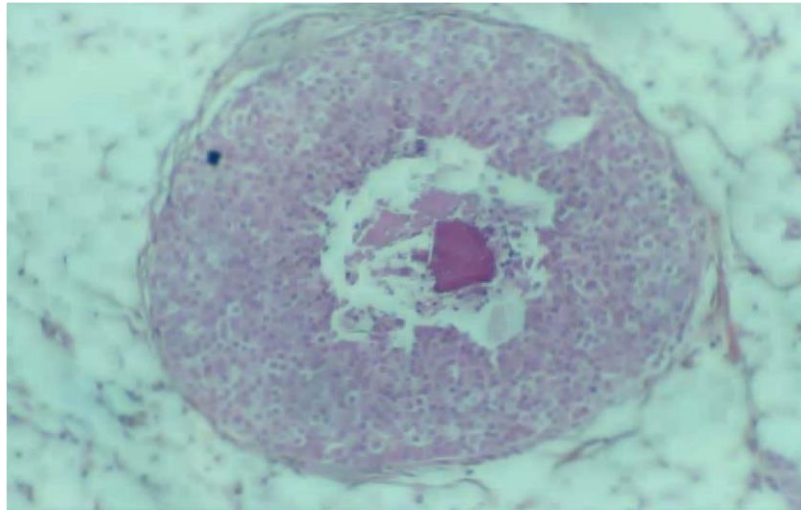


Figure 3: Aspect histologique d'un carcinome canalaire in situ (CCIS)

b) Les carcinomes infiltrants :

- Le carcinome infiltrant de type non spécifique :

Carcinome infiltrant n'entrant dans aucune autre catégorie et pouvant comporter des foyers de carcinome intra-canaire. C'est la forme la plus fréquente des cancers du sein 70% [31].

A la macroscopie la tumeur est étoilée ou irrégulière, circonscrite ou lobulée. L'architecture peut être bien, moyennement différenciée ou indifférenciée. On distingue :

- Les carcinomes canaux infiltrants hautement différenciés qui comportent les formes tubuleuses et les formes papillaires infiltrantes.
- Les carcinomes polymorphes qui associent des plages glandulaires et des travées.

- Les carcinomes atypiques qui n'ont aucune structure glandulaire. Ils sont faits de massifs, de travées ou d'éléments isolés.

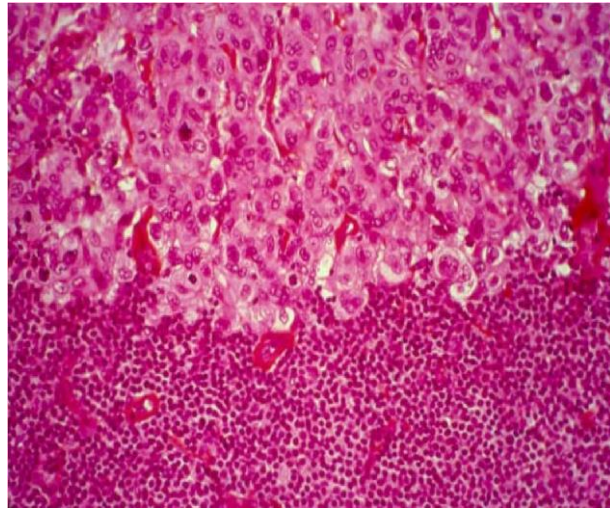


Figure 4 : carcinome infiltrant de type non spécifique.

- **Le carcinome lobulaire infiltrant :**

Macroscopiquement, il est caractérisé par un placard de blindage très mal limité. A l'histologie, il est associé dans 70% des cas à un C.L.I.S. La forme typique est caractérisée par des cellules isolées en « file indienne », groupées de façon concentrique autour des canaux.

Les formes histologiques sont représentées par les aspects en massifs, trabéculaires, tubulo-lobulaires de FISHER à cellules en « bague à chaton », histiocytoïdes [31].

c) La maladie de Paget du mamelon :

Cliniquement elle se présente comme étant un "eczéma" du mamelon. Cet « eczéma » correspond histologiquement à des éléments carcinomateux isolés ou en amas, migrés dans l'épaisseur de l'épiderme mamelonnaire à partir d'un carcinome sous-jacent.

d) Le carcinome papillaire :

Il peut être remarquablement différencié et difficile à distinguer de l'adénome papillaire qui est souvent pluri centrique.

Cependant dans ce carcinome, les arborisations conjonctives ont disparu et les cellules néoplasiques se disposent en amas pleins ; de plus le stroma est

inflammatoire. Le carcinome papillaire est en général sous mamelonnaire et s'accompagne souvent d'écoulement hémorragique par le mamelon.

e) Le carcinome cribriforme :

Il est constitué de boyaux épithéliomateux qui se creusent de lumière pour donner un aspect criblé ou poly-adénoïde, par entassement des glandes les unes sur les autres sans stroma.

f) Le carcinome muqueux ou cancer colloïde :

Il est constitué de cellules claires disposées en amas ou en cordon, baignant dans un abondant mucus. Parfois le mucus s'accumule dans le cytoplasme pour donner aux cellules un aspect en « bague à chaton ».

g) Le carcinome tubuleux :

Il se présente sous forme de tubes bien différenciés revêtus d'une assise épithéliale et répartie dans un stroma fibreux moyennement abondant.

L'épithélium est de type galactophorique ou idrosadénoïde.

h) Les carcinomes à cellules fusiformes :

C'est le carcinome pseudo sarcomateux dans lequel les cellules tumorales s'entassent les unes contre les autres ou s'isolent dans un tissu conjonctif abondant, à la façon d'un sarcome à cellules fusiformes.

i) Les sarcomes :

Ils constituent une seconde variété de tumeur maligne du sein. Les variétés histologiques sont : Les tumeurs phyllodes malignes, les liposarcomes, les angiosarcomes, l'hématosarcome et les mélanomes.

j) Les formes particulières :

- **La forme médullaire** : son stroma est à prédominance lymphoplasmocytaire.
- **Les cylindromes** : ils ne présentent pas de spécificités cliniques particulières par rapport aux carcinomes habituels. Histologiquement, les lésions sont semblables à celles observées dans les cylindromes des glandes salivaires [33].
- **Les formes à cellules apocrines.**

- **Les formes à cellules riches en lipides.**
- **Les formes métaplasiques:** la cellule cancéreuse a la capacité de se transformer en prenant l'aspect d'une cellule d'une autre lignée

- **Les tumeurs secondaires :**

Elles sont exceptionnelles. En dehors des localisations secondaires d'hématosarcomes, on peut retenir quelques exceptions : le carcinome rénal, le carcinome vulvaire, le carcinome gastrique, l'ostéosarcome.

➤ **Diagnostics différentiels :**

- **La mastite aiguë**
- **Les infections de diverses origines :** galactocèles, comédomastites, tuberculose mammaire.
- **Les formes passant par une phase inflammatoire :** kyste épidermique, kyste sébacé.
- **L'adénofibrome**

3.5.4 Evolution – Pronostic :

❖ **Evolution : [26, 31]**

➤ **Les facteurs pronostiques cliniques :**

- **L'âge :**

Les femmes de moins de 35 ans ont un risque 4 fois plus élevé de récurrence locale que les femmes de 55 ans. Le risque de décès lié au cancer est maximal chez les femmes de moins de 35 ans et de plus de 70 ans [33].

- **La grossesse :**

La survenue d'un cancer du sein au cours de la grossesse et en post partum est considérée comme un facteur de mauvais pronostic [34].

- **Le stade TNM :**

Le stade TNM tel que défini par l'UICC en 2002 permet d'établir l'opérabilité de la tumeur et d'avoir une première approche sur le pronostic [35].

➤ **Les facteurs pronostiques histologiques :**

- **L'envahissement des ganglions axillaires :**

Il constitue pour l'instant le facteur pronostique le plus important pour prédire les rechutes métastatiques et la survie des patients [36].

Un cancer du sein qui s'est propagé aux ganglions lymphatiques (ganglions positifs) engendre un risque de récurrence plus élevé et un pronostic moins favorable qu'un cancer du sein qui ne s'est pas propagé aux ganglions lymphatiques (ganglions négatifs) [37, 38].

- **Les micro métastases ganglionnaires :**

Il s'agit de métastases dont la taille est $>$ à 0,2mm et \leq à 2mm [39].

- **La taille tumorale :**

La taille de la tumeur est le deuxième plus important facteur pronostique du cancer du sein [36].

Si la lésion est multifocale, chaque tumeur doit être mesurée séparément [23].

La taille du plus gros nodule sert au TNM [24].

- **Le type histologique :**

Plus de 90% des carcinomes infiltrants de type lobulaire sont positifs aux récepteurs à l'œstrogène alors que 74% des carcinomes canaux infiltrants sont positifs à ce récepteur [40, 41].

Certains types histologiques de carcinomes infiltrants du sein sont dits de « bon pronostic », tels les carcinomes tubuleux, mucineux, adénoïdes kystiques, papillaire et cribriforme [42].

- **Le grade histologique :**

Quelques soit le système de grading utilisé, le grade histologique constitue un facteur pronostique important [43, 44].

Tableau II: Classification selon Scarff Bloom et Richardson modifié par Elston Ellis [18]

Paramètres	Score : 1	Score : 2	Score : 3
Formation Glandulaire	Plus de 75% de la tumeur	Entre 10 et 75% de la tumeur	Moins de 10% de la tumeur
Pléomorphisme Nucléaire	Petits noyaux réguliers	Noyaux légèrement augmentés de taille	Augmentation marquée, atypies marquées
Index mitotique	≤ 3 mitoses par champ	4-7 mitoses par champ	≥8 mitoses par champ

Tableau III : Classification pTNM.

T : Tumeur primitive	N : Adénopathies régionales	M : métastases à distance
pTx : Appréciation impossible	pNx : Appréciation impossible	Mx : Appréciation impossible
pT0 : la tumeur primitive n'est pas palpable pTis (DCIS) : carcinome canalaire in situ pTis(paget) : maladie de paget du mamelon	pN0 : absence de métastase ganglionnaire	M0 : pas de métastases à distance
pT1 : T ≤ 20mm pT1mi : lésion micro-invasive ≤ 1mm pT1a : 1mm < T ≤ 5mm pT1b : 5mm < T ≤ 10mm pT1c : 10mm < T ≤ 20mm	pN1mi : micro métastase entre 0,2mm et ou plus de 200 cellules et < 2,0mm pN1a : atteinte de 1 à 3 ganglions axillaires pN1b : atteinte de la chaîne	M1 : métastases à distance

	<p>mammaire interne PN1c : pN1a + pN1b</p>	
<p>pT2 : 20mm < T in ou 50mm</p>	<p>pN2a : atteinte de 4 à 9 ganglions axillaires pN2b : atteinte de la chaîne mammaire interne avec absence d'atteinte axillaire</p>	
<p>pT 3 : > 50mm</p>	<p>pN3a : atteinte d'au moins 10 ganglions axillaires pN3b : pN1a ou pN2a en présence d'une atteinte clinique de la chaîne mammaire interne ou pN2a et pN1b pN3c : atteinte du groupe sus claviculaire</p>	
<p>pT4 : tumeur, quel que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique, soit à la peau pT4a : extension à la paroi thoracique en incluant le muscle pectoral pT4b : œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein pT4c : pT4a+pT4b pT4d : cancer inflammatoire</p>		

- **L'activité mitotique :**

L'activité mitotique prise isolément ou intégrée dans le grading SBR est un facteur pronostique déterminant pour le cancer infiltrant du sein.

