République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université de Yhia Fares à MEDEA



Faculté de sciences

Département science de la nature et de la vie

Pour l'obtention du diplôme de Master

Filière : Immunologie et maladie infectieuse

Thème

Suivi des patientes atteintes de cancer du sein sous la chimiothérapie à l'hôpital de Médéa

Présenté par

BETTACHE Thouria
MELLOUK Sihem

Membres de jury

Encadreur : Dr. BENMHIDI Fella	Grade : Docteur	Etablissement : H.MEDEA
Co encadreur1 : Mr. BEN HAFRI Nadir	Grade : MAA	Etablissement : U.MEDEA
Co encadreur2 : Mr. Otmanine Khaled	Grade : MAA	Etablissement : U.MEDEA
Président : Mr. RAHAL Mohamed	Grade : MCB	Etablissement : U.MEDEA
Examinateur : Mr. NABI	Grade : MCB	Etablissement : U.MEDEA

2019 /2020

Remerciement

Je tiens tous d'abord à remercier Allah pour nous avoir guidés vers le bon chemin de la lumière et du savoir et pour nous avoir donnés du courage, de la volonté et la patience afin de pouvoir réaliser ce modeste travail.

A monsieur **BEN HAFRI** Nadir pour l'encadrement et pour la confiance qu'il m'a accordée malgré les circonstances du travail.

A monsieur **OTMANINE Khaled**, permettez – nous à travers ce Modeste travail de vous exprimer l'honneur que nous avons eu pour nous encadrer lors de la réalisation de ce mémoire.

Aux membres de Jury, de nous avoir fait l'honneur d'accepter de juger notre mémoire de Master veillez trouvez ici l'expression de notre grand respect et mes vifs remerciements.

Je remercie également mes fidèles copines plutôt sœurs : **MELLOUK Sihem**, **BENSABER Ahlem**, **DJABAR Amina** et **MIMI**

A la faculté des sciences de la nature et de la vie, et à tous les intervenants dans notre mémoire. Nous remercions également le service oncologie au niveau d'EPH à MEDEA et toute personne ayant contribué de près ou de loin au bon déroulement de notre formation. Nous remercions aussi les patientes qui ont donné leur consentement à être incluse dans ce travail et ce pour le bien de la science, malgré leurs lourde maladie, veillez trouvez ici mes plus grands respects.

Je dédie cette mémoire …

A ALLAH

Le très Haut, le très Grand, L'Omniscient, L'Omnipotent, Le très Miséricordieux Qui m'a comblé de ces bienfaits Qui m'a béni Je dois à ALLAH ce que je suis devenue.

A toutes les femmes atteintes de cancer du sein

Ce travail n'est pas uniquement l'aboutissement d'études scientifiques, mais aussi le miroir de vos combats incessants contre la maladie.

A mes chers parents ma mère et mon père

Pour leur patience, leur amour, leur soutien et leurs encouragements.

A mon merveilleux mari MOKHTAR

Pour tout l'encouragement, le respect et l'amour que tu m'as offert

A Mes très chères sœurs SOUHILA et NORA

Vous n'êtes pas uniquement mes sœurs, mais aussi mes amies et mes confidentes. Nous étions toujours très proches et nous le serons pour toute la vie.

A Mes frères YOUCEF, RACHID et le petit ISMAIL

A mes chères amies et sœurs

BETTACHE Thouria, BENSABER Ahlem , JEBAR Amina et BENIMACHE Meréime

Au souvenir des moments qu'on a passé ensemble. Vous m'avez offert ce qu'il y'a de plus cher : l'amitié.

Que notre amitié durera pour toujours.

Sans oublier tout les professeurs que ce soit du primaire, du moyen, du secondaire ou de l'enseignement supérieur.

MELLOUK Sihem

Je dédie cette mémoire …✍

A ALLAH

Le très Haut, le très Grand,

Le tout Puissant, Le très Miséricordieux

Qui m'a comblé de ces bienfaits

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je dois à ALLAH ce que je suis devenue

À mes chers parents

Les parents sont chers pour tout enfant mais pour moi ça l'est plus encore et ça l'est différemment car vous êtes unique Vous m'avez porté avant le monde et vous me portez encore chaque seconde, tout ce que je serais n'est que les résultats de tes prières.

A mes frères et mes sœurs

Vous êtes les plus chère dans ma vie et j'espère que Dieu vous protège et guide vos pas vers le succès, je vous aime tellement.

A tout ma famille sans exception.

A toutes mes amies spécialement sihem, ahlem, amina et mimi

THOURIA BETTACHE

Résumé

Le but de ce travail est de préciser les différents aspects épidémiocliniques, thérapeutiques du cancer du sein et la décision thérapeutique de chimiothérapie néoadjuvante et/ou adjuvante ainsi d'évaluer le taux de réponse de protocole suivi chez les femmes à différent tranche d'âge au service d'oncologie du Mohammed BOUDIAF de MEDEA sur une période du 02 février 2020 au 17 mars 2020. Cette étude rétrospective porte sur 67 patientes de 30ans à plus de 60 ans. Vint huit patientes (42,4%) avaient un âge entre 40 et 50 ans, 34 patientes avaient un taille tumorale entre 2 et 5 cm (55,7%), les grades II et III de SBR étaient prédominants (58,7%) et (34,9%). Les récepteurs hormonaux (RH) a été positifs chez cinquante des patientes (79,4%). La recherche du statut HER2 a été faite chez soixante malades, il était positif chez 26,6% et négatif chez 73,4%. Les cancers étaient classés T2 :(46,9%), T2 : (30,6%,), T3 : (18,8%) et dans T4 23,6%). Toutes les patientes ont été traitées par la chimiothérapie à base des anthracyclines et/ou taxanes mais on n'a pas les informations suffisantes concernant la réponse thérapeutique aux protocoles donnés, par conséquence on n'a pas eu la chance pour réaliser nos objectifs et répondre à toutes les questions posés au début de cet étude à cause de l'épidémie CORONA VIRUS.

الملخص

الهدف من هذا العمل هو تحديد العوامل الوبائية العلاجية المختلفة لسرطان الثدي والقرار العلاجي الكيميائي وكذلك تقييم معدل استجابة البروتوكول المتبع لدى مريضات سرطان الثدي في مختلف الفئات العمرية في قسم الأورام لمستشفى محمد بوضياف في المدية على مدى الفترة الممتدة من 2 فبراير 2020 إلى 17 مارس 2020. هذه الدراسة رجعية تخص 67 مريضًة تتراوح أعمارهن بين 30 إلى 60 عامًا. ثمانية وعشرون مريضة تتراوح أعمارهن بين 40 و50 عام (42.4%)، 34 مريضة لديهن حجم الورم ما بين 2 و5 سم (55.7%)، درجة الورم الغالبة هي الاولى والثانية بنسبة (58,7%) و(34,9%) على التوالي، مستقبلات الهورمونات كانت ايجابية لدى خمسين مريضة بنسبة (79.4%).

اختبار وضعية HER2 كانت محققة لدى ستين مريضة حيث كانت ايجابية لدى (26.6%) وسالبة لدى 73,4%.

كان ترتيب أطوار السرطانات على حسب التصنيف الأمريكي حسب ما يلي

T1 :(46,9%), T2 : 30,6%, T3 : 18,8% et dans T4 :23,6%

جميع المريضات عولجت بالعلاج الكيميائي المتمثل في انثرا سيكلين وتاكسان الا انه لم نتمكن من الحصول على المعلومات الكافية عن طبيعة الاستجابة للبروتوكولات العلاجية المختلفة, والسبب هو الظهور الفاجئ لجائحة كورونا, التي حالت دون التوصل للاستجابة الفعلية لهذه البروتوكولات.

Abstract

The aim of this work is to specify the various epidemioclinical and therapeutic aspects of breast cancer and the therapeutic decision of neoadjuvant and/or adjuvant chemotherapy, as well as to assess the response rate of the protocol followed in patient of different age groups at oncology department of Mohammed BOUDIAF of MEDEA over a period of 02 February, 2020 to 17 March 2020. This retrospective study concerns 67 patients aged 30 to over 60 years. Twenty-eight patients (42.4%) were between 40 and 50 years old, 34 patients had a tumor size between 2 and 5 cm (55.7%). Grades II and III of SBR were predominant (58.7%) and (34.9%). Hormone receptors (RH) were positive in fifty of the patients (79.4%). Sixty patients were tested for the HER2 gene. It was positive in 26.6% and negative in 73.4%. Cancers were classified T2: (46.9%), T2: 30.6%, T3: 18.8% and in T4: 23.6%. All the patients were treated with chemotherapy based on anthracyclines and /or taxanes but we do not have sufficient information concerning the therapeutic response to the protocols given, therefore we did not have the chance to achieve our goals and respond to all the questions asked at the start of this study because of the CORONA VIRUS epidemic.

Table des matières

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction 1

I. Définition du cancer du sein 2

I.1. Anatomie de sein 2

I.2. Physiologie du sein 3

I.3. les facteurs de risques 4

I.4. Épidémiologie du cancer du sein 8

I.4.1.Dans le monde 8

I.4.2.En Algérie 9

II.1. Les différentes étapes de la cancérogénèse 9

II.1.1. Initiation 10

II.1.2. La Promotion 10

II.1.3. La progression 10

II.2.Processus métastatique 11

II.3. La classification du cancer du sein 13

II.3.1.Les stades du cancer TNM 13

II.3.2. Les grades du cancer du sein 16

II.3.3. La classification du cancer du sein en fonction des récepteurs 17

II.4.L'index Ki-67 18

II.5.L'antigène tumoral 15-3 (CA 15-3) 18

II.6.Le diagnostic du cancer du sein 19

II.6.1.La mammographie 19

III. Les traitements de cancer du sein 20

III.1. Les traitements loco-régionaux 20

III.1.1.La chirurgie 20

III.1.1.1.La chirurgie conservatrice 21

III.1.1.2.La chirurgie non conservatrice (mastectomie totale) 23

III.1.1.3.Le curage axillaire 23

III.1.1.4.L'exérèse du ganglion sentinelle 24

III.1.2. La Radiothérapie 24

III.2. Les traitements oraux du cancer du sein 25

III.2.1.La chimiothérapie 25

III.2.1.1.Chimiothérapie adjuvante 26

III.2.1.2.Chimiothérapie néo-adjuvante 26
III.2.2. L'hormonothérapie 31
Matériel et méthodes 32
Résultats et discussion 33
I. les facteurs de risques 33
II. Les résulta cliniques 44
Conclusion 77
Annexes 78
Les références 80

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification TNM du cancer du sein..... 16

Tableau 2 : Les différents grades de cancer du sein…….……17

Tableau3 : Facteurs pronostiques et prédictifs selon la conférence de Saint-Gall…….……..73

Liste des figures

Figure 1 : La glande mammaire**……**.....3

Figure 2 : Incidences et du cancer du sein dans les différentes régions du monde 8

Figure 3 : Evolution du cancer en Algérie 9

Figure 4 : étapes de la carcinogenèse 11

Figure 5 : principale étapes de la formation de métastase.....12

Figure 6 : Classification TNM du cancer du sein.....14

Figure 7 : Déformation après segmentectomie.....21

Figure 8 : La chirurgie mammaire conservatrice 22

Figure 9 : Pièces de mastectomie totale 23

Figure 10 : Les différentes étapes de retrait du ganglion sentinelle.....24

Figure 11 : La structure de anthracycines**……..……..**27

Figure 12 : La pante de Aleo vira **……**28

Figure 13 : La structure de taxanes**……..…….……**30

Figure 14 : La plante de l'If d'ouest**…….……**30

Liste d’abréviation

FSH: Follicle stimulating Hormone.

LH : hormone lutéinisante.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

ADN : Acide désoxyribonucléique.

TNM : Tumor, Nodes, Metastasis .

RH : Récepteur hormonaux.

HER2: Human Epidermal Receptor 2.

Ki67: Kiel67.

RE : Récepteur à oestrogène.

RP : Récepteur à progestérone.

RR : Risque relatif.

CA 15-3 : Cancer Antigen 15-3.

SBR : Scarff-Bloom et Richardson.

IRM : Imagerie par résonance magnétique.

BI-RADS: Breast imaging reporting and data system.

ACR: American college of Radiology.

Cm: Centimeters.

5-FU : 5-Fluorouracile

Introduction

Le cancer du sein occupe le premier rang des cancers chez la femme à travers le monde entier. Son incidence ne cesse d'augmenter malgré les multiples progrès de la science en matière de diagnostic et de traitements.

Selon l'OMS, le fardeau mondial du cancer a atteint 18,1 millions de nouveaux cas et 9,6 millions de décès en 2018 [1]. En 2013, selon Essiben le cancer du sein a été le 4ème cancer le plus fréquent dans la population générale après les cancers du foie, de la peau et du col de l'utérus en Afrique [2].

En Algérie, 7500 cas de cancer du sein sont enregistrés avec environ 3500 décès enregistrés chaque année(2015). [2]

Dans la première partie de cette thèse, nous avons fait rappel sur des différentes caractéristiques épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et pronostiques du cancer du sein chez la femme à diffèrent tranches d'âge, Nous aborderons ensuite dans la deuxième partie les différents facteurs de risques de cancer du sein (Age, ménarchie, ménaupause…) et d'analyser les résultats cliniques (la taille tumorale, les récepteurs hormonaux…) des patientes traités par la chimiothérapie de cancer du sein.

Les protocoles adressés aux patientes qui sont basé sur les paramètres précis à chaque patientes représentent un obstacle majeur vu que la réponse au protocole donné est instable. Ce travail a donc pour objectif de mettre la lumière sur l'importance de la décision thérapeutique de chimiothérapie néoadjuvante, adjuvante et d'évaluer le taux de la réponse au protocole suivi au cancer du sein, identifiant les facteurs pronostiques ainsi l'état chirurgicale extrait du dossier médicale de chaque patiente, afin d'orienter le médecin oncologiste vers un meilleurs chemin pour prendre un schéma thérapeutique fiable et efficace pour chaque malade et l'arrêt de Certains protocoles non efficace.

I. Définition du cancer du sein

Le cancer du sein se définit comme une prolifération anarchique et incontrôlée des cellules épithéliales du sein. Qu'il s'agisse des cellules des canaux galactophores « carcinome canalaire » ou de celle des lobules «carcinome lobulaire», on parle « d'adénocarcinome » c'est-à-dire un cancer du tissu glandulaire. Le carcinome peut être « in situ ou infiltrant selon qu'il y est ou non effraction de membrane basale et possède ou non un potentiel métastasique. [3]

Rarement (moins de 1%), la tumeur se développe dans le tissu conjonctif du sein. On parle alors de cancer non glandulaire ou « tumeur phyllode du sein» [3]

I.1. Anatomie de sein

Le sein, l'un des organes sexuels de la femme, est situé anatomiquement entre la deuxième et la sixième côte, au niveau du sternum et au-dessus du thorax. Plus précisément, « les seins sont situés au niveau du thorax, en avant du muscle pectoral de chaque côté et s'étendent en hauteur jusqu'à la clavicule et, en largeur de l'aisselle jusqu'au milieu du sternum environ. Ils sont asymétriques et ne contiennent pas de muscle. Ils sont soutenus par des ligaments » [4].

La glande mammaire est cette « grappe de raisin » qui se développe au milieu d'un tissu adipeux (Figure 1). « Elle est constituée de canaux et de lobules organisés en compartiments séparés les uns des autres par du tissu conjonctifs contenant des vaisseaux, graisses… » [5].

Ces compartiments peuvent également être appelés « lobes ». Ces derniers, au nombre de 20 environ par glande mammaire, contiennent des lobules ou alvéoles ou encore **« acini sécrétoire »** ayant pour rôle la sécrétion de lait. Ils contiennent aussi des canaux que nous appelons « canaux galactophores » qui jouent un rôle dans l'acheminement de ce lait au niveau de l'aréole (la zone pigmenté marron foncé) et du mamelon. D'ailleurs, ces canaux sont prolongés jusqu'au mamelon. Un canal galactophore part de chaque lobe, ils convergent vers le mamelon. À environ 1 cm, avant d'atteindre le mamelon, les conduits galactophores se dilatent : c'est le sinus lactifère. [6]

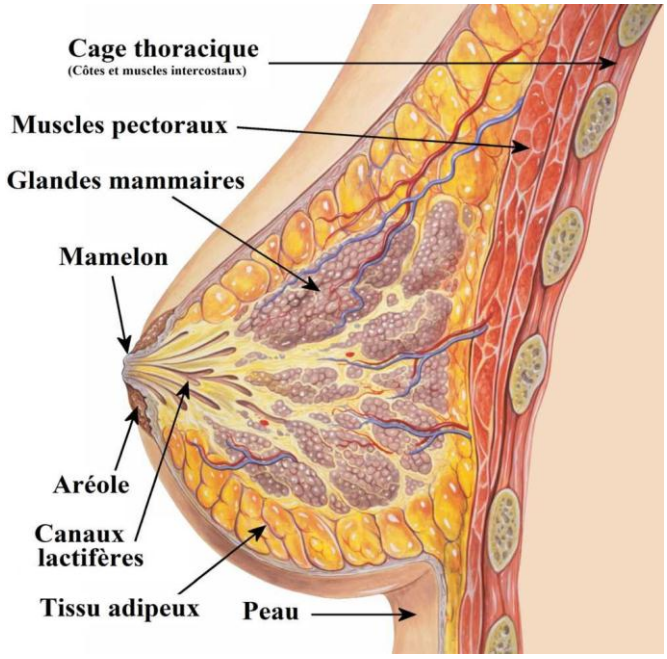


Figure 1 : La glande mammaire [6]

L'aréole est cette zone pigmentée d'une vingtaine de mm de diamètre, de couleur marron foncé qui entoure le mamelon. Elle devient plus foncée et augmente de taille à la grossesse, à la lactation mais aussi à la puberté. Elle est constituée de petites glandes sébacées que l'on appelle « les tubercules de Morgagni » qui deviennent plus volumineuses au cours de la grossesse et se nomment « les tubercules de Montgoméry ». [6]

Le mamelon est le cône pigmenté situé au niveau de l'aréole. Sa forme, son volume, sa largeur varient d'une personne à une autre. Les conduits lactifères ou canaux galactophores aboutissent au niveau du mamelon que le bébé « tête » pour se nourrir. [6]

I.2. Physiologie du sein

Toute au long de leurs vies, les femmes observeront des changements au niveau de leurs seins. En effet, la glande mammaire, l'élément constitutif majeur du sein, est soumise à un contrôle hormonal qui provoque des modifications au niveau des seins. Nous observons ces modifications au cours des trois périodes de la vie d'une femme. La première période se situe entre la naissance et la puberté. La seconde correspond à la puberté et la troisième période correspond à la ménopause. [6]

Action des hormones gonadiques sur le sein

- Œstrogènes : Ils favorisent la croissance des canaux galactophores, élèvent l'index mitotique à l'extrémité du canal, entrainent la pigmentation de l'aréole. Ils stimulent la différenciation et le développement de l'épithélium galactophorique. [6]

- 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 entraine une prolifération alvéo-acineuse, son action complète celle des œstrogènes pour qu'elle limite la croissance des canaux galactophorique. Elle permet le développement des acini. [7]

Action des hormones extra gonadique

- La FSH : Provoque le développement des follicules et la sécrétion d'œstrogène (folliculine). En plus elle développe et maintient les caractères sexuels secondaires.

- La LH : Provoque l'ovulation avec formation de corps jaune et sécrétion de progestérone.

- La prolactine : C'est l'hormone lactogène : après l'accouchement, la sécrétion intense de PRL provoque la montée laiteuse. Elle à un rôle dans la mammogénèse, elle contribue à la différenciation des alvéoles au cours de la grossesse ; elle potentialise l'action de l'oestradiol sur les cellules épithéliales et possède in vivo un effet prolifératif. [7]

I.3. les facteurs de risques

- L'âge

Comme l'indique l'European Cancer Information System (ECIS), l'incidence du cancer du sein augmente avec l'âge avec près de 80% des cancers du sein qui surviennent chez les personnes de plus de 50 ans et un âge moyen au diagnostic de 63 ans (ECIS ; INCa, 2016). Ainsi, le risque de développer un cancer du sein est plus élevé après 50 ans justifiant le programme de dépistage organisé en France depuis 2004. Ce programme est recommandé chez les femmes âgées de 50 à 74 ans et propose d'effectuer tous les 2 ans, un examen clinique des deux seins et une mammographie entièrement pris en charge par l'Assurance Maladie (InVS, 2013). Bien que plus rare, le cancer du sein peut également survenir chez des patientes plus jeunes (moins de 45 ans) et représente 12 à 20% des cas [8].

- Aliments et nutriments

Les 6tudes sont parfois contradictoires. Dans une m~ta-analyse regroupant 7 379 cas, aucune association n'a été observé entre la consommation de viande rouge, blanche ou de laitage, tandis que quelques autres ont relaté le contraire. La consommation de graisses satures semble accroitre le risque de cancer du sein tandis que celle d'origine végétale le diminuerait. Franceschi *et al.* dans

une étude cas-témoin comparant 2 569 femmes atteintes à 2 588 témoins retrouvent une diminution du risque avec de fortes consommations de graisses (p = 0,01) en particulier avec les acides gras polyinsaturds et insaturds.[9]

- **Tabac**

La fumée du tabac est une importante source de substances carcinogènes, les connaissances scientifiques actuelles ont démontrées que le tabagisme et l'exposition à la fumée secondaire (des femmes qui ont en contact direct avec la fumée des autre mais ne fume pas) pourraient augmenter le risque de développer un cancer du sein. Ainsi, d'après de récentes études. Fumer augmenterait le risque de cancer du sein chez les femmes pré-ménopausées ou post ménopausées; il existerait un lien entre la fumée secondaire et le cancer du sein, particulièrement chez les jeunes femmes pré-ménopausées n'ayant jamais fumé. «La cigarette n'est pas considérée comme un facteur de risque établi du cancer du sein. [10]

Certains investigateurs ont trouvé que les fumeuses présentent un risque réduit, d'autres aucun risque, d'autres ont rapporté une augmentation de risque associé au tabagisme. Le tabagisme passif semble associé à un risque augmenté d'environ 60 % ; ce risque multiplié par trois chez les femmes après la ménopause». Cependant, d'autres recherches seront nécessaires pour déterminer l'effet réel du tabagisme actif (fumer) et de l'exposition à la fumée secondaire sur le nombre de cas de cancer du sein et les taux de mortalité de cette maladie. [10]

- **Ménarchie précoce**

De nombreuses études montrent que la survenue des premières règles avant l'âge de 12 ans augmente le risque de cancer du sein . Le fondement biologique de cette association correspond à l'exposition précoce et prolongée à l'imprégnation ostrogénique qui existe durant la période d'activité des ovaires.[11]

Cette exposition est considérable lorsque les cycles menstruels sont réguliers. Une telle hypothèse concorde avec les taux d'œstrogènes élevés après les règles, que l'on observe chez les femmes qui ont eu leurs menstruations précocement.

L'incohérence de ces résultats ne transforme pas l'âge des premières règles en un facteur de risque incontestable dans la survenu cancer du sein, mais il reste quand même un facteur de risque important, surtout que de nombreuses études ont indiqué un effet protecteur pour l'âge tardif des ménarches dans la survenu de ce cancer [12] [13]. En effet pour chaque période de deux années de retard à la puberté, le risque de cancer du sein diminuerait de 10 % en diminuant la durée d'exposition hormonale [14]. De la même façon, il a été montré que des cycles menstruels longs étaient associés à une diminution du risque de cancer du sein [15]. Tandis que ce risque

augmenterait de 3 % par année de retard à la ménopause que celle-ci soit naturelle ou artificielle [14]. Ainsi, un âge tardif de survenue de 15 ans ou plus a un effet protecteur [10] [16].

- **Ménopause tardive**

La majorité des études ont montré que l'âge avancé à la ménopause était un facteur de risque important pour le cancer du sein [17]. Un âge tardif de survenue de la ménopause (≥ 55 ans) est corrélée positivement avec un risque accru de cancer du sein (RR entre 1,5 et 2) [18] [19]. Ainsi, chaque année de retard dans l'apparition de la ménopause correspond à une augmentation de 3% du risque de cancer du sein en augmentant la durée d'exposition hormonale [20].

Cette association entre l'âge et le risque de cancer du sein est similaire, que la ménopause soit survenue naturellement, ou qu'elle résulte d'une ovariectomie bilatérale (artificielle) [21]. Le mécanisme par lequel la ménopause tardive augmente le risque de cancer du sein semble le fait d'une production prolongée des hormones ovariennes [22].

- **Les grossesses**

L'âge à la première grossesse est le paramètre fondamental vu son impact important sur l'incidence du cancer du sein [23]. Plus l'âge de la première grossesse est jeune, plus cela protège contre le développement du cancer du sein plus tard dans la vie [24]. Le risque relatif pour les femmes avec un âge de la première grossesse > 35 ans a été mesuré et se situe entre 2,25 et 3,7 par rapport aux femmes ayant une première grossesse entre 20 et 30 ans [25] [26]. Cet effet s'applique en particulier aux cancers du sein à récepteurs hormonaux positifs [27] et ceux diagnostiquées après la ménopause. Selon les auteurs, les femmes accouchant pour la première fois après 30 ans ont un risque 5 fois plus élevé que celles accouchant avant 20 ans [28].

Une explication de ces résultats est qu'un début de grossesse à terme réduit le risque de formation de tumeurs, mais à un âge plus avancé, il peut favoriser la croissance de cellules tumorales existantes. Cependant, une 1ère grossesse à terme tardive est associée à une augmentation du risque de cancer du sein du fait d'une augmentation de la durée entre le début de la puberté et de la 1ère grossesse à terme. La différenciation des cellules du sein qui se produit au 3ème trimestre de la grossesse les rend alors moins sensibles aux agents carcinogènes. L'augmentation du risque est plus marquée chez les femmes non ménopausées [29].

- **Allaitement naturel**

Plusieurs hypothèses ont été émises sur l'effet possible de la lactation. D'une manière générale, plus la durée de l'allaitement est longue, plus les femmes sont protégées contre le cancer du sein. Le fondement biologique d'une association inverse entre l'allaitement et le risque de cancer du sein n'est pas entièrement connu. Toutefois, plusieurs mécanismes sont possibles.

Au niveau hormonal, on note une élévation de la prolactine et une diminution de la production d'œstrogènes, ce qui diminue la durée d'exposition globale aux œstrogènes et ainsi leur effet promoteur au niveau des mécanismes de la carcinogénèse mammaire. [30]

- **Contraceptifs oraux**

Les pilules contraceptives, également désignées sous le nom de contraceptifs oraux, sont composées de substances synthétiques aux effets similaires à ceux des hormones produites par le corps des femmes en vue d'une grossesse. Ces hormones peuvent être catégorisées en deux familles : les œstrogènes et la progestérone

De fait, les pilules contraceptives se divisent également en deux catégories : les pilules oestroprogestatives, qui contiennent à la fois des œstrogènes et de la progestérone, et les pilules microprogestatives, seulement composées de progestérone.

Elles viennent notamment bloquer la production d'ovules, en empêcher la nidation des œufs dans l'utérus et/ou faire obstacle au passage des spermatozoïdes à travers le col de l'utérus.

Les œstrogènes et la progestérone agissent sur les seins tout au long de la vie des femmes, tout d'abord en provoquant leur développement, puis les modifications pouvant se produire au cours du cycle menstruel, et enfin, la préparation à la lactation en cas grossesse.

Dans le cas de certains cancers, les cellules atteintes peuvent conserver leurs récepteurs les cellules cancéreuses continuent donc d'être stimulées par les hormones, et celles-ci peuvent causer la croissance de la tumeur hormonaux, dont le nombre tend même à devenir anormalement élevé. 60% à 70% des cancers du sein sont dits « hormonodépendant », c'est-à-dire sensibles aux hormones sexuelles. [27]

I.4. Épidémiologie du cancer du sein

I.4.1.Dans le monde

Depuis plusieurs années, le cancer du sein est devenu un enjeu majeur de santé publique dans le monde, nécessitant la mise en place d'action de prévention et de dépistage. Selon les dernières statistiques, plus de 2 million de nouveau cas de cancer du sein sont diagnostiquée chaque année chez les femmes dans le monde. Environ 7 million de femmes vivent avec un cancer du sein diagnostiqué au cours des cinq années précédentes, ils représentent le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les femmes dans 156 pays parmi 185 couverts par GLOBOCAN dans le monde. [31]

Selon, GLOBOCAN et American Cancer Society(ACS), ce cancer représente 25% des nouveaux cancers diagnostiqués chez les femmes à l'échelle mondiale. Il constitue une préoccupation majeure pour tous les Etats, en raison d'augmentation de son incidence. Les taux d'incidences ajustés pour l'âge varient, selon les régions du monde. Les taux annuels les plus bas (inférieurs à 40 pour 100000 femmes) sont enregistrés en Asie et en Afrique ; les taux intermédiaires (50 et 65 pour 100000) sont observés en Amériques du sud st en Europe de l'Est ; les taux les plus élevés (plus de 70 pour 100000) affectant l'Europe de l'Ouest et l'Amérique du Nord figure3[31]

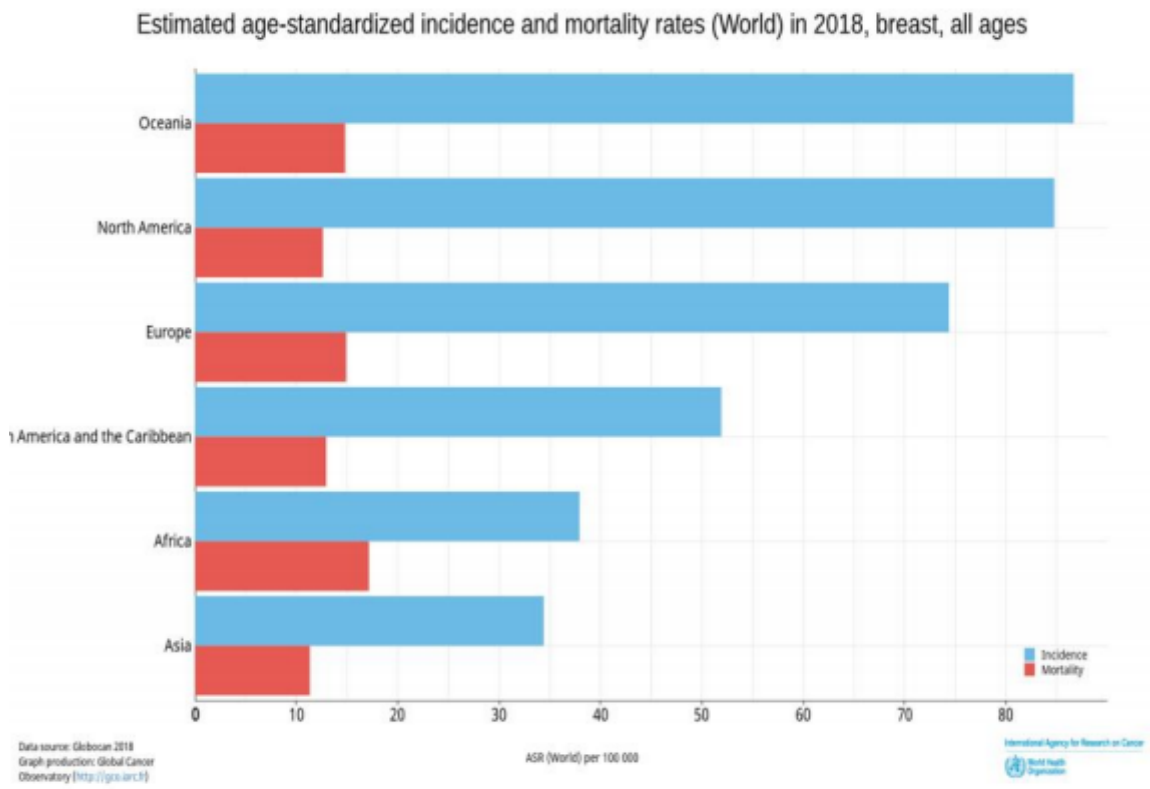


Figure 2 : Incidences et mortalité du cancer du sein dans les différentes régions du monde [32]

I.4.2.En Algérie

En Algérie, Le cancer du sein vient en tête des cas de cancer recensés avec 6625 nouveaux cas diagnostiqués en 2012. C'est le premier cancer de la femme et prend des proportions épidémiques renseignant sur les obligations en matière de prise en charge tant sur le plan préventif que curatif.[12]

Son incidence connait une progression exponentielle alarmante depuis environ 25 ans. A partir des années 1990, il est devenu plus fréquent que le cancer du col de l'utérus. Les données du registre d'Alger illustrent bien cette augmentation réelle et régulière. En effet, l'incidence est passée de 14,5 nouveaux cas p 105 habitants en 1993 à 70,2 p 105 en 2012 **[13]**.

