

Ministère de l'Education Nationale

République du Mali

Un Peuple- Un But -Une foi

UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES DE  
BAMAKO

FACULTE DE MEDECINE ET D'ODONTOSTOMATOLOGIE



Année universitaire : 2017-2018 Thèse N°....

**THESE**

**CANCER DU SEIN: CLASSIFICATION  
MOLECULAIRE, A PROPOS DE 125  
CAS COLLIGES A BAMAKO**

Présentée et soutenue publiquement le, 10/12/ 2018  
devant la Faculté de Médecine et d'odontostomatologie

**Par**

**M<sup>lle</sup> CISSE RAMATOU AXELLE IRENE  
ELISABETH**

POUR L'OBTENTION DU GRADE DE  
DOCTEUR EN MEDECINE (DIPLOME D'ETAT)

**Jury**

**Président : Pr Youssouf TRAORE**

**Membre : Dr Bourama COULIBALY**

**Directeur : Pr. Bakarou KAMATE**

## **DEDICACES :**

Je dédie ce travail à toutes les personnes dont le nom suit :

**De quel amour sont aimées tes demeures, Seigneur, Dieu de l'univers !**

**Mon âme s'épuise à désirer les parvis du Seigneur ; mon cœur et ma chair sont un cri vers le Dieu vivant !**

**L'oiseau lui-même s'est trouvé une maison, et l'hirondelle, un nid pour abriter sa couvée : tes autels, Seigneur de l'univers, mon Roi et mon Dieu !**

**Heureux les habitants de ta maison : ils pourront te chanter encore !**

**Heureux les hommes dont tu es la force : des chemins s'ouvrent dans leur cœur!**

**Quand ils traversent la vallée de la soif, ils la changent en source ; de quelles bénédictions la revêtent les pluies de printemps !**

**Ils vont de hauteur en hauteur, ils se présentent devant Dieu à Sion. Ps 83, 2 – 8**

Une action de grâce sans pareille s'élève de mon cœur en ce jour pour ton amour pour moi. Aucun mérite ne m'est imputable, je suis juste une servante et un canal de bénédiction pour participer à la construction d'un monde meilleur. Continue oh Dieu de faire de moi un vase d'honneur et un parfum de bonne odeur.

**Quelle est celle-là qui s'avance belle comme l'aurore, éclatante comme le soleil, forte comme une armée rangée en bataille.**

Notre Dame de la Paix, qui m'a accompagnée et assistée dans les situations les plus complexes. Pour les grâces que vous m'avez obtenues et pour votre présence.

**A une maman on ne ment pas. Elle lit notre âme comme en elle-même.**

Dr Monné Honorine Rose Elisabeth épouse Cissé

Les mots sont faibles pour exprimer clairement mes pensées en ton endroit. Je sais que tu as attendu ce jour de toutes tes forces ; voir le dernier de tes enfants terminer ses études est sans doute le couronnement de tous tes efforts.

Je me souviens de toutes ces fois où tu m'as grondée, de tous ces conseils et ces marques d'affections. Je n'étais pas une enfant facile, mais tu as été assez forte pour me recadrer avec fermeté. Tu passais voir mes enseignants et éducateurs pour leur demander de me surveiller de près. Ils n'ont pas hésité à le faire ... Je comprends maintenant le bienfondé de ta démarche. Durant ces sept dernières années lorsque j'étais confrontée à un obstacle il me suffisait de penser à toi pour que le courage et la détermination me reviennent. Reçois ici ma profonde reconnaissance pour toutes ces années de sacrifices et de privations. Que Dieu dans son infinie bonté nous donne de continuer à profiter de ta sagesse et de ta douceur.

**Un père n'est pas celui qui donne la vie, ce serait trop facile, un père c'est celui qui donne l'amour.**

Le mien se nomme Dr Cissé Mamadou Lamine

Homme de valeur qui m'a assistée et aimée depuis le jour de ma naissance. Certaines circonstances nous font réaliser la chance que nous avons. Je n'ai jamais manqué de quoi que ce soit malgré les difficultés que nous avons rencontrées. Je me suis toujours sentie en sécurité à tes côtés et j'ai appris à être un leader. Tu as toujours répondu favorablement pour nous soutenir et nous encourager dans tous les projets notamment scolaires et universitaires dans lesquels nous nous sommes engagés. Tu m'as montré comment être une femme responsable et je réalise maintenant que ce n'est pas aussi évident.

Pour l'éducation, la patience, l'amour, l'affection et toutes ces valeurs que tu nous as inculquées merci... Que Dieu te donne longue vie pour que tu puisses récolter le fruit de toutes tes privations.

**Un frère est un ami donné par la nature**

Je vous regardais toute la journée... vous m'avez semblé si grand que je me demandais quand est-ce que j'arriverai à votre niveau. Niveau de taille, niveau intellectuel, niveau d'autonomie et de responsabilité.

Jean- Fabrice et Cédric. Chacun avec son tempérament et ses valeurs, l'un était calme et taquin l'autre toujours plein d'ardeur avec un amour extrême pour le risque. J'ai appris de vous la tempérance et la maîtrise de mes émotions. Vous m'avez laissé votre empreinte qui fait de moi une personne « masculine » et ferme dans ses décisions.

Recevez ici l'expression de ma profonde admiration pour les pères de familles que vous êtes maintenant. Que ces enfants soient des petits miracles pour vous.

A toi Jean-Jaures. Pour la force de caractère que j'ai vue en toi et qui m'a inspirée. Ce n'est pas le lieu d'expliquer ou d'essayer de comprendre... les circonstances de la vie sont si complexes et chaque personne a son histoire. C'est notre histoire tout simplement. Merci pour ces sourires et toute cette affection gratuite.

**« Une famille qui crie est une famille unie.»**

Je ne me souviens pas avoir fait autant d'histoires avec une personne sur cette terre qu'avec toi. Nos relations étaient tout simplement compliquées. Personne n'osait s'interposer parce qu'ils savaient tous que le soleil ne se couchait jamais sur nos querelles. Cissé Oumou AngèleMauricette, mon défenseur à l'école, celle qu'on appelle affectueusement « Maman Tata Mauri » merci de m'avoir supportée toutes ces années. Merci pour les visites sur Bamako, pour ta disponibilité et ta spontanéité...

Trouve ici l'expression de mon respect et mon affection pour toi.

**Une grande sœur c'est une montagne de compréhension.**

Si une personne devait s'appeler Simplicité, ce serait toi. Effacée et persévérante avec pour seule arme le sourire. Toujours reconnaissante envers la vie, jamais entrain de murmurer ou de se plaindre, le temps est peu à peu entrain de te donner tout ce que tu mérites. Mme Gboho née Cissé Horokia Marie-Esther qui est devenue au fil des années « Maman Kia », je voudrais te dire merci de m'avoir remonté le moral lorsque je désespérais.

Daigne trouver ici l'expression de ma gratitude. Puisse Dieu te donner la force à toi et à ton époux Brice d'éduquer vos enfants.

« **J'ai combattu le combat, j'ai achevé la course, j'ai gardé la foi** » 2 Tim 4 :7

Vous ne me lirez jamais, je ne vous entendrai plus jamais...

De l'eau aura beau coulé sous les ponts, le temps se sera écoulé mais votre souvenir restera intact dans ma mémoire. J'avais pour projet de revenir avec ce doctorat pour vous soigner et continuer à faire votre fierté mais hélas Dieu en a décidé autrement car vous êtes partis trop tôt. Mes contraintes estudiantines ne m'ont pas permises d'assister à vos obsèques ne serait-ce que pour vous dire adieu.

Je vous vois en rêve des fois et je reste la nuit entière à vous pleurer...

Pour vos prières, votre éducation et ces moments de joies que nous avons partagé en famille, chez vous et partout.

Adieu Oncle Jean-Paul Monné, Tante Eulalie Anne-Marie Monné , Oncle El Hadj Sékou Cissé.

**Laver son linge sale en famille en utilisant pour la lessive les cendres des aïeux.**

Feu El Hadj Abdoulaye Cissé, Feu Mamie N'dri, Feu Joseph Monné, tous pionniers de cette grande famille que nous sommes maintenant.

Adjo Rose Elisabeth Monné, femme de caractère. Tu es la seule qui nous reste et qui continue de veiller sur nous. Pour toutes ces générations que tu as éduquées et la joie que tu nous procures au quotidien : Merci !

**Lorsque l'enfant paraît, le cercle de famille applaudit à grand cris son doux regard qui brille.**

Vous qui nous avez donné la joie d'agrandir notre famille : Brice, Edwige Marina et Audrey- Vanessa et pour ces enfants si beaux et pleins de vies.

Pour vos encouragements et votre soutien sans faille merci infiniment. Que la grâce de Dieu vous soit accordée et qu'il achève ce qu'il a commencé en vous.

**Le plus grand échec que vous puissiez avoir dans la vie, c'est de ne pas essayer du tout.**

Mes neveux et nièces : Christ-Nathan ; Ted, Annaelle et Inaya. Puissiez-vous grandir sous le regard attendrit de vos parents. Que mon parcours soit un exemple et une source d'inspiration pour vous. Croyez fermement en vos rêves et poursuivez-les.

Avec l'aide de Dieu vous viendrez à bout de toutes épreuves.

**La Reconnaissance est la mémoire du cœur.**

L'aventure a commencé par Dr Abé Véronique, ma marraine et sa fille Marie-Pascale Gabla. J'avais beaucoup d'appréhensions mais vous m'avez tenue la main et vous m'avez rassurée.

Je sortais pour la première fois de mon pays. Vous avez été ma seule famille, vos foyers lesseuls oasis au milieu de ce grand désert. Je m'y abreuvais et y prenais des forces chaque fois que j'en ressentais le besoin. Vous m'avez motivée et accompagnée à chaque étape. Même si vous avez quitté le Mali je vous porte à jamais dans mon cœur. Ce travail est le vôtre Famille Cissé et Famille N'gbichi.

Que le bien que vous m'avez fait repose sur vous et vos enfants.

**La mort est une surprise que fait l'inconcevable au concevable**

Djro Loïc que la terre te soit légère.

Bamory Koné dit BC... Merci du fond du cœur pour les sacrifices consentis pour cette promotion. Tu nous a quitté à la porte de la victoire. On ne se rend pas compte qu'on vit au quotidien avec des soldats du ciel. Ils rentrent de façon anodine dans nos vies, ils apportent un souffle nouveau, une énergie débordante... et ils partent une fois la mission terminée, ils retournent vers la Père.

Dors en paix !

**Il faut de la compassion et de l'amour pour comprendre ce que l'on n'a jamais vécu.**

A toutes les victimes du cancer du sein : parties trop tôt, ou encore dans la course, subissant cessévices moraux et physiques au quotidien. Que Dieu vous soutienne.

## **REMERCIEMENTS :**

### **Il faut donner sans se souvenir et recevoir sans oublier**

Pour cette sérénité que tu m'as aidée à adopter au quotidien et pour avoir supporté mes caprices. Merci Alexandre Asseman.

### **Ne manque jamais une occasion d'exprimer tes sentiments, car on ne sait jamais si la vie te donnera une deuxième chance de le faire.**

La distance n'a jamais été un frein à nos relations, que vous soyez à Casablanca, au Montréal, à Lille ou à Abidjan. Vous me portez toujours dans vos prières... Nos retrouvailles sont de véritables mises à jour et je me suis sentie protégée et aimée par vous à chaque instant. Merci Maman Laurence, Jean Daniel Frondo, Philippe Ano, Gilles Gbogbia, Jean- Claude Kouakou, Claude Aldric Gnamian, Mesline Theresa Bieu, Famille Dogbo, Famille Abo Yao, Famille Tchotch.

Une fois sur place, j'ai rencontré des personnes venant de divers horizons. Ne pas vous mentionner ici serait un péché. La liste est interminable mais certaines personnes méritent vraiment cette marque de reconnaissance. Il s'agit de : Sidibé Katy Niambélé « ma siamoise », Carole Médédé, Sidibé Yamadou dit Choco, Charlene N'Djamani, Koueshivi Atsou.

Ainés pour la plus part, vous avez été des lanternes pour éclairer ce long chemin : Dr Soumahoro Nina, Dr Sidibé Mariam, Dr Idriss Coulibaly, Dr Kassim Samassi et toutes ces grandes promotions qui nous ont précédées. Votre détermination et votre abnégation nous ont fascinés et encouragés à gravir la montagne peu à peu. Nous voici au terme du parcours.

Il existe une famille avec laquelle on ne partage pas forcément le même sang. J'ai compris cette phrase avec vous. Dans les maladies, les agressions, les deuils, les joies, les anniversaires, les mariages et baptêmes, j'ai eu le privilège d'être des vôtres. Très intravertie que j'étais, vous m'avez donnée l'opportunité d'améliorer mes relations humaines et mon leadership en me confiant la tête de notre amicale lorsque notre promotion a eu le plaisir de la diriger.

Seydou, Fatou, Nancy, Kady, Safiatou, Armel, Patricia, Nina, Marc Aristide dit « le Djaffar », Lydie, Elvira, Aminata, Colombe, Corina, DrEhouman, Dr Koulibali, Dr Kouamé , pour votre amitié et votre soutien, Merci.

Promotion exceptionnelle qui a perdu plusieurs membres au cours de ces années, je ne perdrai pas ton souvenir. A chacun d'entre vous je souhaite bonne carrière et que Dieu vous comble au-delà de vos espérances.

A toutes les associations dans lesquelles j'ai milité : le HCA, la Communauté Catholique des Ivoiriens au Mali(CCIM), l'Amicale des étudiants Ivoiriens ainsi qu'à l'ensemble du personnel de l'Ambassade de Côte d'Ivoire au Mali.

A la relève, ces jeunes que nous avons accueilli et qui portent haut le drapeau de notre pays. Je citerai Ange Travis Boa et l'ensemble de son bureau exécutif, Philippe Emmanuel et Aminata Coulibaly.

Collègues du Laboratoire et amis de lutte. A vous qui m'avez confié la tâche de responsable des thésards du Laboratoire d'Anatomie et Cytologie Pathologique du CHU du Point G.

Autant que vous êtes, la particularité de vos caractères me fortifie au quotidien. Quelques noms précis : Adjaratou Doumbia, Pape Kanouté, mon binôme Moise Assogba... Merci pour cette opportunité et ces moments d'apprentissage. Que vos carrières soient fructueuses et remplies de challenges.

**Un mentor c'est quelqu'un qui voit plus de talent et de capacité en vous, que vous ne voyez en vous-même.**

**A Feu Jean Paul Monné** : ces anges qui vivent avec nous et qu'on reconnaît juste après leur départ. Ton parcours fut un véritable chemin de croix parsemé de joies immenses mais aussi d'une douleur incommensurable. Je m'inspire de tout ce que tu as surmonté comme obstacle lorsque je suis face à une situation complexe. Merci d'avoir fait partie de ma vie. Que Dieu te reçoive.

**A mon homonyme Tante Ramatou.** Nous portons un nom si vertueux. Pour toutes ces prières et vœux formulés à mon endroit. C'est maintenant mon tour de prier pour toi. Que Dieu t'accueille auprès de lui.

Je ne connais pas ton nom, j'ai juste en mémoire ton surnom. La maladie aurait eu raison de toi à ce qu'il paraît.

« **Tante Chlore** » je t'ai perdue un lundi du mois d'octobre 1997.

Et depuis lors je savais au plus profond de moi que je ne te reverrai pas d'ici tôt. Nous sommes tous de passage sur cette terre. Merci pour cette douceur et ces fous rires. Que la terre te soit légère.

**A mon directeur de thèse : le Professeur KamatéBakarou.** Ce sont des mots qui viennent du fond du cœur. Vous m'avez reçue pour la première fois dans votre bureau le lundi 25 septembre 2017.

J'ai été marquée par votre simplicité et votre facilité d'accès. Cette année de thèse a été mitigée avec de bons moments et des petits problèmes avec mes collaborateurs et mes supérieurs hiérarchiques mais vous avez su me montrer comment se comporter en responsable, en chef de fil. J'ai admiré à travers votre patience avec vos étudiants vos vertus de pédagogue. Merci pour l'accompagnement et pour votre dévouement. Que Dieu vous accorde de nombreuses années et la grâce d'avancer sur ce chemin que vous avez choisi.

