

Ministère de l'enseignement supérieur
et de la recherche scientifique

République du Mali

Un peuple Un But Un Foi

**Université des Sciences, des Techniques et des
Technologies de Bamako**



**Faculté de Médecine et
D'odonto-stomatologie**



Année Universitaire 2023-2024

N°...../

THEME

**ASPECTS ANATOMOPHATOLOGIQUE ET
IMMUNOHISTOCHIMIQUE DES CANCERS DU SEIN
AU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE (CHU)
POINT G**

THESE :

**Présentée et soutenue publiquement le 20 / 11 / 25 devant la Faculté de
Médecine et d'Odonto-stomatologie (F.M.O.S)**

Par M. Nouhoum Abba MAÏGA

**En vue de l'obtention du Grade de DOCTEUR en MEDICINE
(DIPLOME D'ETAT)**

COMPOSITION DU JURY :

PRESIDENT DU JURY : M. Cheick Bougadari TRAORE, Professeur

MEMBRE DU JURY : M. Abdrahamane Alou KONE, Oncologue

MEMBRE DU JURY : M. Bakarou KAMATE, Professeur

DIRECTEUR : M. Bourama Coulibaly, Maître de conférences

DEDICACE

DEDICACE

Au nom d'ALLAH ; Le Tout-Miséricordieux et Le Très-Miséricordieux.

Louange à Toi, Gloire à Toi aujourd'hui et pour l'éternité.

Après avoir rendu grâce:

A Allah Le Tout Puissant et Miséricordieux, nous demandons la paix et le salut sur son Prophète **MUHAMAD EL AMIN** le bien aimé de toutes ses créatures, sur sa famille, ainsi que sur ses fidèles compagnons et tous ceux qui l'ont suivi et le suivent encore jusqu'au jour du jugement dernier ! Amina !

Je dédie ce travail

A tous les patients victime du cancer

A mon père : Feu Madjou MAÏGA

Mon Père je me souviendrais toujours de ton soutien inconditionnel, de ta gentillesse et de ton amour pour tes enfants. Tu as été un patriarche exemplaire pour tes enfants et tous les enfants du quartier. Je ne cesserais jamais de prier le seigneur pour qu'il t'accueille dans son immense paradis. Reposes en paix mon cher papa ! Amina !

A la mémoire de ma Tante Aissata Amadou :

Tu as été arraché à notre affection , mais tu restes graver dans nos mémoires à jamais. Il n'y a rien de plus odieux que la mort surtout celle des proches.

Nous ne cessons pas d'implorer Allah le Tout-Puissant pour que ton âme soit couverte de paix et de repos éternels ! Et t'accueillir dans son paradis! Amina !

A ma mère : Kadidia Dicko

Ma chère et tendre aimable maman, Grâce à ta compétence, à ta bravoure, à ton soutien, à tes douaous et à ton immense amour que tu nous portes, je ne cesserais jamais de te remercier. Tu es l'une des raisons de ma vie. Je me souviens de cette maman qui fait tout pour que ses enfants n'envient pas d'autres. Tu nous as tout donnés. Je n'ai pas de mot pour te décrire, je prie seulement pour être cette maman

exemplaire débordante d'amour pour ces enfants. Tu es la reine des mamans je t'aime. Ce travail est le tien.

Puisse Allah t'accorder une meilleure santé et une très longue vie dans une famille unie et prospère ! Amina !

Remerciements :

A mon petit frère : Ousmane MAÏGA

Grâce à ton soutien indéfectible, je ne me suis jamais senti seul dans mon combat. Merci pour l'esprit de fraternité ! J'avoue que le chemin de la réussite fut long et je sais qu'avec les qualités telle la persévérance, la patience, la combativité on y parviendrez !

A mes sœurs : Oumou, Aïcha et Nana

Unies par les liens du sang un grand merci pour vos soutiens, je prie le seigneur pour qu'il nous unisse davantage.

A mes oncles et tantes : Amadou Bengaly, Dr Mahamane MAÏGA, Feue Aichata Amadou, Dr Fatoumata MAÏGA

Je vous dois chaque pas de ma vie, car vous avez été des guides éclairés. Sans vous, sans votre assistance dans cette vie certains moments pénibles ne m'auraient pas été faciles du tout.

Que vos bénédictions m'accompagnent toujours dans mes entreprises !

Aux Pathologistes du service d'anatomie et cytologie Pathologique :

B Yarro, Alou Bina, M Touré, Safi Touré, B Diabaté, Tamaki, Manthia, A Diarra, B Kanté, Cissé.

Suivant les règles de la gérontocratie, la sagesse, le droit d'ainesse vous reviennent. Comme on le dit << A tout seigneur et tout honneur >>.

Au service d'anatomie et cytologie pathologique :

A tout le personnel du service :Major Issouf, A Sow, Yacouba Traoré, Eloi, Oumou, Koniba, Samaké, Yacou.

HOMMAGE AUX MEMBRES DU JURY

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

M. Bakarou KAMATE, Professeur

- **Professeur titulaire à l'USTTB ;**
- **Enseignant chercheur ;**

Honorable MAITRE

Nous vous remercions pour le grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de cette thèse. Votre culture scientifique et votre simplicité exemplaire ont toujours suscité notre admiration.

Veillez recevoir ici cher maître notre reconnaissance et notre grande estime.

Puisse ALLAH vous accorde santé et longévité.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

M. ALOU BADRA KONE, Médecin

➤ **Médecin spécialiste en oncologie :**

Cher MAITRE

C'est pour nous un immense plaisir de vous voir siéger parmi le jury de notre thèse.

Vous nous témoignez ainsi l'attachement profond pour vos collaborateurs étudiants.

Vous avez eu l'amabilité de discuter avec nous certains points clés de notre analyse, vos remarques pertinentes ont contribué à la réalisation du présent travail. Permettez-nous, cher maître, de vous exprimer notre profonde gratitude et notre grande estime.

Votre disponibilité, votre gentillesse sans limite et votre humilité à notre égard, on ne peut que vous souhaiter le meilleur dans cette vie et dans l'au-delà Qu'Allah vous bénisse pour tous vos bienfaits.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

M. Cheick Bougadari TRAORE

- **Professeur titulaire d'Anatomie et Cytologie pathologiques à la faculté de Médecine et d'odonto-stomatologie (F.M.O.S)**
- **Chef du Département d'Enseignement et de Recherche (D.E.R.)des sciences fondamentales à la F.M.O.S. de l'U.S.T.T.B.**
- **Chef de service du laboratoire d'Anatomie et cytologie Pathologiques du C.H.U. du Point G**
- **Chercheur et praticien hospitalier au C.H.U. du Point G**
- **Collaborateur du Registre national des cancers et du projet de dépistage du cancer du col de l'utérus au Mali.**

Cher maître, c'est le lieu de vous dire merci pour votre souci constant pour mon encadrement et pour mon avenir. Vos soutiens scientifiques et moraux n'ont jamais fait faille pour la réalisation de ce travail. Que ce travail soit un témoignage de ma reconnaissance à votre égard ! Merci et bonne chance pour l'assistanat !

A notre Maître et Directeur de thèse :

PROFESSEUR Bourama COULIBALY

- **Maître de conférence Agrégé en Anatomie et Cytologie pathologiques à 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).**
- **Ancien Interne au C.H.U des hôpitaux de Bamako**
- **Praticien hospitalier au C.H.U. du Point G**
- **Collaborateur du registre national des cancers du Mali**

Cher Maître

Ce travail est le fruit de vos efforts.

Votre simplicité, votre humanité, votre amour pour le travail bien fait font de vous un exemple.

La spontanéité avec laquelle vous avez accepté de diriger ce travail ne nous a pas fait douter de votre compétence et de votre savoir-faire.

C'est l'occasion solennelle de vous dire infiniment merci pour votre soutien et que ce travail soit un témoignage de notre reconnaissance !

Ce fut un véritable privilège pour nous de compter parmi vos étudiants.

Veillez agréer, cher maître, l'expression de notre vive reconnaissance et de notre profond attachement.

SIGLES ET ABREVIATIONS

Sigles et abréviations :

| | |
|-----------------------------------|--|
| ABC | : Complexe Avidine-Biotine |
| Ac | : Anti corps |
| Ag | : Antigène |
| ASCO | : American Society of Clinical Oncology (français) |
| CHU | : Centre Hospitalier Universitaire |
| DAB | : Diaminobenzidine |
| DER | : Département d'Enseignement et de Recherche |
| EDTA | : Ethylène Diamine Tétracétique |
| FISH | : Hybridation In Situ par Fluorescence |
| FMOS | : Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie |
| H | : Heure |
| HER2 | : Epidermal Growth Factor Receptor 2 (Français) |
| H₂O₂ | : Peroxide d'Hydrogène |
| IgG | : Immunoglobuline G |
| Ki67 (MIB1) | : Marqueur de prolifération des cellules |
| PAP | : Peroxidase-Anti Peroxidase |
| PBS | : Tampon Buffer (Phosphate Salin) |
| pH | : Potentiel Hydrogène |
| RO | : Récepteur aux Œstrogènes |
| RP | : Récepteur à la Progestérone |
| µm | : Micromètre |

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

LISTE DES FIGURES

| | |
|---|----|
| Figure 1. Traceur de l'antigène | 19 |
| Figure 2. Localisation des récepteurs en sein des cellules | 20 |
| Figure 3 : Répartition des patients selon le sexe | 34 |
| Figure 4 : Répartition des patients selon la tranche d'âge | 35 |
| Figure 5 : Classification luminal | 39 |

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|--|----|
| Tableau I : Classification moléculaire des cancers du sein | 23 |
| Tableau II: Interprétation de Her2 [22] | 32 |
| Tableau III : Répartition des patients selon la provenance | 36 |
| Tableau IV : Répartition des patients selon la profession | 36 |
| Tableau V : Répartition des patients selon l'ethnie | 37 |
| Tableau VI : Répartition des patients selon le siège du cancer | 38 |
| Tableau VII : Répartition des patients selon le type histologique | 39 |
| Tableau VIII : Répartition des patients selon le grade Hist pronostique | 40 |
| Tableau IX : Répartition des patients selon le traitement..... | 40 |
| Tableau X: Répartition des patients selon le résultat IHC..... | 41 |