Le cancer du sein affecte de manière relativement importante la femme jeune. L'âge médian est à 47 ans selon les données du registre d'Alger de 2012. Les premiers cas de cancer du sein surviennent dès l'âge de 15 ans **[13]**

Les données sont insuffisantes pour estimer la mortalité par cancer du sein en Algérie. Les résultats de l'étude Concord à laquelle n'avait participé que le registre de Sétif avec 300 cas, a conclu à un taux de survie à 5 ans bas, de l'ordre de 30% **[14]**.

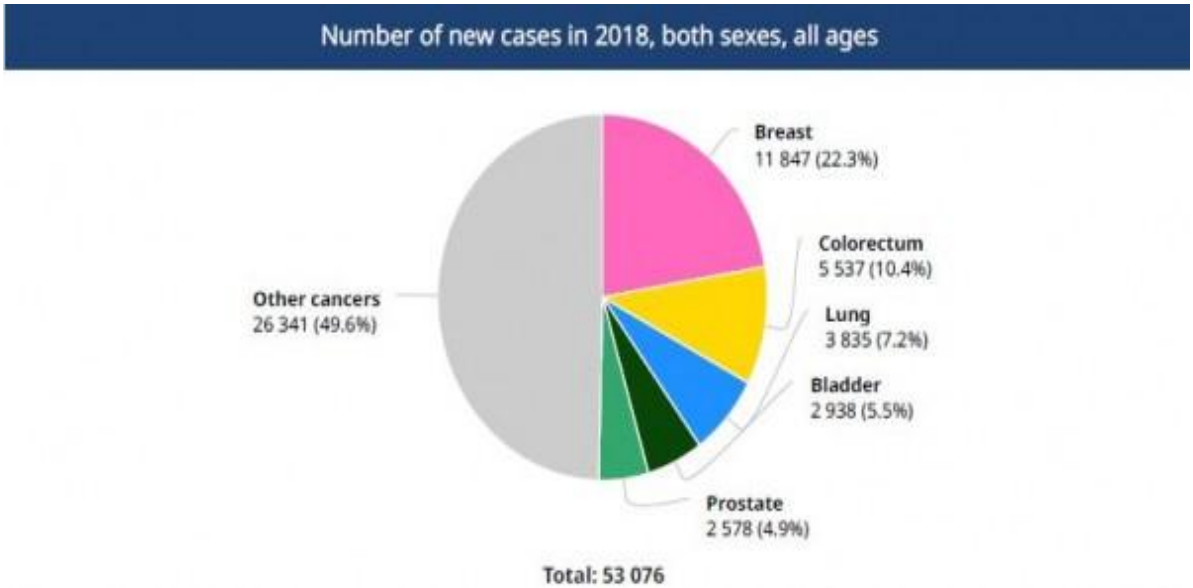


Figure 3 : Evolution du cancer en Algérie

(capture d'écran du rapport de l'OMS).

II.1. Les différentes étapes de la cancérogénèse

Ensemble d'événements qui conduisent à la transformation d'un tissu physiologique (normal) en tissu cancéreux. La carcinogenèse comprend 3 grandes étapes aboutissants à la prolifération incontrôlée des cellules, ce sont successivement : l'initiation, la promotion et la progression.

II.1.1. Initiation

« L'initiation » des cellules est provoquée par une mutation au niveau de l'ADN induite elle-même par des virus, des rayons ionisants, des agents chimiques (le Benz pyrène du tabac), des UV… Cette étape peut démarrer également suite à des mutations chromosomiques, géniques…et est une étape irréversible , apparition de cellules qui se transforment et qui possèdent des capacités cancéreuses. [33], et les cellules vont proliférer de façon anarchique. [34]

II.1.2. La Promotion

Sous l'action des agents promoteurs (alcool, infection, hormones notamment pour le cancer du sein hormono-dépendant auxquels les cellules initiées sont exposées de façon répétée, entrainent la stimulation de la sélection des cellules initiées, on parle d'une sélection positive. [33]

La cellule acquiert par mutations successives les caractéristiques qui lui permettent de créer une cellule cancéreuses, cellule mère de la tumeur. [35]

II.1.3. La progression

Est l'étape où la cellule cancéreuse acquiert des capacités de prolifération non-contrôlée. Il y a également une invasion locale représentée par une perte de cohésion et donc l'envahissement des tissus voisins par les cellules cancéreuses, nous pourrons ainsi distinguer les cancers in situ et les cancers invasifs caractérisés par un franchissement de la membrane basale.

De plus, l'angiogenèse leur procure une certaine indépendance puisque qu'en créant de nouveaux vaisseaux, les cellules cancéreuses assurent leurs développements. (Elles se nourrissent par ces vaisseaux sanguins). Les cellules cancéreuses peuvent également acquérir des propriétés métastatiques. [33]

Propriétés cellules cancéreuses [34]

- ✓ Insensibilité aux signaux extérieurs : perte de l'inhibition de contact.
- ✓ Formation anormale de vaisseaux : néoangiogénèse.
- ✓ Échappement aux défenses immunitaires.
- ✓ Potentiel de prolifération illimité « immortalisation ».
- ✓ Échappement à la mort cellulaire programmée.
- ✓ Prolifération incontrôlée : processus autocrine
- ✓ Invasion des tissus et création de métastases

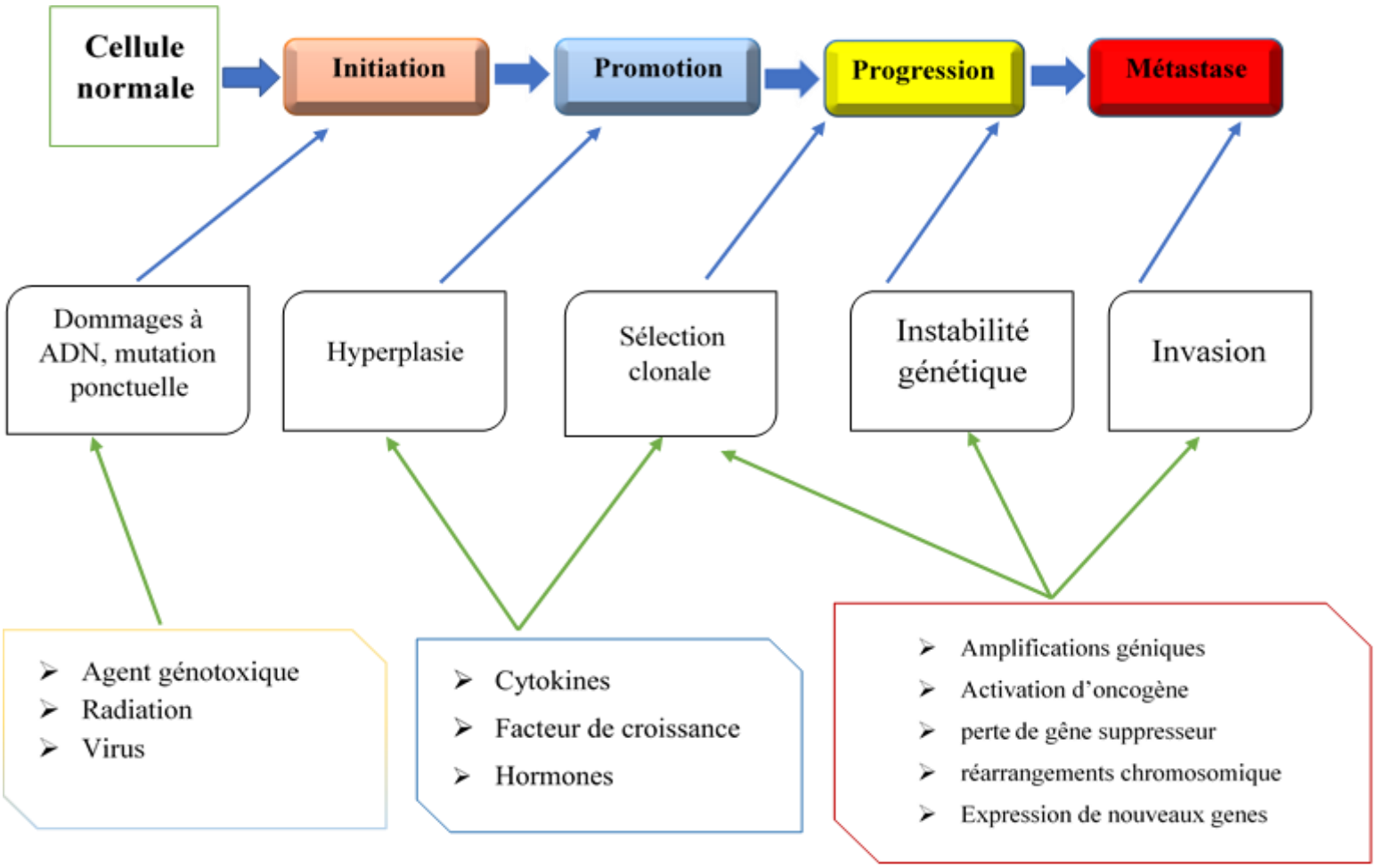


Figure 4 : étapes de la carcinogenèse [36]

II.2.Processus métastatique

Les métastases sont des foyers tumoraux secondaires, issus de la tumeur primitive, et dont le développement autonome se réalise à distance du foyer initial. La disposition d'une tumeur primitive à disséminer ses cellules malignes dépend principalement, d'une part de l'instabilité génotypique et donc phénotypique de ses cellules, et d'autre part de l'incapacité du système immunitaire à réaliser la destruction des cellules tumorales. [37]

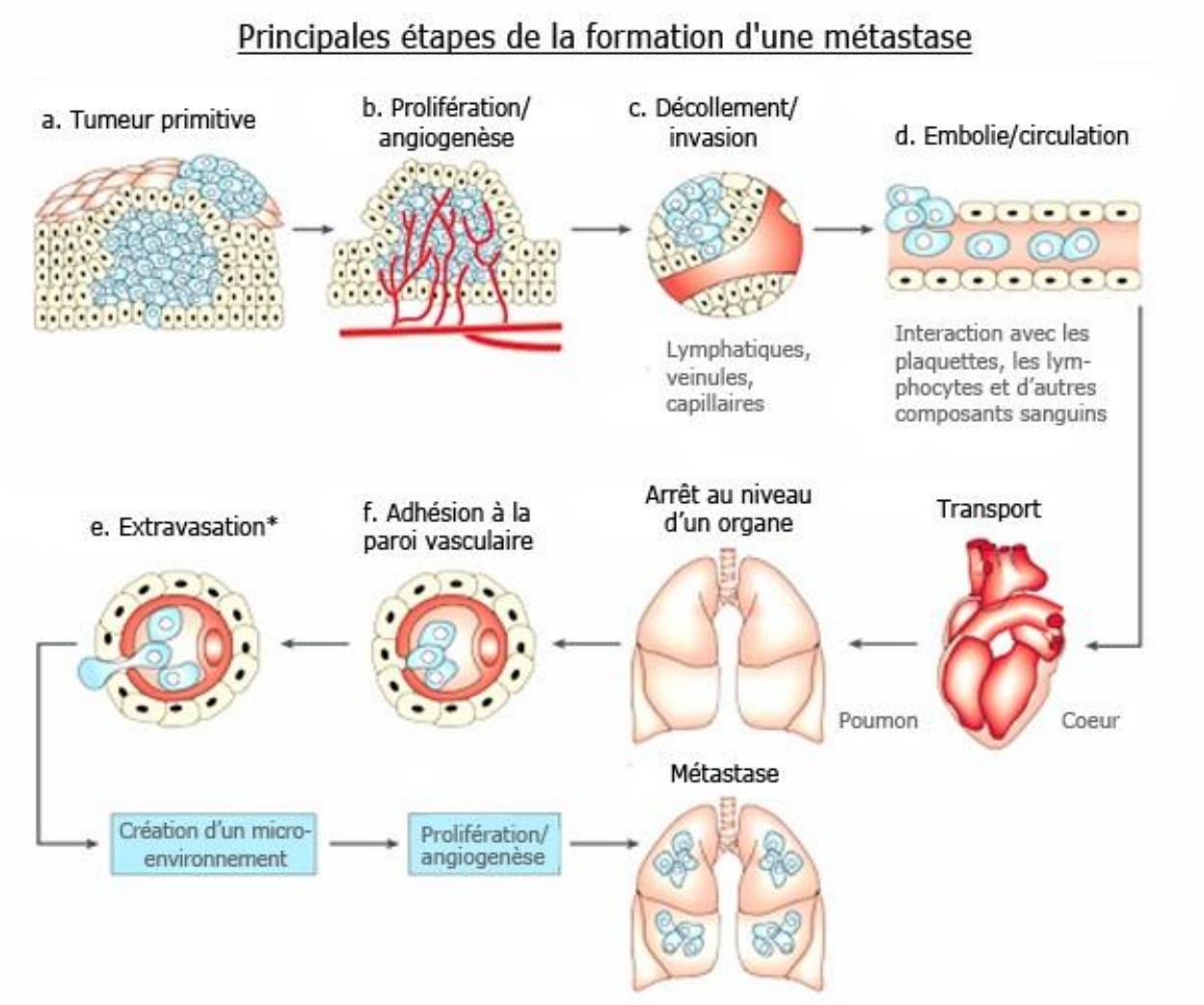


Figure 5 : principale étapes de la formation de métastase [37]

Cascade métastatique : comprend une série d'étapes successives. Le phénomène de dissémination métastatique commence par l'invasion locale des tissus environnants jusqu'à la rencontre d'un vaisseau sanguin ou lymphatique, on parle alors d'intravasation. Les cellules tumorales sont ainsi disséminées vers des tissus cibles distants, où elles adhèrent aux cellules

endothéliales afin de retraverser la paroi des vaisseaux par extravasation. Durant toutes ces étapes les cellules tumorales doivent également échapper au système immunitaire de l'hôte. [38]
Si les cellules tumorales parviennent à franchir toutes ces étapes elles pourront alors proliférer dans l'organe et ainsi développer une tumeur secondaire. [38].

II.3. La classification du cancer du sein

La classification ou la stadification consiste à décrire ou à classer un cancer selon l'étendue de la maladie dans le corps. Ceci permet une meilleure organisation de la prise en charge et une meilleure évaluation pronostique. [39]

II.3.1.Les stades du cancer TNM

Les médecins prennent en compte trois critères afin de stadifier un cancer du sein. Il s'agit de la classification TNM (Tumor, Nodes, Metastasis) qui prends en compte l'infiltration et la taille de la tumeur, le nombre de ganglions lymphatiques touchés ou non et le caractère métastatique de la tumeur. [39]

T : cette lettre désigne « la taille » de la tumeur et peut aller de 0 à 4. Nous savons que les cellules cancéreuses se développent au niveau des lobules du sein et certaines peuvent devenir invasives. Plus les cellules cancéreuses sont importantes, plus la tumeur est de grande taille et donc plus elle est à un stade avancé. Il en est de même pour l'infiltration puisqu'une tumeur en stade précoce ne sera pas infiltrante. Ainsi, plus une tumeur est invasive plus le cancer est à un stade avancé.

N : cette lettre indique le nombre de ganglions qui sont touchés ou pas et peut aller de 0 à 3. En effet, comme le cancer a un caractère invasif, il peut également toucher les ganglions (essentiellement les ganglions axillaires). Ainsi, le médecin examinera le patient pour pouvoir détecter une telle atteinte. Il réalisera par la suite, un examen microscopique, afin de pouvoir mettre en évidence des cellules cancéreuses dans les ganglions prélevés. Plus un nombre important de ganglions seront touchés, plus la maladie sera à un stade avancé.

M : cette lettre désigne le caractère métastatique ou non du cancer du sein et la cotation, ici, est soit 0 soit 1. C'est par le système lymphatique que les cellules cancéreuses peuvent se propager dans le corps et former des métastases en touchant d'autres organes à savoir les os essentiellement pour le cancer du sein. Il va de soi qu'un cancer est plus agressif s'il est métastasé.

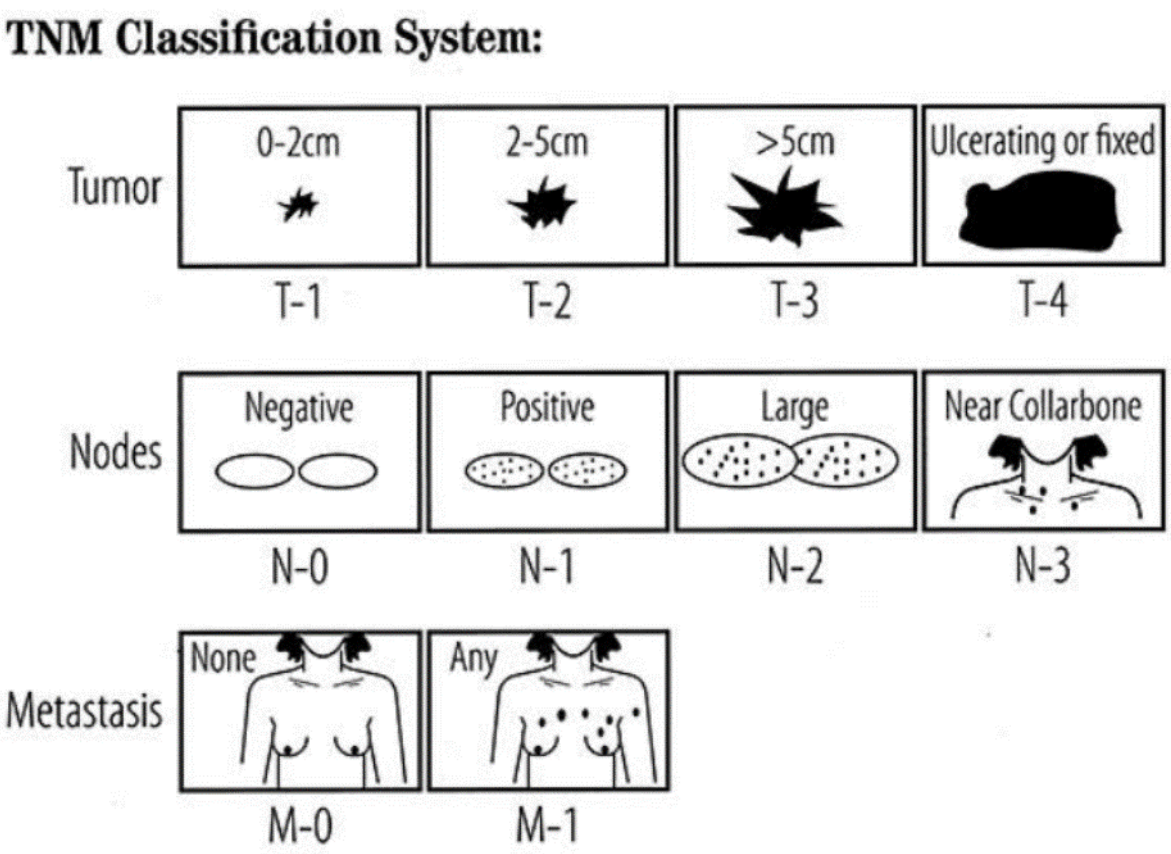


Figure 6 : Classification TNM du cancer du sein

[40]

- **Pour la taille de la tumeur :**

Tx : Aucune évaluation possible de la taille de la tumeur

T0 : Palpation impossible de la tumeur

T1 : Tumeur situé entre 0 et 2 cm

T1mic : invasion inférieure à 1 mm

T1a : tumeur compris entre 1 et 5 mm

T1b : Tumeur compris entre 5mm et 1 cm

T1c : Tumeur compris entre 1 cm et 2 cm

T2 : Tumeur situé entre 2 et 5 cm

T3 : Tumeur de taille supérieure à 5 cm

T4 : Tumeur présentant une ulcération

T4a : infiltration dans la paroi thoracique

T4b : présence d'oedèmes

T4c : T4a+T4b

T4d : tumeur inflammatoire

- **Pour l'envahissement des ganglions :**

Nx : Aucune évaluation possible des ganglions

N0 : Aucun envahissement des ganglions

N1 : N1a : 1 à 3 ganglions axillaires envahit

N1b : ganglions internes mammaires (CMI) envahit et détectés par la méthode des ganglions sentinelles.

N1c : N1a+N1b

N2 :N2a : 4 à 9 ganglions axillaires envahit

N2b : ganglions mammaires internes homolatéraux suspects envahit en l'absence de ganglions axillaires touchés.

N3 : N3a : Au moins 10 ganglions axillaires touchés ou ganglions sous-claviculaires envahit

N3b : ganglions axillaires envahit avec ganglions mammaires internes homolatéraux suspects touchés ou plus de 3 ganglions axillaires + ganglions de la CMI détecté par la méthode des ganglions sentinelles.

N3c : ganglions sus-claviculaires homolatéraux

- **M (Métastase à distance)**

Mx : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance.

M0 : absence de métastases à distance.

M1 : présence de métastase(s) à distance.

Tableau 1 : Classification TNM du cancer du sein [41]

II.3.2. Les grades du cancer du sein

Il existe également une classification par « grade » du cancer du sein. En effet, l'agressivité c'est-à-dire la vitesse de propagation et de multiplication des cellules cancéreuses n'est pas identique pour tous les cancers du sein. Les cellules cancéreuses différenciées c'est-à-dire qui ressemblent aux cellules normales sont celles qui se propageront lentement et auront donc un grade faible tandis que les cellules indifférenciées qui ne ressemblent pas aux cellules normales, se propageront rapidement et on leurs attribuera un grade plus élevé. Ainsi, cette classification est basée sur l'aspect de la cellule cancéreuse, la taille et la forme du noyau ainsi que le nombre de cellules en phase de mitose. Ces critères sont évalués par un examen anatomopathologique au microscope.

- L'apparence de la cellule cancéreuse : une cellule cancéreuse qui ressemble aux cellules normales est dites différenciée, elle se multiplie lentement et est peu agressive. Une cellule indifférenciée, est celle qui s'est modifiée et qui se multiplie rapidement, elle est donc agressive.
- Le noyau : plus le noyau de la cellule cancéreuse est grand et que sa forme varie, plus le grade du cancer est élevé.
- La division des cellules cancéreuses : plus la cellule se divise rapidement, plus elle est agressive. [42]

Les différents grades du cancer sont résumés dans le tableau

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

Tableau2 : Les différents grades de cancer du sein

II.3.3. La classification du cancer du sein en fonction des récepteurs

Les tissus prélevés par les pathologistes lors de la biopsie permettent d'évaluer l'état des récepteurs des cellules cancéreuses. Cela permettra de connaître les molécules auxquelles seront sensibles les cellules cancéreuses et donc de déterminer la thérapeutique la plus efficace contre ce type de cancer.

Il existe des cancers qui ont des récepteurs au niveau desquels les hormones femelles peuvent se fixer (oestrogènes ou progestérones). Ce sont les cancers à récepteurs hormonaux positifs (RH+). Ainsi, les oestrogènes et progestérones favorisent le développement de la tumeur, d'où l'usage de l'hormonothérapie dans ce type de cancer. L'HER2 appartient à la famille des récepteurs aux facteurs de croissance épidermique. Il existe un score semi-quantitatif permettant de classer le statut HER2 en quatre catégories : 0, 1+, 2+ ou 3+, la protéine HER2 joue un rôle important dans la prolifération cellulaire. En cas de cancer, il y a une surproduction de cette protéine qui accélère la croissance des cellules cancéreuses : ce sont les HER2 +. Cette protéine est la cible d'un anticorps monoclonal utilisé en immunothérapie. [43]

II.4.L’index Ki-67

L’antigène Ki-67 est un marqueur de prolifération (étude réalisée, à l'origine dans la ville de Kiel (Ki) sur un clone de cellules 67). Cet antigène est présent au niveau du noyau des cellules prolifératives, en phase G1, S, G2 et M et absent des cellules quiescentes, G0. Sa fonction précise n'est pas connue mais sa participation au maintien du pouvoir prolifératif ou au contrôle du cycle cellulaire est suggérée. L'antigène Ki-67 est détecté par l'anticorps Ki-67 en immunohistochimie et immunofluorescence. L’index de marquage par le Ki-67 représente le pourcentage de noyaux colorés par l’anticorps Ki-67. [44]

Un index Ki-67 élevé indique que les cellules cancéreuses se divisent rapidement. L’évaluation de K67 est principalement utilisée comme facteur pronostique permettant de guider la décision d'une thérapie adjuvante, mais également comme facteur prédictif de réponse au traitement néo-adjuvant dans le cancer du sein RE+/HER2–. Dans les cancers RE–/HER2+ et RE–/HER2–, un Ki67 élevé en post- néo-adjuvant est associé à un pronostic défavorable. Ils rapportent ici les paramètres influençant la validité analytique de l'immunodétection de Ki67, les éléments de preuve de son utilité clinique ainsi que les recommandations actuelles pour son utilisation dans la prise en charge du cancer du sein. [45]

II.5.L’antigène tumoral 15-3 (CA 15-3)

L’antigène tumoral 15-3 (CA 15-3) est une protéine fabriquée par diverses cellules, en particulier les cellules cancéreuses du sein. La protéine entre dans le sang et on peut en mesurer le taux par analyse sanguine.[46]

Le taux de CA 15-3 est plus élevé que la normale chez la plupart des femmes atteintes d’un cancer du sein qui s’est propagé à d’autres parties du corps (cancer du sein métastatique). Ce ne sont pas tous les types de cancer du sein qui causent une augmentation du taux de CA 15, puisque certains types de cellules cancéreuses ne surproduisent pas cet antigène. Le CA 15-3 est un marqueur tumoral. On en fait le dosage pour vérifier l’efficacité du traitement du cancer du sein et pour savoir si le cancer du sein a réapparu après le traitement (récidive). Si vous avez reçu un diagnostic de cancer du sein s’étant propagé à d’autres parties du corps, ou métastasé, vous pourriez passer ce test ainsi que d’autres d’examens, comme l’analyse des récepteurs hormonaux et l’analyse du statut HER2.[46]

Plus le taux sanguin du CA 15-3 est élevé, plus il y a de cancer dans le corps. Le taux est le plus élevé lorsque le cancer du sein s’est propagé aux os, au foie ou aux deux. Si le taux de CA 15-3 redescend ou revient à la normale, cela peut signifier que le traitement est efficace. Si le taux augmente avec le temps, cela pourrait signifier que le cancer ne réagit pas bien au traitement, qu’il évolue toujours ou qu’il a réapparu (récidive). [46, 47, 48]

II.6.Le diagnostic du cancer du sein

Diagnostic et dépistage du cancer du sein regroupent les mêmes techniques puisque le dépistage permet le diagnostic du cancer du sein. En effet, le dépistage permet un diagnostic précoce du cancer du sein mais cela n'est pas suffisant pour classer un cancer et mettre en place un protocole de prise en charge. Il faut d'autres méthodes afin de « confirmer » le diagnostic d'un cancer du sein. Il y a deux bilans qui sont réalisés lorsqu'un patient consulte son médecin avec l'inquiétude d'avoir un cancer du sein : le bilan initial et le bilan d'extension comportant chacun différents examens permettant de confirmer le diagnostic du cancer du sein, de déterminer son agressivité, de connaître les facteurs de risque des patientes mais aussi leur situation actuelle (maladies, traitements…) qui pourraient éventuellement contrindiquer certains traitements. Ainsi, ces examens permettront surtout de déterminer le traitement le plus approprié au patient afin d'assurer une prise en charge optimale. [49]

Le bilan initial est celui qui débute avec une consultation médicale, des examens de mammographies et d'échographies, des biopsies, des examens anatomopathologiques mais aussi une IRM mammaire dans certains cas. [49]

Le bilan d'extension est celui qui permettra de confirmer l'agressivité d'un cancer du sein en des métastases avec des examens tels qu'une scintigraphie osseuse, une IRM, des analyses sanguines… [49]

II.6.1.La mammographie

Les résultats de la mammographie sont classés en 6 catégories selon « un système BIRADS de l'ACR (American College of Radiology): [49]

- ACR 0 : pas suffisant pour donner une classification définitive, souvent des examens complémentaires tels qu'une échographie, d'autres clichés, un second avis par un autre radiologue sont demandés.
- ACR 1 **:** il n'y a pas d'anomalies mises en évidence : la mammographie est normale.
- ACR 2 **:** observations d'anomalies bénignes telles que des kystes, des cicatrices, des microcalcifications… qui ne nécessitent aucun examen complémentaire ni un suivi de la patiente.
- ACR 3 **:** observation d'anomalies bénignes : amas rond de calcifications…une biopsie peut être réalisée, une surveillance de 3 à 6 mois est recommandée pour éviter l'évolution d'un nodule bénin en tumeur.