- **Les embolies vasculaires péri tumorales :**

La valeur pronostique de l'invasion vasculaire dans le cancer du sein a été reconnue depuis quelques décennies comme un facteur indépendant pour prédire les rechutes métastatiques et la survie globale chez les patientes N- [45]. Elle est considérée comme un facteur indépendant pour prédire les récurrences locales chez les patientes N+ [46].

- **La composante intra canalaire associée :**

L'abondance de carcinome intra canalaire (CIC) associé au carcinome infiltrant est extrêmement variable. Certaines études ont démontré que la présence d'un CIC étendu est corrélée à un meilleur pronostic et une fréquence moins élevée de métastases ganglionnaires [47, 48].

➤ **Autres facteurs histologiques :**

L'envahissement des marges d'exérèse : la présence de carcinome infiltrant ou in situ au niveau des berges d'exérèse augmente le risque de récurrence locale [49].

La nécrose tumorale : la nécrose serait un facteur de mauvais pronostic car elle témoignerait d'un taux de croissance rapide, dépassant l'angiogenèse stimulée par la tumeur [50].

L'infiltrat inflammatoire : cet élément fait débat dans la littérature.

Les facteurs biologiques et moléculaires :

En pratique quotidienne de la cancérologie mammaire l'évaluation de l'expression des récepteurs hormonaux et de l'HER2 est devenue indispensable pour la prise en charge des patientes porteuses d'un cancer du sein vu qu'elle donne une information d'ordre pronostic et thérapeutique [51].

L'immunohistochimie (IHC) est la méthode utilisée pour le dosage de ces facteurs. La FISH (fluorescent in situ hybridation) est la technique de référence pour détecter une amplification génique d'HER2 [52].

- **Les récepteurs hormonaux (RH) :**

- ✓ **Récepteur à l'œstrogène (RE) :**

Il existe deux récepteurs distincts de RE : RE α et RE β , de structure presque similaire mais codés par deux gènes différents : ESR1 et ESR2.

Les récepteurs à l'œstrogène α présentent une positivité épithéliale nucléaire exclusive, c'est l'expression de ce gène qui est actuellement recherché par immunohistochimie [53, 54]. Les récepteurs à l'œstrogène β sont retrouvés dans les cellules épithéliales et stromales, son expression est moins importante dans le tissu tumoral par rapport aux glandes normales [55]. L'expression de RE est retrouvée dans approximativement 70-80% des carcinomes mammaires ; son expression est variable selon les différents types histologiques, plus importante dans les carcinomes lobulaires [56, 57].

✓ **Récepteur à la progestérone (RP) :**

Les récepteurs à la progestérone jouent un rôle important dans le développement de l'arbre galactophorique. Les fonctions respectives des deux RP (A et B) ont été bien étudiées chez le rongeur. Dans le cancer du sein, lorsque les RP sont exprimés, la forme A paraît en concentration supérieure à la forme B. La forme B est surtout retrouvée dans les grades 1 et 2, alors que la forme A est très majoritaire dans le grade 3 et serait associée à une survie moindre [58, 59]. Une fois exprimée, RP est activé par l'hormone progestérone pour aider à réguler plusieurs fonctions cellulaires normales importantes, y compris la prolifération qui, bien sûr est préjudiciable dans les cancers du sein [60, 61].

✓ **L'oncogène HER2 :**

Ce gène est situé sur le bras long du chromosome 17, dans la bande q21 [51]. Elle intervient d'une part, dans la transduction des signaux de prolifération et de différenciation cellulaire, d'autre part dans l'embryogenèse et la motilité cellulaire [62]. Les patientes Her2 positif ont une plus grande sensibilité aux associations de médicaments comportant des anthracyclines (le trastuzumab) [63-64]. Et plus récemment le lapatinib ce qui a transformé l'histoire naturelle des cancers HER2 positifs [65, 66].

✓ **Ki67 :**

L'antigène Ki67 fait partie des marqueurs de prolifération. Cet antigène est présent sur une protéine nucléaire de 360 kDa présent dans les cellules prolifératives.

Il est présent au niveau d'un noyau des cellules prolifératives [67]. L'expression du ki67 est révélée en immunohistochimie à l'aide de l'anticorps Mindbomb Homolog, et doit être rapportée sous forme de pourcentage de cellules marquées. [68, 69].

3.5.5 Classification moléculaire :

- **Les tumeurs de phénotype luminal [70].**

Du point de vue immunohistochimique, le groupe luminal a été défini par certains auteurs, comme récepteur à l'œstrogène et/ou à la progestérone positifs et HER2 négatif. La CK8/18 est fortement exprimée au niveau de la majorité des tumeurs de type luminal [71, 72]. Les tumeurs de phénotype luminal sont très fréquemment associées à des lésions épithéliales pré invasives faisant penser qu'il existe une voie de cancérogénèse pour ce type de tumeur où l'on observe une gradation progressive des anomalies génétiques qui se traduisent par l'apparition successive d'anomalies morphologiques [73, 74]. Certaines études distinguent deux groupes : luminal A avec le pronostic le plus favorable et luminal B avec un pronostic moins bon que celui du groupe luminal A [75]. Cette subdivision est basée principalement sur le niveau d'expression de gènes liés à la prolifération.

- **Le groupe luminal A :**

- **Profil morphologique et immunohistochimique (IHC) :**

Il s'agit de carcinomes infiltrants du sein de grade histologique I ou II, exprimant fortement en IHC, RE et RP, ces tumeurs ne surexpriment pas HER2 et elles ont un index de prolifération Ki67 bas [75].

- RE et /ou RP \geq 1%
- Score Her2 0, 1+ ou 2+non amplifié
- Ki67 < 14%

- **Le groupe luminal B :**
- **Profil morphologique et immunohistochimique (IHC) :**

Il s'agit de carcinomes infiltrants du sein de grade histologique II ou III. On note à leur niveau une expression plus faible des RE et des RP et un index de prolifération Ki67 élevé. Le statut HER2 de ces tumeurs est variable [76].

- RE et/ou RP \geq 1%
- Score HER2 0,1+,2+ non amplifiés
- Ki67 \geq 14%

On individualise par ailleurs une catégorie de tumeurs lumineales HER2 positif comme étant :

- RE et/ou RP \geq 1%
- Score HER2 3+ ou HER2 2+ amplifiés
- Quel que soit le niveau de Ki67.

- **Le sous type HER2+ :**
- **Profil morphologique et immunohistochimique (IHC) :**

Ce groupe est le plus souvent défini comme des tumeurs caractérisées par une forte expression pour HER2 (score 2+ amplifié en hybridation in situ ou 3+) et l'absence de l'expression des récepteurs hormonaux. Leur phénotype est HER2+, CK8/18/19+. HER2 est un proto oncogène dont la surexpression est associée à un haut grade histologique, une faible expression des RH et un mauvais pronostic [77].

- **Le sous type triple négatif/ basal-like :**
- **Profil morphologique et immunohistochimique (IHC) :**

Les tumeurs triples négatives et basal-like appartiennent à un groupe hétérogène qui est habituellement défini par l'absence d'expression des récepteurs hormonaux et d'HER2 [78, 79]. Les caractéristiques morphologiques des carcinomes triple-négatifs et basal-like ont été décrites et leur profil immunohistochimique déterminé afin de permettre l'utilisation en pratique clinique de cette nouvelle classification moléculaire transcriptomique [80, 81].

Négatives/basal-likes sont de haut grade histopronostique (grade III selon Elston et Ellis) et présentent une forte prolifération avec un Ki67>14% [81, 82].

3.5.6 Moyens thérapeutiques :

- **La chirurgie :**

La chirurgie est la méthode la plus ancienne pour obtenir le contrôle local du cancer du sein.

- **Radiothérapie :**

La radiothérapie occupe une place importante dans le traitement des cancers du sein, quelle que soit le stade d'évolution de la tumeur et quelle que soit le protocole thérapeutique utilisé.

- **Hormonothérapie :**

L'hormonothérapie est administrée aux patientes dont les tumeurs ont des récepteurs hormonaux positifs. Elle est administrée en adjuvant, ou en thérapie néoadjuvante et même en chimio prévention [83].

- **Le blocage de la fonction ovarienne :**

Cette voie thérapeutique agit par la baisse du taux d'estrogènes circulants sécrétés par les ovaires. Elle s'adresse aux femmes non ménopausées. Elle est représentée par la castration : chirurgicale ; radiothérapique. L'utilisation des analogues de la LH-RH. Effets réversibles [84].

- **Les anti-œstrogènes :**

Ces produits s'opposent à l'action des œstrogènes sur les cellules cibles, en bloquant leur captation sur le récepteur d'œstrogènes (RE) : c'est l'effet antagoniste. Les anti-œstrogènes peuvent être mixtes ou purs. L'anti-œstrogène de références est le Tamoxifène.

- **Les progestatifs :**

Il en existe 2 formes : L'Acétate de Médroxyprogestérone (MPA) (posologie optimale entre 500 et 1000 mg/jour), permet environ 30% de réponses objectives ; sa toxicité est directement fonction du taux sérique et du terrain (toxicité

vasculaire et toxicité générale : prise de poids), et l'Acétate de Megestrol (MA). (Posologie optimale de 160 mg/jour [85]).

- **Chimiothérapie :**

Les adénocarcinomes mammaires sont considérés comme relativement sensibles à la chimiothérapie, initialement elle n'était utilisée que pour les formes métastatiques (à but palliatif), cependant l'induction d'un certain nombre de rémissions complètes a conduit son utilisation en situation adjuvante, et enfin elle a été testée en néo-adjuvant (but de conservation mammaire avec amélioration de la survie) [86].

- **Les thérapies ciblées [87] :**

- **Trastuzumab :**

Le trastuzumab (Herceptin®, Roche-Geentech) est un anticorps monoclonal humanisé recombinant dirigé contre la protéine HER2, en particulier la portion extracellulaire de son récepteur [88]. L'utilisation de cet anticorps spécifique combiné avec de la chimiothérapie a permis d'augmenter le taux de réponse et la survie des patientes atteintes d'un cancer du sein sur-exprimant HER2 en situation adjuvante et métastatique [89].

- **Lapatinib :**

Il est donné en traitement oral chez les patientes surexprimant HER2, en progression tumorale sous trastuzumab et ayant déjà reçu des anthra-cyclines et des taxanes.

MATERIEL ET METHODES

4 MATERIEL ET METHODES :

4.1 Cadre et lieu d'étude :

Notre étude s'est déroulée dans le service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHU du Point "G" à Bamako.

- **Présentation du CHU du Point G :**

L'hôpital du Point "G" a été construit en 1906 et fut opérationnel en 1912 sous l'administration de médecins militaires et infirmiers coloniaux basés à Dakar (Sénégal). Il est situé sur la colline à laquelle il emprunte son nom (Point "G"). Son emplacement est le nord, à 8km du centre-ville de Bamako, face à la colline de Koulouba. Il couvre une superficie de 25 hectares.