TABLE DES MATIERES

Table des matières

| | | |
|----------|---|----|
| 1 | INTRODUCTION : | 1 |
| 2. | Objectifs..... | 4 |
| 2.1 | Objectif general: | 4 |
| 2.2 | Objectifs spécifiques: | 4 |
| 3. | GENERALITES | 6 |
| 3.1 | Définition | 6 |
| 3.2 | Rappel physiologique | 6 |
| 3.3 | Principe d’immunohistochimie | 18 |
| 3.4 | Anticorps utilisés [10]..... | 18 |
| 3.5 | Applications et limites | 20 |
| 1.1 | Généralités sur le cancer du sein :..... | 7 |
| 1.2 | Epidémiologie :..... | 7 |
| 1.2.1 | Mortalité : | 7 |
| 1.2.2 | Etiopathogénie : [13] | 8 |
| 1.2.3 | Les principaux facteurs favorisants : | 8 |
| 1.2.4 | Les antécédents familiaux :..... | 8 |
| 1.1.1.1. | Les femmes porteuses d’un ou de plusieurs gènes de prédisposition familiale au cancer du sein :..... | 8 |
| 1.1.1.2. | Les antécédents personnels de maladie du sein: | 8 |
| 1.1.1. | Les facteurs favorisants secondaires :..... | 9 |
| 1.3 | Les traitements substitutifs de la ménopause :..... | 9 |
| 1.3.1 | Le niveau socio-économique :..... | 9 |
| 1.3.2 | L’existence d’un cancer du côlon, de l’endomètre : | 9 |
| 1.3.3 | Anatomie Pathologique : | 9 |
| 1.3.4 | Aspects macroscopiques :..... | 10 |
| 1.4 | Aspects microscopiques :..... | 10 |
| 1.4.1 | Les carcinomes non infiltrants ou in situ :..... | 10 |
| 1.4.2 | Les carcinomes infiltrants :..... | 11 |

| | | |
|--------|--|----|
| 1.4.3 | Le carcinome papillaire : | 12 |
| 1.4.4 | Le carcinome cribriforme: | 12 |
| 1.4.5 | Le carcinome muqueux ou cancer colloïde : | 13 |
| 1.4.6 | Le carcinome tubuleux : | 13 |
| 1.4.7 | Les carcinomes à cellules fusiformes : | 13 |
| 1.4.8 | Les sarcomes : | 13 |
| 1.4.9 | Les formes particulières : | 13 |
| 1.4.10 | Les formes survenant sur terrain particulier : | 14 |
| 1.4.11 | Les tumeurs secondaires : | 14 |
| 1.5 | Caractéristiques biologiques des cancers : | 15 |
| 1.5.1 | Taille : | 16 |
| 1.5.2 | Grade : | 16 |
| 1.5.3 | Type histologique : | 16 |
| 1.5.4 | Statut ganglionnaire : | 16 |
| 1.5.5 | Autres marqueurs..... | 16 |
| 1.6 | Classification des sous-types moléculaires : | 23 |
| 1.6.1 | Luminal A : | 24 |
| 1.6.2 | Luminal B : | 24 |
| 1.6.3 | Basal : | 24 |
| 1.6.4 | ERBB2 : | 25 |
| 1.6.5 | Normal-like : | 25 |
| 1.6.6 | Autres marqueurs : | 26 |
| 1.7 | Pronostic : | 26 |
| 4 | MATERIEL ET METHODES | 28 |
| 4.1 | Cadre et lieu d'étude | 28 |
| 4.2 | Période d'étude | 28 |
| 4.3 | Type d'étude | 28 |
| 4.4 | Population d'étude | 28 |
| 4.5 | Echantillonnage | 28 |

| | | |
|-----|--|----|
| 4.6 | Technique opérationnelle..... | 28 |
| 4.7 | Collecte des données : Les variables étudiées étaient :..... | 32 |
| 4.8 | Gestion et analyse des données | 32 |
| 4.9 | Considération éthique et déontologique | 32 |
| 5 | DISCUSSION | 43 |
| | CONCLUSION | 46 |
| | RECOMMANDATIONS | 47 |
| | REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :..... | 49 |
| | RESUME : | 59 |

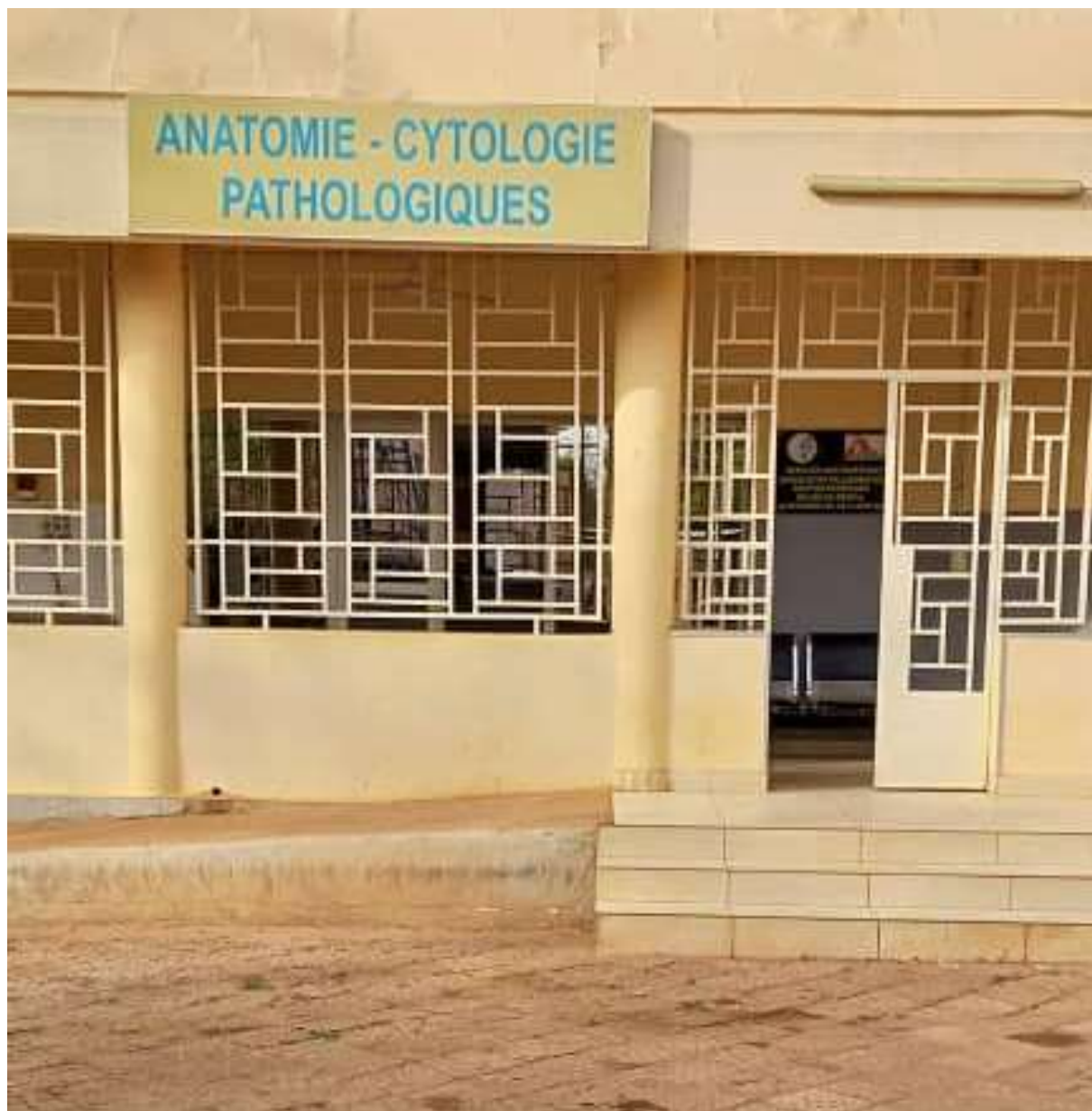


Illustration : Entrée du service d'ACP du Point-G

INTRODUCTION

1 INTRODUCTION :

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), 1,7 million de cancers du sein sont diagnostiqués chaque année chez les femmes. Mais ce nombre n'est pas resté constant, car il a considérablement progressé au cours des cinq dernières années d'où 6,3 millions de femmes vivant avec un cancer du sein diagnostiqué dans la seule année de 2022. La progression du cancer du sein a continué de façon inquiétante.

Depuis les dernières estimations enregistrées en 2022, l'incidence a augmenté de plus de 20% présentant un taux de la mortalité atteignant 14%. Le cancer du sein est la cause la plus fréquente de décès par cancer chez les femmes (522 000 décès) et le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les femmes dans les pays couverts par GLOBOCAN dans le monde [1].

En Europe occidentale, l'incidence du cancer du sein s'est révélée nettement supérieure à 90 pour 100 000 femmes par an, par rapport à 30 pour 100 000 femmes en Afrique de l'Est. En revanche, les taux de mortalité dans ces deux régions sont presque identiques à environ 15 pour 100 000, ce qui pointe clairement le diagnostic tardif et met en évidence une survie beaucoup moins bonne en Afrique de l'Est [1]

La détermination et l'exploration des facteurs pronostics et prédictifs de la réponse aux traitements basés sur l'expression des récepteurs aux œstrogènes, à la progestérone et de la protéine Her2/neu (statut RE/RP/Her2) favorisent une sélection en vue du meilleur choix thérapeutique [2]. La positivité aux récepteurs hormonaux améliore la thérapeutique et le pronostic, alors que l'amplification du gène Her 2 dans les cancers invasifs rend le pronostic mauvais avec une augmentation des récurrences et une survie diminuée par rapport au triple négatif [2].

Au Mali, il occupe le 1^{re} rang des cancers de la femme avec une fréquence de 12,4 pour 100 000 habitants dépassant celui du col utérin [3].

Ainsi, c'est dans le but d'améliorer la prise en charge des cancers du sein au Mali que ce travail a été initié avec des objectifs suivants.

OBJECTIFS

2. Objectifs:

2.1 Objectif general:

- Etudier les aspects anatomopathologiques et immunohistochimiques des cancers du sein au CHU Point G.

2.2 Objectifs spécifiques:

- Décrire les aspects sociodémographiques des patients atteints de cancer du sein ;
- Déterminer les types histologiques des cancers du sein ;
- Déterminer les sous-types moléculaires des cancers du sein ;
- Evaluer le grade histo-pronostic des patients atteints des cancers du sein.

GENERALITES

3. GENERALITES

3.1 Définition

Le cancer du sein correspond à une croissance relativement autonome de tissu néoformé au niveau de la glande mammaire [4]. Il peut s'agir d'un carcinome développé aux dépens de l'épithélium des canaux galactophores et des lobules.

Il existe deux formes typiques de cancers du sein [5] :

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

3.2 Rappel physiologique

Action des hormones gonadiques sur le sein

3.2.1 Œstrogène

Les œstrogènes agissent directement sur les canaux excréteurs de la glande mammaire. Ils ont pour effet de stimuler la croissance des canaux galactophores, élèvent l'index mitotique à l'extrémité du canal, entraînant la pigmentation de l'aréole. Ils stimulent la différenciation et le développement de l'épithélium galactophorique [6].