- ACR 4 **:** présence d'une « anomalie suspecte » qui nécessite un examen histologique. Une biopsie est également recommandée.
- ACR 5 **:** suspicion de cancer. Une biopsie est recommandée.

La classification peut varier en fonction du contexte de la patiente, des facteurs de risque, des antécédents.

III. Les traitements de cancer du sein

III.1. Les traitements loco-régionaux

Traitement qui consiste à agir directement sur la tumeur ou sur la région où est située la tumeur. Le but d'un traitement locorégional est d'éliminer toutes les cellules cancéreuses dans la région de la tumeur. La chirurgie et la radiothérapie sont des traitements locorégionaux du cancer.

III.1.1.La chirurgie

Pour un cancer du sein diagnostiqué assez tôt, la prise en charge classique est d'enlever la tumeur par voie chirurgicale et de faire un curage axillaire s'il y a propagation de la tumeur dans les ganglions lymphatiques. Actuellement, la chirurgie reste la technique la plus décisive dans la prise en charge du cancer du sein puisqu'elle permet à la fois « d'enlever » la tumeur et de limiter le risque de récidive. Il faut d'abord une consultation avec l'anesthésiste qui recueille les antécédents du patient et la présence de pathologie cardiaques ou respiratoires afin d'adapter l'anesthésie et de voir s'il n'y a pas de contre-indications à anesthésier la patiente mais aussi de la rassurer car il s'agit d'une intervention source d'angoisse pour celle-ci. On distingue des méthodes de traitements conservateurs du type tumorectomie : zonectomie, quadrantectomie, sementectomie (le nom varie en fonction de la quantité de tissu mammaire retiré) ainsi que d'autres traitements non conservateurs ou radicaux comme la mastectomie totale. La chirurgie oncoplastique reste une étape non-négligeable dans la vie d'une patiente atteinte d'un cancer du sein et ayant subi l'ablation de son sein.

Le choix de la chirurgie va dépendre de plusieurs facteurs. La taille, l'emplacement, le stade de la tumeur mais aussi de l'état de santé de la patiente ainsi que de son souhait. En effet, lorsque la femme participe à la décision du choix du type de chirurgie, elle accepte plus facilement les avantages et les inconvénients de chaque type d'intervention. [50]



Figure 7 : Déformation après segmentectomie

[51]

III.1.1.1.La chirurgie conservatrice

Si le cancer du sein a été diagnostiqué au tout début de son évolution soit au stade 1 et 2, s'il s'agit d'un cancer du sein non métastatique et qu'il n'y a aucune contre-indication pour la réalisation d'une radiothérapie chez la patiente, la chirurgie conservatrice est l'une des méthodes de chirurgie que la patiente devrait choisir puisqu'elle permet « de protéger » le sein en essayant de conserver une grande partie de celle-ci. La chirurgie conservatrice est donc efficace pour les cancers du sein précoce et unifocal. De plus, le rapport taille/tumeur est important. En effet, pour pouvoir conserver au maximum l'aspect du sein, il est préférable que la tumeur soit de petite taille par rapport à la taille du sein. D'ailleurs, un traitement néo adjuvant est souvent administré à la patiente afin de diminuer la taille de la tumeur et de permettre une chirurgie conservatrice. [52]

Comment se passe cette chirurgie conservatrice ?

Le but de la chirurgie conservatrice est d'enlever la tumeur en entier tout en veillant à conserver le sein. Ainsi, à l'hôpital, sous anesthésie locale ou générale, la tumeur et une partie du tissu sain autour en respectant la marge de sécurité (entre 1 à 10mm) sont enlevés par le chirurgien. Ce tissu mammaire est envoyé au laboratoire pour qu'il soit examiné par un pathologiste. S'il y a une présence de cellules cancéreuses dans ce tissu sain, cela justifie qu'il reste des cellules cancéreuses dans le sein. Il faudra faire à nouveau une chirurgie conservatrice pour enlever plus de tissus afin d'éviter une propagation des cellules cancéreuses restées dans le sein.

Ainsi, lors de l'opération, le chirurgien doit respecter tout d'abord, une marge de sécurité en passant suffisamment à distance de la tumeur. Cette marge de sécurité est d'autant plus importante que la patiente est jeune, que la tumeur est agressive et qu'il existe des lésions.

Par la suite, une radiothérapie du sein opéré est programmée afin d'éviter des récidives à proximité ou dans le site où se trouvait la tumeur. D'ailleurs, le chirurgien peut laisser des agrafes au niveau de la zone de la tumeur afin de faciliter la réalisation de la radiothérapie. Il doit également respecter l'esthétique du sein car si nous aboutissons à un sein déformé rempli de cicatrice, cette chirurgie conservatrice ne présentera aucun intérêt.

Etant donné que le sein est conservé, l'inconvénient de cette chirurgie conservatrice est le risque d'apparition d'un second cancer. [53]

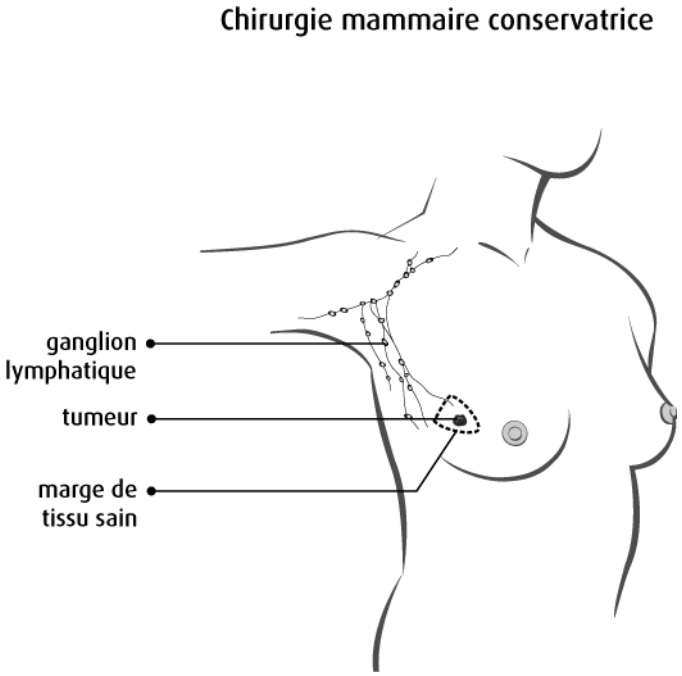


Figure 8 : La chirurgie mammaire conservatrice

[54]

III.1.1.2.La chirurgie non conservatrice (mastectomie totale)

Malgré, l'existence des bonnes méthodes de chirurgie conservatrice, des fois, la mastectomie totale reste la seule solution :

- Lorsque la tumeur est de très grande taille comme dans le cas des carcinomes canalaires in situ étendus.
- Dans le cas de tumeurs multiples. Cependant une chirurgie conservatrice peut être envisagée si les foyers sont proches les uns des autres.
- Dans le cas d'une tumeur inflammatoire où le premier traitement mis en place est en général une chimiothérapie.



Figure 9 : Pièces de mastectomie totale

[55]

III.1.1.3.Le curage axillaire

Cette technique enlève les ganglions situés au niveau de l'aisselle. Ces ganglions, une fois analysés, permettent de connaître le statut du cancer (local ou régional) et permettent donc d'adapter les traitements et de diminuer les risques de récidives. Lors de l'opération du sein, 8 à 10 ganglions situés au niveau du creux de l'aisselle sont également retirés afin d'être analysés. La plupart du temps, un gonflement du bras (lymphoedème) peut survenir suite à ce type d'intervention. Il est utile de souligner que cette intervention est effectuée en deuxième intention à la suite de la détection de ganglions sentinelles contenant des cellules cancéreuses. [56]

III.1.1.4.L’exérèse du ganglion sentinelle

Avant de réaliser un curage axillaire, il est préférable de localiser le ganglion sentinelle qui est au niveau du creux axillaire et de le retirer afin de l’analyser. S’il ne contient pas de cellules cancéreuses, nous en déduisons que les autres ganglions ne sont pas touchés et il n’est donc pas utile de réaliser un curage axillaire en retirant tous les ganglions. En revanche, si le ganglion sentinelle présente des anomalies, il est utile de réaliser un curage axillaire en second lieu. Cependant, cette technique n’est pas applicable pour des tumeurs de grandes tailles, en cas de présence de ganglions palpables, si le sein a déjà été opéré ou s’il contient plusieurs tumeurs, en cas de prise d’une chimiothérapie, hormonothérapie ou radiothérapie par la patiente.

La localisation du ganglion sentinelle se fait soit par l’injection d’un produit radioactif qui se fixera sur les ganglions sentinelles, le chirurgien pourra ainsi détecter celui-ci à l’aide d’une sonde, soit par l’injection d’un colorant que l’on appelle le bleu patenté qui permettra de détecter le ganglion sentinelle. Pour la première technique, le patient doit se rendre à l’hôpital quelques heures avant l’intervention afin d’injecter le produit radioactif tandis que le colorant peut être injecté quelques minutes avant. Les deux se fixeront sur le ganglion sentinelle. [56]



Figure 10 : Les différentes étapes de retrait du ganglion sentinelle

[57]

III.1.2. La Radiothérapie

Il s’agit d’un traitement locorégional souvent utilisé à la suite d’une chirurgie. Elle permet en effet de détruire les cellules cancéreuses restantes une fois que la tumeur a été enlevée et permet donc de réduire considérablement le risque de récidive surtout lorsque la chirurgie est conservatrice. Une radiothérapie peut également être réalisée avant une intervention chirurgicale dans le but de réduire la taille de la tumeur et de faciliter son extraction mais elle est de moins en moins pratiquée en préopératoire car les chirurgiens estiment qu’elle peut induire des nécroses et des complications post-opératoires.

Elle consiste en l'utilisation des rayonnements ionisants pour détruire la prolifération des cellules cancéreuses. L'objectif principal est d'irradier la zone où se trouve la tumeur tout en conservant les zones saines.

Il existe deux types de radiothérapie :

- **La radiothérapie externe** qui consiste à envoyer des rayonnements sur une zone à traiter à partir d'une source externe.
- **La curiethérapie** qui consiste à mettre des tuyaux directement à l'intérieur de la tumeur ou au niveau de la zone où se trouve la tumeur. Ces tuyaux seront branchés à un appareil qui, activé enverra des rayonnements au niveau de la tumeur. C'est donc une technique qui permet d'irradier de façon très précise la zone concernée. [58]

III.2. Les traitements oraux du cancer du sein

III.2.1.La chimiothérapie

La chimiothérapie consiste en l'administration intraveineuse ou per os de molécules chimiques cytotoxiques détruisant les cellules cancéreuses. Son but est d'éradiquer les micrométastases et les éventuelles cellules tumorales non détectables s'étant échappées de la tumeur primitive. Ceci fait diminuer le risque de récidive de 5 à 50%, le cancer du sein étant l'un des cancers les plus chimiosensibles.[59]

Ces anticancéreux agissent en inhibant la synthèse de l'ADN ou en induisant des lésions irréversibles de l'ADN qui aboutissent à la mort cellulaire et à l'inhibition de la division cellulaire. La chimiothérapie est active sur les cellules tumorales à croissance rapide comme beaucoup de types de cellules cancéreuses mais aussi comme beaucoup de cellules saines à renouvellement élevé. C'est pour cela qu'elle présente de nombreux effets indésirables (toxicité digestive, toxicité hématologique, troubles des phanères⋯).[59]

La chimiothérapie peut également être utilisée avant une intervention chirurgicale afin de réduire au maximum la taille de la tumeur et donc par conséquent faciliter l'excision de la tumeur.

La durée de la chimiothérapie variera en fonction de son but, mais généralement, elle dure de 3 à 6 mois. S'il s'agit d'une chimiothérapie adjuvante ou né-adjuvante, les durées seront courtes mais s'il s'agit d'une chimiothérapie utilisée en cas de métastase, la durée peut-être extrêmement longue et il faudra à ce moment-là contrôler la tolérance du patient en faisant des examens cliniques et sanguins. En générale, 4 à 6 cures espacées d'une vingtaine de jours sont mises en

place (les 20 jours servant à contrôler l'état général de la patiente avec des examens sanguins, cliniques, radiologiques si nécessaire) mais si la patiente ressent énormément d'effets indésirables, le médecin peut être amené à recalculer le bénéfice-risque du traitement, changer le traitement, ou interrompre un protocole. [58]

Selon le temps d'administration (avant ou après l'acte chirurgical) et l'objectif, on distingue :

- ✓ Chimiothérapie adjuvante : réalisée après l'acte chirurgical.
- ✓ Chimiothérapie néo-adjuvante : réalisée avant l'acte chirurgical.
- ✓ Chimiothérapie dans le cadre d'une récidive du cancer du sein.

III.2.1.1.Chimiothérapie adjuvante

Il s'agit d'une chimiothérapie réalisée après geste chirurgical afin d'éliminer le maximum De cellules cancéreuses restantes. Selon la méta-analyse d'Oxford de 2005, la chimiothérapie Adjuvante réduit le risque annuel de décès.

Une chimiothérapie adjuvante est classiquement recommandée après le traitement chirurgical quand il existe au moins l'un des facteurs péjoratifs suivants : [59]

- Une atteinte métastatique ganglionnaire axillaire.
- Une taille tumorale ≥ 2 cm.
- Un grade histologique élevé (SBR II ou III).
- L'absence d'expression des récepteurs hormonaux.
- Un âge au diagnostic ≤ 35 ans.
- Un indice de prolifération élevé (Ki67 surtout).

III.2.1.2.Chimiothérapie néo-adjuvante

C'est une chimiothérapie qui précède l'acte chirurgical. Elle est réalisée en cas de tumeur trop volumineuse afin de diminuer la taille tumorale et permettre une chirurgie conservatrice ou en cas de tumeur inflammatoire.

Il n'existe pas de protocole de chimiothérapie néo-adjuvante de référence actuellement et le bénéfice sur la survie, par rapport à la chimiothérapie adjuvante n'est pas démontré. Il s'agit actuellement d'une poly chimiothérapie de 4 à 8 cycles comportant une anthracycline (adriamycine, épirubicine) et/ou un taxane (docetaxel, paclitaxel) selon un schéma séquentie l ou concomitant.

Un taxane est à privilégier en cas de triple négatif : RE(-), RP(-) et HER2(-), quel que soit le statut ganglionn3aire. Lorsqu'un schéma associant anthracycline et texane est choisi, l'utilisation

séquentielle des texanes est mieux supportée. Le type de protocoles est à adapter à l'âge physiologique de la patiente.[59]

Les combinaisons utilisées en chimiothérapie anticancéreuse

Les patientes traitées par chimiothérapie peuvent recevoir une seule molécule anticancéreuse. Cependant, la plupart du temps, ce sont des associations de plusieurs molécules qui sont utilisées car l'efficacité obtenu par l'administration des combinaisons d'anticancéreux est supérieur à l'administration d'une seule molécule anticancéreuse. En effet, même si la dose des anticancéreux utilisée est plus faible quand ils sont combinés, ils donnent de meilleurs résultats dans le contrôle des cellules cancéreuses. Et ce n'est pas le seul avantage que procure l'association des anticancéreux, puisque les effets indésirables rencontrés lors de l'usage d'une combinaison d'anticancéreux est également plus faible. Ces combinaisons sont appelées « protocoles ». [59]

III.2.1.3.Chimiothérapie à base d'anthracyclines

Les anthracyclines constituent un large groupe de molécules dont les deux principales sont la doxorubicine (adriamycine) (DOX) et la daunorubicine (DNR) utilisées comme thérapie anti-cancer, ont été caractérisées en 1963 comme antibiotique dérivé de *Streptomyces peucetius var.* ce sont des molécules amphiphile qui traversent bien les membrane cellulaire.

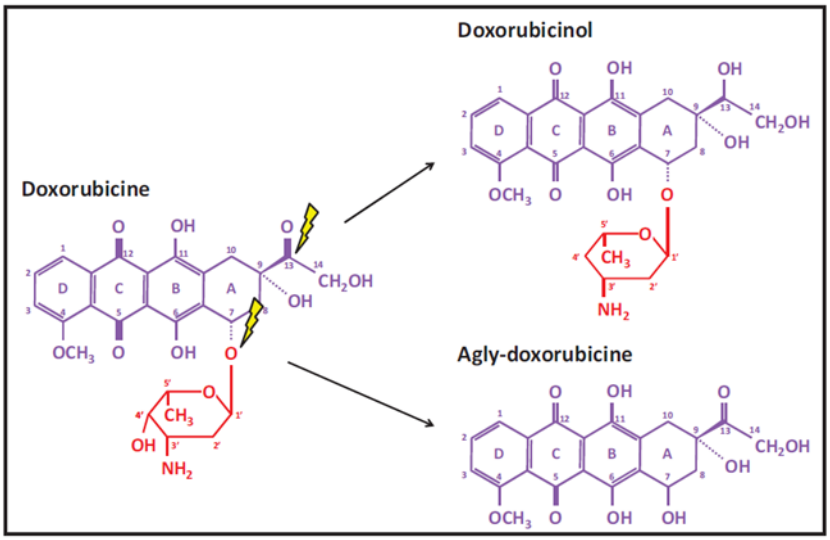


Figure 11 : la structure des anthracyclines Doxorubicine et Daunorubicine [59]

Les anthracyclines s'intercalent dans l'ADN et se fixent sur la chromatine nucléaire, ils interfèrent aussi avec l'action de la topo-isomérase II, enzyme réparatrice de l'ADN, et produisent le clivage du brin d'ADN.

La première anthracycline était la daunorubicine, surtout active dans les hémopathies malignes (leucémies et lymphomes), alors que la doxorubicine, isolée quelques années plus tard en Italie, est également active dans les adénocarcinomes et les sarcomes : on la considère comme le chef de file de ces médicaments. Deux objectifs ont ensuite guidé la recherche de nouvelles anthracyclines ; découvrir des molécules ne présentant pas de chimiorésistance croisée avec les premières et une moindre toxicité pour le coeur. C'est ainsi que l'épirubicine est désormais l'anthracycline la plus utilisée dans le traitement des cancers du sein.[59]

Il faut noté que la matière première d' extraction est abondante a la wilaya de Médéa c'est le gel de la plante **aloe vera :**



Figure 12 : la plante d'aloe vera [60]

Le traitement anticancéreux à base d'anthracyclines est une polychimiothérapie combinée de fluorouracile, doxorubicine et cyclophosphamide (FAC) ou de fluorouracile, épirubicine et cyclophosphamide (FEC).

La supériorité des traitements contenant des anthracyclines sur ceux n'en contenant pas a d'abord été démontrée sur les traitements adjuvants de patientes atteintes de cancer du sein [60]. La chimiothérapie par anthracyclines est ainsi désormais incontournable dans les situations adjuvante, néoadjuvante et métastatique [61].

Absorption/ Élimination

Les anthracyclines sont habituellement administrées par voie veineuse, puis sont rapidement éliminées du plasma. La courbe d'élimination de la doxorubicine est multiphasique, et le temps d'élimination est de 30 h. ces Les anthracyclines sont habituellement administrées par voie veineuse, puis sont rapidement éliminées du plasma. La courbe d'élimination de la doxorubicine est multiphasique, et le temps d'élimination est de 30 h. Ces substances sont

rapidement captées par différents organes : coeur, reins, poumons, foie et rate. Elles ne traversent pas la barrière hématoencéphalique. La daunorubicine, la doxorubicine et leurs dérivés sont éliminées après conversion métabolique en une variété de substances inactives ou moins actives . [62]

Principaux mécanismes d'action

- transport nucléaire : l'anthracycline pénètre la cellule par le récepteurpore MDR (multi drug resistance), puis est transportée au noyau sur un protéasome.
- intercalation : en s'intercalant dans l'acide désoxyribonucléique (ADN),les anthracyclines inhibent la transcription et donc la synthèse protéique. Leur structure multicyclique planaire, nécessaire à cette action, leur permet de s'interposer entre deux paires de bases adjacentes ;
- inhibition de la topo-isomérase II : la formation de complexes entre anthracycline-ADN-topo-isomérase II empêche l'enzyme de réassembler les brins d'ADN dissociés ;
- apoptose : l'action proapoptotique des anthracyclines est en partie initiée par les radicaux libres, qui activent la protéine p53 et sa fixation sur l'ADN. La p53 y active la transcription du gène Bax (médiateur proapoptotique).

  Bax induit la libération du cytochrome c par la mitochondrie, par ouverture du pore mitochondrial, tandis que Bcl-XL a l'effet inverse. Cette libération du cytochrome c entraîne la formation de l'apoptosome, complexe effecteur comprenant l'apoptosis activating factor-1 (Apaf-1), le cytochrome c et la pro-caspase-9. La p53 interagit aussi avec la topoisomérase II, dont elle inhibe la fonction ligase. [63]

III.2.1.4.Chimiothérapie comportant un taxane

Sont les alcaloïdes de l'If, qui stabilise la tubuline et empêche les processus de dépolymérisation essentiels à la constitution et à la rétraction du fuseau mitotique. Ils figent le réseau tubulaire, devenant incapable de se réorganiser, lors de l'interphase et de la mitose. Ce blocage entraine la mort de la cellule [64]

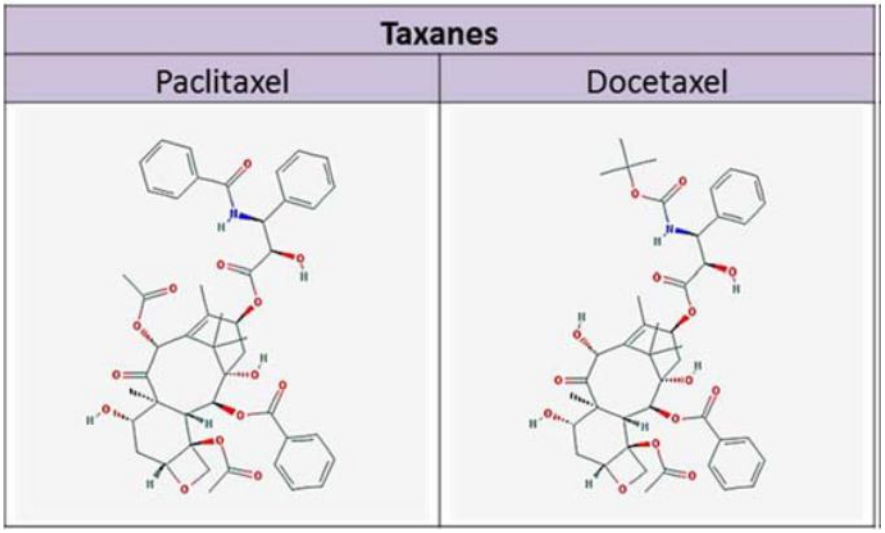


Figure 13 : La structure de taxanes [64]

- la matière première de cette molécule est aussi abondante en Algérie : L'if de ouest : une plante qui contient cette molécule



Figure 14 : la plante de L'if de ouest [64]

Le principal mécanisme d'action des taxanes est l'inhibition de la fonction des microtubules, ces derniers étant essentiels pour la division cellulaire, les taxanes bloquent la division normale des cellules. Les taxanes jouent donc le rôle de poison du fuseau et sont également supposés être radiosensibilisants. Les taxanes comprennent plus de 300 composés dont le paclitaxel (Taxol) et le docétaxel (Taxotère).[64]

Depuis l'introduction des taxanes, il a été établi qu'ils étaient également très efficaces en termes de réponse, aussi bien en monothérapie, qu'en association avec des anthracyclines. De nombreux essais utilisant un taxane avec ou sans anthracycline et testant leur association simultanée ou séquentielle ont donc été publiés.[64]

III.2.2. L'hormonothérapie

L'hormonothérapie est un traitement systémique qui consiste à inhiber l'action des hormones féminines favorisant la croissance des cellules du cancer du sein, à savoir, les oestrogènes et la progestérone.

Ceci est réalisable à condition que la sensibilité soit mise en évidence par la présence de récepteurs hormonaux exprimés à la surface ou à l'intérieur des cellules tumorales : récepteurs à oestrogènes positifs RE(+) et/ou récepteurs à progestérone positifs RP(+), on parle alors d'hormonosensibilité ou RH(+). Si cette condition n'est pas remplie, l'hormonothérapie n'a pas d'intérêt. Il faut savoir qu'environ 70% des tumeurs du sein sont hormonosensibles.[65]

Selon la nature de l'hormonothérapie, on distingue :

- Hormonothérapie médicamenteuse : représente la grande majorité des cas, elle est réalisée grâce à l'administration de molécules chimiques inhibant les oestrogènes ou la progestérone. Le médicament agit soit en diminuant le taux d'oestrogènes dans le sang et donc la stimulation des récepteurs hormonaux (castration chimique, anti-aromatases, progestatifs, androgènes), soit en bloquant les récepteurs hormonaux (anti-estrogènes).
- Hormonothérapie non médicamenteuse : rarement utilisée et d'indication secondaire, elle consiste en une ablation chirurgicale de la source hormonale (ovariectomie) ou de son irradiation (radiothérapie ovarienne). [65]

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique portant sur 67 patientes porteuses d'un cancer de sein localement avancé et traitées au service d'oncologie de l'hôpital de Médéa Mohamed BOUDIAF sur une période du 02 février 2020 au 17 mars 2020.

Le but de notre étude est d'analysé les différentes données épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et pronostiques pour en tirer des conclusions caractérisant l'identification des facteurs de risque et de suivi le traitement de chimiothérapie adjuvant et néo adjuvant du cancer du sein chez différente tranche d'âge.

- Evaluer la réponse thérapeutique
- Evaluer la réponse thérapeutique et suivre l'évolution des malades

D'une façon générale les protocoles adressés aux patientes représentent un obstacle majeur vu que la réponse au protocole donné est instable. L'objectif de notre étude est basé sur les paramètres précis à chaque patientes est d'orienter le médecin oncologiste vers le protocole plus efficace, ou d'annulation de certains protocoles pour donner une bonne survie aux patientes.

Dans un premier temps, nous avons procédé à des dossiers pour ressortir ceux en rapport avec un cancer du sein chez la femme quel que soit son âge, Répondant à nos critères inclus dans la fiche d'exploitation qui a été dûment remplie pour chacune d'entre elles sur le logiciel SPSS.

Dans un second temps, le logiciel SPSS a été utilisé pour les analyses statistiques sous forme des graphes. Le traitement des données s'est fait en pourcentage.

Résultats et discussion

I. les facteurs de risques

- L'âge

Afin de mieux déterminer l'âge auquel le cancer est le plus fréquent chez les femmes, nous avons organisé notre population de patientes en 04 tranches d'âge. Chaque tranche correspondant à une durée de 10 ans (Tableau 1, figure1).

La moyenne d'âge des patientes était de 36.2 ans, La tranche d'âge 40-50 ans a été la plus touchée avec un taux de 42.4 % soit 28 cas sur 67, Nous remarquons aussi que la tranche d'âge qui correspond au nombre de cas de cancers le plus faible est celle qui correspond aux patientes [30-40[.

		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	de 30 à 40	10	14,9	15,2	15,2
	de 40 à 50	28	41,8	42,4	57,6
	de 50 à 60	14	20,9	21,2	78,8
	de plus 60	14	20,9	21,2	100,0
	Total	66	98,5	100,0	
Manquante	Système manquant	1	1,5		
Total		67	100,0		

Tableau 1 : Répartition des patientes par tranches d'âge

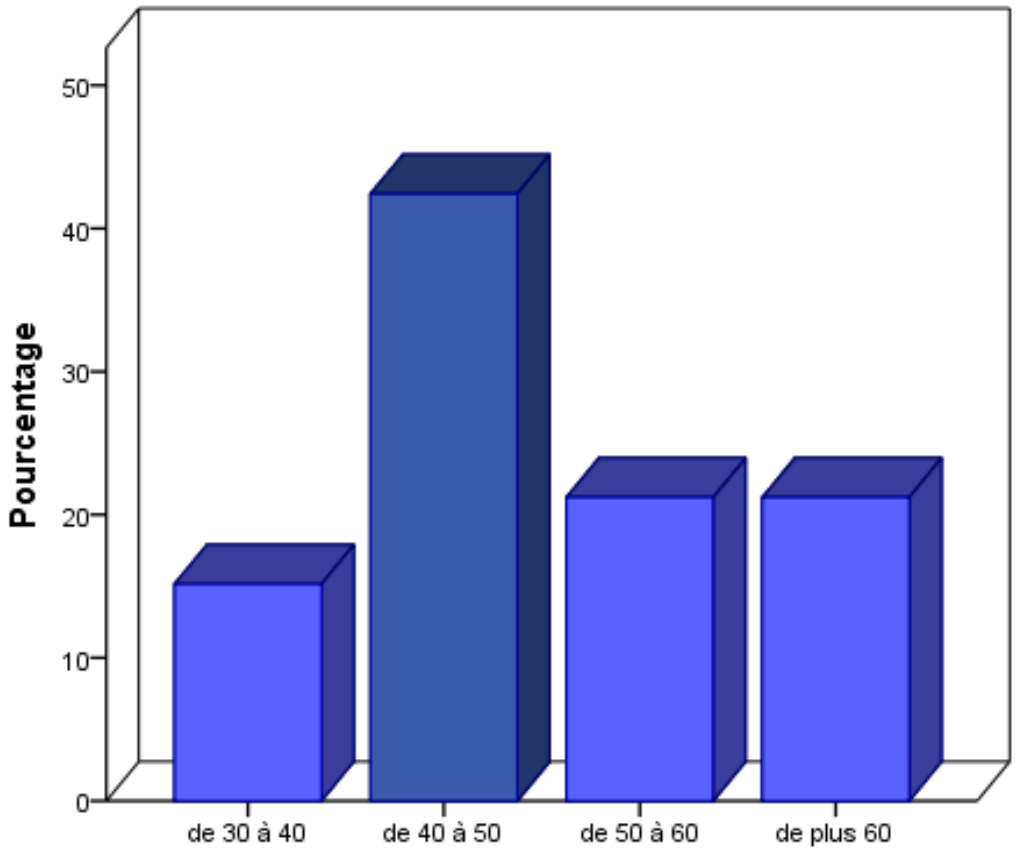


Figure 1 : Répartition des patientes par tranches d'âge

L'âge est un facteur de risque reconnu et commun à tous les cancers, le cancer du sein est rare avant 30 ans et augmente avec l'âge [65], dans notre étude la femme jeune (<30ans) représente aucune pourcentage.

