



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
Université Constantine 3
Faculté des sciences médicales Belkacem Bensmail



THESE

Pour l'obtention du diplôme de Doctorat d'Etat en Sciences Médicales

**CLASSIFICATION MOLECULAIRE DES CARCINOMES MAMMAIRES
ETUDE RETRO ET PROSPECTIVE SUR 05 ANS 2010-2014
AU CHU BENBADIS DE CONSTANTINE**

Présentée publiquement par le docteur

KETT SOUAD

Maitre assistante en Anatomie Pathologique
CHU Benbadis de Constantine

Membres du jury :

Pr. BENSACI Sabah

Pr. BENAHSENE Karima

Pr. FILALI Taha

Pr. LEMAICI Nasreddine

Pr. BOUSSOUF Nadir

Présidente du jury

Directrice de thèse

Examineur

Examineur

Examineur

Faculté de médecine de Constantine

Faculté de médecine de Constantine

Faculté de médecine de Constantine

Faculté de médecine de Constantine

Faculté de médecine de Constantine

LISTE DES ABREVIATIONS.....	1
CHAPITRE I INTRODUCTION	
1- Introduction.....	4
2- Problématique.....	6
3- Objectifs.....	8
CHAPITRE II EPIDEMIOLOGIE	
1- Introduction.....	9
2- Epidémiologie descriptive du cancer du sein.....	10
3- Epidémiologie analytique du cancer du sein	12
3-1 Facteurs de risque.....	12
3-1-1 Les facteurs de risque personnels	13
3-1-2 Les facteurs de risque familiaux.....	14
3-1-3 Les facteurs de risque hormonaux.....	14
3-1-4 Les facteurs de risque génétiques	15
3-1-5 Les facteurs de risque environnementaux.....	16
CHAPITRE III MATERIEL ET METHODES	
1- Protocole de l'étude.....	17
2- Matériel.....	18
3- Methodes.....	19
3-1-Saisie, analyse des données et critères de jugement	19
3-2-Etude macroscopique	20
3-2-1 Généralités	20
3-2-2 Prise en charge macroscopique des prélèvements mammaires	21
3-2- 2-1 Biopsie.....	21
3-2-2- 2 Tumorectomie.....	22
3-2-2- 3 Mastectomie	23

3-2- 2-4 Curage axillaire.....	24
3-2-2-5 Examen extemporané de la lésion mammaire.....	25
3-2- 2-6 Etape technique	26
3-3- Etude microscopique	28
3-4- Etude immunohistochimique	29
3-4-1 Avantages et inconvénients de l'immunohistochimie	29
3-4-2 Règles techniques	30
3-4-3 Technique manuelle de mise en évidence immunohistochimique des RH et de l'HER2.....	31
3- 4-4 Technique automatisée de l'évaluation des récepteurs hormonaux et de l'herceptest	33
3- 4-5 Règles d'interprétation.....	34
3- 4-6 Assurance de qualité.....	40
3- 4-7 Evaluation du Ki67.....	41
3- 4-8 Evaluation des CK5/6.....	44
3-5 Classification moléculaire.....	45
3-5-1 Histologie et immunohistochimie du sein normal.....	45
3-5-2 Overview sur la classification moléculaire des carcinomes mammaires.....	47
3-5-3 Profil morphologique et immunohistochimique des différents phénotypes.....	49
3-5-3-1 Le phénotype Luminal.....	49
3-5-3-1-1 Le phénotype Luminal A.....	49
3-5-3-1-2 Le phénotype Luminal B	50
3-5-3- 2 Le phénotype HER2.....	50
3-5-3- 3 Le phénotype Basal-like ou Triple négatif	50
3-5-3- 4 Le phénotype Normal Breast-like.....	51
3-5-4 Limites de cette classification.....	52