Au **Pr Youssouf Traoré.** Pour votre sens de la responsabilité et du travail bien fait. J'ai eu le privilège de vous découvrir sous plusieurs de vos facettes. Vous avez été un père pour moi ainsi que pour tous les étudiants de la communauté ivoirienne en sciences de santé. Puisse Dieu vous accorder de gravir les échelons et de continuer sur le chemin de la grandeur.

**Pr Cheick Traoré.** Vous qui m'appelez affectueusement « ma fille ». Vous nous avez inculqué l'amour de la médecine depuis la classe de la troisième année médecine à travers l'enseignement de votre discipline. Merci du fond du cœur.

**Dr Keïta Mamadou** : notre cher maître et aîné académique. Merci pour votre disponibilité et votre patience. Votre amour pour le travail bien fait et parfait nous ont beaucoup impressionnés. Nous ferons bon usage de vos conseils tout au long de notre carrière médicale. Que Dieu vous rende ce que vous faites pour les étudiants de ce service.

Comme choisie de façon toute particulière, j'ai eu le privilège de vous rencontrer et de vous côtoyer. Vous m'avez élevée chaque jour un peu plus. J'ai assisté à ma métamorphose tout simplement.

D'abord **MChristian Adjoby** puis **M Aziz Diallo** toujours prêts à aider du mieux que vous pouvez. J'ai trouvé en vous une oreille attentive et des conseils avisés. Merci du fond du cœur.

**Mme Allah Edwige**, femme battante et remplie de ressources... les mots ne parlent pas plus que le cœur. Dieu sait, Dieu a vu et il entend toutes les prières que je formule au quotidien pour vous et votre famille.

**M Echui Landry**. Ces personnes si rares qu'on ne rencontre qu'une fois dans une vie. Pour votre accompagnement et vos encouragements à défier mes limites merci.

**Mme Bindédou Mathilde** et **MN'dri** : la force tranquille. Vous êtes et vous serez toujours le sommet que je contemple chaque soir. J'ai l'espoir de réaliser tous ces rêves dont je vous fais part grâce à vos conseils.

A l'ensemble du personnel du service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du Point G avec à sa tête le **Pr Cheick Traoré**. Pour vos conseils et le savoir que vous m'avez prodigués.

**Dr Sangaré Mamadou**, **Dr Adom A** et à l'ensemble du personnel de l'Hôpital Général de Bingerville (République de Côte d'Ivoire). Pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises lors de mes stages au Service de Gynéco-obstétrique du dit hôpital.

**A notre Maître et Président du Jury**  
**Pr Youssouf TRAORE**

- ✚ Maître de conférences agrégé en Gynéco-Obstétrique à la faculté de Médecine et d'odontostomatologie (FMOS)
- ✚ Diplômé en DIU de méthodes et pratiques épidémiologie de Bordeaux II
- ✚ Diplômé en DIU de méthodes en recherche clinique de Bordeaux II
- ✚ Président de la Société Malienne de Gynéco-Obstétrique (SOMAGO)

Cher maître,

Immenses sont l'honneur et le privilège que vous nous faites en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples responsabilités. Nous n'avons pas été surpris par votre franche contribution à l'amélioration de la qualité de ce travail. Veuillez accepter, cher maître, nos sincères remerciements et notre profonde reconnaissance.

**A notre Maître et Juge  
Dr Bourama COULIBALY**

- ✚ Spécialiste en Anatomie et Cytologie Pathologiques**
- ✚ Maître-assistant à la FMOS**
- ✚ Praticien hospitalier au CHU du Point "G"**
- ✚ Collaborateur du registre national des cancers du Mali**

Cher maître,

Nous sommes très fiers de vous compter parmi les membres de ce jury. Vos précieux enseignements, vos qualités de pédagogue, vos qualités humaines, votre disponibilité et votre rigueur professionnelle font de vous un exemple pour nous futurs médecins.

Veillez accepter, cher maître, nos sincères remerciements et notre profonde reconnaissance.

**A notre Maître et directeur  
PR Bakarou KAMATE**

- ✚ Professeur titulaire en Anatomie et Cytologie Pathologiques à la FMOS**
- ✚ Chercheur et Praticien hospitalier au CHU du Point "G"**
- ✚ Collaborateur du projet de dépistage du cancer du col de l'utérus et du registre national des cancers au Mali**
- ✚ Secrétaire général de la Division d'Afrique Francophone de l'Académie Internationale de Pathologie (D.A.F./A.I.P.)**

Honorable Maître vous nous faites un grand honneur en acceptant de diriger ce travail. Vos compétences, vos qualités pédagogiques et humaines, votre disponibilité, nous ont marqué dès nos premiers jours dans votre service. La clarté de votre enseignement et votre ponctualité font de vous un modèle. Ce fut un véritable privilège pour nous de compter parmi vos étudiants. Veuillez trouver ici le témoignage de notre profond respect et notre sincère gratitude.

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

### FIGURE :

Figure 1- Photos de pièce de mastectomie (à droite) et de la coupe sagittale (à gauche) d'un sein réalisée par Dr Keïta .....	11
Figure 2 : carcinome canalaire insitu (C.C.I.S.) .....	12
Figure 3 : carcinome lobulaire insitu (C.L.I.S.) .....	13
Figure 4 : carcinome canalaire infiltrant (C.C.I.) .....	14
Figure 5 : Carcinome lobulaire infiltrant .....	15
Figure 6 : Distribution des patients en fonction de la tranche d'âge .....	36
Figure 7 : Distribution des patients en fonction du sexe .....	36
Figure 8 : Distribution des patients selon la profession .....	37
Figure 9 : Distribution des patients selon la région de provenance .....	37
Figure 10 : Distribution des patients selon le médecin demandeur .....	38
Figure 11 : Distribution des patientes selon la ménarche .....	38
Figure 12 : Distribution des patientes selon leur âge à la première grossesse .....	39
Figure 13 : Distribution des patientes selon leur parités .....	39
Figure 14 : Distribution des patientes selon la ménopause .....	40
Figure 15 : Distribution des patientes selon la contraception .....	40
Figure 16 : Distribution des patientes selon le mode d'allaitement .....	41

### Tableaux :

Tableau I- Détermination des facteurs de risque du cancer du sein par rapport à une population témoin .....	10
Tableau II: les sous types moléculaires.....	22
Tableau III: classification de Scarff Bloom et Richardso.....	26
Tableau IV: Classification p TNM.....	27
Tableau V Distribution des patients selon le type histopathologique.....	42
Tableau VI: Distribution des patients selon le Grading SBR.....	42
Tableau VII: Distribution des patients en fonction des résultats du RE.....	43
Tableau VIII: Distribution des patients en fonction du résultat de RP.....	43
Tableau IX: Distribution des patients en fonction du résultat de Her2.....	43
Tableau X: Distribution des patients selon le statut hormonal.....	44
Tableau XI: Age et sous type moléculaire.....	44
Tableau XII: Ménarche et sous type moléculaire.....	45
Tableau XIII: Age de la patiente à la première grossesse et sous type moléculaire.....	46
Tableau XIV: Parité et sous-type moléculaire.....	46
Tableau XV: Ménopause et statut hormonal.....	47
Tableau XVI: Usage des contraceptifs et sous-type moléculaire.....	47
Tableau XVII: Tranche d'âge et type histologique.....	48
Tableau XVIII: Type histologique et statut hormonal.....	49
Tableau XIX: Taille de la tumeur et sous type moléculaire.....	49

TABLES DES MATIERES :

1- Introduction.....	1
2- Généralités.....	4
2-1- Définition.....	5
2-2- Rappel Histologique.....	5
2-3- Généralités sur les cancers du sein.....	7
2-3-1- Epidémiologie.....	7
2-3-2- Etiopathogénie.....	8
2-3-3- Principaux facteurs favorisants.....	8
2-3-4- Facteurs favorisants secondaires.....	9
2-3-5- Caractéristique biologique.....	18
2-3-6- Pronostic.....	25
2-3-7- Facteurs de risque métastatique histologiques.....	27
3- Matériel et Méthodes.....	28
3-1- Cadre d'étude.....	29
3-2 Présentation du CHU du Point.....	29
3-3- Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du Point G.....	29
3-4- Période d'étude.....	30
3-5- Type d'étude.....	30
3-6- Population d'étude.....	31
3-7- Echantillonnage.....	31
3-8- Technique anatomopathologique.....	31
3-9- Variables d'étude.....	33
3-10- Collecte, gestion et analyse des données.....	33
3-11- Considération éthique et déontologique.....	34
4- Résultats.....	35
4-1- Fréquence.....	36
4-2- Caractéristiques épidémiologiques.....	36
4-3- Les caractéristiques anatomopathologiques.....	42
5- Commentaires et discussion.....	50
5-1- Méthodologie.....	51
5-2- les limites et les difficultés.....	51
5-3- Caractéristiques épidémiologiques.....	51
5-4- Caractéristiques anatomopathologiques.....	54
6- Conclusion et Recommandations.....	57
7-Références bibliographiques.....	60
Annexes.....	68
Fiche signalétique.....	69
Serment d'Hippocrate.....	73

## Liste des abréviations:

A.J.C.C: American Joint Committee on Cancer

ASCO/CAP: American Society of Clinical Oncology / College of American Pathologists

BRCA1: Breast cancer 1

BRCA2: Breast cancer 2

CCI : Carcinome Canalaire Infiltrant

CCIS : Carcinome Canalaire In Situ

CIRC: Centre International de Recherche sur le Cancer.

CK5/6: Cytokératine 5 et 6

CLI : Carcinome Lobulaire Infiltrant

CLIS : Carcinome Lobulaire In Situ

CM: Centimètre

ECAD: E-Cadherine.

EGFR: Epidermal Growth Factor

FISH: Fluorescence In Situ Hybridization

HE: hématoxyline-éosine

HER2: ou ErbB2 Human epidermal growth factor receptor2

Ki67 : Marqueur de l'index de prolifération

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

P63 : Protéine TP63

RE : Récepteur des œstrogènes

RP : Récepteur de la progestérone

T.N.M: TumorNodMetastasis

# INTRODUCTION

## 1. INTRODUCTION

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez les femmes dans le monde et représente 16 % de l'ensemble des cancers féminins [1].

Aux Etats Unis seulement, on estime à environ un quart de million les nouveaux cas de cancer du sein en 2014, ce qui représente 14 % de tous les nouveaux cas. Environ 50 285 nouveaux cas de cancer du sein ont été diagnostiqués aux Royaumes Unis, soit 15 % de tous les nouveaux cas de cancer [2].

Aux Etats Unis et en Europe environ 20 % des femmes qui en sont atteintes en meurent. Cette proportion est supérieure à 50 % en Afrique Francophone. Selon les estimations de l'OMS, le cancer du sein présente un taux de mortalité estimé à 14,6 % en Afrique Francophone avec une prévision du nombre de décès estimée à 19 380 pour 100 000 habitants à l'horizon 2030[3]. Ceci faisant du cancer du sein un réel problème de santé publique.

Au Mali, il occupe le 2<sup>ème</sup> rang des cancers de la femme avec une incidence de 12,4 pour 100 000 habitants après celui du col utérin [4].

De multiples classifications (cliniques, histopathologiques et moléculaires) ont vu le jour afin de permettre l'identification précise des différents sous-groupes et l'adaptation thérapeutique qui en découle. L'une des classifications les plus simples est basée sur les propriétés intrinsèques tumorales des cancers du sein, qui peuvent être séparés en quatre grandes catégories: le sous-groupe luminal A, le sous-groupe luminal B, le sous-groupe HER2, le sous-groupe basal [5].

La détermination et l'exploration des facteurs pronostiques et prédictifs de la réponse aux traitements basés sur l'expression des récepteurs des œstrogènes, de la progestérone et de la protéine Her2/neu (statut RE/RP/Her2) favorisent une sélection en vue du meilleur choix thérapeutique [4].

Plusieurs équipes ont ainsi défini des critères immuns phénotypiques, basés sur l'expression d'un panel de marqueurs utilisables en immunohistochimie,

particulièrement le marqueur de prolifération Ki67 pour classer les cancers du sein selon la classification moléculaire initialement décrite.

Parmi les pays à revenu faible ou intermédiaire, 1 sur 5 seulement dispose des données nécessaires pour conduire une politique de lutte contre le cancer [6].

Une étude au Cameroun a trouvé une prédominance du sous type triple-négatif [7].

En ce qui concerne le Maroc, une étude a permis de retrouver la prédominance du groupe luminal A [8].

Très peu d'études ont été réalisées sur la classification moléculaire des cancers du sein au Mali. C'est dans le but de réaliser une classification moléculaire des cancers du sein et favoriser un traitement ciblé au Mali que ce travail a été initié avec des objectifs suivants :

➤ **Objectifs :**

✓ **Objectif général :**

- Etablir la classification moléculaire des cancers du sein au Mali.

✓ **Objectifs spécifiques :**

- Déterminer le profil sociodémographique des patients atteints de cancer du sein.
- Identifier les facteurs de risque chez les patients atteints de cancer du sein.
- Décrire les aspects histologiques et immunohistochimiques des cancers du sein.
- Déterminer le lien entre la classification moléculaire et les facteurs de risque.

# GENERALITES

## **2. GENERALITES**

### **2.1. Définition :**

Le cancer du sein correspond à une croissance relativement autonome de tissu néoformé au niveau de la glande mammaire [9]. Il peut s'agir d'un carcinome développé aux dépens de l'épithélium des canaux galactophores et des lobules. Par contre les sarcomes sont développés aux dépens du tissu conjonctif. Il existe deux formes typiques épithéliales de cancer du sein : [10]

- 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.

### **2.2. Rappel histologique :**

#### **2.2.1. Histologie topographique :**

Le corps mammaire est divisé par des travées conjonctives. Ayant valeur de lobes, elles sont riches en cellules adipeuses réparties en plusieurs territoires. Chaque lobule est formé d'un groupe d'acini pédicules se réunissant en un canal inter lobulaire. La réunion de plusieurs canaux inter lobulaires forme un conduit lactifère.

En outre l'ensemble des lobules drainés par un conduit lactifère constitue un lobe. On y compte environ 15 à 20 par corps mammaire.

### 2.2.2. Structure : [11]

De l'intérieur vers l'extérieur l'acinus comporte une cavité bordée par :

- Une couche de cellules cubiques à noyaux volumineux riches en chromatine.
- Une couche de cellules myoépithéliales (cellule en panier de Böll). Ce sont des cellules plates, étoilées à noyau petit et sombre ; mais aussi à cytoplasme parcouru de myofibrilles.
- Une membrane basale ou vitrée.

Les canaux excréteurs présentent du dehors en dedans :

- Une membrane vitrée qui se renforce progressivement d'une gaine conjonctivale élastique.
- Les cellules myoépithéliales qui prennent la direction longitudinale des canaux présentent une couche de cellules épithéliales cubiques disposées en deux couches au niveau des conduits intra et inter lobulaires. Ces cellules forment 3 ou 4 couches au niveau des conduits lactifères.

La lumière des conduits lactifères présente une dilatation appelée sinus lactifère.

Le tissu conjonctif interstitiel est assez dense dans la région inter lobulaire où cheminent les vaisseaux et les nerfs mais il devient délicat dans les lobules au contact des alvéoles, dans lesquels les fibrilles collagènes sont fines. La substance fondamentale est abondante et les histiocytes sont nombreux : c'est le « manteau » alvéolaire dont l'évolution semble être également sous commande hormonale.

## **2.3. Généralités sur les cancers du sein :**

### **2.3.1. Epidémiologie :**

#### **➤ Répartition géographique :**

Le cancer du sein est un cancer fréquent ; sa répartition est très inégale d'un pays à l'autre et d'un continent à un autre comme le prouvent les données suivantes [12] :

En Amérique du Nord : **27%** des cancers féminins.