3.2.2 Progestérone

L'action directe de la progestérone sur la glande mammaire ne semble pouvoir s'exercer que si celle-ci a été préalablement préparée par les œstrogènes.

Elle entraîne une prolifération alvéolo-acineuse, son action complète celle des œstrogènes pour qu'elle limite la croissance des canaux galactophoriques. Elle permet le développement des acini. Au niveau du sein la progestérone s'oppose à l'augmentation de la perméabilité capillaire provoquée par les œstrogènes, elle diminue donc les phénomènes œdémateux [7].

1.1 Généralités sur le cancer du sein :

1.2 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 [8] :

27% des cancers féminins en Amérique du Nord

26% en Europe de l'Ouest

20% en Europe de l'Est **17%** en Afrique du Sud Est **15%** en Afrique de l'Ouest

12% au Japon

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 [8] ;

Aux Etats-Unis, on compte environ 186 000 nouveaux cas par an [9]. 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.

1.2.1 Mortalité :

L'augmentation d'incidence contraste avec la stabilisation, voire avec la diminution de la mortalité par cancer du sein en Europe. En effet, des années 1950 jusqu'en 1990, la mortalité due à cette maladie a augmenté dans tous les pays européens [10].

En 1995, le cancer du sein représentait 17% des décès féminins par cancer [11], ce qui est aussi le cas en 2022 à l'échelle européenne. Cette stabilisation, voire cette diminution de la mortalité, a été observée dans les pays européens, mais également au Canada et aux Etats-Unis [12]

1.2.2 Etiopathogénie : [13]

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.

1.2.3 Les principaux facteurs favorisants :

1.2.4 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 [14].

1.1.1.1. 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 [14].

1.1.1.2. 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 [14].

Une longue vie génitale expose à un risque accru (les pubertés précoces et les

ménopauses tardives).

1.1.1. Les facteurs favorisants secondaires :

1.1.1.1. 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 [15].

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 œstro-progestative sont débattus [15].

1.3 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.

1.3.1 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.

1.3.2 L'existence d'un cancer du côlon, de l'endomètre :

Elle constitue également un facteur de risque.

1.3.3 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 biopsie d'exérèse,

Des pièces de mastectomie.

1.3.4 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 [16].

1.4 Aspects microscopiques :

1.4.1 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, Comédons, Papillaires,

Et structures poly adénoïdes.

L'aspect macroscopique du C.C.I.S. peut se traduire par une tumeur au contour irrégulier ou par un placard tumoral mal individualisé.

L'aspect très caractéristique est la présence de « comédon ». C'est une forme rare : 4% des cancers [17].

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 [18].

Le carcinome lobulaire in situ (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 [19] ; 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.

1.4.2 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% [20].

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% [21].

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

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

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.

Macroscopiquement, il est caractérisé par un placard de blindage très mal limité.

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.

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.

1.4.3 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.

1.4.4 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.

1.4.5 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.

1.4.6 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.

1.4.7 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.

1.4.8 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.

1.4.9 Les formes particulières :

La forme médullaire :

C'est une forme dont le stroma est à prédominance lymphoplasmocytaire.

Les cylindromes :

Ils ne présentent pas de spécificités cliniques particulières par rapport aux

carcinomes habituels. Leur évolution serait plus favorable à celle des cylindromes ailleurs situés.

Histologiquement, les lésions sont semblables à celles observées dans les cylindromes des glandes salivaires [22].

Les formes à cellules apocrines.

Les formes à cellules riches en lipides : elles seraient d'un pronostic plus défavorable.

Les formes métaplasiques :

La cellule cancéreuse a la capacité de se transformer en prenant l'aspect d'une cellule qui appartient à une autre lignée. Nous en décrivons deux types :

Le carcinome mammaire métaplasique épidermoïde ou spinocellulaire : il est extrêmement rare.

Les formes à métaplasie chondroïde ou ostéoïde : elles aussi sont extrêmement rares notamment dans la forme pure.

1.4.10 Les formes survenant sur terrain particulier :

Chez l'enfant et l'adolescent, le carcinome est hautement différencié avec des images de sécrétion P.A.S +. On lui attribue le nom d'adénocarcinome juvénile.

Chez la femme enceinte et celle se trouvant au cours du post- partum, il est question cliniquement de forme inflammatoire en phase évolutive.

Histologiquement, nous notons un stroma abondant, œdémateux avec fréquemment des cellules géantes.

Chez l'homme, le cancer est rare, lorsqu'il s'observe, il est intra canalaire strict non infiltrant.

Le risque le plus élevé est observé chez les patients présentant un syndrome de KLINFELTER ou ayant un diagnostic d'orchite ou de gynécomastie [23].

1.4.11 Les tumeurs secondaires :

Elles sont exceptionnelles. En dehors des localisations secondaires d'hématosarcome, nous pouvons en retenir quelques exceptions telles que :

Le carcinome rénal,

le carcinome vulvaire, le carcinome gastrique, l'ostéosarcome.

1.5 Caractéristiques biologiques des cancers :

Les protéines ER, PR et HER2 :

Les protéines ER et PR sont des récepteurs nucléaires qui stimulent la prolifération cellulaire en présence d'œstrogènes ou de progestérones respectivement. Les cancers présentant ces récepteurs dépendent des œstrogènes pour proliférer et elles sont donc sensibles aux inhibiteurs des œstrogènes ou aux inhibiteurs de la synthèse de ses mêmes œstrogènes [24].

Nous déterminons le statut des récepteurs des œstrogènes en évaluant le pourcentage de cellules présentant un marquage immunohistochimique 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 [25]. 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 [26].

Un marquage immunohistochimique de plus de 1 % des cellules cancéreuses constatées dans le cancer devrait être considéré comme positif [26]. 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 estrogènes, les protéines ER et PR sont également des marqueurs de pronostic.

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 [27].

La méthode pour mesurer le HER2 consiste à mesurer par immunohistochimie la présence de la protéine dans le cancer infiltrant du sein selon des critères très précis [28]. 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 du gène. Les cancers classés score 1 + ou 0 sont considérés négatifs [28].

1.5.1 Taille :

La taille de la tumeur est plus élevée chez les patients présentant une négativité aux ER et PR [38]. Il ne semble pas y avoir de lien entre la taille de la tumeur et le statut de HER2 [29].

1.5.2 Grade :

Les cancers classés de haut grade sont plus souvent ER et PR négatifs et de grande taille (plus de 2 cm) [30]. L'expression de la protéine HER2 est également plus élevée chez les cancers de haut grade que chez les cancers de bas grade [31, 32].

1.5.3 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 [33].

1.5.4 Statut ganglionnaire :

Le lien entre les récepteurs ER, PR et HER2 et les métastases axillaires n'est cependant pas constant entre les études [34-35].

1.5.5 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, PR et HER2) 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.

3.3 Principe d'immunohistochimie

Son but est de mettre en évidence certaines protéines cellulaires, qu'elles soient cytoplasmiques (filaments intermédiaire), membranaires (Her2) ou nucléaires (récepteurs hormonaux), spécifiques pour un type ou une fonction cellulaire, à l'aide d'une réaction Antigène(Ag) – Anticorps(Ac), le complexe formé étant rendu visible, donc localisable, par un marqueur coloré [8]. Cette technique morphologique permet aussi la reconnaissance et la localisation in situ de protéines au sein des cellules (normales ou tumorales) d'un tissu donné. Elle a comme principe la liaison chimique entre un Anticorps et la substance contre laquelle il est dirigé : l'Antigène. Un système de détection utilisant des molécules marquées est ensuite appliqué pour identifier la réaction Ag-Ac.

Difficulté et challenge : obtenir un **ratio signal/bruit de fond** satisfaisant pour l'analyse [9] !

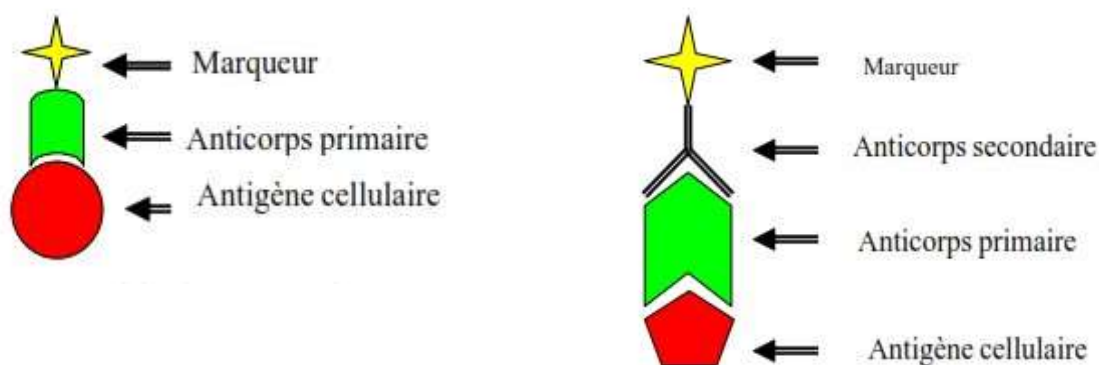
3.4 Anticorps utilisés [40]

Les anticorps spécifiques utilisés en immunohistochimie sont obtenus de deux façons différentes :

- Immuniser un animal (souris, lapin, cobaye) en lui injectant l'antigène donné et recueillir son sérum pour le purifier et isoler ensuite un anticorps polyclonal,
- Un animal (souris), recueillir ses lymphocytes, mettre ceux-ci en culture et après purification du surnageant de la culture, obtenir un anticorps monoclonal.