L'âge est considéré comme le facteur de risque le plus important. En effet, l'incidence du cancer du sein augmente avec l'âge en doublant tous les dix ans jusqu'à la ménopause. Après la ménopause, la croissance est plus lente [66, 67].

Les statistiques montrent que dès l'âge de 40 ans, le risque de survenue du cancer du sein se multiplie une fois et demie tous les dix ans [68,69].

La moyenne d'âge d'apparition du cancer du sein chez la femme jeune dans la littérature se situe souvent après 30 ans [70, 72, 73, 74], soit 70.86 % selon ALBAIN [75], 92 % selon FOXCROFT [76] et 90.5 % selon l'institut national du cancer Américain (NCI), avec une nette prédominance dans la tranche d'âge 36-40 ans.

- ## Aliments et nutriments

On note que le pourcentage des patient qui prend un régime équilibré 43%, y compris les patients consommant plus de légume47% est supérieur à ceux qui consomme de la viande 05% on note la même incidence de cancer.

Certaines habitudes alimentaires comme la consommation excessive de graisses semble augmenter le risque de survenue du cancer du sein selon certains auteurs, cependant d'autres études ne retrouvent pas cette tendance [77].

Toutefois, l'apport riche en vitamines, oligoéléments, fruits et légumes parait être bénéfique et avoir un effet protecteur [78, 79, 80].

Plusieurs études ont été menées pour étudier le lien entre l'alimentation et le risque de survenue du cancer du sein [81]. Bien que les résultats présentent des discordances d'une étude à l'autre, il s'avère principalement qu'une alimentation riche en graisse (acides gras saturés), en viandes rouges et/ou transformées et pauvre en légumes serait associée à un risque augmenté de cancer du sein. [82]

- ## Tabac

Dans notre séries les patientes qui ont exposé au tabac passive présentent pourcentage de 45.50% alors que les patientes qui n'ont pas exposé au tabac 54.50%.

		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	Positif	20	29,9	45,5	45,5
	Négatif	24	35,8	54,5	100,0
	Total	44	65,7	100,0	
Manquante	Système manquant	23	34,3		
Total		67	100,0		

Tableau 2: Répartition des patientes selon le tabac passive

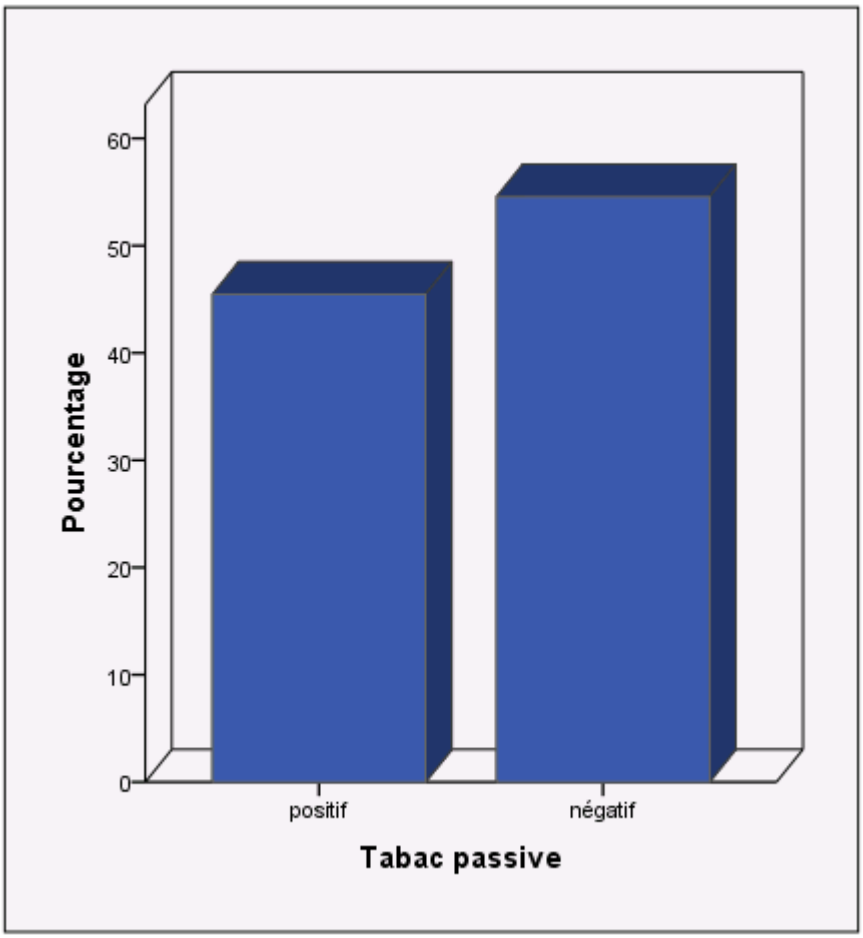


Figure 2 : Répartition des patientes selon le tabac passive

La consommation de tabac entraîne une augmentation du risque de plusieurs cancers, dont le cancer du sein : de nombreuses études ont confirmé le lien entre tabac et cancer du sein. Une augmentation de 10% à 40%.

Plus de 150 études épidémiologiques revues par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) en 2009 ont mis ce lien en évidence. Les études de cohorte les plus récentes montrent une augmentation du risque de l'ordre de 10 à 40 % en particulier lors d'expositions longues ou avant une première grossesse. Quant au tabagisme passif, il augmenterait également le risque de cancer du sein surtout au moment de la pré-ménopause. [83]

Certaines études n'ont montré aucune association entre le fait d'être fumeuse et d'avoir un cancer du sein ; tandis que d'autres, plus récentes, montrent une augmentation du risque en cas d'intoxication tabagique et d'autant plus si celle-ci a eu lieu entre la ménarche et la première grossesse [84].

- **Ménarchie précoce**

L'âge de la ménarche a été précisé chez 67 patientes. 30 d'entre elles ont eu une ménarchie à un âge > 12 ans soit 44.8% du nombre total des cas, alors que 16 patientes seulement ont eu leur ménarche à un âge ≤ 12 ans soit 23.9% des cas (Tableau 3).

		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	<12 ans	16	23,9	34,8	34,8
	> 12 ans	30	44,8	65,2	100,0
	Total	46	68,7	100,0	
Manquante	Système manquant	21	31,3		
Total		67	100,0		

Tableau 3 : Répartition des patientes selon l'âge de la minarchie

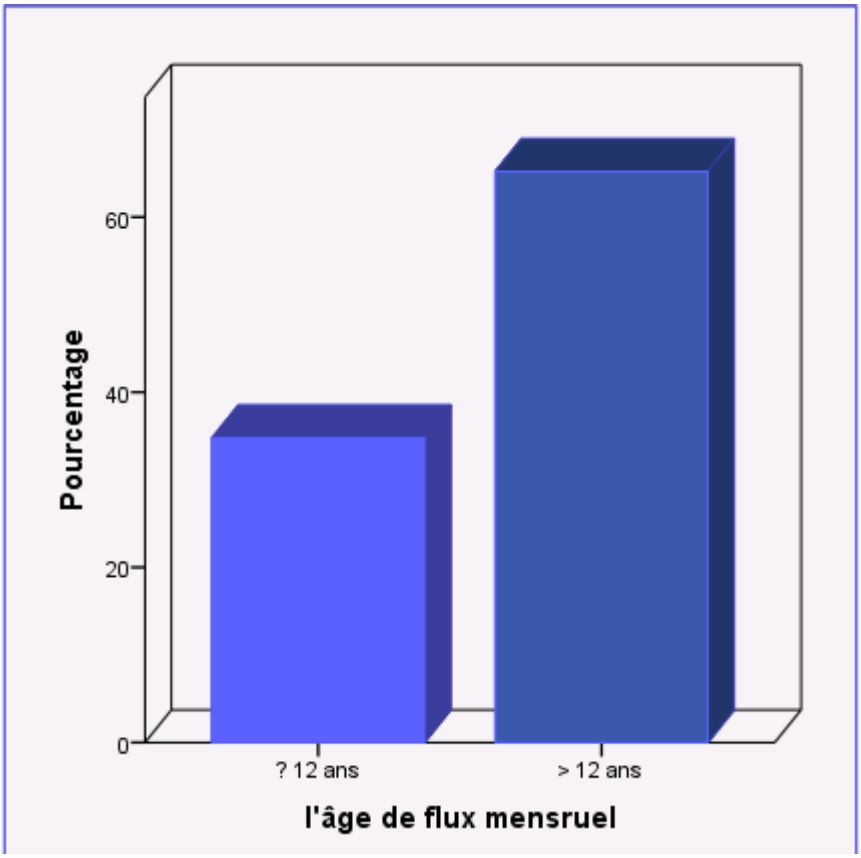


Figure 3 : Répartition des patientes selon l'âge de la ménarchie

L'âge de la puberté est un élément important dans la mesure où la survenue de règles avant 12 ans augmente le risque de cancer du sein à l'âge adulte par une exposition plus prolongée aux œstrogènes. Ainsi, toute année supplémentaire pour l'âge de la ménarchie diminue de 5 % de risque de survenue d'un cancer du sein [85]. A` l'inverse, l'apparition des premières règles après 14 ans aurait un rôle protecteur [86]. Dans notre série, un tiers des femmes ont eu leur ménarchie avant l'âge de 13 ans, mais ce taux s'élève a`plus de 80 % dans le groupe des femmes a` faible risque. [85]

Plusieurs études incriminent l'âge des premières règles comme facteur de risque, plus les règles sont survenues tôt plus le risque est augmenté. Il semble que les premières années d'installation de la vie reproductive soient tout à fait importantes dans la genèse du cancer du sein. [86]

Les premières règles précoces semblent induire un sur risque de cancer du sein, l'explication biologique est encore discutée et sans doute difficile à résoudre en raison de très nombreux facteurs confondants nécessitant un nombre important de femmes pour aboutir à une réponse non discutable. [87]

- **Ménopause tardive**

Le statut hormonal a été précisé chez toutes les patientes. 7 d'entre elles étaient ménopausées au moment du diagnostic et 12 femme sont ménopausée a l'âge tardif, alors que le reste des patientes étaient encore en activité génitale.

Un âge tardif à la ménopause est également un facteur de risque reconnu du cancer du sein [88], en raison d'une sécrétion plus longue d'œstrogènes [89]. Il est associé à une augmentation du risque de cancer de 3% par année supplémentaire [90]. La survenue de la ménopause après 50 ans constitue un risque accru de cancer du sein ; le fondement biologique s'explique par l'exposition précoce et prolongée aux hormones. Probablement, que la durée et la régularité des cycles chez la femme constituent aussi un facteur de risque ; des cycles courts et réguliers pourraient augmenter le risque de cancer du sein [91,92]

- **Parité**

Dans notre série, parmi les 67 patientes recensées, 8 femmes étaient nullipares soit environ 14,8%, pour les paucipares 5 femmes ayant un taux 9,3%. 21 femmes étaient multipares soit environ 38,9 % et ont constitués la majorité, Les 20 autres femmes étaient des grandes multipares soit environ 37% (Tableau 4, figure 4).

		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
Valide	Nullipare	8	11,9	14,8
	Paucipare (1 à 2 enfants)	5	7,5	9,3
	Multipare (3 à 4 enfants)	21	31,3	38,9
	Grande multipare (plus à 5 enfants)	20	29,9	37,0
	Total	54	80,6	100,0
Manquante	Système manquant	13	19,4	
Total		67	100,0	

Tableau 4 : Répartition des patientes selon la parité

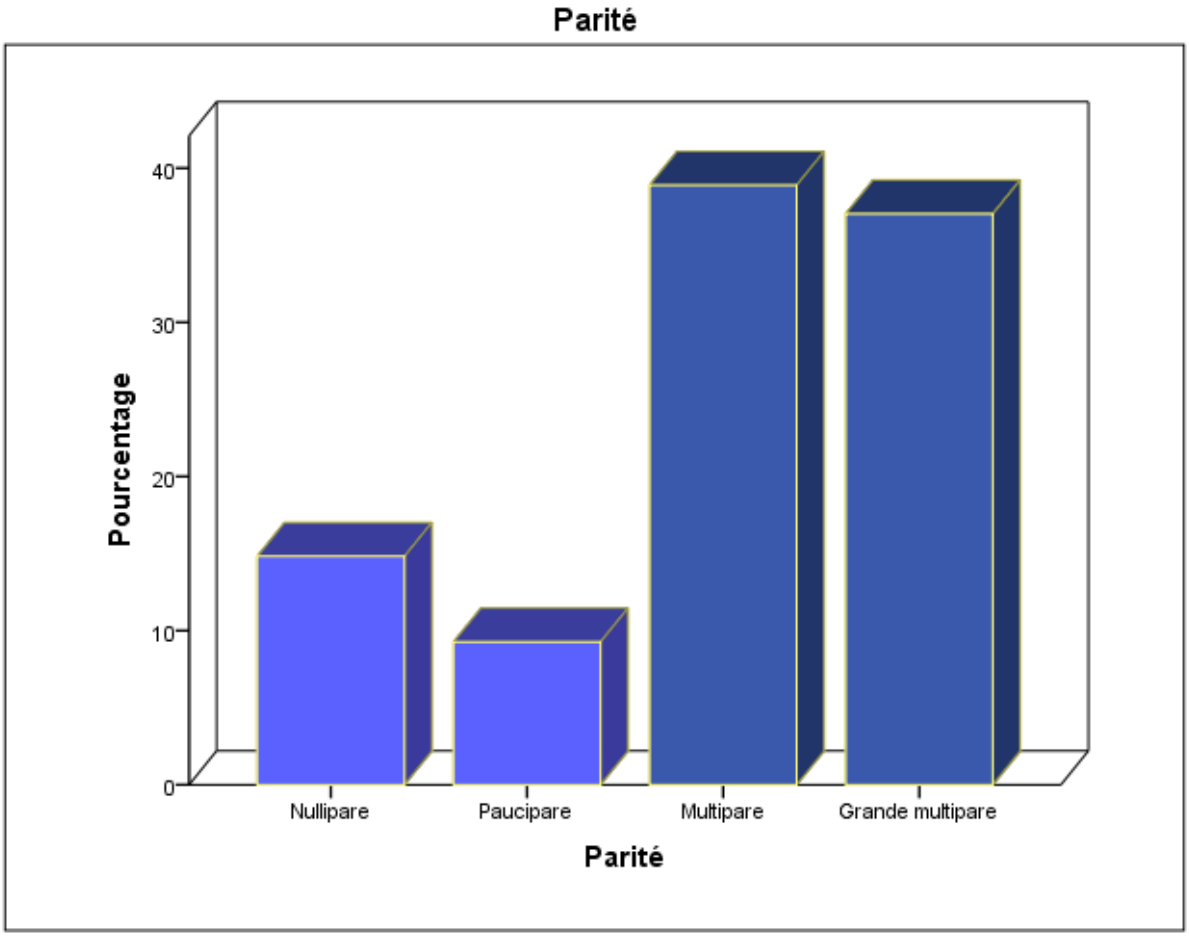


Figure 4 : Répartition des patientes selon la parité

Selon la littérature, les femmes nullipares ou paucipares ont un risque de développer un cancer du sein plus élevé que les multipares. Cet effet protecteur de la multiparité semble augmenter proportionnellement au nombre d'accouchements. Les femmes qui ont eu de huit à neuf accouchements présentent des risques réduits d'environ 30 %, en comparaison avec celle qui ont eu cinq accouchements [93].

Selon une autre étude, le risque relatif décroît en fonction du nombre de grossesses. En prenant comme référence les femmes ayant eu une grossesse à terme, ce risque est de 0,78 pour 2 accouchements, 0,68 pour 3 accouchements, et 0,31 pour 4 accouchements ou plus. [94]

La méta-analyse d'Ewertz et al va également dans ce sens, puisqu'elle conclut qu'une première grossesse avant 30 ans diminue de 25 % le risque par rapport à une femme qui n'a pas eu d'enfant, et une première grossesse avant 20 ans diminue le risque de 30 % par rapport à une femme qui a eu sa première grossesse après 35 ans. [95]

- ## Age de la 1ère grossesse

L'âge de la première grossesse chez les patientes non nullipares a été précisé chez 46 femmes, 21 femme parmi elles aient eu par première grossesse avant 30ans, une grossesse > 30 ans a était observé chez 25 femme.

Les femmes ayant eu leur première grossesse à terme avant l'âge de 30 ans présentent en moyenne un risque de cancer du sein diminué de 25 % par rapport aux femmes nullipares [96].

- ## Allaitement naturel

La notion d'allaitement au sein a pu être recueillie chez 49 femmes soit 73,1%, Parmi elles, 34% affirment avoir allaité pour une durée plus de 2ans, 28,6% pour une durée >6 mois et 26,5% sont non allaitantes.

		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	< 60 mois	5	7,5	10,2	10,2
	> 60 mois	14	20,9	28,6	38,8
	plus 2ans	17	25,4	34,7	73,5
	non allaitante	13	19,4	26,5	100,0
	Total	49	73,1	100,0	
Manquante	Système manquant	18	26,9		
Total		67	100,0		

Tableau 5 : Répartition des patientes selon l'allaitement

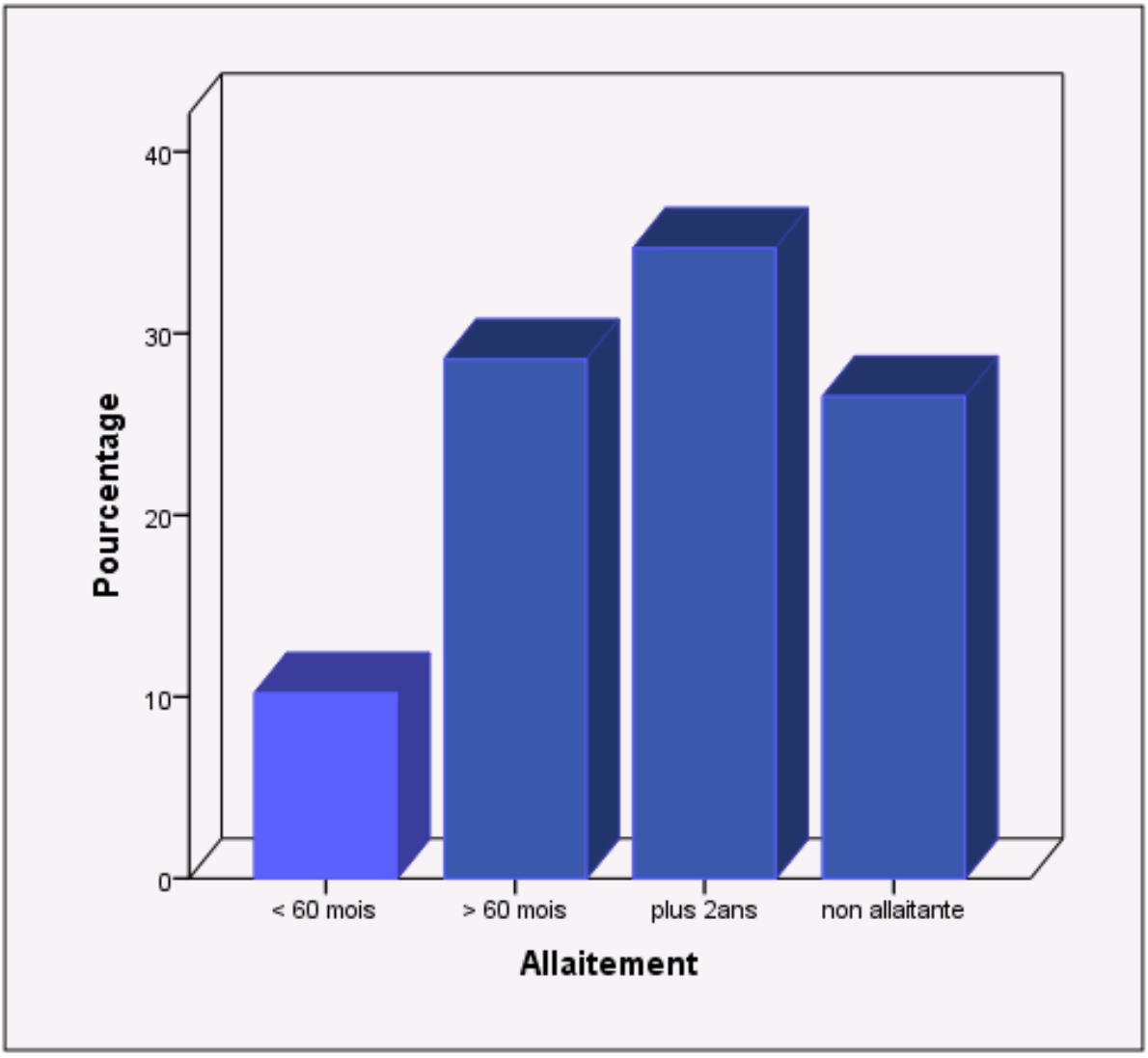


Figure 5 : Répartition des patientes selon l'allaitement

De nombreuses études ont démontré que l'allaitement et la durée d'allaitement sont associés à une diminution du risque de cancer du sein. Les données de 47 études réalisées dans 30 pays différents incluant 50.302 femmes ayant eu un cancer du sein et 96.973 femmes sans maladie, a mis en évidence que plus une femme allaite, plus elle est protégée contre le cancer du sein, et ceci quel que soit l'âge, le pays, le statut ménopause, l'origine ethnique, l'âge de la première grossesse. Le risque diminuerait de 4,3% tous les 12 mois d'allaitement. [97]

Aussi, il faut savoir que le pH du lait provenant de seins de femmes qui n'ont pas encore allaité est significativement élevé en comparaison à celui provenant de seins de femmes ayant déjà allaité. Les cellules épithéliales, dans un environnement alcalin, subissent des altérations telles qu'une hyperplasie, une atypie, ainsi qu'une augmentation d'activité mitotique. Durant l'allaitement le lait est acide, ce qui représente un effet protecteur sur le cancer du sein. [98]

- **contraceptif oraux**

La prise de contraception a été précisée chez 46 patientes. Ainsi, 4 d'entre elles ont confirmé la prise de contraceptifs oraux soit 8.7% des cas pour un temps inferieur de 2ans et 11 patientes ont pris des contraceptif oraux pour une durée plus 2ans. Alors que 15 patientes affirment n'avoir jamais eu recours à un moyen de contraception soit 38.6% des cas.

		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	moins de 2 ans	4	6,0	8,7	8,7
	plus de 2 ans	11	16,4	23,9	32,6
	jusqu'à 10 ans	16	23,9	34,8	67,4
	Pas d'utilisation	15	22,4	32,6	100,0
	Total	46	68,7	100,0	
	Système manquant	21	31,3		
Total		67	100,0		

Tableau 6 : Répartition des patientes selon le contraceptif oral

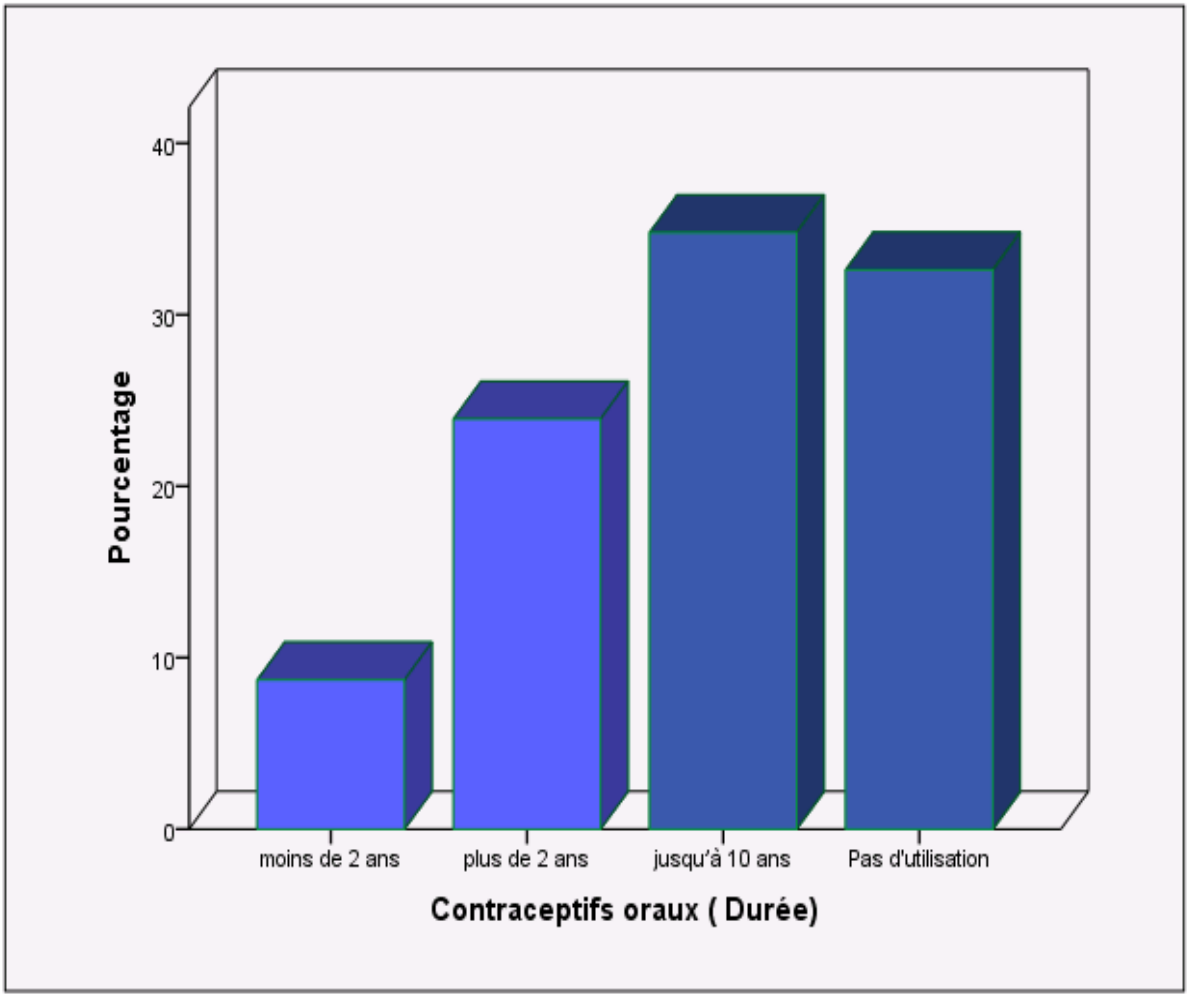


Figure 6 : Répartition des patientes selon le contraceptif oral

Les femmes qui prennent des contraceptifs oraux sont exposées plus conséquemment au risque d'avoir un cancer du sein à un moment ou un autre de leur vie, « Le risque de cancer du sein est augmenté d'environ 25 % chez les femmes utilisant couramment les contraceptifs oraux. Cependant, cet accroissement de risque chute dès l'arrêt de la consommation, de sorte que, 10 ans après l'arrêt de l'utilisation, aucune augmentation significative de risque n'est manifeste »20

La plupart des études conduites sur la corrélation entre la prise de la pilule contraceptive et l'augmentation du risque de développer un cancer du sein ont été menées sur des contraceptifs mêlant deux hormones : les œstrogènes et la progestérone. [99]

II. Les résulta cliniques

- La taille tumorale

Dans notre série, toutes les patientes ont bénéficié d'une mammographie qui a révélé que la majorité des patientes avaient la taille entre 2 cm et 5 cm sont 55.7%. (Tableau 7)

		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	<2cm	21	31,3	34,4	34,4
	2cm<Taille< 5cm	34	50,7	55,7	90,2
	>5cm	6	9,0	9,8	100,0
	Total	61	91,0	100,0	
Manquante	Système manquant	6	9,0		
Total		67	100,0		

Tableau 7 : Répartition des patientes selon la taille tumorale

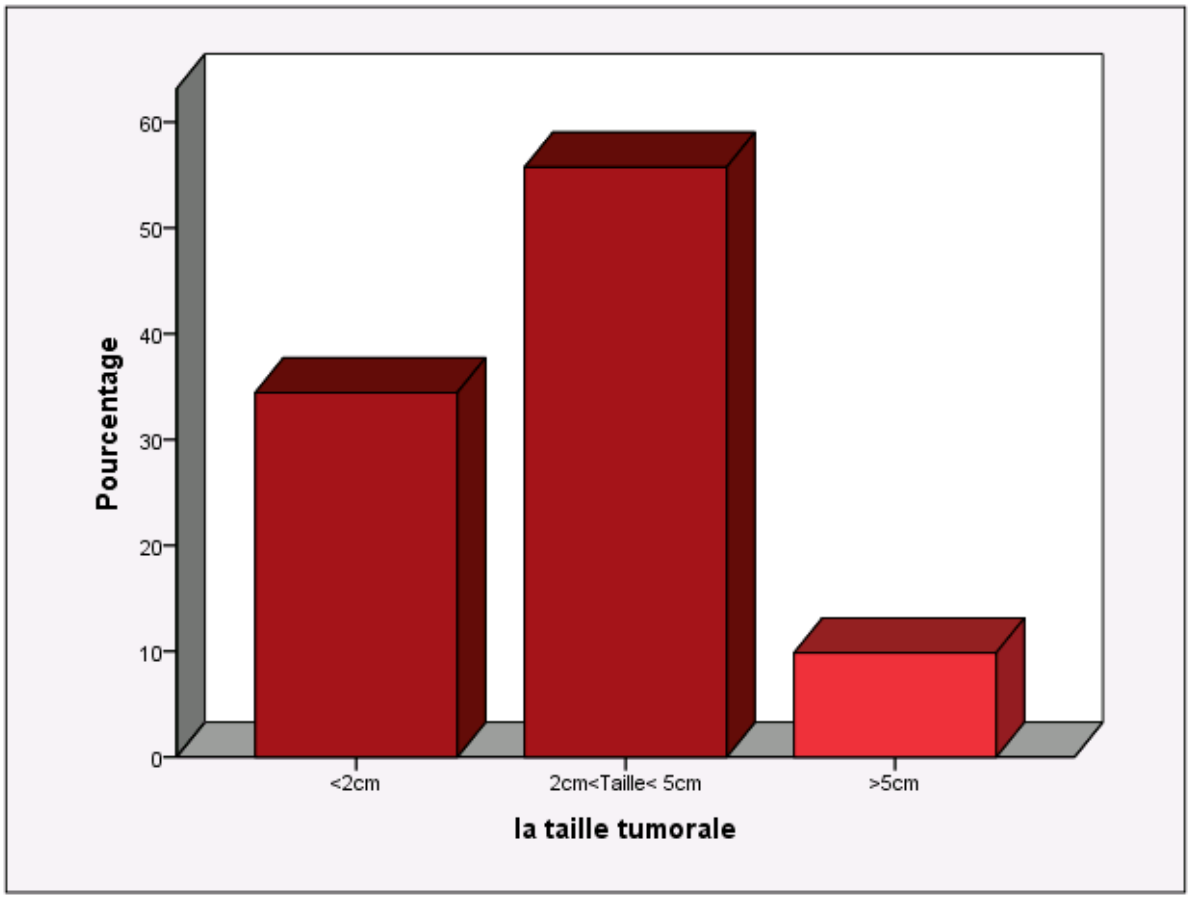


Figure 7 : Répartition des patientes selon la taille tumorale

La mesure de la taille tumorale est une étape importante de l'examen clinique. Elle se fait chez la patiente en décubitus dorsal et permet de préciser le premier élément de la classification TNM. Elle constitue un élément pronostique important, nécessaire pour la prise en charge thérapeutique. Toutefois, elle peut être difficile à préciser en cas de tumeurs rétromamelonnaires ou s'accompagnant d'un oedème important. [100]

Suivant les séries, la taille des tumeurs varie. Pour Truong (Canada) [100], Chapgar (USA) [101] et Djordjevic (Yougoslavie) [102], plus de la moitié des malades présentent une tumeur mesurant moins de 2 cm. Pour Lee (Canada), la majorité des patientes présentaient une tumeur évoluée, mesurant plus de 5 cm. [103]

- ## Classification de mammographie

L'aspect mammographiques a pu être classé selon la classification ACR. Ainsi, nous avons noté une prédominance des tumeurs classées ACR5 avec un taux de 69.2% (Figure 8).