- **Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques :**

Il est situé au Nord-Est de l'hôpital entre le nouveau bâtiment de la Néphrologie, l'ancien bâtiment de Médecine Interne et le service d'Hématologie Oncologie Médicale.

- **Le personnel** du service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques se compose comme suit : deux professeurs titulaires, un maître assistant, deux praticiens hospitaliers, des médecins en spécialisation, deux techniciens, deux secrétaires, deux manœuvres et des étudiants en année de thèse.

- **Les locaux** du service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques comportent : une salle d'accueil, une salle de prélèvement pour la cytologie, une salle de macroscopie, une salle de registre des cancers, deux salles de technique, une salle de réunion, une salle d'archivage, cinq bureaux et deux toilettes.

- **Le fonctionnement** du service d'Anatomie et cytologie pathologiques se déroule de cette manière :

C'est au seul service susmentionné, publique au Mali, qu'est adressée la grande majorité des frottis, les liquides pour cytologie, les biopsies et les pièces opératoires provenant de tout le pays. Les comptes rendus anatomo-pathologiques sont archivés et les résultats des cas de cancers sont enregistrés dans le registre des cancers. En plus de ses activités de diagnostic, le service est

aussi actif dans le domaine de la recherche et de l'enseignement. Il collabore notamment avec le **C.I.R.C.** (Centre International de Recherche sur le Cancer). Il organise un staff hebdomadaire (chaque jeudi) et il encadre les étudiants en médecine et de certaines écoles de santé.

4.2 Période et durée d'étude :

Notre étude s'est déroulée de janvier 2008 à octobre 2020.

4.3 Type d'étude :

Il s'agissait d'une étude descriptive et analytique à caractère rétrospectif et prospectif.

4.4 Population d'étude :

Elle était constituée par des cas de cancers du sein diagnostiqués dans le service par l'histologie et l'immunohistochimie.

4.5 Echantillonnage :

➤ **Critères d'inclusion :** ont été inclus

- Tous les cas de cancer du sein diagnostiqués chez les femmes de moins de 40 ans pendant la période d'étude avec examen histologique et immunohistochimique.

➤ **Critères de non inclusion :** n'ont pas été inclus

- Tous les cas de cancer du sein diagnostiqués chez les femmes de moins de 40 ans pendant la période d'étude sans examen immunohistochimique.
- Tous les cas de cancer du sein diagnostiqués chez les femmes de plus de 40 ans pendant la période d'étude avec examen histologique et immunohistochimique.

4.6 Collecte des données : les variables étudiées étaient

- Les variables épidémiologiques : âge, ethnie, profession, statut matrimonial, résidence, contraception, méthode de contraception, durée de la prise contraceptive, date d'apparition des premières règles, date de la première grossesse, gestité, mode d'allaitement, durée d'allaitement et antécédents familiaux de cancers du sein,

- Les variables anatomopathologiques : le type histologique, l'envahissement ganglionnaire, le grade SBR, les récepteurs hormonaux, le statut HER2, le ki67.
- Les variables cliniques : le traitement.

Pour chaque patiente, les informations ont été reportées sur une fiche d'enquête individuelle remplie par nous-mêmes et dont un modèle est porté en annexe.

4.7 Les techniques de prise en charge des prélèvements :

Les prélèvements ont été reçus au laboratoire. Ensuite on procède comme suit :

- **Réception :**

Identification, enregistrement et vérification des prélèvements

- **Salle de macroscopie :** (fixation au formol)

- ✓ Laver les pièces ;
- ✓ Pagination des pièces de mastectomie ;
- ✓ Description macroscopique des pièces et des lésions ;
- ✓ Prélèvement des échantillons ;
- ✓ Mise en cassette.

- **Déshydratation des échantillons :**

Les étapes de la déshydratation : La déshydratation croissante en alcool éthylique de degré croissant

- ✓ **Bain d'alcool 80° :** 15 minutes (biopsie) ou 1 heure (pièce opératoire) ;
- ✓ **Bain d'alcool 95° :** 30 minutes (biopsie) ou 2 heures (pièce opératoire) ;
- ✓ **Bain d'alcool 100° :** 30 minutes (biopsie) ou 2 heures (pièce opératoire) attente possible pendant 30 minutes ou 2 heures.

- **Inclusion :** elle se fait avec l'alcool, le xylène et la paraffine.

- **Enrobage ou confection de bloc :**

Les tissus ont été mis dans une solution de paraffine pour la confection des blocs de paraffine par l'intermédiaire d'un moule en fer.

- **Coupe au microtome :**

Les blocs de paraffine ont été refroidis, coupés en fins rubans de 2 à 3 μ à l'aide du microtome.

• **Technique d'immunohistochimie :**

La méthode utilisée dans notre laboratoire est manuelle :

- Déposer les coupes de fins rubans sur des lames silanisées.
- Mettre les lames à chauffer pendant 1h30 minutes à 70°C la veille pour éviter tout décollement ensuite laisser refroidir.
- Remettre à chauffer pendant 1h30 minutes à 70°C le lendemain.
- Déparaffiner au xylène 15 minutes à 30 minutes.
- Bains d'alcool 5 minutes chacun.
- Eau distillée 5 minutes.
- Démasquer au bain marie à 98°C pendant 10 minutes à 20 minutes.
- Sortir les lames et laisser refroidir sur la paillasse pendant 20 minutes.
- Encercler le fragment.
- Mettre des gouttes de peroxydes et attendre 10 minutes.
- Rinçage en tampon PBS dilué.
- Mettre des gouttes de protéines block et attendre 5 minutes.
- Rinçage en tampon PBS dilué.
- Déposer sur la lame de l'anticorps dilué pendant 30 minutes à 1 heure.
- Rinçage en tampon PBS dilué.
- Déposer 2 gouttes de antibody amplificateur quanto et attendre 10 minutes.
- Rinçage en tampon PBS dilué.
- Déposer 2 gouttes de polymer.
- Appliquer le chromogène DAB et laisser agir 5 minutes.
- Rinçage à l'eau distillée.
- Contre coloration : hematoxiline de meyer aqueuse.
- Rinçage à l'eau courante.
- Montage des lames en milieux permanent ou aqueux.
- Lecture.

4.8 Règles d'interprétation :

- **Récepteurs hormonaux (RE, RP)**

L'analyse des marquages doit aboutir à déterminer le pourcentage de cellules carcinomateuses infiltrantes positives par rapport à l'ensemble des cellules carcinomateuses (positives et négatives). Le résultat s'exprime en pourcentage de cellules arrondies à la dizaine, et en intensité moyenne de marquage. La valeur seuil retenue est de 1% des cellules marquées selon le score d'Allred.

- **Statut HER2**

Quatre scores semi quantitatifs de marquage sont indiqués dans la grille d'évaluation (composante infiltrante, marquage membranaire).

Négatif :

Score 0 : Absence de marquage complet ou incomplet, modéré ou faible, $\leq 10\%$ des cellules.

Score 1 : Marquage complet ou incomplet, modéré, $> 10\%$ des cellules.

Equivoque :

Score 2 : Marquage incomplet, modéré à fort $> 10\%$ des cellules. -

Marquage complet, modéré, $> 10\%$ des cellules.

Marquage complet fort, $\leq 10\%$ des cellules.

Positif :

Score 3 : Marquage complet fort, $> 10\%$ des cellules.

- **Ki 67**

Le marquage est nucléaire pour le Ki67 : la lecture doit se faire sur toute la lame avec comptage d'au moins 500 cellules sur trois zones représentatives.

Le seuil de positivité retenu pour le Ki67 n'est pas précis, il varie de 10% à 20%.

- **Les témoins internes et externes**

Le choix des témoins est indispensable pour s'assurer de la qualité de la technique immunohistochimique. Ces témoins peuvent être internes ou externes.

Pour chaque anticorps utilisé, un témoin interne a permis de valider la technique. Les RE et les PR sont exprimés par le tissu mammaire normal (marquage nucléaire) et représentent un bon témoin interne positif. Chaque fois que cela est possible, nous avons choisi un fragment de tumeur où il persiste des structures bénignes de façon à disposer pour chaque tumeur d'un témoin interne intégré. C'est le marquage de ce témoin qui permettra de valider la technique en cas de négativité de la composante carcinomateuse infiltrante. L'absence de marquage des acini mammaires pour HER2 est considérée comme un marquage interne négatif. Le témoin interne positif est représenté par un carcinome in situ de haut grade et/ou une maladie de Paget. Pour le Ki67 le témoin interne positif est représenté par les cellules lymphoïdes.

4.9 Gestion des données :

La saisie et l'analyse des données ont été faites à l'aide du logiciel SPSS 22.0. Une saisie simple des textes a été réalisée à l'aide du logiciel Word 2013 et les tableaux et les graphiques ont été conçus via Excel 2013. Comme test statistique nous avons utilisé le test de Fischer avec comme seuil de signification $p < 0,05$

4.10 Considération éthique et déontologique :

La confidentialité des données recueillies à la suite d'examens cliniques et complémentaires a été observée. Les patientes n'étaient incluses qu'après leur consentement éclairé. Les résultats ainsi obtenus seront publiés au besoin et ne seront pas falsifiés.

RESULTATS

5 RESULTATS

5.1 Résultats descriptifs

- **Age (an) :**

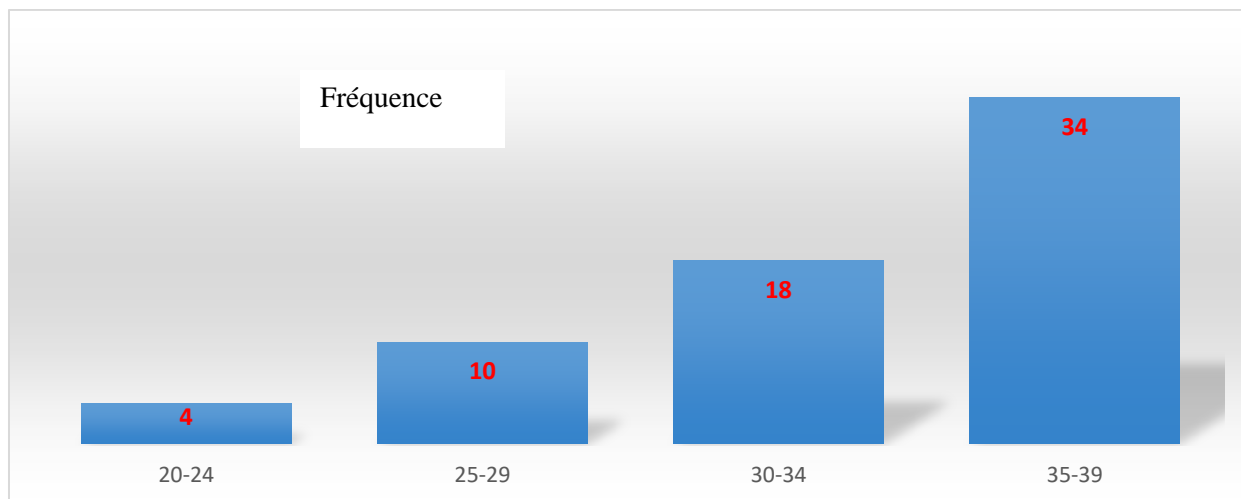


Figure 5 : Répartition des carcinomes infiltrants de type non spécifique selon la tranche d'âge.