L'anticorps spécifique ainsi produit est ensuite soit isolé et marqué par un «révélateur» optique (Figure 1A), généralement la fluorescéine pour l'immunofluorescence, soit détecté par un second anticorps dirigé contre la partie constante du premier (anti-souris ou anti-lapin) marqué par un enzyme dont l'activité se manifeste par la formation d'un produit coloré à partir de la diaminobenzidine et **H2O2** pour la peroxydase (complexe peroxydase anti peroxydase: PAP) ou à l'aide du complexe avitine-biotine (ABC) (Figure 1B). L'anticorps marqué est incubé avec une coupe de tissu après démasquage de l'antigène au moyen du four à micro-ondes ou à l'aide d'enzymes [41]. Durant

cette incubation, l'anticorps marqué se fixe sur l'antigène spécifique (Figure 1B) le rendant ainsi visible et localisable, que ce soit dans le cytoplasme, les noyaux (Figure 2A) ou la membrane cellulaire (Figure 2B). Actuellement, dans la grande majorité des cas, les anticorps utilisés dans la pratique quotidienne sont des anticorps pouvant être utilisés sur des coupes de tissus fixés au formol et inclus en paraffine. Toutefois, certains immunomarquages exigent encore d'être réalisés sur du matériel tissulaire frais et immédiatement congelé, mais ces cas restent exceptionnels. A noter encore que le nombre des anticorps disponibles sur le marché, pour la plupart monoclonaux, ne fait que croître de jour en jour [42]. Si d'une façon générale un examen immunohistochimique exige au moins 24h (démasquage, incubation avec l'anticorps etc.), il existe actuellement des méthodes rapides, utilisables même lors d'examens extemporanés [43]. (**Trop long**)



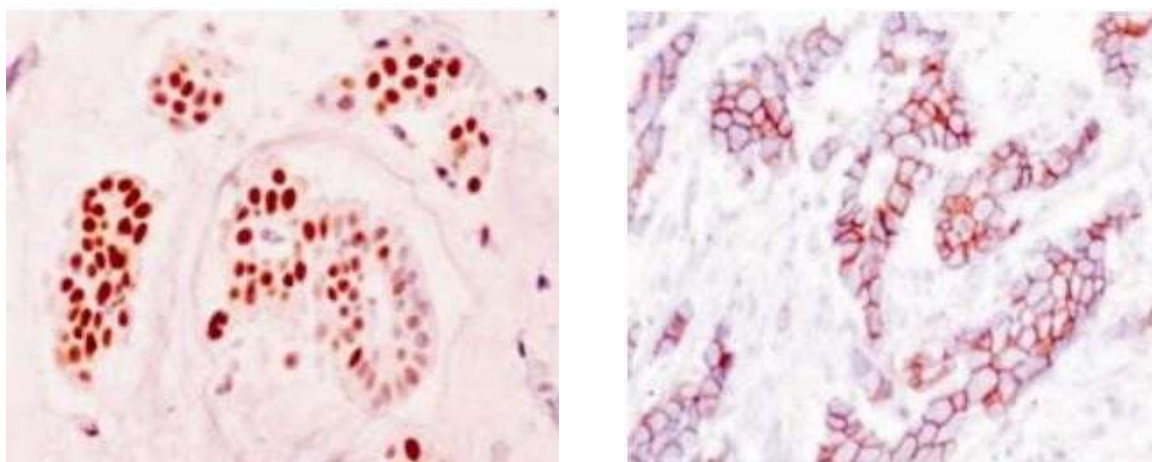
A [4]

B [4]

Figure 1 : Traceur de l'antigène

A (méthode en une étape : l'anticorps spécifique, marqué par un «révélateur chromogène » se fixe sur l'antigène permettant ainsi sa visualisation et précisant sa localisation)

B (Méthode en deux étapes : sur l'anticorps primaire (de la souris ou du lapin) vient se greffer un anticorps secondaire (anti-souris ou anti-lapin) marqué).



A [4]

B [4]

Figure 2 : Localisation des récepteurs en sein des cellules

A : Mise en évidence des récepteurs nucléaires à la progestérone dans un carcinome canalaire invasif du sein.

B : Mise en évidence d'une surexpression de HER2 dans la membrane des cellules carcinomateuses mammaires.

3.5 Applications et limites

La détection de molécules ayant une importance pronostique et/ou thérapeutique représente également une indication largement reconnue pour des examens immunohistochimiques. Le carcinome mammaire est un exemple classique. D'une part, l'immunohistochimie permet de mettre en évidence la présence ou non des récepteurs hormonaux nucléaires, mais encore de quantifier la proportion de cellules positives (Figure 2A). Il est connu de longue date que les tumeurs exprimant les récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone ont un meilleur pronostic que celles qui sont négatives. De plus, ce résultat va déterminer la mise en œuvre ou non d'un traitement aux anti-œstrogènes. Enfin, il a été établi, par exemple, que les tumeurs mammaires qui sur expriment la protéine cerbB2 (ou HER2, protéine membranaire) ont un pronostic beaucoup plus sombre, car elles se révèlent généralement résistantes aux traitements oncologiques habituels (Figure 2B). Par contre, elles sont susceptibles de répondre positivement à une thérapie ciblée, en 1ère intention, par l'Herceptine®. L'anticorps monoclonal

MIB1 (Ki67) permet de mettre en évidence la fraction des cellules en prolifération, ce qui permet d'évaluer l'activité effective de multiplication cellulaire au sein d'une tumeur, ce qui a un impact certain sur le pronostic [44]. Dans de très rares situations, l'immunohistochimie permet de distinguer, avec un assez grand degré de fiabilité, entre une prolifération cellulaire bénigne et maligne. C'est le cas par exemple lors d'une prolifération lymphocytaire au sein de laquelle on peut mettre en évidence une monoclonalité des cellules grâce à un antigène dirigé soit contre les chaînes légères, soit contre les chaînes lourdes des IgG. A noter enfin que l'immunohistochimie est une technique qui se révèle aussi utile en cytopathologie, méthode diagnostique moins invasive [45, 46]. Comme toutes les méthodes, l'immunohistochimie a ses exigences et ses limites. Pour satisfaire aux exigences requises et éviter les pièges, il est bon de rappeler les faits suivants :

3.5.1 Exigences techniques

3.5.1.1 Durée de vie des anticorps

Tous les anticorps ont une « durée de vie » limitée, de ce fait les anticorps doivent être stockés dans des conditions adéquates. Ils doivent être utilisés avant la date limite de conservation (risque de faux négatif). Cet examen s'applique uniquement au tissu bien conservé. L'autolyse ainsi que la conservation prolongée du tissu dans le formol entraînent une dénaturation de l'antigène (risque de faux négatif) et une diffusion de celui-ci dans les tissus avoisinants ; conduisant à une image ininterprétable (à imprégnation non spécifique).

3.5.1.2 Démasquage

La procédure de démasquage des antigènes est cruciale [47]. Que celui-ci se fasse par voie enzymatique ou au moyen d'un four à micro-ondes, il doit être dosé de façon optimale. Un démasquage insuffisant mène à des résultats faux négatifs, un démasquage excessif peut avoir pour conséquence une fausse positivité plus ou moins diffuse.

3.5.1.3 Formation

La réalisation d'examens immunohistochimiques exige une excellente formation ainsi qu'une discipline rigoureuse de la part des techniciennes et techniciens chargés de leur exécution. Une période d'apprentissage est donc indispensable.

3.5.2 Pièges lors de l'interprétation

On peut parfois constater une réaction croisée avec d'autres antigènes. De tels résultats faussement positifs doivent être corrigés sur la base des données cliniques et histologiques conventionnelles. Il en va de même pour une fixation non spécifique de l'anticorps aux tissus. La présence dans le tissu examiné d'une activité peroxydase endogène ou d'une affinité particulière pour le complexe avidine-biotine peut être à l'origine de faux positifs.

La présence de cellules normales au sein d'un tissu tumoral peut amener à de fausses conclusions.

3.5.3 Prix

Enfin, comme tout examen, l'immunohistochimie a un prix. Toutefois, le prix des anticorps les plus utiles a nettement baissé depuis leur introduction. De plus, pour être à même d'effectuer cette technique, il n'est pas nécessaire de disposer d'un nombre considérable d'anticorps.

3.5.4 Accessibilité de l'immunohistochimie

L'immunohistochimie n'est pas accessible à tous les patients car l'examen à un coût. Avant le début de cette activité, les malades payaient 180 000fcfa pour faire l'examen dans d'autres pays. Actuellement les malades payent 50 000fcfa seulement.

Tableau I : Classification moléculaire des cancers du sein

| Critères | Luminal A | Luminal B | Her 2 | Basal |
|----------------------|---|---|---|--|
| Clinico-Pathologique | 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 trastuzumab | Haut grade réponse aux sels de platine et inhibiteurs de PARP mauvais pronostic |
| Immunohistochimie | RE+/RP+ Her 2- Ki67 < 14% | RE+/RP+/Her 2+ Où RE+/RP+/HER2- ki67 > 14% | RE+/RP+ HER2+ | RE- /RP+/Her2- Et CK 5/6+ Et/ou EGFR+ |

1.6 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 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»** [57]. 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 [58, 59]. Certains cancers ne possèdent aucun de ces marqueurs et par conséquent, ils ne sont pas classifiés. 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.

1.6.1 Luminal A :

Les cancers de type luminal A sont typiquement ER et/ou PR positifs ainsi que HER2 négatifs [60]. Ce sous-type de carcinomes est le plus fréquent de tous et représente environ un taux allant de 60 à 70 % des cancers chez les femmes caucasiennes [61].

Plus de 60 % des patients atteints de ce carcinome sont âgés de plus de 60 ans [62]. Donc de ce cas précis les cancers sont généralement des tumeurs plus petites que dans les autres sous-types et sont plus fréquemment de bas grades [61, 62]. Quant aux métastases ganglionnaires, elles sont moins fréquentes dans les carcinomes de sous-type luminal A comparativement aux carcinomes de sous-type ERBB2 [61, 62]. 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.

1.6.2 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 [61, 62]. La proportion de luminal B est de 11 ou 12 % [61,63]. Près de 50 à 60 % des carcinomes de sous-type luminal B sont de grade 3 [63, 64]. La proportion des 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 [64, 65]. Les carcinomes de sous-type luminal B sont généralement plus gros que les carcinomes de sous-type luminal A [66]. Ces carcinomes présentent un profil de positivité des cytokératines identique à celui des carcinomes de sous-type luminal A.

1.6.3 Basal :

Ces carcinomes sont caractérisés par l'absence des protéines ER, PR et HER2 [65, 66]. 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 [62]. 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 [67]. Les carcinomes négatifs à ces deux marqueurs ne sont pas classifiés [67]. 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 [65, 67]. Les carcinomes de type basal expriment au moins un des marqueurs des cellules basales/myoépithéliales (CK 5/6 ou EGFR) [68].

1.6.4 ERBB2 :

Ce type de carcinome s'identifie par l'absence des ER et PR ainsi qu'une amplification du gène HER2 [66, 67]. 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 [50, 55, 58].

Les différentes cytokératines analysées démontrent qu'ils peuvent avoir une positivité pour les marqueurs de types basal et myoépithélial [65].

1.6.5 Normal-like :

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 [57]. Certaines études de micropuces d'ARNm démontrent un profil des *normal-like* ressemblant au carcinome de sous-type luminal A [55, 65]. D'autres études prouvent un lien se rapprochant de ceux exprimés par le sous-type basal [50, 52, 66]. L'analyse de micropuces d'ARN montre un profil d'expression en ARNm caractéristique des

tissus normaux du sein [50, 55, 59].