En Europe de l'Ouest : **26%**

En Europe de l'Est : **20%**

En Afrique du Sud Est : **17%**

En Afrique de l'Ouest : **15%**

Au Japon : **12%**.

Les taux annuels les plus élevés sont observés dans les pays industrialisés (Amérique du Nord, Europe) à l'exception du Japon ; alors qu'au contraire les taux les plus bas ont été constatés en Asie et en Afrique.

En France, l'incidence du cancer du sein a révélé **25 000 à 30 000** nouveaux cas par an ; ce qui représente donc **32,2%** de l'ensemble des nouveaux cancers chez la femme [13] ; Aux Etats-Unis, on compte environ 186 000 nouveaux cas par an [14].

Toutefois, si les femmes d'Amérique du Nord et celles d'Europe Occidentale sont plus touchées, celles d'Afrique le moins malgré tout, le risque demeure encore.

#### **➤ Mortalité :**

Dans le monde, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme.

Ce cancer touche également les hommes à une fréquence de 3 à 4% selon les pays en Afrique. Le taux de survie en Afrique est bien moindre que dans le reste du monde.

Alors qu'aux États-Unis et en Europe environ 20% des femmes qui en sont atteintes en meurent, cette proportion est supérieure à 50% en Afrique francophone. Plusieurs facteurs sont en cause dont le silence des femmes, qui, souvent, redoutent d'être mises au ban de la société.

En 2012, le cancer du sein avait à son actif 20 264 nouveaux cas avec une mortalité de 11 157 en Afrique Francophone pour 35 313 nouveaux cas avec une mortalité de 13 502 au Maghreb. Si aucune mesure n'est prise d'ici 2030, nous atteindrons un taux de mortalité de 19 380 en Afrique Francophone pour 21 985 au Maghreb [3].

### **2.3.2. Etiopathogénie : [15]**

L'étiologie des cancers du sein n'est pas bien connue. Les facteurs de risque du cancer sont souvent à tort considérés comme des facteurs devant jouer un rôle dans le processus carcinogénétique. En réalité, leur seule caractéristique est une liaison statistique significative avec la maladie ; ce pendant leur identification présente un double intérêt qui consiste à :

- Servir de base à l'élaboration d'hypothèses explicatives susceptibles d'être vérifiées par des études expérimentales ;
- Repérer un sujet pouvant faire l'objet d'une surveillance accrue : c'est ce qui doit intéresser le praticien.

### **2.3.3. Les principaux facteurs favorisants :**

#### **➤ Les antécédents familiaux :**

Les antécédents familiaux sont faciles à repérer pour le généraliste. Si la mère ou la sœur d'une patiente était atteinte d'un cancer du sein, ce risque serait alors 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 ; c'est le cas de 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 BRCA2 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 lorsque la femme est jeune. Ce n'est pas le cas pour l'adénofibrome ou la dysplasie kystique simple [16].

Une longue vie génitale expose à un risque accru (les pubertés précoces et les ménopauses tardives).

#### **2.3.4. 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, alors qu'au contraire la progestérone joue un rôle protecteur [17].

Les femmes stériles par anovulation ont un taux de cancer du sein cinq fois plus élevé que celles ayant une stérilité tubaire. Par contre, les femmes castrées ont un taux plus faible les effets de la contraception oestro-progestative sont débattus [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 présentent un risque de cancer de sein multiplié par deux. Il pourrait s'agir du stress entraînant une dysovulation et la carence en progestérone mais aussi le rôle déterminant 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 :**

Elle constitue également un facteur de risque.

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

<b>Nature du risque</b>	<b>Risque multiplié par</b>
<b>Premier cancer du sein et deuxième sein</b>	<b>5 à 6</b>
<b>Prédisposition familiale</b>	<b>3</b>
<b>Mère ou sœur avec un cancer du sein</b>	<b>5</b>
<b>Parité : multiparité-pauciparité ; 1<sup>ère</sup> grossesse après 30 ans</b>	<b>3</b>
<b>Absence d'allaitement</b>	<b>2</b>
<b>Mastopathie avec hyperplasie atypique</b>	<b>3 à 5</b>
<b>Haut niveau socio-économique : vie en famille (stress fréquent, obésité)</b>	<b>2</b>
<b>Premières règles précoces, ménopause tardive</b>	<b>1.5</b>
<b>Autres cancers : endomètre ; côlon</b>	<b>3</b>

**2-3-5-Anatomie Pathologique :**

Elle confirme le diagnostic, précise le type histologique et le statut hormonal du cancer.

L'examen histologique pourra se faire sur :

- Du matériel recueilli par ponction tournante au trocart (drill biopsie),
- Des fragments de biopsie d'exérèse,
- Des pièces de mastectomie.

✓ **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.

**On distingue trois formes macroscopiques :**

- La forme nodulaire,
- La forme squirreuse,
- La forme encéphaloïde[19].



**Figure1: Photos de pièce de mastectomie (à droite) et de la coupe sagittale (à gauche) d'un sein lors d'un examen macroscopique réalisé par Dr Keïta.[20]**

✓ **Aspects microscopiques :**

❖ **Les carcinomes non infiltrants ou in situ :**

Le carcinome canalaire in situ (C.C.I.S.) :

C'est un carcinome des canaux galactophores n'infiltrant pas le tissu conjonctif voisin.

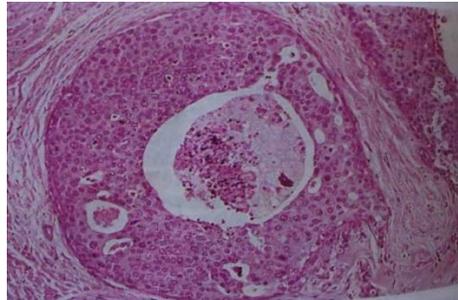
Il est caractérisé par quatre types architecturaux :

- Massifs,
- Comédo,
- Papillaires,
- Et structures poly adénoïdes.

L'aspect très caractéristique est la présence de « comédo ». C'est une forme rare : 4% des cancers [13].

L'extension du carcinome canalaire in situ peut se faire dans tout un lobe, dans un seul ou même aux différents quadrants.

Habituellement, il n'y a pas de foyer invasif ; c'est la raison pour laquelle, nous ne constatons généralement pas de métastases ganglionnaires [19].



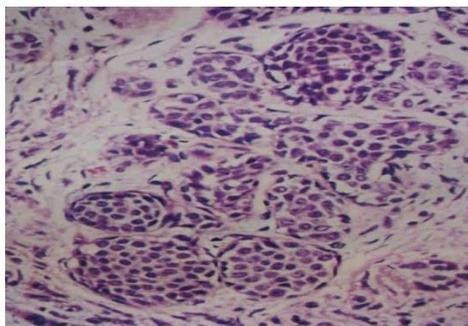
**Figure2 :carcinome canalaire insitu(C.C.I.S.)[21]**

❖ Le carcinome lobulaire insitu(C.L.I.S.):

Ce carcinome intéresse les canalicules qui sont comblés et distendus par une prolifération de cellules peu jointives se trouvant sans envahissement du tissu conjonctif voisin. A l'histologie, il présente un aspect en « sac de billes ».

Le carcinome lobulaire in situ est rare et enregistre 2,5% des carcinomes [21] ; Sa découverte est avérée fortuite à l'occasion d'un autre état pathologique.

L'âge moyen de survenue est de 45 ans. Le carcinome lobulaire in situ a une évolution multicentrique. Dans certains cas, il est susceptible de bilatéralité.



**Figure 3:carcinome lobulaireinsitu(C.L.I.S.)[22].**

## ❖ Les carcinomes infiltrants :

### ○ Le carcinome canalaire infiltrant (C.C.I.) :

Ce carcinome infiltrant n'appartient à aucune autre catégorie et peut comporter des foyers de carcinome intra-canalaire. Nous déduisons que c'est la forme la plus fréquente des cancers du sein confirmé avec un taux de 70%.

Le carcinome canalaire infiltrant survient généralement en pré et post ménopause.

Le quadrant supéro-externe est sa zone de prédilection. Les métastases

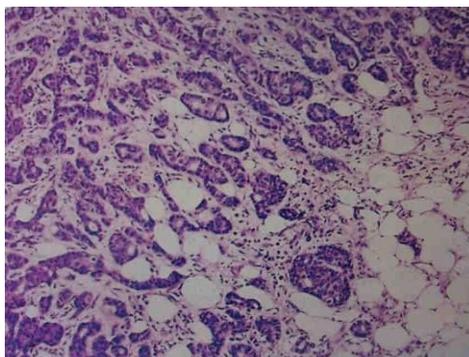
ganglionnaires axillaires sont fréquentes. Leur taux varie de 40 à 50% [23].

A la macroscopie : la tumeur est étoilée ou irrégulière, circonscrite ou lobulée.

A l'histologie : L'architecture peut être bien, moyennement différenciée ou indifférenciée.

### On y distingue :

- Les carcinomes canauxaires 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.



**Figure4:carcinomecanalaire infiltrant(C.C.I.).[22].**

### ○ Le carcinome lobulaire infiltrant (C.L.I.):

Il s'agit d'un carcinome infiltrant formé de cellules régulières ressemblant à celles du carcinome lobulaire in situ et ayant en général un faible taux de mitoses.

Le carcinome lobulaire infiltrant représentant 5 à 15% des cancers du sein est beaucoup moins fréquent que le carcinome canalaire infiltrant.

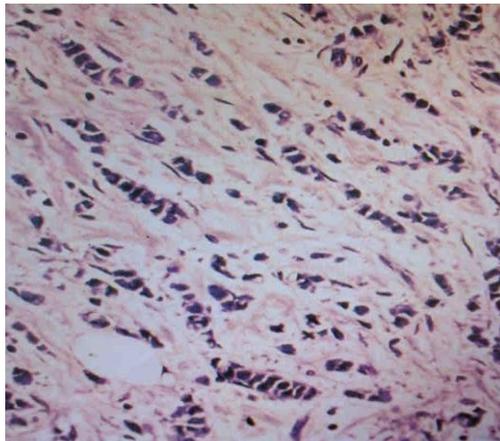
A l'histologie, le carcinome lobulaire infiltrant est associé dans 70% des cas à un C.L.I.S. Sa forme typique est caractérisée par des cellules isolées en « file indienne », groupées de façon concentrique autour des canaux.

Ces cellules sont régulières avec inclusions cytoplasmiques de mucus.

Les formes histologiques sont représentées par :

- Les aspects en massifs,
- Les aspects Trabéculaires,
- Les aspects Tubulo-lobulaires de FISHER à cellules en « bague à chaton »,
- L'histiocytoïde.

Le carcinome lobulaire infiltrant est caractérisé aussi par un aspect très particulier des métastases ganglionnaires qui se présente sous la forme « pseudo réticulaire » rendant souvent difficile leur détection sur les coupes histologiques



**Figure5: Carcinome lobulaire infiltrant (C.L.I.) [22].**

## ❖ **D'autres types histologiques :**

### ○ **La maladie de Paget du mamelon :**

Cliniquement, cette maladie 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.

C'est ce carcinome qu'il faudra toujours s'efforcer de retrouver en présence d'image de cellules de Paget.

### ○ **Le carcinome papillaire :**

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

Cependant, dans ce carcinome, nous constatons que les arborisations conjonctives ont disparu en laissant place aux cellules néoplasiques qui se disposent en amas pleins. De plus, le stroma en devient inflammatoire.

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

### ○ **Le carcinome cribriforme:**

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

Les lumières renferment une substance mucoïde dont l'aspect est superposable à celui que l'on rencontre habituellement dans certains cancers d'origine salivaire ou respiratoire.

### ○ **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.

Le carcinome muqueux ou cancer colloïde représente 2% de tous les carcinomes du sein ; son pronostic est avéré assez bon.

○ **Le carcinome tubuleux :**

Il se présente sous forme de tubes bien différenciés, revêtus d'une assise épithéliale qui sont repartis dans un stroma fibreux modérément abondant.

L'épithélium est de type galactophorique ou idrosadénoïde.

L'observation montre que les métastases sont rares, et que le diagnostic différentiel est difficile avec l'adénome tubuleux.

○ **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.

○ **Les sarcomes :**

Les sarcomes constituent une seconde variété de tumeur maligne du sein.

Ils peuvent naître soit directement du tissu conjonctif de la glande mammaire soit indirectement issu du contingent mésenchymateux d'une tumeur bénigne préexistante.

Les variétés histologiques sont :

- Les tumeurs phyllodes malignes,
- Les liposarcomes,
- Les angiosarcomes,
- L'hématosarcome et
- Les mélanomes.

○ **Les formes particulières :**

- La forme médullaire
- Les cylindromes
- Les formes à cellules apocrines.

- Les formes à cellules riches en lipides
- Les formes métaplasiques : nous en décrivons deux types le carcinome mammaire métaplasique épidermoïde ou spinocellulaire et les formes à métaplasie chondroïde ou ostéoïde.
  - **Les formes survenant sur terrain particulier [24]**
  - **Les tumeurs secondaires :**
    - le carcinome rénal,
    - le carcinome vulvaire,
    - le carcinome gastrique,
    - l'ostéosarcome

### **2-3-6-Caractéristiques biologiques :**

- **Caractéristiques des cancers :**
  - **Les protéines ER, PR et HER2:**

Les protéines ER et PR sont des récepteurs nucléaires qui stimulent la prolifération cellulaire en présence des œstrogènes ou de la progestérone respectivement. Les cancers présentant ces récepteurs dépendent des œstrogènes pour proliférer et ils sont donc sensibles aux inhibiteurs des œstrogènes ou aux inhibiteurs de la synthèse de ses mêmes œstrogènes [25].

Nous déterminons le statut des récepteurs des œstrogènes en évaluant le pourcentage de cellules tumorales présentant une expression nucléaire spécifique à ces mêmes récepteurs. Même s'il n'existe pas de consensus international, un seuil de positivité variant de 1 % à 10 % est généralement utilisé [26].

En 2010, l'American Society of Clinical Oncology et le College of American Pathologists (ASCO/CAP) ont publié des recommandations concernant le seuil de positivité à utiliser pour les marqueurs ER et PR [27].

Un marquage immunohistochimique de plus de 1 % des cellules cancéreuses constatées dans le cancer devrait être considéré comme positif [27]. Reconnus

comme des marqueurs ER et PR sont systématiquement déterminés chez tous les patients atteints de cancer du sein. En plus d'identifier les patients atteints de cancer sensible aux inhibiteurs des œstrogènes, les protéines ER et PR sont également des facteurs histopronostiques.

Le récepteur HER2 est un récepteur avéré des facteurs de croissance pour les cellules épithéliales. Une certaine proportion des cancers du sein (20% à 25 %) présente une amplification du gène *HER2* augmentant ainsi le nombre de gènes fonctionnels produisant la protéine HER2 sur la membrane cytoplasmique [28]. La méthode consiste à mesurer l'expression du gène HER2 en immunohistochimie dans le cancer infiltrant du sein selon des critères très précis [21]. Les cancers fortement positifs (score=3 +) sont considérés positifs et les cancers faiblement positifs (score =2 +) sont systématiquement analysés par la technique d'hybridation par fluorescente *in situ* (FISH) pour confirmer l'amplification génomique. Les cancers classés score=1 + ou 0 sont considérés négatifs [21].

- **Taille :**

La taille de la tumeur est plus élevée chez les patients présentant une négativité aux ER et PR [29]. Il ne semble pas y avoir de lien entre la taille de la tumeur et le statut de HER2 [30].

- **Grade :**

Les cancers classés de haut grade sont plus souvent ER et PR négatifs et de grande taille (plus de 2 cm) [31]. L'expression de la protéine HER2 est également plus élevée chez les cancers de haut grade que chez les cancers de bas grade [32, 33].

- **Type histologique :**

Plus de 90 % des carcinomes infiltrants de type lobulaire sont positifs à l'ER alors que 74 % des carcinomes canaux infiltrants sont positifs à ce récepteur [34].

- **Statut ganglionnaire :**

Le lien entre les récepteurs (ER, PR et HER2) et les métastases axillaires n'est cependant pas constant entre les études [33,35].