La tranche d'âge 35-39 ans représentait 51,4% des cas. L'âge moyen était de $33,33 \pm 4,34$ avec des extrêmes de 23 ans et 39 ans.

- **Profession :**

Tableau IV: Répartition des patientes selon la profession.

Profession	Effectif	Pourcentage (%)
Ménagère	30	45,5
Fonctionnaire	15	22,7
Etudiante	3	3,9
Vendeuse	2	4,6
Autres	16	23,3
Total	66	100

La profession ménagère était prédominante avec un effectif de 30/66 cas soit un taux de 45,5%.

- **Ethnie :**

Tableau V: Répartition des patientes selon l'ethnie.

Ethnie	Effectif	Pourcentage (%)
Bambara	22	33,3
Peulh	11	16,7
Minianka /senoufo	8	12,1
Malinké	5	7,6
Sarakolé	2	4,0
Kassonké	2	3,0
Sonrhäi	2	3,0
Autres	14	20,3
Total	66	100

L'ethnie bambara était la plus représentée soit un taux de 33,3%.

- **Provenance :**

Tableau VI: Répartition des patientes selon la région de provenance.

Région de provenance	Effectif	Pourcentage (%)
Bamako	34	51,5
Sikasso	7	10,6
Ségou	7	10,6
Koulikoro	6	9,1
Kayes	5	7,6
Gao	2	3,0
Mopti	1	1,5
Autres(hors du Mali)	4	6,1
Total	66	100

Bamako a occupé le premier rang avec un effectif de 34/66 soit un taux de 51,5% suivi des régions de Sikasso et de Ségou.

Centre de consultation :

Tableau VII: Répartition des patientes selon le centre de consultation.

Centre de santé de consultation	Effectif	Pourcentage (%)
CHU-PG	27	40,9
Privé	19	28,8
CHU-GT	10	15,2
Centre de sante de référence	4	6,0
CHU-Kati	3	4,5
H Régionaux	2	3,1
CHU-Abidjan	1	1,5
Total	66	100

Le CHU point G occupait le premier rang des centres de consultation avec un effectif de 27/66 soit un taux de 40,9 (%).

- **Motif de consultation :**

Tableau VIII: Répartition des patientes selon le motif de consultation.

Motif de consultation	Effectifs	Pourcentage (%)
Nodule ou tuméfaction	53	80,3
Association de plus de deux signes	9	13,6
Déformation de la peau	2	3,1
Ecoulement mamelonnaire	1	1,5
Néo récidivé	1	1,5
Total	66	100

Le nodule ou tuméfaction du sein était le motif de consultation le plus fréquent avec un effectif de 53 /66 soit un taux de 80,3%.

- **Age des premières règles :**

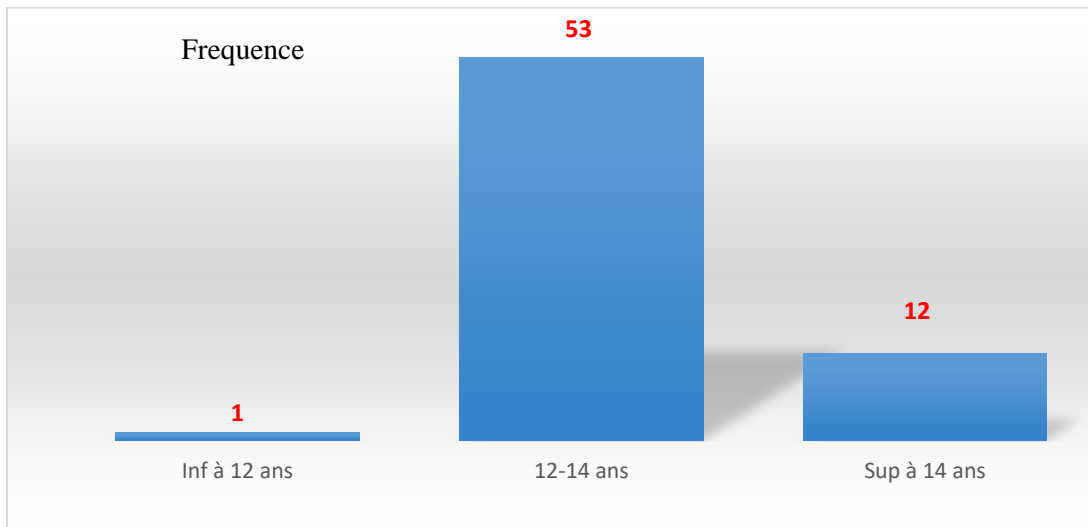


Figure 6: Répartition des patientes selon l'âge des premières règles.

L'intervalle 12-14 ans a enregistré plus de patientes avec 53/66 soit 80,3%.

L'âge moyen était de $12,17 \pm 2,41$ ans. Les extrêmes étaient de 11 ans et 15 ans.

Age de la première grossesse :

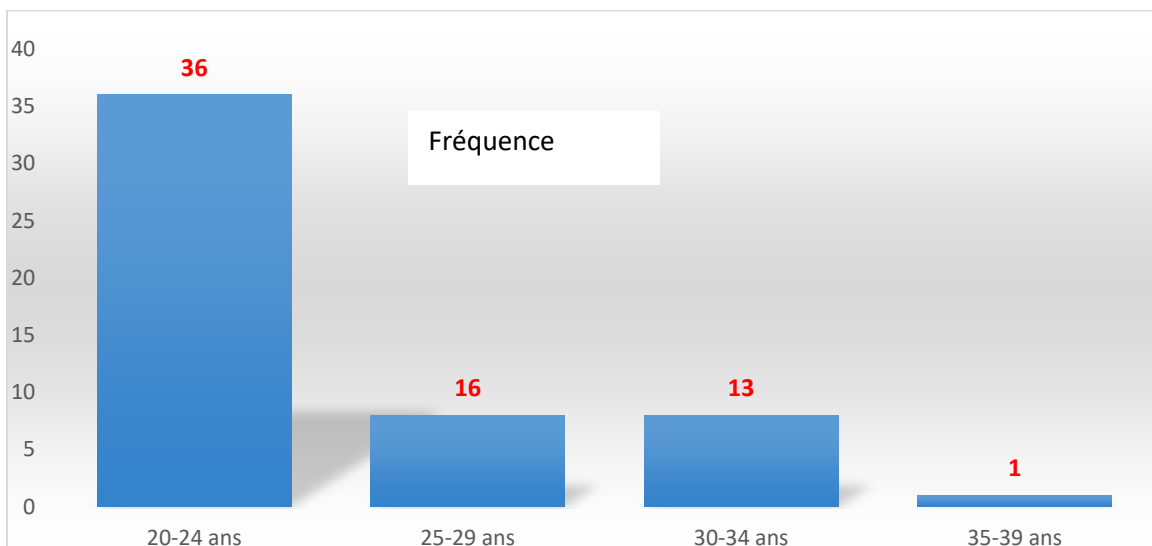


Figure 7 : Répartition des patientes selon l'âge de la première grossesse.

N= 66

La majorité des patientes avait leur première grossesse avant 25ans avec un effectif de 36/66 soit 56,3.

Les paucigestes étaient les plus représentées avec un taux de 33,3%.

- **Prise de contraceptif :**

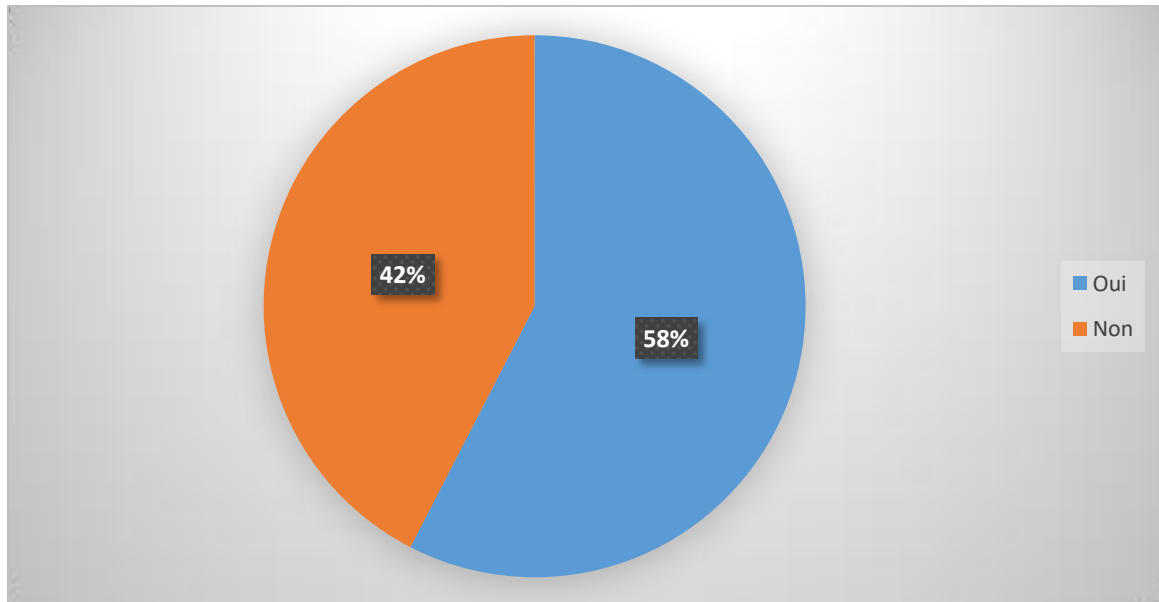


Figure 8 : Répartition des patientes selon la contraception.

Un peu plus de la moitié des patientes avait pris des contraceptifs avec 38/66 soit un taux de 57,6%.

- **Mode d'allaitement :**

Tableau IX : Répartition des patientes selon le mode d'allaitement

Mode d'allaitement	Effectif	Pourcentage (%)
Maternel	39	59,1
Mixte	26	39,4
Artificiel	1	1,5
Total	66	100

Le mode d'allaitement maternel était le plus pratiqué avec 39/66 soit 59,1%.

- **Signes cutanés :**

Tableau X: Répartition des patientes selon les signes cutanés.

Signes cutanés	Effectifs	Pourcentage (%)
Tuméfaction	28	42,4
Pas de signes	23	34,8
Association de plus de deux signes	8	12,2
Peau d'orange	4	6,1
Ulcérations	2	3,0
Rétraction du mamelon	1	1,5
Total	66	100

La tuméfaction était le signe cutané le plus représenté avec 28/66 soit un taux de 42,4%.

- **Taille de la tumeur :**

Tableau XI : Répartition des patientes selon la taille de la tumeur.

Taille de la tumeur	Effectif	Pourcentage (%)
T1	5	7,6
T 2	23	34,8
T 3	34	51,5
T4	4	6,1
Total	66	100

La taille tumorale T3 était la plus représentée avec 34/66 soit un taux de 51,5%.

➤ **Aspects histopathologiques :**

- **Nature des prélèvements :**

Tableau XII: Répartition des patientes selon la nature des prélèvements.