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 [65]. 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.

1.6.6 Autres marqueurs :

Plus récemment, ont été abondamment discutés dans 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 [67]. De plus, les bénéficiaires de ce test sont bien des patients qui présentent des carcinomes positifs aux récepteurs hormonaux sans envahissement ganglionnaire.

1.7 Pronostic :

Il dépend de plusieurs éléments qui sont :

Statut performance de l'OMS La classification pT.N.M.

Le grade histologique (SBR)

Les facteurs de risque métastatique clinique [68]

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.

MATERIEL ET METHODES

4 MATERIEL ET METHODES

4.1 Cadre et lieu d'étude

L'étude s'est déroulée dans le service d'anatomie et cytologie pathologiques du CHU point G de Bamako.

4.2 Période d'étude

L'étude s'est déroulée du 01 janvier 2022 au 31 décembre 2023 soit une durée de 2 ans ; portant sur les cas de cancers du sein diagnostiqués à l'histologie et qui ont fait l'objet d'un examen immunohistochimique.

4.3 Type d'étude

Il s'agissait d'une étude rétrospective descriptive.

4.4 Population d'étude

Elle était constituée par tous les cas de cancers du sein diagnostiqués à l'histologie dans le service.

4.5 Echantillonnage

4.5.1 Critères d'inclusion : ont été inclus

Tous les cas de cancers du sein diagnostiqués à l'histologie pour lesquels, les blocs de paraffine étaient en bon état de conservation et qui ont bénéficié d'un examen immunohistochimique pendant la période d'étude.

4.5.2 Critères de non inclusion : n'ont pas été inclus,

- tous les cas de cancers du sein diagnostiqués à l'histologie dont les blocs de paraffine n'étaient pas dans un état de bonne conservation ;
- les cas n'ayant pas bénéficié d'un examen immunohistochimique ;
- tous les cas d'examen immunohistochimique réalisés en dehors de la période d'étude.

4.6 Technique opérationnelle

4.6.1 Fixation

C'est une étape essentielle dans la préparation tissulaire.

4.6.1.1 Contrôle du temps d'ischémie chaude (TIC)

Il dépend de la complexité de l'intervention, de la dextérité du chirurgien !

4.6.1.2 Contrôle du temps d'ischémie froide (TIF)

Il dépend de la distance entre le bloc opératoire et le laboratoire, du mode d'acheminement (noter l'heure de la mise en fixateur). Le temps d'ischémie froide doit être inférieur à 1 heure. Les prélèvements doivent être fixés le plus rapidement possible dans le fixateur : pour les prélèvements à l'état frais, adresser le plus rapidement possible au laboratoire (<1h), prédécouper les pièces opératoires dans le fixateur et enfin noter et faire noter l'heure du prélèvement et l'heure de mise en fixateur. La fixation se fait avec le formol neutre tamponné à 10% pendant 8 heures minimum. Cette durée de fixation est variable, quelques heures suffisent pour les petits fragments.

4.6.2 Macroscopie

Après la description macroscopique, les prélèvements sont faits et ensuite mis dans des cassettes susceptibles de subir une inclusion dans la paraffine.

4.6.3 Technique d'inclusion

L'étape de circulation consiste à faire séjourner les prélèvements dans une série de liquides intermédiaires.

- Fixation

Dans 2 bains de Formol 10% (1h40min) chacun.

- Déshydratation par l'alcool

Elle débarrasse le tissu de l'eau qu'il contient. La déshydratation se fait dans 5 bains d'alcool de degré croissant 75%, 80%, 90%, 95%, et absolu (1h30 et 2h).

- Eclaircissement par le toluène

Il permet de remplacer l'alcool par un solvant de la paraffine et à chasser l'alcool par trois bains successifs de toluène. Le toluène rend le tissu transparent (d'où éclaircissement). Il se déroule dans trois bains de toluènes (1h, 1h30, et 2h).

- Imprégnation dans la paraffine

C'est l'étape terminale de la circulation, réalisée par passage du tissu dans la paraffine liquide : 2 bains de Paraffine (2h et 3h).

- **Inclusion dans la paraffine**

L'inclusion ne se fait de façon satisfaisante que si la pièce à couper ne contient ni d'eau ni de solvant intermédiaire (alcool).

- **Coupe au microtome**

Après montage du bloc dans le porte-bloc du microtome destiné à produire de fines tranches (3-5 μ m), la réalisation des rubans est effectuée à l'aide du microtome. Ces coupes sont étalées en les dépliant sur la lame par flottation à la surface d'un bain chaud [69]. Des coupes de tissus tumoraux sont étalées sur des lames prétraitées pour une adhésion maximale du tissu au support, puis incubées pendant 60 min à 58°C ou pendant une nuit à 37°C.

- **Déparaffinage, réhydratation**

Le reste de la paraffine est éliminé par trois passages successifs dans des bains de toluène (5min chacun). Les lames sont ensuite plongées dans 3 bains d'alcool à concentration décroissante (5 min chacun) et réhydratées par un rinçage à l'eau distillée (5 min).

4.6.4 Marquage des coupes [70]

- **Démasquage**

Le démasquage antigénique est réalisé au bain-marie, d'une durée de 20 à 40 min à 98°C. Selon l'anticorps sélectionné le démasquage des antigènes se fera soit en tampon citrate pH 6, soit en tampon EDTA pH 8, soit en tampon tris/EDTA pH 9.

- **Cerclage des coupes**

Les coupes seront encerclées avec un crayon spécial pour éviter la diffusion des solutions.

- **Blocage des peroxydases**

Nous avons fait le blocage des peroxydases endogènes par les peroxydes d'hydrogène à 3% pendant 30 min. Après les lames sont rincées dans le tampon PBS pendant 5 min.

- **Application des Anticorps (Ac)**

Nous avons :

Appliqué l'Ac primaire dilué ou près à l'emploi selon la technique pendant 60 min dans une chambre humide ;

Rincer les lames dans le tampon PBS 1min puis 5 min ;

Déposer le polymère HRP sur les lames pendant 30 min ;

Rincer dans le tampon PBS 1min puis 5 min ;

- **Révélation**

La révélation se fait avec la solution de DAB (diaminobenzidine) extemporanément préparée :

Déposer le DAB pendant 5 min ;

Rincer à l'eau distillée ;

Contre colorer à l'hématoxyline pendant 1min ;

Rincer à l'eau distillée.

- **Montage**

Enfin, on procède au montage des coupes entre lame et lamelle en utilisant un milieu aqueux spécifique (Eukitt ou baume de canada).

- **Lecture des lames après technique**

Les récepteurs à l'œstrogène et à la progestérone sont considérés positifs lorsque plus de 10% des noyaux des cellules tumorales sont marqués, quelle que soit l'intensité du marquage [71, 72]. Actuellement, le seuil fixé à 1% est introduit dans les recommandations nord-américaines [73].

Le score Her2 déterminé selon les recommandations de l'ASCO (Tableau I) [74], varie de 0 à 3+. Pour les tumeurs ayant un score 2+, considéré équivoque, une étude complémentaire par FISH (hybridation in situ par fluorescence) est nécessaire.

Tableau II: Interprétation de Her2 [22]

| Score | Marquage | Interprétation |
|-------|--|----------------|
| 0 | Absence de marquage ou marquage membranaire intéressant moins de 10% de cellules tumorales marquées | Négatif |
| 1+ | Faible marquage membranaire intéressant plus de 10% des cellules tumorales | Négatif |
| 2+ | Marquage membranaire complet, faible à modéré, intéressant plus de 10% de cellules tumorales ou moins de 30% avec un marquage membranaire intense et complet | équivoque |
| 3+ | Marquage membranaire intense de plus de 30% des cellules tumorales | Positif |

L'expression de l'index mitotique Ki67 (MIB1) est évaluée selon la proportion estimée du marquage nucléaire des cellules tumorales. Les tumeurs ayant un $Ki67 > 14\%$ sont des tumeurs prolifératives.

Contrôle de qualité

Les témoins externes étaient des tumeurs connues exprimant les récepteurs à l'œstrogène et à la progestérone à 100 % et les témoins internes étaient les cellules galactophoriques normales. Pour l'expression de l'oncoprotéine Her2 des témoins.

4.7 Collecte des données : Les variables étudiées étaient :

- les variables sociodémographiques : âge, sexe, ethnie ;
- Les récepteurs : œstrogène, progestérone, Her2.

4.8 Gestion et analyse des données

La saisie et l'analyse des données ont été faites à l'aide du logiciel SPSS 22.0. Une saisie simple des textes a été faite à l'aide du logiciel Word 2010, les tableaux et les graphiques ont été conçus via le logiciel Excel 2010.

4.9 Considération éthique et déontologique

La confidentialité des données recueillies à la suite d'examen anatomopathologique a été observée. Les patients n'étaient inclus qu'après leur consentement éclairé. Les résultats ainsi obtenus seront publiés au besoin.

5. Résultats

Aspects socio-démographiques :

Frequence

- Nous avons recueillies 139 cas de cancers du sein avec immuno sur 834 cas de cancers du sein avec une fréquence estimée à 49,82% durant la période de 2022-2023.

- La fréquence des cancers avec immunohistochimie est estimée 58,9% durant la période 2022-2023 au CHU POINT G.

Sexe

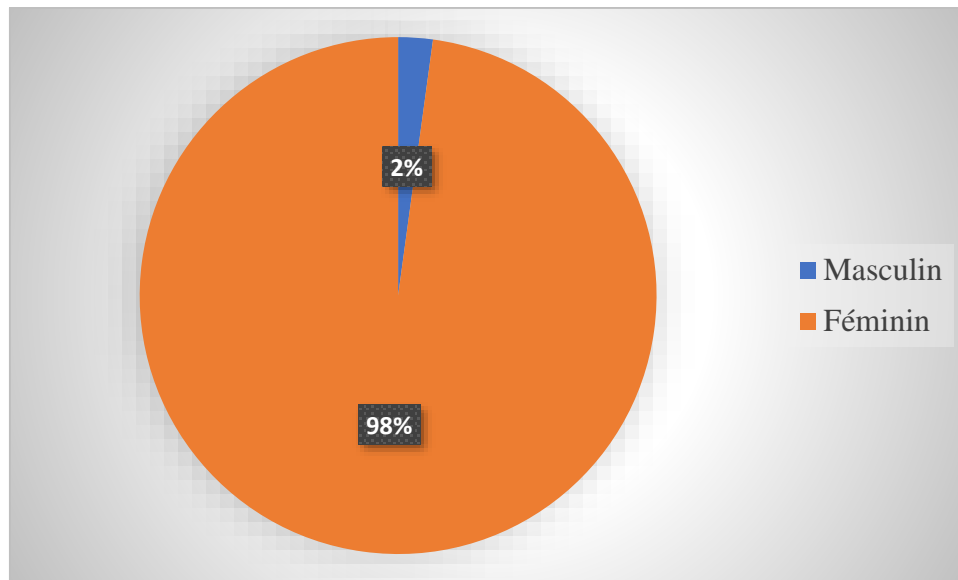


Figure 3 : Répartition des patients selon le sexe

Le sexe féminin était le plus représenté avec 98% soit un sex-ratio de 45,3.