- **Autres marqueurs immunohistochimiques :**

Il existe essentiellement deux groupes de marqueurs:

- Les marqueurs de pronostic qui permettant la caractérisation des cancers, et le diagnostic clinique donnent ensemble de l'information sur la survie;
- Les marqueurs prédictifs du choix du traitement.

Les marqueurs prédictifs du choix du traitement sont actuellement au nombre de trois: ER, PR et HER2.

Dans le cas des protéines ER et PR, la positivité de l'un ou l'autre de ces deux marqueurs est suffisante pour obtenir une réponse sûre à un traitement hormonal. Le premier groupe de marqueurs immunohistochimiques, soit les marqueurs de pronostic, inclut une série de tests qui sont utilisés pour mieux caractériser le cancer du sein.

Parmi ces marqueurs, 5 servent à l'identification du type cellulaire (épithéliale ou myoépithéliale) dont le cancer est composé. Ce sont les cytokératines 5/6, 14, 17, 18 et 19. Les cytokératines 5/6, 14 et 17 sont positives dans les cancers de type myoépithélial tandis que les cytokératines 18 et 19 le sont principalement dans les cancers de type épithélial [36].

Il existe un autre marqueur important appelé E-Cadherine (ECAD) qui permet de différencier le type histologique. Ce type de marqueur est positif dans les carcinomes de type canalaire et négatif dans les carcinomes de type lobulaire [37].

La protéine TP63 (p63) est une protéine de valeur positive dans les cellules myoépithéliales.

Elle permet de mettre en évidence la couche de cellules myoépithéliales qui tapisse tous les canaux et les lobules du sein. Dans le cas des cancers qui envahissent le tissu stromal, cette couche de cellules myoépithéliales est absente [38].

Le marqueur récepteur de facteurs de croissance épidermoïde (EGFR) aussi appelé HER1 est connu comme un récepteur de la même famille que la protéine HER2. Il joue un rôle dans la prolifération cellulaire. Cette protéine HER1 est fortement positive dans près de 50 % des cancers triple-négatifs (ER<sup>-</sup>, PR<sup>-</sup> et HER2<sup>-</sup>) aussi appelés carcinomes de type basal dans la classification des sous-types moléculaires [39]. Le carcinome basal est un type comme nous le verrons dans le prochain chapitre, il fait partie des sous-types moléculaires qui présentent le plus mauvais pronostic.

#### - **Classification des sous-types moléculaires :**

Les cancers du sein sont classés selon des critères très précis déterminés par un pathologiste conformément à des lignes directrices établies.

Depuis la mise au point des micropuces d'ARN, il est maintenant possible de classer les cancers du sein selon l'expression des ARNm de centaines de ces gènes en même temps.

Cette classification a permis d'identifier 5 sous-types principaux de cancer du sein: **le luminal A, le luminal B, l'ERBB2, le basal et le «normal-like»** [5].

L'analyse des gènes exprimés dans ces cinq sous-types a permis d'identifier 5 marqueurs immunohistochimiques (**ER, PR, HER2, CK 5/6 et EGFR**) qui servent eux aussi à identifier les quatre sous-types principaux (le luminal A, le luminal B, l'ERBB2 et le basal) avec 87 % de concordance [40, 41]. Certains cancers ne possèdent aucun de ces marqueurs et par conséquent, ils ne sont pas classés.

Il est à noter que tous les résultats présentés dans le tableau ci-dessous proviennent d'études dont la classification a été réalisée par immunohistochimie.

**Tableau II: Les sous-types moléculaires [5]**

Critères	Luminal A	Luminal B	HER2	Basal
Clinico-pathologiques	Réponse à l'hormonothérapie Meilleur pronostic que luminal B	Réponse variable à l'hormonothérapie, Réponse plutôt à la chimiothérapie	Haut grade souvent N+ Réponse au transtuzumab et aux anthracyclines	Haut grade, réponse aux sels de platine et inhibiteurs de PARP Mauvais pronostic
Immunohisto-chimie	RE+/RP+ Her2- Ki 67<14%	RE+/RP+/Her2+ ou RE+/RP+/Her2- ki67>14%	RE-/RP- Her2+	RE-/RP- /Her2- et CK5/6+ et /ou EGFR+

▪ **Luminal A :**

Les cancers de type luminal A sont typiquement ER et/ou PR positifs ainsi que HER2 négatifs [42]. Ce sous-type de carcinomes est le plus fréquent de tous et représente environ un taux de 60 à 70 % des cancers chez les femmes caucasiennes [43].

Plus de 60 % des patients atteints de ce carcinome sont âgés de plus de 60 ans [44]. Elles sont généralement des tumeurs plus petites que dans les autres sous-types et sont plus fréquemment de bas grade [45, 46]. Quant aux métastases ganglionnaires, elles sont moins fréquentes dans les carcinomes de sous-type luminal A comparativement aux carcinomes de sous-type ERBB2 [47, 48].

Les carcinomes de ce sous type présentent une positivité des cytokératines (CK18 et CK19) et sont négatifs aux principaux marqueurs des cellules myoépithéliales, c'est-à-dire la CK5/6, CK14, CK17 et EGFR.

- **Luminal B :**

Les carcinomes de sous-type luminal B sont caractérisés par la présence de ER et/ou PR ainsi que par la présence de la protéine HER2 [49, 50]. La proportion de luminal B est de 11 ou 12% [43, 49]. Près de 50 à 60% des carcinomes de sous-type luminal B sont de grade 3 [44, 46]. La proportion de patients présentant des métastases est légèrement plus élevée dans les carcinomes de sous-type luminal B par rapport à celles présentes dans les carcinomes de sous-type luminal A [46, 47]. Les carcinomes de sous-type luminal B sont généralement plus gros que les carcinomes de sous-type luminal A [45]. Ces carcinomes présentent un profil de positivité des cytokératines identique à celui des carcinomes de sous-type luminal A.

- **Basal:**

Ces carcinomes sont caractérisés par l'absence des protéines ER, PR et HER2 [42, 43]. Pour cette raison, on les appelle parfois des carcinomes triple-négatifs.

Il existe cependant une différence entre ces deux appellations puisque contrairement aux carcinomes triple-négatifs, ceux de sous-type basal doivent obligatoirement présenter des marqueurs des cellules myoépithéliales [50].

Même s'il en existe plusieurs, les récentes études démontrent que la présence de l'une ou de l'autre des protéines EGFR et CK5/6 permet la classification d'un carcinome triple-négatif vers un carcinome de sous-type basal [40]. Les carcinomes négatifs à ces deux marqueurs ne sont pas classifiés [40].

Plus de 80% de ces carcinomes sont de grade 3; la moitié d'entre eux ont une taille de plus de 2 cm et sont plus fréquemment des carcinomes de type histologique canalaire [40,47]. Les carcinomes de type basal expriment au moins un des marqueurs des cellules basales/myoépithéliales (CK5/6 ou EGFR) [51].

- **HER 2:**

Ce type de carcinomes est identifié par l'absence des ER et PR ainsi qu'une amplification du gène HER2 [42, 43]. Ce groupe est très distinct des carcinomes de sous-type luminal pour plusieurs marqueurs. Les carcinomes de ce sous-type moléculaire sont généralement de plus grande taille, de hauts grades, présentant plus fréquemment des métastases ganglionnaires et sont presque exclusivement de type histologique canalaire [40,45,48].

Les différentes cytotokératines analysées démontrent qu'ils peuvent avoir une positivité pour les marqueurs de types basal et myoépithélial [52].

- **Normal-like ou inclassables:**

Ce type de carcinomes n'a été identifié que par les études de micropuces à ARNm. Il n'existe pas de marqueurs immunohistochimiques capables d'identifier les carcinomes de ce sous-type. Le profil d'expression par micropuces d'ARNm démontre que ces carcinomes se retrouveraient principalement dans le sous-type luminal A selon la classification par immunohistochimie [47].

Certaines études de micropuces d'ARNm démontrent un profil de *normal-like* ressemblant au carcinome de sous type luminal A [45, 52]. D'autres études prouvent un lien se rapprochant de ceux exprimés par le sous-type basal [40, 42, 53]. L'analyse de micropuces d'ARN montre un profil d'expression en ARNm caractéristique des tissus normaux du sein [40, 45, 54].

Il a même été mentionné que ce type de carcinome est possiblement un artéfact causé par une grande contamination de tissus normaux dans certains échantillons de cancers du sein [55]. Puisqu'il n'existe pas de marqueurs immunohistochimiques qui permettent d'identifier les carcinomes correspondant à ce profil, il n'existe pas non plus de données récentes les caractérisant.

▪ **Autres marqueurs :**

Plus récemment, ont été abondamment discutés dans la littérature des tests moléculaires basés sur l'expression de plusieurs gènes servant à la prise en charge des patients atteints d'un cancer du sein. L'oncotype DX est en effet, un test moléculaire validé qui détermine un indice de rechute en mesurant l'expression génique de 21 gènes [56]. De plus, les bénéficiaires de ce test sont bien des patients qui présentent des carcinomes positifs aux récepteurs hormonaux sans envahissement ganglionnaire.

**2-3-6- Pronostic :**

Il dépend de plusieurs éléments qui sont :

- Statut performance de l'OMS
- La classification p T.N.M.
- Le grade histologique (SBR)
- Les facteurs de risque métastatique clinique [56]
- La taille anatomique de la tumeur (supérieure à 3 cm)
- Le caractère multifocal ou bilatéral
- Âge inférieur à 40 ans
- Envahissement cutané ou pariétal
- Présence d'emboles lymphatiques ou vasculaires
- Dissémination au mamelon si mastectomie.

### 2-3-8-Facteurs de risque métastatique histologiques :

TABLEAU III : Classification de Scarff Bloom et Richardson

<b>Paramètres</b>	<b>Score1</b>	<b>Score 2</b>	<b>Score 3</b>
<b>Formation glandulaire</b>	Plus de 75% de la tumeur	Entre 10% et 75% de la tumeur	Moins de 10 % de la tumeur
<b>Pléomorphisme nucléaire</b>	Petit noyau régulier	Noyau légèrement augmenté de taille	Augmentation marquée, atypie marquée
<b>Index mitotique</b>	0-8 mitoses par 10 champs	9-17 mitoses par 10 champs	17 mitoses ou plus par 10 champs

Le grade de Scarff Bloom et Richardson est basé sur 3 paramètres affectés d'un score.

Le grade est déterminé par la somme des 3 scores :

Grade 1 : 3 à 5 (tumeur différenciée)

Grade II : 6 à 7 (tumeur moyennement différenciée)

Grade III : 8 à 9 (tumeur indifférenciée).

### 2-3-9- Classification p TNM

Tableau IV : Classification pT.N.M. (A.J.C.C., 7ème édition) [5].

<b>T : Tumeur primitive</b>	<b>N : Adénopathies régionales</b>	<b>M : Métastases à distance</b>
<b>T0 : Absence de tumeur Primitive</b>	N0 : Absence de métastase ganglionnaire régionale	M0 : Absence de métastase à distance
<b>Tis: Carcinome in situ de type canalaire ou lobulaire, maladie de Paget du mamelon</b>		
<b>T1 : 10 mm &lt;Tumeur ≤20 mm</b>	N1: Atteinte de 1 à 3 ganglions axillaires	M1: Métastase à Distance
<b>T2 : 20 mm &lt;Tumeur ≤50 mm</b>	N2: Atteinte de 4 à 9 ganglions axillaires	
<b>T3 : Tumeur &gt; 50 mm</b>	pN3: Atteinte d'au moins 10 ganglions axillaires	
<b>T4: tumeur avec extension directe à la paroi thoracique (a) ou à la peau (b) ou aux deux (c) ou carcinome de type inflammatoire (d)</b>		

# **Matériel et Méthodes**

### **3. MATERIEL ET METHODES**

#### **3.1. Cadre et lieu d'étude :**

Notre étude s'est déroulée principalement dans le service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHU du point G de Bamako. Les prélèvements provenaient de diverses structures sanitaires du pays.

#### **3.2. Présentation du CHU du point G :**

L'hôpital du Point G a été construit en 1906 et a été 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 8 km du centre-ville de Bamako, face à la colline de Koulouba. Il couvre une superficie de 25 hectares.

#### **3.3. Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du Point G :**

Il a été transféré au C.H.U du Point G en Juillet 2010 et est devenu fonctionnel en Août de la même année. 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.

Le personnel du service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques se compose comme suit :

Deux professeurs titulaires,

Un maître-assistant,

Un praticien hospitalier,

Une technicienne supérieure,

Deux techniciens de laboratoire,

Dix médecins en spécialisation.

Trois secrétaires,

Deux manœuvres,

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 pour le registre des cancers,

Deux salles de technique,

Une salle de réunion,

Une salle d'archivage,

Cinq bureaux,

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. Il collabore notamment avec le **C.I.R.C.**

#### **3.4. Période et durée d'étude:**

Notre étude s'étendait de Janvier 2006 à Mai 2018 soit une période de 12 ans.

#### **3.5. Type d'étude :**

Il s'agissait d'une étude rétrospective et prospective transversale.

### **3.6. Population d'étude :**

Tous les cas de cancers du sein.

### **3.7. Echantillonnage :**

- Critères d'inclusion : ont été inclus

Tous les cas de cancers du sein diagnostiqués à l'histologie durant la période d'étude avec examen immunohistochimique.

- Critères de non inclusion : n'ont pas été inclus
  - Tous les cas de cancers du sein diagnostiqués à l'histologie pendant la période de l'étude sans examen immunohistochimique ,
  - Tous les cas de cancers du sein diagnostiqués à l'histologie avec examen immunohistochimique en dehors de la période d'étude.

### **3.8. Techniques anatomopathologiques**

- Les prélèvements :

Les prélèvements concernaient les fragments de biopsies, les pièces de tumorectomies et de mastectomies.

- Fixation :

Tous les prélèvements ont été fixés au formol à 10 pour cent. Pour les pièces de mastectomie, nous avons fait un ancrage de la limite de résection avec l'ancre de chine. La pièce a été paginée par la suite dans le but de bien fixer.

- Macroscopie :

Après avoir bien lavé la pièce, nous l'avons mesuré puis découpé en plusieurs tranches de section. Après l'observation des tranches de section, nous avons décrit l'aspect, la localisation et mesuré la taille de la lésion tumorale. Plusieurs prélèvements pertinents ont été effectués puis mis dans des cassettes.

Les ganglions ont été isolés, puis inclus en totalité dans les cassettes.

- Déshydratation et inclusion en paraffine :

Après la mise en cassette, les prélèvements ont subi un processus de déshydratation pour la bonne adhésion des tissus sur la lame porte objet.

- Les étapes de la déshydratation :

- ❖ La déshydratation croissante en alcool éthylique de degré croissant
- ❖ Bain d'alcool 80° : 15mn (biopsie) ou 1heure (pièce opératoire)
- ❖ Bain d'alcool 95° : 30mn (biopsie) ou 2heures (pièce opératoire)
- ❖ Bain d'alcool 100° : 30mn (biopsie) ou 2heures (pièce opératoire) attente possible pendant 30mn ou 2heures.
- ❖ Ensuite 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 et coloration :

Les blocs de paraffine ont été refroidis, coupés en fins rubans de 4 à 5  $\mu$  à l'aide du microtome. Les rubans ont été ensuite étalés sur des lames. Puis les lames ont été colorées à l'hématoxyline-éosine (HE).

- Immunohistochimie :

Pour les examens immunohistochimiques, nous avons bénéficié de l'appui de plusieurs partenaires à savoir : l'Allemagne, les Etats Unies d'Amérique, la France, le Maroc et la Tunisie pour une grande partie et de l'unité immunohistochimique du Mali.

- Protocole :

Nous avons procédé au déparaffinage soigné au cours de 3 bains de toluène ou xylène (le dernier bain était toujours propre). Ensuite nous avons réhydraté progressivement les coupes en utilisant 2 bains d'alcool absolu, 1 bain d'alcool 95° et de l'eau. Nous avons rincé dans les tampons.