		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	ACR2	2	3,0	3,8	3,8
	ACR3	2	3,0	3,8	7,7
	ACR4	12	17,9	23,1	30,8
	ACR5	36	53,7	69,2	100,0
	Total	52	77,6	100,0	
Manquante	Système manquant	15	22,4		
Total		67	100,0		

Tableau 8 : Répartition des patientes selon l'aspect mammographique

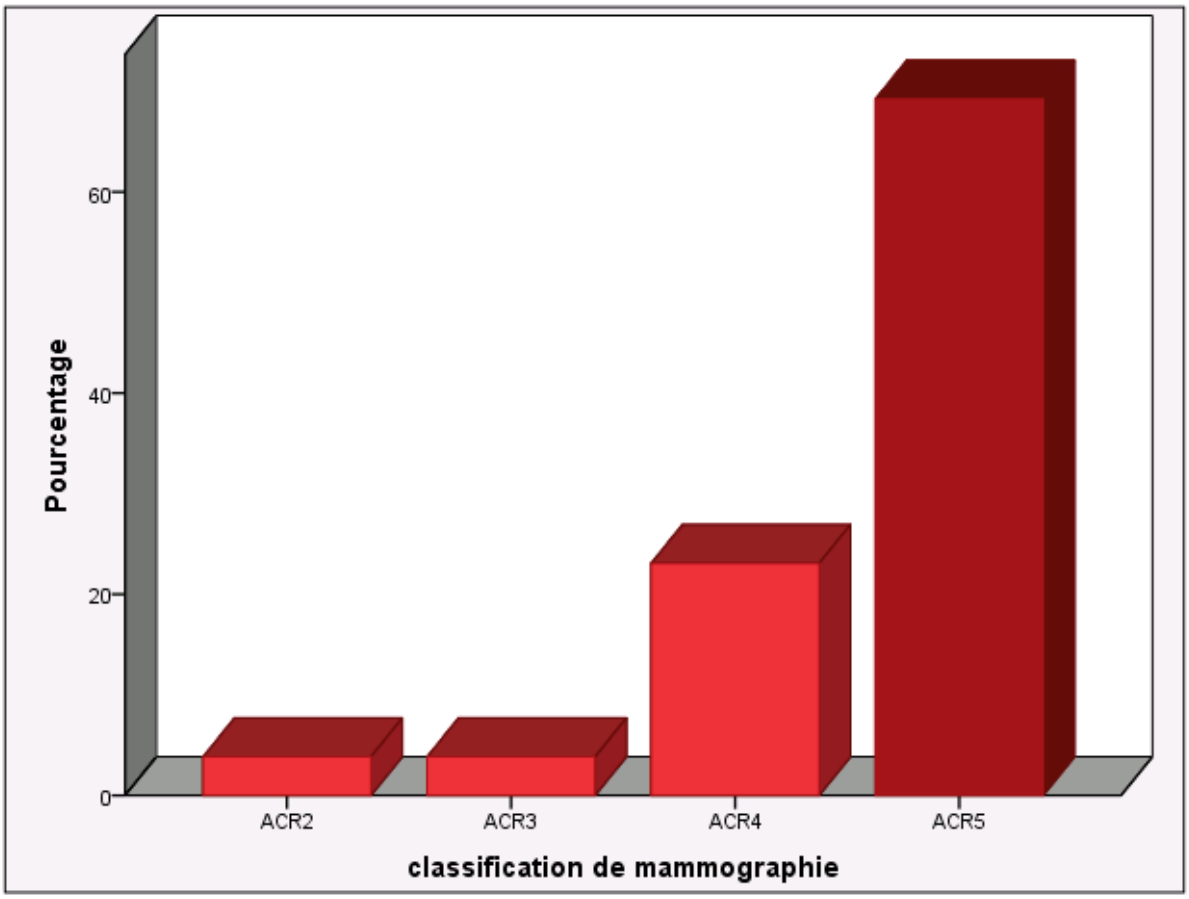


Figure 8 : Répartition des patientes selon la classification ACR

Une image mammographique anormale peut se traduire par une opacité, désorganisation architecturale, asymétrie de densité ou microcalcifications. Ces images sont classées en fonction du degré de suspicion de leur caractère pathologique suivant la classification BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) de l'ACR. [104]

Selon FOXCORT [105], sur une série de 239 patientes d'âge inferieur à 40 ans, la mammographie a détecté une anomalie dans seulement 72.6% des cas. Malgré les insuffisances de la mammographie chez la femme jeune, il est tout de même important de souligner sa valeur. En effet, cet examen s'est révélé être un moyen très performant dans la détection des petits groupes de microcalcifications chez les jeunes femmes dont l'examen clinique et l'échographie n'ont rien montré d'anormal [106]. Dans la série de FOXCORT [105], 10% des anomalies détectées à la mammographie correspondaient à des microcalcifications et dans les 2/3 des cas, l'examen clinique était normal.

- **Le Grade histo-pronostique SBR**

Le grade SBR était précisé chez 63 patientes, Il s'agissait dans la majorité des cas d'un SBR II dans 37 cas, soit 58.7%. Suivi d'un SBR III dans 22 cas, soit 34.9%. Tandis que le SBR I n'était retrouvé que dans 3 cas. (Tableau 9)

		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	SBR I	3	4,5	4,8	4,8
	SBR II	37	55,2	58,7	63,5
	SBR III	22	32,8	34,9	98,4
	Total	63	94,0	100,0	
Manquante	Système manquant	4	6,0		
Total		67	100,0		

Tableau 9 : Répartition des patientes selon le grade SBR

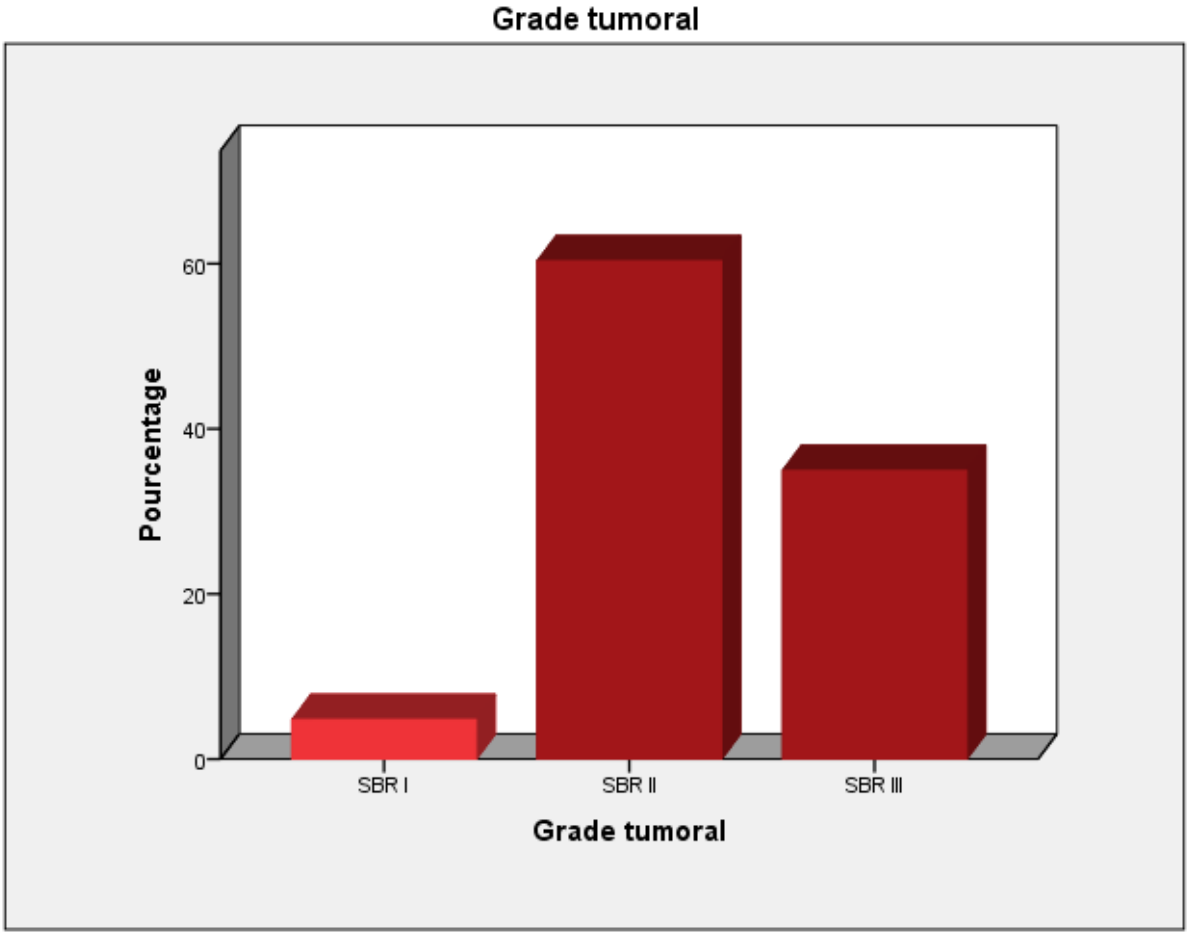


Figure 9 : Répartition des patientes selon le grade SBR

Il existe plusieurs modalités d'établissement des grades histopronostiques. Le plus utilisé est celui de Scarf-Bloom-Richardson (grade SBR) modifié par Elston et Ellis en 2001, qui a montré une bonne corrélation avec la survie. Ainsi modifiée, cette classification s'applique à toutes les formes de cancer invasif, sauf au carcinome médullaire typique car il n'y a pas de structures glandulaires. Ce grade prend en compte la formation de structures tubulaires, l'anisocaryose et le nombre de mitoses. Le score déterminé par ces facteurs détermine les grades I, II et III d'agressivité croissante. Ainsi, le grade III est de plus mauvais pronostic que le grade I et II. C'est aussi un facteur prédictif de réponse à la chimiothérapie [107].

- **Les récepteurs hormonaux**

La recherche des récepteurs hormonaux (RH) a été réalisée chez la majorité des patientes. Ces récepteurs à l'œstrogène (RE) et à la progestérone (RP) étaient tous les deux positifs dans 79.4% et 9.5% négatifs.

		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	Positif	50	74,6	79,4	79,4
	Négatif	6	9,0	9,5	88,9
	faiblement positif	7	10,4	11,1	100
	Total	63	94,0	100	
Manquante	Système manquant	4	6,0		
Total		67	100		

Tableau 10 : Répartition des patientes selon les récepteurs hormonaux

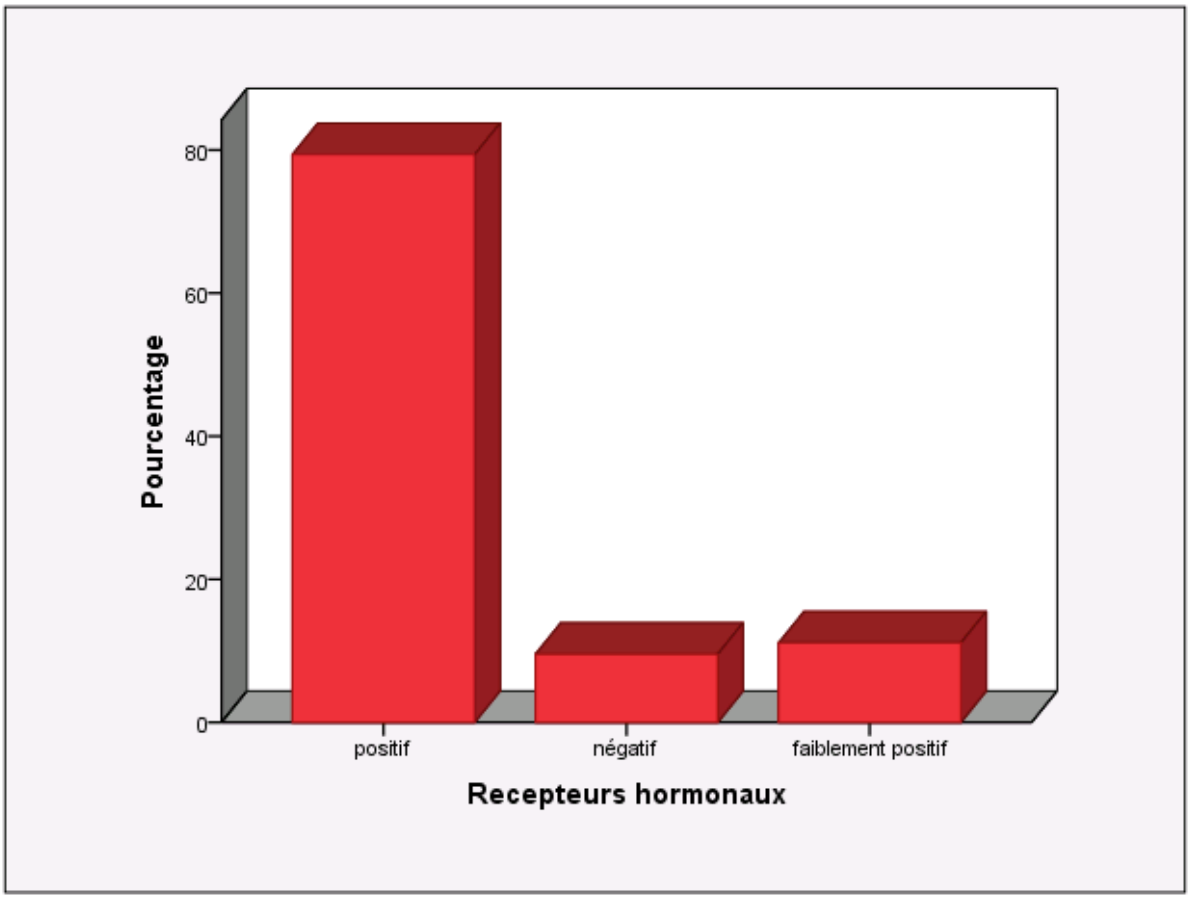


Figure 10 : Répartition des patientes selon les récepteurs hormonaux

L'œstrogène et la progestérone sont des hormones sécrétées de manière physiologique par les ovaires, principalement entre la puberté et la ménopause. Ces deux hormones exercent leurs actions par liaison aux récepteurs présents à la surface des cellules (récepteurs aux œstrogènes (RE) et récepteurs à la progestérone (RP). Elles interviennent dans le développement des caractères sexuels féminins et notamment dans la croissance des seins.

En situation pathologique, les cellules cancéreuses du sein peuvent conserver les récepteurs hormonaux (RH) ; les hormones participent alors au développement tumoral et à sa progression, on parle de cancers hormonosensibles ou hormonodépendants. Le statut hormonal de la tumeur est déterminé en fonction du pourcentage de cellules exprimant les récepteurs. En France, si plus de 10% des cellules sont marquées, la tumeur est considérée positive pour le récepteur en question (RE+ ou RP+) [108]. Depuis 2010, des nouvelles recommandations de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) proposent un seuil de positivité à partir de 1% des cellules marquées [109]. Une tumeur est dite positive aux RH (RH+), lorsqu'elle est positive pour au moins l'une des deux hormones (RE+ ou RP+).

Les récepteurs hormonaux sont considérés comme facteur pronostic. Plus un cancer n'est riche en récepteurs hormonaux, meilleur sera la réponse à l'hormonothérapie. La connaissance du statut des récepteurs hormonaux (RH) est indispensable dès le diagnostic pour toute tumeur invasive (valeur prédictive de réponse aux traitements antihormonaux).

Les récepteurs hormonaux sont des protéines régulatrices au niveau cellulaire, essentiellement au niveau nucléaire. Les récepteurs hormonaux aux œstrogènes sont des marqueurs de différenciation tumorale alors que la positivité des récepteurs aux progestérones témoigne de la fonctionnalité des récepteurs aux œstrogènes [110].

Soixante-dix pourcent des tumeurs mammaires présentent des récepteurs aux œstrogènes positifs, leur stimulation induit une augmentation de l'effet prolifératif par l'augmentation des facteurs de croissance (ECF, IGF1, TGFα…), stimulation de l'activité nucléaire et des voix de signalisation de prolifération cellulaire, ainsi que la de synthèse des protéases indispensables pour acquérir un pouvoir métastatique cellulaire. L'étude de la valeur pronostique des récepteurs aux oestrogènes (RO) retrouve un taux de rechutes supérieur pour les patientes RO- par rapport aux patientes RO+.

Les récepteurs hormonaux aux progestérones sont positifs dans 40 à 50 % des cas, ce sont des facteurs pronostiques puisque l'expression de ces récepteurs est un élément de bon pronostic et surtout prédictif de la réponse au traitement hormonal [111]. Le taux élevé de récepteurs hormonaux négatifs semble caractériser le cancer du sein chez la femme jeune [112, 113]. Ainsi GAJDOS [114] rapporte une fréquence de 52% des récepteurs à l'œstrogène négatif chez la femme jeune comparés à 31% chez la femme âgée.

HER2

L'hercept test HER2/ neu a été effectuée chez la totalité des patientes. 26.6% des patientes avaient une surexpression de HER2 contre 73.4% (Tableau 11).

		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	Positif	17	25,4	26,6	26,6
	Négatif	47	70,1	73,4	100
	Total	64	95,5	100	
Manquant	Système	3	4,5		
Total		67	100		

Tableau 11 : Répartition des patientes selon le statut HER2

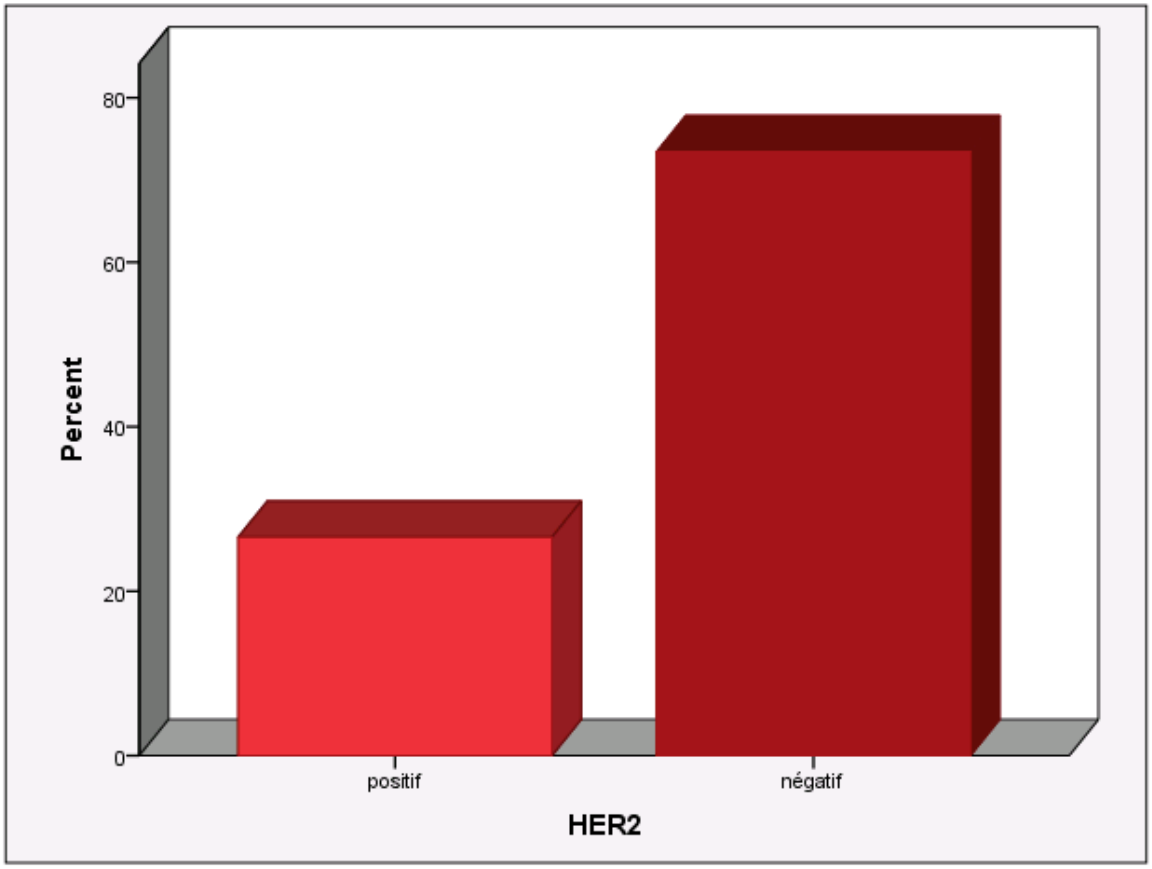


Figure 11 : Répartition des patientes selon le statut HER2

Le gène HER2NEU (ou C-ERB2) est une oncoprotéine, codée par le gène NEU situé sur le chromosome 17 dans la bande q21, impliquée dans le processus tumoral. Ce gène est activé dans le cancer du sein. Cette activation entraine une surexpression de la protéine Her2neu codée par ce gène. [115, 116].

La protéine HER2 est située à la surface des cellules mammaires et intervient donc dans la croissance du sein. Dans certains cas de cancer du sein, la protéine HER2 est surexprimée à la surface des cellules cancéreuses, on parle alors de tumeurs HER2 positives (Harari and Yarden 2000). Cette surexpression peut être due, soit à une amplification d'ERBB2 (ou HER2/neu, gène codant pour la protéine HER2) résultant de mutations, soit à une modification de l'activité transcriptionnelle. Ainsi, la protéine HER2 se trouve surexprimée dans 20 à 30% des cancers du sein ce qui induit une croissance cellulaire plus importante et donc une agressivité tumorale plus élevée. L'équipe de Slamon et al. a montré que le statut HER2 est un facteur pronostique à lui seul et d'autres études ont confirmé ces résultats renforçant l'idée que la surexpression HER2 est associée à un mauvais pronostic [117]. Actuellement, pour tout nouveau cas de cancer du sein invasif, la connaissance du statut HER2 de la tumeur est indispensable pour le pronostic et pour établir le plan thérapeutique (la stratégie thérapeutique et choix de la chimiothérapie et l'hormonothérapie) [118]. Des chercheurs ont pu remarquer dans certains cas de cancer du sein que le gène codant la protéine HER2 est amplifié chez 20 à 30% des patientes. **On dit qu'une cellule normale produit environ 20 000 protéines HER2 tandis qu'une cellule cancéreuse pourra en produire jusqu'à 1,5 million.** Ces tumeurs sont alors dites «HER2+ ». Au plan cellulaire, ce dérèglement de HER2 induit une augmentation de la croissance cellulaire et du potentiel métastatique. Cet état de surexpression d'HER2 est de mauvais pronostic pour la patiente. Ces tumeurs grandissent plus rapidement, sont plus agressives et beaucoup moins sensibles à la chimiothérapie ou à l'hormonothérapie. Le cancer HER2+ tend à être plus agressif que tous les autres types de cancer du sein [119].

En ce qui concerne la valeur prédictive du statut HER2, il s'avère que les tumeurs HER2 positives sont susceptibles de bénéficier d'une thérapie ciblée anti-HER2 tel que le trastuzumab, permettant le blocage du récepteur et par conséquent des étapes qui s'en suivent. Plusieurs études ont mis en évidence le bénéfice de ce traitement que ce soit en situation adjuvante, néoadjuvante ou métastatique faisant du statut HER2 un réel facteur prédictif [120].

- **Classification TNM**

A l'issue de l'examen et du bilan d'extension, la classification clinique cTNM a pu être établie en se basant sur la classification TNM 7ème édition 2010

- **Tumeur T**

On a constaté que la majorité des patientes ont été classées en T2 avec 46.9% et T3 avec 18.8%.

		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	T1	7	10,4	10,9	10,9
	T2	30	44,8	46,9	57,8
	T3	12	17,9	18,8	76,6
	T4a	4	6,0	6,3	82,8
	T4b	9	13,4	14,1	96,9
	T4c	1	1,5	1,6	98,4
	T4d	1	1,5	1,6	100,0
	Total	64	95,5	100,0	
Manquante	Système manquant	3	4,5		
Total		67	100,0		

Tableau 12 : Répartition des patientes selon le «T» de la classification TNM

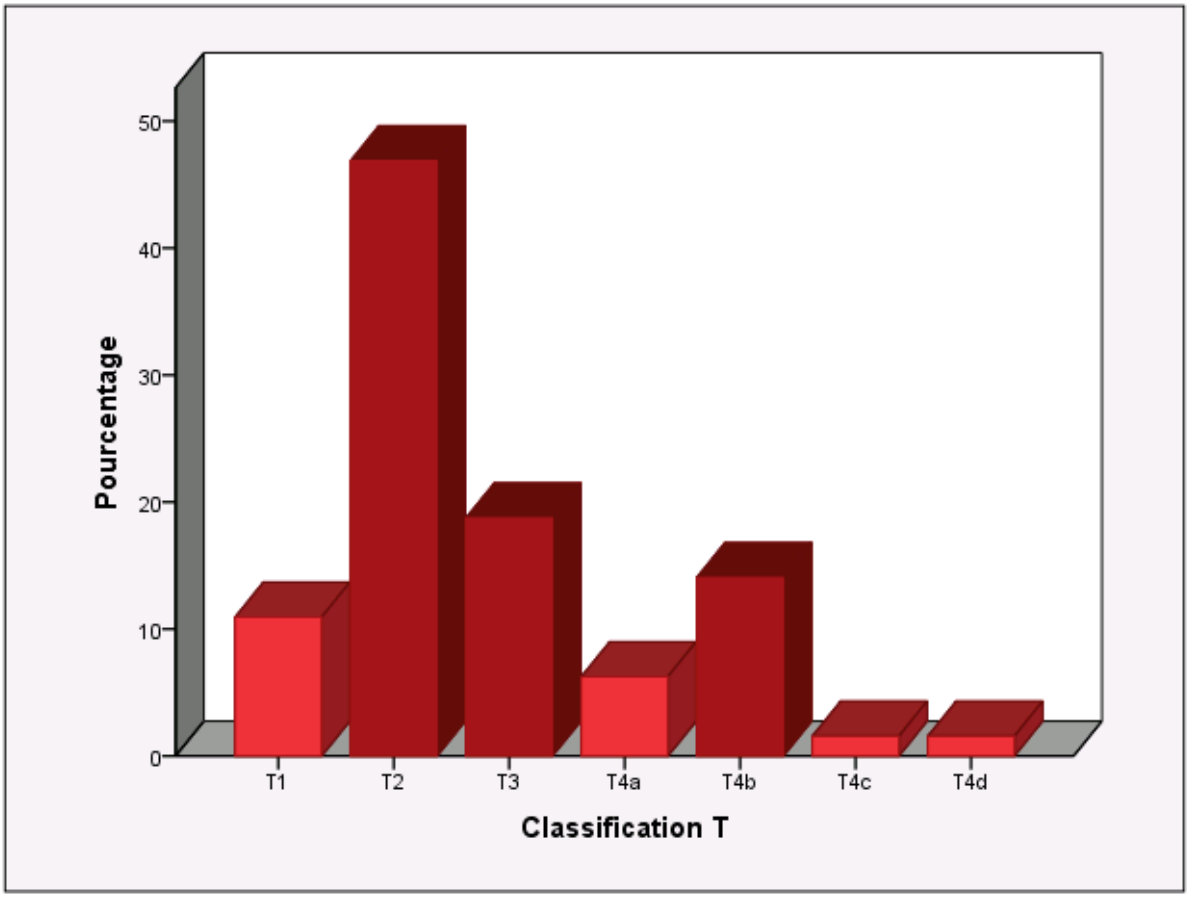


Figure 12 : Répartition des patientes selon le «T» de la classification TNM

Il est bien connu que le pronostic des formes localisées est meilleur par rapport à celui des formes avancées.

Le stade tumoral qui se base sur la classification pTNM, prend en considération la taille histologique de la tumeur (pT). Il s'agit d'un facteur pronostique important surtout pour les tumeurs sans envahissement ganglionnaire (N-).

On oppose dans ce cas les tumeurs de moins de 1 cm dont le pronostic est excellent et les tumeurs de plus de 1 cm. Cependant, quel que soit le statut ganglionnaire, la survie est corrélée à la taille tumorale [121].

- **Adénopathies N**

L'étude clinique de l'atteinte ganglionnaire a permis d'objectiver que les formes N1 étaient de loin les plus fréquentes avec un taux de 49.2% suivies des formes N2 à un taux de 22.2% (Figure 13).