Age

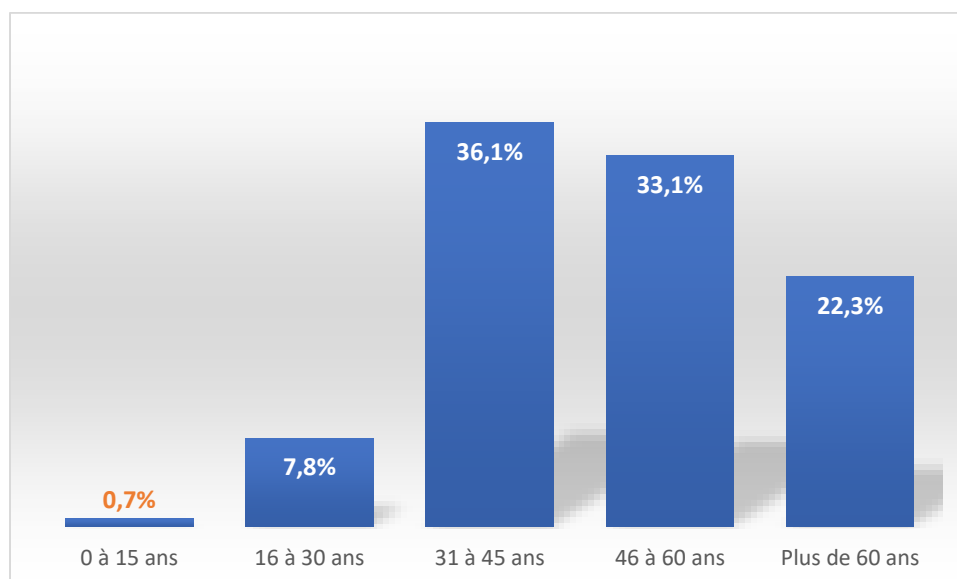


Figure 4 : Répartition des patients selon la tranche d'âge

La tranche d'âge de 31 à 45 ans était majoritaire avec 36,1%. La moyenne d'âge était de $49,24 \pm 14,77$ avec des extrêmes de 2 et 90 ans.

Tableau III : Répartition des patients selon la provenance

| Provenance | Fréquence | Pourcentage |
|-------------------|------------------|--------------------|
| Bamako | 59 | 42,4 |
| Sikasso | 23 | 16,5 |
| Koulikoro | 20 | 14,4 |
| Kayes | 11 | 7,9 |
| Ségou | 10 | 7,2 |
| Tombouctou | 7 | 5,0 |
| Mopti | 5 | 3,6 |
| Gao | 3 | 2,2 |
| Kidal | 1 | 0,8 |
| Total | 139 | 100,0 |

La majorité des patients provenait de Bamako (42,4%).

Tableau IV : Répartition des patients selon la profession

| Profession | Fréquence | Pourcentage |
|-------------------|------------------|--------------------|
| Ménagère | 87 | 62,6 |
| Fonctionnaire | 31 | 22,3 |
| Commerçante | 14 | 10,1 |
| Etudiante | 3 | 2,2 |
| Autres | 4 | 2,8 |
| Total | 139 | 100,0 |

Plus de la moitié des patients étaient des ménagères (62,6%).

Tableau V : Répartition des patients selon l'ethnie

| Ethnie | Fréquence | Pourcentage |
|------------------|------------------|--------------------|
| Peulh | 34 | 24,5 |
| Bambara | 28 | 20,1 |
| Minianka/Sénoufo | 17 | 12,2 |
| Malinké | 15 | 10,8 |
| Sarakolé | 12 | 8,6 |
| Sonrhäi | 12 | 8,6 |
| Autres* | 7 | 5,0 |
| Dogon | 5 | 3,6 |
| Kassonké | 4 | 2,9 |
| Touareg | 3 | 2,2 |
| Bobo | 2 | 1,5 |
| Total | 139 | 100,0 |

Les peulhs étaient majoritaires avec 24,5% suivi des Bambara (20,1%).

Tableau VI : Répartition des patients selon le siège du cancer

| Siège du cancer | Fréquence | Pourcentage |
|---|------------------|--------------------|
| Quadrant supéro-interne | 42 | 30,2 |
| Quadrant supéro-externe | 27 | 19,4 |
| Quadrant inféro-interne | 18 | 12,9 |
| Quadrant supéro-externe et inféro-interne | 11 | 7,9 |
| Quadrant inféro-externe | 9 | 6,5 |
| Quadrant supéro-interne et inféro-interne | 9 | 6,5 |
| Quadrant supéro-externe et inféro-externe | 3 | 2,2 |
| Quadrant supéro-interne et inféro-externe | 3 | 2,2 |
| Quadrant supéro-externe et supéro- interne | 2 | 1,4 |
| Quadrant inféro-interne et inféro-externe | 1 | ,7 |
| Indéterminée | 14 | 10,1 |
| Total | 139 | 100,0 |

Le cancer était localisé dans le quadrant supéro-interne dans 30,2% des cas.

Tableau VII : Répartition des patients selon le type histologique

| Type histologique | Fréquence | Pourcentage |
|---|-----------|-------------|
| Carcinome infiltrant de type non spécifique | 128 | 92,1 |
| Carcinome lobulaire infiltrant | 4 | 2,8 |
| Carcinome adénoïde kystique | 3 | 2,3 |
| Autres* | 4 | 2,8 |
| Total | 139 | 100,0 |

Autres* : carcinome médullaire, carcinome mucineux, carcinome endocrine du sein.

La majorité soit 92,1% avait un carcinome infiltrant de type non spécifique.

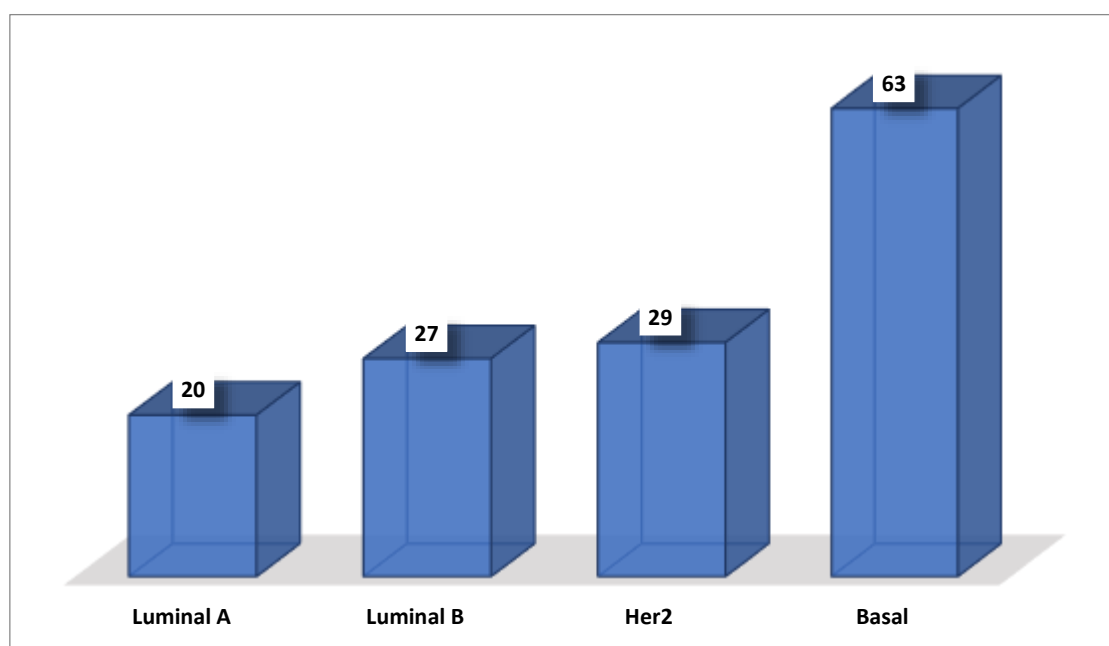


Figure 5 : Classification moléculaire des cancers du sein.

Les triples négatifs ont été les plus représentés avec 63 cas suivis du type Her2+ avec 29 cas ; le luminal B avec 27 cas et le luminal A avec 20 cas.

Tableau VIII : Répartition des patients selon le grade histo-pronostic.

| Grade Hist pronostique | Fréquence | Pourcentage |
|-----------------------------------|------------------|--------------------|
| Grade I | 8 | 5,8 |
| Grade II | 86 | 61,9 |
| Grade III | 45 | 32,4 |
| Total | 139 | 100,0 |

Le grade II était le plus représenté avec 61,9%.

Tableau IX : Répartition des patients selon le traitement

| Traitement | Fréquence | Pourcentage |
|--------------------------------|------------------|--------------------|
| Chimiothérapie | 84 | 60,4 |
| Chirurgie | 9 | 6,5 |
| Radiothérapie | 2 | 1,4 |
| Chimiothérapie et chirurgie | 44 | 31,7 |
| Total | 139 | 100,0 |

Plus de la moitié des patients avait reçu une chimiothérapie soit 60,4%.

Tableau X: Répartition des patients selon le résultat IHC

| Résultat IHC | Fréquence | Pourcentage |
|--------------------------------|------------------|--------------------|
| Triple négatif | 63 | 43,9 |
| Her2+ | 29 | 20,9 |
| Récepteur hormonaux positif | 47 | 35,2 |
| Total | 139 | 100,0 |

La majorité des IHC soit 45,3% était triple négatif suivie des récepteurs hormonaux positif avec 37,8% et Her2+ avec 20,9%.

DISCUSSION

5 DISCUSSION

Depuis 2018, année marquant le début des activités de la technique manuelle d'immunohistochimie au CHU Point G à Bamako, la demande d'examen immunohistochimique n'a cessé d'augmenter.

6.1 Difficultés et limites : elles étaient surtout liées à

Un mauvais conditionnement des pièces entraînant une mauvaise fixation ;

A la technique, d'où l'importance cruciale d'une formation adéquate dans la manipulation et l'utilisation des anticorps ;

L'expérience minimale du pathologiste dans l'interprétation des groupes histologiques.