Nature des prélèvements	Effectif	Pourcentage (%)
Biopsie du sein	32	48,5
Tumorectomie	14	21,2
Mastectomie + curage	11	16,7
Mastectomie	9	13,6
Total	66	100

Dans 32/66 cas les prélèvements étaient des biopsies mammaires, suivi de tumorectomie avec 14/66 cas soit 21,2%.

- **Type histologique :**

Tableau XIII: Répartition des patientes selon le type histologique.

Type histologique	Effectif	Pourcentage (%)
Carcinome infiltrant de type non spécifique	61	92,5
Carcinome lobulaire infiltrant	4	6,0
Carcinome médullaire	1	1,5
Total	66	100

Le type histologique le plus fréquent était le carcinome infiltrant de type non spécifique avec 61/66 cas soit un taux de 92,5%.

- **Envahissement ganglionnaire :**

Tableau XIV: Répartition des patientes selon l'envahissement ganglionnaire.

Histologie ganglionnaire	Effectif	Pourcentage%
Non faite	42	63,6
Envahissement	16	24,2
Pas d'envahissement	8	12,2
Total	66	100

Les ganglions ont été examinés à l'histologie dans 24 cas avec un envahissement dans 16 cas soit 24,2%.

- **Grade SBR :**

Tableau XV: Répartition des patientes selon la classification SBR modifié par EE.

Classification SBR	Effectif	Pourcentage (%)
Grade I	2	3,0
Grade II	57	86,4
Grade III	7	10,6
Total	66	100

Le grade II a occupé le premier rang avec un taux de 86,4%.

Statut hormonal :

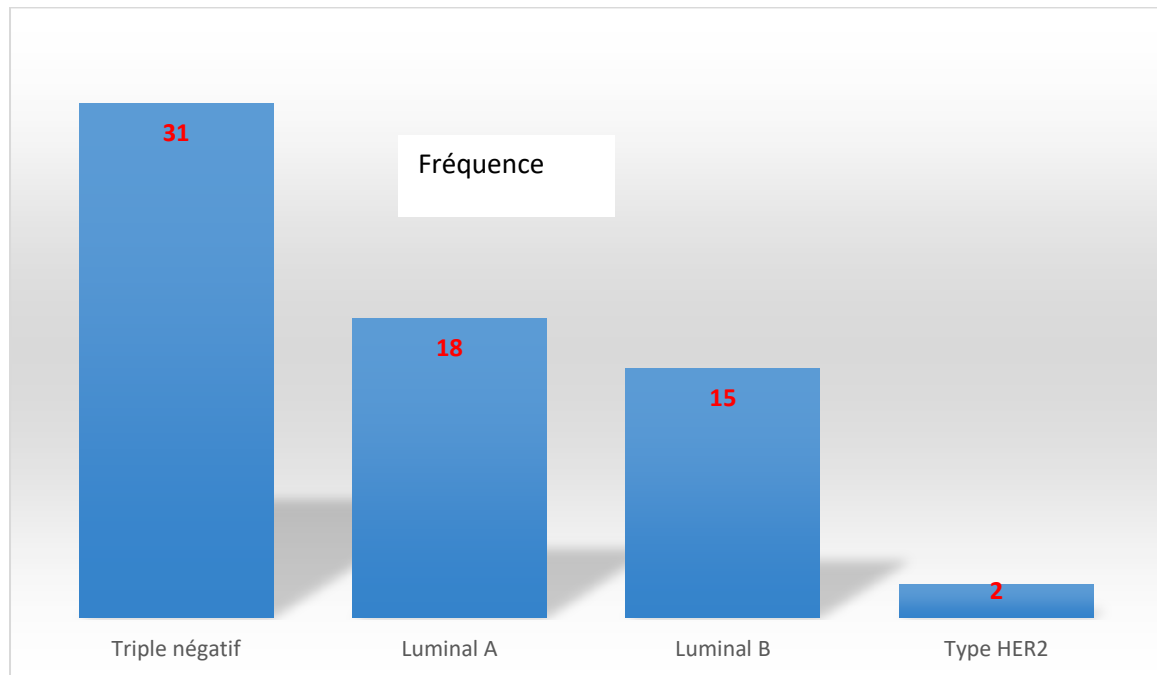


Figure 9 : Répartition des patientes selon le statut hormonal.

Le triple négatif /basal like a occupé le premier rang avec un taux de 47%.

5.2 Résultats analytiques :

Tableau XVI: Répartition des patientes selon le statut hormonal et la tranche d'âge.

Statut hormonal	Tranche d'âge				Effectifs
	20-24 ans	25-29 ans	30-34 ans	35-39 ans	
Luminal A	1 (25,0%)	1 (10,0%)	8 (44,4%)	8 (23,5%)	18
Luminal B	1 (25,0%)	1 (10,0%)	2 (11,1%)	11 (32,4%)	15
Type HER2	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (5,9%)	2
Triple négatif/Basal like	2 (50,0%)	8 (80,0%)	8 (44,4%)	13 (38,2%)	31
Total	4	10	18	34	66

Test exact de Fisher=10,30 p= 0,26

Nous n'avons pas trouvé de relation significative entre l'âge de survenue et le statut hormonal

Tableau XVII: Répartition des patientes selon le statut hormonal et la classification SBR.

Statut hormonal	Classification SBR-EE			Effectifs
	Grade I	Grade II	Grade III	
Luminal A	0 (0,0%)	13 (22,8%)	5 (71,4%)	18
Luminal B	0 (0,0%)	15 (26,3%)	0 (0,00%)	15
Type HER2	0 (0,0%)	2 (3,5%)	0 (0,00%)	2
Triple négatif/ Basal like	2 (100%)	27 (47,4%)	2 (28,6%)	31
Total	2	57	7	66

Test exact de Fisher = 8,98 p= 0,115

Nous n'avons pas trouvé de relation significative entre le grade SBR et le statut hormonal

Tableau XVIII: Répartition des patientes selon le statut hormonal et la taille tumorale.

Statut hormonal	Taille de la tumeur				Effectif
	T1	T2	T3	T4	
Luminal A	1 (20%)	9 (81,8%)	7 (43,8%)	1 (25%)	18
Luminal B	2 (40%)	2 (0,0%)	10 (62,5%)	1 (25%)	15
Type HER2	0 (0,0%)	1 (0,9%)	1 (6,2%)	0 (0,0%)	2
Triple négatif/ Basal like	2 (40%)	11 (18,2%)	16 (0,0%)	2 (50%)	31
Total	5	23	34	4	66

Test exact de Fisher = 7,5 p= 0,617

Nous n'avons pas trouvé de relation significative entre la taille tumoral et le statut hormonal

Tableau XIX: Répartition des patientes en fonction statut hormonal et l'âge des premières règles.

Statut hormonal	Age des premières règles			Effectif
	< 12 ans	12 -14 ans	> 14 ans	
Luminal A	0 (0,0%)	14 (26,4%)	4 (33,3%)	18
Luminal B	0 (0,0%)	14 (26,4%)	1 (8,3%)	15
Type HER2	0 (0,0%)	1 (1,9%)	1 (8,3%)	2
Triple négatif/ Basal like	1 (100%)	24 (45,3%)	6 (50%)	31
Total	1	53	12	66

Test exact de Fisher = 6,35 p= 0,49

Nous n'avons pas trouvé de relation significative entre l'âge des premières règles et le statut hormonal

Tableau XX: Répartition des patientes en fonction du statut hormonal et de l'âge de la première grossesse.

Statut hormonal	Age de la première grossesse.				Effectif
	20-24	25-29	30-34	35-39	
Luminal A	10 (27,8%)	3 (37,5%)	3 (37,5%)	0 (00%)	18
Luminal B	6 (16,8%)	2 (25%)	3 (37,5%)	1 (100%)	12
Type HER2	1 (2,7%)	0 (00%)	0 (00%)	0 (00%)	1
Triple négatif/ Basal like	19 (52%)	3 (37,5%)	2 (25%)	0 (00%)	24
Total	36	8	8	1	53

Test exact de Fisher = 9,55 p= 0,55

Nous n'avons pas trouvé de relation significative entre l'âge de la première grossesse et le statut hormonal

Tableau XXI: Distribution des cas en fonction du statut hormonal et de la parité.

Statut hormonal	Parité				
	Nullipare	Primipare	Paucipare	Multipare	Effectif
Luminal A	1 (11,1%)	5 (35,7%)	8 (36,4%)	4 (46,3%)	18
Luminal B	1 (11,1%)	3 (21,4%)	6 (27,2%)	5 (33,3%)	15
Type HER2	1 (11,1%)	0 (00%)	0 (00%)	1 (39,3%)	2
Triple négatif/ Basal like	6 (66,7%)	6 (42,8%)	8 (36,2%)	11 (60%)	31
Total	9	14	22	15	66

Test exact de Fisher = 10,17 p= 0,589

Nous n'avons pas trouvé de relation significative entre le statut hormonal et la parité.

Tableau XXII: Distribution des cas en fonction de la tranche d'âge et de la classification SBR.

Tranche d'âge (année)	Grade SBR			Effectif
	Grade I	Grade II	Grade III	
20-24	0 (00%)	2 (3,5%)	2 (28,6%)	4
25-29	0 (00%)	10 (17,5%)	0 (00%)	10
30-34	1 (50%)	14 (24,6%)	3 (42,8%)	18
35-39	1 (50%)	31 (54,4%)	2 (28,6%)	34
Total	2	57	7	66

Test exact de Fisher = 6,38 p= 0,109

Les grades II était plus retrouvés dans la tranche d'âge 35-39 ans sans relation statistique significative

Tableau XXIII: Distribution des cas en fonction du statut hormonal et du type histologique.

Statut hormonal	Type histologique			Effectif
	Carcinome canalaire infiltrant	Carcinome lobulaire infiltrant	Carcinome médullaire	
Luminal A	17 (27,9%)	1 (25%)	0 (00%)	18
Luminal B	14 (23%)	1 (25%)	0 (00%)	15
Type HER2	2 (3,2%)	0 (00%)	0 (00%)	2
Triple négatif/ Basal like	28 (45,9%)	2 (50%)	1 (100%)	31
Total	61	4	1	66

Test exact de Fisher = 4,13 p= 0,201

Nous n'avons pas trouvé de relation significative entre le type histologique et le statut hormonal

COMMENTAIRES ET DISCUSSION

6 COMMENTAIRES ET DISCUSSION :

6.1 Méthodologie :

Notre étude a porté sur les caractéristiques épidémiologiques et Immunohistochimiques des cancers du sein chez les femmes de moins de 40 ans au Mali. C'était une étude à visée rétrospective et prospective. Au cours de notre étude, nous avons rencontré quelques difficultés relatives notamment le manque de renseignements et la perte des dossiers.

6.2 Les limites et les difficultés :

Parmi celles-ci, les principales sont :

- Le mauvais remplissage de certaines fiches d'enquête ;
- Les dossiers incomplets de certaines de nos patientes.

6.3 Les caractéristiques épidémio cliniques :

Age :

Nous avons observé une moyenne d'âge de **33,33 ± 4,54** ans et des extrêmes de **23** et **39** ans. Cette moyenne est supérieure à celles retrouvées par Gueye et al (2015) à Dakar (Sénégal) et Ayyad (2008) à Fès (Maroc) et Keïta MM Bamako avec respectivement 29,7 ans ; 29,5 ans et 28,88 ans [**90, 92**].