CHAPITRE IV RESULTATS

1 - Série rétrospective	55
1-1 Etude descriptive	55
1 - 1-1 Répartition selon l'âge	55
1-1-2 Répartition selon la nature du prélèvement.....	56
1-1-3 Répartition selon la taille tumorale	56
1-1-4 Répartition selon le type histologique.....	57
1-1-5 Répartition selon le grade SBR.....	58
1-1-6 Répartition selon la présence des emboles tumoraux.....	59
1-1-7 Répartition selon la présence d'une composante in situ associée	59
1-1-8 Répartition selon la présence d'une maladie de Paget associée	59
1-1-9 Répartition selon l'envahissement ganglionnaire.....	59
1-1-10 Répartition selon la présence des métastases à distance	60
1-1-11 Répartition selon l'expression des récepteurs hormonaux, de l'Her2 et du Ki67.....	61
1-1-11- a Répartition selon le profil d'expression des récepteurs oestrogéniques	61
1-1-11- b Répartition selon le profil d'expression des récepteurs progestéroniques... ..	61
1-1-11- c Répartition selon le profil d'expression de l'HER2	62
1-1-11- d Répartition selon le profil d'expression du Ki67.....	62
1-2 Etude analytique	63
1-2-1 Etude des corrélations entre les RE et les RP	63
1-2-2- Etude des corrélations entre les RH et l'HER2.....	63
1-2-2-a Corrélation entre les RE et l'HER2	63
1-2-2-b Corrélation entre les RP et l'HER2.....	64
1-2-3 Etude des corrélations des RH avec les autres facteurs histopronostiques	64
1-2-3-a Corrélation avec l'âge	64
1-2-3-b Corrélation avec la taille tumorale	65
1-2-3-c Corrélation avec le type histologique	67
1-2-3-d Corrélation avec le grade SBR	68
1-2-3-e Corrélation avec la présence des emboles tumoraux.....	69
1-2-3-f Corrélation avec le statut ganglionnaire N de TNM.....	69
1-2-3-g Corrélation avec la présence des métastases à distance.....	70
1-2-4 Etude des corrélations de l'HER2 avec les autres facteurs histopronostiques.....	70
1-2-4- a Corrélation avec l'âge	70

1-2-4- b	Corrélation avec la taille tumorale.....	71
1-2-4- c	Corrélation avec le type histologique	71
1-2-4- d	Corrélation avec le grade SBR	72
1-2-4- e	Corrélation avec la présence des emboles tumoraux.....	73
1-2-4- f	Corrélation avec le statut ganglionnaire N de TNM	73
1-2-4- g	Corrélation avec la présence des métastases à distance.....	73
2-	Série prospective	74
2-1-	Etude descriptive.....	74
2-1-1	Répartition selon l'âge	74
2-1-2	Répartition selon la nature du prélèvement	74
2-1-3	Répartition selon la taille tumorale	75
2-1-4	Répartition selon le type histologique.....	76
2-1-5	Répartition selon le grade SBR	81
2-1-6	Répartition selon la présence des emboles tumoraux.....	81
2-1-7	Répartition selon la présence d'une composante in situ associée	82
2-1-8	Répartition selon la présence d'une maladie de Paget associée.....	82
2-1-9	Répartition selon l'envahissement ganglionnaire	83
2-1-10	Répartition selon la présence des métastases à distance	84
2-1-11	Répartition selon le statut des récepteurs hormonaux et de l'HER2	84
2-1-11- a	Répartition selon le statut des récepteurs estrogéniques	84
2-1-11- b	Répartition selon le statut des récepteurs progestéroniques.....	85
2-1-11- c	Répartition selon le statut de l'HER2.....	86
2-1- 12	Répartition selon l'expression du Ki67	87
2-1- 13	Répartition selon l'expression des CK5/6.....	88
2-1- 14	Classification moléculaire du cancer du sein.....	89
2-2-	Etude analytique.....	89
3-2- 1	Répartition des différents types moléculaires selon leur fréquence.....	89
2-2- 2	Corrélation entre les phénotypes moléculaires et les facteurs histopronostiques...	90
2-2-2-a	Selon l'âge.....	90
2-2-2-b	Selon la taille tumorale.....	91
2-2-2-c	Selon le type histologique.....	91
2-2-2-d	Selon le grading SBR.....	92

2-2-2-e Selon la présence des emboles tumoraux.....	93
2-2-2-f Selon l'association avec une composante in situ.....	93
2-2-2-g Selon la présence d'une maladie de Paget associée.....	93
2-2-2-h Selon l'envahissement ganglionnaire.....	93
2-2-2-i Selon la présence des métastases à distance.....	93