5.2 Epidémiologie

5.2.1 Sexe

Le sexe féminin était le plus représenté avec 98% soit un sex-ratio de 45,3. Nous avons trouvé une prédominance féminine. Ceci pourra s'expliquer par le fait que le cancer du sein est plus fréquent chez la femme que chez l'homme.

6.2.2 Age

L'âge moyen des patients était de 49 ans. Les extrêmes d'âge étaient de 2 ans et 90 ans. C'est dans la tranche d'âge 31-45 ans que les cancers du sein étaient les plus représentés avec 36,1%. Ce résultat est similaire à celui de Berrada G [75] avec un âge moyen de 49 ans. La tranche d'âge la plus touchée était celle de 50-60 ans avec 42,85%.

6.2.3 La Profession

Les ménagères représentaient 87 cas de l'effectif des patients soit 62.6% constituant le 1^{er} rang, elles étaient suivies de 22.3% de fonctionnaires formant le 2^{ème} rang.

6.2.4 La Provenance

La majorité de nos patients provenaient de la ville de Bamako, et de la région de Sikasso avec respectivement avec 42,4% et 16,5%. Ce qui a été prouvé et décrit par Mallé B en 2011 [76]. Ces résultats sont différents de celui de Coulibaly A.

qui a trouvé en 2008 à Bamako la région de Kayes suivie du district de Bamako [77].

6.2.5 Expression des récepteurs hormonaux

Pour les récepteurs hormonaux, nous avons trouvé que l'expression était positive dans 23 cas (16,5%) aux œstrogènes et dans 21 cas (15,1%) aux œstrogènes et à la progestérone. Dans 29 cas (20,9%), il y avait une surexpression à l'Her2. Ce résultat est légèrement différent de celui de Ly et al [78] au Mali qui ont rapporté l'expression positive dans 44 cas (39%) pour les récepteurs aux œstrogènes, 31 cas (29%) pour les récepteurs à la progestérone et une surexpression à l'Her2 dans 20 cas (18%); et inférieur à ceux de Berrada G [10] qui a rapporté dans son étude 90,91% de RO positif et 2,98% de Her2+. Fouad et al [77] à Fès ont rapporté 55,5% de tumeurs RO positif, 64,5% RP positif et 27,5% de Her2 positif.

6.2.6 Sous types-moléculaires

Nous avons trouvé le triple négatif dans 61/139 cas (43,9%), suivi de luminal B avec 27/139 cas (19,4%), de type Her2+ avec 29/139 cas (20,9%) et de luminal A avec 20/139 cas (15,8%). Au Cameroun Antagana et al [76] ont rapporté un résultat similaire avec 37,98% de cas de triple négatif, suivi des tumeurs luminal A (36,06%), type Her2+ (12,98%) et luminal B (7,21%). A l'issue des résultats de Ly et al [77] au Mali ils ont rapporté le triple négatif dans 47% des cas (53/112) [24] et 54,3% de luminal A, 16% de luminal B, 11,3% de Her2+, 11,3% de triple négatif [75].

6.2.7 Les grades histologiques de SBR-EE

Dans notre étude, nous avons trouvé le grade II de SBR-EE avec un effectif de 86 soit 61,9 % des cas suivit de grade III de SBR-EE avec 45 soit 32,4 % soit un total de 94,3% de grade II et III. Ce résultat est légèrement supérieur à celui d'Essiben, F. et al [78] au Cameroun, qui ont rapporté 89,2 % de grade histologiques SBR II et III.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

2 7. CONCLUSION

En fin le cancer du sein reste toujours un problème de santé publique. C'est une affection féminine. Mais, il peut s'observer chez l'homme.

La tranche d'âge la plus représentée était celle de 30-60 ans (67,7%).

Les récepteurs hormonaux : RO était positive à 35,5% ; RP à 11,8% ; et Her2 à 23,7%.

Les sous- types moléculaires : le triple négatif était le plus représenté avec 39,8% suivi de luminal B avec 29% ; du type Her2 avec 23,7 % ; et de luminal A avec 7,5%.

RECOMMANDATIONS

Vue nos résultats nous formulons les recommandations suivantes :

À la direction du CHU du Point G et au ministère de la santé et des affaires sociales

- Mettre tout en œuvre pour la pérennité de cette activité indispensable dans le laboratoire d'anatomie pathologique ;
- mettre en place un cadre réglementaire pour la gestion financière des coûts de prestations à un prix abordable pour le malien moyen et/ou en inscrivant l'immunohistochimie dans l'Assurance Maladie Obligatoire (AMO) ou dans l'Agence Nationale d'Assistance Médicale (ANAM).
- compte tenu de la spécificité des Anticorps (livraison entre 2 et 4°C), il faut un appel d'offre spécial.

Au personnel de santé

- veiller à la bonne pratique de l'activité avec les règles de l'art,
- assurer la formation continue du personnel concerné par la mise à jour des connaissances.
- Demander systématiquement l'examen immunohistochimique pour les cas de cancers du sein diagnostiqué.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

- 1. GLOBOCAN 2022** Dernières statistiques mondiales sur le cancer au à 2 millions de nouveaux cas en 2022s. L'augmentation marquée du cancer du sein demande des réponses. Genève/Lyon (suisse/France) 2013 ; 222 : 1-3.
- 2. Traoré CB, Kamaté B, Coulibaly B, Mallé B et al.** Cancer à Bamako de 2012 ; 11(1) : 5-10.
- 3. Y. Zemmouri a, D. De Crozeb, A. Vincent Salomon c, R. Rouzier a d, C. Bonneau a d.** Caractérisation moléculaire des cancers du sein en pratique clinique. 2016 ; 44(5):285-292.
- 4. TRAORE CB, Coulibaly B, Mallé B et al.** Bamako de 2006 à 2010. Données du registre des cancers au Mali. Rev path. 2012
- 5. Larra F.** Manuel de cancérologie. *Doin éditeur Paris 1984 ; p 239.*
- 6. Donegan WL.** Diagnosis in Donegan WL. Spratt JS eds. *Cancer of the breast.1988 ; 125-166.*
- 7. Haler Montejo M.** Variations morphologiques et volumétriques du sein. Thèse (Pr. C.gros), Strasbourg, 1973.14.Petro R, Borcham J, Charke M et al. UK and USA breast cancer deaths down 25% in year 2000 at ages 20-69 years. *Lancet* 2000 ; 355 ; 1822.
- 8. Boyle P & Ferlay J.** Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Annals of oncology* 2005 ; 16 :481-8.
- 9. Genton CY.** Immunohistochimie : Son principe, ses applications et ses limites *.Clin Mother Child Health. 2006; 3(1): 477-481.*
- 10. Werner M, Chott A, Fabiano A, Battifora H.** Effect of formalin tissue fixation and processing on immunohistochemistry. *Am J Surg Pathol. 2000; 24: 1016-1019.*
- 11. Berrada G.** Rapport de projet de fin d'étude : Immunohistochimie en pathologie cancéreuse. *Université Sidi Mohamed Ben Abdallah 2014 ; 37pages*
- 12. Leong ASY, Cooper A, Leong FJW-M.** Manual of diagnosis antibodies for immunohistochemistry. *Greenwich Medical Media, London, 2003.*

- 13. Kammerer U, Kapp M, Gassel AM, Richter T, Tank C, Dietl J et al.** A new rapid immunohistochemical staining technique using the Envision antibody complex. *J Histochem Cytochem.* 2001;49: 623-630.
- 14. Birner P, Ritzi M, Musahl C, Knippers R, Gerdes J, Voigtlander T et al.** Immunohistochemical detection of cell growth fraction in formalin-fixed and paraffin- embedded murine tissue. *Am J Pathol.* 2001; 158:199-206.
- 15. Nadji M, Gangei P.** Special report. Immunocytochemistry in diagnosis cytology: a 12- year perspective. *Am J Clin Pathol.* 1990; 94: 470-475.
- 16. Leung SW, Bedard YC.** Simple miniblock technique for cytology. *Mod Pathol.* 1993; 6:630-632
- 17. <http://www.inserm.fr/thematiques/cancer/dossiers/cancer-du-sein>.**
- 18. Pathologie cytologie développement.** Techniques d'anatomie et de cytologie pathologiques : technique manuelle d'immunohistochimie sur des coupes tissulaires.79-82.
- 19. Awada A, Hendlisz A, Gil T, Bartholomeus S, Mano M, Valeriola de D et al.** Phase I safety and pharmacokinetics of BAY43-9006 administered for 21 days on/7 days off in patients with advanced, refractory solid tumors. *British Journal of Cancer* 2005; 92(10): 1855-1861.
- 20. Dowsett M, Craig A, Jill K, Emma Q, Janine S, Chris W et al.** Relationship between quantitative estrogen and progesterone receptor expression and human epidermal growth factor receptor 2 status with recurrence in the arimidex, tamoxifen, alone or in combination trial. *J Clin Oncol.* 2008; 26(7): 1059-1065.
- 21. Hammond et al.** Animals Antibodies/Analysis chickens Collagen/genetics Collagen/immunology. *Development (Cambridge, England) Journal* 2010; 137(8): 1361-1371.
- 22. Wolff C, Elizabeth M, Hammond H et Jared N.** American Society of Clinical/College of American Pathologists: Guideline Recommendations of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2007; 25(1): 118-145.