Contraception :

Dans notre étude 57,6% des patientes étaient sous contraceptif. Ce résultat est supérieur à celui de Diallo à Bamako et Guendouz et al en Algérie (2011) avec respectivement 26,9% [**93**] et 49,7% [**94**].

Motifs de consultation :

La découverte par la patiente elle-même d'une masse indurée dans l'un de ses seins constitue le motif habituel de consultation.

Cette notion est retrouvée dans notre étude avec 80,3% des cas ; Wélé A [**95**] dans son étude a eu 60,7% ; Thiam [**96**] 65,1% et Keïta M [**97**] 70,3%.

Dans notre étude, l'association de la douleur mammaire à la tuméfaction vient en 2^{ème} position avec 13,6%. Selon Keïta M la douleur mammaire et la déformation de la peau et/ou du mamelon viennent en 2^{ème} position avec 4,9% [**97**].

Taille Tumorale :

Dans notre série la majorité des malades sont vue au Stade T3 avec 51,5%. Ce résultat est inférieur à celui de Diallo S avec 60,9% [93] et supérieur à celui de Keita M avec 48,0% [97].

6.4 Caractéristiques histologiques

Type histologique :

Notre étude montre une nette prédominance du carcinome infiltrant de type non spécifique anciennement appelée carcinome canalaire infiltrant (CCI) avec un taux de 92,5%. Ce résultat est supérieur à ceux de Gueye et al (Sénégal), Znati et al (Maroc), Bab H (Algérie), Dembélé SB (Mali), Atangana et al (Cameroun) qui ont rapporté des proportions respectives différentes 85,5% [90] ; 75,67% [98] ; 83,1% [99] ; 85,7% [100] et 84,13% [101].

Grading SBR :

Le pronostic du cancer est d'autant plus mauvais que le grade est élevé. Dans notre étude, nous avons retrouvé un grade II de SBR chez 86,4% des patientes. Bab H (Algérie), Khanfir et al (Tunisie), Belhafiane (Maroc) ont retrouvé des grades SBR II avec des taux respectifs de 69,4% [99] ; 69% [102] et 69,4% [103].

Statut hormonal :

Dans notre étude le phénotype moléculaire le plus fréquent est le triple négatif avec 47%. D'après Al Khalil et al [104] au Maroc, le triple négatif représentait 11,2%. En côte d'Ivoire [105], dans une étude récente sur 302 patients, le triple négatif représentait 32,1%. Errahali et al ont rapporté 14,2% de triple négatif dans une étude récente menée au Soudan [106]. Le triple négatif semble plus important dans la population noire en Afrique et en Amérique (Caroline) par rapport aux patientes caucasiennes et de race blanche en Amérique (Caroline).

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

CONCLUSION :

Le cancer du sein est de plus en plus fréquent chez les femmes de moins de 40 ans. L'étiologie du cancer du sein reste largement inconnue mais de nombreux facteurs de risques génétiques, hormonaux et environnementaux ont été identifiés. La contraception augmente modérément le risque de développer un cancer du sein chez les jeunes femmes. Le carcinome canalaire infiltrant était le type histologique le plus fréquent avec une prédominance du grade II de SBR. Nous avons trouvé une tendance significative entre la tranche d'âge et le type histologique. Chez les femmes jeunes, le cancer du sein est encore plus agressif et le pronostic est sombre car la découverte est tardive. Un dépistage systématique et un suivi régulier doivent être pratiqués chez les jeunes femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein et celles porteuses de gènes BRCA1 et 2 et cela dès la puberté. D'autres études seront nécessaires à la recherche des facteurs de risques chez les femmes jeunes sans antécédents familiaux.

RECOMMANDATIONS :

Aux autorités politiques et sanitaires :

- Faire des campagnes audiovisuelles de sensibilisation sur le cancer du sein
- Mettre en place un programme de dépistage en masse touchant toutes les couches d'âge dès la puberté ;
- Encourager la formation de spécialistes en anatomie pathologie, en gynécologie, en chirurgie et en cancérologie.

Au corps médical :

- Enseigner l'autopalpation des seins
- Rechercher systématiquement une anomalie du sein lors des consultations cliniques de routine
- Faire un examen histopathologique pour toute masse mammaire
- Remplir et conserver correctement les bulletins d'analyses et les fiches d'enquête.

A la population :

- Pratiquer l'autopalpation des seins de façon périodique après les règles dès la puberté
- Voir un médecin dès l'apparition du moindre signe d'alarme de la maladie
- Faire une consultation et un suivi régulier si désir de contraception.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

7 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. Espié M, et Cottu PH. Cancer du sein de la femme jeune : problèmes et questions. Path Biol 2003 ; 51: 391-92.
2. Donegan WL, Spratt JS eds. Cancer of the breast. WB Saunders Philadelphia 1988 125-16.
3. Roussy G, Leroux R, Oberling CH. Précis d'anatomie pathologie. Paris; Masson 1950: 1123-11.
4. Doridt V, Clough KB. Cancer du sein, épidémiologie, anatomie pathologie, dépistage, diagnostic. La revue du praticien (Paris) 2001 ; 51 : 1239-12.
5. Kamina P. Anatomie gynécologique et obstétricale. Paris ; Maloine 1984 ; 513p.
6. Haler Montejo M. Variations morphologiques et volumétriques du sein. Thèse (Pr. C. gros), Strasbourg, 1973.14.
7. Boyle P & Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. Annals of oncology 2005; 16: 481-48.
8. Diallo MS, Diallo TS, Diallo SB et al. Les tumeurs du sein : épidémiologie, clinique, anatomo-pathologie et pronostic. Med Afrique Noire 1996 ; 43 (5) : 932-48.
9. Touré P. Bilan de la prise en charge des cancers du sein chez la femme, Expérience sur 10 ans présenté à l'institut Curie de l'université Cheick Anta Diop de Dakar le 18 juin 2000.
10. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA et Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.
11. Rochefort H, Rouesse J. Cancers du sein, incidence et prévention. Bull Acad Natle Med 2008 ;192 :161-74.
12. Plan National Cancer 2015-2019. Nouvelle vision stratégique centrée sur la maladie [cité Novembre 2018].
13. Forouzanfar MH, Foreman KJ, Delossantos AM, Lozano R, Lopez AD, Murray CJ et al. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. The lancet 2011; 378(9801):1461-84.
14. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. International journal of cancer 2015;136 (5):1532-84.
15. Espie M, Lalloum M et Coussy F. [Epidemiology and risk factors of breast cancer]. Soins la revue de référence infirmière 2013(776):22-42.

16. Siné B, Koumaré AK, Ba T, Diombana ML, Kané S. Registre du cancer du Mali, 87-89. C Scientific Pub, 1992 VI (120).
17. Keïta M. Etude des caractères anatomo-cliniques des cancers du sein au Mali. Thèse de doctorat de Médecine. USTTB 05-M-102; 66p.
18. Mathelin C, Gairard B, Brette JP, Renaud R. Examen clinique du cancer du sein. *Encycl Méd Chir Gynécologie* 1997 ; 865 C10. 119.
19. Gelbert RD. Adjuvant treatment of post menopausal patients with breast cancer: Chemo-endocrine or endocrine therapy? *Proc Am Soc Clin Oncol* 1986; 6: 78-40.
20. Bishop HM, Blamer RW. A suggested classification of breast pain. *Post Prad Med J* 1979; 55(5): 59-60.
21. Rouësse J, Contesso G. Le cancer du sein. Paris: Ed. Herman ; 1985. 225p
22. Quenum R, Camain D, Bauer R. Epidémiologie, pathologie et géographie du cancer du sein. *Rev Afr Noire* 1971 8 (3): 166-18.
23. Annonier C. Exploration des seins de la femme. Paris, Vigot 1983.
24. Gouzien P, Bourhis T, Boyer B et al. Le cancer du sein chez l'homme. *Rev Im Méd* 1994 4: 141-14.
25. Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer. Le cancer du sein métastatique. Standards options et recommandations, 2001, 13, 103-10.
26. Lansac J, Le conte P. Gynécologie pour le praticien Paris ; Masson ; 1994. 554p.
27. Rouësse J, Martin PM, Contesso G. Incidence et mortalité des cancers du sein en Europe 1990. *Le praticien face au cancer du sein*. Paris : Arnette 1997. 322p
28. Radesa F, Dioc R, Zafy A. Réflexion sur l'étude statistique des cancers du sein observés dans notre service (à propos de 117 cas). *Afr Méd* 1979; 18(173): 591-59.
29. Veronesi U, Boyle P, Goldhirsch A, Orechia R et Viale G. Breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 1727-17.
30. Salle de macroscopie : pièce de mastectomie .service Anapath CHU-point G.
31. Contamin R, Vernard P, Ferrieu J. Gynécologie générale, partie 2. Paris; Vigot 1997 ; 736p.
32. Brandone H, Ayme H, Robert F, Pollet JF, Dubau A, et al. Le traitement conservateur des cancers du sein infracliniques (TON0) : A propos de 231 cas de carcinomes canaux infiltrants. *Bull cancer Radiother* 1993 ; 80 : 234-24.
33. Kelsey JL, Bernstein L. Epidemiology and prevention of breast cancer. *Annual review of public health* 1996 ; 17(1) : 47-67.
34. Rouzier R, Mir O, Uzan C, Delalogue S, Barranger E et Descamps P. Prise en charge des cancers du sein au cours de la grossesse. Recommandations publiées le 16 décembre 2008 [online]. Société française d'oncologie

- gynécologique, Société française de chirurgie pelvienne, Collège national des gynécologues et obstétriciens français, edit. 2008.
35. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *Journal of clinical oncology* 2002;20(17):3628-36.
 36. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM et al. Prognosis factors in breast cancer: College of American Pathologists consensus statement 1999. *Archives of pathology & laboratory medicine* 2000;124(7):966-78.
 37. Abdallah MB, Achour N, H sairi M. Pronostic du cancer du sein à l'Institut de Carcinologie Salah Azaiez de Tunis. *East Mediterr Health J* 2007;13(2):309-77.
 38. Galant C, Berlière M, Leconte I, Marbaix E. Nouveautés dans les facteurs histopronostiques des cancers du sein. *Imagerie de la Femme* 2010;20(1):9-17.
 39. G MG, A VS, L A. EPU Pathologie mammaire. In: AIP, editor. 2012.
 40. Hammond MEH, Fitzgibbons PL, Compton CC, Grignon DJ, Page DL, Fielding LP et al. College of American Pathologists Conference XXXV: solid tumor prognosis factors which, how and so what? Summary document and recommendations for implementation. *Archives of pathology & laboratory medicine* 2000;124(7):958-65.
 41. Camilo A, Thomas P. *Mémento de pathologie*. 4ème édition ed2014.
 42. Ellis I, Galea M, Broughton N, Locker A, Blamey R, Elston C. Pathological prognosis factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long term follow up. *Histopathology* 1992;20(6):479-89.
 43. Dabakuyo T, Bonnetain F, Roignot P, Poillot M-L, Chaplain G, Altwegg T et al. Population-based study of breast cancer survival in Cote d'Or (France): prognosis factors and relative survival. *Annals of Oncology* 2007;19(2):276-83.
 44. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognosis factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long term follow up. *Histopathology* 1991;19(5):403-10.
 45. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun S-S, Van Den Brandt PA, Folsom AR, Goldbohm RA, et al. Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *Jama* 1998;279(7):535-40.
 46. De Mascarel I, Bonichon F, Durand M, Mauriac L, MacGrogan G, Soubeyran I, et al. Obvious peritumoral emboli: an elusive prognosis factor reappraised. Multivariate analysis of 1320 node-negative breast cancers. *European journal of cancer* 1998;34(1):58-65.
 47. Jacquemier J, Kurtz J, Amalric R, Brandone H, Ayme Yet Spitalier J. An assessment of extensive intraductal component as a risk factor for local