Puis procédé à la restauration des sites antigéniques. Aussi la technique peut inclure l'utilisation d'hydrogène peroxyde block pendant 10mn (cette étape est facultative), puis on a procédé au rinçage dans pH 7,6. La technique s'est poursuivie par l'application de l'ultra vision protein block 5mn puis le rinçage au tampon pH 7,6. Nous avons procédé ensuite à l'application de l'Ac primaire 30mn puis le rinçage au tampon pH 7,6. Il est suivi de l'application de l'Ac de liaison anti Ac primaire 10mn puis le rinçage au tampon pH 7,6. Après cela on a utilisé le Polymère marqué à la peroxydase 10mn puis on a rincé à l'aide du tampon pH 7,6 à l'eau distillée. Enfin nous avons utilisé le Chromogène DAB 5mn à préparer extemporanément puis on a procédé au rinçage à l'eau distillée. A la fin une contre coloration nucléaire a été faite.

### **3-9. Variables d'études :**

Elles concernaient :

- Les données sociodémographiques: âge, sexe, profession.
- les antécédents gynécologiques et obstétricaux, l'âge aux premières règles, l'âge à la première grossesse, la ménopause, l'usage des contraceptifs l'allaitement.
- Les données anatomo-pathologiques : le type histologique, lesous type immunohistochimique.

### **3-10. Collecte, gestion et analyse des données :**

Les données ont été colligées en fonction des données sociodémographiques, cliniques et anatomo-pathologiques. Ceci nous a permis de concevoir des fiches d'enquête.

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.

Quant à la saisie et l'analyse des données, elles ont été faites sur le logiciel SPSS 22.0.

Les tableaux, les textes et les graphiques ont été conçus à partir du logiciel Word 2010 et Excel 2010 de Microsoft.

Les tests statistiques utilisés étaient : la moyenne et le test de Fischer avec un seuil de signification pour  $p < 0,05$ .

### **3-11. Considération éthique et déontologique :**

L'anonymat et la confidentialité des données recueillies ont été observés. Les patients n'y étaient inclus qu'après leur consentement éclairé. Les résultats ainsi obtenus seront publiés au besoin. En prévention d'un manquement à l'éthique, nous nous proposons d'éviter toute falsification ou toute suppression des résultats de notre étude. Toutes les références bibliographiques seront mentionnées.

# RESULTATS

## 4- Résultats

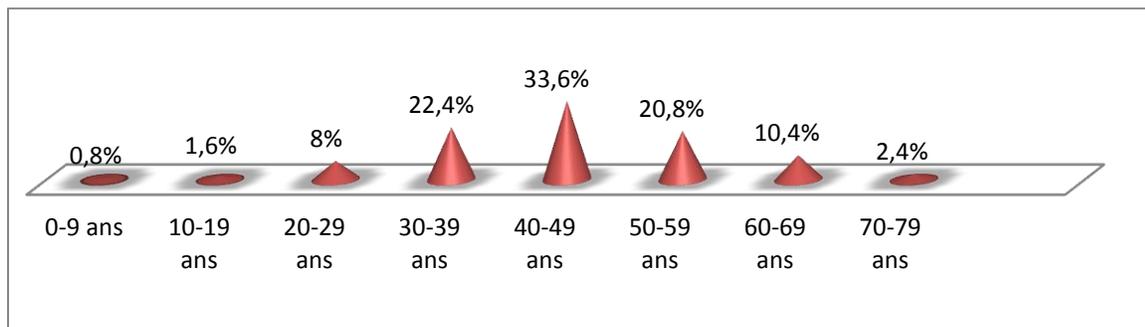
### 4-1) Fréquence

Au total, l'étude a porté sur un effectif de 125 patients qui ont bénéficié de l'immuno-histochimie sur un total de 2800 patients reçus pendant la période d'étude avec une fréquence relative de 4,46%.

### 4-2) Caractéristiques épidémiologiques

#### ➤ Les caractéristiques sociodémographiques :

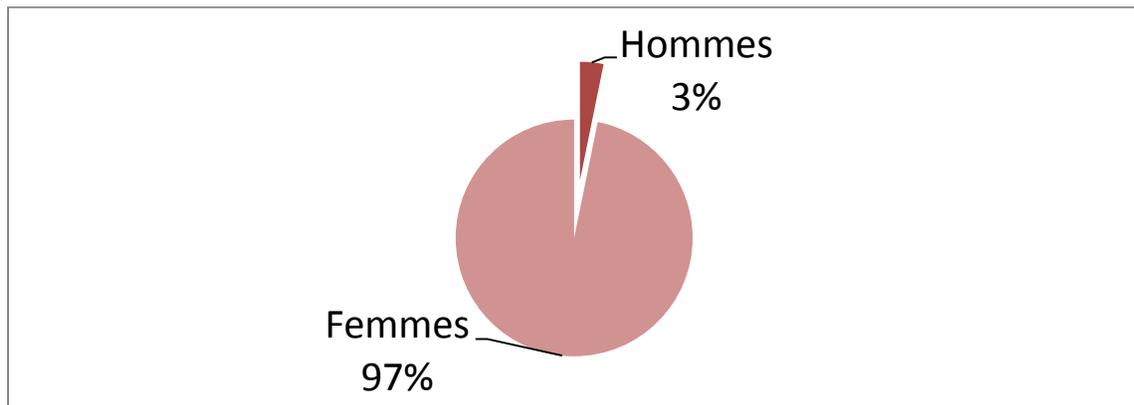
- L'âge



**Figure 6 :** Distribution des patients en fonction de la tranche d'âge

La tranche d'âge la plus représentée était celle de 40-49 ans soit un taux de 33,6% pour un effectif de 43 patients. Nous avons retrouvé un âge moyen de  $44,55 \pm 12,31$  ans avec des âges extrêmes de 8 ans et 77 ans.

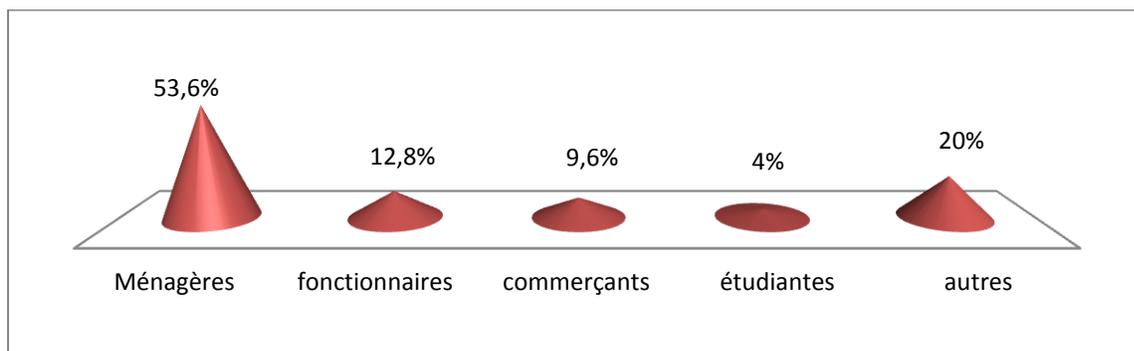
- Le sexe :



**Figure 7:** Distribution des patients en fonction du sexe.

Sur les 125 patients enregistrés, nous avons noté 4 hommes soit un taux de 3,2% avec un sex-ratio de 0,03.

- La profession des patients dont les pièces ont été examinées

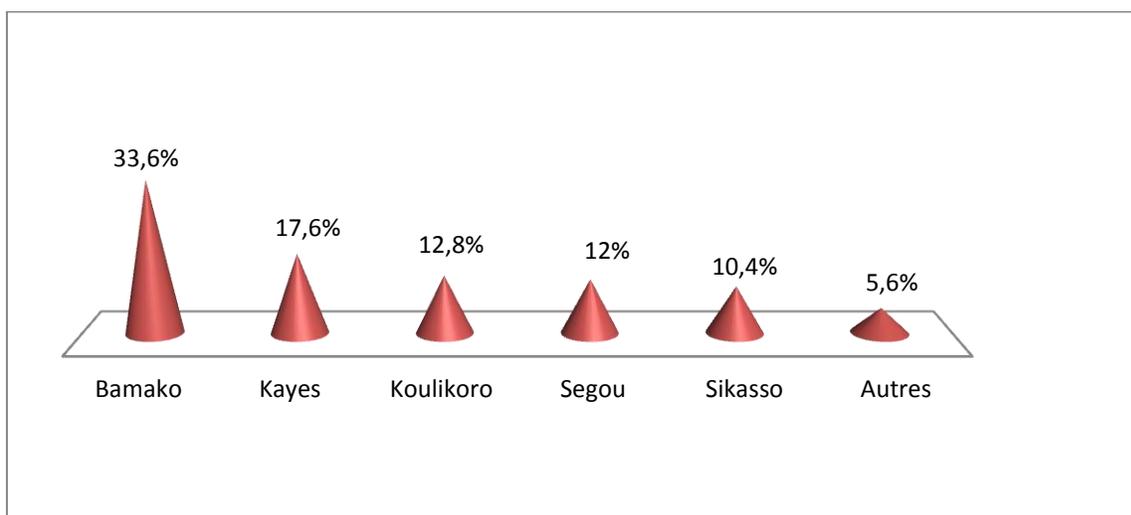


Autres : Teinturière ; Agents du privé

**Figure 8:** Distribution des patients selon la profession.

La profession ménagère a été prédominante avec un effectif de 67 sur 125 soit un taux de 53,6%.

- La région de provenance des pièces

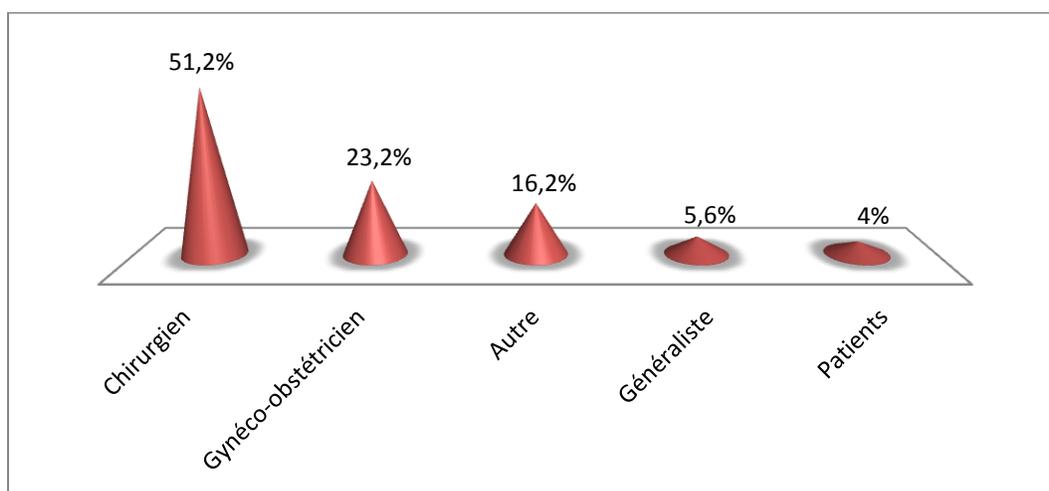


Autres: Côte d'Ivoire et Guinée Conakry.

**Figure 9:** Distribution des patients selon la région de provenance.

Le district de Bamako occupe le 1<sup>er</sup> rang, suivi de la région de Kayes avec respectivement 33,6% et 17,6%.

- Le médecin demandeur d'examen anatomo-pathologique



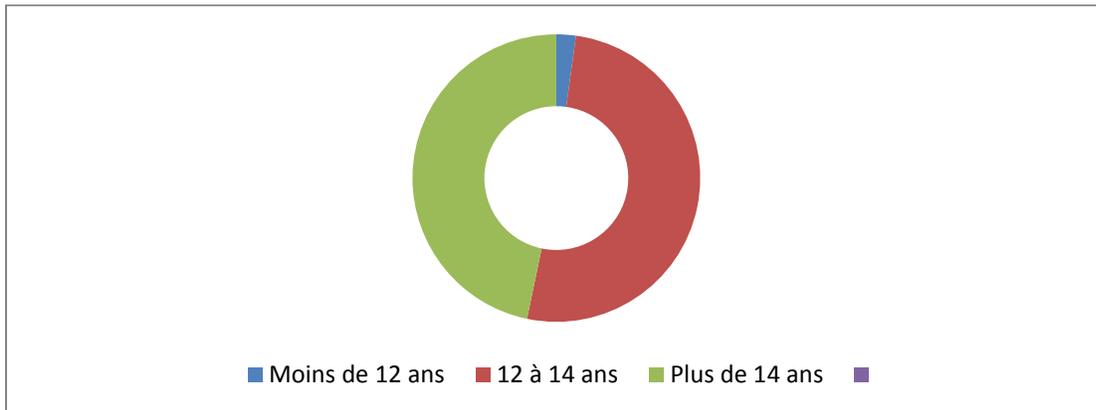
Autres: Oncologue et radiologue.

**Figure 10:** Distribution des patients selon le médecin demandeur.

Plus de la moitié des prélèvements était demandée par des chirurgiens.

➤ **Facteurs de risques**

- La ménarche

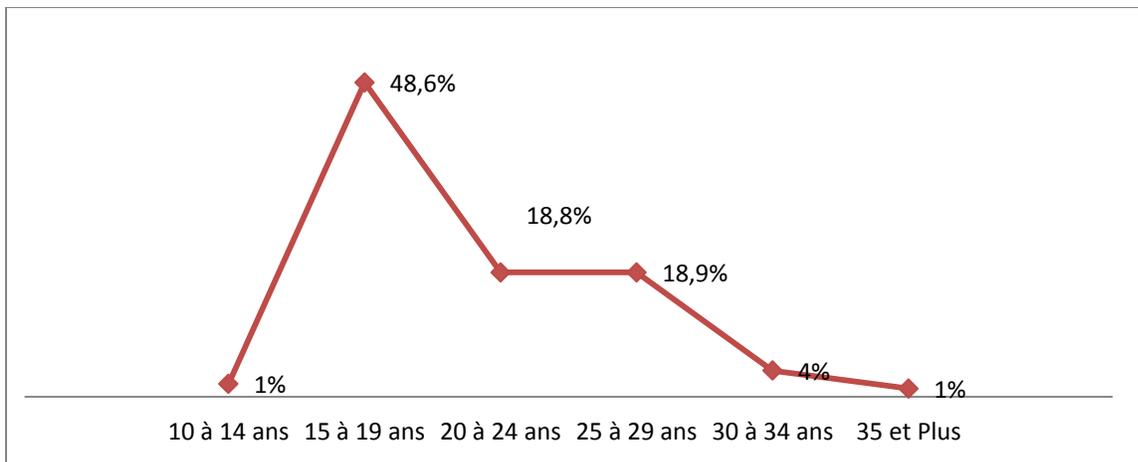


**Figure 11:** Distribution des patientes selon la ménarche.

L'âge médian était de 15 ans ; la tranche d'âge la plus représentée était celle comprise en 12-14 ans avec des extrêmes de 10 ans et 18 ans.

L'âge moyen était de 15,28 ans.

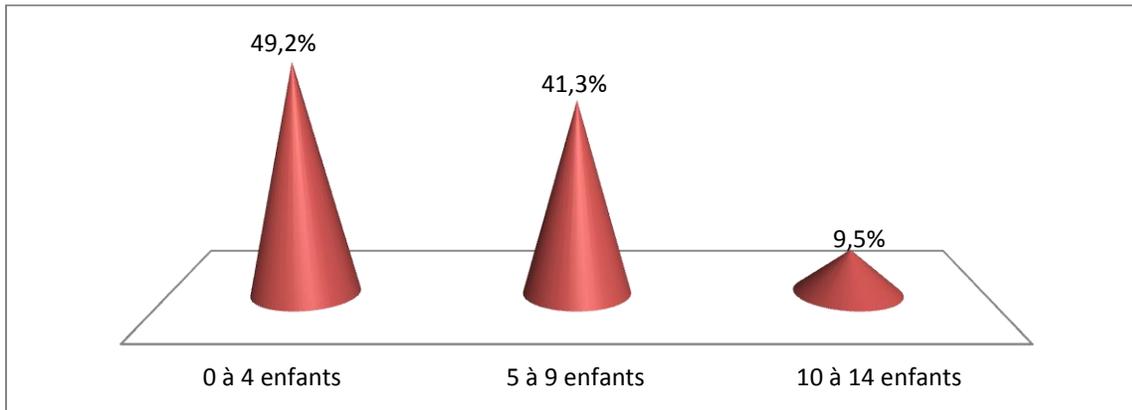
- L'âge de la patiente à la première grossesse



**Figure 12:** Distribution des patientes selon leur âge à la première grossesse.

Avec une médiane de 19 ans, l'âge moyen était de 24,37 ans. La tranche d'âge la plus représentée était celle comprise entre 15-19 ans.