		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	N0	12	17,9	19,0	19,0
	N1	31	46,3	49,2	68,3
	N2	14	20,9	22,2	90,5
	N3	6	9,0	9,5	100,0
	Total	63	94,0	100,0	
Manquante	Système manquant	4	6,0		
Total		67	100,0		

Tableau 13 : Répartition des patientes selon le «N» de la classification TNM

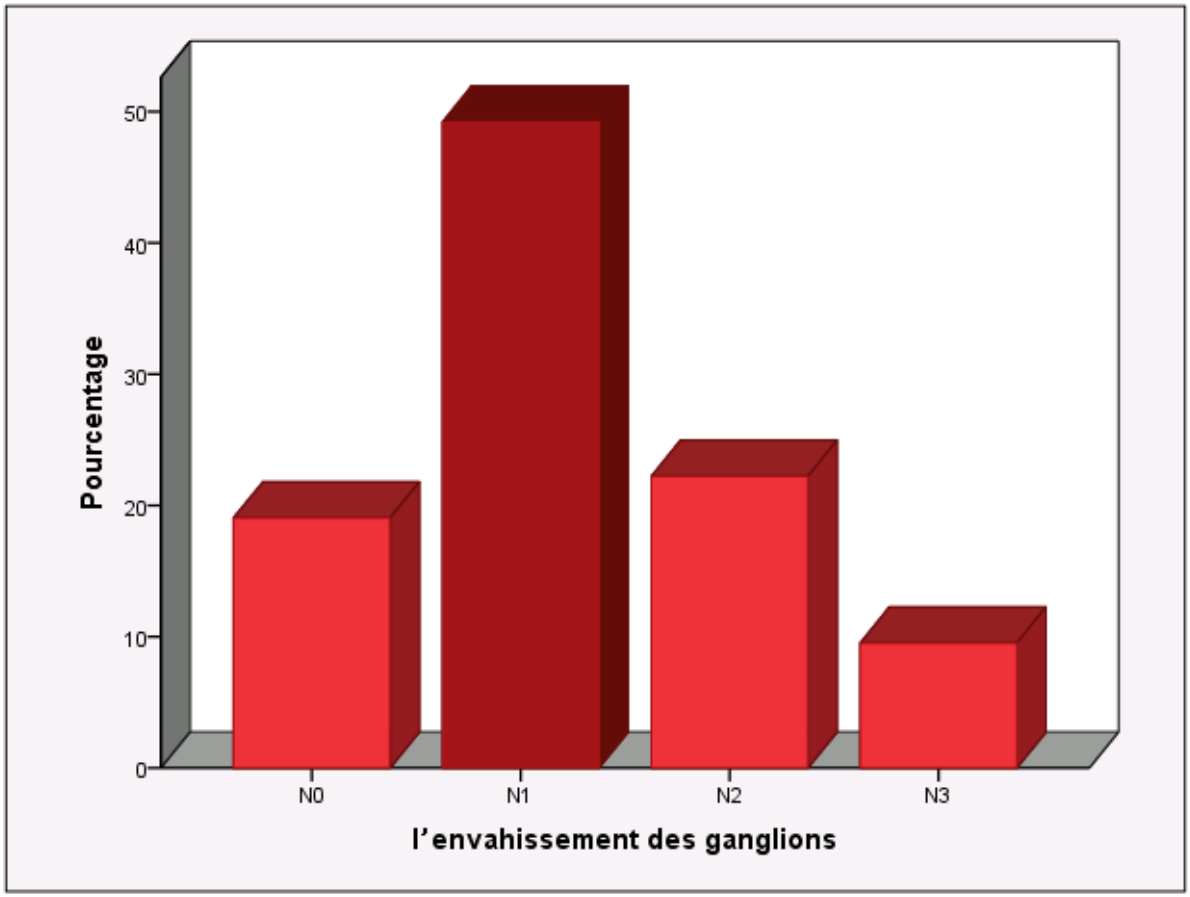


Figure 13 : Répartition des patientes selon le «N» de la classification TNM

La détermination de l'envahissement ganglionnaire est un élément pronostic essentiel. Plus le nombre de ganglions atteints augmente, plus le risque de récidive n'est élevé [122, 123]. Trois groupes pronostiques sont généralement admis: pas d'atteinte ganglionnaire, 1 à 3 ganglions atteints, 4 ganglions et plus.

Selon FOXCORT, 45.1% des femmes jeunes présentent un envahissement ganglionnaire versus 38.2% chez les femmes plus âgées. CAJDOS [124] a trouvé ce taux à 37% pour les femmes de moins de 40 ans contre 25% chez les plus de 40 ans. Il a aussi trouvé que le pourcentage de ganglions envahis augmente parallèlement avec le jeune âge et aussi le volume tumoral.

D'après BAKKALI [125], 46% des femmes jeunes avaient plus de 4 ganglions envahis. Ce taux est de 24% dans l'étude de MORGAN [126] et de 67% dans celle de BOUAMAMA [127].

- **Métastases M**

L'ensemble des patientes présentaient 80% des M0 et 20% pour M1 (Figure 14).

		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	positif	11	16,4	16,4	16,4
	négatif	56	83,6	83,6	100,0
	Total	67	100,0	100,0	

Tableau 14 : Répartition des patientes selon le «M» de la classification TNM

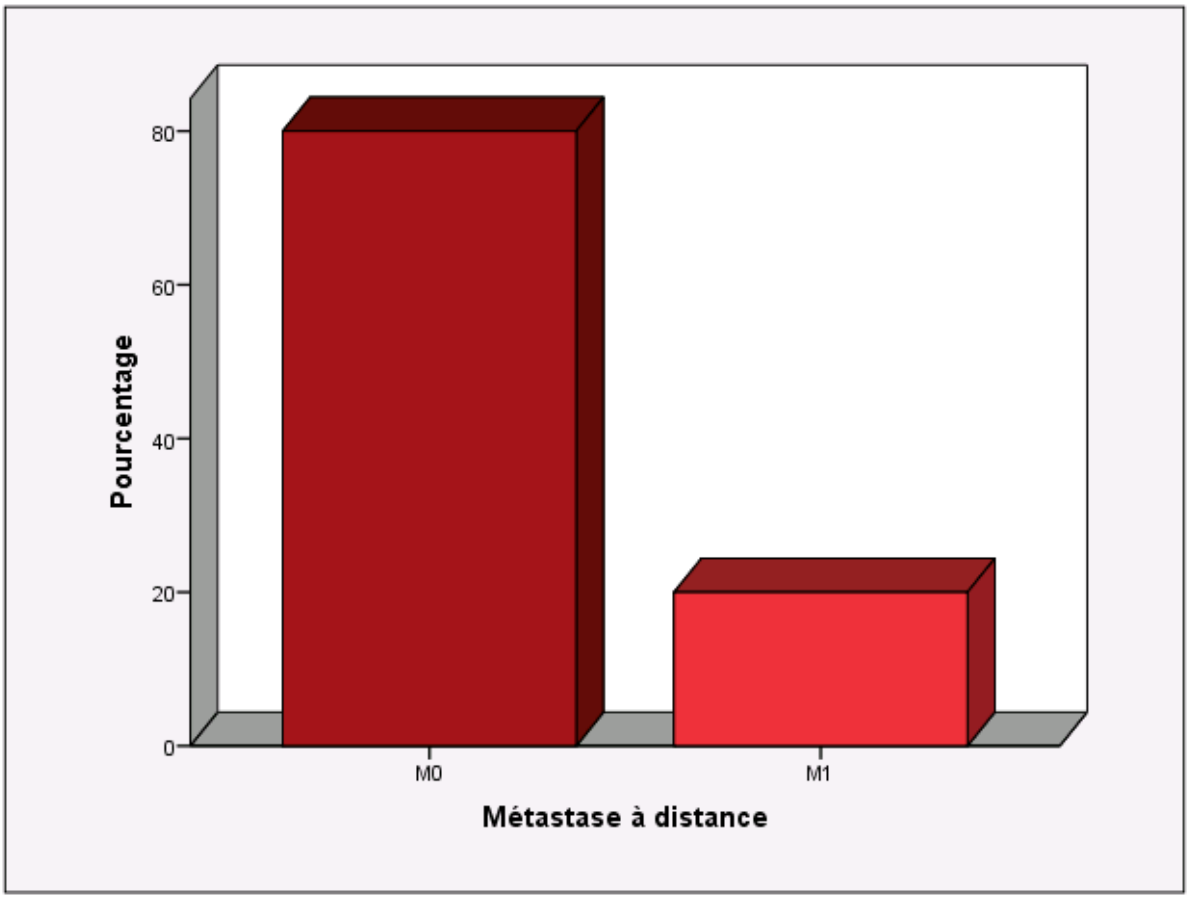


Figure14 : Répartition des patientes selon le «M» de la classification TNM

- **TDM**

Ces examens ont permis de détecter des métastases à distance dans 12.5% tandis qu'on a trouvé 87.5% chez les patientes n'avaient pas des métastases à distance.

		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	Positif	8	11,9	12,5	12,5
	Négatif	56	83,6	87,5	100,0
	Total	64	95,5	100,0	
Manquante	Système manquant	3	4,5		
Total		67	100,0		

Tableau 15 : Répartition des patientes selon le TDM

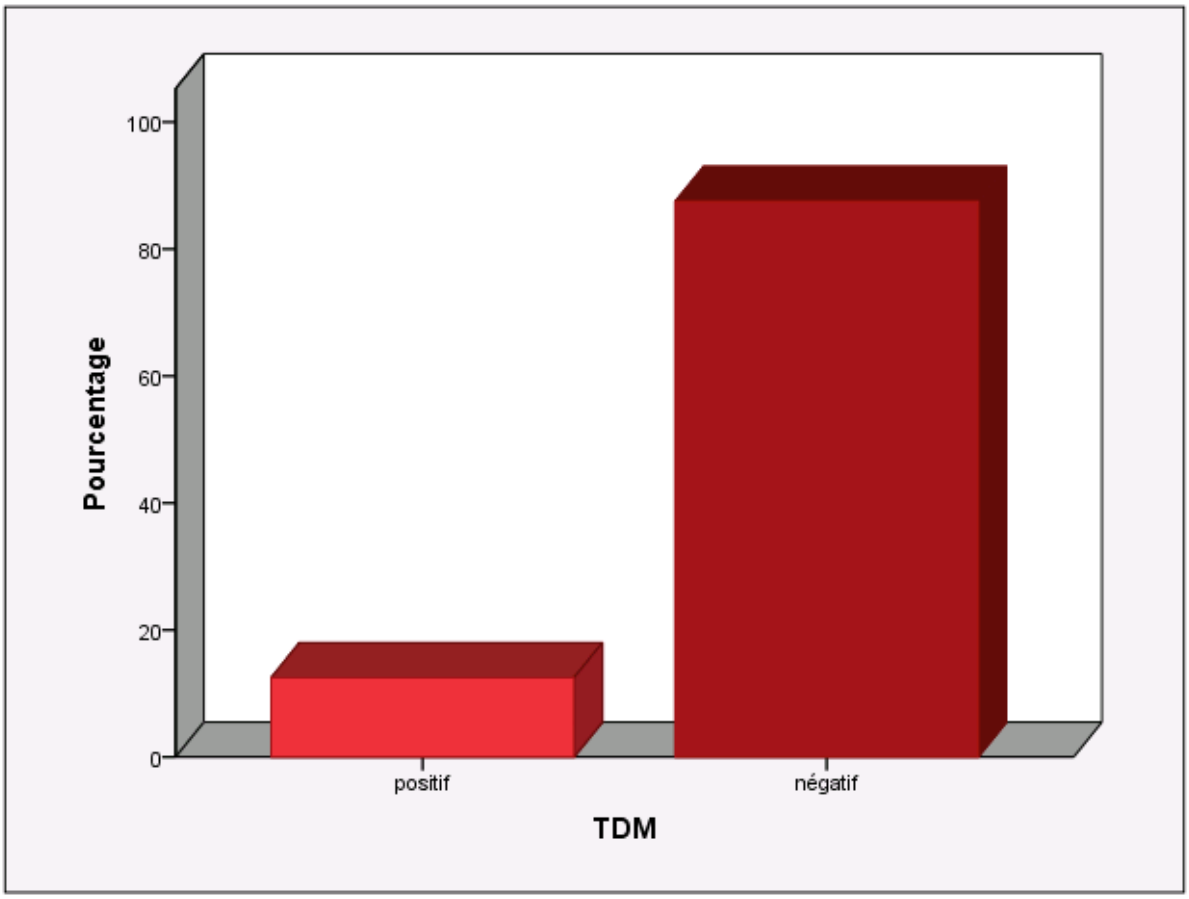


Figure 15 : Répartition des patientes selon le TDM

Cox [128] a montré que chez les patientes présentant un stade III de leur maladie, le taux de détection de métastases osseuses pourrait atteindre 16%. Hussaini [129] a rapporté un taux de métastases à distance de 10,5% chez 144 patientes ayant un stade III (stade IIIB= 51%). Le site de métastases le plus rencontré était l'os (8,3%), suivi du foie (3,5%) et du poumon (2,7%). Ces résultats ont été confirmés par les recommandations du Breast Cancer Disease Site Group of the Cancer.

Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI) [130] qui ont évalué l'intérêt de la radiographie du thorax, de l'échographie mammaire et de la scintigraphie osseuse faites en post opératoires chez 10416 patientes asymptomatiques de stade initial

. Les auteurs ont rapporté que le taux de détection des métastases était < à 1% chez les patientes au stade I, 3% au stade II et 12% au stade III.

La place de la TEP-TDM dans la prise en charge des cancers du sein localement avancé concerne donc essentiellement le bilan d'extension à distance [131]. La TEP-TDM permet le bilan

d’extension métastatique avec une excellente précision diagnostique (sensibilité : 100 %, spécificité : 93 %, valeur prédictive positive : 100 % et valeur prédictive négative : 90 %).

- **Scintigraphie osseuse**

Effectuée chez 67 patientes, elle a permis de montrer des foyers d’hyperfixations évocateurs de localisations secondaires chez 11 patientes.

		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	Positif	11	16,4	16,4	16,4
	Négatif	56	83,6	83,6	100,0
	Total	67	100,0	100,0	

Tableau 16 : Répartition des patientes selon la scintigraphie osseuse

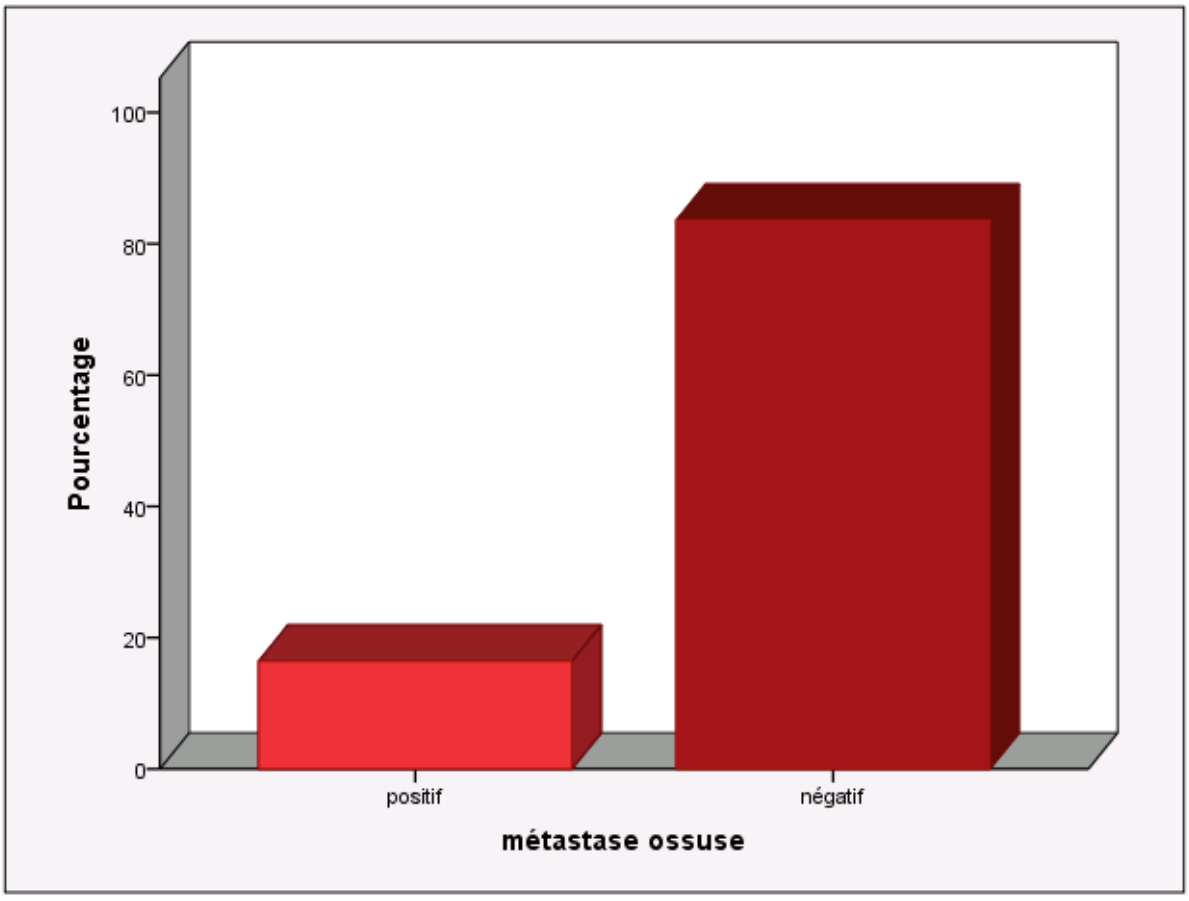


Figure 16 : Répartition des patientes selon la scintigraphie osseuse

La scintigraphie osseuse est indiquée dans les cancers inflammatoires à haut risque métastatique osseux et en cas de point d'appel osseux [132]

C'est une technique qui a plusieurs indications comme la recherche d'embolie pulmonaire, la recherche de métastases osseuses qui est la conséquence de certains cancers… Etant donné que le but est de rechercher des métastases osseuses, ce n'est pas un examen qui sera réalisé à un stade précoce du cancer du sein. [133]

- **Le Ki67**

L'index de prolifération Ki 67 a été recherché par technique immunohistochimique chez 60 patientes, seulement dont7 avaient un taux < 14% alors que les 53 autres avaient un taux > 14%.

		Effectifs	Pourcentages	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	Moins de 14%	7	10,4	11,7	11,7
	plus de 14%	53	79,1	88,3	100
	Total	60	89,6	100	
Système	Manquant	7	10,4		
Totale		67	100		

Tableau 17 : Répartition des patientes selon l'index de prolifération

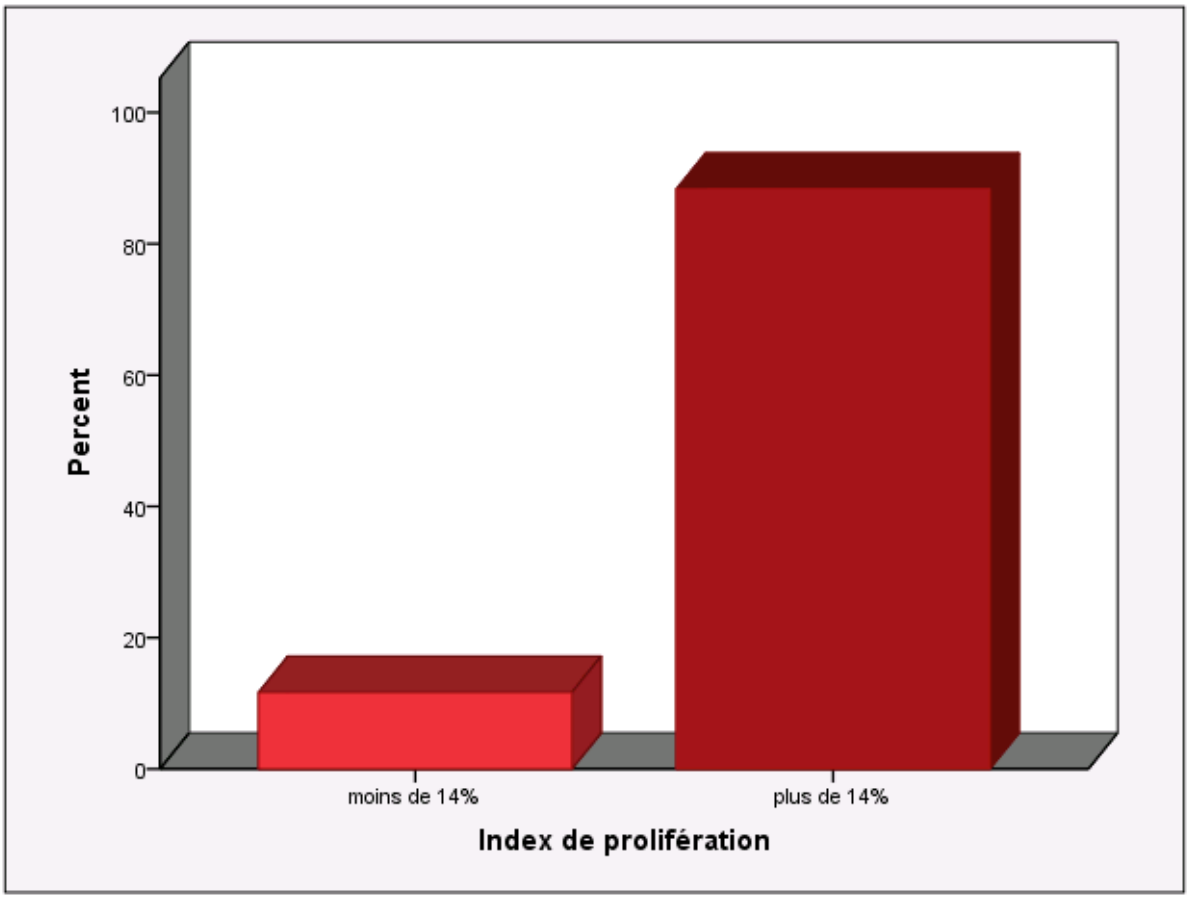


Figure 17 : Répartition des patientes selon l'index de prolifération

C'est un marqueur de la prolifération tumorale. Un taux élevé est donc un indicateur de mauvais pronostic [134, 135, 136].

Selon Vasseur [137], le Ki67 est significativement plus élevé chez les patientes jeunes versus les femmes plus âgées.

Conformément à la plupart des études, il ressort que les tumeurs des femmes âgées présentent un profil biologique plus favorable avec des récepteurs hormonaux positifs et une faible expression de l'HER 2 et du Ki 67. [138]

Plusieurs études ont notamment mis en évidence les valeurs pronostique et prédictive du Ki67, ce qui permet à la fois d'orienter la décision thérapeutique mais également de prédire la réponse à certains traitements et le risque de rechute. En règle général, un Ki67 inférieur à 10% est synonyme d'une prolifération faible : cette dernière est associée à un pronostic favorable, mais la réponse à la chimiothérapie s'avère être moins importante. A l'inverse, un Ki67 supérieur à 30% est synonyme d'une prolifération élevée, associée à un mauvais pronostic, mais la réponse à la chimiothérapie s'avère être [139].

- **Marqueurs tumoral CA153**

Le dosage de ce marqueur tumoral a été effectué chez 51patientes, parmi elles, 76.5% des patientes avaient un taux normale, et élevé chez 3.5%.

		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	normale	39	58,2	76,5	76,5
	Elevé	12	17,9	23,5	100,0
	Total	51	76,1	100,0	
Manquante	Système manquant	16	23,9		
Total		67	100,0		

Tableau 18 : Répartition des patientes selon le marqueur tumoral

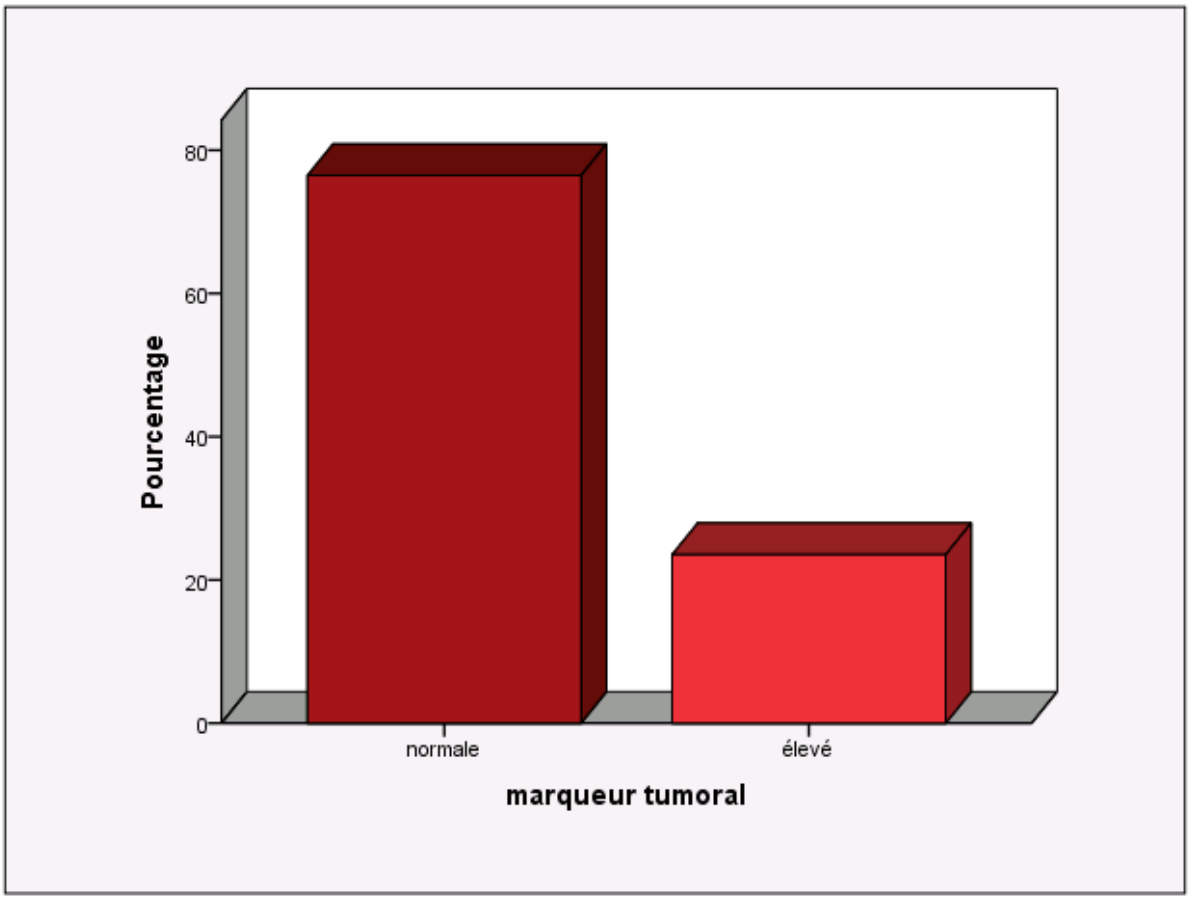


Figure 18 : Répartition des patientes selon le marqueur tumoral

C’est un antigène associé aux tumeurs mammaires humaines reconnu et dosé à l’aide de 2 anticorps monoclonaux 1155 D8 et DF3 (1110). L’antigène reconnu à la fois par les anticorps monoclonaux est une glycoprotéine de haut poids moléculaire présente à des niveaux élevés dans le sérum des patientes atteintes d’une tumeur mammaire [140].

Le CA15-3 est le principal marqueur recherché. Un taux supérieur au seuil de dissémination métastatique conditionne la recherche de métastases même sans signe d’appel évident. Le seuil de positivité le plus utilisé, en dosage immunoradiométrique est de 25 à 30 µ/ml [141].

La plupart des investigateurs proposent le seuil de 25 % de variation du taux de CA15.3 pour prédire la progression de la maladie [142,143]. Ces données ont d’ailleurs été reprises dans les propositions du Working Group in Tumor Markers Criteria ISOBM, seules règles officielles parues à ce sujet, qui définit les critères d’évolution biologique ainsi: hors traitement : augmentation régulière sur trois dosages consécutifs ; sous traitement : progression en cas d’augmentation de plus de 25 %, rémission partielle en cas de diminution de plus de 50 % [144]

En dépit de ces difficultés, les données de la littérature suggèrent une forte corrélation entre la réponse au traitement de la maladie et les variations du taux de CA15-3 [145, 146, 147, 148]

Ces études montrent en effet un pourcentage de corrélations clinico-biologiques de 66 % en cas de réponse, de 73 % en cas de stabilité de la maladie et de 80 % en cas de progression de la maladie. L’ASCO et différents groupes européens (ESMO, EGTM) précisent qu’en l’absence de maladie mesurable l’augmentation du CA 15-3 peut être utilisée pour signifier un échec thérapeutique [149, 150, 151, 152]

Le dosage initial avant traitement est indispensable : pronostic et suivi du traitement. Son intérêt est réel dans le suivi des patientes traitées : l'évolution du CA15-3 est bien corrélée à la réponse clinique (80 % avec possibilité d'une augmentation transitoire par lyse cellulaire /effet pointe qui signe l'efficacité du traitement). La fiabilité dépend du taux initial et de la vitesse de décroissance [153]

- **Chirurgie**

Dans notre série, la majorité des patientes ont bénéficié d’un acte chirurgical sur le sein et les ADP axillaires :

• La chirurgie radicale était l’opération la plus fréquemment utilisée, elle a été réalisée chez 42 patientes, soit 62.68%, dont 4 réalisées une tumorectomie.

• Le curage ganglionnaire axillaire était pratiqué chez 40 patientes, soit 59.70%.

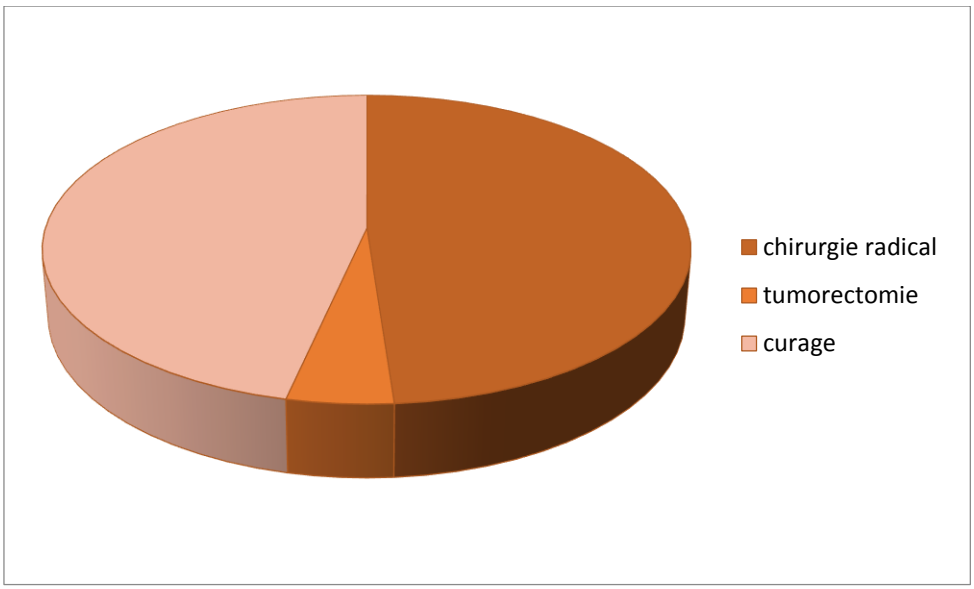


Figure 19 : Répartition des patientes selon le type de chirurgie mammaire

La mastectomie est encore plus difficile à accepter pour les jeunes patientes du fait d'un préjudice esthétique plus prononcé à cet âge. Elle est pratiquée chaque fois que le traitement conservateur est contre indiqué en raison d'une taille tumorale importante, d'une multifocalité ou en cas de récidives après traitement conservateur [154].