- recurrence after breast-conserving therapy. *British journal of cancer* 1990;61(6):873-60.
48. Fourquet A, Cutuli B. *carcinome canalaire in situ* 2004; 17:81-80.
 49. Hermanek P, Gospodarowicz MK, Henson DE, Hutter RV, Sobin LH. *Prognosis factors in cancer: Springer Science & Business Media; 2012.*
 50. Da Silva L, Clarke C, Lakhani SR. *Demystifying basal-like breast carcinomas. Journal of clinical pathology* 2007;60(12):1328-32.
 51. *Académie internationale de pathologie. pathologie mammaire tumorale. bulletin de la division francaise. 2000;32.*
 52. Van De Vijver MJ, He YD, Van't Veer LJ, Dai H, Hart AA, Voskuil DW, et al. *A gene expression signature as a predictor of survival in breast cancer. New England Journal of Medicine* 2002;347(25):1999-20.
 53. Dontu G, El-Ashry D, Wicha MS. *Breast cancer, stem/progenitor cells and the estrogen receptor. Trends in Endocrinology & Metabolism* 2004;15(5):193-70.
 54. Yue W, Yager JD, Wang J-P, Jupe ER, Santen RJ. *Estrogen receptor-dependent and independent mechanisms of breast cancer carcinogenesis. Steroids* 2013;78(2):161-70.
 55. Clarke RB, Anderson E, Howell A. *Steroid receptors in human breast cancer. Trends in Endocrinology & Metabolism* 2004;15(7):316-23.
 56. Deroo BJ, Korach KS. *Estrogen receptors and human disease. The Journal of clinical investigation* 2006;116(3):561-68
 57. Murphy LC, Simon SL, Parkes A, Leygue E, Dotzlaw H, Snell L, et al. *Altered expression of estrogen receptor coregulators during human breast tumorigenesis. Cancer research* 2000;60(22):6266-71.
 58. Clarke RB. *Steroid receptors and proliferation in the human breast. Steroids* 2003;68(10):789-94.
 59. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S et al. *American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). Archives of pathology & laboratory medicine* 2010;134(7):148-72.
 60. Anderson E. *Progesterone receptors-animal models and cell signaling in breast cancer: The role of oestrogen and progesterone receptors in human mammary development and tumorigenesis. Breast Cancer Research* 2002;4(5): 197-96
 61. Jacobsen BM, Richer JK, Sartorius CA, Horwitz KB. *Expression profiling of human breast cancers and gene regulation by progesterone receptors. Journal of mammary gland biology and neoplasia* 2003;8(3):257-68.
 62. Sauter G, Lee J, Bartlett JM, Slamon DJ, Press MF. *Guidelines for human epidermal growth factor receptor 2 testing: biologic and methodologic considerations. Journal of Clinical Oncology* 2009;27(8):1323-33.

63. Pritchard KI, Shepherd LE, O'malley FP, Andrulis IL, Tu D, Bramwell VH, et al. HER2 and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy. *New England Journal of Medicine* 2006;354(20):2103-11.
64. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2005;353(16):1659-72.
65. Dhesy-Thind B, Pritchard KI, Messersmith H, O'Malley F, Elavathil L et Trudeau M. HER2/neu in systemic therapy for women with breast cancer: a systematic review. *Breast cancer research and treatment* 2008;109(2):209-29.
66. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, Di Cosimo S, De Azambuja E, Aura C, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet* 2012;379(9816):633-40.
67. Brown D, Gatter K. Monoclonal antibody Ki67: its use in histopathology. *Histopathology* 1990;17(6):489-50.
68. Cuylen S, Blaukopf C, Politi AZ, Müller-Reichert T, Neumann B, Poser I, et al. Ki-67 acts as a biological surfactant to disperse mitotic chromosomes. *Nature* 2016;535(7611):30812-48.
69. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *Journal of the National Cancer Institute* 2011;103(22):1656-64.
70. Charafe-Jauffret E, Ginestier C, Monville F, Finetti P, Adelaide J, Cervera N, et al. Gene expression profiling of breast cell lines identifies potential new basal markers. *Oncogene* 2006;25(15):2273-84.
71. Franchet C, Duprez-Paumier R, Lacroix-Triki M. Cancer du sein luminal et apport des classifications intrinsèques moléculaires: comment identifier les tumeurs lumineuses A et B en 2015 *Bulletin du Cancer* 2015;102(6):S34-S46.
72. Belkacémi Y, Penault-Llorca F, Gligorov J, Azria D. Intérêt des classifications moléculaires pour prédire la rechute locale et la diffusion métastatique des cancers du sein. *Cancer/Radiothérapie* 2008;12(6):577-83.
73. Bombonati A, Sgroi DC. The molecular pathology of breast cancer progression. *The Journal of pathology* 2011 ;223(2) :308-18.
74. Abdel-Fatah TM, Powe DG, Hodi Z, Reis-Filho JS, Lee AH et Ellis IO. Morphologic and molecular evolutionary pathways of low nuclear grade invasive breast cancers and their putative precursor lesions: further evidence to support the concept of low nuclear grade breast neoplasia family. *The American journal of surgical pathology* 2008;32(4):513-23.
75. Prat A, Cheang MCU, Martín M, Parker JS, Carrasco E, Caballero R et al. Prognosis significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer. *Journal of clinical oncology* 2012;31(2):203-92.

76. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 2009;101 (10):736-50.
77. Lal P, Tan LK, Chen B. Correlation of HER-2 status with estrogen and progesterone receptors and histologic features in 3655 invasive breast carcinomas. *American Journal of Clinical Pathology* 2005;123(4):541-64.
78. Kandil D, Khan A. Triple negative breast carcinoma: the good, the bad and the ugly. *Diagnosis Histopathology* 2012;18(5):210-62.
79. Perou CM, Surlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406(6797):747-52.
80. Cheang MC, Voduc D, Bajdik C, Leung S, McKinney S, Chia SK et al. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognosis value than triple-negative phenotype. *Clinical cancer research* 2008;14 (5):1368-76.
81. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Chang M, Karaca G, Hu Z et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clinical cancer research* 2004;10(16):5367-74.
82. Livasy CA, Karaca G, Nanda R, Tretiakova MS, Olopade OI, Moore DT et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Modern pathology* 2006;19(2):264-71.
83. <http://WWW.larousse.fr/encyclopédie/médical/sein/16047>.
84. Sledge GW, Mamounas EP, Hortobagyi GN, Burstein HJ, Goodwin PJ et Wolff AC. Past, present, and future challenges in breast cancer treatment. *Journal of Clinical Oncology* 2014;32(19):1979-86.
85. Klijn JG, Setyono-Han B, Foekens JA. Progesterone antagonists and progesterone receptor modulators in the treatment of breast cancer. *Steroids* 2000;65(10):825-30.
86. EBCTC Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet* 2005;365(9472):1687-71.
87. Blay J-Y. Les thérapeutiques ciblées du cancer: not lost in translation. *Bulletin du cancer* 2006;93(8):799-80.
88. Dieras V, Vincent-Salomon A, De georges A, Beuzeboc P, Mignot L et De Cremoux P. Trastuzumab (Herceptin®) et cancer du sein: mécanismes de résistance. *Bulletin du cancer* 2007;94(3):259-66.
89. Gianni L, Dafni U, Gelber RD, Azambuja E, Muehlbauer S, Goldhirsch A et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *The lancet oncology* 2011 ;12(3) :236-44.
90. Gueye M, Kane GM, Ndiaye GMD, Gassama O, Diallo M et Moreau JC. Cancer du sein de la femme de moins de 35 ans.Aspects épidémiologiques,

- cliniques, thérapeutiques et pronostiques à l'unité de sénologie du CHU Aristide le Dantec de Dakar. *Médecine et santé tropicales* 2016 ; 26 :377-38.
91. Ayyad A. Cancer du sein de la femme jeune de moins de 35 ans. Thèse : méd ; Faculté de médecine de Fès. 2010 N°111 ; 118p.
 92. Keita MM Cancer du sein chez les femmes de moins de 35ans au Mali profil épidémiologique et histopathologiques. Thèse de doctorat en médecine USTTB-18-M-480-79 p.
 93. Diallo S Etude épidémiologique, clinique et histopathologique des cancers du sein diagnostiqués dans les hôpitaux de Bamako. Thèse de doctorat en médecine USTTB-2017-M-452-109p.
 94. Guendouz H, Chetibi W, Abdelouahab A, Bendib A. Cancer du sein de la femme de moins de 35 ans étude rétrospective à propos de 612 cas. *La lettre du sénologue* Numero 52-avril-mai-juin2011.
 95. Ali dit Agali Wélé. Etude clinique du cancer du sein en chirurgie B à l'HP.G à propos de 94 cas. Thèse de doctorat de médecine. USTTB 1998-M-65 ;103p.
 96. Thiam D. Cancer du sein: étude clinique dans le service de gynécobistrique de le HP.G à propos de 43 cas. Thèse de doctorat de médecine. USTTB 2003-M-201;97p.
 97. Keita M. Etude des caractères anatomo-cliniques des cancers du sein au Mali. Thèse de doctorat de Médecine. USTTB 05-M-105; 66p.
 98. Znati K, Bennis S, Abbas F, Akasbi Y, Chbani L, Elfatemi H, Har-mouch T et Armati A. Cancer du sein chez la femme jeune dans le Nord-Est du Maroc. *CHU Hassan II Fès Maroc*. 2009;18(3):1264-24.
 99. Bab H. Contribution de l'immunohistochimie et de la biologie moléculaire au diagnostic anatomopathologique des cancers du sein. Thèse de doctorat en médecine. USTTB 18-M- 701;219p.
 100. Démbélé SB et al. Cancer du sein : immunohistochimie et pronostic CHU-Gabriel Touré de Bamako-Mali. 2019;34(2):130-39.
 101. Atangana P et al. Aspects immunohistochimiques des cancers du sein à Douala et Yaoundé 2017; 18(3):1274-20.
 102. Khanfir A, Frikha M, Kallel F, Meziou M, Trabelsi K, Boudawara T, Mnif J et Daoud J. Le cancer du sein chez la femme jeune dans le sud tunisien *Cancer/radiothérapie* 2006 ; 10(3):565-57.
 103. Belhafiane S. Cancer du sein chez la femme jeune de moins de 40 ans. Thèse : méd ; Faculté de médecine de Marrakech. N°104 ; 205p.
 104. Khalil AI, Bendahhou K, Mestaghanmi H, Saile R, Benider A. Cancer du sein au Maroc : profil phénotypique des tumeurs. *The Pan African Medical Journal*. 2016 ;25(6):425-45.
 105. Effi AB, Aman N, Kouï BS. Breast cancer molecular subtypes defined by ER/PR and HER2 status: Association with clinicopathologic parameters in Ivorian patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016 ;17(4):1973-83.