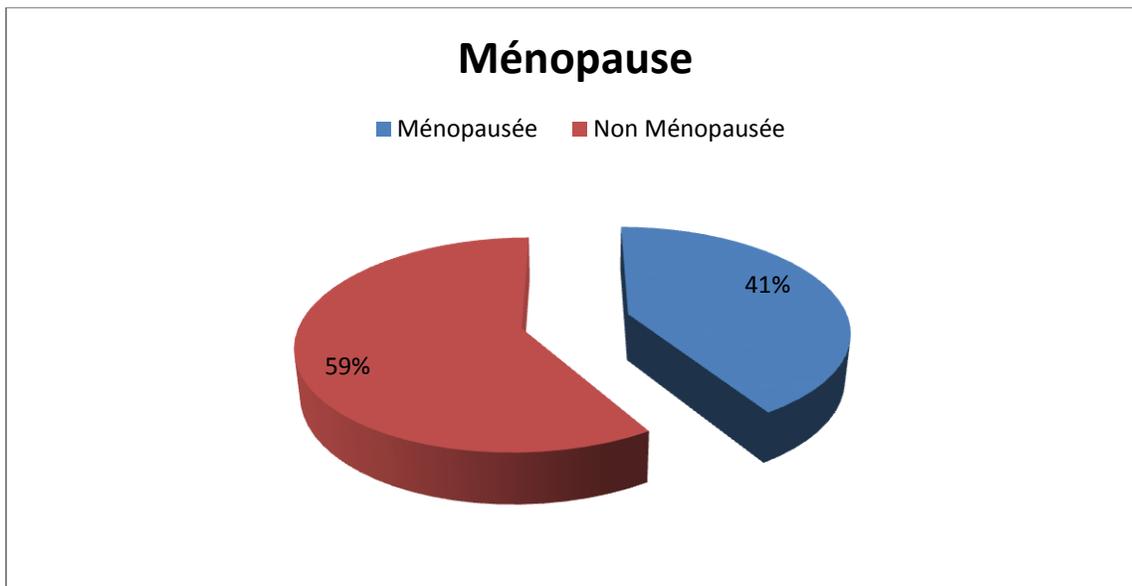
- La parité



**Figure 13:** Distribution des patientes selon la parité.

Le nombre moyen d'accouchement était de 4,8 enfants.

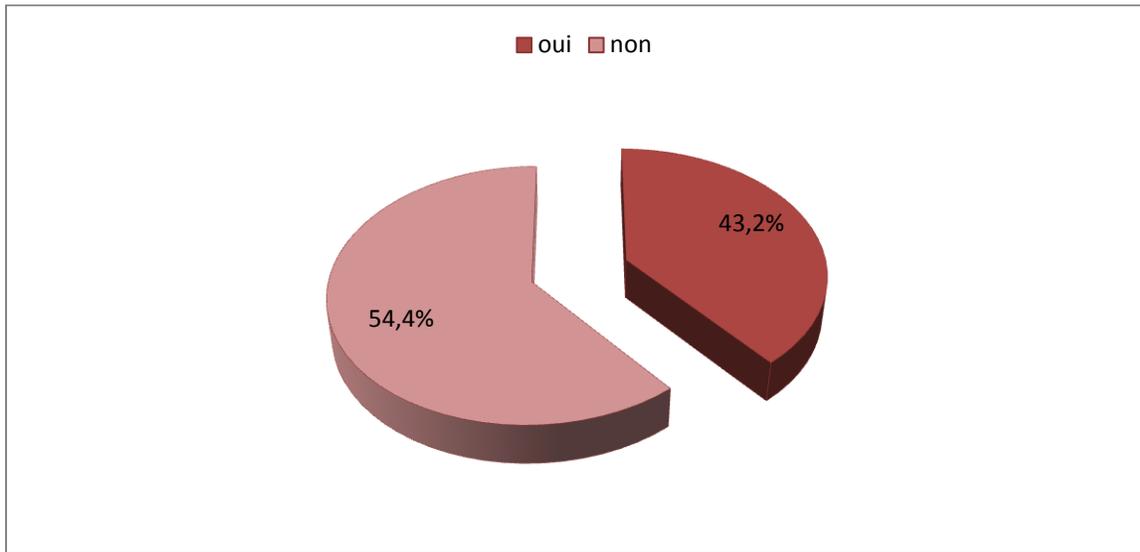
- La ménopause



**Figure 14:** Distribution des patientes selon la ménopause.

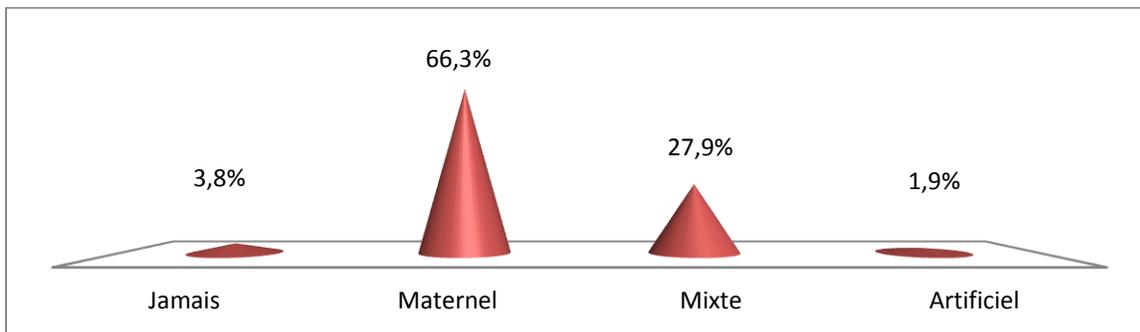
Plus de la moitié de nos patientes n'était pas ménopausées.

- L'usage des contraceptifs :



**Figure 15:** Distribution des patientes selon l'usage des contraceptifs.

- Le mode d'allaitement



**Figure 16:** Distribution des patientes selon le mode d'allaitement.

L'allaitement maternel était le mode d'allaitement le plus représenté avec 66,3%.

### 4.3. Les caractéristiques anatomopathologiques:

➤ Données histopathologiques:

- Type histologique:

Tableau V : Distribution des patients selon le type histopathologique.  
N= 102

Type Histologique	Effectif	%
<b>Carcinome canalaire infiltrant</b>	<b>89</b>	<b>87</b>
Carcinome lobulaire infiltrant	6	6
Carcinome médullaire	5	5
Carcinome tubulaire	1	1
Carcinome mucineux	1	1
Total	102	100

Nous avons noté une prédominance de carcinome canalaire infiltrant  
89 cas soit 87%.

- Le Grading SBR:

Tableau VI: Distribution des patients selon le Grading SBR. N=84

Grading SBR	Effectif	Pourcentage
Grade I	4	4,76
<b>Grade II</b>	<b>56</b>	<b>66,67</b>
Grade III	24	28,57
Total	84	100

Le grade II selon SBR a été le plus représenté avec 56 cas soit 66,67%.

➤ Les données immunohistochimiques:

- Les récepteurs ER, PR, Her2:

Tableau VII: Distribution des patients en fonction du résultat de RE. N=125

Récepteurs des œstrogènes	Effectif	%
<b>Positif</b>	<b>52</b>	<b>41,6</b>
Négatif	73	58,4
Total	125	100

Les récepteurs des œstrogènes étaient présents chez 52 patients soit un taux de 41,6%.

Tableau VIII : Distribution des patients en fonction du résultat de RP. N=125

Récepteur de la progestérone	Effectif	%
<b>Positif</b>	<b>43</b>	<b>34,4</b>
Négatif	82	65,6
Total	125	100

Les récepteurs de progestérone étaient présents chez 43 patients soit un taux de 34,4%.

Tableau IX: Distribution des patients en fonction du résultat de HER2. N= 123

HER2	Effectif	Pourcentage
<b>Positif</b>	<b>14</b>	<b>11,38</b>
Négatif	108	87,8
Intermédiaire	1	0,82
Total	123	100

HER2 : Récepteur membranaire

Les cellules tumorales présentaient un marquage dans 14 cas soit 11,38%. Il y avait un cas douteux.

➤ Statut hormonal:

Tableau X: Distribution des patients selon le sous type moléculaire. N= 125

Statut hormonal	Fréquences	%
<b>Triple négatif</b>	<b>61</b>	<b>48,8</b>
<b>Luminal B</b>	31	24,8
<b>Luminal A</b>	25	20
<b>HER2</b>	8	6,4
<b>Total</b>	125	100

Le triple négatif est le sous type le plus représenté avec 61 patients soit 48,8%.

✓ Les caractéristiques anatomopathologiques :

- Données histopathologiques

Tableau XI : Distribution des patients en fonction de l'âge et sous type moléculaire. N= 125

Sous-type moléculaire	Effectif	Age							
		0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
<b>Triple négatif</b>	61	1 (100%)	0 (0.0%)	8 (80%)	12 (42,9%)	20 (46,5%)	14 (56%)	6 (46,2%)	0 (0%)
<b>Luminal B</b>	31	0 (0.0%)	1 (50.0%)	1 (10%)	11 (39,3%)	8 (18,5%)	6 (24%)	2 (15,4%)	2 (67%)
<b>Her2 like</b>	8	0 (0%)	0 (0.0%)	0 (0%)	1 (3,6%)	3 (7%)	2 (8%)	2 (15,4%)	0 (0.0%)
<b>Luminal A</b>	25	0 (0.0%)	1 (50%)	1 (10%)	4 (14,2%)	12 (28%)	3 (12%)	3 (23%)	1 (33%)
<b>Total</b>	125	1	2	10	28	43	25	13	3

$p = 0,367$ ; Test exact de Fisher = 22,567

Il n'existe pas de relation significative entre l'âge de survenue et le statut hormonal.

- Ménarche et statut hormonal

Tableau XII : Distribution des patients en fonction de la ménarche et du sous type moléculaire. N= 94

Sous-type moléculaire	Effectifs	Ménarche		
		Moins de 12 ans	12-14 ans	Plus de 14 ans
<b>Triple négatif</b>	46	3 (100%)	23 (50%)	20 (44,4%)
<b>Luminal B</b>	24	0 (0,0%)	13 (28,3%)	11 (24,4%)
<b>Luminal A</b>	19	0 (0,0%)	10 (21,7%)	9 (20%)
<b>HER 2</b>	5	0 (0%)	0 (0,0%)	5 (11,2%)
<b>Total</b>	94	3	46	45

p= 0,188; Test exact de Fisher = 12,465

Il n'existe pas de lien significatif entre la ménarche et le statut hormonal.

- Age à la première grossesse et statut hormonal :

Tableau XIII : Distribution des patientes selon leur âge lors de la première grossesse et le sous-type moléculaire. N= 93

Sous-type moléculaire	Effectif	Age de la patiente à la première grossesse					
		10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	Plus de 35
<b>Triple négatif</b>	46	1 (50,0%)	27 (56,3%)	9 (47,4%)	8 (42,1%)	0 (0%)	1 (100%)
<b>Luminal B</b>	27	0 (0,0%)	7 (15%)	8 (42%)	8 (42,1%)	4 (100%)	0 (0%)
<b>Her 2 like</b>	5	0 (0,0%)	3 (6,3%)	1 (5,3%)	1 (5,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
<b>Luminal A</b>	15	1 (0,0%)	11 (22,4%)	1 (5,3%)	2 (10,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
<b>Total</b>	93	1	49	19	19	4	1

p= 0,036 ; Test exact de Fisher = 30,112 . Il existe une relation significative entre l'âge à la première grossesse et le sous-type moléculaire.

- Parité et sous type moléculaire

Tableau XIV : Distribution des patients selon la parité et le sous type moléculaire. N= 121

Sous-type moléculaire	Effectif	Parité		
		0 à 4	5 à 9	10 à 14
<b>Triple négatif</b>	61	26 (39,4%)	28 (59,6%)	7 (63,6%)
<b>Luminal B</b>	31	20 (30,3%)	9 (19,15%)	2 (18,2%)
<b>Her 2 like</b>	5	6 (9,1%)	1 (2,1%)	1 (9,1%)
<b>Luminal A</b>	24	14 (21,2%)	9 (19,15%)	1 (9,1%)
<b>Total</b>	121	66	47	11

Test de Fisher=11,092 et p= 0,269. Il n'existe pas de relation significative entre la parité et le statut hormonal.

- Ménopause et sous type moléculaire

Tableau XV : Distribution des patients en fonction de la ménopause et sous type moléculaire. N= 119

Sous-type moléculaire	Effectifs	Ménopause	
		OUI	NON
<b>Triple négatif</b>	59	23 (46,9%)	36 (51,4%)
<b>Luminal B</b>	30	15 (31%)	15 (21,4%)
<b>Her 2 like</b>	7	5 (10%)	2 (2,9%)
<b>Luminal A</b>	23	6 (12,1%)	17 (24,3%)
<b>Total</b>	119	49	70

Test Exact de Fisher = 8,705 et  $p= 0,191$ . Il n'y a pas de relation significative entre le statut hormonal et la ménopause.

- Usage des contraceptifs et sous-type moléculaire :

Tableau XVI : Distribution des patientes selon l'usage des contraceptifs et le sous-type moléculaire. N= 122

Sous-type moléculaire	Effectif	Usage des contraceptifs	
		Oui	Non
<b>Triple négatif</b>	60	30 (55,6%)	30 (44,1%)
<b>Luminal B</b>	14	11 (20,35%)	20 (29,1%)
<b>Her 2 like</b>	8	2 (3,7%)	6 (8,8%)
<b>Luminal A</b>	8	11 (20,35%)	12 (18%)
<b>Total</b>	122	54	68

Test exact de Fisher = 3,177 et  $p= 0,365$

Il n'existe pas de relation significative entre la prise de contraceptif et le statut hormonal des patients.

- Tranche d'âge et type histologique

Tableau XVII : Distribution des patients selon la tranche d'âge et type histologique. N= 125

Type histologique	Effectif	Tranches d'âge							
		0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
<b>CCI</b>	89	0 (0%)	0 (0%)	8 (89%)	22 (88%)	30 (83,3%)	18 (72%)	9 (69,2%)	2 (67%)
<b>CLI</b>	6	0 (0%)	0 (0%)	1 (11%)	2 (8%)	2 (4,7%)	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>CT</b>	1	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>C.médullaire</b>	5	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	3 (7%)	0 (0%)	1 (7,7%)	0 (0%)
<b>C.mucineux</b>	1	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (7,7%)	0 (0%)
<b>Total</b>	125	0	0	9	25	36	19	11	2

Test exact de Fisher= 17,502 avec p= 0,680

Il n'y a pas de lien significatif entre le type histologique et le statut hormonal.

- Type histologique et sous type moléculaire

Tableau XVIII : Distribution des patientes selon le type histologique et sous type moléculaire. N= 125

Sous-type moléculaire	Effectif	Type histologique				
		CCi	CLi	CT	CMed	CMuc
<b>Triple négatif</b>	61	45 (50,6%)	4 (66,7%)	1 (100%)	2 (40%)	0 (0,0%)
<b>Luminal B</b>	25	25 (11,2%)	2 (33,3%)	0 (0%)	1 (20%)	0 (0,0%)
<b>Her 2 like</b>	8	4 (4,5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)	0 (0,0%)
<b>Luminal A</b>	20	18 (7,9%)	0 (0,0%)	0 (0%)	1 (20%)	1 (100%)
<b>Total</b>	125	89	6	1	5	1

Fisher= 19,129 ;p= 0,024

Il existe une relation significative entre le type histologique et le statut hormonal.