La mastectomie radicale modifiée ou opération de Patey qui consiste en l'ablation en monobloc de la glande mammaire avec la peau et l'aréole, l'aponévrose du muscle grand pectoral et le tissu cellulo-lymphatique du creux axillaire jusqu'au bord inférieur de la veine axillaire en emportant le groupe ganglionnaire interpectoral. Cette méthode est la plus couramment utilisée [155, 156, 157].

VAN DE VELDE [158] et GENEVIEVE [159], ont comparé la chirurgie radicale à la chirurgie conservatrice chez la femme jeune et ont trouvé que non seulement le taux de récidives était trois fois plus bas chez les femmes traitées par mastectomie, mais que le taux de survie était nettement plus élevé chez cette catégorie de patientes.

La mastectomie de propreté consiste en l'ablation de la glande mammaire, d'une partie du sac cutané, de l'aréole et du mamelon sans geste sur les aires ganglionnaires et les muscles pectoraux sont conservés.

La tumorectomie consiste en l'ablation de la tumeur primitive et d'une zone du parenchyme péritumoral appelée couronne de sécurité d'environ 2 cm [160].

La quadrantectomie est l'exérèse du quadrant du sein où se localise la tumeur primitive, le revêtement cutané superposé et le fascia du grand pectoral sous-jacent [160].

Le principal défaut des tumorectomies et des quadrantectomies est que leur réalisation entraine une perte de substance de la glande mammaire, qui ne peut être comblée que par un remodelage glandulaire, souvent imparfait et source de séquelles esthétiques (SETC : séquelles esthétiques des traitements conservateurs) difficiles à traiter [161].

Mais plus de 70 % des cancers du sein peuvent être traités par traitement conservateur avec une survie identique aux mastectomies [161].

Ce traitement conservateur comporte un risque accru de récidive locale particulièrement chez la femme jeune [162]. Ce risque augmente graduellement avec le jeune âge [163].

Décision thérapeutique

La totalité des patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie, cette chimiothérapie a été indiquée en adjuvant chez 43 patientes, alors que 24 l'ont reçue en néo-adjuvant.

La chimiothérapie est indiquée si le risque de rechute à 10 ans est supérieur ou égal à 5% ou 10%. Les Facteurs pronostiques décisionnels sont les suivants :

- envahissement des ganglions axillaires
- grade histologique (SBR grade 3)
- taille tumorale (>2 cm)
- Récepteurs hormonaux négatifs
- âge de la patiente (< 45 ans)
- emboles vasculaires
- expression des récepteurs HER 2

- **Chimiothérapie néo adjuvantes**

Chimiothérapie néo-adjuvante : prescrite chez 24 patientes, elle a fait appel à des protocoles comportant une anthracycline (Epirubicine ou Adriamycine) dans la majorité des cas (Tableau 19).

Protocole	Cas	Pourcentage
TxT (Taxotére, Trastuzumab)	06	25%
3FEC100(5Fluorouracile,Epirubicine,Cyclophosphamide) **3TxT (**Taxotére, Trastuzumab)	02	8.33%
3FEC (5Fluorouracile, Epirubicine, Cyclophosphamide) **3TxT (**Taxotére, Trastuzumab)	08	33.33%
3EC (Epirubicine, Cyclophosphamide) **3TxT(**Taxotére, Trastuzumab)	01	4.1%
4AC (Adriamycine, Cyclophosphamide) **3TxT(**Taxotére) , Trastuzumab)	03	12.5%
AT (Adriamycine, trastuzumab)	02	8.33%
4AC (Adriamycine, Cyclophosphamide) **4TxL (**Taxol)	02	8.33%

Tableau 19 : Répartition des patientes selon les protocoles de chimiothérapie

Indications

La chimiothérapie néoadjuvante pour les cancers du sein opérables d'emblée s'adresse à des tumeurs non métastatiques, de taille supérieure à 3 cm, ou plus petites mais, de position centrale, de stade II pour lesquelles une chirurgie conservatrice n'est pas envisageable et aux stades III non opérables d'emblée dans le but de les rendre opérables tout en améliorant la qualité de la chirurgie. À ce jour, aucun critère biologique tumoral n'est pertinent pour indiquer ou contre-indiquer la chimiothérapie première, même s'il est admis par les thérapeutes que le cancer lobulaire invasif du sein, les grades histopronostiques bas (grade I de SBR) et les tumeurs peu prolifératives (Ki67 bas) répondent moins bien à la chimiothérapie. À l'inverse, le profil biologique de réponse potentielle correspond aux tumeurs de grades II, III de SBR avec des récepteurs hormonaux négatifs, Ki67 élevé et Bcl2 négatif. Quant à l'âge des patientes, il doit sûrement être pris en

compte dans la décision de chimiothérapie d'induction. Au-delà de 75 ans, celle-ci est rarement de mise. [164]

Pour les tumeurs HER2 +

Parmi les 24 patientes, 12 patientes ayant eu une surexpression du HER2, la majorité ont bénéficié d'un traitement à base de trastuzumab.

	Les effectifs
TxT	3
4AC/4TxT	3
3FEC/3TxT	3
4AC/4TxL	2
3EC/3TxT	1

Tableau 20 : Répartition des patientes selon les protocoles de surexpression de HER2+

Sur la base de l'ensemble de ces resultats (Tableau 20), il est recommandé que la CNA des cancers du sein HER2 positifs soit associée au trastuzumab, ce dernier étant poursuivi en phase adjuvante pour une durée totale de 1 an.

Ainsi, 2 méta-analyses récentes ont montré que les taux de réponse étaient les plus faibles dans les tumeurs luminales A (RE et/ou RP +, HER2 –, Grade 1 ou 2 ; taux de RCH de moins de 10%), et les plus élevées dans les tumeurs triple-négatives (RE, RP, et HER2 –, TN ; plus de 30% de RCH) et les tumeurs HER2 positives recevant une chimiothérapie à base de trastuzumab.[164,165]

Le trastuzumab a été évalué pour la première fois de façon randomisée dans le cadre d'une étude de phase II réalisée au MD Anderson Cancer Center, qui incluait des patientes présentant des tumeurs HER2+ T2-T3 et qui comparait une association séquentielle de 4 cycles de paclitaxel suivi de 4 cycles de FEC, avec ou sans tratsuzumab concomitant.

Une étude rétrospective a examiné les résultats obtenus après CNA par paclitaxel-FEC avec trastuzumab (n=235) et ceux après docetaxel-carboplatine-trastuzumab (n=65). La RCH (60.6% versus 43.3%, p=0.02), la survie sans récidive (93% versus 71%, p=0.001), la survie globale (96% versus 86%, p=0.008) à 3 ans étaient supérieures chez les patientes recevant des anthracyclines. [166].

L'étude REMAGUS 2 a inclus 120 patientes avec un cancer du sein HER2+ de stade 2 ou 3 qui recevaient une CNA associant 4 cycles d'EC suivis de 4 cycles de docetaxel, +/- trastuzumab

4 cycles (associés au docetaxel seulement). Les patientes recevant le trastuzumab avait un taux de RCH supérieur (26% versus 19%). [167]

Les taux de réponse étaient dépendants de l'expression des RE/RP, supérieurs dans les HER2+/RH-, par rapport aux HER2+/RH+.

La question de la concomitance anthracyclines-trastuzumab a également fait débat. Cette association est classiquement interdite en raison du risque cardiaque identifié en situation métastatique, dans le cadre de la combinaison avec la doxorubicine [168]. Cependant, une grande partie des essais néoadjuvants à base de trastuzumab, et notamment les études comparatives rapportées ci-dessus, administraient le trastuzumab dès le début de la chimiothérapie et en concomitance avec les anthracyclines [169].

Cancers du sein triple-négatifs

Dans notre série on n'a trouvé aucun cas triple négatifs.

Au total, il n'existe pas à ce jour de standard de chimiotherapie specifique aux cancers du sein TN et les associations anthracyclines-taxanes sont recommandées comme dans les autres sous-types. Cependant, si le pronostic des patientes en RCH est excellent, celui associe

À la présence d'une maladie résiduelle reste sombre et justifie donc la poursuite des investigations dans ce sous-type.

La chimiothérapie néoadjuvante présente aussi quelques inconvénients [170]:

Comme tout autre traitement, les traitements médicaux utilisés en oncologie médicale (chimiothérapie, hormonothérapie, thérapies ciblées) ont des effets secondaires bien connus. Certaines toxicités sont communes aux différentes drogues de chimiothérapie et thérapies ciblées : toxicité hématologique, cutanée, cardiaque. Cependant, d'autres toxicités (rénale, neurologique...) sont plutôt spécifiques à certaines thérapeutiques (sels de platine, ifosfamide, Taxane).

- 5FU : toxicité cardiaque (+++), spasme coronaire +++, syndrome pied-main (desquamation), mucite +++, diarrhées +++, peu émétisant +++
- ANTHRACYCLINES : toxicité cardiaque +++ (dose dépendante, insuffisance cardiaque +/- troubles du rythme)
- TAXANES : choc anaphylactique +++, neuropathies périphériques

En ce qui concerne les thérapies ciblées, ces traitements ont permis d'augmenter l'efficacité des traitements sans en majorer la toxicité de façon trop importante (mais tout en

possédant des toxicités propres, généralement distinctes des toxicités classiques de la chimiothérapie cytotoxique).

- ✓ trastuzumab: Sa tolérance est bonne avec comme pour tous les anticorps monoclonaux, un risque d'hypersensibilité. Sa toxicité peut être cardiaque d'où la nécessité d'un monitorage régulier de la fonction cardiaque. C'est pourquoi, l'association concomitante du Trastuzumab et des Anthracyclines ne doit pas être recommandée [171]
- ✓ Pertuzumab: L'essai (TRYPHAENA) a évalué la tolérance cardiaque de plusieurs schémas thérapeutiques avec ou sans anthracycline, il n'a pas mis en évidence de cardiotoxicité majeure en associant le pertuzumab aux anthracyclines [172].

Chimiothérapie Adjuvante

Débutée après l'acte opératoire, elle était adoptée chez 43 patientes. Parmi elles 40 patientes non métastatiques sont opérées soit 59,70%, les modalités (protocole et nombre de cures) ont été en fonction de la réponse tumorale, les facteurs de mauvais pronostic, la tolérance et les moyens socioéconomiques des patientes. Elle fait appel à des Anthracyclines (Epirubicine, Adriamycine), des Antimétabolites (5-Fluoro- Uracile, Methotrexate) et des Alkylants (Cyclophosphamide).

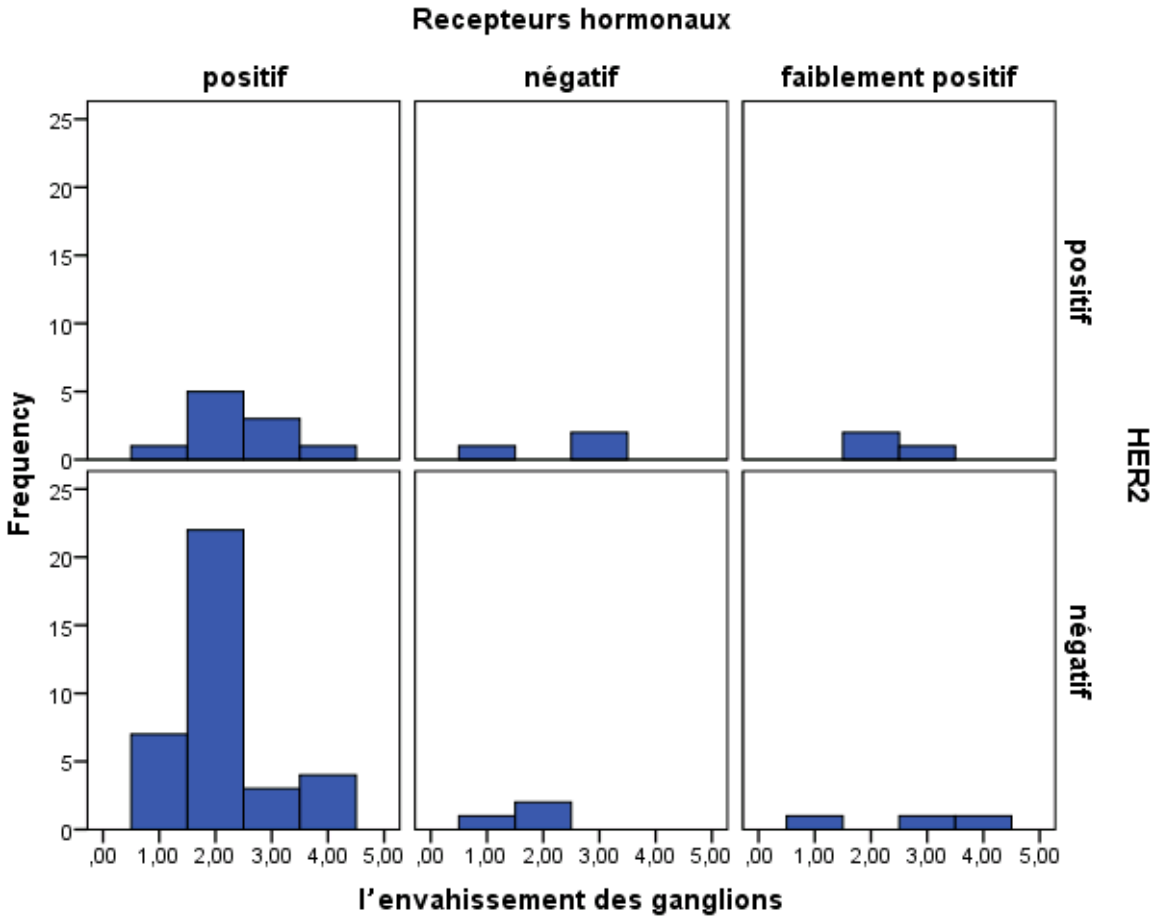


Figure 20 : représente de l'ensemble de facteurs pronostiques

Selon la figure ci-dessus, La décision de chimiothérapie reposera d'une part sur l'évaluation des facteurs histopronostiques et d'autre part, sur l'état général de la patiente et la présence éventuelle de comorbidités qui pourraient contre-indiquer ce traitement, ainsi score élevé de Ki67 (>30) : les majorités des patientes avait un scores supérieur à 30.

Tumeur sans surexpression de HER2, RH+ et N+

Selon la figure ci-dessus, on a observé que la majorité des patientes avait un profile HER2-RH+ avec envahissement ganglionnaire N+, leurs protocoles adjuvants sont :

Les traitements utilisés	Les effectifs
AC	1
EC	1
TC	2
3FEC100/3TxT	13
3FEC/3TxT	7
3F/3T	2
3EC/3TxT	5
Xeloda/NAV	1
Nolvadex	1

Tableau 21 : répartition des patientes selon leur protocole utilisé

Tumeur avec surexpression HER2

On a 6 cas qui expriment la surexpression de HER2, le protocole donné par l'oncologiste est comme suivant :

Le traitement utilisé	Les effectifs
3FEC100/3TxT	4
AT	1
TxT	1

Tableau 22 : répartition des patientes selon leur protocole utilisé.

Tumeur avec triples-négatif

Dans notre série, nous avons trouvé seulement 4 cas d'un triple négatifs, leur protocole a été :

Le traitement utilisé	Les éffectifs
3FEC100/3TxT	3
CMF	1

Tableau 23 : répartition des patientes selon leur protocole utilisé.

Selon le but de notre travail, il nous manque une étape très importante qui inclut l'ensemble des données pour faire la liaison entre les paramètres pronostique, histopronostique des patientes et les protocoles de chimiothérapie adjuvante et néoadjuvante donnés par les oncologistes ainsi de définir un taux de réponse aux traitements.

Exemple : le pourcentage de patientes qui répondent au tel ou tel protocole, la discussion de nos résultats est basé sur les informations médicales liées aux états des patientes: Age de patientes, le score des récepteurs hormonaux d'œstrogènes et de progestérones négatifs, la taille tumorale T2, l'index de prolifération Ki67 élevé, le taux de statu HER2 négatifs, envahissement ganglionnaire N+, les patientes avaient ces paramètres la n'ont pas répondus aux traitement donné avec un pourcentage 70% c'est-à-dire le traitement n'a été pas efficace. Malheureusement, On a été obligé d'arrêter la recherche juste après l'apparition de l'épidémie COVID 19.

En situation adjuvante, les protocoles associant anthracyclines-taxanes sont devenus un standard. D'après la méta-analyse rapportée par Ferguson et al, la chimiothérapie adjuvante contenant du taxane réduit le risque de décès et le nombre de récidives du cancer du sein en comparaison avec un schéma thérapeutique sans taxane [173].

Les chimiothérapies modernes comprenant des anthracyclines sont plus efficaces que le CMF et diminuent le pourcentage absolu de mortalité à 5 ans de 3 %par rapport au CMF [174]. Dans une récente méta-analyse de 13 études, l'addition des taxanes a permis une amélioration de la survie sans rechute de 5 % et de la survie globale de 3% [175].

Ces dernières années, l'arsenal thérapeutique a été modifié avec l'utilisation des taxanes. Il existe deux générations d'essais thérapeutiques à base de taxanes. Les premiers ont comparé une combinaison anthracycline taxane (concomittante ou séquentielle) au standard à base d'anthracycline, les seconds ont posé la question de la meilleure molécule et du meilleur schéma d'administration. Le bénéfice apporté par l'utilisation des taxanes en adjuvant a été établi dans plusieurs méta-analyses.

L'analyse de 15 500 patients par Bria et al. A montré que l'ajout des taxanes dans le schéma de chimiothérapie adjuvante permettait une augmentation significative de la survie sans recidive (SSR) dans la population globale (risque relatif [RR] = 0,86 ; $p < 0,00001$) et dans la population avec envahissement ganglionnaire (RR = 0,84 ; $p < 0,0001$), ainsi qu'une augmentation de la survie globale (SG) dans les deux groupes (RR = 0,87 ; $p < 0,0001$ et RR = 0,84 ; $p < 0,0001$ respectivement).

La caractérisation des tumeurs HER2 positives a modifié profondément leur prise en charge. Le bénéfice du trastuzumab administré avec la chimiothérapie adjuvante en concomitant ou séquentiel a été analysé dans plusieurs grands essais randomisés incluant plus de 10 000

patientes au total. L'analyse jointe des essais NSABP N-31 et North Central Cancer Treatment group (NCCTG) N9831 a montré que l'adjonction du trastuzumab à un schéma de chimiothérapie par taxane réduit le risque de rechute de près de 50 % (HR = 0,48 ; 95 %IC : 0,41—0,57 ; p < 0,00001) et le risque de décès de 45 % (HR = 0,65 ; 95 %IC : 0,51—0,84 ;

p = 0,0007) [176]. Ce bénéfice a été confirmé par l'essai du Breast Cancer International Research Group (BCIRG) sur plus de 3000 malades. Dans une revue récente, sur l'impact du trastuzumab en contexte adjuvant, la réduction du risque de rechute est estimée entre 24 à 58 % selon les essais et la réduction du risque de décès entre 23 à 35 %. [177]

La décision de chimiothérapie adjuvante va être prise, à la fois, sur des facteurs dépendants de la tumeur, mais aussi de la patiente. La tendance est à l'extension des indications sur des critères pronostiques régulièrement publiés lors de congrès scientifiques (Saint-Gall) ou proposés par des groupes (Standars Options Recommandations [SOR], recommandations pour la pratique clinique de Saint- Paul-de-Vence), mais cette extension doit être adaptée au bénéfice absolu attendu en survie, à la toxicité du traitement et à l'âge des patientes.

On distingue classiquement des facteurs pronostiques qui permettent une évaluation initiale, après la chirurgie et en l'absence de traitement le risque de rechute ou de décès, et des facteurs prédictifs qui permettent d'apprécier le degré de réponse à un traitement spécifique. C'est la conjonction de ses deux types de facteurs ainsi que les co-morbidités éventuels et les souhaits de la patiente, qui vont déterminer la réalisation d'une chimiothérapie adjuvante ainsi que ses modalités. La liste des différents facteurs pronostiques et prédictifs retenus lors de la conférence de Saint-Gall en 2003 est indiquée dans le Tableau 21.

Caractéristiques de la patiente	Caractéristiques de la tumeur	Biomarqueurs
Âge < 35 ans et environnement hormonal	Envahissement ganglionnaire Taille tumorale histologique Grade et index de prolifération Type histologique	Récepteurs hormonaux HER2

Tableau3 : Facteurs pronostiques et prédictifs selon la conférence de Saint-Gall en 2003[183]

Les effets secondaires de chimiothérapie

Les effets secondaires les plus fréquents des médicaments de chimiothérapie utilisés pour traiter le cancer du sein sont présentés ci-après. En fonction du protocole a été proposé, le médecin indique les malades de façon précise ceux qui peuvent lui concerner et lui informe sur les moyens d'y faire face. [178]

➢ Chute des cheveux

Cet effet secondaire est fréquent lors des chimiothérapies des cancers du sein. La chute des cheveux, appelée alopécie, peut être difficile à vivre car elle est un signe concret et visible de la maladie. Elle est souvent progressive et la plupart du temps temporaire. Elle commence

En général 2 à 3 semaines après la première perfusion. Les cheveux commencent à repousser environ 6 à 8 semaines après la fin du traitement. Les cils, les sourcils et les poils pubiens peuvent également tomber provisoirement. [178]

➢ Nausées et vomissements

Les nausées commencent souvent le soir ou le lendemain de la perfusion. Elles durent rarement plus de 72 heures après le traitement. Elles ne sont pas systématiquement accompagnées de vomissements. Des phénomènes de nausées anticipatoires peuvent survenir : elles commencent parfois dès l'entrée dans l'hôpital, avant le début de la perfusion. Ces nausées sont liées à l'anxiété provoquée par le traitement et peuvent être réduites par des médicaments ou par des techniques de relaxation. **[**178]

➢ Diarrhées

Un risque de diarrhées existe avec certains médicaments. Un traitement préventif (antidiarrhéique) peut lui être prescrit. **[**178]

➢ Baisse des globules blancs, des globules rouges et des plaquettes

Les médicaments de chimiothérapie ont souvent des effets secondaires sur le sang et la moelle osseuse. Ils peuvent entraîner :

- une baisse du nombre de globules blancs (leucopénie), en particulier des polynucléaires neutrophiles (neutropénie) ou des lymphocytes (lymphopénie). Cette baisse entraîne un risque accru d'infection, car les moyens de défense du corps sont réduits, et survient en général (selon le type de médicaments) entre le 8e et le 12e jour qui suit la chimiothérapie.

- une baisse du nombre de globules rouges (anémie), chargés de transporter l'oxygène dans tout le corps. L'anémie se manifeste principalement par une pâleur et une fatigue qui ne s'atténuent pas avec le repos ;
- une baisse du nombre de plaquettes (thrombopénie), qui participent au phénomène de coagulation du sang. Une diminution des plaquettes augmente le risque d'hématomes et de saignements. **[**178]

➢ Lésions de la bouche

Les muqueuses de la bouche sont particulièrement fragiles lors de la chimiothérapie. Certains médicaments de chimiothérapie (en particulier le 5-FU ou la capécitabine) peuvent entraîner des lésions à l'intérieur de la bouche (aphtes, rougeurs, douleurs). On parle de mucite (inflammation d'une muqueuse) ou encore de stomatite (mucite de la bouche). [178]

➢ Douleurs musculaires ou articulaires

Celles-ci sont susceptibles d'apparaître en particulier avec les taxanes (paclitaxel, docétaxel). [178]

➢ Troubles du cycle menstruel

Chez les femmes non ménopausées, une irrégularité ou un arrêt des règles survient parfois. La durée de cet arrêt des règles est variable et peut perdurer plusieurs mois après la fin des traitements. Dans certains cas, une ménopause peut être induite par la chimiothérapie et ce risque augmente avec l'âge. Une contraception non hormonale (stérilet au cuivre, préservatifs) est nécessaire pendant toute la durée de la chimiothérapie à cause des risques de malformations et de fausses couches pendant le premier trimestre de grossesse. [178]

➢ Troubles cardiaques

Ces troubles peuvent survenir en particulier lorsque des anthracyclines comme la doxorubicine ou l'épirubicine ont été administrées. Cet effet est lié à la dose totale de médicaments, c'est pourquoi le nombre maximal de cures est souvent limité. Cette toxicité nécessite une surveillance rapprochée par examen clinique* et une évaluation de la fonction cardiaque par échographie ou scintigraphie cardiaque éventuellement associée à un électrocardiogramme. [178]

- **Fatigue**

En dehors de la fatigue causée par la maladie elle-même, par l'appréhension des examens ou encore par les déplacements fréquents, la fatigue peut être liée à la chimiothérapie. Elle dépend de votre tolérance à ce traitement, du nombre de cures ou de la durée du traitement et des effets secondaires. En effet, une anémie (baisse des globules rouges), une perte d'appétit, des nausées et des vomissements, une fièvre ou encore des douleurs peuvent contribuer à cette fatigue. Elle ne doit pas être banalisée. Signalez-la à l'équipe soignante afin qu'elle soit prise en charge le mieux possible. [178]

Conclusion

En conclusion de recherches réalisées au cours de cette mémoire, nous n'avons pas pu terminer et réaliser notre objectif à cause de l'épidémie COVID 19.

Cette étude chez différents tranche d'âge des population, nous a permis de relever ses différentes résultats sur le plan épidémiologique, clinique, anatomo-pathologique, thérapeutique.

Les protocoles de la chimiothérapie anticancéreuse comportant une anthracycline et taxane constituent un progrès à discuter dans le traitement de ces patientes, ces protocoles sont donnés à base des facteurs pronostiques étudiés dans notre travail (les récepteurs hormonaux, la taille tumorale, l'index de prolifération ki67…) qui permettent aux médecins oncologistes de prendre une meilleur décision adapté à chaque patiente.

Des fréquences élevées ont été observées chez les patientes à un âge entre 40 et 50 ans avec un pourcentage de 41,2%, la taille tumorale la plus fréquente est entre 2 et 5 cm et un ACR élève de classe 5 de 69,2%, ainsi un taux de récepteurs hormonaux le plus élevé de 79,4% et on a constaté un pourcentage de 73,4% pour HER2.

L'efficacité d'un protocole de la chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante pour une patiente n'a pas été terminé parce qu'on a été obligée de l'arrêt de stage au niveau d'hôpital. Ces données indiquent, néanmoins, qu'une partie des patientes recevant un schéma d'une chimiothérapie adjuvante n'en bénéficient pas, et que d'autre patientes étaient guéries par un tel protocole. Il s'agir de proposer un traitement personnalisé aux patientes en s'aidant à réaliser une bonne réponse aux traitements donné.

Annexes

Code :

Profil Epidémiologique :

- Âge : ans
- Ménarches :
- Parité : ☐Nullipare ☐Paucipare (≤ 2) ☐Multipare (≥ 3) ☐ Grande multipare (>6)
- Âge de la première grossesse : ans
- L'activité génitale : ☐Active ☐Ménopausé
- L'allaitement :
- Contraception (Durée) :
- Tabac (Passive) :

Etude clinique :

Classification de la tumeur :

- Taille de la tumeur : cm
- Les ADP : Axillaires : ☐0 ☐1 ☐2 ☐3
- Métastase :

La Mammographie : ACR :

Etude Histologique

- Grade SBR : ☐I ☐II ☐III
- Récepteurs Hormonaux :

  RE : ☐Positif ☐Négatif

  RP : ☐Positif ☐Négatif

  HER2 : ☐Positif ☐Négatif
- Marqueurs de Prolifération ki 67 :
- Marqueur tumorale CA15-3 :

Bilan d'extension :

- TDM : ☐ Normale ☐ Métastatique
- Scintigraphie osseuse : ☐Normale ☐Métastatique

La décision thérapeutique :

Chimiothérapie néoadjuvante :

Le traitement	

Chimiothérapie adjuvante :

Le traitement	

Chirurgie : ☐radicale ☐conservatrice ☐non faite

Curage axillaire :

Les références

[1]. Centre international de recherche sur le cancer, OMS, communiqué de presse N°263.

[2]. Essiben.F, Foumane.P, Mboudou.E.T, Dohbit.J.S, Mve Koh.V, Ndom.P : diagnostic et traitement du cancer de sein au Cameroun: à propos de 65 cas mali médical 2013 tome xxviii n°1.

[3]. **Zongo.N, Millogo-Traore.T.F.D, Bagre.S.C, Bagué.A.H, Ouangre.E, Zida.M, et al :**Place de la chirurgie dans la prise en charge des cancers du sein chez la femme au Centre Hospitalier Universitaire Yalgado Ouédraogo propos de 81 cas Pan African Medical Journal. 2015; 22:117 doi:10.11604/pamj.2015.22.117.6929

[4]. Passeport santé, *« L'anatomie du sein »* disponible sur https://www.passeportsante.net/fr/parties-corps/Fiche.aspx?doc=sein.

[5]. INCA (Institut national du cancer), *« Anatomie du sein »* disponible sur http://www.ecancer. fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Anatomie-du-sein.

[6]. Ayse BICAR | Thèse d'exercice | Université de Limoges | 13 juin 2018 19 Licence CC BY-NC-ND 3.0.

[7]. Kamina P. : Anatomie gynécologique et obstétricale. Paris; Maloine; 1984; P459; 469; 471-476; 513.

[8]. Tchou J, Morrow M. Overview of clinical risk assessment. In: Morrow M, Jordan VC, editors. Managing breast cancer risk. Ontario: BC Decker; 2003.

[9]. Missmer S A, Smith-Warner S A, Spiegelman D *et al.* (2002) Meat and dairy food consumption and breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. Int J Epidemiol; 31:48-85.

[10]. Johnson KC, Hu J, Mao Y. Passive and active smoking and breast cancer risk in Canada, 1994-97. The Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Cancer Causes Control 2000 ; 11 : 211-21.

[11]. Washbrook E. Risk factors and epidemiology of Breast cancer. Women Heath Med 2006; 3:1-7.

[12]. Terki. N et col. Incidence annuelle du cancer du sein dans la population Algérienne diagnostiquée au niveau des centres de référence d'anatomopathologie en Algérie. Le fascicule de la santé n°19- Avril 2015.