106. Errahhali ME, Errahhali ME, Ouarzane M, El Harroudi T, Afqir S, Bellaoui M. First report on molecular breast cancer subtypes and their clinico-pathological characteristics in Eastern Morocco: series of 2260 cases. *BMC women's health*. 2017;17(1):377-66.

ANNEXES

7.1 ANNEXES

FICHE SIGNALITIQUE

NOM : GUINDO

PRENOM : FIDELE

TITRE DE LA THESE :

Cancer du sein chez les femmes de moins de 40 ans au Mali: aspects épidémiologiques, histopathologiques et immuno- histochimiques.

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2021-2022

PAYS D'ORIGINE : MALI

LIEU DE SOUTENANCE : Bamako (MALI)

LIEU DE DEPOT : Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (F.M.O.S) de l'Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako (U.S.T.T-B).

SECTEUR D'INTERET : Anatomie et Cytologie Pathologiques, Oncologie, Gynécologie-obstétrique, Chirurgie et Santé Publique.

Résumé :

Introduction :

Notre étude avait pour but de décrire les aspects épidémiologiques, histopathologiques et immuno- histochimiques des cancers du sein chez les femmes de moins de 40 ans.

Matériel et méthodes :

Il s'agissait d'une étude retro et prospective menée de janvier 2008 à octobre 2020 dans le service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du C.H.U. du Point "G".

Résultats :

La moyenne d'âge de nos patientes était de **33,33 ± 4,34** ans. Le carcinome Canalaire de type non spécifique était prédominant dans **92,5%** des cas de l'effectif et le grade II selon SBR était élevé dans **86,4%** des cas.

Conclusion :

Notre série rejoint les données de la littérature plaidant en faveur des Caractéristiques biologiques plus agressives et une plus grande prédisposition génétique chez les femmes jeunes.

Mots clés : Cancer, sein, femmes de moins de 40 ans, épidémiologie, histopathologie et immuno- histochimie.

SIGNALING SHEET

NAME: GUINDO

FIRST NAME: FIDELE

TITLE OF THESE:

Breast cancer in women under the age of 40 in Mali: Study of epidemiological, histopathological and immuno-histochemical aspects.

ACADEMIC YEAR: 2021-2022

COUNTRY OF ORIGIN: MALI

PLACE OF DEFENSE: Bamako (MALI)

INSTEAD OF DEPOT: Library of the Faculty of Medicine and Odonto-Stomatology (F.M.O.S) of the University of Science, Technology and Bamako Technologies (U.S.T.T-B).

INTERET SECTOR: Pathological Anatomy and Cytology, Oncology, Gynecology-Obstetrics, Surgery and Public Health.

Introduction:

Our study aimed to describe the epidemiological, histopathological and immuno-histochemical aspects of breast cancers in women under 40 years of age.

Methods and Material:

This was a retro and prospective study conducted from January 2008 to October 2020 in the Department of Pathological Anatomy and Cytology University hospital of Point -G.

Results:

The average age of our patients was 33.33 ± 4.34 years. Infiltrating ductal carcinoma predominated in 92.5% of the population cases and grade II according to SBR was high in 86.4% of cases.

Conclusion:

Our series supports evidence from the literature advocating for more aggressive biological characteristics and a greater genetic predisposition in younger women.

Key words: Cancer, breast, women under 40, epidemiology, histopathology and immuno-histochemistry.

Fiche d'enquête sein

Q1. N° fiche d'enquête : _____ /

Q2. N° du dossier : _____ /

Q3. Noms et Prénoms : _____ /

Q4. Age (ans) : _____ /

Q5. Poids (Kg) : _____ /

Q5' Groupe sanguin : _____ /

Q6. Sexe : _____ /

1= Masculin 2= Féminin

Q7. Profession : _____ /

1= Ménagère 4= Etudiante
2= Fonctionnaire 5= Autres (à préciser)
3= Commerçante 77= Indéterminée

Q8. Ethnie : _____ /

1= Sarakolé 5= Bambara 9= Dogon
2= Malinké 6= Minianka/Sénoufo 10= Peulh
3= Kassonké 7= Sonrhäi 11= Autres (à préciser)
4= Touareg 8= Bobo 77= Indéterminée

Q9. _____ Adresse _____ habituelle :

Q10. Région de provenance : _____ /

1= Kayes 5= Mopti 9= Bamako
2= Koulikoro 6= Tombouctou 10= Autres (à préciser)
3= Sikasso 7= Gao 77= Indéterminée
4= Ségou 8= Kidal

Q11. Nationalité : _____ /

1= Malienne 2= Autres (à préciser) 77= Indéterminée

Q12. Etat civil : _____ /

1= Mariée 3= Divorcée 5= Autres (à préciser)
2= Célibataire 4= Veuve 77= Indéterminée

Q13. Centre de Santé de consultation : _____ /

1= HGT 5= CS. Réf CII 9= CS. Réf CVI
2= HPG 6= CS. Réf CIII 10= Privé 77=
Indéterminée
3= H. Kati 7= CS. Réf CIV 11= H. Régionaux
4= CS. Réf CI 8= CS. Réf CV 12=
Autres (à préciser)

Q14. Motif de consultation : _____ /

1= Nodule ou tuméfaction du sein 6= Ulcération végétante

2= Déformation de la peau ou du mamelon
préciser

3= Ecoulement mamelonnaire

4= Douleur mammaire

5= Nodule axillaire

7= Association à

8= Néo récidivée

9= Autres (à préciser)

77= Indéterminée

Q15. Délai de consultation : _____/

1= < à 12 mois

2= 12 – 23 mois

3= 24 – 35 mois

4= 36 – 47 mois

5= + de 47 mois

77= Indéterminée

Q16. Age des premières règles : _____/

1= âge < à 12 ans

2= 12 – 14 ans

3= âge < 14 ans

77= Indéterminée

Q17. Age de la première grossesse : _____/

Q18. Parité (nombre de grossesse) : _____/

Q19. Contraception : _____/

1= Oui

2= Non

Q20. Si oui ; Méthode utilisée : _____/

1= Orale

2= Injectable

3= autres (à préciser)

Q20' : Nom du contraceptif : _____/

Q21. Durée de la prise : _____/

1= < à 1 an

2= 1 – 5 ans

3= 6 – 10 ans

4= > à 10 ans

Q22. La ménopause : _____/

1= Oui

2= Non

77= Indéterminée

Q23. Age de la ménopause : _____/

Q24. Mode d'allaitement : _____/

1= Maternel

2= Mixte

3= Artificiel

Q25. Durée de l'allaitement : _____/

0= Pas d'allaitement

1= < à 1 an

2= 1 – 2 ans

3= > à 2 ans

Q26. Antécédent personnel de cancer : _____/

1= Sein

2= Autres (à préciser)

Q27. Antécédents familiaux de cancer du sein : _____/

1= Grands-parents

3= Sœurs

5= Autres (à préciser)

2= Mère

4= Tante

Q28. Antécédents familiaux d'autres cancers : _____/

1= Grands-parents

3= Sœurs

5= Autres (à préciser)

2= Mère

4= Tante

Q29. Signes généraux :

A. Etat général : _____/

- 1= Bon
- 3= Passable
- 2= Altéré
- 77= Indéterminée

B. Conjonctives : _____/

- 1= Colorées
- 3= Ictère
- 2= Pâles
- 77= Indéterminée

C. Température (°C) : _____/

Q30. Signes cutanés : _____/

- 1= Pas de signes
- 4= Ulcération
- 7= Association (à préciser)
- 2= Tuméfaction
- 5= Rétraction
- 77= Indéterminée
- 3= Peau d'orange
- 6= Autres (à préciser)

Q31. Seins atteints : _____/

- 1= Sein gauche
- 2= Sein droit
- 3= 1 + 2

Q32. Localisation de la tumeur : _____/

- 1= Quadrant supéro-externe
- 4= Quadrant inféro-externe
- 77= Indéterminée
- 2= Quadrant supéro-interne
- 5= Autres (à préciser)
- 3= Quadrant inféro-interne
- 6= Associations (à préciser)

Q33. Examen anapath demandé par : _____/

- 1= La patiente elle-même
- 3= Chirurgien
- 5= Autres (à préciser)
- 2= Médecin généraliste
- 4= Gynécologue
- 77= Indéterminée

Q34. Taille de la tumeur : _____/

- 1= T0 (pas de tumeur palpable)
- 4= T3 (tumeur de taille > 5 cm de diamètre)
- 2= T1 (tumeur de taille < 2 cm de diamètre)
- 5= T4 (tumeur avec extension à la paroi)
- 3= T2 (2 cm < Φ de la tumeur < 5 cm) et ou à la peau)

Q35. Consistance de la tumeur : _____/

- 1= Dure
- 3= Molle
- 77= Indéterminée
- 2= Ferme
- 4= Autres (à préciser)

Q36. Adhérence au plan musculaire : _____/

- 1= Oui
- 2= Non

- 11= carcinome apocrine
- 3= carcinome canalaire infiltrant
- 12= carcinome adénoïde kystique
- 4= carcinome lobulaire infiltrant
- 13= carcinome mucoépidermoïde
- 5= carcinome tubuleux
- 14= carcinome sécrétant
- 6= carcinome médullaire
- 15= carcinome micropapillaire infiltrant
- 7= carcinome mucineux
- 16= tumeur phyllode maligne
- 8= carcinome cribriforme infiltrant
- 17= carcinome squirreux
- 9= carcinome endocrine du sein
- 18= adénocarcinome colloïdal

Q50. Histologie Ganglionnaire : _____/

- 1= Non faite
- 2= envahissement
- 3= Pas d'envahissement

Q51. Classification SBR : _____/

- 1= Grade I
- 2= Grade II
- 3= Grade III

Q52. Traitement : _____/

- 1= Chimiothérapie
- 2= chirurgie
- 3= Radiothérapie
- 4= Hormonothérapie
- 5= 1 + 2
- 6= 1 + 2 + 3
- 77= Indéterminée

7= 2 + 3

Q53. Evolution : _____/

- 1= Guérison
- 2= Complications
- 3= Perdu de vue
- 4= Décès
- 77= Indéterminée

Q54. Immunohistochimie : _____/

- 1= Oui
- 2= Non

Q55. Récepteurs à l'œstrogène : _____/

- 1= Positif
- 2= Négatif

Q56. Récepteurs à la progèsterone : _____/

- 1= Positif
- 2 =Négatif

Q57. Statut HER2 : _____/

- 1= Positif
- 2= Equivoque
- 3= Négatif

Q58. Statut hormonal : _____/

- 1= Luminal A
- 2= Luminal B
- 3= Type HER2
- 4= Triple négatif/ Basal like

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure au nom de l'Être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser les crimes.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient. Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception. Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres, je donnerai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Je le jure !!!