- 23. Atangana PJA, Tchenté NC, Kabeyene OAC, Totoum FC, Dina BE, Tayou R et al.** Aspect immunohistochimique des cancers du sein à Douala et à Yaoundé. *Health Sci Dis.* 2017 ; 18(3) : 14-20.
- 24. Fouad A, Akasbi Y, Znati K, Mesbahi O El, Amarti A et Bennis S.** Classification moléculaire du sein au Maroc. *Pan Afr Med J* 2012 ; 13(91) : 1-14.
- 25. Ly M, Martine A, Dembélé AK, Pierre L, Anita R, Touré BA et al.** High Incidence of Triple-Negative Tumors in Sub-Saharan Africa: A Prospective Study of Breast Cancer Characteristics and Risk Factors in Malian Women Seen in a Bamako University Hospital. *Oncology* 2012; 83: 257.
- 26. Essiben, F.;Foumane, P.;Mboudou, E. T.;Dohbit, J. S** diagnostic et traitement du cancer de sein au cameroun: a propos de 65 cas. [Mali Médical](#). 2013 ; 28(1): 1-5.
- 27. Mallé B.** Etude de la corrélation entre la mammographie, l'échographie, la cytoponction et l'histologie dans le diagnostic des tumeurs du sein. [thèse médecine] : FMPOS. UB ; 2011 11-M-111, 86p.
- 28. Coulibaly A.** Etude des facteurs de risque du cancer du sein liés à la vie reproduction [thèse médecine] : FMPOS. UB ; 2009 09-M-73,66p.
- 29. Cotram RS, Kumar V, Collins T.** robbins patthologic basis of disease. Philadelphia : piccin 2000, 1315 et 1330-1334

30. Amalric R, Brandone H, Ayme Y, et al. Le traitement conservateur des cancers du sein infra cliniques (T0N0) : A propos de 231 cas de carcinomes canaux infiltrants. Bull. cancer Radiother. 1993; 80(3): 234-240.
31. Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer. Le cancer du sein métastatique. Standards options et recommandations 2001; 13: 103-109.
32. Fuqua SA. The role of estrogen receptors in breast cancer metastasis. J. Mammary Gland. Biol. Neoplasia 2001 10M; 6(4): 407-417.
33. Penault-Llorca F. Prise en charge du cancer du sein: place du pathologiste, in Le cancer du sein. 2008; 55-72.
34. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M 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): 2784-2795.
35. Pichon MF, Broet P, Magdelenat H et al. Prognostic value of steroid receptors after long-term follow-up of 2257 operable breast cancers. Br. J. Cancer 1996; 73(12): 1545-1551.
36. Owens MA, Horten BC and Da Silva 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.
37. Sauter G, Lee J, Bartlett JM et al. Guidelines for human epidermal growth factor receptor 2 testing: biologic and methodologic considerations. J. Clin. Oncol. 2009; 27(8): 1323-1333.
38. 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): p. R6.

39. Huang HJ, Neven P, Drijkoningen M 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): 611-616.
40. Volpi A, Bacci F, Paradiso A et al. Prognostic relevance of histological grade and its components in node-negative breast cancer. *Mode Path.* 2004. 17(9) : 1038-1044.
41. Iwaya K, Tsuda H, Fukutomi T 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.
42. Masood S and Bui MM. Prognostic and predictive value of HER2/neu oncogene in breast cancer. *Microsc. Res. Tech.* 2002; 59(2): 102-108.
43. 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): 516-519.
44. Mitsuyama S, Anan K, Toyoshima S et al. Histopathological Predictors of Axillary Lymph Node Metastases in Patients with Breast Cancer. *Breast Cancer* 1999; 6(3): 237-241.
45. Velanovich V and Szymanski W. Lymph node metastasis in breast cancer: common prognostic markers lack predictive value. *Ann. Surg. Oncol.* 1998; 5(7): 613-619.
46. 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): 409-419.
47. Villadsen R. In search of a stem cell hierarchy in the human breast and its relevance to breast cancer evolution. *Apmis.* 2005; 113(11-12): 903-921.

48. Varga Z and Mallon E. Histology and Immunophenotype of Invasive Lobular Breast Cancer. *Daily Practice and Pitfalls. Breast Dis.* 2009; 30: 15-19.
49. Werling RW, Hwang H, Yaziji H, et al. 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.
50. 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.
51. Carey LA, Perou CM, Livasy CA et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *Jama* 2006; 295(21): 2492-2502.
52. de Ronde JJ, Hannemann J, Halfwerk H et al. Concordance of clinical and molecular breast cancer subtyping in the context of preoperative chemotherapy response. *Breast Cancer Res. Treat.* 2010; 119(1): 119-126.
53. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 2001; 98(19): 10869-10874.
54. Kwan ML, Kushi LH, Weltzien E et al. Epidemiology of breast cancer subtypes in two prospective cohort studies of breast cancer survivors. *Breast Cancer Res.* 2009; 11(3): p. R31.
55. Spitale A, Mazzola P, Soldini D 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.
56. Calza S, P Hall, Auer G et al. Intrinsic molecular signature of breast

- cancer in a population-based cohort of 412 patients. *Breast Cancer Res.* 2006; 8(4): p. R34.
57. Ihemelandu 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): 2994-3003.
58. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S et al. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(10): 1684-1691.
59. Wiechmann L, Sampson M, Stempel M et al. Presenting features of breast cancer differ by molecular subtype. *Ann. Surg. Oncol.* 2009; 16(10): 2705-2710.
60. Fan C, Oh DS, Wessels L et al. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355(6): 560-569.
61. Sandhu R, Parker J, Jones W et al. Microarray-based gene expression profiling for molecular classification of breast cancer and identification of new targets for therapy. *Lab. Med.* 2010; 41: 364-372.
62. Millikan RC, Newman B, Tse CK et al. Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2008; 109(1): 123-139.
63. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2004; 10(16): 5367-5374.
64. Rakha EA, Putti TC, Abd El-Rehim DM et al. Morphological and immunophenotypic analysis of breast carcinomas with basal and myoepithelial differentiation. *J. Pathol.* 2006; 208(4): 495-506.
65. Laakso M, Tanner M, Nilsson J et al. Basoluminal carcinoma: a new biologically and prognostically distinct entity between basal and

- luminal breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12(14 Pt 1): 4185-4191.
66. Hu Z, Fan C, Oh DS et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *B.M.C. Genomics* 2006; 7: 96.
67. Kaklamani VG and Gradishar WJ. Gene expression in breast cancer. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2006; 7(2): 123-128.
68. Mallé B. Etude de la corrélation entre la mammographie, l'échographie, la cytoponction et l'histologie dans le diagnostic des tumeurs du sein. [Thèse médecine] : FMPOS. UB; 2011 11-M-111, 86p.
69. Diallo S. Etude épidémiologique, clinique et histopathologique de cancer de sein diagnostiqué dans les hôpitaux de Bamako et de Kati. [Thèse médecine] : FMPOS. UB; 2007 07-M-73,94p.
70. Coulibaly A. Etude des facteurs de risque du cancer du sein liés à la vie reproductive. [Thèse médecine] : FMPOS. UB ; 2009 09-M-73,66p.
71. Coulibaly AC. Le cancer de sein dans le service de chirurgie générale de l'HGT et du centre hospitalier mère-enfant. [Thèse médecine] : FMPOS. UB; 2006 06-M-136,158p.
72. Ly M, Martine A, Dembélé AK et al. High Incidence of Triple-Negative Tumors in Sub-Saharan Africa: A Prospective Study of Breast Cancer Characteristics and Risk Factors in Malian Women Seen in a Bamako University Hospital. *Oncology* 2012 6M; 83: 257-263.
73. Ly M, Martine A, Fabrice A et al. Le cancer du sein chez la femme de l'Afrique sub-saharienne: état actuel des connaissances. *Bull. Cancer* 2011 12M; 98(7): 797-806.
74. Bulletin de santé Cancer du sein en Ile-de-France. *Epidémiologie, pratiques du dépistage, orientations pour les actions de promotion de la*

santé intégrant le dépistage mai 2011 (17).

75. Sano D, DAO B, Lankoande J et al. Male breast cancer in Africa. A propos of 5 cases at the Ouagadougou University teaching Hospital. Dakar Med. 1998 ; 43(1) : 9-12.

76. Ly M, Martine A, Dembélé AK, Pierre L, Anita R, Touré BA et al. high Incidence of triple-Negative tumors in Subb-saharan Arica: A Prospective study of breast cancer characteristic and Rissk Factors in Malian women seen in a Bamako Univversit hhospital oncology. 2008 ; 116 : 515-25.

77. Atangana PJA, Tchenté NC, Kabeyene OAC, Totoum FC, Diao BE, Tayou R et al. aspect immunohistochimique des cancers du sein à Douala et à Yaoundé, Healt sci Dis 2017: 18(3): 14-20

78. ESSIBEN, F ;Foumane, P ;Mboudou, E. T :Dohbit J. S diadnosttic et traitement du cancer de sein au cameroun :a propos de 65 cas 2013 :1-5

ANNEXES

3 RESUME :

Le cancer du sein représente un problème majeur de santé publique. Chaque année, le cancer du sein est diagnostiqué chez 1,7 million de femmes. Pour une meilleure prise en charge des cancers du sein, il faut développer les approches efficaces et abordables.

L'objectif de ce travail était de déterminer la place de l'immunohistochimie dans la prise en charge des cancers du sein au Mali.

Il agissait d'une étude rétrospective allant de janvier à décembre 2022 soit une durée de 12 mois sur un effectif 93 cas de cancers du sein dont l'examen immunohistochimie a été réalisé.

Les résultats obtenus sont les suivants :

Le sexe féminin était prédominant avec 98,9%. Le sex-ratio était de 0,01. L'âge moyen des patients était de 49 ans, avec des extrêmes de 19 ans et 85 ans.

Les récepteurs hormonaux étaient de : 35,5% de RO+ ; 11,8% de RP+ ; et 23,7% de Her2+.

Les sous- types moléculaires : le triple négatif était le plus représenté avec 39,8% de suivi de luminal B avec 29% ; de type Her2 avec 23,7 % ; et de luminal A avec 7,5%.

Cette étude nous a permis de constater que les triples négatifs sont les plus fréquents. Les cancers mammaires hormonodépendants sont moins nombreux au Mali donc la majeure partie de nos patients ne bénéficient pas de traitement hormonal. Le pronostic est moins bon.

En somme, l'immunohistochimie est très important dans la prise en charge des patients atteints de cancer du sein sans quoi le traitement hormonal est voué à l'échec.

Mots clés : Immunohistochimie, cancer, sein.

SUMMARY:

Breast cancer represents a major public health problem. Each year, breast cancer is diagnosed in 1.7 million women. For better management of breast cancer, effective and affordable approaches must be developed.

The objective of this work was to determine the place of immunohistochemistry in the management of breast cancer at PointG University Hospital.

This was a retrospective study running from January to December 2022, i.e. a duration of 12 months on a total of 93 cases of breast cancer for which the immunohistochemistry examination was carried out.

The results obtained are as follows:

The female gender was predominant with 98.9%. The sex ratio was 0.01. The average age of the patients was 49 years, with extremes of 19 years and 85 years. Hormone receptors were: 35.5% RO+; 11.8% RP+; and 23.7% Her2+.

Molecular subtypes: triple negative was the most represented with 39.8%, followed by luminal B with 29%; Her2 type with 23.7%; and luminal A with 7.5%.

This study allowed us to note that triple negatives are the most frequent. Hormone-dependent breast cancers are less numerous in Mali, so the majority of our patients do not benefit from hormonal treatment. The prognosis is less good.

In short , immunohistochemistry is very important in the management of patients with breast cancer, without which hormonal treatment is doomed to failure.

Keywords : Immunohistochemistry, cancer, breast.

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de race, de parti ou de classe 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.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes condisciples si j'y manque.

Je le Jure !!