- Taille de la tumeur et sous type moléculaire:

Tableau XIX : Distribution des patients selon la taille de la tumeur et sous type moléculaire. N= 107

Statut Hormonal	Effectif	T0	T1	T2	T3	T4
<b>Triple négatif</b>	54	1 (100%)	4 (66,7%)	23 (63,9%)	25 (45,5%)	1 (11,1%)
<b>Luminal B</b>	24	0 (0%)	0 (0%)	4 (11%)	20 (36,4%)	0 (0,0%)
<b>Her 2 like</b>	8	0 (0%)	0 (0%)	5 (13,9%)	2 (3,6%)	1 (11,1%)
<b>Luminal A</b>	21	0 (0%)	2 (33%)	4 (11%)	8 (15%)	7 (78%)
<b>Total</b>	107	1	6	36	55	9

Fisher= 39,516 et p= 0,001

Il existe un lien significatif entre la taille de la tumeur et le statut hormonal.

COMMENTAIRES  
ET  
DISCUSSION

## **5- Commentaires et discussion**

### **5.1. Méthodologie:**

Notre étude, a porté sur les caractéristiques sociales démographiques, les antécédents gynécologiques et obstétricaux et les données anatomo-pathologiques des cancers du sein à Bamako (Mali). A la fois rétrospective et prospective, elle a été réalisée sur une période de 12 ans et 4 mois (Janvier 2006 – Mai 2018).

Notre étude est un tournant décisif dans l'histoire du Mali. En effet, la prise en charge efficace des cancers du sein passe par cet examen. Il permet la mise en route d'une thérapie ciblée.

### **5.2. Les limites et les difficultés:**

Parmi celles-ci, les principales sont:

- ✓ La mauvaise qualité de quelques comptes rendus histologiques,
- ✓ Les dossiers incomplets de certains de nos patients.

### **5.3. Les caractéristiques épidémiologiques:**

#### **✓ Age:**

Nous avons observé une prédominance dans la tranche d'âge **40-49 ans** soit **33,6%** avec un âge moyen de **44,55 ± 12,31 ans**. Les âges extrêmes étaient de 8 et 77 ans. Cette moyenne se rapproche de celles d'Atangana, Aboutajdine et Kaouli.

Tous ces auteurs ont trouvé respectivement 47,83 ans, 49 ans et 53 ans [7,8,57].

Toutefois, il est à noter que nos patients sont relativement jeunes. Le cancer du sein survient le plus souvent pendant la période d'activité génitale.

La fréquence élevée de cancer du sein à cette période pourrait s'expliquer par le

fait que c'est une période de couverture médicale importante (visites prénatales, visites de planning familial, bilan de contraception) où les femmes sont très souvent en contact avec le personnel médical.

Nous avons enregistré 4 cas chez l'homme avec un âge moyen de 45 ans. Ce résultat a été décrit par Keita [58] avec une moyenne de 68 ans et Sano et al qui ont trouvé un âge moyen de 61 ans chez les hommes [59].

Le cancer du sein est rare avant 30 ans; mais nous y avons observé 13 cas soit 10,4% dans la tranche d'âge située entre 09-29 ans.

#### ✓ **Sexe :**

Notre effectif était constitué majoritairement de femmes. Cela s'explique par le fait que le cancer du sein est beaucoup plus fréquent chez les femmes.

Par ailleurs, nous avons retrouvé 3 hommes soit 2% de cancers mammaires masculins. Pour illustration, Keita au Mali, Sano et al au Burkina Faso et Diallo à Bamako ont trouvé des résultats similaires avec respectivement 2%, 5,1% et 4,2% [58, 59, 60].

Le cancer du sein chez l'homme représente 1% des cancers masculins et moins de 1% des cancers du sein. Il est rare chez l'homme et 100 fois moins fréquent que chez la femme. L'évolution locale est souvent plus rapide que chez la femme car la glande mammaire a un petit volume [58].

### **5.4. Caractéristiques cliniques**

#### ✓ **Facteurs de risque**

- **Ménarche :**

La tranche d'âge la plus représentée était celle de 12-14 ans avec 45% contrairement à Takam qui avait trouvé 50,5% avant 15 ans [61].

Cela peut s'expliquer par la taille de notre échantillon restreint.

- Age de la patiente à la première grossesse

La tranche d'âge 15-19 ans était la plus représentée avec 48,6% contrairement à Kaoulien 2017 à Marrakech qui a trouvé que 90% des patientes avaient moins de 30 ans[57].

Cela pourrait s'expliquer par les mœurs et coutumes en Afrique Noire qui préconisent les mariages précoces.

- Parité

Le nombre moyen d'accouchement était de 4,8 enfants. La classe des patientes ayant au plus 4 accouchements est la plus représentée avec 49,2%. Nos résultats sont similaires à ceux de Kaouli qui a trouvé 44% de leurs patientes ayant plus de 3 enfants[57].

- Ménopause :

Les patientes étant en période d'activité génitale représentaient 58%. Ce résultat se rapproche de celui de Yonkeu qui a trouvé 66,7 % de patientes non ménopausées [62].

Cela peut s'expliquer par le fait qu'il s'agit d'un cancer hormonodépendant.

- Usage des contraceptifs :

Les contraceptifs ont été utilisés dans 60 % des cas dont 36% pour la forme orale. Takamet Traoré ont trouvé respectivement 21,1% et 41% [61,63].

Selon une étude américaine (cas/témoin) l'utilisation prolongée de l'hormonothérapie contenant un progestatif séquentiel ou continu était associée à un risque de cancer du sein multiplié par 1,7[64].

- Mode d'allaitement :

La plupart de nos patientes 66% ont pratiqué l'allaitement maternel.

Takama trouvé que 91,5% ont pratiqué l'allaitement maternel et ont développé un cancer du sein [61].

Par ailleurs Yonkeua trouvé en 2008 que 33,3 % de cas avaient pratiqué l'allaitement maternel [62].

Diallo a rapporté que l'apparition du cancer du sein n'était pas liée au mode d'allaitement maternel [60].

#### 5.5. Les caractéristiques anatomopathologiques :

- Données histopathologiques

- Le type histologique

Après l'analyse histologique des différents tumeurs, nous avons constaté que les carcinomes infiltrants étaient prédominants avec 76%.

Atangana, Sano et Yonkeu ont rapporté une prédominance du carcinome canalaire infiltrant avec des proportions respectives différentes: 76,4%, 84,13% et 61,53% [7, 59, 62].

- Grading SBR

Dans notre série, nous avons trouvé le grade II selon SBR dans 56 cas considérés soit 66,67%; suivi du grade III avec 28,57%.

Atangana a trouvé respectivement les grades II et III dans 54,67% et 29,33% [7]. Concernant Aboutajdine, il a rapporté que la proportion de grade histopronostique II et III était élevée avec respectivement 61% et 25% [8].

- Les caractéristiques immunohistochimiques:

- Les récepteurs RE, RP et Her2:

L'étude immunohistochimique a révélé une positivité des cancers aux récepteurs hormonaux avec des proportions suivantes: 41,6% (52 cas/125) aux RE, 34,4% (43 cas/125) aux RP et 11,38% (14 cas/123) aux protéines Her2 (score 3). Dans 0,8% (7 cas/26) le Her2 avait une expression douteuse (score 2) et dans 87,8% (108 cas/123) il s'est révélé négatif.

Malheureusement les cas douteux (0,82%) n'ont pas bénéficié d'une étude par cytogénétique moléculaire (F.I.S.H.) pour confirmation.

Le résultat que nous avons obtenu est bien différent de celui de Faoud qui a trouvé des cancers positifs dans 61% pour les récepteurs aux œstrogènes (RE), dans 72% pour les récepteurs à la progestérone (RP) et dans 37% pour l'Her-2 [8].

Cette différence pourrait s'expliquer par la fréquence élevée des triples négatifs dans notre contexte.

- Le statut RE/RP/Her2:

La recherche par immunohistochimie basée sur le statut RE/RP/HER2 dans les cancers a permis de distinguer quatre (4) sous-types biologiques avec la prédominance du sous type triple négatif: 48,8% (61 cas/125).

Atangana a trouvé une prédominance du sous type triple-négatif (RE-/RP-/Her2-) avec 37,98% [7].

En ce qui concerne Aboutajdine, leur étude a permis de répartir les cas étudiés selon 4 groupes distincts : 43,4% du groupe luminal A, 24,7% au groupe luminal B, 17,8 % au groupe HER-2, 14,1% au groupe Basal [8].

Concernant le sous-type triple négatif ils représentent 15% des cancers infiltrants du sein selon l'étude de Porta H en France [65].

Cette discordance pourrait être liée à la particularité génétique de la race noire au profil de la race blanche.

- ✓ Age et statut hormonal

Dans notre étude, il n'existait pas de relation entre l'âge de survenue et le statut hormonal.

Conformément à notre étude Fouad a trouvé que l'âge n'a pas d'influence sur le statut hormonal [66].

✓ Parité et statut hormonal

Il n'existe pas de relation significative entre la parité et le statut hormonal..

Conformément à notre étude, une étude américaine a révélé qu'il n'existait pas de relation entre la parité et le statut hormonal aussi bien chez la race afro-américaine que chez la race caucasienne[67].

✓ Taille de la tumeur et statut hormonal

Il existe un lien significatif entre la taille de la tumeur et le statut hormonal. Le triple négatif était principalement classé T3 et donc de mauvais pronostic. Contrairement à notre étude, Fouad a trouvé que 74% des tumeurs étaient classées T2 et T3 et pour tous les types moléculaires[66].

Cela pourrait s'expliquer par le fait que le diagnostic se fait généralement de façon tardive.

**CONCLUSION  
ET  
RECOMMANDATIONS**

## **Conclusion :**

Le cancer du sein demeure le cancer le plus fréquent chez la femme mais peut s'observer dans quelques rares cas chez l'homme.

. Le phénotype triple négatif est dominant avec 48,8%.

La classification moléculaire nous aidera à choisir des traitements ciblés, potentiellement plus efficaces et moins toxiques.

## **Recommandations :**

### **Aux autorités politiques et sanitaires:**

- Renforcer la capacité du service d'anatomie et cytologie pathologiques par la promotion de l'unité d'immunohistochimie.
- Subventionner les examens d'immunohistochimie pour faciliter la prise en charge des patients.
- Mener des campagnes d'informations et de sensibilisation sur la faisabilité et l'importance de l'examen d'immunohistochimie au Mali.

### **Aux médecins:**

- Faire apprendre systématiquement l'autopalpation.
- Améliorer les comptes rendus anatomo-pathologiques en établissant le grade histopronostique de S.B.R. de tous les cancers.
- Faire de l'examen d'immunohistochimie un examen de premier recours dans la prise en charge des patientes atteintes du cancer du sein.

### **À la population :**

- Pratiquer l'autopalpation des seins.
- Consulter soi-même et motiver les autres à se faire consulter à l'apparition du moindre signe d'appel de la maladie.

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :**

1- WHO World Health Organization Global Burden of Disease ; 2004[Enligne]  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/fr/>12septembre 2018.

2- Elkablawy MA, Albasry AM, Hussainy AS, Nouh MM et Alhujaily A.  
Molecular Profiling of Breast Carcinoma in Almadinah, KSA:  
Immunophenotyping and Clinicopathological Correlation. Asian Pacific Journal of  
Cancer Prevention 2015; 16: 7819.

3- GLOBOCAN 2012 Map production: IARC World Health Organization.

4- Traoré +CB, Coulibaly B, Mallé B, KamatéB , Keïta M , Koumaré S et al. Le  
CANCER A BAMAKO DE 2006 A 2010. DONNEES DU REGISTRE DES  
CANCERS AU MALI. Rev Afrique pathologie.11. Juin 2012 ; 3-8.

5- Camilo A. Mémento de Pathologie :chapitre 10 ( sein),5<sup>ème</sup>Ed : Vernazobres-  
Grego.2017 :270. 260- 280.

6- Global Initiative for Cancer Registry Development International Lyon:  
International Agency for Research on Cancer.

7- Atangana PJA. Aspect Immunohistochimique des cancers du sein à Douala et à  
Yaoundé. HealthSci Dis 2017 ; 18(3) :14- 20.

8- Aboutajdine F. Classification moléculaire des cancers du sein infiltrant à  
Rabat. Thèse : mèd; Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat.2016 N°316 :.

9- Larra F. Manuel de cancérologie. Doin éditeur Paris 1984; p239.

10- Donegan WL. Diagnosis in Donegan W. L. Spratt JS eds. Cancer of the  
breast. 1988; 125-66.

11- Radesa F, Dioc R, Zafy A. Réflexion sur l'étude statistique des cancers du  
sein observés dans notre service (à propos de 117 cas). AfrMéd 1979; 18(173):  
591-96.

12- 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.

- 13-** DielIJ, SolomayerEF, CostaSD, GollanC, Goemer R, Kaufmann H et al. Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *N Engl J Méd* 1998; 339: 357-63.
- 14-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.
- 15-Bishop HM, Blamer RW. A suggested classification of breast pain. *Post Grad Med J* 1979; 55(5): 59-60.
- 16-Lansac J, Lecomte P. *Gynécologie pour le praticien*. 4<sup>ème</sup> Ed Paris: Masson; 1994.
- 17-Sine B, Koumaré AK, Ba T, Diombana ML, Kané S. Registre du cancer du Mali, 87-89. *C Scientific Pub* 1992; VI (120).
- 18-**Lansac J, Lecomte P. *Gynécologie pour le praticien*. Paris ; Masson ; 1994. 554p.
- 19-Amalric R, Brandone H, Ayme Y, et al. Le traitement conservateur des cancers du sein infra cliniques (TON0) : A propos de 231 cas de carcinomes canaux infiltrants. *Bull cancer Radiother* 1993; 80(3): 234-40.
- 20-Image du service d'anatomie pathologique du C.H.U. du Point G. Bamako 2014 réalisée par le Docteur Keïta.
- 21-Sauter G, Lee J, Bartlett JM. Guidelines for human epidermal growth factor receptor 2 testing: biologic and methodologic considerations. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(8): 1323-33.
- 22-Cotram RS, Kumar V, Collins T. *Robbins Pathologic basis of disease*. 6<sup>ème</sup> Ed Philadelphia : Piccin ; 2000. 1315 et 1330-34.
- 23-** Contamin R, Vernard P, Ferrieu J. *Gynécologie générale, partie 2*. Paris: Vigot; 1997; 736.

- 24-** Mathelin C, Gairard B, Brette JP, Renaud R. Examen clinique du cancer du sein. *EncyclMédChirGynécologie* 1997; 865 Chap 10: 11.
- 25-** Fuqua SA. The role of estrogen receptors in breast cancer metastasis. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*; 2001; 6(4): 407-17.
- 26-** Penault-Llorca F. Prise en charge du cancer du sein: place du pathologiste, in *Le cancer du sein*. 2008; 55-72.
- 27-** Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Haggerty K L, 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. *J Clin Oncol* 2010; 28(16): 2784-95.
- 28-** Owens MA, Horten BC and DaSilva MM. HER2 amplification ratios by fluorescence in situ hybridization and correlation with immunohistochemistry in a cohort of 6556 breast cancer tissues. *Clin Breast Cancer* 2004; 5(1): 63-69.
- 29-** Dunnwald LK, Rossing MA, and Li CI. Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Res* 2007; 9(1): 1-6.
- 30-** Huang HJ, Neven P, Drijkoningen M, Paridaens R, Wildiers H, Van Limbergen E et al. Association between tumour characteristics and HER-2/neu by immunohistochemistry in 1362 women with primary operable breast cancer. *J Clin Pathol* 2005; 58(6): 611-16.
- 31-** Volpi A, Bacci F, Paradiso A, Saragoni L, S Carpi E, Ricci M et al. Prognostic relevance of histological grade and its components in node-negative breast cancer. *Mod Pathol* 2004; 17(9): 1038-44.
- 32-** Iwaya K, Tsuda H, Fukutomi T, Tsugane S, Suzuki M, Hirohashi S et al. Histologic grade and p53 immunoreaction as indicators of early recurrence of node-negative breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1997; 27(1): 6-12.