[13]. Registre du cancer d'Alger. Année 2012.

[14]. Michel P Coleman, Manuela Quaresma, Franco Berrino, Jean-Michel Lutz, Roberta De Angelis & al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD), Lancet Oncology 17 July 2008, DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70179-7.

[15]. Clavel-Chapelon F, and E3N-Epic G. 2002. Differential effects of reproductive factors on the risk of pre- and postmenopausal breast cancer. Results from a large cohort of French women. Br J Cancer 86(5):723-727.

[16]. HSIEH CC, TRICHOPOULOS D, KATSOUYANNI K, et al. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: associations and interactions in an international case-control study. Int J Cancer 1990;46(5): 796 800.

[17]. La Vecchia C, Negri E, Bruzzi I', et al. The role of age at menarche and at menopause on breast cancer risk: combined evidence from four case-control studies. Arm Oncol 1992, 3, 625-629.

[18]. Saglier J, Pommeyrol A, Bouillet T, Hennebicque AS. Cancer du sein. Questions et réponses au quotidien. 2e ed. Paris : Masson, 2003 ; 104-173.

[19]. Zografos GC, Panou M, Panou N. Common risk factors of breast and ovarian cancer: recent review. Int. J. Gynecol. Cancer, 2004; 14: 721-740.

[20]. TRICHOPOULOS D, MACMAHON B, COLE P. Menopause and breast cancer risk. J Natl Cancer Inst 1972;48:605 13.

[21]. Hsieh C, Pavia M, Lambe M, Lan SJ, Colditz GA, Ekbom A, Adami HO, Trichopoulos D, Willett WC (1994) Dual effect of parity on breast cancer risk. Eur J Cancer 30A: 969-973.

[22]. C. Jamin. Effets des facteurs de reproduction sur le risque de cancer du sein : revoir les croyances Effects of reproductive factors on breast cancer risk: a change of outlook; La Lettre du Gynécologue • n° 363 - juin 2011: p20-24.

[23]. Mousseau M, Garnier C. Cancer du sein: épidémiologie, bilan d'extension, modalités thérapeutiques. Med. Nucl, 2002 ; 26 : 7-21.

[24]. MACMAHON B, COLE P, LIN TM, ET AL. Age at first birth and breast cancer risk. Bull World Health Organ 1970;43(2):209 21.

[25]. LEE SH, AKUETE K, FULTON J, ET AL. An increased risk of breast cancer after delayed first parity. Am J Surg 2003;186(4):409 12.

[26]. NAGATA C, HU YH, SHIMIZU H. Effects of menstrual and reproductive factors on the risk of breast cancer: meta-analysis of the case-control studies in Japan. Jpn J Cancer Res 1995;86(10):910 5.

[27]. YANG XR, CHANG-CLAUDE J, GOOD EL, ET AL. Associations of breast cancer risk factors with tumor subtypes: a pooled analysis from the Breast Cancer Association Consortium studies. J Natl Cancer Inst 2011;103(3):250 63.

[28]. MA H, BERNSTEIN L, PIKE MC, ET AL. Reproductive factors and breast cancer risk according to joint estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis of epidemiological studies. Breast Cancer Res 2006;8(4):R43.

[29]. MacMahon B, Cole P, Lin TM, et al. Age at first birth and breast cancer risk. Bull.

[30]. Henderson B.E., Paganini-Hill A., Ross R.K. Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy Arch Intern Med 1991 et 75-78, 151.

[31]. Centre international de recherche sur le cancer, OMS, communiqué de presse N°263.

[32]. Ries LAG, Eisner MP, et al. editors: SEER Cancer Statistics Review, 1975–2001 2004 [http://seer.cancer.gov/csr/ 1975_2001/]. Bethesda, MD: National Cancer Institute Last accessed 29 April 2005.

[33]. Vulgaris médical.dictionnaire, *« Définition de cancérogenèse »* disponible sur

https://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/cancerogenese.

[34]. CANCEROGENESE ET NOTION D'EPIDEMIOLOGIE, Dr Fernando Bazan Oncologue Médical.

[35]. VARGO-GOgola.T., Rosen, GM , Modeling breast cancer: one size does not fit all. Natrev cancer, 2007, 7: p. 659-672.

[36]. Hourioux, C. Oncogènes et Anti-oncogènes, 25 Octobre 2010.

[37]. Fidler, I. J. The pathogenesis of cancer metastasis: the "seed and soil" hypothesis revisited. *Nat.Rev. Cancer* **3,** 1Ŕ6 (2003).

[38]. Talmadge, J. E. & Fidler, I. J. AACR centennial series: the biology of cancer metastasis: historical perspective. *Cancer Res.* **70,** 5649Ŕ69 (2010).

[39]. Experts Ooreka., « Stades du cancer du sein » disponible https://cancer-dusein. ooreka.fr/comprendre/stades-cancer-sein 2018.

[40]. Société canadienne du cancer disponible surhttp://www.cbcf.org/frfr/central/AboutBreastCancerMain/Diagnosis/Pages/StagingGrading.as 2018.

[41]. « Classification TNM du cancer du sein » inspiré du document : Classification TNM du cancer du sein, 7e Edition 2010, et stade UICC disponible sur le lien suivant http://www.canceraquitaine.org/sites/default/files/documents/INFOS-PRO/surveillancesein/ kit/base-documentaire/TNM.pdf 2018.

[42]. Société canadienne du cancer, « Les différents grades du cancer du sein », disponible

http://www.cbcf.org/frfr/central/AboutBreastCancerMain/Diagnosis/Pages/StagingGrading.as 2018.

[43]. Dr Fernando Bazan., Oncologue médical au CHRU Besançon, disponible

http://www.oncolie.fr/wp-content/uploads/2014/01/1-BAZAN-Fernando-CANCEROGENESEEPIDEMIO- 2014.pdf 2018.

[44]. http://www.essentielles.net/article-cancer-du-sein-les-facteurs-pronostiques-104687382.html.

[45]. CA 15-3. American Association for Clinical Chemistry. (2011, March 22). Lab Tests Online.

[46]. American Association for Clinical Chemistry. (2013). Lab Tests Online: CA 15-3. Extrait de: https://labtestsonline.org/understanding/analytes/ca15-3/tab/glance/.

[47]. Fischbach F, Dunning MB. (2015). Manual of Laboratory and Diagnostic Tests. (9th Édition). Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.

[48]. Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie Présentée et soutenue publiquement le 13 juin 2018 Par Ayse BICARé « Le cancer du sein chez la jeune femme et sa prise en Charge »

[49]. INCA (Institut national du cancer), *« Mammographie »*, disponible sur http://www.ecancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic /Mammographiez.

[50]. SAGLIER J., GLIGOROV J., « chapitre 2 : les traitements » dans « Cancers du sein, nouveaux traitements, nouveaux médicaments », Col. Odile Jacob.

[51]. « Déformation après segmentectomie » disponible sur http://beautifulabc.com/files/attachments/.80/fig117%20(1).

[52]. SAGLIER J., GLIGOROV J., « chapitre 2 : les traitements » dans « Cancers du sein, nouveaux traitements, nouveaux médicaments », Col. Odile Jacob.

[54]. « La chirurgie mammaire conservatrice » disponible surhttps://www.cancer.ca/~/media/CCE/239/14d38eff41d09672bab11a6676f556d7.png .

[55]. « La mastectomie simple » disponible sur

https://www.cancer.gov/images/cdr/live/CDR415522-750.jpg.

[56]. « La mastectomie radicale modifiée » disponible sur

https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment/surgery-for-breastcancer/

mastectomy/_jcr_content/par/image.img.gif/1499806805463.gif.

[57]. Pham T., Roth S., Kong J., Guerra G., Narasimhan V., Pereira L., Desai J., Heriot A, Ramsay R., An Update on Immunotherapy for Solid Tumors: A Review Article-Translational Research and Biomarkers, Annals of SURGICAL ONCOLOGY (2018).

[58]. « Retrait du ganglion sentinelle par la méthode isotopique », tiré de « Déroulement d'une scintigraphie des ganglions sentinelles » de pic- santé, publié le 18/08/2012, disponible sur http://www.pic-sante.com/medecine-nucleaire/deroulement-dunescinthigraphie- des-ganglions-sentinelles.

[59]. « Les différentes étapes de retrait du ganglion sentinelle », tiré de « le cer », la chirurgie gynécologique et mammaire de Charente rédigé par le Dr. D'HALLUIN G., le 08/07/2012, mise à jour le 22/11/2013 disponible sur http://www.chirurgie-gynecologie.fr/page-chir-sein/ganglion-sentinelle.html.

[61]. ALLIOUA Fakia, DELLAL Khaldia, Pr. Oudai, Cancer du Sein, Mémoire de fin d'études, CHU Khelil Amrane, Béjaia, Faculté de Médecine de Béjaia, 2014, p64,131 pages.

[62]. EBCTCG. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* **365,** 1687Ŕ717 (2005).

[63]. Bensouda, Y. *et al.* [Predictive factors of response to anthracyclines neoadjuvant chemotherapy in breast cancer]. *Gynécologie, Obs. Fertil.* **39,** 81Ŕ6 (2011).

[64]. Hortobàgyi GN. Anthracyclines in the treatment of cancer. Drugs. 1997 ; 54(suppl.4).

[65]. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L.Anthracyclines:molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. Pharmacol Rev 2004;56:185-229.

[66]. Von Minckwitz, G. et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPARDUO study of the German Breast Group. J. Clin. Oncol. **23,** 2676Ŕ85 (2005).

[67]. Manuel de prise en charge du cancer du sein, à l'usage des personnel médicaux, Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière – Direction de la Prévention, Algérie, 2015.

[68]. Livi L, Meattini I, Saieva C, Borghesi S, Scotti V, Petrucci A et al. The impact of young age on breast cancer outcome Eur J Surg Oncol 2010 ; 36:639-45.

[69]. Merviel P, Jouvance O, Naepels P, Fauvet R, Cabry-goubet R, Gagneur O, et al. Existe-t-il encore des facteurs de risque de survenue d'un cancer du sein ? Gynécol Obstét Fertil 2011 ; 39:486–490.

[70]. Cancer du sein : Les recommandations de bonnes pratiques. Albayane Maroc, 21/04/2009.

[71]. Yeo W, Lee HM, Chan A, Chan EY, Chan MC, Chan KW, et al Risk factors and natural history of breast cancer in younger Chinese womenWorld J Clin Oncol 2014 ; 5:1097-1106.

[72]. Bouzid N, Lahmar R, Tebra S, Bouaouina N. Cancer du sein chez la femme jeune de moins de 35 ans en Tunisie : étude rétrospective àpropos de 124 cas Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2013 ; 41:356–360.

[73]. Guendouz H, Chetibi W, Abdelouahab A, Bendib A. Cancer du sein de la femme de moins de 35 ans : étude rétrospective à propos de 612 cas La Lettre du Sénologue n° 52 - avril-mai-juin 2011.

[74]. Boufettal H, Noun M, Samouh N.Cancer du sein chez la femme jeune au MarocCancer/Radiothérapie 2010 ; 14:698–70313.KOLLIAS J, EISTON CW, ELLIS IO, ROBERTSON JF et al.

[75]. MBAREK, ADOUBI, COULIBALY J., DIDO KOUKOU and al. Profil épidémiologique des adénocarcinomes du sein du sein chez la femme jeune de 40 ans en milieu ivoirien. Méd Afr Noire 2005 ; 52, 3 : 178-80.

[76]. FOXCORT, EVANS E.B and PORTER A.J. The diagnosis of breast cancer in women younger than 40.The breast 2004; 13 [4]: 297-306.

[77]. Elmore JG, Armstrong K, Lehman CD, Fletcher SW. Screening for breast cancerJAMA 2005; 293(10):1245–56.

[78]. Kuhl CK, Scharding S, Leutner CC et al Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging forsurveillance of women at high familial risk for breast cancerJournal of oncol 2005; 23:8469-76.

[79]. Boetes C, Strijk SP,Holland R et al. False-negatives MR imaging of malignant breast tumors.Eur radiol 1997;7:1231-34.

[80]. Drew P, et al Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast is superiorto triple assessment for the pré-operative detection of multifocal breast cancer.

[81]. Howe et al.,1990; Terry et al., 2002; Pala et al., 2009; Catsburg et al., 2015.

[82]. "Cigarette smoking and breast cancer risk : update of a prospective cohort study", décembre 2006, Cui Y, Miller AB, Rohan TE.

[83]. London et al., 1989; Braga et al., 1996; Luo et al., 2011; Dossus et al., 2014; Jones et al., 2017.

[84]. Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, van den Brandt PA, Folsom AR, Goldbohm RA, et al. Non-dietary factors as risk factors for breast cancer, and as effect modifiers of the association of fat intake and risk of breast cancer. Cancer Causes Control 1997;8:49–56.

[85]. Kelsey JL, Bernstein L. Epidemiology and prevention of breast cancer. Annu Rev Public Health 1996;17:47–67. Fin de la discussion Écrivez un message.

[86]. Colditz GA, Rosner B, Speizer F. Risk factors for breast cancer according to family history of breast cancer. J Natl Cancer Inst 1996;88:365–71.

[87]. London et al., 1989; Braga et al., 1996; Luo et al., 2011; Dossus et al., 2014; Jones et al., 2017.

[88]. Kelsey JL, Bernstein L. Epidemiology and prevention of breast cancer. Annu Rev Public Health 1996;17:47–67. Fin de la discussion Écrivez un message.

[89]. Kvale G, Heuch I. Menstrual factors and breast cancer risk. Cancer1988;62:1625– 31.

[90]. Colditz GA, Rosner B, Speizer F. Risk factors for breast cancer according to family history of breast cancer. J Natl Cancer Inst 1996;88:365–71.

[91]. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer.: Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Lancet 1997, 350: 1047- 1059.

[92]. Clavel-Chapelon F: Evolution of age at menarche and at onset of regular cycling in a large cohort of French women. Hum Reprod 2002, 17: 228-232.

[93]. Titus-Ernstoff L, Longnecker MP, Newcomb PA, Dain B, Greenberg ER, Mittendorf R et al.: Menstrual factors in relation to breast cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1998, 7: 783-789.

[94]. Nkondjock .A et Ghadirian P. facteurs de risque du cancer du sein 2005 medecine/ science-Inserm/SRMS.

[95]. Zografos GC, Panou M, Panou N. Common risk factors of breast and ovarian cancer: recent review. Int. J. Gynecol. Cancer, 2004; 14: 721-740.

[96]. C. Jamin. Effets des facteurs de reproduction sur le risque de cancer du sein : revoir les croyances Effects of reproductive factors on breast cancer risk: a change of outlook; La Lettre du Gynécologue • n° 363 - juin 2011: p20-24.

[97]. Ewertz M, Duffy² SW, Adami HO, Kva¨le G, Lund E, Meirik O, et al. Age at first birth, parity and risk of breast cancer: a meta-analysis of 8 studies from Nordic countries Int J Cancer 1990 ; 46:597–603.

[98]. Obstet, Kennedy KI. Effects of breastfeeding on women's health. Int J Gynaecol et S11-2., 47: 1994.

[99]. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1700732.

[100]. TRUONG P-T, LEE J, KADER H-A, SPEERS C-H, OLIVOTTO I-A. Locoregional recurrence risks in elderly breast cancer patients treated with mastectomy without adjuvant radiotherapy. European journal of cancer 2005;41 :1267-77.

[101]. CHAPGAR A-B, MCMASTERS K-M, MARTIN R-C, THOENE C, NURKO J-Y, EDWARDS M-J, et al Determinants of early distant metastatic disease in elderly patients with breast cancer The American journal of surgery 2006;192:317-21.

[102]. DJORDJEVIC N, KARANIKOLIC A, PESIC M. Breast cancer in elderly women Archives of gerontology and geriatrics 2004 ;39:291-9.

[103]. LEE J-C, TRUONG P-T, KADER H-A, SPEERS C-H, OLIVOTTO I-A. Postmastectomy radiotherapy reduces locoregional recurrence in elderly women with high risk breast cancer. Clinical oncology 2005 ; 17 :623-9.

[104]. Balleyguier C, Thomassin-Naggara I. BI-RADS 2013 en mammographie : petit guide des nouveautés Imagerie de la Femme 2015 ; 25:1-7.

[105]. FOXCORT, EVANS E.B and PORTER A.J. The diagnosis of breast cancer in women younger than 40.The breast 2004;13 [4]: 297-306.

[106]. BUCHBERGER W, NIEHOFF A, OBRIST P et al. Clinically and mammographically occult breast lesions: detection and classification with high resolution sonography. Ultrasound CT MR 2000 21 [4]: 325-36.

[107]. TREILLEUX I, BREMOND A. Pronostic des cancers du sein. Encycl Méd Chir, gynécologie, 865-F-20, 2002, 7p.

[108]. Desiris K, Dragoumis D, Assimaki A, Tsiftsoglou A, Lukes ST. Very Young Women (<35 Years) with Primary Breast Cancer. Single Institution Retrospective Analysis Eur J Cancer 2012 ; 48-55.

[109]. Kothari AS, Fentiman IS. Breast cancer in young women Int J Clin Pract 2002 ; 56:184-7

[110]. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer.GLOBOCAN 2008 (IARC) Section of Cancer Information .26/1/2012.

[111]. MOISE NAMER, HERY M, SERIN D, SPIELMANN M. Cancer du sein. Compte-rendu du cours supérieur francophone de cancérologie(Saint-Paul de-Vence, 16-18 janvier 2003) Springer Verlag – ISBN 2003 : 2-287-006648.

[112]. VANLEMMENS L, HEBBAR M, PEYRAT JP. Age as a prognostic factor in breast cancer. Anticancer Res 1998; 18 (3B) : 1891-6.

[113]. SMITH RA. Breast cancer screening among women younger than age 50: a current assessment of the issues. CA Cancer J Clin 2000; 50 [5]: 312-36.

[114]. CAJDOS C, TARTTER PI, BLEIWESS IJ, BODIAN C, BROWER.Stage 0 to stage III breast in young women.J Am College Surgey 2000; 190 (5): 523-9.

[115]. ARRIAGADA, CONTESSO G, ROCHARD F, SPIELMANN. Predictive factors for local recurrence in 206 patients with surgically resected small breast cancer. Ann Oncol 2002; 13: 1404-13.

[116]. COHEN SOLALLENIR. Ductal carcinoma in situ of the breasts results of conservative and radical treatment in 716 patients.Eur J Cancer 2001; 37 [18]: 2365-72.

[117]. Slamon et al., 1987; Kallioniemi et al., 1991; Press et al., 1997; Ross and Fletcher 1998.

[118]. MOISE NAMER, HERY M, SERIN D, SPIELMANN M. Cancer du sein. Compte-rendu du cours supérieur francophone de cancérologie(Saint-Paul-de-Vence, 16-18 janvier 2003) Springer Verlag – ISBN 2003 : 2-287-00664-8.

[119]. Penault-Llorca F. et coll, Ann pathol. 2002;22:150-157.

[120]. Slamon et al., 2001; Penault-Llorca et al., 2003; Yin et al., 2011; Guiu et al., 2013

[121]. Provencher L, Diorio C, Hogue JC, Doyle C, Jacob S. Does breast cancer tumor size really matter that much? The Breast, October 2012 ; 21:682-685.

[122]. Anders C. K, Johnson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A. Breast Cancer Before Age 40 Years. Seminars in Oncology 2009 ;36 :237–249.

[123]. Belaid A, Kanoun S, Kallel A, Ghorbel I, Azoury F, Heymann S, et al. Breast cancer with axillary lymph node involvement. Can Radiother 2010 ; 14:136-46.

[124]. CAJDOS C, TARTTER PI, BLEIWESS IJ, BODIAN C, BROWER. Stage 0 to stage III breast in young women.J Am College Surgey 2000; 190 (5): 523-9.

[125]. BAKKALI, MARCHAL C, LESUR A, VERHAEGHE. Le cancer du sein chez la femme de 30 ans et moins.Cancer Radiothérapie 2003 ; 7, 3 : 153-9.

[126]. MORGAN A, OSBORN GD, E-SAIFY W, VAUGHAN WILLIAMS E.Young women with breast cancer, clinical, histopathological and prognostic considerations.Williams RJL Royal Glamorgan Hospital March 2004.

[127]. Molinié F, Daubisse-Marliac L, Delafosse P, Tretarre B. Epidémiologie du cancer du sein de la femme jeune 32es Journées de la SFSPM, Strasbourg, novembre 2010.

[128]. Cox M, Gilliand R, Odling Smee GW et al. An evaluation of radionuclide scanning and liver ultrasonography for staging breast cancer. Austr NZ J Surg 1992;32:550-5.

[129]. Al-Husaini H, Amir E, Fitzgerald B, Wrighty F. Prevalence of Overt Metastases in Locally Advanced Breast. Cancer Clin Oncol 2008; 20: 340-4.

[130]. Myers RE, Johnston M, Pritchard K, Levine M, Oliver T. Breast Cancer Disease Site Group of the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative. Baseline staging tests in primary breast cancer: a practice guideline. Can Med Assoc J 2001;164:1439-44.

[131]. Alberini JL, Lerebours F, Wartski M, Fourme E, Le Stanc E, Gontier E, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) imaging in the staging and prognosis of inflammatory breast cancer. Can- cer 2009;115(21):5038—47.

[132]. Koizumi M, Yoshimoto M, Kasumi F, Ogata E. What do breast cancer patients benefit from staging bone scintigraphy? Jpn J Clin Oncol 2001;31:263–9.

[133]. Société canadienne du cancer. « Scintigraphie osseuse » disponible surhttp://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/tests-andprocedures/bone-scan/?region=qc**.**

[134]. Selz J, Stevens D, Jouanneau L, Labib A, Le Scodan R. Valeur pronostique des sous-types moléculaires et du Ki67 pour les cancers du sein indemnes d'envahissement ganglionnaire après mastectomie : expérience de l'institut Curie–hôpital René-Huguenin et revue de la littérature Cancer/Radiothérapie 2014 ; 18:35–46.

[135]. Niikura N, Masuda S, Kumaki N, Xiaoyan T, Terada M, Terao M, et al. Prognostic Significance of the Ki67 Scoring Categories in Breast Cancer Subgroups Clinical Breast Cancer 2014 ; 14:323-329.

[136]. Stuart-Harris R, Caldas C, Pinder SE, Pharoah P. Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systemic review and metaanalysis Of 85 studies in 32,825 patients Breast 2008 ; 17:323–34.

[137]. Vasseur F, Baranzelli MC, Fournier C, Bonneterre J. Ki67 chez les patientes jeunes pre´ sentant un cancer du sein Obstétrique & Fertilité 2013 ; 41:16-19.

[138]. MA C-D, ZHOU Q, NIE X-Q, LIU G-Y, DI G-H, WU J, et al. Breast cancer in Chinese elderly women: Pathological and clinical characteristics and factors influencing treatment patterns. Critical reviews of oncology/hematology 2009;71:258-65.

[139]. meilleure (Penault-Llorca et al., 2009; Luporsi et al., 2012.

[140]. FOO CS, SU D, CHONG CK, TAY KH, LOW SC. Breast cancer in young Asian women: study on survival. ANZ J Surg 2005; 75[7] :566-72.

[141]. Riedinger JM. Intérêt des marqueurs tumoraux : quelle place pour l'ACE et le CA 15-3 ? Médecine Nucléaire 2010 ; 34:44-51.

[142]. Schuurman JJ, Bong SB, Einarsson R. Determination of serum tumor markers TPS and CA 15-3 during monitoring of treatment in metastatic breast cancer patients. Anticancer Res, 1996 ; 16:2169–72.

[143]. Blijlevens NM, Oosterhuis WP, Oosten HR, Mulder NH. Clinical value of TPS, CEA and CA 15-3 in breast cancer patients. Anticancer Res, 1995 ; 15:2711–6.

[144]. Bonfrer JM. Working group on tumor marker criteria (WGTMC). Tumor Biol, 1990.

[145]. Anaes. Le cancer du sein. recommandations pour la pratique clinique, 1998.

[146]. ASCO (American society of clinical oncology). Clinical practice guide- lines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. J Clin Oncol, 1996 ; 14:2843–77.

[147]. EGTM (European group on tumor markers). Tumor markers in breast cancer-egtm recommendations. Anticancer Res, 1999 ; 19:2803–5.

[148]. Martoni A, Zamagni C, Bellanova B, Zanichelli L, Vecchi F, Cacciari N et al. CEA, MCA, CA 15-3 and CA 549 and their combinations in expressing and monitoring metastatic breast cancer. A prospective comparative study. Eur J Cancer, 1995 ; 31:1615–21.

[149]. Pichon MF, Moulin G, Pallud C, pecking A, Floiras JL. Serum bFGF and CA 15-3 in the monitoring of breast cancer patients. Anticancer Res, 2000 ; 20:1189–94.

[150]. Molina R, Barak V, Dalen A, Duffy MJ, Einarsson R, Gion M et al. Tumor markers in breast cancer. Tumour Biol, 2005 ; 26:281–93.

[151]. Kataja VV, Colleoni M, Bergh J. ESMO guidelines task force. ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). Ann Onco, 2005 ; 16:10–2.

[152]. Pestalozzi B, Castiglione M. ESMO Guidelines Working Group. Primary breast cancer. ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol, 2008 ; 19:7–10.

[153]. Mathelin C, Gairard B, Hoehl C, Riedinger JM. Source: XXV ème Colloque National des biologistes des hôpitaux Colmar, 4 au 8 octobre. (Strasbourg) et IXème Congrès international sur les traitements anticancéreux, (Dijon) 1999.

[154]. MIGNOTTE H, BREMOND A. Cancers du sein opérables : notions générales sur les techniques chirurgicales.Encyclopédie Méd Chir 1998 ; 871-A-20 ; 4p.

[155]. DORIDOT, KRISHNA D, CLOUGH. Cancers du sein: épidémiologie, anatomie pathologique, dépistage, diagnostic, évolution, principes du traitement.Rev Prat 2001 : 51.

[156]. UZAN S, GAUDET R. Cancers du sein, anatomopathologie, dépistage, diagnostic, évolution, principes du traitement. Rev Prat 1998; 48.

[157]. V AN DE VELDE, V AN SPRUNDEL, V AN DER HAGE, V AN DE VIVJER. Mastectomy: the prefered treatment in young women ?Cancer Institute Department of Pathology, Amsterdam, the Nederlands, March 2004.

[158]. COULOMBE G, TYLDESLEY S, SPEERS C AND PALTIEL C. Is Mastectomy Superior to Breast-Conserving Treatment for Young Women? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 67, 5: 1282-90.

[159]. DURAND JC, FOURQUET A. La théorie et la pratique du traitement locorégional du cancer du sein. Pathol Biol 1991 ; 39 [9] : 840.

[160]. STAUB G, FITOUSSI A, FALCOU M.C and SALMON R.J. Résultats carcinologiques et esthétiques du traitement du cancer du sein par plastie mammaire. 298 cas. Ann Chir Plast Esthét 2008 ; 53, 2 : 124-34.

[161]. RAMBERT P, LASRY S, HENNEBELLE F, DES GUETZ G. Local recurrence after conservative therapy of breast cancer: risk factors, site of recurrence, evolution. Bull Cancer 1994; 81 [7]: 616-24.

[162]. EL KHUIZEN PH, VAN DE VIVJER, HERMANS. Local recurrence after breast conserving therapy for invasive breast cancer: high incidence in young patients and association with poorer survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 40 [4] : 859-67.

[163]. MOURET-REYNIER MA, ABRIAL C,et al. Indications, contre-indications, résultats attendus et choix de la chimiothérapie néoadjuvante du cancer du sein opérable. Bull Cancer 2006 ; 93 (11) : 1121-9.

[164]. Minckwitz G von, Untch M, Blohmer J-U, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and Impact of Pathologic Complete Response on Prognosis After Neoadjuvant Chemotherapy in Various Intrinsic Breast Cancer Subtypes. J Clin Oncol. 2012;30:1796–804.

[165]. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Patho- Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Patho.

[166]. Bayraktar S, Gonzalez-Angulo AM, Lei X, Buzdar AU, Valero V, Melhem-Bertrandt A, et al. Efficacy of neoadjuvant therapy with trastuzumab concurrent with anthracy- cline- and nonanthracycline-based regi- mens for HER2-positive breast cancer. Cancer 2012;118:2385–93.

[167]. Pierga J-Y, Delaloge S, Espié M, Brain E, Sigal-Zafrani B, Mathieu M-C, et al. A multicenter randomized phase II study of sequential epirubicin/cyclophosphamide followed by docetaxel with or without celecoxib or trastuzumab according to HER2 status, as primary

chemotherapy for localized invasive breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat 2010;122:429–37.

[168]. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal anti- body against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med 2001;344:783–92.

[169]. Bozovic-Spasojevic I, Azim HA Jr, Paes- mans M, Suter T, Piccart MJ, de Azambuja E. Neoadjuvant anthracycline and trastuzu- mab for breast cancer: is concurrent treat- ment safe? Lancet Oncol 2011;12:209–11.

[170]. Mitnick JS, Gianutsos R, Pollack AH, Susman M.,Baskin BL, Ko WD et al. Tubular carcinoma of the breast : sensitivity of diagnostic techniques and correlationwith histopathology. Am J Roentgenol 1999 ; 172 : 319-23.

[171]. Goldstein NS, Kestin LL, Vicini FA. Refined morphologic criteria for tubular carcinoma to retain its favorable outcome status in contemporary breast carcinoma patients. Am J Clin Pathol 2004 ; 122(5):728-739.

[172]. Oakley GJ, III, Tubbs RR, Crowe J, Sebek B, Budd GT, Patrick RJ et al. HER-2 amplification in tubular carcinoma of the breast. Am J Clin Pathol 2006 ;126(1):55-58.Imagerie.

[173]. Ferguson T, Wilcken N, Vagg R, Ghersi D, Nowak AK. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2007 ; (4):CD004421.

[174]. EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival : an overview of the randomised trials. Lancet 2005 ; 365 : 1687-717.

[175]. DE LAURENTIIS M, CANCELLO G, ET AL. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer : a meta-analysis of randomized trials.J Clin Oncol 2008 ; 26 : 44-53.

[176]. Romond EH, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005;353:1673—84.

[177]. Costa RB, et al. Efficacy and cardiac safety of adjuvant trastuzumab-based chemotherapy regimens for HER2-positive early breast cancer. Ann Oncol 2010.

[178]. LES TRAITEMENTS DES CANCERS DU SEIN, L'Institut national du cancer (INCa) est l'agence d'expertise sanitaire et scientifique en cancérologie chargée de coordonner la lutte contre les cancers en France.