CHAPITRE V DISCUSSION ET COMMENTAIRES

1- Limites de l'étude.....	94
2- Etude des critères pronostiques et prédictifs.....	95
2-1 L'âge	95
2-2 La taille tumorale.....	98
2-3 Le type histologique.....	100
2-4 La composante intracanalair associée	104
2-5 Le grade de SBR.....	104
2-6 Les emboles vasculaires péri tumoraux.....	106
2-7 La maladie de Paget du mamelon.....	107
2- 8 Le statut ganglionnaire	107
2-9 Le statut des récepteurs hormonaux.....	109
2-9-1 Expression des RE	111
2-9-2 Expression des RP.....	112
2-9-3 Corrélations RE/RP	112
2-10 Statut de l'HER2	112
2-10-1 HER2 et prédiction au traitement	113
2-10-1 a HER2 et prédiction de la réponse à la chimiothérapie.....	113
2-10-1 b HER2 et prédiction de la réponse à l'hormonothérapie.....	113
2-10-1 c HER2 et prédiction de la réponse au Trastuzumab.....	113
2-10-2 Corrélations du statut HER2 avec les autres facteurs pronostiques	114
2-10-3 Corrélation entre le statut HER2 et le statut des RH	117
2-11 Le statut du Ki67.....	118
2-12 Le statut des CK5/6	119

3- Classification moléculaire des carcinomes mammaires.....	120
3-1 Profils d'expression génique en cancérologie mammaire.....	120
3-2 Profil morphologique et immunohistochimique des différents phénotypes	125
3-2-1 Répartition globale des différents phénotypes	125
✓ Le phénotype Luminal.....	126
➤ Le phénotype Luminal A	126
➤ Le phénotype Luminal B.....	128
✓ Le phénotype HER2.....	131
✓ Le phénotype Triple Négatif ou Basal-like.....	132
 CHAPITRE VI CONCLUSION ET PERSPECTIVES	 134
CHAPITRE VII REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	138
CHAPITRE VIII	
LISTE DES TABLEAUX	160
LISTE DES FIGURES	162
LISTE DES ANNEXES	164
 ANNEXES	
 RESUMES	

Résumé

Introduction

Le cancer du sein représente une entité pathologique complexe et hétérogène, résultant de multiples altérations moléculaires. C'est le cancer le plus fréquent de la femme et représente la première cause de décès dans le monde. L'évaluation de l'expression des récepteurs hormonaux, de l'HER2 et du Ki67 est devenue indispensable pour la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein invasif ; Une classification moléculaire de ce cancer a été établie par Sorlie et Perou pour mieux caractériser cette néoplasie.

Le but de notre travail, est d'établir une classification moléculaire pour la série prospective et d'évaluer le profil d'expression des différents marqueurs immunohistochimiques pour la série rétrospective, d'étudier les corrélations entre eux puis avec les autres facteurs pronostiques, de comparer nos résultats avec ceux de la littérature et d'évaluer notre technique immunohistochimique.

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude rétro et prospective portant sur 2022 cas de cancer du sein invasif colligés au laboratoire d'anatomie pathologique du CHU Benbadis de Constantine entre janvier 2010 et décembre 2014. Les anticorps étudiés sont : les récepteurs aux estrogènes et aux progestatifs, l'HER2, les CK5/6, et le Ki67. L'évaluation de ces différents marqueurs est réalisée par méthode immunohistochimique.

Résultats

Les RE sont exprimés dans 74 % des cas, les RP dans 69,70 % des cas, l'HER2 dans 23,30 % des cas, les CK5/6 dans 82,70 % des cas et le Ki67 dans 70,60 % des cas.

Parmi les 347 tumeurs analysées en perspective, 101 cas soit 30,10 % sont classés de phénotype Luminal A, 110 cas soit 32,70 % de phénotype Luminal B, 73 cas soit 21,70 % de phénotype HER2 et 52 cas soit 15,50 % de phénotype triple négatif.

Conclusion

Nos résultats concordent généralement avec ceux de la littérature et notre technique immunohistochimique a fait preuve de sa fiabilité. Cette étude a permis de ressortir le phénotype Luminal B comme un phénotype prédominant, ce qui constitue une particularité de notre étude. On a également noté que les tumeurs de phénotype HER2 et Basal sont associées à des caractéristiques histopathologiques plus agressives que les tumeurs de phénotype Luminal. Le développement des moyens d'étude moléculaire et la collaboration avec les différents services de notre CHU permettra de mieux comprendre certaines particularités de nos patientes.

Mots clés

Cancer du sein, Immunohistochimie, Classification moléculaire, (RH, HER2, Ki67)