- 33-** Masood Sand BuiMM. Prognostic and predictive value of HER2/neu oncogene in breast cancer. *Microsc Res Tech* 2002;59(2):102-08.
- 34-** Bharat A, Gao F, and Margenthaler JA. Tumor characteristics and patient outcomes are similar between invasive lobular and mixed invasive ductal/lobular breast cancers but differ from pure invasive ductal breast cancers. *Am J Surg* 2009; 198(4):516-19.
- 35--** Velanovich V and Szymanski W. Lymph node metastasis in breast cancer: common prognosis markers lack predictive value. *Ann Surg Oncol* 1998;5(7): 613-19.
- 36-** Patani NR, Dwek MV and Douek M. Predictors of axillary lymph node metastasis in breast cancer: a systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2007;33(4):409-19.
- 37-** Villadsen R. In search of a stem cell hierarchy in the human breast and its relevance to breast cancer evolution. *Appl Phys Lett* 2005; 113(11-12): 903-21.
- 38-** Varga Z and Mallon E. Histology and Immunophenotype of Invasive Lobular Breast Cancer. *Daily Practice and Pitfalls. Breast Dis.* 2009;30: 15-19.
- 39-** Werling RW, Hwang H, Yaziji H, et Gown AM. Immunohistochemical distinction of invasive from noninvasive breast lesions: a comparative study of p63 versus calponin and smooth muscle myosin heavy chain. *Am J Surg Pathol* 2003; 27(1):82-90.
- 40-** Burness ML, Grushko TA and Olopade OI. Epidermal growth factor receptor in triple-negative and basal-like breast cancer: promising clinical target or only a marker? *Cancer J* 2010; 16(1): 23-32.
- 41-** Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina breast cancer study. *Jama* 2006; 295(21):2492-02.
- 42-** de Ronde JJ, Hannemann J, Halfwerk H, Mulder L, Staver ME, Vrancken

Peeters MJ et al. Concordance of clinical and molecular breast cancer subtyping in the context of preoperative chemotherapy response. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 119(1):119-26.

**43-** Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnson H et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001; 98(19): 10869-74.

**44-** Kwan ML, Kushi LH, Weltzien E, Maring B, Rutner SE, Fulton RS et al. Epidemiology of breast cancer subtypes in two prospective cohort studies of breast cancer survivors. *Breast Cancer Res.* 2009; 11(3):11- 31.

**45-** Spitale A, Mazzola P, Soldini D, Mazzucchelli L, Bordoni A et al. Breast cancer classification according to immunohistochemical markers: clinicopathologic features and short-term survival analysis in a population-based study from the South of Switzerland. *Ann. Oncol.* 2009; 20(4): 628-35.

**46-** Calza S, P Hall, Auer G, Bjohle J, Klaar S, Kronenwett U et al. Intrinsic molecular signature of breast cancer in a population-based cohort of 412 patients. *Breast Cancer Res.* 2006; 8(4):34.

**47-** Ithemelandu CU, Leffall LD Jr, Dewitty RL, et al. Molecular breast cancer subtypes in premenopausal African-American women, tumor biologic factors and clinical outcome. *Ann. Surg. Oncol.* 2007; 14(10):2994-03.

**48-** Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H et al. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol* 2010; 28(10):1684-91.

**49-** Sandhu R, MBBS, Parker J, Jones W, Ckadee A, Livasy, Williams B Coleman et al. Microarray-based gene expression profiling for molecular classification of breast cancer and identification of new targets for therapy. *Lab Med* 2010; 41:364-72.

- 50-** Millikan RC, Newman B, Tse CK, Moorman PG, Conway K, Dresler LG et al. Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;109(1):123-39.
- 51-** Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10(16): 5367-74.
- 52-** Laakso M, Tanner M, Nilsson J, Wiklund T et Erikstein B. Basal luminal carcinoma: a new biologically and prognostically distinct entity between basal and luminal breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2006;12(14Pt1): 4185-91.
- 53-** Hu Z, Fan C, Oh DS, Marron JS, He X, Qagish BF et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics* 2006;7:96.
- 54-** Wiechmann L, Sampson M, Stempel M, Jacks LM, Patil SM, King Tet al. Presenting features of breast cancer differ by molecular subtype. *Ann Surg Oncol* 2009; 16(10):2705-10.
- 55-** Kaklamani VG et Gradishar WJ. Gene expression in breast cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2006;7(2): 123-28.
- 56-** Uzan S, Garet R. Cancers du sein, épidémiologie, anatomie pathologie, évolution, principes de traitement. *Rev Prat* 1998; 48:787-96.
- 57-** Kaouli F. Traitement conservateur du cancer du sein revu des indications à Marrakech. Thèse : mèd; Faculté de Médecine et de Pharmacie- Marakech. 2017 N°079 :.121p
- 58-** Keita ML. Aspects épidémiologiques, histopathologiques et immunohistochimiques des cancers du sein au Mali. Thèse : mèd; USTT-B 14-M-237: .89p
- 59-** Sano D, Cissé R, Dao B, Lankoande J, Traoré S S, Soudré RB et al. Le

cancer du sein, problèmes diagnostiques et thérapeutiques au CHU de Ouagadougou. MédAfr Noire :1998(5) ;298-99.

**60-** Diallo S. Etude Epidémiologique, clinique et histopathologique des cancers du sein diagnostiqués dans les hôpitaux de Bamako. Thèse : Médecine;USTT-B07-M-73,94p.

**61-** Takam STS. Bilan de 6 (six) années d'exploration du cancer du sein par l'examen cytologique dans le service d'hémo-oncologie médicale de l'Hôpital du Point G, Bamako, Mali. Thèse : Med ; USTT-B 14-M 168-:54p.

**62-** Yonkeu YSR. Revue Epidémiologique du cancer du sein de la femme au service de Gynécologie-Obstétrique du CHU de Treichville à Abidjan (République de Côte d'Ivoire). Thèse : Med ;UB 08-M-:118p.

**63-** Traoré ST. Cancer du sein au Mali: Anatomie clinique et suivi. Thèse: Med ; USTT-B08-M-370 ;104.

**64-** LI C ; Malone KE, Porter PL, Weiss NS, Tang MT, Cushing-Haugen KL et Daling JR. Relationship between long durations and different regimens of hormone therapy and risk of breast cancer. JAMA.2003 Juin 25 ;289(24):3254-63.

**65-** Porta H, C. Jankowski AB, M. Cortet A, I. Desmoulins C, E. Martin D, V. Lorgis; Tumeurs localisées du sein triple négatives en 2016: Définition et prise en charge; Elsevier ; 2016 ;1-13.

**66-** Fouad A, Akasbi Y, ZnatiKaoutar, El Mesbahi O, Amarti A et Bennis S. Classification Moléculaire du sein au Maroc. Pan African Medical Journal.2012. 13;1- 14.

**67-** Millikan Breast Cancer Res Treatment 2007, 109,123-39.

# ANNEXES

## **ANNEXES**

### **FICHE SIGNALÉTIQUE**

**NOM:** CISSE

**PRENOM:** Ramatou Axelle Irène Elisabeth

**DATE DE NAISSANCE:** le 24 Septembre 1992

**ADRESSE EMAIL:** *axelisacis@gmail.com*

**TITRE DE LA THESE:** Cancer du sein: Classification moléculaire à propos de 125 cas colligés à Bamako

**ANNEE UNIVERSITAIRE :** 2017-2018

**PAYS D'ORIGINE :** Côte d'Ivoire

**LIEU DE SOUTENANCE :** Bamako (MALI)

**LIEU DE DEPOT :** Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'Odonto-stomatologie (**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.

**RESUME :**

Notre étude avait pour but d'établir la classification moléculaire des cancers du sein au Mali.

Nous avons mené une étude portant sur 125 cas de cancers du sein confirmés à l'histologie et ayant subi l'examen d'immunohistochimie. Il s'agissait d'une étude retro et prospective menée de Janvier 2006 à Mai 2018 dans le service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du C.H.U. du Point " G".

La moyenne d'âge de nos patients était de **44,55± 12,31** ans. Le carcinome canalaire infiltrant était prédominant dans **71,2%** des cas de l'effectif et le grade II selon SBR était élevé dans **66,67%** des cas. Le sous-type triple négatif était le plus représenté avec **48,8%** de l'effectif.

La taille de la tumeur était liée à la survenue du sous-type triple négatif avec une tendance significative entre le sous-type triple négatif ( $p= 0,002$ ).

Notre série rejoint les données de la littérature plaidant en faveur des caractéristiques biologiques plus agressives et une taille de la tumeur de mauvais pronostic.

**Mots clés :** Cancer, sein, immunohistochimie, classification moléculaire et Mali.

### Fiche d'enquête :

- Q1.** N° fiche d'enquête : \_\_\_\_\_ /
- Q2.** N° du dossier : \_\_\_\_\_ /
- Q3.** Noms et Prénoms : \_\_\_\_\_ /
- Q4.** Age (ans) : \_\_\_\_\_ /
- Q5.** Poids (Kg) : \_\_\_\_\_ /
- Q6.** Groupe sanguin : \_\_\_\_\_ /
- Q7.** Sexe : \_\_\_\_\_ /  
1= Masculin 2= Féminin
- Q8.** Profession : \_\_\_\_\_ /  
1= Ménagère 4= Etudiante  
2= Fonctionnaire 5= Autres (à préciser)  
3= Commerçante 77= Indéterminée
- Q9.** Ethnie : \_\_\_\_\_ /  
1= Sarakolé 5= Bambara 9= Dogon  
2= Malinké 6= Minianka/Sénoufo 10= Peulh  
3= Kassonké 7= Sonhaï 11= Autres (à préciser)  
4= Touareg 8= Bobo 77= Indéterminée
- Q10.** Adresse habituelle : \_\_\_\_\_ /Tél :
- Q11.** 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
- Q12.** Nationalité : \_\_\_\_\_ /  
1= Malienne 2= Autres (à préciser) 77= Indéterminée
- Q13.** Etat civil : \_\_\_\_\_ /  
1= Mariée 3= Divorcée 5= Autres (à préciser)  
2= Célibataire 4= Veuve 77= Indéterminée
- Q14.** 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)

**Q15.** Motif de consultation : \_\_\_\_\_/

1= Nodule ou tuméfaction du sein 6= Ulcération végétante  
2= Déformation de la peau ou du mamelon 7= Association à préciser  
3= Ecoulement mamelonnaire 8= Néo récidivée  
4= Douleur mammaire 9= Autres (à préciser)  
5= Nodule axillaire 77= Indéterminée

**Q16.** Délai de consultation : \_\_\_\_\_/

**préciser le nombre de mois, semaine ou jours**

77= Indéterminée

**Q17.** Age des premières règles : \_\_\_\_\_/

**préciser l'âge**

**Q18.** Age de la première grossesse : \_\_\_\_\_/

**Q19.** Parité (nombre de grossesse) : \_\_\_\_\_/

**Q20.** Contraception : \_\_\_\_\_/

1= Oui 2= Non

**Q21.** Si oui ; Méthode utilisée : \_\_\_\_\_/

1= Orale 2= Injectable 3= autres (à préciser)

**Q22.** Durée de la prise : \_\_\_\_\_/

Préciser le nombre de temps

**Q23.** Nom du contraceptif : \_\_\_\_\_/

**Q24.** La ménopause : \_\_\_\_\_/

1= Oui 2= Non 77= Indéterminée

**Q25.** Age de la ménopause : \_\_\_\_\_/

**Q26.** Mode d'allaitement : \_\_\_\_\_/

1= Maternel 2= Mixte 3= Artificiel

**Q27.** Durée de l'allaitement : \_\_\_\_\_/

0= Pas d'allaitement 2= 1 – 2 ans

1=  à 1 an 3=  à 2 ans

**Q28.** Antécédent personnel de cancer : \_\_\_\_\_/

1= Sein 2= Autres (à préciser) 3= Aucun

**Q29.** Antécédents familiaux de cancer du sein : \_\_\_\_\_/

1= Grands-parents 3= Soeurs 5= Autres (à préciser)

2= Mère 4= Tante 6= Aucun

**Q30.** Antécédents familiaux d'autres cancers : \_\_\_\_\_/

1= Grands-parents 3= Soeurs 5= Autres (à préciser)

2= Mère 4= Tante 6= Aucun

**Q31.** 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) : \_\_\_\_\_/

**Q32.** 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)

**Q33.** Seins atteints : \_\_\_\_\_/

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

**Q34.** 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)

**Q35.** Examen anapath demandé par : \_\_\_\_\_/

1= La patiente elle-même 3= Chirurgien 5= Autres (à préciser)

2= Médecin généraliste 4= Gynécologue 77= Indéterminée

**Q36.** Taille de la tumeur : \_\_\_\_\_/

1= T0 (pas de tumeur palpable) 4= T3 (tumeur de taille  5 cm de  )

2= T1 (tumeur de taille  2 cm de  ) 5= T4 (tumeur avec extension à la paroi

3= T2 (2 cm  de la tumeur  5 cm) et ou à la peau)

**Q37.** Consistance de la tumeur : \_\_\_\_\_/

1= Dure 3= Molle 77= Indéterminée

2= Ferme 4= Autres (à préciser)

**Q38.** Adhérence au plan musculaire : \_\_\_\_\_/

1= Oui 2= Non 77= Indéterminée

**Q39.** Adhérence au gril costal : \_\_\_\_\_/

1= Oui 2= Non 77= Indéterminée

**Q40.** Atteintes ganglionnaires : \_\_\_\_\_/

1= N0 (pas de ganglion palpable) 3= N2 (Adénopathie axillaire fixe)

2= N1 (Ganglion axillaire homo latéral mobil) 4= N4 (ADP sus claviculaire ou oedème du bras)

**Q41.** Douleur mammaire : \_\_\_\_\_/

1= Oui 2= Non 77= Indéterminée

**Q42.** Ecoulement mammaire : \_\_\_\_\_/

1= Oui 2= Non 77= Indéterminée

**Q43.** Atteinte du sein controlatéral : \_\_\_\_\_/

1= Oui 2= Non 77= Indéterminée

**Q44.** Antécédents personnels de mastopathies : \_\_\_\_\_/

1= Adénofibrome 3= Mastite 5= Autres (à préciser)

2= Maladie fibro-kystique 4= Kyste 6= Pas d'ATCD

**Q45.** Autres Antécédents : \_\_\_\_\_/

**Q46.** Mammographie : \_\_\_\_\_/

1= Cancer 3= Normale 77= Indéterminée

2= Tumeur bénigne 4= Autres (à préciser)

**Q47.** Echographie : \_\_\_\_\_/

1= Cancer 3= Normale 77= Indéterminée

2= Tumeur bénigne 4= Autres (à préciser)

**Q48.** Cytoponction : \_\_\_\_\_/

1= Cancer 3= Normale 77= Indéterminée

2= Tumeur bénigne 4= Autres (à préciser)

**Q49.** Date du prélèvement : \_\_\_\_\_/

**Q50.** Nature de la pièce envoyée pour l'examen anapath : \_\_\_\_\_/

1= Biopsie du sein 3= Mastectomie 5= 3 + 4

2= Tumorectomie 4= Curage ganglionnaire

**Q51.** Type histologique : \_\_\_\_\_/

1= carcinome canalaire in situ 10= carcinome métaplasique

2= carcinome lobulaire in situ 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 squirrheux

9= carcinome endocrine du sein 18= adénocarcinome colloïdal

**Q52.** Histologie Ganglionnaire : \_\_\_\_\_/

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

**Q53.** Classification SBR : \_\_\_\_\_/

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

**Q54.** Traitement : \_\_\_\_\_/

1= Chimiothérapie 4= Hormonothérapie 7= 2 + 3

2= chirurgie 5= 1 + 2 77= Indéterminée

3= Radiothérapie 6= 1 + 2 + 3

**Q55.** Evolution : \_\_\_\_\_/

1= Guérison 3= Perdu de vue 77= Indéterminée

2= Complications 4= Décès

**Serment d'Hippocrate :**

En présence des Maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et 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 dans 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 les 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!!!